

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА У ЮНОШЕЙ С ТРОМБОЦИТОПАТИЕЙ

Нурова Замира Аннакуловна

канд. биол. наук, доцент

Заведующая кафедрой Медико-биологических наук №1,
Декан Термезского филиала Ташкентской медицинской академии.

Шарофиддинов Камолитдин Шарофиддинович

Преподаватель кафедры «Хирургия» Термезского филиала Ташкентской
медицинской академии

Ташпулатов Фаррух Эркинович

Преподаватель кафедры «Хирургия» Термезского филиала Ташкентской
медицинской академии

Киличев Жасурбек Файзуллаевич

Студент лечебного факультета
Термезского филиала Ташкентской медицинской академии.

АННОТАЦИЯ

В настоящее время проводится планомерный поиск ассоциаций между различными патологическими состояниями человека и структурными особенностями его генома. Созданы предпосылки для перехода от классической систематизации болезней, основанной, главным образом, на кликопатологических критериях, к молекулярно-генетической, а точнее к биохимической классификации

Ключевые слова: *генетические технологии, генотипирование и фенотипирование тромбоцитов, полиморфизм генов, равновесие Харди-Вайнберга.*

ABSTRACT

At present, a systematic search for associations between various pathological conditions of a person and the structural features of his genome is being carried out. The prerequisites have been created for the transition from the classical systematization of diseases, based mainly on clinical pathological criteria, to molecular genetic, or rather to biochemical classification.

Keywords: *genetic technologies, genotyping and phenotyping of platelets, gene polymorphism, Hardy-Weinberg equilibrium.*

ВВЕДЕНИЕ

Наблюдаемый в последние десятилетия прогресс медицины в значительной степени обусловлен успехами в области молекулярной генетики

человека. В первую очередь, это связано с завершением в 2003 году проекта «Геном человека», приведшим не только к идентификации всех генов, но и к определению молекулярной природы подавляющего большинства белков.

В настоящее время проводится планомерный поиск ассоциаций между различными патологическими состояниями человека и структурными особенностями его генома. Созданы предпосылки для перехода от классической систематизации болезней, основанной, главным образом, на кликопатологических критериях, к молекулярно-генетической, а точнее к биохимической классификации.

Параллельно с этими исследованиями огромны-молекулярно-совершенствуются генетические технологии, позволяющие, с одной стороны, тестировать состояния генов у отдельных индивидуумов, а с другой, изучать на уровне целого генома закономерности развития нормальных и патологических процессов. Таким образом создается база для разработки новых персонализированных методов патогенетической терапии, направленных на лечение самого больного, а не болезни.

Одним из современных подходов к предупреждению развития той или иной патологии является генетическое прогнозирование риска ее формирования. В последние годы открывается все больше факторов, свидетельствующих о генетической предрасположенности к развитию многих заболеваний, что позволяет относить их к мультифакторной патологии, когда неблагоприятные воздействия внешней среды проявляются только при наличии указанного предрасположения.

Также разрабатываются и активно внедряются в практику новые методы выявления нарушений тромбоцитарной функции, ключевую роль среди которых играют геномные методы последнего поколения. Картина молекулярных нарушений непрерывно пополняется новыми данными. Так, многие из нарушений функции тромбоцитов удалось связать не просто с отсутствием тех или иных рецепторов или гранул, а с дефектами сигнальных путей: дефицитом зависимой протеинкиназы и др. Комплексные нарушения функции тромбоцитов, приводящие к возникновению кровотечений, связаны с мутациями в факторах транскрипции.

Примером современного масштабного проекта по выявлению нарушений функции тромбоцитов может быть английский проект «Генотипирование и фенотипирование тромбоцитов». Развитие молекулярно-биологических методов позволило к настоящему времени выявить молекулярные механизмы

лежащие в основе большинства наследственных тромбоцитопатий, то есть установить ассоциации функциональных и морфологических нарушений с мутациями в генах определенных белков тромбоцитов и/или мегакариоцитов.

В настоящее время известно, что в пределах каждой популяции у индивидуумов имеются наследственные вариации в последовательности ДНК, называемые полиморфизмами, которые встречаются в человеческом геноме с частотой 1 на 1000 пар оснований. Несмотря на столь высокую распространенность, лишь небольшая из функционально значимой, то есть приводит к изменению продукции белков, в частности цитокинов, тем самым, определяя индивидуальный ответ организма на повреждающие факторы. Предполагается, что полиморфизм генов цитокинов может влиять на интенсивность воспалительного процесса и последовательности них является скорость развития заболевания. Исследования в данном направлении углубят представления об иммунном звене патогенеза ТП и на основании молекулярно-генетических исследований позволят разработать новые эффективные методы прогнозирования течения заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение распределения полиморфизма гена на соответствие равновесию Харди-Вайнберга ($p > 0,05$) показало, что дикий генотип С/С полиморфизма среди призывников с ТП регистрировался у 0,45% случаях, при этом ожидаемая его частота составила 0,42%. Неблагоприятный генотип С/Г наблюдался в 0,40% частот генотипов случаев, при этом ожидаемая его частота составила 0,46%. Кроме того, наблюдаемая и ожидаемая частоты мутантного генотипа G/G составили соответственно 0,16 и 0,16% .

В контрольной группе наблюдаемая частота дикого генотипа С/С почти соответствовала его ожидаемой частоте (соответственно 0,58 и 0,59%). Наблюдаемая частота гетерозиготного генотипа составила 0,38%, а ожидаемая его частота была равна 0,36%. Мутантный генотип G/G наблюдался в 0,04% случаев, а ожидался в 0,054%.

Как в группе призывников с ТП (2-1.5; $P=0.22$), так и в контрольной группе (2-0.4; $P=0.5$) различие между наблюдаемыми и ожидаемыми частотами генотипов полиморфизма имели статистически незначимый характер. Статистически незначимые различия в распределении ожидаемых и наблюдаемых частот генотипов полиморфизма гена свидетельствуют об их соответствии равновесию Харди - Вайнберга ($p > 0,05$).

При анализе достоверности различий в распределении частот аллелей полиморфного варианта гена в группе призывников с ТП установлено незначимое различие в отношении аллеля С ($x^2=5.1$ $p=0.02$; $OR=0.56$; 95% CI-0.383-0.962) и значимое различие в носительстве G аллеля (22-5.1; $p=0.025$; $OR=31.8$; 95% CI-1.0798-3.046) по сравнению с контрольной группой (табл. 3)

На фоне недостоверного снижения носительства протективного ($x^2=1.48$; $p=0.3$; $OR=0.72$; 95% CI-0.419-1.222) гена ил-6 (C174G) у призывников с ТП наблюдалось увеличение доли носителей гетерозиготного о генотипа менее чем в 1 раз (2-0.0068; $p=0.95$; $OR=1.0251$; 95% CI-0.5689-1.847). В то же время в отношении мутантного генотипа G/G, напротив, отмечалось значимое его повышение по сравнению гомозиготного генотипа с контролем более чем в 4 раза ($x^2=5.2984$; $p=0.025$; $OR=4.1286$; 95% CI-1.1265-15.1309)

Таким образом, результаты сравнительного анализа частоты носительства аллелей и генотипов полиморфизма гена у призывников с ТП и в контрольной группе позволили установить значимое различие в частоте неблагоприятного генотипа G и мутантного генотипа G/G, повышающих риск развития ТП почти в 2 ($x^2=5.121$ $p=0.025$; $OR=1.8$) и более чем в 4 раза (235.2984; $p=0.025$; $OR=4.13$), что указывает на их вовлеченность в формирование предрасположенности к развитию ТП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлена значимая ассоциация генотипического варианта гена с развитием ТП у призывников. Носительство данного генотипического варианта является фактором риска развития ТП у призывников ($OR=4.13$; $p=0.025$).

REFERENCES

1. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 642 с.
2. Дреслер, Карл Иммунология. Словарь / Карл Дреслер. - М.: Выща школа, 1988. - 224 с.
3. Иммунология / Д. Мейл и др. - М.: Логосфера, 2007. - 568 с
4. Аллен, К. Кардиология. Гематология / К. Аллен. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 867 с.
5. В.Риган Атлас ветеринарной гематологии / В.Риган. - М.: Аквариум, 2014. - 650 с.

6. Даштаянц, Г. А. Клиническая гематология / Г.А. Даштаянц. - М.: Здоров'я, 2016. - 328 с.
7. Кассирский, И. А. Болезни крови и кроветворной системы (Клиническая гематология и цитология) / И.А. Кассирский, Г.А. Алексеев. - М.: Государственное издательство медицинской литературы, 1982. - 700 с.
8. Кассирский, И. А. Клиническая гематология / И.А. Кассирский, Г.А. Алексеев. - М.: Государственное издательство медицинской литературы, 1981. - 811 с.
9. Агафонова, И. М. Всесильный иммунитет / И.М. Агафонова. - М.: Миклош, 2010. - 483 с.
10. Ахматова, Н. К. Врожденный иммунитет противоопухолевый и противоифекционный / Н.К. Ахматова, М.В. Киселевский. - М.: Практическая медицина, 2012. - 256 с.
11. Бароян, О. В. Закономерности и парадоксы. Раздумья об эпидемиях и иммунитете, о судьбах ученых и их труде / О.В. Бароян. - М.: Знание, 1986. - 144 с.
12. Бобкова, М. Р. Иммунитет и ВИЧ-инфекция / М.Р. Бобкова. - М.: Олимпия Пресс, 2006. - 240 с.
13. Боевая магия славян. Русский бой на любке. Иммунитет против страха. Боевые искусства (комплект из 2 книг). - М.: ИГ "Весь", 2013. - 832 с.
14. Болелли, Даниэль Иммунитет против страха. Без страхов, гнева и обиды (комплект из 2 книг) / Даниэль Болелли , Алиса Уитон. - М.: ИГ "Весь", 2012. - 430 с.
15. Болелли, Даниэль Иммунитет против страха. Встреча со страхом (комплект из 2 книг) / Даниэль Болелли , Кришнананда. - М.: ИГ "Весь", 2012. - 528 с.
16. Болелли, Даниэль Иммунитет против страха. Интуитивное тело. Боевые искусства (комплект из 3 книг) / Даниэль Болелли , Венди Палмер , Рик Л. Винг. - М.: ИГ "Весь", 2011. - 608 с.
17. Бондаренко, В.М. Антиэндотоксиновый иммунитет в регуляции численности эшерихиозной микрофлоры кишечника / В.М. Бондаренко. - М.: Медицина, 2007. - 180 с.