

endometriosis// Current Medicinal Chemistry.-2011.- v. 18.- n. 2.- p. 200–208.

12. Kyama C. M., Mihalyi A., P. Simsa et al. Role of cytokines in the endometrial-peritoneal cross-talk and development of endometriosis//Frontiers in Bioscience. - 2009. - v. 1. - p. 444–454.

13. Christodoulakos G., Augoulea A., Lambrinouaki I., et al. Pathogenesis of endometriosis: the role of defective 'immunosurveillance// European Journal of Contraception and Reproductive Health Care.- 2007.-v.- 12, n. 3.-p. 194–202.

14. Semino C., Semino A., Pietra G. et al. Role of major histocompatibility complex class I expression and natural killer-like T cells in the genetic control of endometriosis//Fertility and Sterility.-1995.- v. 64.- n. 5.- p. 909–916.

15. Laschke M. W., Giebels C., Manger M. Vasculogenesis: a new piece of the endometriosis puzzle// Human Reproduction Update.- 2011.-v.- 17.-n. 5.- p. 628–

636.

16. Hapangama D. K., Turner M. A., Drury J. et al. Aberrant expression of regulators of cell-fate found in eutopic endometrium is found in matched ectopic endometrium among women and in a baboon model of endometriosis// Human Reproduction.- 2010.- v. 25.- n. 11.- p. 2840–2850.

17. González-Ramos R., Van Langendonck A., Defrre S. et al. Involvement of the nuclear factor-κB pathway in the pathogenesis of endometriosis//Fertility and Sterility.- 2010.- v. 94.-n. 6.-p. 1985–1994.

18. Augoulea A., Alexandrou A., Creatsa M., Vrachnis N., Lambrinouaki I. Pathogenesis of endometriosis: the role of genetics, inflammation and oxidative stress//Archives of Gynecology and Obstetrics.- 2012.-p. 1–5.

19. Albertsons H. M., Chattier R. , Farrington P., Ward K. Genome-wide association study link novel loci to endometriosis//PLOS ONE.-2013.- v. 8.- Art.ID e58257.

ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ НА ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Лучникова Т.А., Приходько О.Б.

ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава РФ, г. Благовещенск

INFLUENCE OF GENETIC MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION ON THE COURSE OF ASTHMA DURING PREGNANCY

Luchnikova T.A., Prihodko O.B.

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

Изучение вопроса взаимного отягощения бронхиальной астмы (БА) и беременности остаётся актуальным в связи с увеличением распространённости БА у женщин репродуктивного возраста, а, следовательно, повышением риска развития акушерских осложнений, увеличением случаев неблагоприятных перинатальных исходов, заболеваемости новорожденных и детей [1,2,3,4]. Влияние беременности на течение БА до сих пор остаётся спорным вопросом и варьирует в широких пределах: улучшение отмечают 18-69% женщин, ухудшение – 22-48,6%, отсутствие влияния беременности на течение БА – 27-43% случаев [2,3,5,6].

За последние 5 лет в Амурской области выявлено утяжеление течения БА у беременных, что связано с изменением социального портрета женщины, изменением климатических условий

(наводнение 2013 г.) [7,8]. За последние десятилетия проведено множество исследований, касающихся влияния определённых генов на течение БА, в том числе и генов эндотелиальной синтазы (eNOS). В частности, широко обсуждается роль полиморфизма 4a/4b в 4 интроне в утяжелении течения БА [9]. Также хорошо изучена роль полиморфизма eNOS 894 G>T и 786 T>C при развитии сердечно-сосудистых заболеваний и влияние на сосудистый эндотелий. Но при этом отсутствуют работы по определению роли полиморфизма генов метаболизма фолатов на течение БА, хотя, по мнению ряда авторов [9,10], у больных БА отмечается гипергомоцистеинемия, которая также ведёт к повреждению сосудистого эндотелия.

Цель исследования – определить влияние генетических полиморфизмов метаболизма фолатов и эндотелиальной синтазы оксида азота как

на течение БА в период гестации, так и на течение беременности и состояние плода.

Материалы и методы. Материалом для молекулярно-генетического исследования послужили образцы ДНК 52 беременных с БА и 30 беременных без бронхолегочной патологии (группа сравнения). Анализ генетических полиморфизмов осуществляли коммерческими наборами реагентов методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в «режиме реального времени» со снятием кривых плавления продуктов амплификации. Анализ результатов ПЦР проводили в автоматическом режиме программного обеспечения, детектирующего амплификатора ДТпрайм (ООО «ДНК-Технология», Россия). Исследовали следующие полиморфные варианты генов: полиморфные варианты генов ключевых ферментов обмена фолата: МТНFR 677 С>Т, МТНFR 1298 А>С, МТR 2756 А>G, МТRR 66 А>G и полиморфные варианты генов эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) 786 Т>С, 894G>Т. Наблюдаемое распределение полиморфных генов метаболизма фолатов, соответствовало равновесию Харди-Вайнберга во всех группах беременных, как с БА, так и в группе сравнения. Полученные результаты обрабатывались в программе STATISTICA 6.1, методами непараметрической статистики с применением двустороннего точного критерия Фишера, статистически достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. При оценке частоты встречаемости генотипа 677СТ и 677ТТ в зависимости от наличия БА было установлено, что в группе беременных с БА полиморфный генотип встречался в 36 случаях (69,23%) из 52 ($\chi^2=9,95$, $p=0,0025$, $df=1$), что статистически значимо выше, чем в группе сравнения – 10 (33,3%) из 30. При этом в случае наличия патологической гомозиготы в гене МТRRA66G повышается риск развития тяжелой, атопической БА, отношение шансов (ОШ) составило 9,5 (ДИ 1,52;59,05).

При наличии полиморфного генотипа 677ТТ обострения БА во время беременности отмечаются чаще, чем у беременных с нормальным генотипом 677СС ($\chi^2=4,27$, $p=0,03$, $df=1$). Наличие мутантного аллеля 677Т имели 11 беременных, отметивших ухудшение течения БА во время беременности, при этом всего у 3 беременных с аллелем 677Т отмечено улучшение БА ($\chi^2=5,11$, $p=0,04$ $df=1$). Относительный риск (ОР) ухудшения течения БА в периоде гестации составил 5,13 (ДИ 0,68;38,62). При этом ОР выше 2,5, т.е. риск очень высокий. ОШ - 6,47 (ДИ 0,54;56,13).

Выявлено, что из всех генов на развитие эндо-

телиальной дисфункции большее значение оказывают гены МТНFR677 и МТRR66. При этом установлено, что у беременных с БА, имеющих полиморфизмы данных генов, достоверно чаще встречается угроза прерывания беременности, гестоз, хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН), хроническая внутриутробная гипоксия (ХВУГ), задержка внутриутробного развития плода (ЗВРП) различной степени тяжести. ОШ развития осложнений беременности при наличии полиморфизма генов метаболизма фолатов МТНFR677 и МТRR66 составляет 6,29 (ДИ 3,44; 11,27) и достоверно выше, чем при отсутствии мутаций в данных генах. Также определено, что чем тяжелее протекает БА во время беременности, тем выше риск развития осложнений беременности, связанных с эндотелиальной дисфункцией. Наши результаты исследования согласуются с данными литературы по исследованию генов метаболизма фолатов и поражением эндотелия сосудов [11].

Наличие мутантного аллеля МТRR66 достоверно влияет на антропометрические показатели новорожденного, при нормальном генотипе МТRR66 АА масса составляет $3359 \pm 77,22$ и рост $51,88 \pm 0,55$, а при наличии в генотипе беременной с БА патологической гомозиготы МТRR66GG масса новорожденного равняется $2880 \pm 124,8$ ($p=0,004$) и рост $49,5 \pm 0,7$ ($p=0,03$). У новорожденных от матерей с БА при наличии полиморфного генотипа МТНFR 677СТ и 677ТТ чаще выявляется перинатальное поражение ЦНС, чем у беременных с БА и нормальным генотипом по данному гену. ОР 1,66 (ДИ 1,09;2,53). ОШ перинатального поражения ЦНС 4,04 (ДИ 1,33;12,27).

При оценке встречаемости полиморфного генотипа 894GT и 894TT и мутантного аллеля 894T выявлено, что мутантный аллель Т достоверно чаще встречался у беременных с БА ($p=0,04$), а нормальный генотип 894 GG достоверно реже, чем в группе сравнения ($p=0,01$). Что же касается гена Т-786С, полиморфный генотип 786СТ достоверно чаще выявляется у беременных с БА ($p=0,03$), также, как и мутантный аллель 786С ($p=0,0006$), что соответствует данным литературы [12]. Доказано, что полиморфный генотип 894ТТ и мутантные аллели 894G и 786С достоверно ухудшают течение БА и являются маркером тяжелой БА ($p_1=0,0006$; $p_2=0,03$).

Подтверждена роль участия eNOS в формировании дисфункции эндотелия. Выявлено влияние eNOS на развитие осложнений беременности, связанных с эндотелиальной дисфункцией: гестоза, угрозы прерывания беременности, анемии, наличием выкидышей в анамнезе у беременных с

БА. Для этого были определены корреляционные связи: eNOS894/гестоз ($r=0,31$, $p=0,02$); eNOS786/выкидыш в анамнезе ($r=0,29$, $p=0,034$); eNOS894/анемия ($r=0,34$, $p=0,012$); eNOS786/перинатальное поражение ЦНС ($r=0,391$, $p=0,003$); eNOS894/гомоцистеин ($r=0,71$, $p=0,00000$); eNOS894/MTHFR1298 ($r=0,34$, $p=0,01$); eNOS894/MTR66 ($r=0,43$, $p=0,001$). Наличие сильной связи между генами eNOS и генами метаболизма фолатов подтверждает литературные данные о его влиянии на сосудистый эндотелий.

Изученные полиморфизмы генов являются предикторами ухудшения течения БА и большей частоты осложнений беременности.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Бабцева А.Ф., Приходько О.Б., Романцова Е.Б. и др. Динамика течения легкой персистирующей бронхиальной астмы у беременных // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2012. Вып. 46. С. 39-43.

2. Приходько О.Б., Бабцева А.Ф., Романцова Е.Б. Роль контролируемой бронхиальной астмы в развитии осложнений беременности и влияние на состояние здоровья новорожденных // International journal on immunorehabilitation. 2009. Т.11, №1. С.38-39.

3. Приходько О.Б. Клинико-функциональные особенности бронхолегочной системы и нейровегетативной регуляции у больных бронхиальной астмой во время беременности и их влияние на потомство: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Благовещенск, 2010. 44 с.

4. Приходько О.Б., Бабцева А.Ф., Романцова Е.Б. Влияние клинико-функциональных особенностей бронхолегочной системы у беременных с бронхиальной астмой на состояние потомства / International journal on immunorehabilitation. 2010. Т. 12, № 2. С.114а.

5. Luchnikova T.A., Prikhodko O.B., Babtseva A.F., et.al. Evolution clinical and epidemiological course of bronchial asthma in during pregnancy // The 11th Sino-Russia forum of biomedical and pharmaceutical science: the conference proceedings. Harbin, 2014. P.166-167.

6. Global Initiative for Asthma (GINA), 2016.-p.147.

7. Лучникова Т.А., Приходько О.Б. Особенности социально-экономического статуса у беременных, больных бронхиальной астмой // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2015. Вып. 56. С. 78-82.

8. Лучникова, Т.А., Приходько О.Б. Взаимосвязь уровня контроля бронхиальной астмы и оксида азота в выдыхаемом воздухе у беременных в Амурской области [Текст] // Ульяновский медико-биологический журнал. - 2016. - №4. - С. 20-26.

9. Воронина Л.П. Клинико-диагностическое и прогностическое значение исследования дисфункции эндотелия и ремоделирования миокарда при бронхиальной астме [текст.]: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Астрахань, 2012. 48 с.

10. Де Сильва Н.М., Немцов В.И., Трофимов В.И. Маркеры дисфункции эндотелия у больных бронхиальной астмой // Российский аллергологический журнал. 2015. № 2.- с.15-18.

11. Спиридонова М.Г., Трифонова Е.А., Фадюшина С.В. и др. Молекулярно-генетический анализ полиморфных маркеров генов метилентетрагидрофолатредуктазы, эндотелиальной синтазы окиси азота и ангиотензинпревращающего фермента у женщин с осложненным протеканием беременности // Сиб. мед. журн. - 2006. - № 4. - С. 21-25.

12. Пасишвили Т. М. Особенности аллельного полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы в формировании генетически детерминированной эндотелиальной дисфункции у больных ожирением и бронхиальной астмой // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. -2012.- №22 (141).- С.154-157.

АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К ЛИМОНУ У ДЕТЕЙ С ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ НА ОСНОВАНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И SIGE-АНТИТЕЛ

Прилуцкий А.С., Лыгина Ю.А.

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, г. Донецк

ANALYSIS OF FREQUENCY OF SENSITIZATION TO LEMON IN CHILDREN WITH FOOD ALLERGY ON THE BASIS OF CLINICAL INDICATORS AND SIGE- ANTIBODIES

Prylutskiy O.S., Lyhina Y.A.

Donetsk National Medical University named after M.Gorky, Donetsk

Лимон является одним из наиболее употребляемых пищевых продуктов и ценным источником витамина С. Его компоненты широко используются в косметической и парфюмер-

ной промышленности, а также применяются в качестве вкусовых добавок [1]. Всё это приводит к высокой возможности аллергических реакций у сенсibilизированных к нему лиц, в особенности