

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА БЕТА-2-АДРЕНОРЕЦЕПТОРА И ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Л.К. САРКИСЯН

Кафедра госпитальной терапии РУДН. Москва. 117198,
ул. Миклухо-Маклая, д.8, Медицинский факультет

Ген бета-2-адренорецептора, расположенный на хромосоме 5q, является одним из наиболее изученных, в отношении патогенеза и фармакогенетики бронхиальной астмы (БА). Существует несколько полиморфных вариантов этого гена, отличающихся заменой одного нуклеотида в каком-либо положении, приводящих к соответствующим аминокислотным заменам. Полиморфизм Arg16Gly характеризуется аминокислотной заменой аргинин-глицин, в результате нуклеотидной замены аденин-гуанин в 46 положении кодирующей части гена *ADRB2*. В опытах *in vitro* было показано, что бета-2-адренергический рецептор, с расположенной в 16 положении аминокислотой глицин, подвергается пониженной регуляции, в ответ на стимуляцию агонистом. В дальнейшем в ряде исследований была показана ассоциация аллеля Gly16 с ночной астмой и астмой тяжелого течения.

Цели. Определить частоту аллеля Gly16 в популяционной выборке жителей Москвы, в выборке больных бронхиальной астмой и частоту аллеля в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы.

Материалы и методы.

Популяционная выборка (n=112) набрана на основе банка ДНК факультета фундаментальной медицины МГУ, выборка больных (n=30) набрана из больных бронхиальной астмой, проходящих лечение в ГКБ №64 г. Москвы. Забор крови для анализа ДНК осуществлялся по методике сухих пятен крови на ватмане 3мм. ДНК выделялась с помощью ионообменной смолы Chelex 100, определение генотипа *ADRB2* осуществлялось с помощью полимеразной цепной реакции и метода полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

Группа больных бронхиальной астмой, состоящая из 30 человек, была разделена на четыре подгруппы в зависимости от тяжести течения заболевания: интермиттирующая БА (n=1), легкая персистирующая БА (n=5), средней тяжести персистирующая БА (n=14), тяжелая персистирующая БА (n=10). Критериями включения были возраст от 20 до 60 лет, отсутствие родственных отношений, отсутствие других заболеваний, помимо БА. Для определения тяжести течения БА использовались критерии ВОЗ, которые учитывают: частоту симптомов БА, частоту обострений, частоту ночных симптомов, объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), вариабельность бронхо-обструкции и получаемую лекарственную терапию астмы.

Результаты и расчеты.

Частота аллеля Gly16 в популяционной выборке (n=112) составила 0,66 (количество генотипов $aa = 7$, $ag = 63$, $gg = 42$). Частота аллеля в выборке больных (n=30, $aa=4$, $ag=16$, $gg=10$) составила 0,60. Среди индивидов с генотипом *aa* был 1 больной с тяжелой астмой, 0 - больных с астмой среднего

течения, 2 - с астмой легкого течения и 1- с интермиттирующей астмой. Среди лиц с генотипом *ag*, соответственно 3, 10, 3 и 0. С генотипом *gg* - 6, 4, 0, 0. Статистическая оценка различий в распределении генотипов и степени тяжести течения БА проводилась с помощью таблицы сопряженности 2x2 и при использовании точного критерия Фишера, для этого были объединены подгруппы «тяжелая БА – БА средней тяжести» и «легкая БА – интермиттирующая БА». Расчет двустороннего критерия Фишера проводился с помощью программы Fisher criteria calculator ($P=0,009$). Полученный результат говорит о статистически значимом различии распределения генотипов в выборке из 30 больных в зависимости от тяжести течения БА.

Выводы.

Полученные данные позволяют предположить, что аллель Gly16 не предрасполагает к заболеванию БА, поскольку его частота одинакова в популяционной выборке и в выборке астматиков. В то же время, более частая встречаемость этого аллеля среди астматиков с тяжелым и средней степени тяжести течением БА, позволяет предположить, что аллель Gly16 может предрасполагать к более тяжелому течению БА, что, вероятно, связано с пониженной функциональностью бета-2-адренергического рецептора при наличии аминокислоты глицин в 16 положении.

BETHA-2-ADRENERGIC RECEPTOR GENE POLYMORPHISM AND ASTHMA SEVERITY

L.K. SARKISYAN

Department of Hospital Therapy RPFU. Moscow. 117198, M-Maklaya st 8.
Medical faculty

In this report the data of *ADRB2* gene Arg16Gly allele frequencies in general and asthmatic population in Moscow are delivered. Gly16 allele frequency in general population of Moscow ($n=112$) is 0,66, which is close to mean European findings (0.62). To assess association of asthma severity and Arg16Gly polymorphism among 30 asthmatics they were divided to four groups regarding GINA criteria and allele frequency distribution was calculated. By using Fisher's exact test with the significance of $P=0.009$ it was shown Gly16 allele is more frequently comes with severe forms of bronchial asthma.