

ASSOCIATION OF GLN27GLU
POLYMORPHISM IN THE
β2-ADRENERGIC RECEPTOR GENE
WITH FREQUENCY OF RECURRING
OF THE PEPTIC ULCER DISEASE

K. Sadykova, Senior Lecturer

Zh. Shalharova, Associate Professor, Doctor of Medical Sciences,
Associate Professor

Zh. Shalharova, Professor, Doctor of Medical Sciences, Full Professor
M. Shegebaev, Senior Lecturer

Kh. Yasavi International Kazakh-Turkish University, Kazakhstan

Nowadays questions of the contribution of genetic factors in the course of stomach ulcer are discussed. The research is focused on the determination of dependence of frequency of recurrence of stomach ulcer Gln27Glu polymorphism of β-2-adrenergic receptor gene shown by people of Kazakh nationality suffering from the stomach ulcer. It is revealed, that patients with Gln27Gln polymorphism of β-2 adrenoceptor propensity gene show inclination to the recurrent course of peptic ulcer.

Conference participants

АССОЦИАЦИЯ GLN27GLU
ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА
β2-АДРЕНОРЕЦЕПТОРА С ЧАСТОТОЙ
РЕЦИДИВИРОВАНИЯ ЯЗВЕННОЙ
БОЛЕЗНИ

Садькова К.Ж., ст. преподаватель

Шалхарова Ж.Н., д-р мед. наук, доцент

Шалхарова Ж.С., д-р мед. наук, профессор

Шегебаев М.А., д-р мед. наук, ст. преподаватель

Международный Казахско-Турецкий университет
имени Х.А. Ясави, Казахстан

В настоящее время обсуждаются вопросы о вкладе генетических факторов в развитие язвенной болезни. Целью исследования является определение зависимости частоты рецидивирования язвенной болезни Gln27Glu полиморфизма гена β-2 адrenoцептора у больных язвенной болезнью казахской национальности. Выявлено, что для больных с Gln27Gln полиморфизмом гена β2-адrenoцептора наблюдается склонность к рецидивирующему течению язвенной болезни.

Участники конференции

Введение. Проблема язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки остаётся одной из наиболее актуальных в современной гастроэнтерологии. Многими авторами доказано, что чаще страдают лица молодого, наиболее трудоспособного возраста [1,2]. Среди всей патологии органов пищеварения на долю этого заболевания приходится до 25% [3]. Шептулин А.А. отмечает, что истинная распространенность заболевания в мире недостаточно изучена, если в 70-80-е годы прошлого столетия считалось, что каждый десятый человек может заболеть ЯБ, то в настоящее время наблюдается тенденция к снижению этого показателя, в то время как нарастает количество осложнений язвенной болезни [4]. Часто течение язвенной болезни принимает неблагоприятный характер, растёт количество осложнений, в первую очередь – желудочно-кишечных кровотечений и перфораций, являющихся причиной инвалидизации и смертности больных язвенной болезнью. Результаты лечения и профилактики язвенной болезни по-прежнему недостаточно удовлетворительны, несмотря на синтез новых поколений лекарств, разработку и внедрение новых схем и подходов.

Факторы, приводящие к рецидивированию заболевания остаются недостаточно изученными, а опубликованные в литературе данные о роли отдельных предикторов в развитии рецидивов носят противоречивый

характер. Все это ставит вопрос о дальнейшем более глубоком изучении особенностей патогенеза рецидивирующего течения язвенной болезни. Так как одним из основных факторов развития рецидивирующего течения язвенной болезни признается степень инфицированности *Helicobacter pylori*, большинство исследований посвящено изучению особенностей микроорганизма. Но по определению Л.И. Аруина «микро- и макроорганизм создают тонко настроенную систему равновесия, в результате нарушения которого и формируется конкретная болезнь с определенными клиническими признаками и прогнозом». В связи с этим особую актуальность приобретает исследование особенностей макроорганизма, предрасполагающих к развитию и неблагоприятному течению язвенной болезни. Многие авторы признают роль вегетативной дисфункции, так как автономная нервная система является одной из регулирующих систем, контролирующей секреторную и моторно-эвакуаторную функции желудочно-кишечного тракта, нарушение которых, в свою очередь, усугубляет течение язвенной болезни. По мнению Колесникова И.Ю., Куличенко Л.Л. по мере увеличения степени выраженности морфологических изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки отмечается повышение вегетативной реактивности в сторону преобладания симпатикотонии и рас-

тание психологической дезадаптации, наиболее выраженные у больных с осложненным течением язвенной болезни [5]. Как известно, практически все реакции организма определяются индивидуальным генотипическим фоном. Уникальность набора генов у каждого человека обуславливает широкое варьирование физиологических реакций в группе людей в ответ на воздействие одного и того же фактора и может быть одной из причин клинического полиморфизма заболевания. Для своевременного проведения адекватной терапии очень важно правильно прогнозировать течение язвенной болезни у конкретного больного, в связи с этим немаловажное значение имеет определение генетических предикторов непрерывно рецидивирующего течения данного заболевания.

С нашей точки зрения, в этом плане наибольший интерес представляет исследование полиморфизма гена β2-адrenoцептора и его влияния на течение язвенной болезни, так как многие симпатические влияния на желудочно-кишечный тракт реализуются именно через данные рецепторы. β2-адrenoцепторы присутствуют на мембранах секреторных и гладкомышечных клеток желудочно-кишечного тракта, а также на мембранах Т-хелперов и В-лимфоцитов, влияя таким образом на иммунный ответ [6]. Ген, кодирующий β2-адrenoцептор находится на хромосоме 5q31-32.

Цель исследования: Выявление ассоциации Gln27Glu полиморфизма гена β 2-адренорецептора с частотой рецидивирования язвенной болезни.

Материалы и методы: Было обследовано 59 пациентов, среднего возраста $36,59 \pm 1,54$ лет, принимавших стационарное лечение по поводу язвенной болезни в терапевтическом отделении Центральной городской клинической больницы г. Кентау и отобранных в ходе подготовительного этапа.

Критериями включения в исследование служили:

- казахская национальность
- возраст от 18 до 55 лет
- наличие в анамнезе документированной ЯБ с эндоскопическим подтверждением
- исключение онкопатологии гастродуоденальной зоны во время стационарного лечения в клинике

- согласие на дополнительное обследование вегетативного статуса и забора крови на титр антител к НР и генетическое исследование полиморфизма генов β 2-адренорецептора

- отсутствие тяжелой сопутствующей патологии

Критерии исключения:

- наличие симптоматической язвы;
- длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов.

Определение Gln27Glu полиморфизма гена β 2-адренорецептора проводилось в лаборатории генома человека НИИ молекулярной биологии и генетики растений Республики Узбекистан по методике Bengtsson K. (2001) [7].

Результаты исследования и обсуждение: Все больные в зависимости от характера течения заболевания,

согласно критериям, приведенным в классификации П.Я. Григорьева (1986 г.), были разделены на 3 группы: с редко рецидивирующим течением (PPT) – обострения 1 раз в 1-3 года, с рецидивирующим течением (PT)- обострения 2 раза в год и с непрерывно рецидивирующим течением – обострения -2-3 раза в год и чаще. В группу с PPT ЯБ вошли 18 больных (30,51%), в группу с PT – 32 (54,24%), больных с НРТ оказалось 9 (15,25%).

В зависимости от полиморфизма гена β 2-адренорецептора больные распределились следующим образом: Gln27Glu генотип был выявлен у 30 (50,85%) больных, Gln27Gln генотип – у 29 (49,15%) больных, среди обследованных нами пациентов Gln27Glu генотип не был выявлен.

Анализ данной таблицы свидетельствует, что Gln27Gln генотип ассоциирован с более частым рецидивированием язвенной болезни, так как в группе больных с Gln27Gln полиморфизмом гена β 2-адренорецептора рецидивирующее течение характерно для 72,41%, а непрерывно рецидивирующее течение характерно для 17,24% пациентов, тогда как среди гетерозигот лица с рецидивирующим течением составляют 40,41%, а с непрерывно рецидивирующим течением – 10,0%. При этом выявленная зависимость достоверна.

При проведении корреляционного анализа по Спирмену для выявления зависимостей между изучаемым полиморфизмом гена β 2-адренорецептора и частотой рецидивирования язвенной болезни была выявлена достоверная корреляционная связь ($r=0,365$, $p=0,0044$).

Заключение: Таким образом, Gln27Glu полиморфизм гена β 2-адренорецептора ассоциирован с частотой рецидивирования язвенной болезни. Выявлено, что рецидивы встречаются достоверно чаще у больных с Gln27Gln генотипом. Данная зависимость может быть использована для прогнозирования течения язвенной болезни у конкретного больного с учетом его генетических особенностей с целью проведения своевременной адекватной терапии.

References:

1. Ivashkin V.T. Racional'naja farmakoterapija zabolevanij organov pishhevarenija [Rational pharmacotherapy of diseases of digestive organs] – Moskva, Litterra, 2003., pp. 13-14.
2. Cimmerman Ja.S. Aktual'nye problemy gastrojenterologii v nashej strane [Actual problems of gastroenterology in our country], Klinicheskaja medicina [Clinical medicine]. - 2003., Vol. 81., No 4., pp. 4-11.
3. Pimanov S.I. Jezofagit, gastrit i jazvennaja bolezni'. Rukovodstvo dlja vrachej [Esophagitis, gastritis and peptic ulcer disease. Guide for Physicians]. - Nizhegorodsk, Medicinskaja kniga., 2000. – 380 p.
4. Sheptulin A.A. Hakimova D.R. Algoritm lechenija bol'nyh jazvennoj bolezni'ju [Algorithm of treatment of patients with stomach ulcer], Russkij medicinskij zhurnal [Russian medical journal]. - 2003., Vol. 11., No 2., pp. 59-61.
5. Kolesnikova I.Ju., Kulichenko L.L. Varianty vegetativnyh reguljacij i psihologicheskij status u bol'nyh s hronicheskimi zabolevanijami zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki [Options of vegetative regulation and the psychological status of patients with chronic diseases of the stomach and the duodenum]. Materialy 8-j Mezhdunarodnogo Slavjano-Baltijskogo nauchnogo medicinskogo foruma "Sankt-Peterburg – Gastro-2006" [Materials of the 8th International Slavic-Baltic scientific medical forum "St. Petersburg – Gastro-2006"]., Gastrojenterologija Sankt-Peterburga [Gastroenterology of St. Petersburg].- 2006., No 1-2. - 71 p.

Таблица 1.

Ассоциация Gln27Glu полиморфизма гена β 2-адренорецептора с частотой рецидивирования язвенной болезни

Частота рецидивирования	Генотип	β 2 –адренорецептор		
		Gln27Gln (n=29)	Gln27Glu (n=30)	p
Редко рецидивирующее течение		3 (10,35%)	15 (50,0%)	p<0,01
Рецидивирующее течение		21 (72,41%)	12 (40,0%)	
Непрерывно рецидивирующее течение		5 (17,24%)	3 (10,0%)	

6. Boige N., Dupont C., Chenut B., Gespach C. Rosselin beta-adrenergic regulation of cyclic adenosine 3',5' monophosphate accumulation in human gastric epithelial glands. Inhibitory effect of somatostatin., *European Journal of Clinical Investigation.* - 2008., V.14., N1., pp. 42-48.

7. Bengtsson K., Orho-Melander M., Melander O., et al. β_2 - Adrenergic Receptor Gene Variation and Hypertension in Subjects With Type 2 Diabetes., *Hypertension.* - 2001., No 37., pp. 1303-1308.

Литература:

1. Ивашкин В.Т. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. - М.: Литтерра, 2003. - с. 13-14.

2. Циммерман Я.С. Актуальные проблемы гастроэнтерологии в нашей стране. // *Клиническая медицина.* - 2003. - Т.81. - N4. - с. 4-11.

3. Пиманов С.И. Эзофагит, гастрит и язвенная болезнь. Руководство для врачей. Нижегородск: Медицинская книга.- 2000.- 380с.

4. Шептулин А.А. Хакимова Д.Р. Алгоритм лечения больных язвенной болезнью. // *Русский медицинский журнал.* - 2003. - Т.11. - N2. - с.59-61.

5. Колесникова И.Ю., Куличенко Л.Л. Волгоградский ГМУ, Россия. Варианты вегетативных регуляций и психологический ста-

тус у больных с хроническими заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки / *Материалы 8-й Международного Славяно-Балтийского научного медицинского форума "Санкт-Петербург – Гастро-2006" // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* - 2006. - N1-2. - с. M71.

6. Boige N., Dupont C., Chenut B., Gespach C. Rosselin beta-adrenergic regulation of cyclic adenosine 3',5' monophosphate accumulation in human gastric epithelial glands. Inhibitory effect of somatostatin // *European Journal of Clinical Investigation.* - 2008. - V.14. - N 1. - p. 42-48.

7. Bengtsson K., Orho-Melander M., Melander O., et al. β_2 - Adrenergic Receptor Gene Variation and Hypertension in Subjects With Type 2 Diabetes. // *Hypertension.* - 2001. - N37. - p. 1303-1308.

Information about authors:

1. Karlygash Sadykova - Senior Lecturer, Kh. Yasavi International Kazakh-Turkish University; address: Kazakhstan, Turkestan city; e-mail: karadias77@mail.ru

2. Zhanar Shalharova - Doctor of Medical Sciences, Associate professor, Kh. Yasavi International Kazakh-Turkish University; address: Kazakhstan, Turkestan city; e-mail: zhanarsh@mail.ru

3. Zhanat Shalharova - Doctor of

Medical Sciences, Full Professor, Kh. Yasavi International Kazakh-Turkish University; address: Kazakhstan, Turkestan city; e-mail: zhanarsh@mail.ru

4. Murat Shegebaev, Senior Lecturer, Kh. Yasavi International Kazakh-Turkish University; address: Kazakhstan, Turkestan city; e-mail: muratshegebaev@mail.ru

Сведения об авторах:

1. Садькова Карлыгаш - старший преподаватель, Международный Казахско-Турецкий университет им. Х.А. Ясави; адрес: Казахстан, Туркестан; электронный адрес: karadias77@mail.ru

2. Шалхарова Жанар - доктор медицинских наук, доцент, Международный Казахско-Турецкий университет им. Х.А. Ясави; адрес: Казахстан, Туркестан; электронный адрес: zhanarsh@mail.ru

3. Шалхарова Жанат - доктор медицинских наук, профессор, Международный Казахско-Турецкий университет им. Х.А. Ясави; адрес: Казахстан, Туркестан; электронный адрес: zhanarsh@mail.ru

4. Шеребаев Мурат - д-р мед. наук, ст. преподаватель, Международный Казахско-Турецкий университет им. Х.А. Ясави; адрес: Казахстан, Туркестан; электронный адрес: muratshegebaev@mail.ru

