

И.В. Гурина

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ МУТАЦИИ del F 508 ГЕНА МУКОВИСЦИДОЗА В ПОПУЛЯЦИИ ГОРОДА НОВОСИБИРСКА И ЕЕ СВЯЗЬ С РАЗЛИЧНЫМИ ВИДАМИ ПАТОЛОГИИ

ГУ НИИ терапии СО РАМН, Новосибирск

Целью нашей работы было факультативное изучение частоты мутации del F 508 гена муковисцидоза в популяции 45-69 лет, обследованных в рамках международного проекта НАРИЕЕ, и характеристика различных видов патологии у лиц, имеющих данную мутацию. Общее число обследуемых составило 9397 мужчин и женщин, которым было проведено молекулярно-генетическое исследование на выявление мутации дельта F508. Данная мутация была обнаружена у 109 человек, что составляет 1,15%. В группе лиц, являющихся гетерозиготными носителями гена, частота хронических бронхитов или ХОБЛ и желчекаменной болезни, по данным опроса, составила 24,7 и 11,9% соответственно, что предполагает поражение экзокринных желез как клиническое проявление стертых форм муковисцидоза и влияние генетических факторов на формирование фенотипа.

Ключевые слова: муковисцидоз, мутация delF508, гетерозиготное носительство

Введение

Муковисцидоз (МВ) относится к наиболее распространенным генетически детерминированным заболеваниям с аутомно-рецессивным типом наследования и характеризуется поражением экзокринных желез. Частота заболеваемости МВ в разных популяциях существенно варьирует, составляя в России от 1:4860 до 1:12 300 живых родившихся [1]. По данным скрининга, проведенного в северо-западном регионе России, каждый 62-й житель является носителем мажорной мутации дельта F508 [2]. По оценке ВОЗ, в мире ежегодно рождается 45-50 тыс. больных МВ, а число гетерозиготных носителей гена насчитывает многие десятки миллионов. Интерес к проблеме гетерозиготного носительства гена МВ появился уже в 60-70-х годах, когда стала ясна генная природа МВ и не ставился под сомнение аутомно-рецессивный тип наследования. Это предполагает, что родители пробандов, являясь облигатными носителями гена в гетерозиготном состоянии, должны быть фенотипически здоровы. Однако было замечено, что гетерозиготное носительство накладывает определенный отпечаток на фенотипические особенности индивидуума [3]. Исследования, проведенные отечественными и зарубежными авторами в тот период, не дали однозначных результатов и оставили вопрос открытым. Приблизительно в то же время появились работы, показавшие, что особенности реагирования организма на внешние агенты и склонность к возникновению болезней во многом связаны со структурными характеристиками лейкоцитарных

антигенов. Эти исследования касались в основном болезней с наследственной предрасположенностью, и лишь отдельные авторы рассматривали данный вопрос как собственно генетическую патологию [4,5,6]. Интерес к проблеме влияния на фенотип гетерозиготного носительства гена на новой основе вновь возник после открытия гена МВ, когда скрининговые исследования подтвердили его широкое распространение в популяции. Однако в настоящее время вопрос далек от решения, поэтому уточнение влияния мутантного гена в гетерозиготном состоянии на предрасположенность его носителей к определенным заболеваниям и изучение вклада в ее реализацию некоторых других факторов имеет большое практическое значение.

Цель исследования: изучить частоту гетерозиготных носителей в популяции города Новосибирска, а также частоту патологии органов дыхания и другой патологии у гетерозиготных носителей МВ как фенотипического проявления мутации дельта-F508.

Материалы и методы

Обследована репрезентативная выборка жителей двух районов города Новосибирска (9397 мужчин и женщин) в возрасте 45-69 лет в рамках международного проекта НАРИЕЕ. Исследование проводилось по анкете «Опросник о состоянии здоровья и наличии факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний». Всем лицам выполнили молекулярно-генетическое исследование на наиболее часто встречающуюся мутацию гена муковисцидоза дельта F508. Полученные данные

обработаны статистически с использованием пакета SPSS.

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований выявлено, что частота гетерозиготного носительства наиболее распространенной мутации составила 1,15% в городе Новосибирске у лиц в возрасте 45-69 лет, из которых доля мужчин составила 45,6% и женщин 54,4% соответственно. По данным опросника наиболее часто выявляли указание на хроническую обструктивную болезнь легких, бронхиальную астму, ишемическую болезнь сердца, цереброваскулярные нарушения, артериальную гипертензию, рак, язву желудка, желчекаменную болезнь, почечнокаменную болезнь, атопическую экзему и другие виды аллергий, болезни позвоночника. Сравнительная частота представлена в таблице 1.

Таблица 1

Частота встречаемости различной патологии в популяции у гетерозиготных носителей мутации del F 508 гена муковисцидоза в сравнении с частотой в общей выборке (мужчин и женщин в возрасте 45-69 лет)

Заболевания	Общая группа – 9397 человек		Группа с мутацией – 109 человек		P
	абс	%	абс	%	
Хронические заболевания дыхательных путей	2137	22,8	27	24,7	<0,001
Астма	284	3,0	6	5,6	<0,001
Атопическая экзема	300	3,2	2	1,8	<0,001
Аллергия	1329	14,1	18	16,5	<0,001
Болезни позвоночника и суставов	6146	65,4	76	69,7	<0,001
Артериальная гипертензия	4955	52,7	68	62,4	<0,001
Ишемическая болезнь сердца	1528	16,2	23	21,1	<0,001
Инсульт	458	4,9	5	4,6	<0,001
Рак	260	2,8	3	2,7	<0,001
Язва желудка	1265	13,5	21	19,3	<0,001
Желчекаменная болезнь	993	10,6	13	11,9	<0,001
Почечно-каменная болезнь	888	9,4	13	11,9	<0,001

Частота встречаемости заболеваний позвоночника и суставов высокая в связи с обследуемой возрастной категорией 45-69 лет в популяции.

Выводы

1. В результате проведенного в открытой популяции города Новосибирска исследования в 1,15% наблюдений выявлено гетерозиготное носительство гена муковисцидоза дельта F508.

2. Лица, являющиеся гетерозиготными носителями гена муковисцидоза, предрасположены к формированию хронических бронхитов, ХОБЛ – 24,7%, желчекаменной болезни – 11,9%, что предполагает поражение экзокринных желез как клиническое проявление стертых форм муковисцидоза.

FREQUENCY OF REVEALITY OF del F508 MUTATION OF MUCOVISCIDOSIS GENE IN NOVOSIBIRSK POPULATION AND ITS RELATION WITH DIFFERENT PATHOLOGIST. Gurina I.V.

The purpose of our work was to study optronally the frequency of the mutation del F 508 in the population in Novosibirsk, aged 45-69 examined in the frame of International project HAPIEE to characteristic the various pathology in the sample of patients having this mutation. The total sample investigated comprised 9397, men and women participants under went the of molecule-genetic investigation for mutation del F508. This evidence mutation was found in persons (1.15 %) among the heterozygous carriers of the mutation the frequency of chronic bronchitis or COPD and cholelithiasis comprised 24,4% and 11,9%, respectively, that suggest is the damage of the exocrine glands as clinical manifestations of the mild form of the cystic fibrosis and the influence of genetic factors on the phenotype.

Литература

- Капранов Н.И. Актуальные проблемы муковисцидоза на современном этапе в России. / Н.И. Капранов, Н.Ю. Каширская // Пульмонология. – 1997. – № 4. – С. 7-16.
- Потапова О.Ю. Молекулярно-генетический анализ кистозного фиброза в России: Автореф. дис. ... канд. биол. наук / О.Ю. Потапова. – С.-Пб., 1994. – 23 с.
- Гембицкая Т.Е. Фенотипические иммунологические особенности облигатных гетерозиготных носителей гена муковисцидоза / Т.Е. Гембицкая, М.А. Петрова, Е.А. Куприна, О.В. Воронина // Пульмонология. – 2001. – №3. – С. 61-64.
- Фогель Ф., Мотульсин А. Генетика человека: Пер. с англ. / Ф. Фогель, А. Мотульсин; под ред. Ю.П. Алтухова, В.М. Гиндилиса. – М., 1969. – Т. 1.
- Dork N. Identification of CFTR mutations in german patients with cystic fibrosis: the association of genotype and clinical phenotype./ N. Dork, T. Wilbrand, N. Neumann et al. // European cystic fibrosis conferece 17th. Copenhagen. – 1991. – S. 63.
- Gotz M. HLA antigens in cystic fibrosis. / M. Gotz, H. Ludwig, Z. Polymenidis // Z. Kinderheilk. – 1974. – Vol. 117. – S. 183-186.