

УДК: 616.248-056.52-036-037:575.174.015.3

## Клиническое и прогностическое значение полиморфизма гена АПФ у больных бронхиальной астмой и ожирением

Т.М. Пасиешвили, Н.М. Железнякова

## Clinical and prognostic value of ACE gene polymorphism in patients with asthma and obesity

Т.М. Pasiyeshvili, N.M. Zheleznyakova

*Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков***Ключевые слова:** бронхиальная астма, ожирение, ген АПФ, патогенез

**Б**ронхиальная астма (БА) является серьезной медицинской и социальной проблемой, т.к. наносит существенный урон здоровью людей всех возрастов и требует значительных материальных затрат [2].

До 5% населения планеты имеет БА. В США ежегодно регистрируются около 470 тыс. случаев госпитализаций и более 5000 смертей, связанных с осложнениями БА. Тяжесть течения и прогноз заболевания определяются вовлечением в патологический процесс сердца и сосудов [2,3]. Сосудистые осложнения при БА связывают с формированием эндотелиальной дисфункции, которая, обнаруживаясь на ранних стадиях заболевания, усугубляет нарастающие дыхательную недостаточность, гипоксемию и гипоксию тканей [6].

Определенная роль в прогрессировании заболевания также отводится сопутствующей патологии, среди которой особое место принадлежит ожирению. Избыточная масса тела и ожирение относятся к факторам риска при многих хронических заболеваниях внутренних органов и рассматриваются как медико-социальная и экономическая проблема современного общества [5].

По данным ВОЗ на сегодняшний день более 15% населения планеты имеет избыточный вес, что позволило в 2006 году в выводах 10-го Международного конгресса по ожирению признать это глобальной неинфекционной эпидемией.

Средняя распространенность ожирения в экономически развитых странах мира составляет около 30-50% всего населения [7]. Так, среди взрослого населения США избыточный вес регистрируется у каждого пятого жителя, Северной Америки и Великобритании – у каждого третьего, Германии – у каждого второго, в России – 50% женщин и 30% мужчин имеют лишний вес. Особую тревогу вызывает распространенность ожирения среди детей: в Великобритании избыточный вес имеют 20% детей и подростков, в Испании – 27%, в Греции – 31%, в Италии – 36% [3].

Украинцы также вошли в число европейских наций, которые в большей степени страдают от избыточного веса. Так, 35-36% украинских мужчин, 41%

---

<sup>1</sup>Украина, Харьков, просп. Ленина, 4, e-mail pasotoma@mail.ru

женщин и 15-16% детей имеют избыточный вес, при этом сохраняется опасность увеличения этих показателей, особенно среди лиц старших возрастных групп [1,3].

Анализ эпидемиологических данных позволяет утверждать, что существует тесная связь между степенью ожирения и риском развития сопутствующих состояний и заболеваний, таких как сахарный диабет, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, гиперлипидемия и другие.

Негативное влияние ожирения при заболеваниях дыхательной системы связывают с физиологическими изменениями легочной функции (снижением легочных объемов), ригидностью грудной стенки, повышением кислородной стоимости дыхания с формированием диспноэ [5,7]. Также при хронических обструктивных заболеваниях органов дыхания, таких как ХОЗЛ и БА, создаются условия для кардиоваскулярных нарушений, и в частности, для повышения ригидности артериального русла. При этом повышение ригидности сосудов может происходить в результате реализации универсальных механизмов (воспалительных, оксидативных, протеиназных и др.), приводящих к увеличению содержания в сосудистой стенке жестких дезорганизованных волокон взамен нормально функционирующих эластических элементов [8,9].

Одними из важнейших факторов, которые определяют жесткость центральных артерий, являются генетические [4]. При этом тестирование генов-кандидатов показало, что ни один из них не имеет исключительного значения, так как генетическая основа артериальной жесткости носит мультифакторную природу. В связи с вышеизложенным, представляет интерес изучение патофизиологических и генетических механизмов нарушений артериальной ригидности в группах пациентов с преждевременной утратой эластичности крупных артерий, и в частности, у больных с БА.

## Цель работы

Целью нашей работы явилось изучение механизмов дисфункции сосудистого эндотелия, ассоциированных с полиморфизмом гена-кандидата АПФ в клинических проявлениях бронхиальной астмы, протекающей на фоне ожирения.

## Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 67 больных с верифицированным диагнозом БА 2-3 стадии заболевания. Среди обследованных было 19 мужчин (28,4%) и 48 женщин (71,6%); средний возраст составил  $46,5 \pm 6,1$  лет, длительность заболевания – от 3 до 27 лет. В 43 случаях БА протекала на фоне ожирения I ст. (24) или II (19) степени (основная группа).

В контрольную группу вошли 50 практически здоровых людей аналогичного пола и возраста, что

позволило получить контрольные результаты.

Всем обследованным проводился комплекс клинических, биохимических и инструментальных методов исследования, оговоренных соответствующими «Протоколами...» ведения больных.

Функцию эндотелия оценивали при изучении инсерционно-делеционного полиморфизма (I/D) гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), который рассматривается как наиболее существенный маркер состояния эндотелия и основной фактор, определяющий концентрацию этого фермента в плазме [4,10]. В 16 интроне данного гена, который расположен на 17q23r хромосоме, либо присутствует (I-insertio) либо отсутствует (D-deletio) фрагмент ДНК, состоящий из 263-287 пар Alu последовательностей. Наличие данных изменений во фрагменте ДНК рассматривали как показатель мутации данного гена [11].

ДНК-диагностику проводили в отделе молекулярно-генетических исследований ЦНИЛ ДонНМУ им. М. Горького. ДНК выделяли из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь». В работе была использована диагностическая тест-система «SNP-экспресс» ACE Alu Ins/Del I>D, разработанная НПФ Литех (Россия). Анализ полиморфных ДНК-локусов осуществляли методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК с последующей электрофоретической детекцией. Визуализацию результатов проводили в ультрафиолетовом трансиллюминаторе «TFX-20.M» («Vilber Lourmat», Франция). Для выявления сопряжения между полиморфизмами ACE, наличием диагноза бронхиальной астмы, были использованы методы: сопряжения, корреляции, частотного анализа и ряд других для оценки параметрических и непараметрических показателей статистики в SPSS (Statistical Package for the Social Sciences). Оценку рисков, частот генотипов, аллелей и доверительных интервалов проводили с использованием таблиц Microsoft Excel. Различия в частотах аллелей и генотипов между группами оценивали с помощью критерия  $\chi^2$  и расчета отношения рисков (OR) с доверительными интервалами (CI). Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Статистическую обработку проводили с помощью прикладной программы «Statistica 6.0».

Относительный риск заболевания по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как соотношения шансов (odds ratio – OR) по формуле:  $OR = (a \times d) / (b \times c)$ , где a – частота аллеля (генотипа) в выборке больных, b – частота аллеля (генотипа) в контрольной выборке; c – сумма частот остальных аллелей (генотипов) в выборке больных; d – сумма частот остальных аллелей (генотипов) в контрольной выборке. В случае если один из показателей равен 0, принимается поправка на непрерывность – 0,5. При  $OR = 1$  – ассоциации нет,  $OR > 1$  – положительная ассоциация заболевания с аллелем и генотипом и  $OR < 1$  – отрицательная ассоциация.

Характеристика обследованных лиц с учетом полиморфизма гена АПФ

Генотипы	Больные с изолированной Б.А. (n=24)		Контроль (n=50)		p (F)	OR	±5%	χ <sup>2</sup>	df	p (χ <sup>2</sup> )
	n	%	n	%						
I/I	3	12,5	8	16,0	0,176	0,693	0,233-2,067	6,11	2	0,0493
I/D	8	33,3	27	54,0	0,021	0,459	0,213-0,989			
D/D	13	54,2	15	30,0	0,008	2,667	1,211-5,872			

## Результаты и их обсуждение

При обследовании лиц контрольной группы I/I генотип гена АПФ был выявлен у 16,0% пациентов, генотип I/D – у 54,0% и генотип D/D – у 30,0%. В группе больных с изолированным течением БА (24 пациента) было зарегистрировано следующее распределение генотипов: I/I – 12,5%, I/D – 33,3% и D/D – 54,2% больных. Характеристика пациентов с БА и здоровых лиц в зависимости от полиморфизма гена ACE Alu Ins/Del приведена в таблице 1.

Таким образом, среди пациентов с изолированной БА носителей генотипа D/D было практически в 1,8 раз больше, чем в контрольной группе (54,2% и 30% соответственно,  $p < 0,05$ ). В тоже время у больных с коморбидной патологией (БА и ожирение) соотношения генотипов гена АПФ отличались от группы сравнения. Так, больные с генотипом D/D достоверно превышали показатели нормы и значения в группе с изолированной БА (62,9%,  $p < 0,01$ ). В целом по основной группе больных I/I генотип гена АПФ регистрировали у 4 пациентов (9,1%), генотип I/D – у 12 (28,0%) и генотип D/D – у 27 больных, что составило 62,9%. Учитывая факт негативного влияния ожирения на клинические проявления БА и качество жизни больных, преобладание D/D генотипа гена АПФ можно рассматривать в качестве прогностически негативного фактора течения БА.

Относительный риск заболевания по конкретному аллелю или генотипу (OR) развития БА составлял 2,67 для пациентов с D/D генотипом (доверительный интервал (ДИ) 1,21-5,87). Для генотипа I/D OR развития БА составил 0,46 (ДИ 0,21-0,99), что указывало на возможную протективную роль I-аллеля. Для генотипа I/I OR развития БА составил 0,69 (ДИ 0,23-2,1). Однако, в нашей выборке было отмечено большее носительство I/D генотипа при сравнении с I/I генотипом, что может быть объяснено небольшим объемом обследованных пациентов.

## Выводы

Исследование генетических маркеров показало, что у пациентов с бронхиальной астмой преобладают лица – носители патологического генотипа D/D гена ангиотензин-превращающего фермента (54,2%). Наличие избыточной массы тела или ожирения у больных с БА приводило к увеличению количества таких носителей (62,9%), что расценивалось нами как негативный фактор патогенеза при сочетании данных заболеваний.

Исследование гена АПФ у больных бронхиальной

астмой и при ее коморбидности с ожирением позволяет оценить показатели функционального состояния эндотелия и, тем самым, прогнозировать течение патологического процесса.

В дальнейших исследованиях предполагается изучить содержание оксида азота у больных с бронхиальной астмой с учетом носительства генотипов гена АПФ.

## Литература

1. Иващенко Т.Э. Болезни и гены предрасположенности. Бронхиальная астма / Т.Э. Иващенко, Н.А. Келембет, Ю.В. Останкова, В.С. Баранов // Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. Ред. В.С. Баранов. – Изд. НА, СПб. – 2009. – С.134-153.
2. Федосеев Г.Б. «Многоликая» бронхиальная астма / Г.Б. Федосеев, В.И. Трофимов // Российский аллергологический журнал. – 2010. – №2. – С.40-53.
3. Global Strategy for Asthma Management and Prevention: Global Initiative for Asthma (GINA) NHLB. Available at <http://www.ginasthma.org>.
4. Holloway JW Genetics of allergic disease. / Holloway JW, Yang LA, Holgate ST. // J Allergy Clin Immunol. 2010; 125:S81-94.
5. Kier C. Childhood Overweight and Obesity and Their Association With Asthma. / Kier C. // Journal of Asthma & Allergy Educators. 2010; October, 27.
6. Kim TH Association of angiotensin I-converting enzyme gene polymorphisms with aspirin intolerance in asthmatics. / Kim TH, Chang HS, Park SM, Nam BY, Park JS, Rhim T et-al. // Clin Exp Allergy. 2008; 38:1727-37.
7. Scott H. Airway Inflammation is Augmented by Obesity and Fatty Acids in Asthma. / Scott H. // European Respiratory Journal. 2011; February, 10.
8. Eryüksel E Angiotensin converting enzyme gene polymorphism in Turkish asthmatic patients. / Eryüksel E, Ceyhan BB, Bircan R, Anşar M, Cırakoğlu B // J Asthma. 2009; 46:335-8.
9. 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

## Клиническое и прогностическое значение полиморфизма гена АПФ у больных бронхиальной астмой и ожирением

*Т.М. Пасиешвили, Н.М. Железнякова*

Харьковский национальный медицинский университет

В работе установлено, что течение бронхиальной астмы происходит на фоне изменений соотношений в распределении генотипа гена АПФ, что проявляется преобладанием лиц с D/D генотипом (54,2%). При присоединении ожирения процент больных с данным генотипом увеличивается до 62,9%, что позволяет допустить мысль относительно негативного значения генотипа D/D в патогенезе бронхиальной астмы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, ген АПФ, патогенез.

## Clinical and prognostic value of ace gene polymorphism in patients with asthma and obesity

*T.M. Pasiyeshvili, N.M. Zheleznyakova*

Kharkiv National Medical University

It is shown that the course of asthma comes on a background of changes in the distribution of genotype correlations of ACE gene, resulting predominance of persons with D/D genotype (54.2%). When connecting obesity percentage of patients with this genotype increases to 62.9%, which makes it possible to assume a negative opinion on the importance of genotype D/D in the pathogenesis of asthma.

Key words: asthma, obesity, ACE gene, pathogenesis.