

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ФЕРМЕНТОВ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ТЕЧЕНИЕ ОБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО И НЕПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ГЕНЕЗА*

© 2012 Е. В. Трубникова¹, Н. В. Стабровская², В. П. Иванов³, Н. В. Кононыхина⁴,
А. В. Храмцов⁵, О. Н. Бачинский⁶

¹канд. биол. наук, доцент, заведующая НИЛ «Генетика» КГУ,
ст. науч. сотрудник НИИ ЭМ КГМУ

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

⁴аспирант каф. зоологии и теории эволюции КГУ

⁵аспирант каф. зоологии и теории эволюции КГУ

⁶канд. мед. наук, доцент, доцент каф. терапии 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, Agustí, Barberà 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 1999]. Совершенствование понимания связей и взаимодействий между факторами риска является важнейшим направлением дальнейших исследований [Глобальная стратегия диагностики... 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

* Работа выполнена в рамках в рамках федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России». 2009–2013 гг. ГК №16.740.11.0746

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) неродственных 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 по полу, возрасту и не имеющих 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 осуществлялась по стандартным методикам вариационной статистики. Математические расчеты проводились 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

Влияния 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</i> Msp	<i>CYP 1B1</i> V432L	<i>EPHX1</i> Y113H	<i>EPHX1</i> H139R	<i>GSTP1</i> I105V	<i>GSTM1</i> +/0
Кашель	0,05²	–	–	0,002²	–	–
Одышка	–	0,03¹	0,03²	0,08 ²	–	–
ДН	–	–	–	–	–	–
Поражение ССС	–	0,1 ²	–	–	–	–
Эмфизема	–	–	0,02¹	–	0,04²	–
Пневмсклероз	0,06 ¹	–	–	0,01¹	–	0,02²

¹у мужчин группы профессионального бронхита
²у 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 *CYP 1A1* ($p=0,05$) 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

Влияния 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	–

¹у женщин группы профессионального бронхита
²у 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 наличие 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

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

Garcia-Aymerich Judith, Agustí Àlvar, Barberà Joan A. 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; Vol. 370. 765–73.

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

Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М.: БИНОМ, 1999. 512 с.

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

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