СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ганджа І.М., Коваленко В.М., Лисенко Г.І. та ін. Ревматологія. – К: Здоров'я, 1996. – С.34-36.
2. Клиническая ревматология (руководство для практических врачей) / Под ред. В.И.Мазурова. – СПб: ООО Изд-во «Фолиант», 2001. – С.21-23.
3. Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб (під ред. В.М.Коваленка, Н.М.Шуби).-Київ, 2004.- 156 с.
4. Ревматические болезни (руководство для врачей) / Под ред. В.А.Насоновой, Н.В.Бунчука. – М: Медицина, 1997. – С.17-20.
5. Синяченко О.В., Баринов Э.Ф. Подагра. – Донецк: Изд-во Донецк. мед. университет, 1994. – С.9-13.
6. Deutsche Gessellschaft fur Reumatology. Qualitatssicherung in der Rheumatology.Teil I.Diagnostik: 3.8.2, 1995. – 256 P.

УДК 616.72 – 002.78 – 08

ПРИМЕНЕНИЕ ПЛАЗМАФЕРЕЗА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПОДАГРЫ И РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Ждан В.Н., Гурина Л.И., Бабанина М.Ю., Крачек А.А., Бондаренко В.М., Дижевский И.В.

Резюме. У 10 больных с ревматоидным и подагрическим артритом проводилась комплексная терапия с применением плазмафереза. Эффективность терапии оценивали по данным клинического и лабораторного исследования. Для оценки клеточного звена иммунитета определяли субпопуляции лимфоцитов методом непрямой иммунофлуоресценции. Установлено, что использование плазмафереза в комплексном лечении этих заболеваний улучшает показатели клеточного иммунитета и способствует нормализации функциональной активности суставов.

Ключевые слова: эфферентная терапия, ревматоидный артрит, подагра, плазмаферез.

UDC 616.72 – 002.78 – 08

USE OF PLASMAFEREZ IN THE COMPLEX TREATMENT PATIENTS WITH RHEUMATOID AND PODAGRIC ARTHRITIS

Ghdan V., Gurina L., Babanina M., Krachek A., Bondarenko V., Dighevcky I.

Summary. 10 patients with rheumatoid and podagric arthritis was carried out a complex therapeutics with participation of plasmaferez. It is settled that the use of plasmaferez in the complex treatment of these deseases improves cellular immunitive status, providing the quality of life. It is set that the use of plasmaferez in complex treatment of these diseases improves the indexes of cellular immunity and is instrumental in normalization of functional activity of joints.

Key words: efferent therapy, rheumatoid and podagric arthritis, plasmaferez.

Стаття надійшла 15.02.2006 р.

УДК 616.12-008.331.1-085.225:616.61-002

И.П.Кайдашев, М.С.Расин, О.А.Борзых, В.Н.Васильев, Н.Д.Герасименко, Н.И.Дегтярь, И.А.Нерух., А.В.Петрушов, А.М. Расин, К.М.Расин, Л.Г.Савченко, О.А.Шлыкова, Л.И.Якимишина

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ

Украинская медицинская стоматологическая академия (г. Полтава)

Вступление. Человечество стоит перед революцией в биологии и медицине, связанной с завершением изучения генома человека. Важное значение имеет факт отличий между одними и теми же генами у разных людей, связанный с мутациями одной или нескольких нуклеотидных пар. Это получило название полиморфизма генов[1]. Наиболее сложно решается вопрос с заболеваниями, имеющими полигенную природу, к которым относятся наиболее важные враги современного человечества: артериальная гипертония, атеросклероз, сахарный диабет и ряд других. В изучении генетики этих заболеваний пока приходится идти методом сравнения у здоровых и больных доли отдельных полиморфных вариантов тех генов, продукты которых играют определенную роль в патофизиологии изучаемой болезни. Такие полиморфные гены называются «генами-кандидатами» [1]. Патофизиология артериальной гипертонии (АГ) выделила, на сегодня, в качестве основных звеньев развития этой патологии систему ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС) и симпато-адреналовую. В этих системах действуют наиболее важные белковые факторы, полиморфные гены которых могут рассматриваться, как гены-кандидаты. В первую очередь, сюда относятся гены ангиотензиногена, ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и рецепторов ангиотензина II 1 типа (АТ2Р) [2]. Известно, что гипертоническая болезнь (ГБ), составляющая 95% всех артериальных гипертоний, в 70-80% случаев связана с развитием метаболического синдрома (МС). В генезе этого заболевания в последние годы наиболее важным фактором

© И.П.Кайдашев, М.С.Расин, О.А.Борзых, В.Н.Васильев, Н.Д.Герасименко, Н.И.Дегтярь, И.А.Нерух., А.В.Петрушов, А.М. Расин, К.М.Расин, Л.Г.Савченко, О.А.Шлыкова, Л.И.Якимишина

Таблица 1.

Распределение частот генотипов и аллелей гена рецептора AT1P в различных популяциях (в %%)

Генотип, аллель	Полтавчане	Москвичи Цит по [2]	Датчане Цит. по [2]	Французы Цит.по [2]	Корейцы [23]
AA	51	66	51	46	66
AC	34	27	42	47	28
CC	15	7,0	7,0	7,0	6,0
A	68	80	72	69	80
C	32	20	40	44	20

считается состояние ядерных транскрипционных факторов: пероксисом пролифератор-активирующих рецепторов – гамма (ППАРγ), которые также имеют полиморфные варианты [2].

Кафедра внутренних болезней на протяжении последних двух лет интенсивно изучает роль полиморфизма генов системы РААС и ППАРγ2 в развитии метаболического синдрома (МС), гипертонической болезни (ГБ) и ее осложнений, а также ренопривной АГ (РПАГ) и хронической обструктивной болезни легких (ХОЗЛ).

Целью исследования является изучение распространения полиморфизма гена AT2P A1166C и полиморфизма ППАРγ2 Про12 Ала у здоровых и больных ГБ и РПАГ, МС, а также у больных МС с явлениями ХОЗЛ.

Изучается также реакция лиц с различными полиморфными вариантами AT2P на его блокатор – кандесартан и реакция полиморфных вариантов ППАРγ на их агонисты: розиглитазон, аторвастатин и ибупрофен.

Объект и методы исследования. До настоящего времени исследовано в клинике внутренних болезней 106 больных ГБ, 56 больных МС, 26 больных МС и ХОЗЛ, а также 40 больных РПАГ. В совместной работе с сотрудниками Института кардиологии им. Н.Д. Стражеско обследован полиморфизм указанных генов у 300 мужчин в возрасте 40-65 лет, жителей Диканьского района Полтавской области, среди которых оказалось 44% лиц с МС (по классификации Американского общества эндокринологов) [8]. Для выявления МС всем обследованным определялось артериальное давление методом Короткова (АД), содержание общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), а также вычислялся индекс массы тела (ИМТ) по данным роста и массы тела. МС устанавливался на основании наличия ИМТ > 25 и АГ (АД>139,89 мм рт. ст.) в сочетании с любыми двумя отклонениями в липидном обмене: ХС > 5,2 Ммоль/л. ТГ > 1,5 г/л. ХС-ЛПВП < 1,9 Ммоль/л.

Для определения генотипа брали 2 мл крови из локтевой вены. В качестве стабилизатора использовали гепарин. ДНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции. Полиморфный участок ДНК амплифицировали с помощью полимеразной цепной реакции на амплификаторе «Терция» (Москва). Полиморфные варианты идентифицировали с помощью дальнейшего рестрикционного анализа. Результаты обработаны статистически с помощью критерия $\chi 2$ с определением достоверности точным методом Фишера [3].

Результаты исследований и их обсуждение. Данные, полученные у 59 лиц без признаков МС, полностью совпали с приведенными **в таблице 1**.

Приведенные данные в таблице 1 указывают на значительную вариабельность частот генотипов и аллелей полиморфного гена A1166C в различных популяциях. Таким образом, подтверждается более высокая частота этой аллели у мужчин Полтавы и тесно примыкающего к ней Диканьского района Полтавской области, что можно считать региональной особенностью, так как в Виннице частота этой аллели около 6% (данные проф. В.Н. Жебеля и сотр.).

Из **таблицы** следует, что у лиц с явлениями МС более часто встречается аллель С и генотип СС гена AT1P, что также совпадает с данными наших предыдущих исследований.

Мы впервые на Украине изучили распределение частот аллелей гена ППАРγ2. В целом, в изученной популяции частота аллели Ала составила 28%, что совпадет со средними показателями для европейской популяции. В то же время в других популяциях отмечаются более низкие частоты этой аллели: 10% – у коренных американцев, 8% – у самоанцев, 4% – у японцев, 3% – у афро-американцев, 2% у наурицианцев, 1% – у китайцев. Европейцы (Caucasian) являются этнической группой с наибольшей частотой данного полиморфизма, достигающей 25%. У лиц с МС отмечается более низкая частота данной аллели – 15%. Полученные результаты указывают на важную роль генотипа в развитии МС, так как доказано, что наличие Ала аллели ППАРγ2 играет протективную роль в развитии сахарного диабета 2 типа (СД 2) [19]/ СД 2 является «конечной точкой» развития инсулинорезистентности (т.е. МС). Таким образом, лица, у которых присутствует 12Ала аллель, теоретически должны быть менее подвержены развитию инсулинорезистентности, что, в целом, подтверждается результатами исследования.

При изучении влияния кандесартана обследовали 106 мужчин 22-59 лет со стойкой артериальной гипертензией (АГ). Средний возраст 48±2 лет. Все больные прошли тщательное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование для исключения симптоматической АГ, которая была диагностирована у 3 обследованных (гломерулонефрит, альдостерома и последствия облучения на ЧАЭС).

Нами также обследованы 30 мужчин в возрасте от 25 до 60 лет (39±5 лет), которые страдали хроническим пиелонефритом с РПАГ и проходили курс лечения на базе 1 городской клинической больницы г. Полтавы. Давность заболевания почек составляла от 3 до 25 лет, длительность АГ – от 3 до 10 лет (6±4 года). Диагноз устанавливали по общепринятым критериям.

Кандесартан (кандесар, фирмы Ranbaxy) назначали в дозе 4-16 мг в сутки, однократно утром в качестве монотерапии или в сочетании с блокатором ß-адренорецепторов бисопрололом в дозе 5-10 мг и/или гипотиазидом 25- 50 мг.

У всех обследованных до лечения определяли исходный уровень АД, частоту пульса, индекс массы тела, холестерин и глюкозу крови стандартными методами.

В целом, по группе больных ГБ, по сравнению со здоровыми лицами, отмечается увеличение вдвое частоты генотипа СС и в 1,5 раза АС и уменьшение почти в 3 раза – генотипа АА ($p < 0,01$). При этом больные с генотипом АА преобладают в группе легкой ГБ. Тяжелая и средней тяжести ГБ почти полностью ассоциируется с генотипами АС и СС. Как следует из приведенных данных, среди больных тяжелой ГБ частота аллели С была вдвое выше, чем в группе ЭГ легкого течения. При этом тяжелая ГБ в 29% случаев развивается у пациентов с генотипом СС.

Как следует из анализа клинических данных, наличие генотипа СС предрасполагает к развитию ГБ в более молодом возрасте, при меньшем индексе массы тела, большей частоте пульса и прямой наследственности, более высоком уровне холестерина и глюкозы крови. В то же время, ГБ у лиц с генотипом АА развивается позже, мало ассоциируется с прямой наследственностью (33% против 66% в группах СС и АС), больше связана с избытком массы тела. У больных этой группы меньше частота пульса, более низкий уровень холестерина и глюкозы крови. Группа с генотипом АС занимает во всех изученных показателях среднее положение между АА и АС, что, на наш взгляд, подтверждает связь обнаруженных тенденций с полиморфизмом АТ1Р.

Таким образом, результаты наших наблюдений у лиц с МС и больных ГБ в трех полиморфных группах по гену АТ1Р свидетельствуют о наличии связи между аллелью С и развитием патофизиологических и патохимических нарушений, свойственных МС. Это, в свою очередь, ведет к более тяжелому клиническому течению ГБ, проявлению ее в более молодом возрасте, развитию тяжелых осложнений. Аналогичные данные имеются в отношении аллели Д полиморфного гена АПФ [1].

Принципиально другие данные получены при изучении распределения частот полиморфных генов АТ1Р у больных реноприпной АГ при хроническом пиелонефрите (**табл.2**).

Согласно полученным данным, выявлена высокая частота аллели А и генотипов АА и АС среди больных на РПАГ. У больных этой группы в отличие от больных ГБ и МС частота аллели А в 2 раза больше, генотип АА – в 1,7 раза реже, а генотип СС – в 3,6 раз реже. Аллель С у больных РПАГ встречается в 1,4 раза чаще, чем у здоровых, Частота аллели А существенно не отличается.

Таким образом, можно сделать вывод, что присутствие аллели С ассоциируется с ГБ, тогда как аллель А чаще встречается у больных с РПАГ. Генотип АА связан с нормотензией, а среди гипертензивных пациентов гетерозиготы АС чаще встречаются у больных на РПАГ.

Таблица 2.

Распределение частот генотипов и аллелей гена АТ1Р у больных РПАГ среди Полтавской популяции

Генотип, аллель	Вся когорта больных (%%) n=30	Возраст (лет)	Возраст возникновения АГ (лет)	Давность заболевания почек (лет)
АА	29,2 (n =9)	41,63±3,5	51,9±4,3	14,7±3,8
АС	66,6 (n=19) *	35,6±2,6	41,9±6,5	25,9 ±4,7 *
СС	4,2 (n=2) **	40,0±5,0	44,3±2,6	36,8±3,47 **
А	93,3 (n=28)	37,42±2,2	49,8±4,2	11,6±1,77
С	70 (n=21) ***	36,22±2,38	41,2±3,4	10,0±1,71

Примечания: **- различия показателей в группах с генотипами АА и АС;*
***- различие показателей в группах с генотипами АС и СС;*
****- различие показателей в группах больных, которые имеют алель А и алель С значимы ($p < 0,05$).*

Таблица 3.

Динамика артериального давления (мм рт.ст.) при лечении больных ГБ с применением кандесартана (КС) в средней дозе 10±2 (4-32 мг) в сутки суммарно в группах

Показатель/Группа, n	АД до лечения	Через 2 недели	Через 1 месяц	Через 3 месяца
АА 8 САД ДАД	200±12 120 ± 8	150±4 90±4	150±4 90±4	138±2 85±2
АС 17 САД ДАД	188±6 114±4	144±4 92±2	144±4 90±2	136±4 82±2
СС 10 САД ДАД	186±10 114±4	154±10 96±4	140±6 92±2	132±6 82±2

Обращает на себя внимание относительно старший возраст возникновения повышенного АД у больных с генотипом АА, чем с генотипом СС. Длительность заболевания почек больше у больных с генотипом СС (в 2,5 раза), в сравнении с генотипом АА.

Следовательно, у больных с генотипом АА гипертензия развилась в более зрелом возрасте с меньшей длительностью заболевания почек, тогда как у больных с генотипом СС заболевание развивается в молодом возрасте на фоне долговременной патологии почек. Определение полиморфизма гена АТ1Р, в частности, варианта А1166С, можно рекомендовать для определения групп риска развития ГБ и МС, дифференциальной диагностики и прогноза развития заболевания.

Нами изучена динамика измененений АД и клинико-лабораторные показатели у больных ГБ и РПАГ при лечении их блокатором АТ1Р кандесартаном (**табл.3**).

КС в наших наблюдениях оказался высокоэффективным антигипертензивным средством, позволяющим в качестве монотерапии или в сочетании с бета-адреноблокаторами (метопролол 25-100 мг) и/или диуретиками (гипотиазид 25 мг) снизить АД у всех пациентов. В группе с генотипом АА с помощью монотерапии КС (16±4 мг) достигнуть конечной точки в течение 3х месяцев наблюдения удалось у 50% больных. У 2х потребовалось добавить метопролол – 100 мг и еще у 2х – метопролол 100 мг и гипотиазид 25 мг.

В группе с генотипом АС и СС позитивный эффект монотерапии КС в меньшей дозировке (8±2)мг отмечался у относительно большего количества пациентов 68%, а у остальных потребовались меньшие дозы метопролола (25-50 мг) и только у 5-ти пациентов необходимо было добавление гипотиазида. При коррекции этих показателей с учетом дозы и индивидуальной величины падения АД, различие между эффектом КС у лиц с аллелью С достигает статистической значимости ($P<0,05$). Побочных действий и осложнений при применении КС мы не наблюдали. Применение кандесартана у больных РПАГ в виде монотерапии позволило достичь целевых значений у всех пациентов с генотипом АС и СС, двое больных с генотипом АА нуждались в комбинированной терапии (добавляли гипотиазид 25 мг /сут. –1 случай, лизиноприл 5 мг/сут. –1 случай). Так же, как при ГБ, кандесартан был более эффективен у больных с генотипами АС и СС, которым была достаточна доза 4-8 мг препарата. Назначение 8-16 мг кандесартана требовали больные с генотипом АА. Все больные хорошо переносили лечение, адекватная коррекция АД достигнута на протяжении 14 дней у 71,6 % больных, на протяжении 4 месяцев – у 92,8% больных. Ухудшение состояния, непереносимость препарата, неэффективность лечения не отмечали ни в одном случае. Полученные данные свидетельствуют о высокой клинической эффективности применения блокатора АТ1Р – кандесартана у больных ГБ и РПАГ и подтверждают целесообразность последующего углубленного изучения полиморфизма гена АТ1Р у больных тубулоинтерстициальными заболеванием почек с целью изучения взаимосвязи течения заболевания и генотипа, подбора эффективного лечения и предотвращения тяжелых осложнений.

Нами также изучено влияние комбинации полиморфных генов А1199С АТ1Р и 12Ала гена ППАРγ у 20 больных МС с «мягкой» АГ в сочетании с ХОЗЛ. У всех больных этой группы имелась аллель А гена АТ1Р, у 16 генотип АС и 4х АА. У 15 из них отмечено наличие аллели 12Ала: у 8ми – генотип Ала12Ала и у 7 – Про12Ала. Только у 5 – генотип Про12Про, тогда как у здоровых лиц имеются обратные соотношения, и частота аллели 12 Ала в европейской популяции не превышает 25% [19]. В настоящее время установлена определенная ассоциация между генотипом СС гена АТ1Р, полиморфным геном АПФ (аллель ДД) с более тяжелым течением АГ, а также связь АТ1Р с бета-адренорецепторами сосудов [1]. Данные, полученные в нашем исследовании, подтверждают наличие связи между тяжестью течения ГБ и наличием аллели С и генотипа СС гена АТ1Р. В то же время сочетание аллели А этого гена и аллели 12Ала гена ППАРγ, по нашим данным, может играть протективную роль и смягчать течение ГБ.

Проведенные нами исследования указывают на возможность использования определения полиморфизма отдельных генов для целей прогнозирования и профилактики заболеваний. Так, из наших наблюдений вытекает, что лица, имеющие аллель С гена АТ2Р и, особенно, генотип СС страдают более тяжелыми формами ГБ. Следовательно, лица с этим генотипом должны быть на более строгом диспансерном контроле. Кандесартан, по нашим наблюдениям, более эффективен у лиц с аллелью С и генотипом СС, чем у лиц с генотипом АА. Особенно неблагоприятным в плане развития МС являются лица с генотипами СС и Про12Про.

Выводы.

1. Среди здоровых жителей Полтавского региона и больных ренопаренхиматозной артериальной гипертонией преобладает аллель А гена рецептора ангиотензина II 1 типа (68% и 93%, соответственно) и генотип АА (51% и 27%). У больных РПАГ генотип АС найден в 67% случаев. У больных ГБ преобладает аллель С (56%) и генотипы АС и СС (53% и 29%).

2. Наличие аллели С гена АТ2Р обусловливает проявление МС и ГБ в более молодом возрасте, наличие тахикардии, более высокий уровень холестерина и глюкозы, а лица с генотипом АА имеют более тяжелое течение РПАГ, аллель 12Ала гена ППАРγ2 оказывает протективное действие на развитие и смягчает течение МС и ГБ.

3. Кандесартан является эффективным гипотензивным средством, как в качестве монотерапии, так и в сочетании с ß-блокаторами и диуретиками,

как при ГБ, так и при РПАГ. Монотерапия кандесартаном более эффективна у лиц, имеющих аллель А.

Перспективы дальнейших исследований. Наши исследования являются лишь первыми попытками определить генотипические особенности лиц, подверженных высокому риску развития ГБ и ее осложнений. Новые технологии, которые позволяют выделять целые области ДНК, имеющие влияние на развитие той или иной патологии позволят не только прогнозировать развитие заболеваний, но и внесут кардинальные изменения в наши представления о патофизиологии этих болезней, так как существующие концепции основаны на анализе всего 3-5% генома человека.

Определение полиморфизма генов АТ2Р, в частности, мутации А1166С, и 12 Ала гена ППАРγ2 можно рекомендовать для определения групп риска развития МС и ГБ, дифференциальной диагностики и прогноза развития заболевания, как при ГБ, так и при РПАГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Минушкина Л.О. Гены эндотелиальных факторов и артериальная гипертония // Рус. мед. сервер. – Новости кардиологии. –11.- 2003.
2. Полиморфизм гена сосудистого рецептора ангиотензина и сердечно-сосудистые заболевания. Чистяков Д.А., Ж.Д. Кабалова, С.Н. Терещенко // Тер. архив.- 2000.-№4.-С. 27-30.
3. Хилл Б.А. Основы медицинской статистики./Перевод с английского. Медгиз, Москва.- 1958.- 306 с.
4. Barroso I, Gurnell M, Crowley VEF. Dominant negative mutations in human PPAR γ are associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension// Nature.-1999. – 402.- P. 880-883.
5. Benson S.; Harrihar A. Pershadsingh; C.I. at al. Identification of Telmisartan as a Unique Angiotensin II Receptor Antagonist With Selective PPAR γ –Modulating Activity // *Hypertension*.-. 2004.- 43.- P. 993.
6. Desvergne B, Wahli W 1999 Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. Endocr Rev.- 20.- P. 649–688.
7. Dierk H. Endemann and Ernesto L. Schiffrin Endothelial Dysfunction // J Am Soc Nephrol.-2004.-15.- P. 1983-1992.
8. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. Endocr Pract. – 2003;9:237-252
9. Engeli, S. et al. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2003.- 35.- P. 807-825.
10. Fonseca VA. Management of diabetes mellitus and insulin resistance in patients with cardiovascular disease // Am J Cardiol.- 2003.-18.-#92(4A).-P. 50J-60J.
11. Graf K, Xi XP, Hsueh WA, Law RE Troglitazone inhibits angiotensin II-induced DNA synthesis and migration in vascular smooth muscle cells.// FEBS Lett.-1997.- 400.- P.119–121.
12. Gurnell M., David B. Savage, V. Krishna K. at al. The Metabolic Syndrome: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ and Its Therapeutic Modulation // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2003.-Vol. 88, №. 6. – P. 2412-2421.
13. Hegele R. and Todd Leff. Unbuckling lipodystrophy from insulin resistance and hypertension // J. Clin. Invest.-2004.- 114.- P.163-165.
14. Itoh H, Doi K, Tanaka T. Hypertension and insulin resistance: role of peroxisome proliferator-activated receptor γ // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.- 1999.- №26.- P.558–560.
15. Nakamura Y, Ohya Y, Onaka U, Fujii K, Abe I, Fujishima M. Inhibitory action of insulin-sensitizing agents on calcium channels in smooth muscle cells from resistance arteries of guinea-pig // Br J Pharmacol. – 1998.- 123.- P.675–682.
16. Pratt R. E.; Victor J. Dzau Genomics and Hypertension. Concepts, Potentials, and Opportunities // Hypertension – 1999.- V.33.- P. 238-247.
17. Satoh H, Tsukamoto K, Hashimoto Y at al. Thiazolidinediones suppress endothelin-1 secretion from bovine vascular endothelial cells: a new possible role of PPAR γ on vascular endothelial function // Biochem. Biophys. Res. Comm. – 1999.- 254.- P.757–763.
18. Savage DB, Tan GD, Acerini CL at al. Human metabolic syndrome resulting from dominant-negative mutations in the nuclear receptor PPAR γ // Diabetes.-2003.-52.- P. 910–917..
19. Stumvoll M., H. Haring The Peroxisome proliferator—activated receptor-[gamma]2 Pro12Ala Polymorphism – Perspectives in Diabetes// Diabetes.- 2002.- № 8.- P. 3-14
20. Sugawara A., Kazuhisa Takeuchi, Akira Uruno at al. Transcriptional Suppression of Type 1 Angiotensin II Receptor Gene Expression by Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-γ in Vascular Smooth Muscle Cells // Endocrinology.-2004.- Vol. 142, № 7.- P. 3125-3134.
21. Tsai Yau-Sheng, Hyo-Jeong Kim, Nobuyuki Takahashi at al. Hypertension and abnormal fat distribution but not insulin resistance in mice with P465L PPAR γ // JCI.- 2004.- 114.- P. 240-249.
22. Walczak R. and Peter Tontonoz PPARadigms and PPARadoxes: expanding roles for PPAR γ in the control of lipid metabolism // Journal of Lipid Research.-2002.- Vol. 43.- P.177-186.
23. Young Mok Yang. Molecular and cytogenetic findings in 46,XX males// Home journal of the Korean society of Medical genetic.- 2003.- V. 2.- No.1. - P. 1-12

УДК 616.12-008.331.1-085.225:616.61-002

ГЕНЕТИЧНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ І АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТОНІЯ

Кайдашев І.П., Расін М.С., Борзих О.А., Васильєв В.Н., Герасименко Н.Д., Дігтяр Н.І., Нерух І.А., Петрушов А.В., Расін А.М., Расін К.М., Савченко Л.Г., Шликова О.А., Якимішина Л.І.

Резюме. У роботі представлені результати вивчення частоти поліморфних генів рецептора ангіотензину 2 першого типу (АТ2Р) А1166С і пероксисом пролифератор-активируючих рецепторів- гамма 2 (ППАРγ2) Про12Ала у здорових осіб Полтавського регіону, хворих з явищами метаболічного синдрому (МС), гіпертонічної хвороби (ГБ) і ренопаренхиматозної гіпертонії у хворих на хронічний пієлонефрит. Встановлено, що серед здорових жителів Полтавського регіону і хворих на ренопаренхиматозну артеріальну гіпертонію переважає алель А гену АТ2Р (68% і 93%, відповідно) і генотип АА (51% і 27%). Наявність алелі С гену АТ2Р обумовлює прояв МС і ГХ в молодшому віці, а особи з генотипом АА мають важчий перебіг РПАГ, тоді як алель 12Ала гену ППАРг2 надає протективну дію відносно перебігу МС і ГХ. Кандесартан є ефективним гіпотензивним засобом, як при ГХ, так і при РПАГ. Монотерапія кандесартаном більш ефективна у осіб, що мають алель А гену АТ2Р.

Ключові слова: поліморфізм генів рецептора ангіотензину 2 першого типу і пероксисом проліфератор-активуючих рецепторів- гамма 2, артеріальна гіпертензія.

UDC 616.12-008.331.1-085.225:616.61-002

GENETIC POLYMORPHISM AND ARTERIAL HYPERTENSION

Kaydashev I.P., Rasin M.S., Borsich O.A., Vasyl'ev V.N., Gerasymenko N.D., Degtyar N.I., Nerukh I.A., Petrushov A.B., Rasin A.M., Rasin K.M., Savchenko L.G., Shlicova O.A., Jakimishina L.I.

Summary. In work are represented the results of study of frequency of polymorphic genes of receptor of angiotensin 2 first types (AT2P) A1166C and peroxisome proliferator-activated receptors – gamma 2 (ППАРγ2) Pro12Ala at the healthy persons of the Poltava region, patients with the phenomena of metabolic syndrome (MS), essential hypertension(GB) and renoparenchymatose hypertension. It is set that among the healthy habitants of the Poltava region and patients with renoparenkhymatose hypertension prevails allele A gene AT2P (68% and 93%, accordingly) and the AA genotype (51% and 27%). The presence of allele C of that gene goes to display MS and GB in more young age. Persons with the AA genotype have more heavy flow RPAG, and then an allele 12Ала gene ППАРγ2 renders protective action on the MS and GB flow. Kandesartan is an effective hypotensive mtdication at GB and at RPAG. Monotherapy of kandesartan is more effective at persons having allele A the gene AT2P.

Key words: Polymorphism of Genes of Receptor of Angiotensine 2 first types and Peroxisome proliferator-activated Receptors- gamma 2, Arterial Hypertension.

Стаття надійшла 10.03.2006 р.

УДК 591.443:616.379-008.64

А.М. Камышный

ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССОВ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ЛИМФОЦИТОВ ТИМУСА И ВЫРАЖЕННОСТИ ИНСУЛИТА У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Запорожский государственный медицинский университет (г. Запорожье)

Вступление. В настоящее время инсулинозависимый сахарный диабет (ИЗСД) 1-го типа определяют как хроническое аутоиммунное заболевание, при котором происходит селективная прогрессирующая деструкция инсулинопродуцирующих β-клеток в панкреатических островках поджелудочной железы [4]. Феноменология механизмов деструкции β-клеток поджелудочной железы широко освещена в литературе последних лет [11,13]. В тоже время, пусковые механизмы аутоиммуноагрессии и причины возникающих нарушений при ИЗСД 1-го типа остаются предметом дискуссии [14]. Вовлечение тимуса в патологический процесс при ИЗСД 1-го типа несомненно. Это следует из самого характера иммунных нарушений с дисфункцией Т-системы иммунитета и подтверждается обнаружением различных патологических изменений тимуса при этом заболевании [8]. Однако главные вопросы остаются нерешенными. В чем сущность патологии тимуса при ИЗСД? Поражение тимуса – причина или следствие аутоиммунного заболевания? Каковы механизмы участия дисфункции тимуса в патогенезе данного заболевания?

Целью исследования явилось изучение влияние экспериментального сахарного диабета (ЭСД) на процессы дифференцировки лимфоцитов тимуса крыс.

Объект и методы исследования. Исследования проведены на 120 самцах крыс линии Вистар массой 230-250 г (возраст 5-6 месяцев). ЭСД моделировали однократным внутрибрюшинным введением стрептозотоцина (SIGMA, США) в дозе 50 мг/кг. Крыс с 3-х недельным ЭСД декапитировали под наркозом, выделяли тимус и поджелудочную железу, которые фиксировали в 70° этаноле с добавлением 0,2% раствора формалина (18 часов) и после стандартной гистологической обработки заливали в парафин. Для оценки процессов дифференцировки лимфоцитов тимуса и выяснения фенотипа лимфоцитов, инфильтрирующих панкреатические островки, определяли интенсивность экспрессии поверхностных антигенов CD4 (маркер Т-хелперов), CD8 (маркер Т-киллеров) и CD134 (OX40) (маркер активированных Т-лимфоцитов). Для этого серийные гистологические срезы толщиной 5 мкм, взятые из различных отделов тимуса и поджелудочной железы, регидрировали и 24 часа инкубировали (T=4°C) с мышиными IgG1 к CD4 и CD8 крысы, конъюгированными с FITC, и с мышиными IgG2 к CD134 крысы (все антитела производства Beckman Coulter, США) [3]. Исследовали субкапсулярную зону коркового вещества и мозговое вещество тимуса, панкреатические островки, изображения которых с помощью видеокамеры COHU-4922 (США) вводили в систему цифрового анализа изображения VIDAS-386 (Kontron Elektronik, Германия). Анализ структуры тимуса и панкреатических островков проводили с помощью оригинального программного обеспечения, разработанного на основе макроязыка программирования VIDAS [1,2]. В дальнейшем гистологические срезы докрашивали гематоксилином-эозином для морфометрического анализа и выявления деструк-

© А.М. Камышный