

ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ПОЛИМОРФНОГО ЛОКУСА ГЕНА eNOS3С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Окбоев Т.А.

Самаркандский государственный медицинский институт

Бронхиальная астма - важная проблема здравоохранения во всех странах мира. Наблюдаемая в последние годы заметная тенденция к увеличению заболеваемости бронхиальной астмой и ее более тяжелому течению, поставила данную патологию в один ряд с наиболее актуальными проблемами современной медицины диктуя необходимость ее всестороннего изучения [1]. В настоящее время бронхиальная астма рассматривается как мультифакториальное полигенное заболевание, передача которого осуществляется группой генов [2,3,4,5,6]. Генетическим исследованиям мультифакториальных заболеваний во многом способствует детальное описание патогенеза изучаемых болезней. Зная молекулярные механизмы формирования заболеваний, можно наметить гены, белковые продукты которых имеют в этом наибольшее значение. Такие гены будут являться «кандидатами» на роль генов подверженности к заболеванию. Изучение их изменчивости в связи с патологическими состояниями позволит выявить наследственные молекулярные особенности, предрасполагающие к развитию болезни. Гены-кандидаты расположены на хромосомах 2, 4, 7, на кластере цитокинов, на хромосоме 5 и на хромосоме 6 в области МНС [8,9,10,11]. Среди множества генов-кандидатов, представляет определенный интерес ген eNOS3 являющийся важным компонентом наследственной составляющей подверженности к бронхиальной астме [7,12,13,14]. Следует отметить исследование полиморфизма гена eNOS3 при БА в узбекской популяции проводится впервые.

В связи с вышеизложенным, целью настоящего исследования явилось изучить взаимосвязь 27del/N полиморфизма гена eNOS3 с развитием бронхиальной астмы в узбекской популяции.

Материал и методы.

Соответственно поставленной цели нами изучены распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта гена eNOS3 у больных бронхиальной астмой и здоровых индивидов узбекской национальности. Обследовано 118 больных, страдающих бронхиальной астмой. Всем больным с семейной бронхиальной астмой были проведены комплексные клинко-функциональные и лабораторные обследования. Верификация больных проводилась согласно международной классификации ВОЗ (Х-пересмотр, МКБ-10) и в соответствии с диагностическими критериями Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA, 2006) и критериями отечественных программных документов по диагностике, лечению и профилактике БА. На основании критерий GINA-2006 из 48 больных, 12(25%) был поставлен диагноз легкой интермиттирующей бронхиальной астмы, 8(16,7%) – легкой персистирующей, 19(39,6%) – средней тяжести персистирующей бронхиальной астмы и 9(18,7%) – тяжелой персистирующей бронхиальной астмы. Контрольную группу составили 55 практически здоровых лиц узбекской национальности.

Анализ полиморфного варианта гена eNOS3 осуществляли методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК (ПЦР) на амплификаторе и ПДРФ-анализом с последующим электрофорезом в полиакриламидном геле. Данные исследования проводились в «Центре медицинской генетики» Института Биохимии Академии Наук РУз (директор д.м.н., профессор Мухамедов Р.С.).

Полученные данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV по программам, разработанным в пакете EXCEL с использованием библиотеки статистических функций с вычислением критерия χ^2 и вероятности ошибки (p).

Результаты исследований.

Для изучения степени наследственности бронхиальной астмы были обследованы больные бронхиальной астмой, получавшие стационарное лечение в аллергопульмонологическом отделении Самаркандского городского медицинского объединения и терапевтического отделения клиники СамМИ. Из всех проанализированных у 48 больных были выявлены случаи семейной бронхиальной астмы. В семьях 48 больных, были выявлены 70 больных с бронхиальной астмой. С каждой семьи с поставленным диагнозом бронхиальной астмы пробанды были обследованы и разделены на группы. При обследовании семей всех больных с применением клинко-генеалогического

метода, были составлены генеалогические карты на 48 семей. В основную группу были отнесены 48 больных семейной бронхиальной астмой из них 29 женщин (60,4%) и 19 мужчин (39,6%), а в дополнительную группу были отнесены их родственники в I-III поколениях – 70 больных из них 40 женщин (57,1%), 30 мужчин (42,9%). Возраст всех обследованных варьировал от 17 до 56 лет, составляя в среднем $38 \pm 0,3$ лет.

При анализе частот аллелей гена eNOS3 отмечается повышение частоты аллели 27N у больных БА (222-94,06%) по сравнению с контрольной группой (99-90%). Распределение генотипов также отличалось в изучаемых группах. Отмечалось существенное повышение частоты генотипа N/Ny больных БА (107-90,7%) по сравнению с контрольной группой (45-81,8%).

Проведенный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта - 27del/N гена eNOS3 выявил высокую тенденцию к накоплению гомозиготного генотипа N/N и аллеля 27N при статистически достоверном отличии между общей группой больных БА и контрольной выборкой в узбекской популяции. Результаты, полученные в ходе проведения молекулярно-генетических исследований, свидетельствуют о немаловажном вкладе полиморфного варианта гена eNOS3, в формирование генетической структуры предрасположенности к бронхиальной астме в узбекской популяции.

Таблица 1. Распределение частот аллелей и генотипов 27del/N полиморфизма гена eNOS3 при БА.

Полиморфизм гена eNOS	Группы	аллель		генотип			χ^2	pvalue
		27N	27 del	N/N	N/del	del/del		
27N/del	Больные n=118	222- 94,06%	14- 5,94%	107- 90,7%	8- 6,8%	3- 2,5%	11,4	0,001
	Контроль n=55	99- 90%	11- 10%	45-81,8%	9- 16,4%	1- 1,8%		

Таким образом, выявленная ассоциация с одной стороны аллеля 27N, а с другой генотипа N/N гена eNOS с развитием бронхиальной астмы, позволит по-новому подойти к пониманию генетических механизмов патогенеза, и на этой основе оптимизировать методы диагностики, лечения и профилактики бронхиальной астмы.

Использованная литература:

1. Убайдуллаев А.М. Нафас органлари касалликлари. - Ташкент, 2004. - С. 110-176.
2. Сардарян И. С. Фенотипические особенности бронхиальной астмы у детей при различных аллельных полиморфизмах генов «предрасположенности» (GSTT1, GSTM1, ACE, eNOS). Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. - Санкт-Петербург. - 2009
3. Келембет Наталья Анатольевна. Клинико-генетические особенности формирования бронхообструктивного синдрома при моногенных (муковисцидоз) и мультифакториальных (бронхиальная астма) заболеваниях легких. Диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. - Санкт-Петербург. - 2005
4. Аралов Н.Р. Особенности генетического контроля иммунного ответа у лиц узбекской национальности, больных бронхиальной астмой. Актуальные вопросы фтизиатрии и пульмонологии в Узбекистане. - Т., 1998. - С. 128-131.
5. Баранов В.С. Молекулярная медицина: Молекулярная диагностика, превентивная медицина и генная терапия. Молекулярная биология. - 2000. - №3 4 (4). - С. 684 - 695.
6. Чучалин А.Г. Генетические аспекты бронхиальной астмы Пульмонология. - 1999. - №4. - С. 6 - 10.
7. Петровский Ф.И., Петровская Ю.А., Огородова Л.М., Серебров В.Ю. Цитокины и оксид азота при бронхиальной астме // Бюллетень сибирской медицины. - 2002. - № 1. - С. 70-74.
8. Бочков Н.П. Медицинская генетика. - М.: Академия, 2003. - С. 37-41.
9. Богорад А.Е. Роль генетических факторов в развитии бронхиальной астмы у детей // Пульмонология. - 2002. - Т. 12. - №1. - С. 47-56.
10. Баранов В.С., Асеев М.В., Баранова Е.В. "Гены предрасположенности" и генетический паспорт // Природа. - 1999. - № 3. - С. 17-27.
11. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены «предрасположенности»: (Введение в предиктивную медицину). - СПб.: Интермедика, 2000. - 272 с.

12. Wang Y., Marsden P.A. Nitric oxide synthases: biochemical and molecular regulation // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. - 1995. - V. 4. - P. 12-22.
13. Weinberger B., Heck D.E., Laskin D.L. Nitric oxide in the lung: therapeutic and cellular mechanisms of action // Pharmacol. Ther. - 1999. - V. 84, № 3. - P. 401-411.
14. Ober C.Cox N.J. Abney M. Collaborative Study on the Genetics of Asthma Genome-wide search for asthma susceptibility loci in a founder population // Hum. Moiec. Genet. -1998. Vol.116No2. P-274-278.

**ЗНАЧЕНИЕ ХАРАКТЕРА РЕФЛЮКСАТА В ПРОЯВЛЕНИИ
КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ
ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ**
Бухарский государственный медицинский институт

Орзиев З.М.,
Юлдашева Д.Х.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является важной медицинской и социально-экономической проблемой современного общества [1,2]. Во-первых, эпидемиологические исследования последних лет показали, что по своей частоте и распространенности ГЭРБ выходит на лидирующие позиции в ряду других гастроэнтерологических заболеваний. Изжога - ведущий симптом ГЭРБ - выявляется у 20-40% населения развитых стран и в США, например, отмечается у 25 млн человек [1,2,6,10]. Во-вторых, это обусловлено открытием внепищеводных осложнений данного заболевания, что способствовало возникновению «взрывного» интереса к данной проблеме у исследователей самых разнообразных специальностей: кардиологов, пульмонологов, стоматологов, оториноларингологов, хирургов и онкологов [3,5,7,8].

Разумеется, выраженность важнейших клинико-эндоскопических аспектов ГЭРБ зависит от ряда факторов, участвующих в ее развитии [1,6,9,11]. С недавних пор вектор своего интереса специалисты осознанно переориентировали на характер рефлюксата (ХР), как на источника, потенцирующего проявления клинико-эндоскопических и морфологических признаков ГЭРБ. Очевидно, этим связан шквал публикаций, посвященных разгадке ключевых звеньев в общей цепи взаимосвязи рефлюксата и симптомов ГЭРБ. Однако, вместе с тем, отдельные фрагменты настоящей связки по-прежнему остаются не совсем понятными, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении. Ввиду чего, предпринята настоящая работа с целью выявления возможной связи между ХР и особенностями проявлений ведущих клинико-эндоскопических и морфологических признаков ГЭРБ.

Материалы и методы исследования. Для решения поставленных задач было обследовано 74 больных ГЭРБ, из них 40 (54%) мужчин и 34 (46%) женщин в возрасте от 18 до 57 года (средний возраст 34±4,2). Диагноз ГЭРБ верифицировался на основании результатов клинико-анамнестических, рентгенологических, эндоскопических морфологических исследований с использованием классификацию ГЭРБ, предложенную (2009) одним из авторов [4]. В круг исследования были включены больные ГЭРБ с жалобами на изжогу и/или регургитацию старше 18 лет, у которых было получено информированное согласие на проведение клинико-инструментальное обследование. Критериями исключения служили: 1) прием блокаторов H₂-рецепторов гистамина, ингибиторов протонной помпы, прокинетики в течение 10 дней до 1-го визита; 2) сопутствующая патология пищеварительного тракта: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, ахалазия кардии; 3) хронический панкреатит в стадии обострения, холецистит, ЖКБ; 4) беременность и лактация; 5) больные, отмечавшие нежелательные явления или неэффективность при терапии исследуемым препаратом в анамнезе.

Расспрос жалоб и анамнеза пациентов проводился с заполнением специального вопросника. Симптомы ГЭРБ оценивались по выраженности (по 3-бальной шкале: симптом выражен незначительно - 1 балл, умеренно - 2 балла, интенсивно - 3 балла), по частоте и времени возникновения, возможной связи с провоцирующими факторами (прием и характер пищи, горизонтальное положение тела, прием лекарственных препаратов). При изучении анамнеза заболевания клиническое значение имели: продолжительность заболевания, частота обострений в год, предшествующее лечение (его продолжительность, проведение поддерживающей терапии), развитие осложнений ГЭРБ, курение. Всем больным проводилось объективное исследование, в том числе определение индекса массы тела (ИМТ), а также лабораторные исследования, включая клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, исследование кала на скрытую кровь.