

- териалы Рос. науч.-практ. конф. с международным участием. — Курск, 2006. — Т. 2. — С.341-345.
23. Полоников А.В., Иванов В.П., Панфилов В.И. Полиморфизм G-50T в промоторной области гена CYP2J2 и его связь с предрасположенностью к бронхиальной астме: пилотное исследование // Там же. — С.75-79.
24. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004. — 303 с.
25. Соколов А.В. Терапевтический лекарственный мониторинг // Качественная клиническая практика. — 2002. — № 1. — С.35-40.
26. Степанов Ю.М., Филиппова А.Ю., Кононов И.Н. Лекарственные поражения печени: патогенез, классификация, диагностика, лечение // Мистецтво лікування. — 2005. — № 3. — С.10-12.
27. Сулейманов С.Ш., Горбачева Е.В. Особенности клинического течения шигеллезов и оптимизация проводимой фармакотерапии у детей с различным типом ацетилирования // Дальневосточный медицинский журнал. — 2005. — № 4. — С.33-38.
28. Суханов В.А., Саприн А.Н., Пирузян Л.А. Фармакогенетические проблемы противоопухолевой терапии (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. — 2004. — Т. 38, № 7. — С.3-9.
29. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Кукуев В.Г. Половые различия в биотрансформации лекарственных средств: значение для проведения клинических исследований лекарственных средств // Клиническая фармакокинетика. — 2005. — Т. 2, № 1. — С.15-17.
30. Хазанов А.И. К вопросу о клиническом значении функциональных проб печени // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1998. — Т. 8, № 5. — С.29-34.
31. Черняк Ю.И., Портяная Н.И., Меринова А.П. Определение энзиматической активности цитохрома P450 (CYP)1A2 у «шелеховских» пожарных // Токсикологический вестник. — 2002. — № 2. — С.5-10.
32. Янбаева Д.Г., Корытина Г.Ф., Заидуллин Ш.З. Полиморфизм генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты и предрасположенность к хронической обструктивной болезни легких // Молекулярная медицина. — 2005. — № 2. — С.58-63.
33. Bartsch Y., Nair U., Risch A. Genetic polymorphism of CYP genes, alone or in combination, as a risk modifier of tobacco-related cancer // Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. — 2000. — Vol. 9. — P.3-28.
34. Evans W.E., Johnson J. Pharmacogenomics: the inherited basis for interindividual differences in drug response // Ann. Rev. Genomics Hum. Genet. — 2001. — Vol. 2. — P.9-39.
35. Gorski J.C., Vannaprasah S., Hamman M.A. et al. The effect of age, sex and rifampin administration on intestinal and hepatic cytochrome P450 3A activity // Clin. Pharmacol. Ther. — 2003. — Vol.74, № 3. — P.275-287.
36. Huang C.W. Lai M.L., Lin M.S. Dose-response relationships of propranolol in Chinese subjects with different CYP2D6 genotypes // J. Chin. Med. Assoc. — 2003. — Vol. 66, № 1. — P.57-62.
37. Ji L., Pan S., Marti-Jaun J. Single-step assays to analyze CYP2D6 gene polymorphisms in Asians: allele frequencies and a novel *14B allele in mainland Chinese // Clin. Chem. — 2002. — Vol. 48, № 7. — P.983-988.
38. Mares D., Legrand M., Sabbagh N. Polymorphism of the cytochrome P450 CYP2D6 gene in European population: Characterization of 48 mutation and 53 alleles, their frequencies and evolution // Pharmacogenetics. — 1997. — Vol. 7. — P.193-202.
39. Nebert D.W., Adesnik M., Coon M.J. The P450 gene superfamily: recommended nomenclature // DNA. — 1987. — Vol. 6. — P.1-11.
40. Rogers J.F., Nafziger A.N., Bertino J.S. Jr. Pharmacogenetics affects dosing, efficacy, and toxicity of P450-metabolized drugs // Am. J. Med. — 2002. — Vol. 113, № 9. — P.39-42.
41. Tanaka E. Gender-related differences in pharmacokinetics and their clinical significance // J. Clin. Pharm. Ther. — 1999. — Vol. 24, № 5. — P.339-346.

© СЕМЕНОВА Н.С., БАЛАБИНА Н.М. — 2007

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Н.С. Семенова, Н.М. Балабина

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра поликлинической терапии и ОВП, зав. — д.м.н., проф. Н.М. Балабина)

Резюме. Хроническая обструктивная болезнь легких является заболеванием, возникновение и развитие которого определяется социальными, экологическими, профессиональными и медико-биологическими факторами. Четкое представление о прогностической значимости совокупности экзогенных и эндогенных факторов риска развития данного заболевания позволяет повысить эффективность диагностики и лечения ХОБЛ.

Ключевые слова: ХОБЛ, факторы риска.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — мультифакторное широко распространенное заболевание, представляющее серьезную медицинскую проблему. ХОБЛ является одной из главных причин нетрудоспособности, инвалидности и смертности взрослого населения, т.к. имеет неуклонно прогрессирующий характер течения с исходом в хроническую дыхательную недостаточность и легочное сердце [16,43,45]. Из множества факторов, влияющих на формирование ХОБЛ, можно выделить ряд экзогенных и эндогенных факторов [14,23,33,37,57].

Экзогенные факторы

Курение

Активное курение табака признается основным фактором, приводящим к развитию ХОБЛ [1,21,46,47,56]. При курении в дыхательные пути человека поступают такие вредоносные соединения как формальдегид, бенз(а)перен, никотин, аммиак, кадмий, никель, полоний и другие тяжелые металлы. Под воздействием табачного дыма происходит гипертрофия бронхиальных желез слизистой оболочки, отек и воспалительная инфильтрация слизистого и подслизистого слоев. Повышается

протеазная активность, ослабляется функциональная активность антипротеазных ферментов, нарушается регулирующая перекисного окисления липидов и липидный обмен [11,34,38,49,55]. Оказывая влияние на различные звенья местного иммунитета, табачный дым способствует развитию хронического воспаления дыхательных путей [23,45]. Роль пассивного курения заключается в достоверном снижении ОФВ₁, что приводит к преждевременному снижению функции легких [6,14,43].

Злоупотребление алкоголем

Непосредственное воздействие паров спирта на слизистую оболочку дыхательных путей и ткань легких приводит к отмиранию и слушиванию эпителия альвеол, бронхиол, бронхов. Этанол разрушает эластическую ткань легких, способствуя развитию эмфиземы, снижает иммунную защиту легких, приводит к разрастанию соединительной ткани в кровеносных сосудах, что способствует нарушению питания тканей респираторной системы [7].

Поллютанты окружающей среды

ХОБЛ относится к группе экологически зависимых болезней органов дыхания [32,55]. В ряде исследований

отмечается, что длительное, четыре и более лет, проживание в районах высокого промышленного загрязнения атмосферы с отсутствием отдыха в загородных зонах с относительно благоприятной экологической обстановкой является фактором риска развития патологии дыхательной системы [19,25,29,42]. В условиях мегаполиса наиболее значительными по объему загрязнителями атмосферного воздуха являются диоксиды азота и серы, оксид углерода, аммиак, формальдегид, ксенобиотики (пестициды, соли тяжелых металлов, нитраты, нитриты, радионуклиды, синтетические химические соединения и всевозможные биологические контаминанты) [5,17,18,28,31,35,44,52].

Загрязнение воздуха внутри помещений может играть даже большую роль, чем загрязнение наружного воздуха из-за того, что концентрация вредных веществ в воздухе внутри помещений значительно выше, чем их концентрация в наружном воздухе [27].

Профессиональные вредности

В настоящее время известно более 100 видов производств, на которых человек подвергается воздействию факторов, провоцирующих возникновение ХОБЛ [2,58,59]. Повышенный риск развития ХОБЛ описан для ряда профессий – рабочие машиностроительных предприятий, автотранспортных предприятий, железнодорожного транспорта, цветной и черной металлургии [2,10,39,40]. Среди различных профессиональных групп распространенность ХОБЛ составляет от 18% до 34%. Имеются сведения о прямой зависимости частоты встречаемости ХОБЛ от стажа работы в условиях загрязненной атмосферы [2,10,39].

Респираторные инфекции

Известно, что бронхолегочные инфекции приводят к респираторной дисфункции и могут являться независимым фактором риска развития ХОБЛ [9,23]. В развитии данного заболевания имеют значение перенесенные ранее пневмония, острый бронхит, частые вирусно-бактериальные инфекции верхних дыхательных путей [10,14,20,23,26,40]. Существуют данные о том, что некоторые респираторные персистирующие инфекции в детском возрасте приводят к развитию ХОБЛ [24].

Социально-экономический статус и материально-бытовые условия

Обнаружено, что при наличии неблагоприятных материально-бытовых условий относительный риск формирования хронического бронхита выше в 3,03–4,48 раза [2,14]. Установлено, что одиночество и сопутствующий ему неустроенный образ жизни, привычки, стереотипы поведения являются предрасполагающими факторами к возникновению и развитию хронического бронхита [20].

Эндогенные факторы

Несмотря на то, что курение в 90% случаев признает-

ся основным фактором риска развития ХОБЛ, лишь у 15–20% курящих выявляется особая чувствительность к действию табака, не у всех жителей крупных городов, работающих в условиях вредных производств, развивается бронхиальная обструкция [15,54,55]. Таким образом, в формировании ХОБЛ участвуют внутренние индивидуальные факторы. В настоящее время по результатам проведенных научных исследований доказано, что ХОБЛ является заболеванием со сложным полигенным механизмом наследования [3,12,15,48].

Неблагоприятная наследственность родителей (особенно у лиц женского пола) способствует более раннему дебюту заболевания [23].

Установленная достоверная зависимость ОФВ₁/ФЖЕЛ, МОС₂₅, ПСВ от уровня альфа- α -антитрипсин свидетельствуют о причастности дефицита к формированию функциональных нарушений в легких [8,9,36]. Частота дефицита колеблется в широких пределах от 4% до 30% [22,51].

Большое значение придается изучению *гантоглобина (Hr)*, который выполняет неспецифическую защитную функцию, ингибируя свободнорадикальные реакции [4,60]. Установлено, что для ХОБЛ характерно наличие фенотипа Hr 1-1 [9,12,48]. Фенотип Hr 1-1 – неблагоприятный маркер ХОБЛ, который при меньшем показателе пачка-лет повышает относительный риск развития ХОБЛ в 5,3 раза, предрасполагая к более раннему началу заболевания [13,48].

Группы крови и резус-фактор. Некоторые исследователи определили, что лица, обладающие А(II) группой крови, имеют больший риск развития ХОБЛ [36,53]. Ряд авторов указывает, что обладатели группы крови В(III), Rh(–) более других предрасположены к возникновению этого заболевания [30]. Другие исследования установили, что при наличии группы крови 0(I) отмечается наименьший риск развития ХОБЛ [12,36,41].

Интерес представляет определение *фенотипических признаков*, позволяющих выделить лиц с индивидуальной предрасположенностью к развитию ХОБЛ. Максимальный риск развития ХОБЛ наблюдается у больных с тонкими, узкими губами, микрогенией, короткой шеей, искривлением носовой перегородки, с наличием волос на средних фалангах. Показано, что темный цвет радужной оболочки глаза, темный цвет волос в сочетании с А (II) группой крови связаны с тяжелой степенью никотиновой зависимости и являются маркерами риска развития ХОБЛ [36].

Таким образом, рассматриваемые нами экзогенные и эндогенные факторы имеют значение для развития ХОБЛ, однако до сих пор не ясно влияние этих факторов на развитие и прогрессирование легочно-сердечной недостаточности у больных ХОБЛ, что требует дальнейшего исследования.

RISK FACTORS OF THE DEVELOPMENT OF THE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

N.S. Semenova, N.M. Balabina
(Irkutsk State Medical University)

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a disease the development of which is mostly determined by social, ecologic, professional and medicobiological factors. A clear idea of the prognostic significance of the total number of exogenous and endogenous risk factors enables to increase the efficiency of the diagnostics and treatment of the chronic obstructive pulmonary disease.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов Н.С. Эпидемиология, факторы риска, профилактика. В кн.: Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких. — М.: БИНОМ, 1998. — Гл. 5. — С.66-82.
2. Базрова Л.О. Распространенность хронической обструктивной болезни легких и ее факторов риска в различных профессиональных группах г. Кемерово: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Томск, 2005. — 31 с.
3. Байнак О.В. Клинико-генетические особенности формирования хронической обструктивной болезни легких в Республике Башкортостан: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Уфа, 2006. — 23 с.
4. Бейсембаева Р.У. Гаптоглобин и его клиническое значение // Клин. мед. — 1986. — № 1. — С.13-16.
5. Биличенко Т.Н. Методологические аспекты оценки влияния качества атмосферного воздуха на формирование болезней органов дыхания у населения (обзор литературы) // Пульмонология. — 2006. — № 4. — С.94-102.
6. Бримкулов Н.Н., Винников Д.В. Особенности табачной зависимости у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. — 2003. — № 3. — С.20-24.
7. Влияние алкоголя на легкие [электронный ресурс] 2007. — <http://www.zachetka.ru/referat/preview.aspx?docid>.
8. Гамбарян М.Г. Изучение взаимосвязей факторов риска хронической обструктивной болезни легких и оптимизация ее профилактики: управление риском, связанным с курением табака: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2002. — 26 с.
9. Гамбарян М.Г., Дидковский Н.А., Калинина А.М. и др. Факторы риска хронической обструктивной болезни легких, их взаимосвязь и прогностическая значимость // Пульмонология. — 2006. — № 3. — С.72-76.
10. Дроздов И.В. Влияние различных факторов риска на формирование хронического бронхита и хронической обструктивной болезни легких у работников машиностроительного предприятия: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Самара, 2004. — 23 с.
11. Есипова И.К., Алексеевский Ю.Г. Структурно-функциональные особенности крупных и мелких бронхов и различия возникающих в них воспалительных реакциях // Архив патологии. — 1994. — Т. 56, Вып. 4. — С.6-8.
12. Ивчик Т.В., Кокосов А.Н., Разоренов Г.И. и др. Прогнозирование развития обструктивного синдрома у больных хроническим бронхитом с учетом наследственных факторов // Тер. архив. — 2001. — № 3. — С.33-37.
13. Ивчик Т.В., Янчина Е.Д., Ходжаянц Н.Е. и др. Фактор курения, возраст начала болезни и фенотипы гаптоглобина при ХОБЛ // 12 Национальный конгресс по болезням органов дыхания [электронный ресурс] 2002. — <http://www.pulmonology.ru>
14. Ивчик Т.В., Кокосов А.Н., Янчина Е.Д. и др. Факторы риска хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. — 2003. — № 3. — С.6-15.
15. Ивчик Т.В. Роль наследственных факторов в формировании и прогнозировании хронической обструктивной болезни легких: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2004. — 46 с.
16. Кокосов А.Н. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких: аналитический очерк // Тер. архив. — 2002. — № 3. — С.75-77.
17. Колтакова А.Ф. Хронические неспецифические заболевания легких и антропогенное загрязнение окружающей среды: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — Барнаул, 1997. — 37 с.
18. Колтакова А.Ф. О связи нарушений функции внешнего дыхания у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких со степенью антропогенного загрязнения среды обитания населения крайнего севера // Пульмонология. — 2003. — № 3. — С.28-31.
19. Кондюрина Е.Г. Факторы риска и патогенетические особенности течения бронхиальной астмы у детей в макро- и микроэкологических условиях города Новосибирска: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — Новосибирск, 1999. — 39 с.
20. Косарев В.В., Бабанов С.А. Факторы риска хронического бронхита (по материалам эпидемиологического исследования населения Самары) // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2006. — № 5. — С.38-41.
21. Краснова Ю.Н., Гримайлова Е.В., Черняк Б.А. Распространенность хронической обструктивной болезни легких в Иркутской области // Пульмонология. — 2006. — № 1. — С.98-102.
22. Кочегура Т.Л. Исследование компонентов, отражающих состояние соединительной ткани и системы протеазы-антипротеазы при патологии легких // Тер. архив. — 1990. — № 3. — С.143-146.
23. Кузьмина О.А. Анализ роли генетических и средовых факторов в развитии и клинике обструктивного бронхита в сочетании с сахарным диабетом: Дисс. ... канд. мед. наук. — Белгород, 2004. — 185 с.
24. Лазебник Л.Б., Михайлова З.Ф. Хроническая обструктивная болезнь легких у пожилых // [электронный ресурс] 2004. — <http://www.rmj.ru/rmj/t06/n12/1070.htm>
25. Луценко М.Т., Целуйко С.С., Манакон Л.Г. Механизмы влияния атмосферных загрязнений на течение заболеваний («ангарская» бронхиальная астма) // Пульмонология. — 1992. — № 1. — С.6-10.
26. Макаревич А.Э. Клинико-патогенетические механизмы прогрессирования хронического бронхита: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — СПб., 1994. — 38 с.
27. Мальшева А.Г. Неучтенная опасность воздействия химических веществ на здоровье человека // Гигиена и санитария. — 2003. — № 6. — С.34-36.
28. Маркова Л.И. Гигиеническая оценка предприятий теплоэнергетики как источников загрязнения воздушного бассейна города: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 2003. — 23 с.
29. Мизерницкий Ю.Л. Значение экологических факторов при бронхиальной астме у детей: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — М., 1999. — 57 с.
30. Мостовой Ю.М., Кандыбальский В.В. Распределение генетических маркеров крови у больных хроническим бронхитом // Врачебное дело. — 1988. — № 3. — С.90-92.
31. Нагорный С.В., Маймулов В.Г., Олейникова Е.В. и др. Гигиеническая диагностика экологически обусловленных неинфекционных болезней // Гигиена и санитария. — 2002. ? № 6. — С.53-57.
32. Овчаренко С.И., Лещенко И.В. Современные проблемы диагностики хронической обструктивной болезни легких // Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 4, № 11. — С.160-163.
33. Путлов Н.В. Хронический бронхит: спорные и нерешенные вопросы // Пульмонология. — 1991. — № 1. — С.9-15.
34. Ракина Д.Д. Влияние курения на течение хронической обструктивной болезни легких: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2004. — 31 с.
35. Ревич Б.А. Химические вещества в окружающей среде городов России: опасность для здоровья населения и перспективы профилактики // Вестник РАМН. — 2002. — № 9. — С.45-49.
36. Рыбас А.В. Гено-фенотипические маркерные системы у больных хронической обструктивной болезнью легких: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Астрахань, 2007. — 22 с.
37. Сильвестров В.П. Бронхит // Клиническая медицина. — 1990. — № 9. — С.112-116.
38. Соодаева С.К. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе ХОБЛ // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2002. — № 1. — С.4-7.
39. Степанцева Л.А., Игнатова Г.Л. Анализ причин, влияющих на возникновение и развитие хронической обструктивной болезни легких у работников машиностроительного предприятия // Пульмонология. — 2004. — № 5. — С.32-35.
40. Стурин С.А. Факторы риска, распространенность и совершенствование методов восстановительного лечения больных хроническим бронхитом, работающих на предприятиях Кольского горно-металлургического комплекса: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2006. — 50 с.
41. Ходжаянц Н.Е. Влияние Структурных полиморфизмов гена цитохрома P450 CYP2A6, гена NAT2 и ряда групповых факторов крови на формирование наследственной предрасположенности к хронической обструктивной болезни легких: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — СПб., 2004. — 17 с.
42. Хохлова Ю.А. Влияние загрязнения атмосферы серо-, азот- и углеродсодержащими соединениями на состояние бронхолегочной системы у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Иваново, 1994. — 25 с.
43. Хроническая обструктивная болезнь легких. Практическое руководство для врачей: федеральная программа [электронный ресурс] / Сост. И.В. Лещенко, С.И. Овчаренко, Е.И. Шмелев / Под ред. А.Г. Чучалина. — М.: 2004. — http://www.Nobl.ru/files/federal_program.pdf
44. Черных Н.С. Клиническая оценка атмосферных воздействий на течение и прогноз бронхитов у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Томск, 1992. — 23 с.
45. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации по хронической обструктивной болезни легких. — М.: 2001. — [электронный ресурс] <http://www.medlife.ru>
46. Чучалин А.Г. Актуальные вопросы пульмонологии (Белая книга) // Рус. мед. журн. — 2004. — Т. 12, № 2. — С.53-58.
47. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 1999. — № 4. — С.44-48.
48. Янчина Е.Д. Вклад структурных полиморфизмов генов глутатион-S-трансфераз, матриксной металлопротеиназы 9 и фенотипов сывороточного белка гаптоглобина в формирование наследственной предрасположенности к хронической обструктивной болезни легких: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — СПб., 2004. — 19 с.
49. Amer J. Standards for the diagnosis and care of patients with

- chronic obstructive pulmonary disease. ATS statement // *Respir. Crit. Care Med.* — 1995. — Vol. 152. — P.77-120.
50. *Barney P.* Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease and asthma // *Anticholinergic therapy in obstructive airway disease* / Ed. by N.J. Cross, London, 1993. — P.18-32.
51. *Buist A.S.* Risk factors for COPD // *Eur Respir Rev.* — 1996. — Vol. 39, № 6. — P.253-258.
52. *Charplin D., Vervloet D.* Role of atmospheric pollutants in asthma // *Revue de Pneumologie.* — 1996. — Vol. 52, № 2. — P.70-78.
53. *Cohen B.H., Ball W.C., Brashears S. et al.* Risk factors in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // *Am. J. Epidemiology.* — 1997. — Vol. 105. — P.223-232.
54. *Doll R., Peto R., Wheatley K. et al.* Mortality in relation to smoking: 40 years observations on male British doctors // *Br. Med. J.* — 1994. — Vol. 309. — P.901-911.
55. Global Strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease // National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, 2003. — 100 p.
56. *Halpin D.* Chronic obstructive pulmonary disease. — Moscow, 2001. — 136 p.
57. *Hodgkin J.E.* Prognosis in Chronic Obstructive Pulmonary disease // *Clin. Chest Med.* — 1990. — Vol. 11, № 3. — P.555-569.
58. *Murray J.F., Nadel J.A.* Textbook of respiratory medicine. — Philadelphia, WB Saunders, 1994. — 1430 p.
59. *Silverman E.K., Speizer F.E.* Risk factors for the development of chronic obstructive pulmonary disease // *Med. Clin. North Am.* — 1996. — Vol. 80. — P.501-522.
60. *Yang F., Haile D.S., Coalson J.J. et al.* Haptoglobin in lung defence // *Redox Rep.* — 2001. — Vol. 6, № 6. — P.372-374.

© АМЕЛЬЧУГОВА О.С., САЛМИНА А.Б., ЦУКАНОВ В.В., МИХУТКИНА С.В. — 2007

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА TUNEL ДЛЯ ДЕТЕКЦИИ АПОПТОЗА В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ЖЕЛУДКА

О.С. Амельчугова, А.Б. Салмина, В.В. Цуканов, С.В. Михуткина

(Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера СО РАМН, директор — д.м.н., проф. В.Т. Манчук; Красноярская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, зав. — д.м.н., проф. А.Б. Салмина)

Резюме. Литературный обзор посвящен исследованию апоптоза методом TUNEL в слизистой оболочке желудка при различной патологии.

Ключевые слова: апоптоз, TUNEL, слизистая оболочка желудка.

Апоптоз — широко распространенный общебиологический механизм, ответственный за поддержание постоянства численности и выбраковку дефектных клеток. В слизистой оболочке желудка происходит постоянное активное обновление клеток. Каждую минуту погибают около полумиллиона эпителиоцитов и столько же появляются вновь. Структурная сохранность слизистой оболочки гастроинтестинального тракта, как известно, обеспечивается балансом между числом вновь образованных клеток и числом погибших клеток, т.е. между пролиферацией и апоптозом [1]. Показатели клеточного обновления при гастрите, язвенной болезни и раке желудка, а также влияние *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) и других этиологических факторов на апоптоз и пролиферацию еще недостаточно изучены и представляют большой интерес для исследователей.

В настоящее время для определения различных стадий апоптоза применяется достаточно широкий спектр методик, среди них рутинная световая микроскопия с использованием обычных и селективных методов фиксации и окрашивания, флуоресцентно-микроскопическое исследование с использованием флюорохромов, включая проточную цитофотометрию; электронно-микроскопические методы, иммуногистохимическое выявление белков-маркеров, участвующих в запуске апоптоза, и выявление фрагментации ДНК *in situ*.

TUNEL-метод (Terminal deoxynucleotidyl Transferase — mediated dUTP — biotin Nick — End Labeling), считается одним из самых надежных способов выявления апоптотической гибели клеток, поскольку направлен на верификацию основного феномена — распада ДНК под действием Mg²⁺/Ca²⁺-зависимых эндонуклеаз с образованием фрагментов, размеры которых кратны размеру одной нуклеосомы (186 азотистых оснований). Суть метода заключается в специфическом связывании терминальной деоксинуклеотидилтрансферазы с 3'-концами разорванной нити ДНК, которые могут быть вы-

явлены при световой или флуоресцентной микроскопии. TUNEL имеет ряд преимуществ: возможность применения как на отдельных клетках, так и на парафиновых и замороженных срезах, количественной оценки апоптотических клеток, одновременного анализа большого количества образцов, относительная простота постановки метода, высокая чувствительность, более чем в 500 раз превышающая выявление фрагментации ДНК методом гель-электрофореза [8,11,23]. Некоторые исследователи одновременно применяют несколько методов определения апоптоза, подтверждая TUNEL рутинной световой микроскопией [4,29], лазерной конфокальной сканирующей микроскопией [11], электронной микроскопией [9], докрасивая срезы реактивом Хекста или йодидом пропидия [13] и другими методами.

Особое внимание исследователей в последнее время привлекает инфекция *H.pylori*. Сейчас нет ясной точки зрения о влиянии этой бактерии на процессы пролиферации и апоптоза в слизистой оболочке желудка. По одним данным *H.pylori* у лиц с диспепсией увеличивает индекс пролиферации, уменьшает индекс апоптоза [7]. По другим, как пролиферация, так и апоптоз, повышаются при *H.pylori* (+) гастрите [19,24].

Методика TUNEL широко применяется в исследованиях для детекции запрограммированной клеточной гибели при *H.pylori*-ассоциированных заболеваниях, причем зачастую разные исследователи при одной и той же патологии регистрируют сильно различающиеся значения индекса апоптоза, который определяют как отношение количества TUNEL-позитивных клеток к общему количеству клеток, выраженное в процентах. Так, в Германии при обследовании пациентов с хроническим гастритом и неязвенной диспепсией апоптотический индекс (АИ) составил 8% у *H.pylori*-положительных пациентов и 1,9% — у *H.pylori*-отрицательных (p=0,002) [22]. В аналогичной работе бразильских исследователей при применении метода TUNEL индекс