

ВПЛИВ ЧАСТОТИ АЛЕЛІВ ТА ГЕНОТИПІВ ПОЛІМОРФНИХ ГЕНІВ АПФ ТА eNO-СИНТАЗИ НА ФОРМУВАННЯ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ТА ОЖИРІННЯ

Харківський національний медичний університет (м. Харків)

Робота виконана у межах НДР Харківського національного медичного університету «Метаболічні механізми формування респіраторно-ренальної патології: діагностичні та прогностичні критерії, профілактика лікування», номер державної реєстрації 0110U001806.

Вступ. Бронхіальна астма (БА) – типове захворювання мультифакторної природи, розвиток якого визначається взаємодією спадкових факторів (мутацій або сполучанням алелів) та факторів середовища.

На теперішній час генетичні дослідження на БА відбуваються в декількох напрямках: визначення варіантів генів, які можуть дати відповідь на терапію; встановлення варіантів генів, які пов'язані з розвитком захворювання та які відіграють провідну роль в патофізіології захворювання [3,8,11].

БА – полігенне захворювання зі складним типом спадкування. Спадкова природа захворювання була визначена ще в минулі віка та доведена в XX столітті дослідженнями в родинах та на близнюках.

Генетичні зміни при БА є результатом складних схем гаплотипічних комбінацій поліморфних генів. Ризик розвитку atopії залежить від суми генетичних факторів ризику (поліморфізм IL-13 та інших компонентів IL-4/IL-13 відповідного шляху, включаючи поліморфізм IL-4 і α -ланцюги рецептора IL-4), а також транскрипційного фактора передавання сигналу та активатора транскрипції [4,5]. Варіації в різних групах генів можуть впливати на розвиток atopічної сенсibiliзації, в той же час інші генетичні зміни – на розвиток БА.

Розвиток БА може бути визначено як зміни в фенотипі людини в континуумі, починаючи від неастматичного й до астматичного, та послідовного розвитку тяжкого хронічного захворювання. На різних етапах розвитку БА мають значення різні групи генів [1,2,6].

На теперішній час виявлено більше 150 генів-кандидатів у різноманітних системах організму людини, яка страждає на БА [5,7,9]. Але з позицій практичної медицини найбільше значення має поліморфізм генів, який з одного боку є діагностичним маркером схильності до певної хвороби та її прогресування, а з іншого – фенотипічна експресія якого доступна фармакологічній корекції. Цим вимогам максимально відповідає I/D поліморфізм гена АПФ [2,9,10].

В такому разі метою даної роботи було визначення впливу частоти алелів та генотипів генів АПФ та eNO-синтази на формування кардіоваскулярного ризику у хворих на бронхіальну астму та ожиріння.

Об'єкт і методи дослідження. До дослідження було залучено 42 хворих на БА та 61 особа з поєднаним перебігом БА та ожиріння (основна група). Середній вік хворих по групах складав $45,1 \pm 5,9$ та $43,7 \pm 6,2$ років відповідно; переважали жінки (76,2% та 78,8% відповідно) з тривалістю захворювання – від 3 до 27 років. До групи контролю увійшло 50 практично здорових пацієнтів аналогічної статі та віку.

Усім хворим проводили загальноновизнані при даних нозологічних формах клінічні, антропометричні, біохімічні та інструментальні методи дослідження, що дозволило у 25 осіб визначити надлишкову вагу, у 14 – ожиріння I та у 22 – II стадію ожиріння.

ДНК-діагностику проводили у відділі молекулярно-генетичних досліджень ЦНДЛ ДонНМУ ім. М. Горького. ДНК виділяли із лейкоцитів цельной крові за допомогою реагента «ДНК-експрес-кров». В роботі використовували діагностичну тест-систему «SNP-експрес» ACE AluIns/Del (НПФ, Литех Росія). Аналіз поліморфних ДНК-локусів визначали методом ПЦР синтеза ДНК з подальшою електрофоретичною детекцією. Візуалізацію результатів проводили в ультрафіолетовому транслюмінаторі TFX-20. M» («VilberLourmat», Франція).

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладної програми «Statistica 6. 0».

Результати досліджень та їх обговорення. Порівняльний аналіз розподілу алелів та генотипів генів АПФ та eNOS дозволив визначити у 20 осіб основної групи (32,8%) та 11 (26,2%) групи порівняння збіг патологічних генотипів (D/D та CC). Тобто, перебіг БА в обох групах хворих доволі часто виникав на тлі мутації означених генів.

В такому разі було доцільно визначити, чи впливає збіг цих генотипів на ступінь тяжкості захворювання. Проведений аналіз довів, що частіше хворі з патологічними генотипами зустрічались серед пацієнтів з III стадією захворювання: 13 осіб основної групи (65%) та 6 (54,5%) групи порівняння (табл. 1). При цьому збіг патологічних генотипів даних генів реєстрували у 6 з 12 хворих основної групи з 4-ю стадією захворювання.

Таким чином, найбільш тяжкі стадії БА (3-тя та 4-та) реєструвались у 95% хворих основної групи з комбінацією патологічних генотипів та у 81,8% пацієнтів групи порівняння. Отже, відзначалась асоціація між наявністю означеного комплексу генотипів генів АПФ та eNOS з одного боку, та коморбідним станом БА та ожиріння – з іншого.

Таблиця 1

Розподіл хворих на бронхіальну астму за стадіями захворювання, що мали патологічні генотипи генів АПФ та eNOS

Стадії БА	Основна група (n=20)	Група порівняння (n=11)
2	1 (5 %)	2 (18,2 %)
3	13 (65 %)	6 (54,5 %)
4	6 (30 %)	3 (27,3 %)

Поєднання мутантних D/D та CC генотипів в основній групі хворих частіше призводило до загострення патологічного процесу в бронхо-легеневій системі. Так, 15 (75 %) осіб із 20 мали 3-4 загострення БА на рік, які потребували перебування на стаціонарному ліжку. Аналогічний показник в групі порівняння склав 45,5 %. Дані загострення супроводжувалися транзиторним підвищенням артеріального тиску у 12 (60 %) пацієнтів основної групи та у 4 (36,4 %) хворих групи порівняння. При цьому треба визначити, що у таких осіб підвищення АТ було більшим, ніж у пацієнтів з поєднанням I/I або ТТ алелів означених генів.

Так, при поєднанні патологічних генотипів генів АПФ та eNOS САТ в середньому по основній групі складав $154,7 \pm 7,3$ мм рт. ст. проти $129,8 \pm 6,3$ мм. рт. ст. ($P < 0,5$) у пацієнтів з I/I або ТТ генотипами аналогічних генів та $139,5 \pm 5,9$ мм. рт. ст у осіб з I/D та СТ генотипами.

Проведені зіставлення вивчених біохімічних та імунологічних показників при збігу патологічних генотипів у хворих на БА дозволили визначити наступні особливості (табл. 2).

І хоча дана різниця в більшості випадків не досягала статистичної значимості, однак визначалася тенденція до збільшення виразності цих змін.

Перебіг БА у таких пацієнтів під час загострення характеризувався наявністю більш ніж 5 приступів

ядуши на день: 13 – 65 % осіб – в основній групі, 9 (21,4 %) – в групі порівняння.

При визначенні даних анамнезу було встановлено, що збіг мутантних генотипів був притаманний хворим з коротким анамнезом захворювання та швидким його прогресуванням: 3-я або 4-а стадія БА реєструвалася у таких хворих вже через 4-6 років від встановлення діагнозу. Тобто, патологічні генотипи супроводжуються більш частим та раннім формуванням рефрактерних до лікування форм захворювання.

Отримані результати роботи дозволили виділити 3 групи хворих з різним ступенем кардіоваскулярних подій. Так, низький ступінь кардіоваскулярного ризику можна прогнозувати у пацієнтів з ІМТ $25-29,9$ кг/м², поєднанням генотипу I/I гена АПФ та ТТ гена eNOS, при яких рівень основних показників ліпідного спектру крові знаходиться в межах норми або верхньої її межі; або відбувається помірне підвищення вмісту холестерину (в 1,2 рази вище за норму) при верхній межі ТГ, ЗХ ЛПВГ та ХС ЛПНГ. Показники прозапальних цитокінів збільшені в 1,2-1,3 рази. При цьому гемодинамічні коливання відбуваються в межах фізіологічної норми.

Помірний кардіоваскулярний ризик частіше формується серед пацієнтів на БА та ожиріння з ІМТ $30-35$ кг/м² при поєднанні генотипів: I/D гена АПФ та СТ гена eNOS або I/I й СТ або I/D й ТТ відповідно. При цьому вміст ЗХС, ТГ, ХС ЛПНГ збільшено в 1,3-1,5 разів; ФНП-α та ІЛ-6 підвищені в 1,3-1,5 разів. АТ помірно підвищений та складає: САТ – $144,5 \pm 5,9$ мм. рт. ст та ДАТ – $92,3 \pm 3,8$ мм рт. ст., ЧСС – $90-100$ уд/хв.

Особи з високим кардіоваскулярним ризиком мають ІМТ понад 35 кг/м², збіг патологічних генотипів D/D гена АПФ та CC гена eNOS або наявності одного з мутантних генів, тобто: I/D й CC, або D/D й СТ, або I/I й CC або D/D й ТТ відповідно. Вміст ліпідів в крові понад 1,5 рази за норму, прозапальні цитокіни – в 2 рази та більше; підвищений АТ реєструється не тільки в період загострення процесу, але й може збільшуватися повсякденно; визначаються кардіалгії, порушення ритму серця та провідності. При цьому середні цифри САТ по групі складають $156,7 \pm 5,3$ мм рт. ст. та ДАТ – $102,1 \pm 3,5$ мм рт. ст., ЧСС – понад 100 уд/хв.

Висновки. У хворих на бронхіальну астму, що перебігає на тлі ожиріння, зміни в генотипі генів АПФ та eNOS, для яких є характерним збільшення хворих з патологічними генотипами, відбуваються на тлі підвищення найбільш атерогенних класів ліпідів, що, ймовірно, є результатом атеросклеротичного ураження судин. Відомо, що атерогенна дисліпідемія належить до модифікуючих факторів ризику ІХС, що виникає на тлі метаболічних порушень, які відбуваються при ожирінні. В такому разі, приєднання ожиріння у хворих на БА, що як визнано відбувається при мутації означених генів, є тим предиктором, який провокує кардіоваскулярний ризик.

Перспективним напрямком для подальших досліджень є вивчення інших маркерів серцево-судинного ризику кардіоваскулярного ризику у хворих бронхіальну астму і ожиріння.

Таблиця 2

Результати біохімічних та імунологічних досліджень у хворих на БА та ожиріння з урахуванням генотипів генів АПФ та eNOS

Показники, що вивчали	D/D гена АПФ + CC гена eNOS	I/I гена АПФ + ТТ гена eNOS	I/D гена АПФ + СТ гена eNOS
ЗХС, ммоль/л	$7,9 \pm 0,9$	$5,2 \pm 0,8^*$	$6,3 \pm 0,4$
ТГ, ммоль/л	$2,11 \pm 0,2$	$1,30 \pm 0,1^*$	$1,71 \pm 0,3$
ХС ЛПВГ, ммоль/л	$2,38 \pm 0,3$	$4,32 \pm 0,2^*$	$3,21 \pm 0,2^*$
ХС ЛПНГ, ммоль/л	$1,41 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,04^*$	$1,2 \pm 0,06$
ФНП-α, ммоль/л	$48,9 \pm 1,4$	$32,4 \pm 2,6^*$	$39,3 \pm 1,9$
ІЛ-6, ммоль/л	$83,4 \pm 4,3$	$45,7 \pm 3,1^*$	$61,8 \pm 4,7^*$

Примітка: $P < 0,05$ при порівнянні з аналогічними показниками в групі хворих з патологічними генотипами.

Література

1. Багмет А. Д. I/D полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента, морфо-функциональное состояние сердца и суточный профиль артериального давления у молодых мужчин с артериальной гипертонией // Багмет А. Д. Терапевт. арх. – 2006. – №9. – С. 5-12.
2. Болезни и гены предрасположенности. Бронхиальная астма / Иващенко Т. Э., Келембет Н. А., Останкова Ю. В., Баранов В. С. – Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. Ред. В. С. Баранов. – Изд. НЛ, СПб. – 2009. – С. 134-153.
3. Генетические основы бронхиальной астмы// [Асанов А. Ю., Намазова Л. С., Пинелис В. Г., Журкова Н. В., Вознесенская Н. И.] – Педиатрическая фармакология. –2008. – Том 5. (№4)- С. 31-37
4. Клинико-генетический анализ больных бронхиальной астмой// [И. И. Черкашина, С. Ю. Никулина, Н. И. Логвиненко, В. Н. Максимов, Е. Д. Либбердовская] – Пульмонология. – 2009. – №2. –78-81
5. Напалкова О. С. Полиморфизм генов IL4, STAT6, IL4RA, GATA3 у больных бронхиальной астмой //О. С. Напалкова – Сборник статей по материалам Международной 68-й научной итоговой студенческой конференции им. Н. И. Пирогова (г. Томск, 20-22 апреля, 2009 год);
6. Роль полиморфизма генов NO-синтаз в развитии бронхиальной астмы у детей // [Л. М. Огородова, И. В. Петрова, И. И. Иванчук, И. А. Деев, М. Б. Фрейдин] – Педиатрия. – 2007. – №4. – Том 86. – С. 73-77
7. Сардарян И. С. Фенотипические особенности бронхиальной астмы у детей при различных аллельных полиморфизмах генов «предрасположенности» (GSTT1, GSTM1, ACE, eNOS) / Сардарян И. С. // Автореф. дисс. к. м. н. – СПб, 2009. – С. 22-25.
8. Delgado, J. Obesity and Asthma//J. Delgado, P. Barranco, S. Quirce- J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. – 2008. – Vol. 18 (6). – P. 420–425
9. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism in Turkish asthmatic patients. / [Eryksel E, Ceyhan BB, Bircan R, Avşar M, Cirakoğlu B]. – J Asthma. 2009; 46:335-8.
10. Gard PR. Implications of the angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in health and disease: a snapshot review. / Gard PR. – Int J Mol Epidemiol Genet. –2010; 1:145-151
11. Postma D. Genetics of asthma: where are we and where do we go? // Postma D., Koppelman G. // The Proceedings of the American Thoracic Society, 2009. – v. 6. – P. 283-287.

УДК 616. 248-056. 52-612. 321. 5 –018. 74-056. 7:577. 152. 1:575. 174. 015. 3

ВПЛИВ ЧАСТОТ АЛЕЛІВ І ГЕНОТИПІВ ПОЛІМОРФНИХ ГЕНІВ АПФ І eNO-СИНТАЗИ НА ФОРМУВАННЯ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ І ОЖИРІННЯ

Пасієшвілі Т. М.

Резюме. У роботі показано, що у хворих на бронхіальну астму (БА) та ожирінням досить часто виникає ситуація, при якій одночасно реєструються патологічні генотипи генів АПФ і eNO-синтази. Це призводить до зміни клінічної симптоматики захворювання, появи важких форм БА і формуванню рефрактерних форм нозології. З урахуванням отриманих результатів виділені показники, поєднання яких у хворих БА та ожирінням дозволяє визначити групу кардіоваскулярного ризику.

Ключові слова: бронхіальна астма, ожиріння, гени АПФ і eNO-синтази, кардіоваскулярний ризик.

УДК 616. 248-056. 52-612. 321. 5 –018. 74-056. 7:577. 152. 1:575. 174. 015. 3

ВЛИЯНИЕ ЧАСТОТЫ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФНЫХ ГЕНОВ АПФ И eNO-СИНТАЗЫ НА ФОРМИРОВАНИЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ОЖИРЕНИЕМ

Пасієшвілі Т. М.

Резюме. В работе показано, что у больных бронхиальной астмой (БА) и ожирением довольно часто возникает ситуация, при которой одновременно регистрируются патологические генотипы генов АПФ и eNO-синтазы. Это приводит к изменению клинической симптоматики заболевания, появлению тяжелых форм БА и формированию рефрактерных форм нозологии. С учетом полученных результатов выделены показатели, сочетание которых у больных БА и ожирением позволяет определить группу кардиоваскулярного риска.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, гены АПФ и eNO-синтазы, кардиоваскулярный риск.

UDC 616. 248-056. 52-612. 321. 5 –018. 74-056. 7:577. 152. 1:575. 174. 015. 3

The Effect of Frequency of Alleles and Genotypes of Ace and Polymorphic Genes Eno-Synthase on the Formation of Cardiovascular Risk in Patients with Bronchial Asthma and Obesity

Pasieshvili T. M.

Summary. It is shown that in patients with bronchial asthma and obesity are often recorded pathological combination of genotypes of ACE gene and eNO-synthase. This leads to a change in clinical symptoms of the disease, formation of severe asthma, and the formation of refractory forms of nosology. In view of the result were identified parameters, which combination in patients with asthma and obesity allows determining the group of cardiovascular risk.

Key words: asthma, obesity, genes ACE and eNO-synthase cardiovascular risk.

Стаття надійшла 11. 01. 2013 р.

Рецензент – проф. Катеренчук І. П.