

ладает высокой информативностью для планирования хирургического подхода к антруму, что позволяет свести к минимуму риск возможных операционных осложнений.

2. Данные эндовидео отоскопической диагностики и компьютерной томографии уха при хроническом гнойном эпитимпаните и эпимезотимпаните выявляют увеличение ширины адитуса что можно считать диагностическими критериями хронического гнойного эпитимпанита и эпимезотимпанита.

3. При выполнении операции при хроническом гнойном эпитимпаните и эпимезотимпаните на фоне оторееи обсемененность среднего уха микроорганизмами при нахождении тампонов в послеоперационном периоде увеличивается, таким образом, назначение антибактериальной терапии с учетом высеваемой микрофлоры является обоснованным.

4. В большинстве случаев (66,7%) кость, визуально оцениваемая хирургом как «здоровая», сохраняет морфологические признаки кариозно-гнойного процесса, что не может быть четко дифференцировано визуально даже при использовании операционного микроскопа.

Литература:

1. Баба С.А. Гнойное воспаление среднего уха, бактериологические исследования и терапевтические возможности // Вестник оториноларингологии. -1995, № 1. - С. 12-14.

2. Косяков С.Я. Оптимизация технологий слухулучшающих хирургических вмешательств на наружном и среднем ухе: Автореф. дис. докт. мед. наук / СЛ. Косяков. Москва, 2002. - 39с.

3. Руководство по оториноларингологии / Под. ред. И.Б.Солдатова. — 2-е изд. М.: Медицина, 1997. - 608с.

4. Тарасов Д.И. Заболевания среднего уха / Д.И.Тарасов, О.К.Федорова, В.П.Быкова. М. Медицина, 1988. - 288с.

5. Яковлев В.П. Антибактериальные препараты группы фторхинолонов / В.П.Яковлев // Русский медицинский журнал. -1997. Т.5. - № 21. - С. 14051413.

6. Яшан А.И. Пластика мастоидальной полости при операциях у больных хроническим гнойным средним отитом / А.И. Яшан, Ю.М. Андрейчик, И.А. Яшан // Вестник оториноларингологии. 1998. - № 2. - С. 28-32.

Тұжырым

СОЗЫЛМАЛЫ ІРІНДІ ЭПИТИМПАНИТ Ортаңғы құлақтың микрофлорасын бағалау және эндовидео диагностикасының ерекшелігі

Ж.О. Жақиянова, А.С. Күдербаяева

Созылмалы іріңді эпителимпанит және эпимезотимпанит кезінде компьютерлік томографияның диагностикалық белгілері ортаңғы құлаққа жалпы радикалды тазалаушы операция жасау барысында оташыға дұрыс бағыт береді. Сондықтан операцияға дейінгі кезеңде ортаңғы құлақтың компьютерлік томографиясының маңызы зор.

Summary

ESPECIALLY OF ENDOVIDEO DIAGNOSIS AND ASSESSMENT OF MICROFLORA IN PATIENTS WITH CHRONIC MIDDLE EAR PURULENT OTITIS

Zh.O. Zhakiyanova, A.S. Kuderbayeva

Formulated diagnostic KT-kriterii chronic purulent epitimpanita and epimezotimpanita increase the diagnostic importance of a method of a computer tomography in presurgical inspection of the patient. The obtained data about - an informativnost and sensitivity of a method of a computer tomography for the characteristic of various signs at chronic purulent average otitis focus the surgeon on an adequate assessment of the received data.

УДК 616.12-008.331.1+575

А.К. Жанатбекова

Государственный медицинский университет города Семей,
PhD докторант кафедры интернатуры по терапии.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Аннотация

Обзорная статья посвящена актуальной проблеме поиска патогенетических механизмов артериальной гипертензии, в частности генетических основ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, взаимодействие генов, патогенетические механизмы.

Эссенциальная АГ – полиэтиологичное заболевание, которое является результатом взаимодействия многих генов, факторов риска пациента и воздействия окружающей среды. Первая обобщенная информация о роли наследственного фактора в развитии эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) появилась к 20-30-м годам XX в [1]. При этом поиск взаимосвязи патогенетически значимых механизмов формирования АГ и генетических маркеров проводится исходя из принятой схемы взаимоотношений между генотипом, биохимическим

и клиническим фенотипом заболевания: генотип → «биохимический фенотип → клинический признак [2].

Спектр генов-кандидатов, принимающих участие в реализации артериальной гипертензии, достаточно широк и включает группы генов, контролирующих различные метаболические и гомеостатические системы, нарушения которых вовлечены в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Исследования ренин-ангиотензинового каскада в генезе АГ немалочисленны и в основном касаются единичных генов, контролирую-

щих отдельные биохимические звенья этого сложного процесса. Подобный анализ не позволяет судить о молекулярных причинах заболевания. Вполне логично, что особое внимание молекулярных генетиков сегодня сосредоточено на изучении тех генетических детерминант, которые оперируют в физиологических системах, ответственных за поддержание артериального давления.

Генетический полиморфизм определяют как наличие двух и более альтернативных вариантов гена, встречающихся в популяции с частотой не менее 1-5%. В геноме человека полиморфизм генов в большинстве процентов случаев обусловлен однонуклеотидными заменами – SNP (от англ. single nucleotide polymorphism). Ведущую роль в развитии эссенциальной АГ отводят полиморфизму следующих генов: REN (ген ренина), ACE (ген ангиотензинпревращающего фермента), AGT (ген ангиотензиногена), AGTR1 (ген рецептора 1-го типа к ангиотензину '49I), AGTR2 (ген рецептора 2-го типа к ангиотензину II), VKR2 (ген брадикининового рецептора 2 типа), ADRB1 (ген β 1-адренорецептора), ADRB2 (ген β 2-адренорецептора), MTHFR (ген 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы), NO S3 (ген NO - синтазы 3 типа) [4-6]. Продукты этих генов обеспечивают различные этапы одной метаболической цепи.

Неудачные попытки целого ряда исследователей связать развитие АГ с полиморфизмом какого-либо одного гена привели к пониманию важной роли различных ген-генных ассоциаций в формировании наследственной предрасположенности к этому заболеванию. В настоящее время описан феномен сцепления некоторых полиморфизмов, локализующихся в различных областях одного гена. В литературе описана также возможность влияния одного гена на уровень экспрессии другого, хотя непосредственные механизмы такого взаимодействия пока остаются неизученными [7].

Системный подход к изучению генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы позволяет более адекватно оценить роль каждого полиморфного аллеля в формировании патогенетического варианта эссенциальной АГ. Ренин-ангиотензин-альдостероновая, брадикининовая и гомоцистеиновая системы представляют собой сложную цепь биохимических реакций, участвующих в регуляции артериального давления. Клетки юкстагломерулярного аппарата почки выделяют в кровь фермент ренин (продукт гена REN), который, воздействуя на ангиотензиноген (продукт гена AGT), превращает его в ангиотензин I. Этот пептид, в свою очередь, служит субстратом для ангиотензинпревращающего фермента (продукт гена ACE), конвертирующего ангиотензин I (AT1) в ангиотензин II (AT2). Ангиотензин II действует через ангиотензиновые рецепторы клеток и является одним из самых мощных вазоконстрикторов. Связываясь с ангиотензиновыми рецепторами (AT1 – продукт гена AGTR1; AT2 – продукт гена AGTR2), ангиотензин II вызывает сужение сосудов, способствуя повышению артериального давления. Под действием ангиотензинпревращающего фермента (продукта гена ACE) увеличивается выработка альдостерона, который усиливает реабсорбцию ионов натрия в канальцах почек. Кроме того, ангиотензинпревращающий фермент, опосредуя свое действие через брадикининовые рецепторы 2-го типа (продукт гена VKR2), участвует в инактивации брадикинина и тормозит образование NO – мощного фактора вазодилатации. Таким образом, продукты ренин-ангиотензин-альдостероновой и брадикининовой систем, объединенные в единую

биохимическую цепь, одновременно участвуют в регуляции артериального давления [8].

Ренин. Ген ренина (REN) находится на длинном плече 1-й хромосомы, в локусе 1q32, содержит 9 экзонов. Ренин является одним из основных регуляторов артериального давления – катализирует превращение ангиотензиногена в ангиотензин, то есть активирует ренин-ангиотензиновый каскад. В гене REN имеется несколько сайтов полиморфизма: HindIII, Bgl1I, MboI, HinfI. Для двух из них (Bgl1I, MboI) показана ассоциация с АГ. В арабской популяции при анализе полиморфизма MboI (замена G>A) было показано, что частота генотипа A/A существенно выше в группе пациентов, имеющих повышенное артериальное давление, чем в группе здорового контроля (34,7 и 14,0% соответственно).

Ангиотензиноген. Ген ангиотензиногена (AGT) локализован на длинном плече 1-й хромосомы (1q42-q43), содержит 5 экзонов. Под действием ренина от ангиотензиногена отщепляется декапептид ангиотензин I, из которого затем образуется ангиотензин II. Различные генетические варианты ангиотензиногена обуславливают различную физиологическую активность ангиотензина II. Известно более трех десятков полиморфных вариантов гена AGT, из которых наиболее изученными являются M235T и T174M. Частота встречаемости в европейских популяциях генотипа T174M – 10-15%, генотипа M235T – 15-20%. Многие из доступных литературных источников демонстрируют ассоциацию генотипа T/T с артериальной гипертензией. А.С. Pereira (2003) и соавт. установили, что полиморфизм M235T и генотип T/T ассоциированы с повышенным уровнем артериального давления [9]. Есть исследования, показывающие, что данный полиморфизм преимущественно влияет на диастолическое, а не на систолическое артериальное давление [10]. В рамках Фрамингамского исследования было показано, что больные с генотипом T/T по гену AGT имеют статистически значимо более высокие показатели диастолического АД (76,1 мм рт. ст. против 71,4 мм рт. ст.) по сравнению с носителями M-аллеля. С помощью лабораторных тестов установлено, что у носителей T-аллеля уровень ангиотензина I в плазме крови повышен на 20% в сравнении с нормой. Исследование полиморфизма T174M у больных артериальной гипертензией и здоровых доноров показало, что частота встречаемости генотипа T174M была в 3-5 раз выше у больных артериальной гипертензией старше 45 лет. При исследовании большой выборки больных АГ было установлено, что наличие гомозиготного генотипа M235T (T/T) приводит к повышенному содержанию ангиотензиногена в крови и повышенному уровню артериального давления.

Ангиотензинпревращающий фермент. Ген ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) локализован на длинном плече 17-й хромосомы в локусе 17q23. АПФ кодирует два изоэмера: соматический ACE, который экспрессируется в эндотелии, эпителии почек и других органов, и тестикулярный – только в семенниках. АПФ – ключевое звено в поддержании равновесия между факторами вазоконстрикции и вазодилатации. В настоящее время известно более двух десятков полиморфных вариантов гена ACE, однако функционально наиболее значимым является инсерционно-делеционный полиморфизм в 16-м интроне (I/D), который обусловлен наличием или отсутствием Alu-повтора. Показано, что уровень АПФ в сыворотке у здоровых людей, гомозиготных по D-аллелю (30% людей имеют генотип D/D), в 2 раза выше, чем у гомозигот по I-аллелю (23% людей), и имеет среднее значение у гетерозигот (47%). Следо-

вательно, инсерция Alu-повтора приводит к пониженной экспрессии гена ACE. На сегодняшний день накоплено много данных об ассоциации полиморфизма гена АПФ с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией, гипертрофией левого желудочка, гипертрофической кардиомиопатией, заболеваниями почек и сосудистыми осложнениями сахарного диабета. [11, 12].

NO-синтаза. Среди генов, кодирующих NO - синтазу, наиболее вероятным кандидатом на участие в развитии сердечно-сосудистых заболеваний является ген NO S3, расположенный на хромосоме 7q36. NO - синтаза 3-го типа (эндотелиальная) участвует в синтезе NO эндотелием и, следовательно, в регуляции сосудистого тонуса, артериального давления. Это позволяет исследователям предполагать наличие связи полиморфизма гена NO -синтазы 3-го типа с развитием АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний. Активно изучаются 4 полиморфных маркера гена NO S3: интрон 18 локус A27C; интрон 23 локус G10T; интрон 4 eNO S4a/b полиморфизм и аксон 7 Glu298Asp полиморфизм (структурный).

Состояние резистентной гипертензии становится все более распространенным в индустриализованных странах вследствие увеличения ожидаемой продолжительности жизни параллельно экспоненциальному росту факторов, наиболее часто ассоциируемых с резистентной гипертензией — таких как ожирение и сахарный диабет (СД), наряду с эпидемией хронического заболевания почек (ХЗП) [13].

Генетические детерминанты резистентной гипертензии

В исследованиях установлены характеристики пациентов, связанные с резистентной гипертензией, но механизмы, лежащие в ее основе, особенно возможные генетические механизмы, не исследовались широко. Известно, что полиморфизм различных генов ассоциирован с повышенным уровнем АД. Однако количество исследований, рассматривающих резистентную гипертензию с точки зрения генетики, незначительно [14]. Существуют данные, свидетельствующие о роли генов, кодирующих β - и γ - субъединицы натриевых каналов эпителия почечных трубочек (ENaC), в возникновении эссенциальной гипертензии с низким уровнем ренина. Мутация этих субъединиц может вызвать синдром Лиддла — редкую моногенную форму АГ, ассоциированную с низкой активностью ренина и низким уровнем альдостерона в плазме крови. Также β ENaC варианты часто отмечаются у представителей негроидной расы с АГ [14]. Финские исследователи в группе из 347 пациентов с резистентной гипертензией, имеющих мутацию в β - и γ -субъединицах ENaC, выявили значимо большую распространенность вариантов генов 2β ENaC и γ ENaC по сравнению с нормотензивными лицами. Наличие вариантов генов ассоциировано с повышенной экскрецией калия с мочой относительно уровня ренина в плазме крови [15].

Поддержание нормального сосудистого тонуса существенно зависит от биодоступности оксида азота (NO) эндотелиального происхождения, синтезированного эндотелиальной изоформой синтазы NO (eNOS, или NOS3). Нарушение продукции NO ведет к повышению АД. NOS3 кодируется геном, расположенным в 7q35. Вариант промотора в гене NOS3 может играть роль в патогенезе резистентной гипертензии — пациенты, гомозиготные по аллелю -786T>C, имеют более высокий риск развития резистентной гипертензии (относительный риск 2,09; 95% доверительный интервал 1,03–4,24; $p=0,004$). Генотип - 786CC NOS3, ассоциированный со

снижением активности промотора NOS3, может быть генетическим маркером предрасположенности к резистентной гипертензии. Таким образом, риск резистентной гипертензии может быть детерминирован по меньшей мере частично на генетическом уровне. Однако, по мнению авторов проведенного исследования, резистентная гипертензия является многофакторным синдромом и в ее развитии принимают участие как полиморфизм других генов, так и факторы окружающей среды [16]. Полиморфно представленный ген CYP 3A5 у людей ассоциирован с уровнем АД. Ферменты субсемейства CYP 3A отвечают за превращение кортизола в 6β -гидроксикортизол и кортикостерона в 6β -гидроксикортикостерон. Генетический полиморфизм CYP 3A5 проявляется воздействием на эндогенный метаболизм кортизола в почках, что может в итоге влиять на АД, наиболее вероятно за счет задержки натрия и жидкости в организме [17]. (Ho N. et al., 2005). Специфический аллель CYP 3A5 (CYP 3A5*1) у представителей негроидной расы ассоциирован с более высоким уровнем систолического АД (САД) у нормотензивных лиц и с резистентной гипертензией у пациентов с АГ [14]. Вариант CYP 3A5*3 имеет мутацию в интроне 3, что ведет к продукции aberrантной мРНК и в итоге укороченному белку. Нелеченное АД может быть выше у представителей негроидной расы с генотипом CYP 3A5*3/*3, но аллель CYP 3A5*1 может быть ассоциирован с более рефрактерной АГ в этой этнической группе [17]. У представителей европеоидной расы с генотипом CYP 3A5*3/*3 (низкая экспрессия CYP 3A5) отмечены значимо более высокие значения АД при 24-часовом амбулаторном мониторинговании по сравнению с пациентами с высокой экспрессией CYP 3A5. Причем не выявлено ассоциации генотипа CYP 3A5 с концентрацией ангиотензина II в плазме крови, скоростью почечного кровотока, скоростью гломерулярной фильтрации, экскрецией натрия с мочой и параметрами, определяемыми при эхокардиографии, однако в группе *3/*3 отмечался значимо более низкий уровень альдостерона в сыворотке крови. Эти данные подтверждают, что генотип CYP 3A5 влияет на АД возможно за счет генотипически зависимых различий в почечном, CYP 3A5- опосредованном, метаболизме кортизола и/или альдостерона [18].

Таким образом, несмотря на то что до сих пор не удалось обнаружить гены эссенциальной АГ с ярко выраженным и значительным гипертензивным эффектом, результаты многочисленных исследований по изучению ассоциации АГ с полиморфными вариантами соответствующих генов-кандидатов представляют большой интерес. В настоящее время необходимо внедрение в клиническую медицину популяционного генетического анализа, дающего возможность выяснения вовлеченности различных генетических локусов в развитие того или иного патогенетического варианта эссенциальной АГ.

Литература:

1. Пузырев В.П. Генетика артериальной гипертензии (современные исследовательские парадигмы). Клиническая медицина. 2003., № 1. С. 12-18;
2. Гайццоки В.С. Взаимоотношение генотип-фенотип как проблема молекулярной генетики наследственных болезней человека. <http://journal.issep.rssi.ru>. (4 сентября 2006);
3. Степанов В.А. Этногеномика и наследственные основы широко распространенных болезней. Вестник РАМН. - 2003. - № 12. - С.85-88;

4. Furruck S., Malik M. Renin-angiotensin system: genes to bedside. Am. Heart. J. 1997. Vol. 134, № 3. P. 514-527;

5. Минушкина Л.О. Гены ангиотензинпревращающего фермента, NO -синтетазы и эндотелина-I и гипертрофия миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью коренных жителей Якутии. Кардиология. 2005. № 1. С. 41-44;

6. Готов А.С., Иващенко Т.Э., Образцова Г.И. [и др.]. Зависимость между возникновением стабильной артериальной гипертензией у детей и полиморфизмом генов ренин-ангиотензиновой и кинин-брадикининовой систем. Молекулярная биология. 2007. Т. 41, № 1. -С. 18-25;

7. Пузырев В.П. Генетика мультифакториальных заболеваний: между прошлым и будущим. Медицинская генетика. 2003. Т. 2., № 2. - С. 498-508;

8. Шевченко О.В., Свистунов А.А., Бородулин В.Б., Рута А.В., Бычков Е.Н.. Генетические основы патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии. Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Том 7, № 1. - С 83-87;

9. Pereira A.C., Mota G.F., Cunha R.S. [et al.]. Angiotensinogen 235T allele «dosage» is associated with blood pressure phenotypes. Hypertension. 2003. Vol. 41, № 1. P.25-30;

10. Mondry A., Loh M., Lui P. [et al.] Polymorphism of the insertion / deletion ACE and M235T AGT genes and hypertension: surprising new findings and metaanalysis of data. M. BMC.Nephrol. 2005. Vol. 6. P. 11;

11. Минушкина Л.О. Гены ангиотензинпревращающего фермента, NO - синтетазы и эндотелина-I и

гипертрофия миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью коренных жителей Якутии. Кардиология. 2005. № 1. - С. 41-44;

12. Бражник В.А. [и др.]. Полиморфные маркеры I/D и G7831A гена фермента, превращающего ангиотензин 1, и гипертрофия миокарда у больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2003. № 2. С. 44-49;

13. Pisoni R., Ahmed M.I., Calhoun D.A. (2009) Characterization and treatment of resistant hypertension. Curr. Cardiol. Rep., 11(6): 407-413;

14. Calhoun D.A., Jones D., Textor S. et al. (2008) Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Hypertension, 51(6): 1403-1419;

15. Hannila-Handelberg T., Kontula K., Tikkanen I. et al. (2005) Common variants of the beta and gamma subunits of the epithelial sodium channel and their relation to the plasma renin and aldosterone levels in essential hypertension. BMC Med. Genet., 6: 4;

16. Cruz-González I., Corral E., Sánchez-Ledesma M. et al. (2009) Association between -T786C NOS3 polymorphism and resistant hypertension: a prospective cohort study. BMC Cardiovasc. Disord., 9: 35;

17. Ho H., Pinto F.A., Hall S.D. et al. (2005) Association between the CYP3A5 genotype and blood pressure. Hypertension, 45(2): 294-298;

18. Fromm M.F., Schmidt B.M., Pahl A. et al. (2005) CYP3A5 genotype is associated with elevated blood pressure. Pharmacogenet. Genomics, 15(10): 737-741.

Тұжырым

АРТЕРИАЛЬДЫ ГИПЕРТЕНЗИЯНЫҢ МОЛЕКУЛЯРЛІ-ГЕНЕТИКАЛЫҚ НЕГІЗДЕРІ

А.К. Жанатбекова

Шолу мақала эссенциальдық артериальды гипертензиясының патогенетикалық негіздерін іздестіруінің өзекті мәселелерін, жеке алғанда генетикалық негіздеріне арналған.

Summary

MOLECULAR GENETIC BASIS OF ARTERIAL HYPERTENSION

A.K. Zhanatbekova

Review article focuses on an important problem of finding the pathogenetic mechanisms of essential hypertension, in particular genetic basis.

УДК 616.12-008.331.1-614.2

А.С. Жунуспекова

Государственный медицинский университет города Семей,
Резидент-терапевт кафедры интернатуры по терапии

ОРГАНИЗАЦИЯ ШКОЛЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ В ГОРОДЕ СЕМЕЙ

Аннотация

Школа Артериальной гипертензии — это информационно-мотивационные технологии, и они должны способствовать повышению приверженности пациентов к лечению, сформировать у них мотивацию к сохранению своего здоровья и повысить ответственность пациента за здоровье как своей личной собственности.

Ключевые слова: Артериальная гипертензия, немедикаментозные меры лечения.

Для достижения основной цели Государственной программы развития здравоохранения РК "Саламатты Қазақстан" на 2011-2015 годы - улучшение здоровья граждан Казахстана для обеспечения устойчивого социально-демографического развития страны – необходимо проводить работу с населением для профилактики социально-значимых заболеваний, приводящих к инва-

лидности и смертности. Так, в Казахстане болезни системы кровообращения занимают первое место среди всей заболеваемости и первое место в структуре смертности среди населения. За последние 10 лет заболеваемость населения болезнями системы кровообращения возросла более чем в 1,9 раза.