



УДК 617. 735: 616 – 005.4

С.В. Серебrenникова, Л.А. Голубина, Ю.А. Витковский

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ЭНДОТЕЛИНА-1 (LYS198ASN) У БОЛЬНЫХ С ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ВИТРЕОХОРИОРЕТИНАЛЬНОЙ ДИСТРОФИЕЙ В ЗАБАЙКАЛЬСКОМ КРАЕ

*Читинская государственная медицинская академия,
672090, ул. Горького, 39а, тел.: 8-(3022)-23-43-24, e-mail: pochta@medacadem.chita.ru, г. Чита*

Резюме

Представлены результаты исследования полиморфизма гена эндотелина-1 (Lys198Asn) у больных с периферической витреохориоретинальной дистрофией русской и бурятской национальностей в Забайкальском крае. Установлено, что в русской и бурятской этнических группах частота аномальной аллели (Asn) выше среди пациентов с периферической витреохориоретинальной дистрофией, чем здоровых. Распределение частот аллельных вариантов Lys и Asn среди русских и бурят не отличается.

Ключевые слова: полиморфизм, эндотелин-1 (Lys198Asn), периферическая витреохориоретинальная дистрофия, аллель.

S.V. Serebrennikova, L.A. Golubina, Yu.A. Vitkovsky

ENDOTHELIN-1 (LYS198ASN) GEN POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH PERIPHERAL VITREORETINAL DEGENERATION IN TRANSBAIKALIA REGION

Chita state medical academy, Chita

Summary

The results of endothelin-1(Lys198Asn) polymorphism research in patients with peripheral vitreoretinal degeneration of Russian and Buryat in Transbaikalia region are presented. Frequency of abnormal allele (Asn) is higher in patients in comparison to healthy individuals. Frequencies allocations of normal allele (Lys) and abnormal allele (Asn) in Russian and Buryat population did not show any differences.

Key words: polymorphism, endothelin-1 (Lys198Asn), peripheral vitreoretinal degeneration, allele.

Периферические витреохориоретинальные дистрофии (ПВХРД) – это группа заболеваний, которая характеризуется различными дегенеративными изменениями сетчатки крайних отделов глазного дна и встречается у пациентов с различными видами рефракции. Наличие опасных видов ПВХРД является основной причиной развития отслойки сетчатки, частота которой в общей популяции достигает 10-15 случаев на 100 тыс. населения [3,6]. Большинство пациентов с данной патологией составляют люди трудоспособно-

го возраста. Слепота, возникающая на фоне отслойки сетчатки, занимает 2-3 место среди всех возможных причин потери трудоспособности [2].

По мнению многих авторов, основными патогенетическими факторами формирования и прогрессирования ПВХРД являются ретинальная гипоксия и снижение метаболизма сетчатки вследствие ухудшения гемодинамики и микроциркуляции в глазу, а также растяжения ее склеральной капсулы [3, 6]. Большое значение в указанных процессах играют факторы, ре-

гулирующие тонус сосудов: эндотелин, оказывающий вазоконстрикторное действие на сосуды, и вазодилатор - оксид азота. Не исключено, что нарушение баланса эндогенных регуляторов ангиогенеза и вазотоников способно привести к нарушению микроциркуляции в глазу. Эндотелин-1 (ЭТ-1) - самый мощный вазоконстрикторный фактор, основными активаторами синтеза которого являются гипоксия и локальная ишемия [5, 7]. ЭТ-1 усиливает продукцию цитокинов и тем самым инициирует локальный воспалительный процесс [4]. Поскольку ЭТ-1 действует преимущественно местно, естественно предположить, что повышение его образования и поступления в кровь и слезную жидкость может быть причиной возникновения и усугубления тяжести течения глазных заболеваний.

На сегодняшний день отсутствуют достоверные маркеры для оценки предрасположенности человека к развитию ПВХРД, а также для определения прогноза заболевания. Эти обстоятельства объясняют повышенный интерес к изучению генетических факторов риска развития данной патологии. Важно отметить, что количество и типы генов, изменяющие течение болезни, могут быть не одинаковыми в различных этнических группах [1]. В связи с вышеизложенным, представляется актуальным выявить генетические критерии для прогнозирования и прогрессирования ПВХРД среди населения в этническом аспекте.

Цель исследования – изучить частоту встречаемости аллельных вариантов гена endothelin-1 (EDN1Lys198Asn) среди здоровых и лиц с ПВХРД у резидентов русской и бурятской национальностей в Забайкальском крае.

Материалы и методы

Методом сплошной выборки обследован 71 пациент с ПВХРД (55 женщин и 16 мужчин), проживающих на территории Забайкальского края. Возраст больных колебался от 18 до 78 лет (средний возраст $29 \pm 4,6$ лет). Все пациенты с ПВХРД были разделены на две этнические группы: 1 группа - 40 пациентов (31 женщина и 9 мужчин) русской национальности, 2 группа - 31 пациент (24 женщины и 7 мужчин) бурятской национальности. Данные об этнической принадлежности выясняли путем опроса, включая указания на национальную принадлежность предков до III поколения.

В качестве контрольной группы обследован 71 чел. (46 женщин и 25 мужчин) в возрасте от 17 до 61 г. (средний возраст $27 \pm 5,8$ лет), на момент обследования они не имели ПВХРД. Эти пациенты также были разделены на две этнические группы: 1 группа – 40 пациентов русской национальности (24 женщины и 16 мужчин), 2 группа – 31 пациент бурятской национальности (22 женщины и 9 мужчин).

Всем испытуемым проводилось офтальмологическое обследование, включающее визометрию (без коррекции, с коррекцией), биомикроскопию переднего отрезка глаза, биомикроофтальмоскопию (в условиях миопии) с помощью контактной трехзеркальной линзы Гольдмана. Для молекулярно-генетического исследования выбрана точка мутации ET-1 в позиции 198 (Lys>Asn). ДНК выделяли из цельной крови и бук-

кального эпителия. Амплификацию проводили в термочикле, модель 110 (ООО «Биоком», Москва). В работе использовались стандартные наборы праймеров НПФ «Литех» - «SNP-экспресс». Визуализация продуктов амплификации выполнена с помощью электрофореза в 2% агарозном геле с добавлением бромистого этидия.

Полученные данные подвергали статистической обработке и анализу с помощью программы Statistika for Windows Version 6,0 и электронных таблиц Microsoft Excel, версия XP. Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для сравнения частот и групп по качественному бинарному признаку применялся критерий χ^2 (Пирсона). Для определения частот аллельных вариантов генов применялся закон Харди-Вайнберга. Вычислялся относительный риск (ОР) заболеваемости и отношение шансов (ОШ).

Результаты и обсуждение

В группе пациентов с ПВХРД русской национальности обнаружено 14 (35%) гомозигот по нормальной аллели (генотип Lys/Asn), 15 (37,5%) гетерозигот (генотип Lys/Asn) и 11 (27,5%) гомозигот по аномальной аллели (генотип Asn/Asn). В группе контроля полиморфные варианты гена EDN1Lys198Asn распределились следующим образом: 27 (67,5%) - генотип Lys/Lys, 11 (24%) - генотип Lys/Asn и 2 (8%) - генотип Asn/Asn. Относительный риск развития ПВХРД в группе русских носителей аномальной аллели Asn в 3,7 раза выше, чем у носителей нормальной аллели Asn. Отношение шансов равно 7,2.

В группе пациентов бурятской национальности распределение генотипов EDN1Lys198Asn представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение генотипов EDN1Lys198Asn среди резидентов бурятской национальности

Генотип	Группа пациентов с ПВХРД (n=31)	Группа контроля (n=31)
Lys / Lys	6 (19,4%), $p < 0,001$	21 (67,7%)
Lys / Asn	15 (48,4%)	7 (22,6%)
Asn / Asn	10 (32,2%), $p < 0,01$	3 (9,7%)

Примечания. n – количество пациентов, p – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой.

Следует отметить, что из 31 пациента бурятской национальности, имеющего ПВХРД, 25 чел. (80,6%) являются носителями патологического варианта гена EDN1Lys198Asn, из них 10 (32,3%) – в гомозиготном состоянии. В бурятской этнической группе относительный риск развития ПВХРД среди носителей Asn-аллели гена EDN1Lys198Asn в 4,9 раза выше, чем среди носителей Lys-аллели. Отношение шансов равно 8,6.

При сравнении аллельных вариантов гена EDN1Lys198Asn между контрольными группами резидентов бурятской и русской национальности, а также между пациентами с ПВХРД исследуемых этнических групп статистически значимая разница в частоте аллелей отсутствует.

Частота встречаемости нормальной аллели Lys и патологической аллели Asn у пациентов с ПВХРД по

сравнению со здоровыми резидентами в русской и бурятской этнических группах представлена в табл. 2.

Таблица 2

Частота аллельных вариантов гена EDN1Lys198Asn среди больных с ПВХРД и здоровых индивидуумов в русской и бурятской этнических группах

Аллель	Русские		Буряты	
	Группа пациентов с ПВХРД (n=80)	Группа контроля (n=80)	Группа пациентов с ПВХРД (n=62)	Группа контроля (n=62)
Lys	43 (53,8%)	65 (81,3%)	27 (43,5%) p<0,05	49 (79,1%)
Asn	37 (46,2%) p<0,05	15 (18,7%)	35 (56,5%) p<0,01	13 (20,9%)

Примечания. n – количество аллелей, p – статистическая значимость различий по сравнению с контрольными группами.

Выявлено, что у бурят с разрывами сетчатки аномальная аллель Asn встречается чаще, чем у русских с таким же типом ПВХРД (p<0,05). Примечательно, что

у пациентов с отслойками сетчатки в представленных этнических группах аномальная Asn-аллель встречается в 94% случаев, из них в гомозиготном состоянии в 62% случаев.

Таким образом, в русской и бурятской этнических группах обладатели аномального варианта гена EDN1Lys198Asn в большей степени предрасположены к развитию ПВХРД.

Выводы

1. В русской и бурятской этнических группах частота аномальной аллели (Asn) выше среди пациентов с ПВХРД, чем среди здоровых.
2. У пациентов с разрывами и отслойками сетчатки в представленных этнических группах аномальная аллель (Asn) встречается чаще, чем с другими типами ПВХРД.
3. Распределение частот аллельных вариантов Lys и Asn среди русских и бурятских этнических групп не отличается.

Литература

1. Белоусова А.И., Витковский Ю.А., Логунов Н.А. Полиморфизм гена p21 как фактор риска первичной открытоугольной глаукомы среди населения Забайкальского края // Забайкальский мед. вестник. - № 2 (с. 19-21). – Сентябрь. 2009 г. - Режим доступа: <http://www.medacadem.chita.ru/zmv> (01.03.2012).
 2. Либман Е.С., Шахова Е.В. Слепота, слабовидение и инвалидность по зрению в Российской Федерации // Ликвидация устранимой слепоты. Всемирная инициатива ВОЗ: мат-лы Рос. межрегион. симпозиума. - Уфа, 2003. - С. 38.
 3. Подзеева О.Г. Периферические витреохорио-ретиальные дистрофии у лиц молодого возраста: особенности клиники, диагностика, патогенез, комплексное лечение: дис. ... д-ра. мед. наук. - М., 2005. - 262 с.
 4. Цыбиков Н.Н., Шовдра О.Л., Пруткина Е.В. Уровень эндотелина-1, нейрон-специфической енолазы и аутоантител к ним при диабетической ретинопатии // Забайкальский мед. вестник. - № 1 (с. 17-19). - Март, 2010 г. - Режим доступа: <http://www.medacadem.chita.ru/zmv> (05.04.2012).
 5. Chakravarthy U., Archer D.B. Endothelin: a new vasoactive ocular peptid // Br.J. Ophthalmol. - 1992. - Vol. 76, № 2. - P. 107-108.
 6. Karazhaeva M.I., Saxonova E.O., Klebanov G.I. Flavonoid antioxidants in complex treatment of patients with dystrophic retinal detachment // Ophthalmology. - 1999. - Vol. 237. - P. 27-33.
 7. Salvatore S., Vingolo E.M. Endothelin -1 role in human eye: a review // J. Ophthalmol. - 2010. - № 2. - P. 34-35.
- Координаты для связи с авторами:** Серебренникова Светлана Викторовна - аспирант кафедры нормальной физиологии ЧГМА, тел.: +7-914-437-80-01, e-mail: ssv1903@mail.ru; Голубина Лариса Александровна – зав. офтальмологическим отделением Диагностической поликлиники клиники ЧГМА, тел.: +7-924-802-74-52, e-mail: lagolubina@mail.ru; Витковский Юрий Антонович – зав. кафедрой нормальной физиологии, доктор мед. наук, профессор ЧГМА, тел.: +7-914-468-77-66, 8-(3022)-32-16-23, e-mail: yuvitkovsky@rambler.ru.

