

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ПОЛИМОРФИЗМАМИ ГЕНОВ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ

© 2014 Н. В. Горяинова¹, Е. В. Трубникова², В. П. Иванов³

¹канд. биол. наук

²канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник НИЛ «Генетика» КГУ,
науч. сотрудник НИИ ЭМ КГМУ

³докт. мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник НИЛ «Генетика» КГУ, заведующий
каф. биологии, медицинской генетики и экологии КГМУ
e-mail: tr_e@list.ru

*Курский государственный университет, НИЛ «Генетика»
Курский государственный медицинский университет*

Полиморфные варианты генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков вовлечены в патогенез хронической обструктивной болезни легких. Полиморфизмы рассматриваемых генов и клинические особенности бронхита профессионального и непрофессионального генеза по разному ассоциированы у мужчин и женщин, что может рассматриваться, как дополнительный критерий диагностирования представленной патологии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, гены ферментов биотрансформации ксенобиотиков.

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к наиболее распространенным заболеваниям человека, что обусловлено загрязнением окружающей среды, табакокурением и повторяющимися респираторными инфекционными заболеваниями [Хроническая обструктивная болезнь легких 2004; Garcia-Aymerich et al. 2009]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно от хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) погибают около 3 млн человек, а к 2030 г. она может занять 4-е место среди ведущих причин смерти человека [Mannino, Buist 2007; Овчаренко, Капустина 2009]. Основной причиной столь пессимистичного прогноза является поздняя диагностика данного заболевания [Чучалин 2000]. Совершенствование понимания связей и взаимодействий между факторами риска является важнейшим направлением дальнейших исследований [Глобальная стратегия... 2003]. Более многообещающий подход состоит в том, чтобы выбрать гены, которые, вероятно, будут вовлечены в патогенез ХОБЛ, и затем изучать полиморфизмы (изменения) в этих кандидатных генах и связать их с характером заболевания. Этот подход способствует пониманию процесса болезни на клеточном и молекулярном уровне. Однако ясно, что есть много возможных генов, которые могли внести свой вклад в возникновение, течение и прогрессирование ХОБЛ. Каждый полиморфизм может передать только маленький относительный риск ХОБЛ, и вероятно, развитие заболевания является совпадением многих полиморфизмов, которые будут важны в патофизиологии [Barnes 1999].

Материалы и методы

Материалом для исследования послужила популяционная выборка (n=221) не родственных между собой русских жителей Курской области Центрально-Черноземного

района России. В группу больных с диагнозом ХОБЛ вошли 164 человека, средний возраст 60,2 года, находившихся на стационарном лечении в пульмонологических отделениях клинических больниц г. Курска (№6, ОКБ №1). Диагноз ХОБЛ ставился врачами-клиницистами в соответствии с международной классификацией. Контрольную группу составили 57 относительно здоровых жителей Курской области, отобранных в соответствии по полу, возрасту и отсутствию патологии со стороны бронхолегочной системы. Клиническое обследование включало в себя сбор жалоб, анамнеза жизни и анамнеза заболевания, физикальные, инструментальные и лабораторные методы обследования. У обследуемых проводился забор венозной крови из локтевой вены в количестве 10–15 мл, с целью экстракции ДНК. Молекулярно-генетический анализ проводился на образцах ДНК, выделенных из замороженной венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Методом рестрикционного анализа исследовали полиморфизмы генов *CYP 1A1 Msp*, *CYP 1B1 V432L*, *EPHX1 Y113H*, *EPHX1 H139R*, *GSTP1 I105V*, *GSTM1 +/0*. Амплифицированные фрагменты ДНК разделяли электрофоретически в агарозном геле, окрашенном этидиумбромидом и анализировали с помощью прибора GDS-8000 («UVP», США) для визуализации в проходящем УФ-свете продуктов рестрикции.

Формирование базы данных осуществлялось с использованием программы Statistica 6.0. Обработка данных велась по стандартным методикам вариационной статистики. Математические расчеты проводили с помощью пакетов прикладных программ Statistica 6.0, Excel.

Результаты исследования

Методом бинарной и мультиномиальной логарифмической регрессии проводился анализ влияния полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков на клинические проявления и течение обструктивных заболеваний легких профессионального и непрофессионального генеза. Все исследуемые нами полиморфизмы оказывали влияние на клинические проявления и течение заболевания как у мужчин, так и у женщин обеих групп.

В таблице 1 отражены статистически значимые показатели взаимосвязи полиморфизмов генов ферментов детоксикации ксенобиотиков с клиническими проявлениями заболевания среди мужчин. Так, среди мужчин группы профессионального бронхита проявления заболевания в виде одышки ассоциировалось с полиморфизмом *CYP1B1 V432L* ($p=0,03$).

Таблица 1

Влияние полиморфизмов генов ферментов детоксикации ксенобиотиков на клинические проявления и течение обструктивных заболеваний легких среди мужчин

Клинические признаки	Полиморфизмы генов системы детоксикации ксенобиотиков					
	<i>CYP 1A1 Msp</i>	<i>CYP 1B1 V432L</i>	<i>EPHX1 Y113H</i>	<i>EPHX1 H139R</i>	<i>GSTP1 I105V</i>	<i>GSTM1 +/0</i>
Кашель	0,05²	–	–	0,002²	–	–
Одышка	–	0,03¹	0,03²	0,08 ²	–	–
ДН	–	–	–	–	–	–
Поражение ССС	–	0,1 ²	–	–	–	–
Эмфизема	–	–	0,02¹	–	0,04²	–
Пневсклероз	0,06 ¹	–	–	0,01¹	–	0,02²
¹ у мужчин группы профессионального бронхита ² у мужчин группы ХОБЛ						

Осложнение заболевания в виде эмфиземы легких (по данным рентгенологического исследования) чаще определялось у носителей полиморфного варианта гена *EPHX1* Y113H ($p=0,02$), а пневмосклероз – у носителей полиморфного варианта гена *EPHX1* H139R ($p=0,01$).

Среди мужчин группы ХОБЛ проявление заболевания в виде кашля ассоциировалось с полиморфизмом Msp гена *CYP1A1* ($p=0,05$) и H139R гена *EPHX1* ($p=0,002$). Одышка чаще диагностировалась у носителей полиморфизма Y113H гена *EPHX1* ($p=0,03$). Осложнение заболевания в виде эмфиземы легких (по данным рентгенологического исследования) чаще определялось у носителей полиморфного варианта I105V гена *GSTP1* ($p=0,04$), а пневмосклероз – у носителей полиморфного варианта гена *GSTM1* ($p=0,02$).

Статистически значимые показатели взаимосвязи полиморфизмов генов ферментов детоксикации ксенобиотиков с клиническими проявлениями заболевания среди женщин представлены в таблице 2.

Таблица 2

Влияние полиморфизмов генов ферментов детоксикации ксенобиотиков на клинические проявления и течение обструктивных заболеваний легких среди женщин

Клинические признаки	Полиморфизмы генов системы детоксикации ксенобиотиков							
	<i>CYP1A1</i> I462V	<i>CYP1A1</i> Msp	<i>CYP1B1</i> V432L	<i>EPHX1</i> Y113H	<i>EPHX1</i> H139R	<i>GSTM1</i>	<i>GSTT1</i>	<i>GSTP1</i> I105V
Кашель	–	–	–	–	–	–	–	–
Одышка	0,08 ¹	0,05¹	–	–	–	0,02²	–	–
ДН	0,1 ¹	–	–	–	–	–	0,03¹	–
Поражение ССС	–	–	–	0,09 ¹	0,06 ²	0,1 ²	0,008¹	0,05²
Эмфизема	–	–	–	–	–	0,04²	0,006¹	–
Пневмосклероз	–	–	0,06 ¹	0,05²	–	0,03²	0,1 ²	–

¹ у женщин группы профессионального бронхита
² у женщин группы ХОБЛ

Среди женщин группы профессионального бронхита одышка ассоциировалась с полиморфизмом Msp гена *CYP1A1* ($p=0,05$), дыхательная недостаточность чаще встречалась у носителей полиморфизма +/-0 гена *GSTT1* ($p=0,03$). Осложнение заболевания в виде поражения ССС и эмфиземы легких ассоциировалось с полиморфными вариантами гена *GSTT1* ($p=0,008$) и ($p=0,006$) соответственно. Среди женщин из группы ХОБЛ показатели распределились несколько по иному: возникновение одышки ассоциировалось с полиморфным вариантом гена *GSTM1* ($p=0,02$). Осложнение заболевания в виде поражения ССС ассоциировалось с полиморфизмом I105V гена *GSTP1* ($p=0,05$), эмфиземы легких – с полиморфизмом *GSTM1* ($p=0,04$), пневмосклероза – с полиморфизмом Y113H гена *EPHX1* ($p=0,05$), *GSTM1* ($p=0,03$).

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о тесной взаимосвязи полиморфизмов генов детоксикации ксенобиотиков и особенностей клинических проявлений хронической обструктивной болезни легких. При этом наблюдаются существенные различия в ассоциациях полиморфных вариантов между мужчинами и

женщинами. Все полученные данные могут являться дополнительным критерием при прогнозировании развития заболевания.

Библиографический список

Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2003 г.: пер. с англ. М.: Изд-во «Атмосфера» 2003. 97 с.

Овчаренко С.И., Капустина В.А. Особенности хронической обструктивной болезни легких у женщин // *Consilium Medicum*. 2009. № 3. Т. 11.

Хроническая обструктивная болезнь легких: практическое руководство для врачей / Министерство здравоохранения РФ, Научно-исследовательский институт пульмонологии МЗ РФ. М., 2004.

Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Ч. I. ХОБЛ и поражения сердечно-сосудистой системы // *Русский медицинский журнал*. 2000. № 2

Barnes Peter J. Molecular genetics of chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax* 1999. 54. 245–252 (March).

Garcia-Aymerich Judith, Alvar Agust, Joan A.Barbera et al. Phenotypic Heterogeneity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Arch Bronconeumol*. 2009. 45(3). 133–142.

Mannino D.M., Buist A.S. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future Trends. *Lancet* 2007; 370: 765–73.