

Зиядуллаев Ш.Х.¹, Хаитова Н.М.¹, Мухамедов Р.С.², Жмырко Е.В.³

Ile105Val Polymorphism gene $gst\omega 1$ при бронхиальной астме в узбекской популяции

1 - кафедра терапии по подготовке врачей общей практики Самаркандского государственного медицинского института; 2 - директор Института Биохимии Академии Наук Республики Узбекистан; 3 - младший научный сотрудник генетической лаборатории Института Биохимии Академии Наук Республики Узбекистан;

Ziyadullaev Sh.Kh., Khaitova N.M., Muhamedov R.S., Jmirko E.V.

Ile105Val polymorphism gene $gst\omega 1$ with bronchial asthma in the uzbek population

Резюме

Гены ферментов биотрансформации рассматривают как кандидаты для атопии и ассоциированных заболеваний в связи с тем, что они участвуют в метаболизме медиаторов аллергического воспаления лейкотриенов и простагландинов, а также в регуляции механизмов оксидативного стресса, существенного в патогенезе БА. Проанализировано распределение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта гена $GST\omega 1$, у больных бронхиальной астмой в популяции узбеков. Больные бронхиальной астмой распределялись по группам согласно международной классификации ВОЗ (X-пересмотр, МКБ-10) и в соответствии с диагностическими критериями (GINA, 2007 г.). Анализ полиморфного варианта гена $GST\omega 1$ осуществляли методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК (ПЦР) на амплификаторе и ПДФ-анализом с последующим электрофорезом в полиакриламидном геле. Результаты, полученные в отношении гена $GST\omega 1$ свидетельствуют о существовании ассоциации, с одной стороны, генотипа Ile-105/Ile-105, а с другой, носительства аллеля Ile-105 больных с БА в узбекской популяции. Таким образом, выявление лиц группы высокого риска с помощью тестирования генов имеет принципиальное значение для правильного медико-генетического консультирования для последующего проведения своевременной и адекватной терапии.

Ключевые слова: астма, ген-кандидат, аллель, генотип, полиморфизм

Summary

Genes metabolizing enzymes are considered as candidates for atopy and associated diseases due to the fact that they are involved in the metabolism of mediators of allergic inflammation of leukotrienes and prostaglandins, as well as in the regulation mechanisms of oxidative stress, which is important in the pathogenesis of asthma. Analyzed the distribution of allele and genotype frequencies of polymorphic gene variant $GST\omega 1$, in patients with bronchial asthma in a population of Uzbeks. Patients with asthma were allocated into groups according to the international classification of WHO (X revision, ICD-10) and in accordance with the diagnostic criteria (GINA, 2007). Analysis of the polymorphic gene variant $GST\omega 1$ was performed by polymerase chain reaction DNA synthesis (PCR) in thermocycler and RFLP analysis, followed by polyacrylamide gel electrophoresis. The results obtained for gene $GST\omega 1$ indicate the existence of the Association, c on the one hand, the genotype Ile-105/Ile-105, on the other hand, carriers of allele Ile-105 patients with asthma in the Uzbek population. Thus, the identification of individuals at high risk by testing the genes is essential for the proper medical and genetic counseling for subsequent timely and adequate therapy.

Key words: asthma gene candidate, allele, genotype, polymorphism

Введение

С точки зрения генетики, в настоящее время бронхиальная астма (БА) рассматривается как мультифакторальное полигенное заболевание, передача которого потомству осуществляется группой генов. В настоящее время из существующих групп генов-кандидатов можно выделить несколько генов, которые могут быть важны в развитии атопии [1,5]. Гены ферментов биотрансформации

рассматривают как кандидаты для атопии и ассоциированных заболеваний в связи с тем, что они участвуют в метаболизме медиаторов аллергического воспаления лейкотриенов и простагландинов, а также в регуляции механизмов оксидативного стресса, существенного в патогенезе БА [2,3,4]. Один из генов ферментов биотрансформации, глутатион S-трансфераза $\pi 1$ ($GST\pi 1$), является особенно привлекательным геном-кандидатом для астмы

и атопии, так как, во-первых, экспрессируется почти исключительно в легочной ткани, а, во-вторых, картирован в локусе 11q13 [6,7].

Таким образом, изучение полиморфизма гена GSTπ1 определяющую структуру наследственной предрасположенности к БА, разработка на этой основе комплекса лечебно-профилактических мероприятий представляется актуальным.

В связи с этим, *целью* настоящего исследования явилось провести анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта гена GSTπ1, у больных бронхиальной астмой в популяции узбеков.

Материалы и методы

Соответственно поставленной цели нами изучены распределение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта гена GSTπ1, кодирующий глутатион S-трансферазу π1 у больных бронхиальной астмой узбекской национальности. Обследовано более 81 подростков и юношей, страдающих бронхиальной астмой в возрасте от 12 до 19 лет. Контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц узбекской национальности. Больные бронхиальной астмой распределялись по группам согласно международной классификации ВОЗ (Х-пересмотр, МКБ-10) и в соответствии с диагностическими критериями Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA, 2007) и критериями отечественных программных документов по диагностике, лечению и профилактике БА.

Анализ полиморфного варианта гена GSTπ1 осуществляли методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК (ПЦР) на амплификаторе и ПДРФ-анализом с последующим электрофорезом в полиакриламидном геле. Молекулярный вес продуктов определяли при помощи молекулярного маркера, шаги которого составляли 100 п.н., начальная отметка 100 п.н. Вес ПЦР-продукта до проведения рестрикционной реакции составлял 329 п.н. После рестрикционной реакции были получены следующие продукты: 222 п.н., 107 п.н. и 104 п.н. Полиморфизмы Ile105, Ile105Val и 105Val определялись следующим образом: при наличии двух продуктов весом 222 и 107 п.н. – генотип считался за гомозиготный Ile105; при двух продуктах 222 и 104 п.н. – гомозиготный 105Val; а при наличии трех продуктов 222, 107, 104 п.н. – генотип рассматривался как гетерозигота Ile105Val (рис.1).

Данные исследования проводились в генетической лаборатории Института Биохимии АН РУз (директор Мухамедов Р.С.).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с использованием программы BIOSTAT.EXE.

Результаты и обсуждение

При анализе Ile105Val полиморфизма гена GSTπ1 среди здоровых лиц установлено, что частота 105/Ile - аллеля в популяции лиц узбекской национальности составляет 130%, 105/Val – 70%. При генотипировании больных БА 105/Ile – аллель выявлен в 158,1% случаев, 105/

Таблица 1. Распределение частот аллелей и генотипов Ile-105/Val-105 полиморфизма гена GSTπ1 в общей группе больных БА и здоровых индивидов

Полиморфизм	группы	N	аллель		генотипы			χ ²	P Value
			Ile105	105Val	Ile105 Ile	Val 105Val	Ile105Val		
Ile105Val	Контроль	10	13-130%	7-70%	3-30%	0-0%	7-70%	4,074	0,130
	Больные БА	81	128-158%	34-41,9%	49-60,4%	2-2,4%	30-37,03%		



Рис.1. Пример электрофореграммы результатов ПДРФ анализа гена GSTπ1(Ile105Val полиморфизм) с 41-го по 71-ой исследуемые образцы.

Val – аллель в 41,9% случаев. При изучении распределения частот генотипов полиморфного маркера гена GSTπ1 генотип Ile-105/Ile-105 у здоровых лиц установлен в 30% случаев, гетерозигота - в 70%, а Val-105/Val-105 - не регистрировался. У больных БА Ile-105/Ile-105 – генотип выявлен в 60,4% случаев, Val-105/Val-105 – генотип – в 2,4%, Ile-105/Val-105 – генотип в 37,03% ($\chi^2 = 4,074$, $p=0,130$) (таб.1).

Результаты, полученные в отношении гена GSTπ1 свидетельствуют о существовании ассоциации, с одной стороны, генотипа Ile-105/Ile-105, а с другой, носительства аллеля Ile-105 больных с БА в узбекской популяции.

Вследствие проведенного молекулярно-генетического исследования БА, показан вклад полиморфного варианта генов GSTπ1 в формирование генетической структуры предрасположенности к бронхиальной астме в узбекской популяции.

Выводы

Таким образом, результаты, полученные по изучению полиморфизма гена GSTπ1 при БА в узбекской популяции, по-видимому, могут позволить говорить об этом гене уже не как о кандидате, а как о гене подверженности, чей вклад в формирование наследственного предрасположения к заболеванию можно считать доказанным.

Результаты работы внесут существенный вклад в общее представление о генетических основах предрасположенности к бронхиальной астме. Полученные данные могут послужить основой для последующих исследований по определению генетических факторов риска развития БА и разработки адекватных лечебно-профилактических мероприятий.■

Зиядуллаев Ш. Х. - к.м.н., ассистент кафедры терапии по подготовке врачей общей практики Самаркандского государственного медицинского института, г. Самарканд; *Хаитова Н. М.* - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии по подготовке врачей общей практики Самаркандского государственного медицинского института, г. Самарканд; *Мухамедов Р. С.* - д.б.н., профессор, директор Института Биохимии Академии Наук Республики Узбекистан, г. Самарканд; *Жмырко Е.В.* – младший научный сотрудник генетической лаборатории Института Биохимии Академии Наук Республики Узбекистан, г. Самарканд; *Автор, ответственный за переписку - Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич, 140100, Республика Узбекистан, г. Самарканд, улица А. Темура 18, тел.: +998662322834, +998662332374, +998667753228, e-mail: ziyadullayev@mail.ru*

Литература:

1. Колчанов Н. А., Ананько Е. А., Колпаков Ф. А. Генные сети. Молекулярная биология. 2000; 4: 533-544.
2. Кулинский В.И. Обезвреживание ксенобиотиков. Соросовский образовательный журнал. 1999; 1: 8-12.
3. Ляхович В. В., Вавилин В. А., Макарова С. И. Роль ферментов биотрансформации ксенобиотиков в предрасположенности к бронхиальной астме и формировании особенностей ее клинического фенотипа. Вестник РАМН. 2000; 12: 36-41.
4. Meyer U.A., Zanger U.M. Molecular mechanisms of genetic polymorphisms of drug metabolism. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1997; 37: 269-296.
5. Nanavaty U., Goldstein A.D., Levine S.J. Polymorphisms in candidate asthma genes. Am. J. Med. Sci. 2001; 321: 11-16.
6. Nebert D.W., Vasiliou V. Analysis of the glutathione S-transferase (GST) gene family. Hum. Genomics. 2004; 6: 460-464.
7. Rossini A., Rapozo D.C.M., Amorim L.M.F. et al. Frequencies of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms in a Brazilian population. Genet. Mol. Res. 2002; 3: 233-240.