

УДК 616.1+612.014.482-07-084

ДОНОЗОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ У ЛИЦ, ПОДВЕРГАВШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ РАДИАЦИОННОГО ФАКТОРА, НА ОСНОВЕ ИЗУЧЕНИЯ ГЕННОГО ПОЛИМОРФИЗМА

Т.К. Рахыпбеков, Т.А. Адылханов, А.К. Мусаханова, Н.Е. Аукунов,
Л.М. Пивина, Т.И. Белыхина, А.С. Керимкулова

Государственный медицинский университет города Семей,
НИИ радиационной медицины и экологии, г. Семей

Резюме

В статье представлены принципы донозологической диагностики социально значимых болезней системы кровообращения на основе определения полиморфизма генов-кандидатов, определяющих уровень артериального давления, обмен гомоцистеина и метаболизм липидов. Исследование позволило установить высокую корреляционную связь гетерозиготных нарушений в отношении гена-кандидата AGT, предполагающую высокую степень наследования сосудистой патологии экспонированных радиацией родителей их потомками. Результаты исследований свидетельствуют о необходимости совершенствования системы длительного мониторинга, включая скрининг и лечение, с целью первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений среди лиц, являющихся потомками подвергшегося радиационному воздействию населения.

Тұжырым

ГЕНДІК ПОЛИМОРФИЗМДІ ЗЕРТТЕУ НЕГІЗІНДЕ РАДИАЦИЯЛЫҚ ФАКТОРДЫҢ ӘСЕРІНЕ ТҮСКЕН ҚАН АЙНАЛЫМ ЖҮЙЕСІНДЕГІ НОЗОЛОГИЯҒА ДЕЙІНГІ АУРУЛАРДЫҢ ДИАГНОСТИКАСЫ ЖӘНЕ ПРОФИЛАКТИКАСЫ

Бұл бөлімде қан айналым жүйесіндегі аурулардың әлеуметтік маңызы бар ген – кандидаттардың полиморфизмін анықтау, артериалды қысымды анықтау, гомоцистеин және липидтер метаболизмін анықтау кезіндегі нозологияға дейінгі принциптері көрсетілген. Зерттеу AGT ген – кандидатқа деген қатынаста гетерозиготалық қателіктердің жоғарғы корреляциондық байланысын көрсетті, ол ата-аналарының тамыр патологияларының радиациямен жоғарғы деңгейде экспонирленгенін білдіреді. Зерттеу нәтижесі радиациялық өзгерістерге тап болған халықтың ұрпақтарына біріншілік және екіншілік профилактика көрсету, әлі де болса ұзақ мониторинг жүргізу, скрининг және емдеу салаларын ұлғайту керек екендігін көрсетті.

Summary

PRENOLOGICAL DIAGNOSIS AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE IN PEOPLE EXPOSED TO RADIATION, BASED ON THE STUDY OF GENE POLYMORPHISM

The paper presents the principles of prenosological diagnosis for socially significant cardiovascular diseases by identifying of polymorphisms in the candidate genes that determine blood pressure levels, metabolism of homocysteine and lipids. The study allowed establish a high correlation between heterozygous violations of the candidate gene AGT, which implies a high degree of inheritance of vascular pathology of radiation-exposed parents to their offspring. The research results indicate the necessary for improving of long-term monitoring, including screening and treatment for primary and secondary prevention of cardiovascular events among persons who are descendants of population exposed to radiation.

На протяжении последних десятилетий концентрация вредных факторов в окружающей среде непрерывно увеличивается, что является одной из причин ухудшения здоровья людей. К таким факторам относится ионизирующая радиация, которая воздействует на человека не только вследствие ее применения в медицине и промышленности, но и из-за испытаний ядерного оружия. Одним из наиболее информативных интегральных показателей влияния окружающей среды на здоровье человека, является состояние здоровья потомства экспонированных лиц. Накопление «мутагенного груза» и снижение индивидуальной гетерозиготности приводят к ограничению способности организма отвечать адаптационными и компенсаторными реакциями защиты на внешние воздействия, приводя к развитию мультифакториальных заболеваний, к которым относятся такие хорошо изученные социально значимые заболевания, как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония и сахарный диабет [1]. Исследование молекулярно-генетических основ многофакторных заболеваний относится к одной из наиболее серьезных задач современной генетики.

В отличие от менделевских заболеваний, для развития которых достаточно наличия мутантного гена в гетерозиготном или гомозиготном состоянии, для большинства многофакторных заболеваний более подходят понятия генетической предрасположенности и факторов

риска, причем генетическая предрасположенность для этих заболеваний неоднородна. В развитии болезней системы кровообращения необходимы сложные отношения между генотипом и фенотипом, заключающиеся в том, что аллельные вариации генов взаимодействуют с факторами окружающей среды, что обуславливает исход заболевания. Одним из определяющих факторов риска при этом является семейный анамнез. Данные эпидемиологических исследований показывают, что липиды играют ключевую роль в патогенезе ИБС. К известным липидным факторам риска относятся: высокий уровень холестерина липопротеидов низкой плотности, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности, высокий уровень апоВ (основной белковой фракции липопротеидов низкой плотности). Среди факторов риска, которые не связаны с липидами, выделяют высокий уровень гомоцистеина, низкую активность параоксоназы и, возможно, повышение уровня фибриногена плазмы. Кроме того, гипертония, диабет и ожирение (которые сами по себе имеют генетические детерминанты) являются важными факторами риска развития ИБС. Среди экологических факторов риска являются: высокое диетическое потребление жиров, курение, стрессы, гиподинамия и т.д. Около 60% изменчивости холестерина в плазме крови имеет генетическое происхождение. Изменчивость уровня холестерина

среди людей в большинстве семей находится под влиянием аллельных вариаций во многих генах (полиморфизм), а также под воздействием окружающей среды [2].

Изучение влияния генных полиморфизмов на уровень хромосомных повреждений в когортах лиц, подвергающихся хроническому воздействию ионизирующего излучения, может увеличить чувствительность генетических показателей как биомаркеров генотоксического воздействия, а также помочь в идентификации групп риска.

Одним из наиболее перспективных направлений современной молекулярной генетики заболеваний является поиск полиморфных маркеров в генах-кандидатах и выявление их ассоциации с наследственными заболеваниями [3].

Целью нашего исследования явилось проведение клинико-генетического мониторинга среди потомков лиц, подвергшихся облучению вследствие ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне, в целях определения групп риска развития сосудистой патологии, их ранней диагностики и разработки профилактической программы.

Материалы и методы.

Нами было проведено скрининговое обследование населения Бескарагайского района Восточно-Казахстанской области, чьи родители проживали в период наземных и атмосферных ядерных испытаний в населенных пунктах с максимальными дозами облучения (от 150 до 980 мЗв). Всего в исследование были включены 35 лиц, родители которых страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями: ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда и артериальной гипертонией.

Для выявления мутаций (полиморфизмов) в геноме исследуемых лиц было проведено ПЦР-исследование. Анализировалась геномная ДНК человека, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь». С образцом выделенной ДНК параллельно проводились две реакции амплификации - с двумя парами аллель-специфичных праймеров.

Для каждого члена семьи больного ИБС, включая его родителей, братьев, сестер и детей, создана индивидуальная карта риска развития БСК на основе определения генов-кандидатов развития, а также в соответствии со шкалой SCORE. Проведена оценка показателей липидного обмена (холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицериды, гомоцистеин), оценка вклада наследственных факторов риска в развитии заболевания.

Результаты и обсуждение.

С помощью ПЦР – метода нами изучены ассоциации полиморфных маркеров ряда генов-кандидатов, отвечающих за регуляцию артериального давления (AGT), метаболизм липидов (PON 1), обмен гомоцистеина (MTHFR).

Ангиотензиноген (AGT) производится печенью и служит предшественником ангиотензина-II, обладающего вазопрессорной активностью. Различные генетические варианты ангиотензиногена обуславливают различную физиологическую активность ангиотензина-II. Полиморфизмы T174M и M235T гена AGT являются маркерами гипертонии и инфаркта миокарда.

Фермент параксоназа (PON1) гидролизует широкий диапазон токсических органических фосфористых метаболитов, включая эфиры ароматических кислот. Белок, вероятно, участвует в защите частиц липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) от окисления. Этот класс липопротеинов является одним из основных переносчиков холестерина в крови. Мутация в гене PON1(-Gln192Arg) приводит к его низкой продуктивности (экспрессии) и

используются как маркер риска сердечно-сосудистых и атеросклеротических заболеваний. Известно, что липопротеины высокой плотности (ЛПВП) защищают ЛПНП от окисления. PON1 ассоциирован с ЛПВП и, предположительно, влияет на взаимодействие ЛПВП и ЛПНП. Следовательно, с изменением активности PON1 изменяется риск атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Гомозиготный вариант приводит к повышению в 2 раза риска сердечно-сосудистых заболеваний, увеличивает риск развития коронарной болезни артерий, ишемического инсульта.

MTHFR является ключевым ферментом метаболизма фолиевой кислоты переводит фолиевую кислоту в ее активную форму 5-метилтетрагидрофолат, который необходим для образования метеонина из гомоцистеина. Миссенс-мутация C677T гена приводит к снижению активности фермента и накоплению гомоцистеина. У гомозигот по полиморфному аллелю активность фермента *in vitro* снижена на 70%, а у гетерозигот – на 35%.

Для оценки роли наследственных факторов в развитии многофакторного заболевания был использован анализ сцепления. Анализ сцепления основан на определении вероятности совместного наследования фенотипического признака (заболевания) и исследуемого маркера в семье. При этом исследуют совместную сегрегацию генов при передаче от родителей к потомкам в ряде поколений. Данный подход заключается в оценке того, насколько чаще по сравнению со случайной сегрегацией пара «больной родственник» наследует один и тот же аллель. Анализ сцепления может проводиться с исследованием как ядерных (оба sibсa больны), так и простых (один sibсa болен, а один здоров) семей.

Полученные нами результаты представляли разнонаправленную картину возможной связи полиморфизма изучаемых нами генов – кандидатов по принципу «родитель-ребенок». Так, при индикации гена - кандидата PON1 только в 5 случаях из 71 было зарегистрировано их гетерозиготная принадлежность, что составило довольно низкое ее соотношение с нормозиготным - 0,07 ($p < 0,1$). Этот результат мог быть расценен как случайный, не влияющий на возможное наследование патологии системы кровообращения. Близкие к вышеуказанным результаты получены по гену – кандидату MTHFR. Что касается результатов индикации гена-кандидата AGT, то нами установлена высокая корреляционная связь гетерозиготных нарушений, предполагающие высокую степень наследования сосудистой патологии экспонированных радиацией родителей их потомками. При этом из 71 случая в 13 зарегистрирована гетерозиготная принадлежность гена – кандидата с коэффициентом 0,18 ($p < 0,01$).

Таким образом, исследование позволило установить высокую корреляционную связь гетерозиготных нарушений в отношении гена-кандидата AGT, предполагающую высокую степень наследования сосудистой патологии экспонированных радиацией родителей их потомками.

Установление ассоциации гена с заболеванием и последующая оценка индивидуального генетического риска имеют важное значение для разработки дифференцированного подхода к профилактике и лечению данной патологии и ее осложнений в зависимости от наследственной предрасположенности конкретного пациента.

Проведенное исследование позволяет сделать вывод, что опосредованное через родителей воздействие ионизирующего излучения способно потенцировать агрессивность традиционных факторов риска БСК и определяет

прогноз заболевания, предполагая высокий риск развития осложнений.

Представленные данные полностью согласуются с результатами подобного исследования, проведенного в когорте лиц, перенесших онкологические заболевания в детском возрасте, по поводу которых они получали радиотерапию. Была установлена высокая распространенность факторов риска преждевременных коронарных осложнений, увеличение показателей заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения, а также ожирения в исследуемой группе.

Результаты исследований свидетельствуют о необходимости совершенствования системы длительного мониторинга, включая скрининг и лечение с целью первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений среди лиц, являющихся потомками подвергшегося радиационному воздействию населения. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения эпидемиологии и факторов риска преждевременного развития ИБС среди изучаемых контингентов, а также

определения генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература:

1. Grosche B., Lackland D.T., Land C.E., Simon S.L., Apsalikov K.N., Pivina L.M., Bauer S., Gusev B.I. Mortality from cardiovascular diseases in the Semipalatinsk historical cohort, 1960-1999, and its relationship to radiation exposure // Radiat Res.- 2011.-№176(5).- P. 660-9.

2. Sankaranarayanan K, Chakraborty R, Boerwinkle E.A. Ionizing radiation and genetic risks. VI. Chronic multifactorial diseases: a review of epidemiological and genetical aspects of coronary heart disease, essential hypertension and diabetes mellitus // Mutat Res. – 2009.- №436(1).- P. 21-57

3. Sethi A.A., Nordestgaard B.G., Gronholdt M.L., et al. Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease //Hypertension. 2003 Jun;41(6):1202-11. Epub. 2003. May 12.

УДК 616.1+612.014.482-084

Влияние радиационных и нерадиационных факторов риска на формирование заболеваний системы кровообращения и методы их профилактики с позиции доказательной медицины

Т.А. Адылханов, Л.М. Пивина, А.С. Керимкулова, Т.И. Белихина, А.К. Мусаханова, Г.М. Шалгумбаева

Государственный медицинский университет г. Семей,
НИИ радиационной медицины и экологии, г. Семей

Резюме

В статье представлен литературный обзор по проблеме изучения радиационных и нерадиационных факторов риска болезней системы кровообращения. Проведен анализ информации из баз данных по доказательной медицине по профилактическим и реабилитационным мероприятиям, включающим длительный и постоянный мониторинг путем проведения скрининговых обследований на местах.

Summary

EFFECT OF RADIATION AND NON-RADIATION RISK FACTORS ON THE FORMATION OF CARDIOVASCULAR DISEASES AND METHODS FOR THEIR PREVENTION ACCORDING TO PRINCIPLES OF EVIDENCE BASE MEDICINE

T.A. Adylkhanov, L.M. Pivina, A.S. Kerimkulova, T.I. Belihina, A.K. Musakhanova, G.M. Shalgumbayeva

The article presents a literature review about the problem of study of radiation and non-radiation risk factors for cardiovascular diseases development. We have performed the analysis of information from databases on evidence-based medicine about prevention and rehabilitation measures including long term and continuous monitoring using screening methods in the local population.

Тұжырым

ҚАН АЙНАЛЫМ ЖҮЙЕСІНЕ РАДИАЦИЯЛЫҚ ЖӘНЕ РАДИАЦИЯЛЫҚ ЕМЕС ФАКТОРЛАРДЫҢ ӘСЕРІ ЖӘНЕ ОЛАРДЫҢ ДӘЛЕЛДЕМЕЛІ МЕДИЦИНА ТҰРҒЫСЫНАН ПРОФИЛАКТИКА ӘДІСТЕРІ

Т.А. Адылханов, Л.М. Пивина, А.С. Керимкулова, Т.И. Белихина, А.К. Мусаханова, Г.М. Шалгумбаева

Бұл бөлімде қан айналым жүйесінің ауруларының радиациялық және радиациялық емес факторларын зерттеу барысында пайда болған сұрақтар бойынша керекті әдебиеттер көрсетілген. Дәлелдемелі медицинаның ақпараттық базасынан профилактикалық және реабилитациондық жұмыстар бойынша талдау жүргізілген, және ол тұрғылықта скринингті зерттеу өткізу жолымен ұзақ және қалыпты мониторинг ие болған.

В последние десятилетия заболевания системы кровообращения заняли устойчивую лидирующую позицию в структуре смертности населения большинства развитых стран. В Казахстане эта проблема также приобрела социальный характер. Оценка клинико-эпидемиологических особенностей развития и течения сердечно-сосудистых заболеваний, определение ведущих факторов риска их развития позволяют разработать системы эффективных профилактических и реабилитационных мероприятий.

В Европе от заболеваний сердечно-сосудистых заболеваний ежегодно умирает приблизительно 3 млн. чел., в России – более 1 млн. В 2008 году по данным НИИ кардиологии и внутренних болезней РК, показатель смертности от болезней системы кровообращения в стране составил 535 случаев на 100 тысяч человек населения. Это наиболее высокий уровень среди стран СНГ. В республике зарегистрировано почти два миллиона человек, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, что составляет 12 процентов экономически