

*С.И.Макарова¹, В.А.Вавилин¹, О.Б.Часовникова¹, С.М.Гавалов²,
О.А.Рябова², В.В.Ляхович¹*

**ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА И ПОЛА
НА ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ
ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ГЕНОТИПАМИ GSTM1, GSTT1 И NAT2**

¹ Институт молекулярной биологии и биофизики СО РАН,

² кафедра педиатрии ФУВ Новосибирской государственной медицинской академии

EFFECT OF AGE AND GENDER ON SUSCEPTIBILITY TO BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN
WITH DIFFERENT GSTM1, GSTT1 AND NAT2 GENOTYPES

S.I.Makarova, V.A.Vavilin, O.B.Chasovnikova, S.M.Gavalov, O.A.Ryabova, V.V.Lyakhovich

Summary

Ninety-five bronchial asthmatic children (64 boys and 31 girls aged 6–15 years) and 97 healthy children (56 boys and 41 girls aged 5–14 years) were examined. A frequencies of alleles NAT2*5, NAT2*6 of arylamine N-acetyltransferase gene (NAT2) and homozygous deletions in glutathione S-transferase μ (GSTM1"–") and θ (GSTT1"–") genes were estimated. Age and gender were shown to influence on risk of bronchial asthma occurrence associated with these genotypes. NAT2*5 allele was associated with resistance to bronchial asthma. This interrelationship was stronger in girls and weakened with maturation. NAT2*6 allele was associated with susceptibility to asthma. The value of this interrelationship was also stronger in girls and dropped with maturation. The risk significance of GSTM1"–" genotype increased with maturation and was greater in girls. The risk significance of GSTT1"–" decreased in girls and rose in boys with maturation. Interaction of these features and an impact of smoking were analysed.

Резюме

Обследовано 95 детей, больных бронхиальной астмой (64 мальчика, 31 девочка; 6–15 лет), и 97 здоровых детей (56 мальчиков, 41 девочка; 5–14 лет). Оценивались частоты встречаемости аллелей NAT2*5 и NAT2*6 гена ариламин-N-ацетилтрансферазы (NAT2) и гомозиготных делеций генов глутатион-S-трансферазы классов μ (GSTM1–) и θ (GSTT1–). Показано, что пол и возраст влияют на риск возникновения бронхиальной астмы, ассоциированный с данными признаками. Аллель NAT2*5 был ассоциирован с устойчивостью к бронхиальной астме. Эта взаимосвязь снижалась с возрастом ребенка и была более выражена у девочек. Аллель NAT2*6 был ассоциирован с предрасположенностью к бронхиальной астме. Значимость этой взаимосвязи снижалась с возрастом и более сильно выражено это было у девочек. Рисксовая значимость генотипа GSTM1– усиливалась при взрослении, более сильно у девочек. Рисксовая значимость генотипа GSTT1– у девочек снижалась, а у мальчиков возрастала при взрослении. Проанализировано взаимодействие признаков и влияние фактора курения на показатели риска.

Увеличение распространенности бронхиальной астмы (БА) у детей за последние 2–3 десятилетия связывают с ухудшением состояния окружающей среды [1]. Поэтому закономерен интерес к ферментам метаболизма ксенобиотиков (ФБК), осуществляющим взаимодействие организма с внешней средой как возможным виновникам увеличения заболеваемости БА. Ферменты глутатион-S-трансферазы классов μ и θ (кодируемые генами GSTM1 и GSTT1 соответственно) и ариламин-N-ацетилтрансфераза (ген NAT2) участвуют не только в реакциях биотрансформации ксенобиотиков, но и широкого ряда эндогенных субстратов, играющих важную роль в регуляции бронхоспазма и воспалительной реакции (серотонин, дофа-

мин, лейкотриен E₄). Кроме того, в настоящее время показана взаимосвязь этих ферментов со скоростью синтеза иммунореактивных молекул и их метаболической инактивации [5,14]. Ранее была показана ассоциация фенотипа ацетилирования с предрасположенностью к астме [18], позднее — ассоциация таких проявлений атопии, как пищевая и смешанного типа аллергии с аллелями NAT2, определяющими медленный фенотип ацетилирования [21,25]. Нами была показана ассоциация определенных генотипов GSTM1, GSTT1 и NAT2 как с предрасположенностью к БА, так и с некоторыми ее клиническими характеристиками, такими как поливалентная аллергия, тяжелое течение и раннее (до 3 лет) развитие

заболевания [2,4,7,8,10]. Результаты этих работ указывают на то, что данные ферменты важны в возникновении БА и в особенностях ее протекания не только благодаря участию в метаболизме ксенобиотиков, но и эндогенных субстратов.

Известно, что в детстве мальчики болеют чаще, чем девочки [1]. Различия исчезают в возрасте старше 10 лет. Это объясняют такими анатомо-физиологическими особенностями мальчиков, как суженный респираторный тракт и повышенный тонус бронхиального дерева, что способствует повышенной бронхиальной обструкции в ответ на различные воздействия [1]. Генетические и биохимические механизмы, лежащие в основе этого феномена, не изучены.

Представлялось интересным оценить влияние возраста и пола на связь мутантных генотипов данных ферментов с предрасположенностью к БА.

Работа выполнена на базе пульмонологического отделения муниципальной больницы скорой помощи № 3 Новосибирска. Обследовано 100 детей, больных БА, в возрасте от 6 до 15 лет, средний возраст 10,8 года. Контрольную группу (104 ребенка) составили пациенты травматологического отделения в период проведения контрольных анализов перед выпиской. Дети, родственники или соседи которых курили в квартире, составили группу пассивных курильщиков (ПК). Группу детей, не подвергавшихся воздействию табачного дыма, мы обозначили как некурящие. Возникновение и течение астмы зависит от многих факторов, в том числе от возраста и пола, и потому мы стремились к соответствию сравниваемых групп по этим признакам (табл.1). Достоверные различия между группами отсутствовали. И больные, и здоровые дети были европеоидами, что исключало влияние этнического фактора на распределение полиморфных признаков в группах.

Таблица 1

Возрастно-половой состав групп

Возрастные интервалы в группах	Возрастная структура		Соотношение мальчиков и девочек	
	некурящие	ПК	некурящие	ПК
Астма:				
моложе 11 лет	18 (46,2)	29 (51,8)	13:5	20:9
11 лет и старше	21 (53,8)	27 (48,2)	12:9	19:8
Всего ...	39 (100)	56 (100)	25:14	39:17
Контроль:				
моложе 11 лет	15 (53,6)	34 (49,3)	7:8	17:17
11 лет и старше	13 (46,4)	35 (50,7)	8:5	24:11
Всего ...	28 (100)	69 (100)	15:13	41:28

Примечание. В скобках — %.

Подготовка образцов ДНК и условия амплификации для оценки полиморфизма генов CYP1A1 и GSTM1 подробно описаны в работе [9], для генов GSTT1 и NAT2 в [7]. Методы генотипирования GSTM1 и GSTT1 различали гомозиготную делецию гена (нуль-генотип, или GSTM1- и GSTT1-) от гетерозиготы и нормальной гомозиготы, которые объединялись как плюс-генотип, или GSTM1+ и GSTT1+. Методы анализа полиморфизма NAT2 идентифицировали как гомо-, так и гетерозиготу по мутантному аллелю и гомозиготу по "дикому" аллелю, вернее, по отсутствию данного мутантного аллеля, как описано ранее [7]. Фенотип ацетилирования определяли по методу [24].

Об ассоциации разных генотипов с БА судили по величине отношения шансов. Отношения шансов развития БА рассчитывали для индивидуальных генотипов NAT2, GSTM1 и GSTT1 и комбинаций обоих генов GST и обоих аллелей NAT2. В расчетах комбинаций оценивали лишь наличие данного аллеля без учета того, представлен ли он в гомо- или гетерозиготном состоянии. Это диктовалось немногочисленностью гомозигот по обоим аллелям, вследствие чего различия между этими группами были недостаточны. В ситуации отсутствия в какой-то из сравниваемых групп — носителей определенного генотипа, мы оценивали максимальное или минимальное значение OR, предполагая, что следующий вновь исследованный индивид будет носителем данного генотипа. Результаты обработаны в программе *EpiInfo 6*, достоверность различий определялась по критерию χ^2 . В необходимых случаях использовали критерий Фишера.

В табл.2 представлены отношения шансов развития БА у детей разного пола. Видно, что признаки проявляют себя одинаковым образом, т.е. и у мальчиков, и у девочек одни и те же признаки являются либо факторами риска, либо факторами устойчивости к развитию БА. Однако имеются количественные различия в степени выраженности эффектов этих признаков. Как видно из табл.2, значимость аллеля NAT2*6 проявляется лишь в случае, когда на него не оказывает влияние аллель NAT2*5, т.е. аллель NAT2*5 доминирует над аллелем NAT2*6. Поэтому, говоря о значимости различных аллелей NAT2 для риска развития БА, необходимо отметить важность следующих признаков: наличие аллеля NAT2*5; есть только аллель NAT2*6; отсутствие аллеля NAT2*5. Что касается глутатион-S-трансфераз, то гомозиготная делеция GSTM1- не демонстрирует значимой ассоциации с предрасположенностью к БА, тогда как генотип GSTT1- достоверно ассоциирован с предрасположенностью к БА, и это более выражено у мальчиков, чем у девочек. В табл.3 представлены отношения шансов развития БА у детей разных возрастов. Можно видеть, что имеются различия между детьми младшего возраста и детьми, вступившими в период полового созревания. Более того, именно в возрастной динамике проявляются различия между

Таблица 2

Отношения шансов развития БА у детей разного пола

Генотип	Все	Девочки	Мальчики
Отсутствие аллеля NAT2*5	4,01***	4,80**	3,58***
Гетерозигота по NAT2*5	0,49**	0,62	0,42**
Гомозигота по NAT2*5	0,5	0,32	0,76
Носители аллеля NAT2*5	0,26***	0,21***	0,28***
Отсутствие аллеля NAT2*6	1,0	1,32	0,84
Гетерозигота по NAT2*6	0,99	0,69	1,31
Гомозигота по NAT2*6	0,93	1,36	0,75
Носители аллеля NAT2*6	0,96	0,76	1,11
Нет ни NAT2*5, ни NAT2*6	3,38*	5,93*	2,29
Есть только NAT2*5	0,76	0,86	0,70
Есть только NAT2*6	3,44***	3,43**	3,37***
Есть и NAT2*5, и NAT2*6	0,36**	0,28**	0,42**
GSTM1-	1,46	1,09	1,41
GSTT1-	3,11**	2,39	4,7**
GSTM1- и GSTT1-	3,04*	1,78	5,79**
GSTM1+ и GSTT1-	2,84**	2,89	2,7*
GSTM1- и GSTT1+	1,08	0,83	1,19
GSTM1+ и GSTT1+	0,49*	0,66	0,42**

Примечание. * — $p < 0,1$; ** — $p < 0,05$; *** — $p < 0,001$ — здесь и в табл.3.

мальчиками и девочками, и эта динамика различна для генов NAT2 и GST. Для девочек 11 лет и старше резко снижается рисковая значимость таких генотипов, как "отсутствие аллеля NAT2*5", "гомозигота по NAT2*6", "есть только NAT2*6", возрастает рисковая значимость генотипов GSTM1-, комбинации GSTM1+ и GSTT1-. У мальчиков картина несколько сглажена: старшие мальчики остаются чувствительны к названным признакам, хотя и не столь выражены, как младшие. Для таких признаков, как GSTT1-, GSTM1- и GSTT1-, картина обратная: мальчики более чувствительны к этим признакам, а мальчики 11 лет и старше более чувствительны, чем мальчики до 11 лет. Для обоих аллелей NAT2 их защитная (NAT2*5) или провоцирующая (NAT2*6) роль в развитии БА в высшей степени достоверна лишь у детей до 11 лет, тогда как у детей 11 лет и старше практически отсутствует связь риска развития БА с генотипом NAT2. Результаты данного ис-

следования свидетельствуют, что девочки до 11 лет более чувствительны как к защитному действию аллеля NAT2*5, так и к провоцирующему действию аллеля NAT2*6 и делеции GSTT1.

Но это никак не приблизило нас к пониманию того, почему мальчики болеют чаще девочек. Не является ли причиной этого различия в частоте встречаемости этих аллелей у лиц разного пола? Мы проверили это предположение на нашем материале (табл.4). Действительно, имеется разница в частоте встречаемости исследуемых аллелей у здоровых девочек и мальчиков, но они достоверны лишь для генотипа GSTT1-.

Возрастные особенности предрасположенности к БА, ассоциированной с генотипами GST, отличаются от таковых для NAT2. Риск развития БА у детей старше 11 лет с генотипом GSTM1- более выражен, чем у детей до 11 лет. Нуль-генотип GSTT1- одинаково важен для детей обоих возрастов. Поведение признака GSTM1- кажется нам вполне понятным в свете гипотезы о том, что вероятность проявлений дефектов ферментов биотрансформации ксенобиотиков должна возрастать с увеличением длительности проживания в условиях современного города при постоянном столкновении с загрязнителями, детоксифицировать которые такие индивиды не способны в силу отсутствия или дефекта соответствующего фермента. Но ни для обоих исследованных аллелей NAT2, ни для делеции GSTT1 эта гипотеза не работает. Вероятно, в этих случаях более существенным является участие ферментов, кодируемых данными генами, в метаболизме эндогенных субстратов. И дефект их сказывается именно в раннем возрасте, когда еще не окончательно созрела иммунная система и не появились компенсаторные механизмы, нивелирующие влияние этих генов на регуляцию тонуса бронхов, воспаления. В пользу этого предположения говорит то, что среди детей 11 лет и старше (контрольная группа) вновь появляются носители признаков, ассоциированных с риском возникновения БА, "отсутствие аллеля NAT2*5" у 5 из 49 младших детей, а у 11 из 48 старших; "гомозиготы по NAT2*6" у 3 из 49 младших детей, а у 10 из 48 старших; "есть только NAT2*6" у 4 из 49 младших детей, а у 9 из 48 старших. Предположительно это может происходить из-за того, что заболеваемость носителей данного генотипа снижается с возрастом. Это можно проверить следующим образом: если рисковая значимость признака с возрастом снижается, то доля детей — носителей данного признака тоже должна снижаться с увеличением возраста, в котором возникло заболевание. Именно это наблюдается в нашей группе больных. Доля детей, заболевших БА в возрасте старше 11 лет во всей выборке, составляет 11%, тогда как для носителей "отсутствие NAT2*5" — 7,14%, для генотипа "есть только NAT2*6" — 6,06%, среди детей, которые заболели в возрасте старше 11 лет, вообще нет генотипа "гомозигота по NAT2*6". Таким образом, это говорит, что вероятность заболеть БА у детей — носителей определенных генотипов снижается с возрастом.

Отношения шансов развития БА у детей разных возрастов

Генотип	Все		Девочки		Мальчики	
	младше 11 лет	11 лет и старше	младше 11 лет	11 лет и старше	младше 11 лет	11 лет и старше
Отсутствие аллеля NAT2*5	9,95***	1,79	28,75***	0,92	5,89***	2,52*
Гетерозигота по NAT2*5	0,27***	0,85	0,13***	3,14	0,39*	0,43*
Гомозигота по NAT2*5	0,51	0,59	0,24	0,28	0,62	0,93
Наличие аллеля NAT2*5	0,1***	0,59	0,003***	1,08	0,18***	0,4*
Отсутствие аллеля NAT2*6	0,66	1,53	0,47	3,06	0,67	1,06
Гетерозигота по NAT2*6	1,18	0,83	0,92	0,55	1,49	1,05
Гомозигота по NAT2*6	2,56	0,46	6,55*	0,00	1,42	0,68
Наличие аллеля NAT2*6	1,52	0,43	1,96	0,33	1,54	0,83
Нет ни NAT2*5, ни NAT2*6	5,71*	2,09	3,43	<i>min</i> 2,13	<i>min</i> 2,4	1,03
Есть только NAT2*5	0,44**	1,28	0,25*	1,88	0,46	1,03
Есть только NAT2*6	8,44***	1,53	32,00***	0,35	4,14**	2,84*
Есть и NAT2*5, и NAT2*6	0,33**	0,38**	0,15**	0,51	0,53	0,32*
GSTM1-	0,92	2,37**	0,44	3,14	1,06	2,07
GSTT1-	3,86**	2,76**	3,14	1,64	4,4	4,77**
GSTM1- и GSTT1-	2,09	4,13**	0,88	2,15	<i>min</i> 2,25	<i>min</i> 3,69**
GSTM1+ и GSTT1-	5,29**	1,65	<i>min</i> 4,17	0,93	2,75	2,46
GSTM1- и GSTT1+	0,83	1,43	0,43	2,36	1,17	1,20
GSTM1+ и GSTT1+	0,64	0,37**	1,27	0,32	0,43	0,39

Курение — важный фактор окружающей среды, влияющий на заболевание БА, и его влияние опосредуется ФБК. Поэтому мы оценили влияние этого фактора на возраст-половые различия в предрасположенности к заболеванию БА детей — носителей исследуемых генотипов (табл.5). Можно видеть, что есть определенная разница между полами в отношении рисковости значимости некоторых генотипов при ПК и в его отсутствии. Как уже отмечалось, и GST, и NAT2 работают как с эндо-, так и с экзогенными субстратами. И потому, хотя курение и не является

единственным внешним фактором, влияющим на заболеваемость, тем не менее в некотором приближении можно считать, что в группе не подвергавшихся курению детей наблюдается в большей степени влияние эндогенной составляющей работы ФБК, тогда как в группе ПК мы видим влияние обеих сторон деятельности этих ферментов.

Величины *OR* у некурящих детей показывают, что у девочек младше 11 лет значительно более существенной является защитная роль аллеля NAT2*5, чем у мальчиков соответствующего возраста. Более того, у мальчиков отсутствует эффект доминирования аллеля NAT2*5 над аллелем NAT2*6, что тоже должно способствовать у них повышению риска заболевания БА. У детей 11 лет и старше эти различия стираются, поэтому можно предположить, что старшие мальчики реже заболевают, чем младшие. Что касается генов GST, то у младших детей важную роль в предрасположенности к заболеванию БА играет GSTT1-, при взрослении его роль снижается у обоих полов. GSTM1- становится значимым у старших детей, особенно у девочек. Курение может изменять значи-

Таблица 4

Частоты встречаемости аллелей NAT2 гомозиготных делеций GST в группе здоровых детей

Пол	Аллель NAT2*5	Аллель NAT2*6	GSTM1-	GSTT1-
Девочки	0,585	0,329	0,463	0,146
Мальчики	0,5	0,357	0,446	0,071 ($p < 0,1$)

Отношения шансов развития БА у детей разных возрастов

Генотип	Девочки				Мальчики			
	ПК		не курящие		ПК		не курящие	
	младше 11 лет	11 лет и старше	младше 11 лет	11 лет и старше	младше 11 лет	11 лет и старше	младше 11 лет	11 лет и старше
Отсутствие аллеля NAT2*5	20,0***	0,78	<i>min</i> 35,0***	1,14	7,5**	2,1*	3,75.	5,0
Гетерозигота по NAT2*5	0,21*	4,44	0,00**	1,88	0,29*	0,26**	0,64	1,0
Гомозигота по NAT2*5	0,41	0,17	0,00	0,42	0,72	2,08	0,45	0,15
Наличие аллеля NAT2*5	0,05**	1,13	0,00***	0,88	0,13***	0,48*	0,27	0,2
Отсутствие аллеля NAT2*6	0,25	2,00	2,00	8,00	1,27	1,33	0,1**	0,71
Гетерозигота по NAT2*6	1,14	1,05	0,5	0,13	0,57	0,77	<i>min</i> 11,2***	3,5
Гомозигота по NAT2*6	8,00*	0,00			3,56	0,67	0,0	0,33
Наличие аллеля NAT2*6	3,94	0,50	0,5	0,13	0,82	0,76	9,6**	0,84
Нет ни NAT2*5, ни NAT2*6	0,00	<i>min</i> 1,57	ND	<i>min</i> 0,63	0,89	1,28	<i>min</i> 1,27	0,64
Есть только NAT2*5	0,32	1,20	0,00	5,00	1,05	1,24	0,05***	0,83
Есть только NAT2*6	<i>min</i> 21,25***	0,38	10,5*	0,5	6,25**	2,07	1,8	<i>min</i> 4,0*
Есть и NAT2*5, и NAT2*6	0,32	0,89	0,0**	0,19*	0,16**	0,24*	<i>min</i> 4,38*	0,33
GSTM1-	0,56	1,75	0,57	8,0*	2,06**	2,17	0,83	3,0
GSTT1-	0,94	0,58	<i>min</i> 2,0***	<i>min</i> 2,5	<i>min</i> 0,81	<i>min</i> 3,2**	<i>min</i> 6,0**	<i>min</i> 1,6
GSTM1- и GSTT1-	0,0	0,64	<i>min</i> 2,0	<i>min</i> 2,5	<i>min</i> 0,81	<i>min</i> 3,2**	<i>min</i> 1,27	<i>min</i> 0,73
GSTM1+ и GSTT1-	<i>min</i> 2,13	0,64	<i>min</i> 2,0	0,63	1,18	2,36	<i>min</i> 2,55	<i>min</i> 0,73
GSTM1- и GSTT1+	0,9	2,70	0,0	2,00	2,14	1,06	0,4	2,14
GSTM1+ и GSTT1+	1,14	0,72	1,5	0,07*	0,48	0,31	0,33	0,24

Примечание. * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,05$; *** — $p < 0,001$.

мость генетических признаков для риска заболевания БА [8,15], кроме того, оно широко распространено в семьях, и важно знать, как ведут себя факторы риска или устойчивости к заболеванию под воздействием курения. Видно (см. табл.5), что значения признаков сохраняются, кроме признака GSTT1-, который становится значимым у старших мальчиков и утрачивает свое значение для девочек и младших мальчиков. Под воздействием курения межполовые различия в значимости признаков для развития БА стираются, что говорит о курении как об очень мощном факторе, под воздействием которого могут заболеть и носители относительно устойчивых генотипов. Например, показано, что метаболит бензпирена табачного дыма глутатионовый конъюгат бензпирен-(7R,8S)-диол (9S,10R)-эпоксид ингибирует GST*, что функционально сближает генотипы GSTM1- и GSTM1+, т.е. нормальный белок становится дефектным [22].

Исследования, в которых изучается связь между генетическими маркерами и возникновением заболевания или какими-либо его клиническими особенностями, базируются на допущении соответствия генотипам функциональных характеристик белков (прежде всего

Таблица 6

Отношение быстрых и медленных ацетиляторов среди детей, больных БА

Пол	Все		ПК		Некурящие	
	младше 11 лет	старше 11 лет	младше 11 лет	старше 11 лет	младше 11 лет	старше 11 лет
Девочки	0,375	2,4	0,4	1,78	0,33	3,5
Мальчики	0,94	0,69	0,83	1,2	1,2	0,43

активностей). Однако механизмы метаболической регуляции могут создавать ощутимую вариабельность активностей в пределах генотипа. Поэтому определение фенотипа имеет большое самостоятельное значение. Мы определяли фенотип ацетилирования у детей, больных БА. Данные по фенотипу ацетилирования показывают, что при взрослении у девочек наблюдается увеличение доли быстрых ацетиляторов, тогда как у мальчиков подобной тенденции не отмечено. Поэтому можно сделать вывод о том, что риск развития БА связан с медленным ацетилированием, но он модифицируется полом, возрастом и даже конкретным аллелем, которому соответствует данный фенотип.

Формирование таких комплексных конститутивных признаков, как пол и возраст, происходит при значительном участии половых гормонов. Поэтому наличие взаимодействия с ними исследованных генетических маркеров допускает возможное участие ферментов, кодируемых данными генами, в метаболизме половых гормонов либо регуляцию этих генов половыми гормонами.

Действительно, найден гормонзависимый регуляторный элемент NAT2 мышей, чувствительный к половым гормонам и глюкокортикоидам [12], показано влияние глюкокортикоидов и половых гормонов на активность NAT у экспериментальных животных [17,19,20]. Чувствительность к андрогенам и эстрогенам видоспецифична и у некоторых видов меняется в онтогенезе [16]. В препубертатном возрасте у здоровых мальчиков показано преобладание медленных ацетиляторов над быстрыми при их равном соотношении у здоровых девочек [6]. В отношении взрослых людей данные противоречивы: по некоторым данным, половые различия в активности NAT отсутствуют, а по другим данным, женщины являются более быстрыми ацетиляторами [6,20].

По поводу GST известно, что имеются межполовые различия у мужчин и женщин и по частоте встречаемости делеций среди ненцев [11]. Гены данных ферментов также находятся под гормональным контролем [13,23].

Таким образом, наши результаты свидетельствуют о наличии возрастно-половых различий в предрасположенности к БА у детей с различным генотипом ферментов ФБК. Это соответствует данным литературы о наличии механизмов, меняющих активность этих ферментов в зависимости от возраста и пола. Конкретные молекулярные механизмы участия NAT и GST в формировании предрасположенности к БА не исследовались в данной работе, теоретически верными посылками к изучению этих механизмов мы считаем концепции российских авторов [3,4,7,8].

Выводы

1. Рисквая значимость исследованных нами генотипов для развития БА изменяется с возрастом детей.
2. Этот эффект значительно более четко выражен у девочек, чем у мальчиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Пульмонология 1996; Прил.: 1-166.
2. Вавилин В.А., Часовникова О.Б., Ляхович В.В. и др. Генетический полиморфизм глутатион S-трансферазы M1 и T1 у детей, больных бронхиальной астмой. Вопр. мед. химии 2000; 46 (4): 388-397.
3. Волков В.Т., Стрелис А.К. Бронхиальная астма. Томск; 1996.
4. Гавалов С.М., Рябова О.А., Вавилин В.А. и др. Ассоциация полиморфизма генов ферментов биотрансформации и детоксикации ксенобиотиков с особенностями бронхиальной астмы у детей. Аллергология 2000; 3: 14-21.
5. Иванова В.В., Буловская Л.Н., Железникова Г.Ф., Дробаченко О.А. Особенности иммунометаболических взаимоотношений у детей, переносящих респираторно-вирусные инфекции. Иммунология 1997; 6: 45-47.
6. Лылин Е.Т., Трубников В.И., Ванюков М.М. Введение в современную фармакогенетику. М.: Медицина; 1984.
7. Ляхович В.В., Вавилин В.А., Макарова С.И. и др. Роль ферментов биотрансформации ксенобиотиков в предрасположенности к бронхиальной астме и формировании особенностей ее клинического фенотипа. Вестн. РАМН 2000; 12: 36-41.
8. Ляхович В.В., Вавилин В.А., Гуткина Н.И. и др. Гены и ферменты системы метаболизма ксенобиотиков в онкопатологии. Вопр. мед. химии 1997; 5: 330-338.
9. Макарова С.И., Вавилин В.А., Ляхович В.В., Гавалов С.М. Аллель NAT2*5 — фактор устойчивости к заболеванию бронхиальной астмой у детей. Бюл. exper. биол. 2000; 129 (6): 677-679.
10. Duzhak T., Mitrofanov D., Ostashevskii V. et al. Genetic polymorphisms of CYP2D6, CYP1A1, GSTM1 and p53 genes in a unique siberian population of tundra nentsi. Pharmacogenetics 2000; 10: 1-7.
11. Estrada-Rodgers L., Levy G.N., Weber W.W. Characterization of a hormone response element in the mouse N-acetyltransferase 2 (NAT2) promoter. Gene Expr. 1998; 7 (1): 13-24.
12. Hambali Z., Ngah W.Z., Wahid S.A., Kadir K.A. Effect of ovariectomy and sex hormone replacement on glutathione and glutathione-related enzymes in rat hepatocarcinogenesis. Pathology 1995; 27 (1): 30-35.
13. Hudson C.E., DeHaven J.E., Schulte B.A., Norris J.S. Exogenous 17beta-estradiol blocks alpha and mu but not pi class glutathione S-transferase immunoreactivity in epithelium of Syrian hamster vas deferens. J. Histochem. Cytochem. 1999; 47 (1): 91-98.
14. Infante-Rivard C., Gauthrin D., Malo J.L., Suissa S. Maternal smoking and childhood asthma. Am. J. Epidemiol. 1999; 150: 529-531.
15. Menendez-Pelaez A., Nonaka K.O., Hoffman R.A. et al. Effect of prepubertal manipulation with androgens on the development of sexual differences in the hardierian glands of Syrian Hamsters. Int. J. Dev. Biol. 1991; 35 (2): 133-138.
16. Okatani Y., Hayashi K., Watanabe K. et al. Estrogen modulates the nocturnal synthesis of melatonin in peripubertal female rats. J. Pineal Res. 1998; 24 (4): 224-229.
17. Orzechowska-Juzwenko K., Milejski P., Patkowski J. et al. Acetylator phenotype in patient with allergic diseases and its clinical significance. Intern. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 1990; 28 (10): 420-425.
18. Serino I., Monteleone P., d'Istria M. Effect of gonadectomy and temperature on the N-acetyltransferase activity in the hardierian gland of the green frog *Rana esculenta*. Comp. Biochem. Physiol. B. Biochem. Mol. Biol. 1995; 110 (1): 33-36.
19. Siegmung W., Hanke W., Zschiesche M. et al. N-acetylation and debrisoquine type oxidation polymorphism in Caucasians — with reference to age and sex. Intern. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 1990; 28 (12): 504-509.
20. Smolen T.N., Brewer J.A., Weber W.W. Testosterone modulation of N-acetylation in mouse kidney. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1993; 264 (2): 854-858.
21. Srivastava S.K., Hu X., Xia H. et al. Metabolic fate of glutathione conjugate of benzo[a]pyrene-(7R,8S)-diol (9S,10R)-epox-

- ide in human liver. Arch. Biochem. Biophys. 1999; 371 (2): 340–344.
22. Staffas L., Ellis E.M., Hayes J.D., Lundgren B., Depierre J.W., Mankowitz L. Growth hormone- and testosterone-dependent regulation of glutathione transferase subunit A5 in rat liver. Biochem. J. 1998; 332 (3): 763–768.
23. Van T Klooster G.A.E., Van Seeventer P.B., Kolker H.E. High-performance liquid chromatographic method for the routine

determination of sulphadimidine, its hydroxy metabolites and N4-acetylsulphadi-midine in body fluids and cell culture media. J. Chromatogr. 1991; 571 (1–2): 157–168.

24. Zielinska E., Niewiarowski W., Bodalski G. et al. Arylamine N-acetyltransferase (NAT2) gene mutations in children with allergic diseases. Clin. Pharmacol. Ther. 1997; 62 (6): 635–642.

Поступила 14.11.01

© КУЗЬМИН А.З., ТРОФИМОВ В.И., 2002

УДК 616.248–053

А.З.Кузьмин, В.И.Трофимов

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У БОЛЬНЫХ РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА

Муниципальное медицинское учреждение городская поликлиника № 2, Самара;
Медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург

MORPHOFUNCTIONAL PECULIARITIES OF BRONCHIAL ASTHMA
IN DIFFERENT AGED PATIENTS

A.Z.Kuzmin, V.I.Trofimov

Summary

Age peculiarities of symptoms, airway morphological and functional status, respiratory APUD cell activity and biogenic monoamines (BMA) (serotonin, epinephrine and norepinephrine) concentration in bronchial mucous membrane (BM) were studied in 205 bronchial asthma patients 15 to 83 years old. The controls were 75 healthy persons of different age. Morphological and functional disorders were detected using radiological methods (chest X-ray examination, CT scan, scintigraphy), fiberoptic bronchoscopy, Doppler-echocardiography and spirometry. Respiratory APUD cell activity was assessed evaluating neuron-specific enolase (NCE) concentration, which is a marker of APUD cells, in bronchial lavage fluid using immune enzyme assay. An amount of BMA in BM biopsy specimens was determined with the Falk–Hillarp histochemical procedure. Correlation analysis allowed to discover an interrelationship between age BM injury, pulmonary microcirculation impairment, bronchial passability disorders, occurrence of pulmonary emphysema and, on the other hand, the APUD cell activity and certain BMA concentration in BM.

Резюме

У 205 больных бронхиальной астмой (БА) в возрасте от 15 до 83 лет изучали возрастные особенности симптоматики, морфофункциональных изменений респираторного тракта, активности клеток АПУД-системы (апудоцитов) и содержания биогенных моноаминов (БМА) — серотонина, адреналина и норадреналина в слизистой оболочке бронхов (СОБ). Контролем служили 75 здоровых людей различного возраста. Выраженность морфофункциональных изменений диагностировали, используя лучевые методы (рентгенография, компьютерная томография и сцинтиграфия легких), доплероэхокардиографию, фибробронхоскопию, спирометрию. Активность апудоцитов оценивали путем определения в жидкости бронхиальных смывов концентрации маркера этих клеток — нейрон-специфической эналазы с помощью иммуноферментного анализа. Количество БМА в биоптатах СОБ устанавливали в процессе проведения гистохимической процедуры Фалька–Хилларпа. Корреляционный анализ позволил выявить связь между возрастными особенностями поражения СОБ, нарушением легочной микроциркуляции, изменением бронхиальной проходимости, развитием эмфиземы легких и характером активности апудоцитов, содержанием отдельных БМА в бронхиальной слизистой оболочке.

Возраст всегда оказывает влияние на характер и особенности проявления болезни у человека. В этом смысле бронхиальная астма (БА) не является исклю-

чением [1,11]. У больных в различные периоды жизни БА имеет свои этиопатогенетические и клинические особенности течения. Механизмы возникновения и