

Стентирование и клеточные технологии в лечении реноваскулярной гипертензии атеросклеротического генеза

Часть 3. Некоторые генетические, фармакологические и радиоэкологические особенности течения злокачественной реноваскулярной гипертензии

А.Н. Харламов, Я.А. Габинский, Э.К. Бос¹, П.А. Давидович¹, В.С. Веселова

Клинико-диагностический центр “Кардиология”. Екатеринбург, Россия; ¹Медицинский центр Университета Гронинген. Гронинген, Нидерланды

Stenting and cell technologies in the treatment of atherosclerotic renovascular hypertension

Part 3. Some genetic, pharmacological, and radio-ecological features of malignant renovascular hypertension

A.N. Kharlamov, Ya.L. Gabinsky, E.K. Bos¹, P.A. Davidovich¹, V.S. Veselova

Clinical and Diagnostic Center “Cardiology”. Yekaterinburg, Russia; ¹Groningen University Medical Center. Groningen, the Netherlands.

Цель. Оценить эффективность и безопасность медикаментозной терапии, а также генетические, фармакогенетические и радиоэкологические особенности течения злокачественной реноваскулярной гипертензии (РВГ).

Материал и методы. 78 пациентов были рандомизированы в основную (n=26) и плацебо группы (n=52). Первичная комбинированная конечная точка: генетический анализ наличия моногенных заболеваний, хромосомных aberrаций, значения генотипа и распределения аллелей основных полиморфных генов-кандидатов, участвующих в патогенезе артериальной гипертензии (АГ) и атеросклероза; фармакогенетические особенности эффективности гипотипидемической и антигипертензивной медикаментозной терапии; уровень активности гамма-излучающих радионуклидов, инкорпорированных в критических органах.

Результаты. Комбинированная терапия статинами (достижение целевых цифр у 92 % пациентов), фибратами (достижение целевых цифр — 91 % больных) и антагонистами ангиотензина II (достижение целевых цифр — у 95 % пациентов) является высоко эффективной и безопасной для лечения РВГ/ ишемической нефропатии. Генетический анализ указывает на наличие у более чем 30 % исследуемой популяции моногенных заболеваний, нежелательных генотипов полиморфных генов, а также хромосомных aberrаций, участвующих в патогенезе АГ, атеросклероза и метаболического синдрома (МС). Трансплантация стволовых клеток (ТСК) в 7,1 раза увеличила концентрацию клеток-моноклеаров с высокой теломеразной активностью и длинными теломерами. Одной из причин более высокой “вырожденности” генома в 2,7 раза по сравнению с голландской подгруппой является радиоэкологическая неблагоприятная обстановка на Урале. СК могут играть определенную роль декорпорантов радионуклидов — снижение концентрации в среднем в 1,4–2,3 раза. Фармакогенетический анализ показывает наименьшую чувствительность к полиморфизму генов и наибольшую эффективность комбинации флувастатина форте и фенофибрата М на 36 %, а также валсартана на 44 %.

Заключение. Ипользованная медикаментозная терапия является высоко эффективной и безопасной для лечения РВГ/ ишемической нефропатии. Генетический анализ указывает на наличие у более чем 30 % исследуемой популяции моногенных заболеваний, нежелательных генотипов полиморфных генов, а также хромосомных aberrаций, участвующих в патогенезе АГ, атеросклероза и МС.

Ключевые слова: реноваскулярная гипертензия, медикаментозная терапия, фармакогенетика, генетические дефекты, радиоэкология.

Aim. To assess effectiveness and safety of pharmaceutical therapy, as well as genetic, pharmacogenetic, and radio-ecological features of malignant renovascular hypertension (RVH).

Material and methods. Seventy-eight patients were randomized into main (n=26) and placebo groups (n=52). Primary combined end-point included the following: genetic analysis of monogenic disease, chromosome aberrations, genotypes and allele patterns for main polymorphic candidate genes participating in arterial hypertension (AH) and atherosclerosis pathogenesis; pharmacogenetic features of lipid-lowering and antihypertensive pharmaceutical therapy effectiveness; incorporated gamma-nuclide activity in critical organs.

Results. Combined therapy with statins (target levels achieved in 92 % of the patients), fibrates (91 %), and angiotensin II antagonists (95 %) was highly effective and safe in RVH / ischemic nephropathy treatment. Genetic analysis demonstrated monogenic disease, adverse polymorphic gene genotypes, and chromosome aberrations linked to AH, atherosclerosis and metabolic syndrome (MS), in more than 30 % of the participants. Stem cell transplantation (SCT) resulted in a 7,1-fold increase in concentration of mononuclear cells with high telomerase activity and long telomeres. Higher prevalence of adverse genome characteristics in Ural population (by 2,7 times, comparing to Dutch population) could be partially explained by adverse radio-ecology in the former region: caesium, iodine, cobalt, manganese, and chrome concentrations were 12,6 times higher than their upper safety limits. SC could act as radionuclide discorporants, reducing radionuclide concentration by 1,4–2,3 times. Pharmacogenetic analysis demonstrated minimal gene polymorphism sensitivity and maximal effectiveness for the combination of fluvastatin forte and fenofibrate M (36 %), as well as valsartan (44 %).

Conclusion. Pharmaceutical therapy was highly effective and safe in RVH / ischemic nephropathy treatment. Genetic analysis demonstrated monogenic disease, adverse polymorphic gene genotypes, and chromosome aberrations linked to AH, atherosclerosis and MS, in more than 30 % of the subjects.

Key words: Renovascular hypertension, pharmaceutical therapy, pharmacogenetics, genetic defects, radio-ecology.

Реноваскулярная гипертензия (РВГ) продолжительностью > 10 лет отличается злокачественностью течения и резистентностью как к медикаментозной терапии, так и к стентированию почечных артерий (ПА) [17,20,21,32]. Это можно связать с прогрессирующими необратимыми изменениями почечной ткани и поражением других “звеньев патогенеза” артериальной гипертензии (АГ), включая головной мозг (ГМ) [11,12,17,24]. Одним из перспективных методов лечения РВГ является аутологичная трансплантация стволовых клеток (ТСК) [1,2,5,6,13–16,18,22,23,25–27,33,35].

Генетические дефекты и полиморфизм некоторых генов-кандидатов играют одну из ключевых ролей в патогенезе ишемической болезни почек (ИБП). Известна роль полиморфизма следующих генов в возникновении АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): ген ангиотензинI-превращающего фермента (ACE) (инсерция /делеция Alu-элемента из 286 пар нуклеотидов в 16 интроне гена (ACE/ID); ген β_1 -адренорецептора (ADRB1) (замена серина на глицин в позиции 49 (Ser49Gly); ген аполипопротеина E (apoE) (три основные изоформы белка apoE2, -E3, and -E4); ген поверхностного рецептора тромбоцитов (GPIIb/IIIa) (замена цитозина на тимидин в нуклеотидной позиции 1565, приводящая к замене лейцина на пролин в позиции 33 субъединицы GPIIa (PI^{A2}); ген метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) (замена цитозина на тимин в позиции 677 (677C-T), приводящая к замене аланина на валин в позиции 222 полипептида); ген хемокинового рецептора

(CCR2) (замена гуанина на аденин в 190-й позиции кодирующей части гена, приводящая к замене валина на изолейцин в 64-й позиции аминокислотной последовательности белка (V64I) [7,9,28,30,31,37]. Однако роль различных генов в патогенезе и эффективности терапии ИБП требует дальнейших исследований. Выявление дефектов генов может позволить усилить меры первичной профилактики и использовать в качестве метода лечения более эффективную генную терапию.

Наиболее распространенным методом лечения ИБП сегодня является медикаментозная терапия антигипертензивными и гиполипидемическими средствами различных классов. Важной проблемой является фармакогенетика указанной терапии, определяющая степень эффективности и безопасности лекарственных средств [29,34,36].

Одним из наиболее значимых факторов среды, приводящих к генетическим дефектам, особенно на Урале, является радиация. Нахождение радионуклидов в окружающей среде, их миграция по пищевым цепям приводят к поступлению в организм человека и последующему внутреннему облучению всех его органов и тканей. Также как для животных, для человека характерны три неравнозначные пути поступления радионуклидов: пероральный, ингаляционный и кожный. Как правило, поступление в организм прямо пропорционально содержанию радионуклидов в окружающей среде. Основная масса радиоактивных элементов поступает по пероральному пути. Все радионуклиды неравнозначно всасываются в желудочно-кишечном тракте. Как

Таблица 1

Медикаментозная терапия в обеих группах (n=78)

Лекарственные средства	ОГ (n=26)	ПГ (n=52)
Аспирин 125 мг вечером*	100 %	97 %
Клопидогрел 75 мг 1 раз в сут.	74 %	66 %
Тиклопидин 250 мг 2 раза в сут.*	41 %	45 %
Изосорбид-5-мононитрат МВ 40 мг утром	62 %	51 %
Аторвастатин 20 мг вечером*	22 %	24 %
Флувастатин форте 80 мг вечером + фенофибрат М 200 мг 1 раз в сут.*	44 %	41 %
Розувастатин 10 мг вечером*	34 %	35 %
Валсартан 80 мг 2 раза в сут.*	41 %	49 %
Телмисартан 40 мг 2 раза в сут.	27 %	15 %
Эпросартан 600 мг утром*	32 %	36 %
Гидрохлортиазид 25 мг утром*	100 %	100 %
Карведилол 6,25 мг 2 раза в сут.*	100 %	100 %
Метформин 500 мг 1 раз в сут.*	97 %	100 %
Концентрат ω-3-кислот этиловых эфиров 1,0 г 2 раза в сут.*	100 %	100 %
Сибутрамин 10 мг 1 раз в сут.	68 %	85 %
Винпоцетин форте 10 мг 3 раза в сут.*	100 %	100 %
Фенотропил 100 мг 3 раза в сут. *	100 %	100 %
Флувоксамин 50 мг вечером	100 %	100 %
Другие	24 %	10 %

Примечание: *p>0,05. Различия между группами не достоверны.

правило, те из них, которые всасываются в незначительных количествах (< 1 %): элементы III, IV, V групп, лантаноиды, актиноиды и трансураниевые элементы, образуют в жидких средах организма коллоиды и труднорастворимые гидрооксиды, связываются с внутренними органами по типу коллоидной адсорбции и очень прочно удерживаются в тканях. Поведение прочих определяется иной закономерностью — чем легче радионуклид поглощается, тем скорее он и выводится. Наибольшей кратностью накопления (> 50) отличаются из равномерно распределенных в теле ^{87}Rb , $^{134,137}\text{Cs}$, ^{210}Po , ^{35}S , ^{36}S и ^{59}Ni , а из остеотропных — ^{45}Co , ^{80}Sr и ^{228}Ra . Очень высоки кратности накопления йода в щитовидной железе: ^{129}I -2985, ^{131}I -164. Хроническое облучение слабее действует на живой организм по сравнению с однократным облучением в той же дозе, что связано с постоянно идущими процессами восстановления радиационных повреждений. Считается, что ~ 90 % радиационных повреждений восстанавливается. Стохастические (вероятностные) эффекты, такие как злокачественные новообразования, генетические нарушения, могут возникать при любых дозах облучения. С увеличением дозы повышается не тяжесть этих эффектов, а вероятность (риск) их появления [3,4,10].

Цель исследования — выяснить генетические, фармакогенетические и радиозоологические особенности течения злокачественной РВГ.

Материал и методы

Исследование было рандомизированным, плацебо-контролируемым и двойным слепым. В исследование рандомизированы 78 человек: основная группа (ОГ) — ТСК (n=26), плацебо группа (ПГ) (n=52). Для анализа выделены уральская (n=41) и нидерландская подгруппы (n=37). Следует отметить, что с точки зрения популяционно-генетического анализа данные подгруппы не могут отражать реальную ситуацию в соответствующих популяциях, однако результаты исследования приводятся с целью отражения имеющейся тенденции.

Первичная комбинированная конечная точка: генетический анализ наличия моногенных заболеваний, хромосомных aberrаций, значения генотипа и распределения аллелей основных полиморфных генов-кандидатов, участвующих в патогенезе АГ и атеросклероза; фармакогенетические особенности эффективности гиполипидемической и антигипертензивной медикаментозной терапии; уровень активности гамма-излучающих радионуклидов, инкорпорированных в критических органах.

Контрольные исследования проводились во время рандомизации, через 1, 6, 12 и 18 месяцев (мес.). Протокол исследования представлен в первой части публикации.

Аллели и генотипы идентифицировали с помощью полимеразной цепной реакции, расщепления фрагментов дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) рестриктазами и электрофоретического разделения фрагментов ДНК в 8 % полиакриламидном геле. Определение длины теломера осуществлялось с использованием саузерн-блоттинга в соответствии с протоколом Telomere Length assay kit (BD Pharmingen, USA). Теломеразная активность (ТА), качественная реакция измерялась с использованием

TRAP (Telomeric Repeat Amplification Protocol) метода. Количественно ТА рассчитывалась как отношение интенсивности полос, соответствующих продуктам ТА, к интенсивности внутреннего стандарта.

Для определения содержания гамма-излучающих радионуклидов, инкорпорированных в критических органах, использовалась спектрометрия излучения человека аппаратом SICH-9.1 whole-body counter.

Необходимо обратить внимание, что все больные получали медикаментозную терапию представленную в таблице 1.

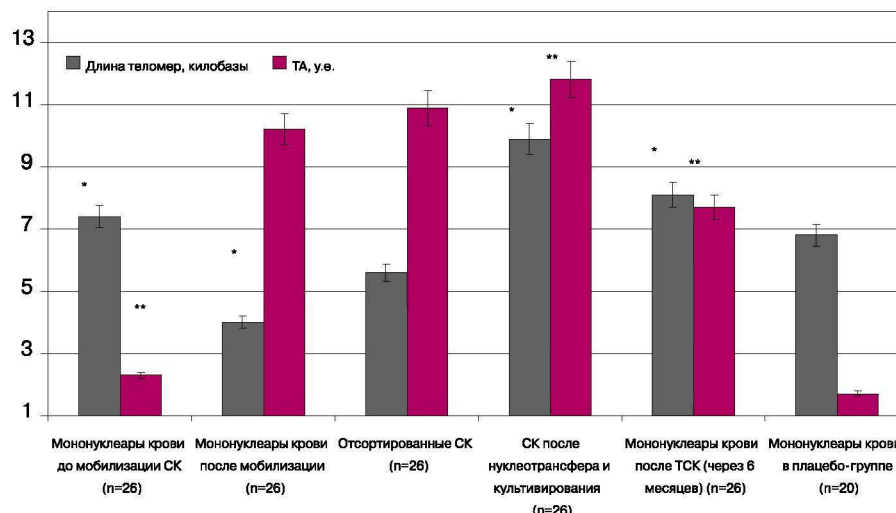
Ожидаемые побочные эффекты: головная боль, головокружение, снижение концентрации внимания, тошнота, симптомы желудочной диспепсии, боли в живо-

те, общая слабость, диарея, боли в грудной клетке, сердцебиения, полиурия; изменения печеночных ферментов, в т.ч. креатинфосфокиназа, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза (КФК, АСТ, АЛТ) и др.

Статистический анализ. Результаты исследования представлены с учетом среднего отклонения ($M \pm m$). Для анализа двух групп использовались t-критерий Стьюдента и u-критерий Манна-Уитни.

Результаты

Вначале целесообразно представить результаты анализа теломеро-теломеразного комплекса (рисунок 1) и генетического анализа (таблицы 2 и 3).



Примечание: *, ** $p < 0,05$.

Рис. 1 Длина теломер и ТА в исследуемой популяции.

Таблица 2

Частота распространения в исследуемых популяциях ($n=78$) дефектов и полиморфных вариантов некоторых генов, участвующих в патогенезе АГ и атеросклероза в соответствии с рекомендациями Pyeritz RE, Braunwald E. Braunwald's Heart Disease 2005, Elsevier, US, n (%)

Исследованные гены	Известные кардиоваскулярные проявления дефекта генов	ОГ (n=26)	ПГ (n=52)
DYS (9q31-q33)	Дисавтономия, семейная	6 (23,1 %)	4 (7,7 %)
SLC12A1 (15q15-q21.1)* ** #	Синдром Барттера (нарушения реабсорбции натрия в толстой восходящей части петли Генле)	13 (50 %)	35 (67,3 %)
BSND (1p31)	Синдром Барттера с глухотой	2 (7,7 %)	2 (3,8 %)
KCNJ1 (11q24)*	Синдром Барттера, тип 2	3 (11,5 %)	7 (13,5 %)
CLCNKB (1p36)*	Синдром Барттера, тип 3	1 (3,8 %)	3 (5,8 %)
SCNN1B (16p13-p12)*	Синдром Лиддла (мутации β и γ субъединиц эпителиального натриевого канала)	1 (3,8 %)	4 (7,7 %)
SCNN1G (16p13-p12)*	Синдром Лиддла	1 (3,8 %)	1 (1,9 %)
HSD11B2 (16p22)*	Избыток минералокортикоидов	2 (7,7 %)	7 (13,5 %)
SAH (16p13.11)*	Эссенциальная АГ.	2 (7,7 %)	5 (9,6 %)
PNMT (17q21-q22)* #	Нарушения синтеза альдостерон-синтазы, 11 β -гидроксилазы, 21 гидроксилазы, мутации лиганд-связывающего домена альдостеронового рецептора, мутации натрий-хлорид ко-транспортёра дистальных извитых канальцев и собирательных трубочек (синдром Гайтельмана)	13 (50 %)	24 (46,2 %)
AGTR1 (3q21-q25)		8 (30,8 %)	28 (53,8 %)
GNB3 (12p13)* ** #		12 (46,2 %)	36 (69,2 %)
AGT (1q42-q43) #		7 (26,9 %)	29 (55,8 %)
HSD11B2 (16q22)*	АГ с низким уровнем ренина	5 (19,2 %)	15 (28,8 %)

Таблица 2 (продолжение)

Исследованные гены	Известные кардиоваскулярные проявления дефекта генов	ОГ (n=26)	ПГ (n=52)
NPR3 (5p14-p12)*	АГ с соль-резистентностью	6 (23,1 %)	15 (28,8 %)
NOS3 (7q36)*	Предрасположенность к преэклампсии	2 (7,7 %)	9 (17,3 %)
AGT (1q42-q43)*	Предрасположенность к преэклампсии	2 (7,7 %)	5 (9,6 %)
PEE (4q25-q34)	Предрасположенность к преэклампсии/ эклампсии	4 (15,4 %)	3 (5,8 %)
APOA1 (11q23)	Дефицит Апо А-I и Апо С-III, гипертриглицеридемия, гипоальфа-липопротеинемия, амилоидоз	13 (50 %)	13 (25 %)
APOA2 (1q21-q23) #	Дефицит Апо А-II	11 (42,3 %)	18 (34,6 %)
APOB (2p24) #	Дефект лиганда Апо В-100, гипобеталипопротеинемия	12 (46,2 %)	19 (36,5 %)
LPL (8p22)*	Комбинированная семейная гиперлипидемия	7 (26,9 %)	17 (32,7 %)
HMGCS2 (1p13-p12) #	Дефицит ГМГ-КоА-синтетазы-2	6 (23,1 %)	27 (51,9 %)
LDLR (19p13.2-p13.1)*	Гиперхолестеринемия, семейная	2 (7,7 %)	7 (13,5 %)
FH3 (1p34.1-p32)	Гиперхолестеринемия, семейная 3	2 (7,7 %)	16 (30,8 %)
APOC3 (11q23)*	Гипертриглицеридемия	4 (15,4 %)	9 (17,3 %)
CRAT (9q34.1)	Недостаточность карнитина ацетилтрансферазы	10 (38,5 %)	17 (32,7 %)
SLC22A5 (5q33.1)	Системный дефицит карнитина	13 (50 %)	6 (11,5 %)
APP (21q21.3-q22.05)*	Цереброартериальный амилоидоз	7 (26,9 %)	14 (26,9 %)
CST3 (20p11.2)	Церебральная амилоидная ангиопатия	3 (11,5 %)	11 (21,2 %)
AACT (14q32.1)* ** #	Цереброваскулярная болезнь, окклюзирующая	14 (53,8 %)	29 (55,8 %)
NOS3 (7q36)*	Склонность коронарных артерий к вазоспазмам	11 (42,3 %)	11 (21,2 %)
CBS (21q22.3) #	Гомоцистинурия	17 (65,4 %)	21 (40,4 %)
NOTCH3 (19p13.2-p13.1)* #	Церебральная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией	7 (26,9 %)	15 (28,8 %)
AGT (M235T) ангиотензиноген#	Гены ренин-ангиотензиновой системы (РАС)	MM – 57, MT – 17, TT – 24	
AGTR2 (3123 C>A) рецептор к ангиотензину типа 2 #		CC – 24, CA – 17, AA – 39	
MTHFR (677 C>T) редуктаза 5,10-метилентетрагидрофолата #	Ген эндотелия сосудов	CC – 22, CT – 2, TT – 54	
ADRB2 (48A>C, 81C>G) адренергический рецептор типа бета-2 #	Ген синтетазы альдостерона B2	AA – 17, AC – 56, CC – 5; CC – 27, CG – 11, GG – 40	
PON1 (G192A, M55L) параоксоназа 1 #	Гены метаболизма липидов	GG – 56, GA – 13, AA – 9; MM – 45, ML – 22, LL – 1	
NOS1 (CA) n NO-синтетаза нейронов #	Гены основных функций эндотелия сосудов	CC – 16, CA – 48, AA – 14	
ACE (I/D) фермент, превращающий ангиотензин I		DD – 38, DI – 16, II – 24	
EDN1 (A+742A) эндотелин 1 #		AA – 21, Aa – 16, aa – 41	
AT2R1 (A1166C) рецептор ангиотензина II типа 1 #		AA – 26, AC – 48, CC – 4	
eNOS (G894T, G298A) синтетаза оксида азота эндотелия #		GG – 32, GT – 22, TT – 24; GG – 2, GA – 13, AA – 63	
ABCA1 (G-14A) переносчик холестерина #	Гены, ответственные за белки ионных каналов	GG – 18, GA – 58, AA – 2	
GNB3 (C825T) #	Кодирует 3 субъединицу G-белка (нефропатия)	CC – 11, CT – 18, TT – 49	

Примечание: * p>0,05. Статистические различия между группами не достоверны; ** – уровень встречаемости гена в исследуемой популяции > 50 %; # p<0,05. Наиболее значимые гены и генотипы для исследуемой популяции.

Таблица 3

Распространенность хромосомных aberrаций в исследуемой популяции (n=78)

Исследованные хромосомные aberrации	Известные кардиоваскулярные проявления	Основная группа (n=26)	Плацебо-группа (n=52)
Триплоидия (69, XXX или XYY, XYY)*	50 % — ИБС, дефект МПП, дефект МЖП	1 (3,9 %)	0
Анеуплоидия +8, +9 мозаицизм*	25–70 % — ИБС, дефект МЖП, патология венозных сосудов	0	1 (1,9 %)
Del 4p-*	50 % — ИБС, пороки сердца	0	0
Del 5p-*	20 % — ИБС, редко пороки сердца	0	0
Del 7q-	20 % — только ИБС	4 (15,4 %)	3 (5,8 %)
Del 13q-*	100 % — тяжелая ИБС	4 (15,4 %)	7 (13,4 %)
Del 18p-*	100 % — ИБС	2 (7,7 %)	3 (5,8 %)
Del 18q-*	20–25 % — ИБС, редко пороки сердца	1 (3,9 %)	0
Дупликации 4p трисомия*	10 % — только ИБС	0	1 (1,9 %)
9p трисомия*	10 % — ИБС, пороки сердца	1 (3,9 %)	1 (1,9 %)
10p трисомия	30 % — только ИБС	2 (7,7 %)	1 (1,9 %)
10q24 трисомия*	50 % — ИБС, в комплексе с пороками сердца	1 (3,9 %)	0
Другие aberrации: Маркер Xq27.3*	50 % — ИБС, расширение кольца аортального клапана, пролапс митрального клапана	4 (15,4 %)	8 (15,4 %)

Примечание: * - $p > 0,05$. Статистические различия между группами не достоверны; ИБС — ишемическая болезнь сердца; МЖП — межжелудочковая перегородка; МПП — межпредсердная перегородка.

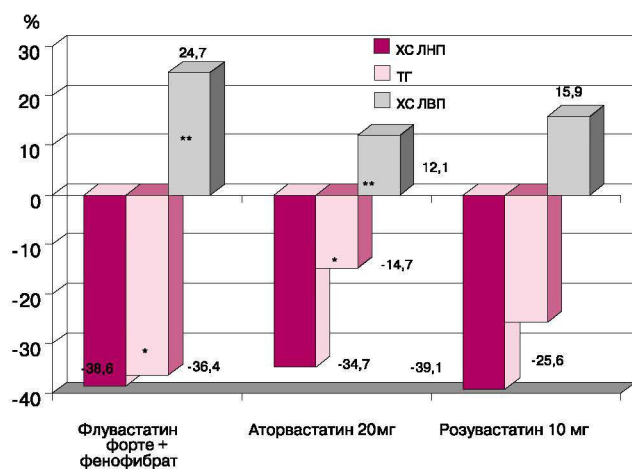
Наиболее достоверное значение ($p < 0,05$) для развития атеросклеротического поражения почечных артерий (ПА) имеет MM-генотип гена AGT, AA-генотип гена eNOS. Обращает на себя внимание большой процент ($> 30\%$) моногенных заболеваний в исследуемой популяции. Различия между российской ($n=41$) и нидерландской ($n=37$) подгруппами статистически недостоверны ($p > 0,05$), однако имеется тенденция к большей распространенности генетических дефектов в уральской подгруппе. Не выявлено никакой корреляции генов REN (19–83, GA), AGTR1 (1166, AC), BKR2 (-58, TC, ID), APOE (112, 158), LPL (447, CG, 291, AG),

NOS3 (786, TC), EDNRA (1363, CT), MTRR (66, AG), TNF- α (-1031, TC, -863, CA), ADD1 (460, GW), INS (1140, AC) с патогенезом, медикаментозной терапией и эффективностью стентирования, а также ТСК.

Следует обратить внимание на высокие эффективность и безопасность использованных лекарственных средств. Основные эффекты гипоплипидемической терапии представлены на рисунке 2. Наиболее успешной была комбинация флувастатина форте и фенофибрат М.

Фармакогенетический анализ показал статистически доказанную значимость ($p < 0,05$) полиморфизма генов APOA2 (GA генотип), HMGCS2 (AG генотип) и PON1 (GG, MM генотипы) для максимальной эффективности гипоплипидемической терапии. Причем комбинация флувастатина форте и фенофибрат М оказалась наименее чувствительной в 1,67 раз ($p < 0,05$) к генетическим факторам и наиболее эффективной при неблагоприятном генотипе полиморфных генов, что, по всей видимости, связано с использованием в процессе метаболизма альтернативных путей.

Эффективность различных вариантов антигипертензивной терапии представлена на рисунке 3. Установлена статистически значимая связь между эффективностью указанных препаратов и полиморфизмом генов AT2R1 (генотип AC), MTHFR (генотип TT), NOS3, GNB3 и SLC12A1. Наименее чувствительным к полиморфизму/дефектности генов и наиболее эффективным в 1,44 раза ($p < 0,05$) оказался валсартан.



Примечание: * - $p < 0,01$; ** - $p < 0,05$; ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛВП — ХС липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды.

Рис. 2 Эффективность различных вариантов гипоплипидемической терапии через 18 мес.

Таблица 4

Активность гамма-излучающих радионуклидов, инкорпорированных в критических органах, в исследуемых популяциях

Инкорпорированные гамма-излучающие радионуклиды	Критические органы	Содержание, кБк (активность за 10 минут измерений)			
		Сравниваемая подгруппа Западной Сибири, n=89 [30]	Уральская подгруппа (этнические русские; уроженцы Екатеринбурга), n=41		Голландская подгруппа (этнические голландцы и немцы; уроженцы Гронингена), n=37
			Через 1 мес. после рандомизации	Через 18 мес.	
Cs-137	Все тело	18,17	27,12	19,86	6,76
I-131	Щитовидная железа	12,62	11,27	5,43	0,35
Co-60	Легкие	5,48	6,11	3,28	0,74
Cs-137		5,27	6,29	2,64	1,13
Mn-54		2,46	3,28	0,89	0,01
Cr-51		1,28	1,37	0,45	0,02

Примечание: Статистическая разница между популяциями (кроме Западной Сибири) достоверна по всем показателям, $p<0,05$.

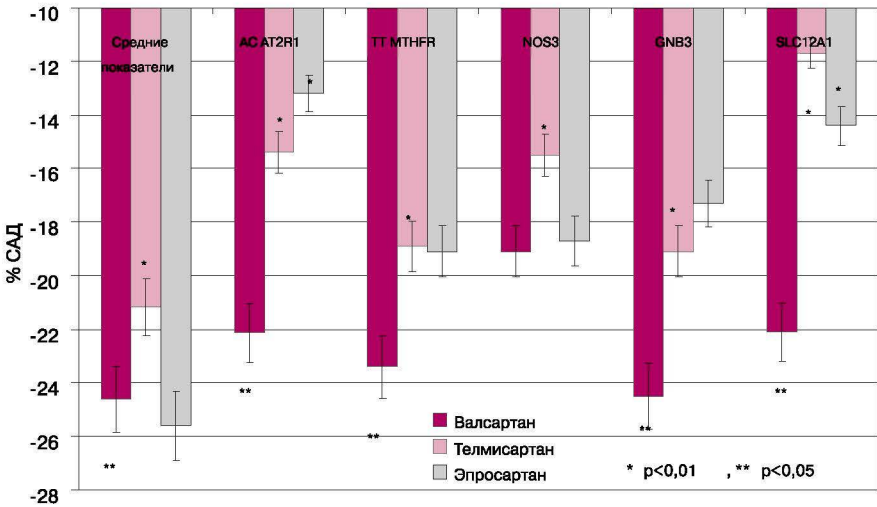
Говоря о безопасности фармакотерапии обращает на себя внимание, что статистически достоверных изменений средних значений ($p>0,05$) основных ферментов – КФК, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза (ЩФ) и креатинина, не выявлено.

Это свидетельствует о минимальном влиянии сочетанной терапии на функцию печени и почек, т. е. высокой безопасности препаратов. Особое внимание следует уделить безопасности использования и выраженным органопротективным свойствам антагонистов ангиотензина II в терапии ИБП. Не было обнаружено признаков инфильтративного гепатоза при ультразвуковом исследовании печени, не зарегистрирован ни один случай рабдомиолиза. Нежелательные явления, не потребовавшие отмены терапии, но, весьма вероятно связанные с приемом препаратов, имели место в ОГ и ПГ в 7,69 % и

1,57 %, возможно связанные – 19,23 % и 4,71 %, не связанные – у 3,85 % и 3,14 % больных, соответственно. Во время исследования в обеих группах наблюдались следующие нежелательные явления: диспепсия, бессонница, тошнота, боли в животе, головная боль и головокружение.

Данные по радионуклидной активности в критических органах исследуемых популяций представлены в таблице 4.

Значения инкорпорации радионуклидов в подгруппах Урала и Западной Сибири сопоставимы ($p>0,05$). Индекс корреляции (η) между уровнем радионуклидов и количеством генетических дефектов при сравнении подгрупп Урала и Нидерландов составил 0,69 ($p<0,01$), что свидетельствует о наличии относительно умеренной связи некоторых радиоэкологических факторов с изменениями в геноме.



Примечание: САД – систолическое АД.

Рис. 3 Эффективность различных вариантов антигипертензивной терапии через 18 мес. с учетом полиморфизма некоторых генов.

Обсуждение

При анализе теломеро-теломеразного комплекса выяснилось, что после цитокиновой мобилизации СК из тканевых депо, главным образом костного мозга (КМ), происходит увеличение концентрации клеток-моноклеаров с высокой ТА и длинными теломерами, что опосредует, как известно, повышение активности к делению клеток (регенерации) и свидетельствует о выходе в кровь СК с относительно высокой степенью потенции [8,19]. Использование метода нуклеотрансфера (слияние собственной мультипотентной СК (донация ядра) с энуклеированной эмбриональной СК из сертифицированной линии) привело к увеличению как ТА, так и длины теломер, что говорит об увеличении продолжительности жизни, более высокой пролиферативной активности и потенции полученных СК (рисунок 1). Очень важным оказался отдаленный эффект (через 6 мес.) после ТСК — сохранился высокий уровень ТА и достаточная длина теломер. Исходя из этих данных, можно предположить, что ТСК стимулировала процессы регенерации на уровне организма и увеличила продолжительность жизни многих его клеток, что может иметь значение для процессов старения организма.

Наибольшее значение для рассматриваемой популяции в аспекте механизмов возникновения и прогрессирования АГ, атеросклероза и системных метаболических изменений имеет наличие дефектных генов, таких как SLC12A1, PNMT, GNB3, AGT, APOA2, APOB, HMGCS2, AACT, CBS, NOTCH3. При анализе генотипов/ аллелей полиморфных генов-кандидатов ССЗ выяснилось, что наибольшее значение имеют генотип MM гена ангиотензина AGT; генотип CA гена рецептора к ангиотензину типа 2 AGTR2; генотип TT гена редуктазы 5,10-метилентетрагидрофолата MTHFR; генотип AC и GG гена адренергического рецептора типа β -2 ADRB2; генотипы GG и MM гена параоксоназы 1 PON1; генотип CA гена NO-синтазы нейронов NOS1; генотип aa гена эндотелина 1 EDN1; генотип AC гена рецептора ангиотензина II типа 1 AT2R1; генотип GA гена переносчика холестерина ABCA1; генотип TT гена GNB3.

Анализ содержания гамма-излучающих радионуклидов в критических органах показывает их субкритическое накопление в подгруппах Урала и Западной Сибири в 6–10 раз больше по сравнению с голландской ($p < 0,01$), что может являться основной причиной такой относительно широкой распространенности в Екатеринбурге моногенных заболеваний, разнообразных дефектов генов и хромосомных aberrаций. Среди техногенных радионуклидов хотелось бы обратить особое внимание на высокую концентрацию изотопов йода. Они обладают высокой химической активностью, способны интенсивно включаться в биологичес-

кий круговорот и мигрировать по биологическим цепям, одним из звеньев которых может быть человек. Следует отметить, что Уральский федеральный округ имеет неблагоприятную радиационную экологическую обстановку. Имеются многочисленные предприятия атомной промышленности, случаи под- и надземных испытаний ядерного оружия во времена СССР до 1980 г, в т.ч. в производственных интересах (увеличение добычи нефти), аварии на закрытых предприятиях по переработке ядерного топлива, особенно в Челябинской области, могильники ядерных отходов, атомная электростанция, и все это на фоне глобального загрязнения (> 540 испытаний ядерного оружия, последствия Чернобыля) через почву, воду и воздух (сбросы в атмо- и гидросферу), а далее по биологической цепи — через животные продукты (мясо, молоко), рыбу и растения, включая грибы, отравляют популяцию радионуклидами, что значительно ухудшает показатели заболеваемости и смертности населения на Урале, а также оказывает существенное влияние на инвалидизацию и продолжительность жизни. Наиболее ярким примером степени радиационного загрязнения Урала является наличие на территории Челябинской области самой радиоактивной реки в мире — реки Теча, которая через Тобол и Иртыш, отравляет территорию всего Обского бассейна.

Среди других экологических факторов, определяющих особенности уральской подгруппы, следует назвать неблагоприятные резко континентальные климатические условия, в т.ч. значительные перепады температуры, атмосферного давления, особый вклад в погоду вносят Уральские горы, значительную продолжительность холодного периода года, низкую инсоляцию, которые вместе с указанными выше факторами, определяют особенности питания и физической активности; относительно высокий естественный радиоактивный фон, большое содержание солей тяжелых металлов и минерализация воды, наличие большого числа рудных шахт, а также различных предприятий промышленности и металлургической отрасли. В северных регионах Урала и прилегающей Западно-Сибирской равнины большое экологическое значение имеют более экстремальные погодные условия и наличие большого количества предприятий, связанных с добычей и переработкой нефти и природного газа.

Следует отметить, что исходя из данных, представленных в таблице 4, можно сделать заключение о том, что использованная фармакотерапия и ТСК могли сыграть определенную роль декорпорантов радионуклидов (снижение концентрации в среднем в 1,4–2,3 раза), однако объяснить механизм данного эффекта достаточно сложно. Возможно эффект данной терапии связан с выраженными органотропными свойствами, стимуляцией кроветворения и регенерации на уровне организма, что могло способствовать усилению метаболизма и скорости

элиминации радионуклидов. С учетом ситуации на Урале целесообразно проанализировать методы выведения радионуклидов из организма. Известно, что среди методов декорпорации радионуклидов при хроническом их поступлении в низких дозах в организм сегодня рассматриваются следующие: использование продуктов с меньшим содержанием радионуклидов, кулинарная обработка (мытьё, чистка, отваривание, в т.ч. паровое; переработка молочных продуктов), уменьшающая концентрацию радиоактивных веществ, и специальные вещества, снижающие уровень радиоактивности в организме. Важным является увеличение в рационе солей калия, жира и потребления воды. Среди продуктов питания особо полезными являются зеленый чай, пектиносодержащие ягоды, фрукты и овощи, соки. Разработаны рецептуры пищевых продуктов с повышенным содержанием солей кальция, фосфора, пектинов, пищевых волокон, сухого обезжиренного молока, морской капусты, солодовых экстрактов, ферроцина, альгинатов натрия и кальция. К защитным природным веществам относятся адаптогены: фито- и зоопрепараты народной медицины (алкалоиды, полисахариды), смеси биологически активных веществ, зооэффакторы, треоны (стимуляторы кроветворения), эстрогены (соединения пролонгированного системного действия), иммуномодуляторы, цитокины (интерлейкин-1 β), мобилизующие общую устойчивость организма к радионуклидам. Существуют и специальные химические вещества, способствующие уменьшению поступления и ускорению выведения радиоактивных веществ из организма — сернокислый барий,

альгинат кальция, адсорбар, вокацит, полисурмин и многие другие. Трудность состоит в том, что в организме радионуклиды представлены в ультромикроконцентрации, кроме того, практически невозможно извлечь радионуклид, не задев его нерадиоактивные аналоги. Практика применения этих средств показала их высокую эффективность только при однократном поступлении радионуклидов в больших количествах. Для блокирования хронического поступления этот метод оказался неэффективным, а во многом даже вредным. Поэтому в последнем случае рационализация питания играет большую роль, чем химическое блокирование радионуклидов.

Заключение

Комбинированная терапия статинами, фибратами и антагонистами ангиотензина II является высоко эффективной и безопасной для лечения РВГ/ ишемической нефропатии. Генетический анализ указывает на наличие у более чем 30 % исследуемой популяции моногенных заболеваний, нежелательных генотипов полиморфных генов, а также хромосомных aberrаций, участвующих в патогенезе АГ, атеросклероза и метаболического синдрома. Одной из основных причин более высокой “вырожденности” генома по сравнению с голландской популяцией является радиоэкологическая неблагополучность Урала. Фармакогенетический анализ показывает наименьшую чувствительность к полиморфизму генов и наибольшую эффективность комбинации флувастатина форте и фенофибрат М, а также валсартана.

Литература

- Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. и др. Стволовые клетки и их применение для регенерации миокарда. Ж серд недостат 2003; 4: 168–73.
- Быков В.Л. Цитология и общая гистология: функциональная морфология клеток и тканей человека. Санкт-Петербург “СОТИС” 1998; 520 с.
- Владимирская Е.Б., Майорова О.А., Румянцев С.А. и др. Биологические основы и перспективы терапии стволовыми клетками. Москва “Медпрактика-М” 2005; 392 с.
- Вормель А.Е. Стволовые клетки: общая характеристика и перспективы применения в клинической практике. Клин мед 2004; 1: 5–11.
- Габбасов З.А., Соболева Э.Л. Стромальные стволовые клетки взрослого организма — резерв восстановительной хирургии. Клин геронт 2003; 5: 20–4.
- Дыбан А.П. Стволовые клетки в экспериментальной и клинической медицине. Мед академ ж 2002; 3: 3–24.
- Жимулев И.Ф. Общая и молекулярная генетика. Новосибирск “Сиб.унив.изд-во” 2003; 479 с.
- Кустанович А.М., Савицкая Т.В., Потапнев М.П. Теломеразная активность и длина теломер в опухолевых клетках при остром лимфобластном лейкозе у детей. Exper oncol 2003; 25: 69–73.
- Мушкамбаров Н.Н., Кузнецов С.Л. Молекулярная биология. Москва “ООО Мед информ агентство” 2003; 544 с.
- Нефрология. Руководство для врачей. Под ред. И.Е. Тареевой. Москва “Медицина” 2000; 688 с.
- Патофизиология заболеваний сердечно-сосудистой системы. Под ред. Л. Лилли; Пер. с англ. Москва “БИНОМ. Лаборатория знаний” 2003; 598 с.
- Репин В.С., Сухих Г.Т. Медицинская клеточная биология. Москва, РАМН “БЭБиМ” 1998; 200 с.
- Румянцев А.Г., Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. Москва “МИА” 2003; 912 с.
- Саркисов Д.С. Регенерация и ее клиническое значение. Москва “Медицина” 1979; 284 с.
- Сердечно-сосудистая хирургия. Руководство. Под ред. В.И. Бураковского и Л.А. Бокерия. 2-е изд., доп. Москва “Медицина” 1996; 768 с.
- Шахов В.П., Байков А.Н. Стволовые клетки. Реальность и перспективы. Современные аспекты биологии и медицины. Томск “СГУ” 2002; 110–2.
- Шулутко Б.И. Артериальная гипертензия 2000. Санкт-Петербург “РЕНКОР” 2001; 382 с.
- Al-Awqati Q, and Oliver JA. Stem cells in the kidney. Kidney int 2002; 61: 387–95.
- Artandi SE. Telomeres, telomerase and human disease. NEJM 2006; 355(12): 1195–7.
- Ashish Bhalla, D’Cruz S, Lehl SS, et al. Renovascular hypertension — its evaluation and management. JACM 2003; 4: 139–46.

21. Chade AR, Rodriguez-Porcel M, Grande JP, et al. Mechanisms of renal structural alterations in combined hypercholesterolemia and renal artery stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1295–301.
22. Essentials of stem cell biology (2006)/ Edited by Robert Lanza. Elsevier Academic Press, US.
23. Lin F, Cordes K, Linheng Li, et al. Hematopoietic stem cells contribute to the regeneration of renal tubules after renal ischemia-reperfusion injury in mice. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1188–99.
24. George S, Ruan XZ, Navarrete C, et al. Renovascular disease is associated with low producer genotypes of anti-inflammatory cytokine interleukin-10. *Tissue antigens* 2004; 63: 470–2.
25. Duffield JS, Park KM, Hsiao Li-Li, et al. Restoration of tubular epithelial cells during repair of the postischemic kidney occurs independently of bone marrow-derived stem cells. *J Clin Invest* 2005; 115: 1743–55.
26. Kuure S, Vuolteenaho R, Vainio S. Kidney morphogenesis: cellular and molecular regulation. *Mech Dev* 2000; 92: 31–45.
27. Missouris CG, Barley G, Jeffery S, et al. Genetic risk for renal artery stenosis. *Kidney int* 1996; 2: 534–7.
28. Oliver JA, Barasch J, Yang J, et al. Metanephric mesenchyme contains embryonic renal stem cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283: 799–809.
29. Olivieri O, Trabetti E, Grazioli S, et al. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system and atheromatous renal artery stenosis. *Hypertension* 1999; 34: 1097–100.
30. Onna M, Kroon AA, Houben AJHM, et al. Genetic risk of atherosclerotic renal artery disease: the candidate gene approach in a renal angiography cohort. *Hypertension* 2004; 44: 448–53.
31. Qiao J, Cohen D, Herzlinger D. The metanephric blastema differentiates into collecting system and nephron epithelia in vitro. *Development* 1995; 121: 3207–14.
32. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 6: 431–42.
33. Stark K, Vainio S, Vassileva G, et al. Epithelial transformation of metanephric mesenchyme in the developing kidney regulated by Wnt-4. *Nature* 1994; 372: 679–83.
34. Stem cells and the future of regenerative medicine. National Research Council. Institute of medicine. National Academy Press, Washington, DC, US. 2002.
35. Kale S, Karihaloo A, Clark PR, et al. Bone marrow stem cells contribute to repair of the ischemically injured renal tubule. *J Clin Invest* 2003; 112: 42–9.
36. Szentirmai O, Carter BS. Genetic and cellular therapies for cerebral infarction. *Neurosurgery* 2004; 55(2): 283–6; discussion 296–7.
37. Wolf K, Kurtz A. Renal artery stenosis rapidly enhances atrial natriuretic peptide gene expression. *Hypertension* 1995; 26: 1011–7.

Поступила 01/02–2007