

ОЦЕНКА СВЯЗИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА FcεRIβ С АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Ш.Х. ЗИЯДУЛЛАЕВ

Самаркандский Государственный медицинский институт, Республика Узбекистан. г. Самарканд

АЛЛЕРГИК БРОНХИАЛ АСТМА КАСАЛЛИГИНИНГ FcεRIβ ГЕН ПОЛИМОРФИЗМИ БИЛАН БОҒЛИҚЛИГИНИ БАҲОЛАШ

Ш.Х. ЗИЯДУЛЛАЕВ

Самарканд Давлат медицина институти, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд

ESTIMATE RELATIONS POLYMORPHISM GENE FcεRIβ WITH ALLERGIC ASTHMA

Sh.Kh. ZIYADULLAEV

Samarkand State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Samarkand

Значимым претендентом на роль основного гена предрасположенности к БА является ген FcεRIβ. Изучено распределение частот аллелей и генотипов 109T/C полиморфизма гена FcεRIβ при аллергической БА. Результаты свидетельствуют, что маркерами повышенного риска развития аллергической БА являются генотип FcεRIβ-109T/T и аллель FcεRIβ-109T.

Ключевые слова: *бронхиальная астма, генетический полиморфизм, Узбекская популяция.*

Important candidate for the major gene predisposition to asthma is completely gene FcεRIβ. The distribution of alleles and genotypes 109T/C polymorphism in allergic asthma FcεRIβ. The results show that markers of increased risk of allergic asthma are genotype FcεRIβ-109T/T allele and FcεRIβ-109T.

Keywords: *asthma, genetic polymorphism, Uzbek population.*

Введение. В настоящее время бронхиальная астма (БА) рассматривается как мультифакториальное полигенное заболевание, передача которого потомству осуществляется группой генов [1,2]. Исходя из современных знаний о природе мультифакториальных заболеваний предполагается, что совокупность генов, отвечающих за формирование подверженности к ним, образует сеть связанных между собой элементов, эффекты взаимодействия которых на уровне белковых продуктов определяют биохимическую индивидуальность человека [3]. Взаимодействие повышенного уровня антиген-специфичного IgE с FcεRIβ играет центральную роль в патогенезе БА [4,7]. Было высказано предположение, что молекулярные варианты FcεRIβ могут благоприятствовать развитию атопического состояния за счет усиления высвобождения медиаторов воспаления тучными клетками или стимуляции экспрессии ИЛ-4 и CD40-лиганда [5,6]. Следовательно, изучение ассоциации полиморфизмов гена FcεRIβ с конкретными клиническими формами БА, может явиться основой для разработки комплекса лечебно-профилактических мероприятий данной патологии.

Материал и методы. Соответственно поставленной цели нами изучены особенности распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта гена β-цепи высокоаффинного рецептора IgE у больных с аллергической БА и здоровых индивидов узбекской национальности. Верификация диагноза БА проводилась согласно международной классификации ВОЗ (Х-пересмотр, МКБ-10) и в соответствии с диагностическими критериями GINA, 2006. Контрольную группу составили 46 практически здоровых лиц узбекской национальности. В контингенте 103 пациентов с аллергической астмой и 46 здоровых лиц узбекской национальности проведено генотипирование полиморфного локуса C109T гена FcεRIβ. Геномная ДНК была выделена из лимфоцитов периферической крови с использованием набора реагентов для выделения ДНК Diatom™ DNA Prep 200. Суперна-

тант с ДНК далее подвергался непосредственно генотипированию путем ПЦР-амплификации. Типирование образцов ДНК проводили с использованием специфических олигонуклеотидных праймеров (Forward 5'-GTG GGG ACA ATT CCA GAA GA-3' Reverse - 5'-CCG AGC TGT CCA GGA ATA AA-3'). Олигонуклеотиды были синтезированы компанией IDT (Integrated DNA Technologies, Iowa, США). Постановку ПЦР осуществляли в стерильных условиях в специально отведенной комнате. Все манипуляции проводили на льду. ПЦР-анализ проводили с использованием набора реагентов для ПЦР амплификации ДНК GenePak™ PCR Core. Программы амплификации были строго специфичны: 5 мин предварительной денатурации при 94°C, 35 циклов; 94°C - 30с, 55°C - 45с, 72°C - 1мин; элонгация при 72°C в течение 7 мин. Размер аллели (п.о.) 382. Затем ПЦР-продукты подвергались рестрикционному анализу с использованием специфической рестриктазы Tru9I. Температура инкубации t-65°C. Детекция ПДРФ-продуктов и генотипирование проводили с использованием горизонтальной или вертикальной элетрофорезной системы в 2% агарозном геле или в 6% акриламидном геле. Для дальнейшей обработки данные электрофореза были переведены в цифровой формат. Молекулярный вес продуктов определяли при помощи молекулярного маркера, шаги которого составляли 100 п.н., начальная отметка 100 п.н. По гену FcεRIβ вес ПЦР-продукта до проведения рестрикционной реакции составлял 382 п.н. После рестрикционной реакции были получены следующие продукты: 221 п.н., 182 п.н. и 161 п.н. Полиморфизмы 109C/C, 109C/T и 109T/T определялись следующим образом: при наличии двух продуктов весом 221 и 182 п.н. – генотип считался за гомозиготный 109C/C; двух продуктов 221 и 161 п.н. – гомозиготный 109T/T; а при наличии трех продуктов 221, 182, 161 п.н. – генотип рассматривался как гетерозигота 109C/T.

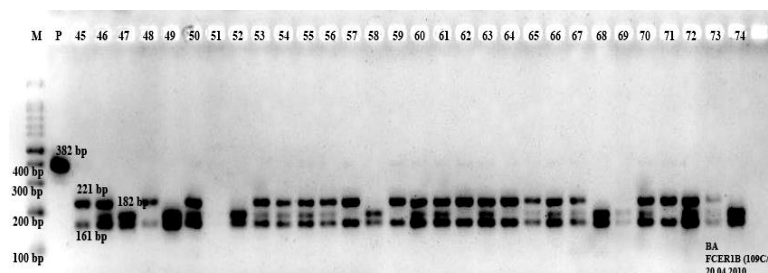


Рис. 1. Пример электрофореграммы результатов ПДРФ анализа гена *FceRIβ* (109C/T полиморфизм) с 45-го по 74-ой исследуемые образцы.

Таблица 1.

Распределение частот аллелей 109C/T полиморфизма гена *FceRIβ* у больных аллергической астмой и здоровых индивидов

Полиморфизм	Группы	N	Аллель		χ^2	PValue
			109C	109T		
109C/T	Контроль	46	49-53,3%	43-46,7%	26,0	0,000

Таблица 2.

Распределение частот генотипов 109C/T полиморфизма гена *FceRIβ* у больных аллергической астмой и здоровых индивидов

Полиморфизм	Группы	N	Генотипы			χ^2	PVALUE	OR
			109C/T	109C/C	109T/T			
109C/T	Контроль	46	13-28,3%	18- 39,1%	15-32,6%	27,7	0,000	3,68
	Аллергическая астма	103	31-30,1%	6-5,8%	66-64,1%			

Результаты электрофореза ПЦР-продуктов у обследуемых больных БА по гену *FceRIβ* показаны на рис. 1. Статистический анализ ассоциации изученных генов с развитием заболевания выполнен с применением программного обеспечения «*BIOSTAT*», вычисляя критерий - χ^2 , Pvalue, OR.

Результаты исследования. При анализе частот аллелей 109C/T полиморфизма гена *FceRIβ* (табл.1) обнаружено, что аллель 109T в группе больных аллергической астмой встречается достоверно чаще, чем в группе практически здоровых лиц (79,1% по сравнению с 46,7%, соответственно, $\chi^2 = 26,0$, $p=0,000$).

При изучении полиморфизма генотипов (табл.2) показывает, что в группе пациентов с аллергической астмой частота гомозиготного варианта 109T/T гена существенно превышает показатели контрольной группы здоровых лиц (64,1% против 32,6%, соответственно, $\chi^2=27,7$, $p=0,000$). При этом частота гомозиготного варианта 109C/C в группе больных аллергической астмой была заметно ниже уровня, характерного для здоровой части обследованной популяции лиц (5,8% по сравнению с 39,1%). Частота гетерозиготного варианта 109C/T гена *FceRIβ* в этой группе больных почти не отличался от контрольной группы.

Проведенный анализ особенностей распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма 109C/T гена *FceRIβ*, показал наличие статистически достоверных различий аллеля 109T и генотипа 109T/T в группе больных аллергической астмой в сравнении с контрольной группой здоровых лиц.

Заключение. Таким образом, результаты молекулярно-генетического исследования, показали важность полиморфного варианта гена *FceRIβ*, в

формирование генетической структуры предрасположенности к аллергической БА в узбекской популяции. Полученные данные свидетельствуют, что маркерами повышенного риска развития аллергической формы бронхиальной астмы у лиц узбекской этнической принадлежности являются генотип *FceRIβ*-109T/T и аллель *FceRIβ*-109T, маркерами пониженного риска – *FceRIβ*-109C/C и аллель *FceRIβ*-109C.

Литература:

- Иващенко Т.Э., Сиделева О.Г., Петрова М.А. и др. Генетические факторы предрасположенности к бронхиальной астме. *Генетика* 2001, 37№1: 107–111.
- Колчанов Н.А., Ананько Е.А., Колпаков Ф.А. и др. Генные сети. Молекулярная биология 2000, 34№4: 533–544.
- Пузырев В.П. Генетика мультифакториальных заболеваний: между прошлым и будущим. *Мед. генетика* 2003, 2№12: 498–508.
- Hill M.R, Cookson W.O.C.M. A new variant of the β subunit of the high-affinity receptor for immunoglobulin E (*FceRIβ* E237G): associations with measures of atopy and bronchial hyperresponsiveness. *Hum. Mol. Genet.* 1996, 5: 959–962.
- Hopkin J. Molecular genetics of the high affinity IgE receptor // *Monogr. Allergy*. 1996. V. 33. P. 97–108.
- Shirakawa T., Li A., Dubowitz M. Association between atopy and variants of the beta subunit of the high affinity immunoglobulin E receptor. *Nat. Genet.* 1994, 7: 125–129.
- Shirakawa T., Mao X.-Q., Sasaki S. et al. Association between atopic asthma and a coding variant of *FceRIβ* in a Japanese population. *Hum. Mol. Genet.* 1996, 5: 1129–1130.