

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНА β_2 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРА

Пономарёва М.С.¹, Фурман Е.Г.¹, Ярулина А.М.², Кирьянова Т.И.², Жданович Е.А.³

¹ ГБОУ ВПО «ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера» МЗ РФ, Пермь, sms79@yandex.ru

² ГБУЗ ПК «ДГКБ № 3», г. Пермь;

³ Клиника «Альфа-центр здоровья», г. Пермь

Цель исследования - оценить состояние здоровья детей города Перми в зависимости от наличия или отсутствия полиморфизма гена β_2 -адренорецептора (ADR β_2). Проведено обследование 59 практически здоровых детей без острых и хронических аллергических заболеваний. Выполнено определение двух полиморфизмов гена ADR β_2 Arg16Gly и Gln27Glu. По результатам исследования у каждого четвертого обследуемого встречается полиморфизм гена ADR β_2 . Полиморфизм по Arg16Gly встречается достоверно чаще, чем по Gln27Glu. Полиморфизм Gln27Glu выявляется всегда в сочетании с Arg16Gly. Дети с полиморфизмом гена ADR β_2 чаще болеют вирусными заболеваниями, такими как ОРВИ и герпетическая инфекция. По сравнению с детьми без полиморфизма, достоверно чаще имеют избыток массы тела 1 степени. У практически здоровых детей с полиморфизмом гена ADR β_2 выявлена тенденция к снижению показателя ОФВ₁.

Ключевые слова: практически здоровые дети, полиморфизм гена β_2 -адренорецептора (ADR β_2), полиморфизмы Arg16Gly и Gln27Glu, физическое развитие.

FEATURES OF THE STATE OF HEALTH OF HEALTHY CHILDREN WITH POLYMORPHISM OF THE GENE OF β_2 -ADRENORETSEPTORA

Ponomareva M.S.¹, Fuhrman E.G.¹, Yarulina A.M.², Kiryanova T.I.², Zhdanovich E.A.³

¹ Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner, Perm, sms79@yandex.ru

² Children's Hospital № 3 city of Perm,

³ Clinics "Alpha health center" Perm

The aim of the research is to estimate the state of children's health depending on the existence or lack of polymorphism of β_2 -adrenoretseptora (ADR β_2) gene. The target group is the children living in Perm. The examination of almost 59 healthy children without sharp and chronic allergic diseases have been conducted. Two polymorphisms of ADR β_2 Arg16Gly and Gln27Glu gene have been exposed. The result of the research shows that every fourth child examined has polymorphism of ADR β_2 gene. Polymorphism of Arg16Gly occurs authentically more often than Gln27Glu. Polymorphism of Gln27Glu is always exposed in combination with Arg16Gly. Children with polymorphism of ADR β_2 gene have such virus diseases as common cold and herpetic infection more often. In comparison with children without polymorphism, these children have surplus of body weight of 1 degree more often. While doing the research it was found out that virtually healthy children with polymorphism of ADR β_2 gene tend to decrease the indicator of FEV₁.

Keywords: healthy children, β_2 -adrenoceptor, polymorphism of a gene of β_2 -adrenoceptor (ADR β_2), polymorphism Arg16Gly and Gln27Glu, physical development.

Генетический полиморфизм обуславливает предрасположенность организма к развитию определенных болезней, но их реализация возможна при взаимодействии с факторами внешней среды [2]. Актуальность изучения полиморфизма гена β_2 -адренорецептора (ADR β_2) выявлена при бронхиальной астме [1-3; 5; 6], ожирении [4], метаболическом синдроме, вазоспастической стенокардии, артериальной гипертензии [1; 2]. Исследования молекулярно-генетических основ БА позволили установить важную роль в ее развитии многих генов, расположенных на разных хромосомах. В том числе гены интерлейкинов и их рецепторов, ген В-субъединицы высокоаффинного рецептора к IgE, ген

β_2 -адренорецептора [1; 2; 5-7]. Важным является то, что ген ADRB2 расположен на хромосоме 5q31 вблизи кластера генов интерлейкинов. Гены, находящиеся в одном генном регионе, в отдельности можно рассматривать как маркеры повышенного риска развития бронхиальной астмы.

Цель исследования - оценить особенности состояния здоровья практически здоровых детей без аллергической патологии в зависимости от наличия и отсутствия полиморфизма гена ADR β 2, проживающих на территории города Перми.

Материалы и методы исследования

Дизайн работы был основан на проведении одномоментного поперечного исследования 59 практически здоровых детей в возрасте от 1,5 до 14,6 года. Средний возраст - $5,9 \pm 3,25$ года. Мальчики составили 53% (n=31), девочки - 47% (n=28). У всех детей на момент обследования отсутствовали острые и хронические аллергические заболевания. Условия проведения: исследование проводилось в 2013 году на базе центра здоровья МУЗ «Городская детская поликлиника № 2» (руководитель центра к.м.н. Кирьянова Т.И.). Согласно требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации всем родителям и опекунам было предоставлено и ими подписано информированное согласие на обследование ребенка. Критериями исключения явились: острые и хронические аллергические заболевания на момент осмотра и в анамнезе. Основной исход исследования: сбор образцов крови на фильтровальную бумагу для определения двух полиморфизмов (Arg16Gly и Gln27Glu) гена ADR β 2 у детей русской этнической принадлежности, проживающих на территории города Перми.

В ходе обследования пациентов были заполнены анкеты со слов родителей, проанализированы медицинские карты, изучены лабораторные данные. Проводился забор крови из пальца, осуществлялся физикальный осмотр с изучением функции внешнего дыхания. Проводилась оценка физического развития с расчетом индекса массы тела и результатов компьютерной спирометрии.

Полиморфизмы гена ADR β 2 (Arg16Gly и Gln27Glu) изучались в лаборатории ЗАО «Синтол» (Москва) с применением метода полимеразной цепной реакции в реальном времени на оборудовании Real-time CFX96 C1000 Touch, Bio-Rad. Объектом исследования послужили образцы крови на фильтровальной бумаге.

Статистическая обработка результатов была выполнена с использованием компьютера при помощи программы Statistica 10.0. Статистическую значимость различий долей изучали с использованием критерия χ^2 Пирсона и Фишера.

Результаты исследования и их обсуждения

Всем детям проведено исследование двух полиморфизмов гена ADR β 2 (Arg16Gly и

Gln27Glu). Полиморфизм Arg16Gly связан с заменой в нуклеотиде азотистого основания аденин на гуанин, что приводит к замене аминокислоты аргинина на глицин в белке. Полиморфизм Gln27Glu связан с заменой цитозина на гуанин, что также приводит к замене аминокислоты глутамина на глутаминовую кислоту в белке.

Распространенность вариантов генотипа по Arg16Gly была следующей: гомозиготный вариант с генотипом G/G (полиморфизм) встречался у 14 (25,5%) детей, гетерозиготный вариант с генотипом A/G – у 30 (50,8%), гомозиготный вариант с генотипом A/A (без замены аминокислоты) – 15 (23,7%). По Gln27Glu: гомозиготный вариант с генотипом G/G (полиморфизм гена) встречался у 5 (8,5%) детей, гетерозиготный вариант с генотипом C/G – у 26 (44%), гомозиготный вариант с генотипом C/C (без замены аминокислоты) – 28 (47,5%) (рис. 1).

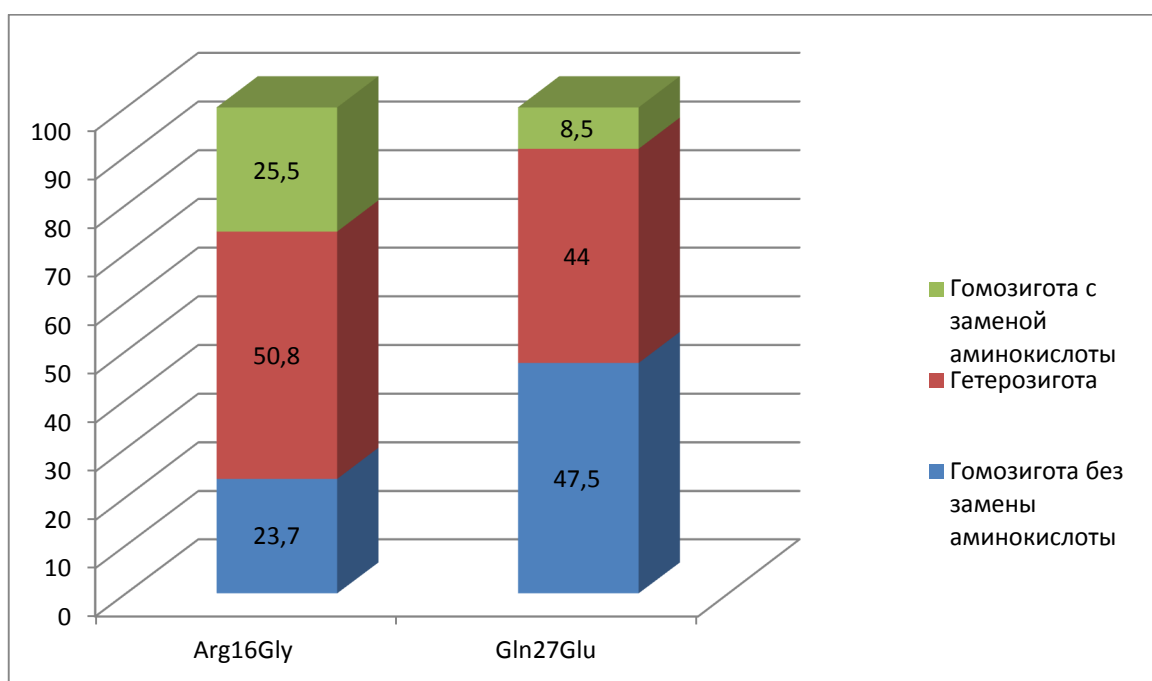


Рис. 1. Процентное распределение генотипов по Arg16Gly и Gln27Glu гена ADRβ2 у практически здоровых детей города Перми

По количеству гомозиготных индивидов G/G по Arg16Gly и Gln27Glu получены значимые различия: 25,5% и 8,5% соответственно ($p < 0,05$). Полиморфизм гена ADRβ2 по Gln27Glu всегда встречается в паре с Arg16Gly.

Для дальнейшего исследования дети делились на две группы с полиморфизмом гена ADRβ2 (гомозиготные по Gly16 и Glu27 с заменой аминокислот, $n=15$) и без полиморфизма (гетерозиготный вариант и гомозиготный без замены аминокислоты, $n=44$).

Анализ перенесенных заболеваний (табл. 1) показал, что пациенты с полиморфизмом гена ADRβ2, в сравнении с пациентами без такового, ассоциированы с большей частотой встречаемости у них острых респираторных инфекций – 55% vs 34% и герпетических

инфекций – 36% vs 28% соответственно ($\chi^2=4,05$, $p=0,0442$).

Таблица 1

Перенесенные заболевания у детей с полиморфизмом и без полиморфизма гена ADR β 2

	Заболевание	Дети с полиморфизмом (n=15)	Дети без полиморфизма (n=44)
1	ОРВИ	55%*	34%
2	Герпетические инфекции	36%*	28%
3	Гельминтозы	27%	5%
4	Бронхиты, пневмонии	18%	14%
5	Патология ССС (МАРС, ВДСУ)	0%	18%
6	Анемии	9%	14%

* $p < 0,05$.

По результатам анкетирования (табл. 2), у детей с полиморфизмом гена ADR β 2 чаще, чем у детей без полиморфизма, отмечается отягощенная наследственность по аллергии (33% vs 11%), хронические очаги инфекции и бронхообструктивный синдром (БОС) во время ОРВИ (17% vs 0%), однако достоверных различий не получено ($p=0,37$).

Таблица 2

Результаты анкетирования родителей детей с полиморфизмом и без полиморфизма гена ADR β 2

	Фактор	Дети с полиморфизмом (n=6)	Дети без полиморфизма (n=9)
1	Отягощенная наследственность по аллергии	33%	11%
2	Патология беременности	67%	22%
3	Патология в родах	0	11%
4	Грудное вскармливание	67%	33%
5	Наличие хронических очагов инфекции	17%	0
6	БОС на фоне ОРВИ	17%	0
7	Живут в экологически загрязненном районе	50%	67%

Анализ факторов риска у детей с полиморфизмом гена ADR β 2 и без него выявил значимые различия по наличию отягощенной наследственности по гипертонической болезни и ожирению 18% vs 0% соответственно ($\chi^2=7$, $p=0,0082$).

У детей с полиморфизмом гена ADR β 2 достоверно чаще отмечается отклонение в физическом развитии за счет избытка массы тела 1 степени ($\chi^2=5,8$, $p=0,0160$).

Таблица 3

Оценка физического развития у детей с полиморфизмом и без полиморфизма гена ADR β 2

	Заключение по физическому развитию	Дети с полиморфизмом (n=15)	Дети без полиморфизма (n=44)
1	Среднее, гармоничное	72%	68%
2	Среднего, дисгармоничное за счет	28%*	2%

	избытка массы тела 1 степени		
3	Среднее, дисгармоничное за счет недостатка массы тела 1 степени	0%	23%
4	Среднее, дисгармоничное за счет недостатка массы тела 2 степени	0%	5%

* $p < 0,05$.

Оценка функции внешнего дыхания (ФВД) с помощью спирографии проведена у 27% детей с полиморфизмом и у 36% детей без полиморфизма гена ADR β 2 в силу возрастных ограничений проведения данного исследования. Оценивали следующие показатели: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и индекс Тиффно (ОФВ₁/ЖЕЛ) (табл. 4).

Таблица 4

Показатели спирографии у детей без патологии со стороны органов дыхания с полиморфизмом и без полиморфизма гена ADR β 2

	Показатель	Дети с полиморфизмом (n=4)		Дети без полиморфизма (n=16)	
		литры	проценты	литры	проценты
1	ЖЕЛ	2,7 \pm 1,77	92 \pm 19,8	1,7 \pm 0,83	86 \pm 13,72
2	ФЖЕЛ	2,7 \pm 1,77	80,5 \pm 46,2	1,9 \pm 0,7	102 \pm 55,9
3	ОФВ ₁	2,25 \pm 1,59	82,5 \pm 22,06	2,1 \pm 1,7	102 \pm 64,9
4	ОФВ ₁ /ЖЕЛ	-	82 \pm 8,9	-	84,6 \pm 8,4

Результаты исследования ФВД показали, что значения ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ в пределах установленных норм, но у детей с полиморфизмом гена ADR β 2 показатели ФЖЕЛ и ОФВ₁ заметно ниже, чем у детей без такового.

Заключение

У каждого четвертого практически здорового ребенка города Перми встречается полиморфизм гена ADR β 2. Полиморфизм по Arg16Gly встречается достоверно чаще, чем по Gln27Glu, причем Gln27Glu выявляется всегда в сочетании с Arg16Gly. Дети с полиморфизмом гена ADR β 2 чаще болеют вирусными заболеваниями (ОРВИ и герпетическая инфекция). Установлено, что при наличии полиморфизма достоверно чаще имеется избыток массы тела 1 степени и отягощенная наследственность по гипертонической болезни и ожирению. У практически здоровых детей с полиморфизмом гена ADR β 2 выявлена тенденция к снижению показателя ОФВ₁.

Эти данные могут быть учтены в дальнейшем при интерпретации индивидуального клинического значения установленного полиморфизма гена ADR β 2 при анализе генома ребенка.

Список литературы

1. Генетика атопии: современное состояние / М.Б. Фрейдин, Е.Ю. Брагина, Л.М. Огородова, В.П. Пузырев // Вестник ВОГиС. - 2006. - Т. 10. - № 3.- С. 492-502.
2. Пономарёва М.С., Фурман Е.Г. Генетика бронхиальной астмы: полиморфизм гена ADRB2 // Здоровье семьи – 21 век : электронное периодическое издание. – URL: <http://fh-21.perm.ru/download/2013-4-12.pdf> (дата обращения: 30.09.2015).
3. Семейный полиморфизм гена ADRB2 при бронхиальной астме в детском возрасте // М.С. Пономарёва, Е.Г. Фурман, Е.А. Хузина, А.М. Ярулина, Е.А. Жданович // Пермский медицинский журнал. - 2015. - № 5. - С. 26-32.
4. Association of adrenergic receptor gene polymorphisms with adolescent obesity in Taiwan / Y.C. Chou, C.N. Tsai, Y.S. Lee, J.S. Pei // Pediatrics international. - 2012. - Vol. 1. - № 54. - P. 111-116.
5. B2-adrenoreceptor polymorphisms in asthmatic and non-asthmatic schoolchildren from Colombia and their relationship to treatment response / C. Isaza, J. Sepu´Iveda-Arias, B. Agudelo, W. Arciniegas., J. Henaο, G. Porras, L. Beltra´n. // Pediatric Pulmonology. - 2012. - № 47. – P. 848–855.
6. Genetic polymorphisms and risk of recurrent wheezing in pediatric age / S. Esposito, V. Ierardi, C. Daleno, A. Scala, L. Terranova, C. Tagliabue, W. Rios, C. Pelucchi, N. Principi // Pulmonary Medicine. - 2014. - № 14. - P. 162.
7. Meyers D.F. Genetics of asthma and allergy: What have we learned? // J. Allergy Clin Immunol. - 2010. - № 126. - P. 439-46.

Рецензенты:

Красавина Н.А., д.м.н., доцент кафедры педиатрии ФДПО, ГБОУ ВПО «ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера» МЗ РФ, г. Пермь;

Гейн С.В., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, г. Пермь.