функціональною диспепсією спостерігається зменшення акомодації шлунка, затримка евакуації і зниження порогу больової чутливості.
Ключові слова: функціональна диспепсія, УЗД шлунка, питне навантаження, акомодація, евакуація, вісцеральна гіперчутливість

RESEARCH REGARDING TO PATHOPHYSIOLOGICAL MECHNISMS OF FUNCTIONAL DYSPEPSIA USING NOVEL DRINKING-ULTRASONOGRAPHY TEST

Dorofeev A.E., Kugler T.E., Silakov A.I.

Summary. We developed a novel drinking-ultrasonography test to combine a drink test with ultrasonography to assess gastric motility and sensory function in patients with functional dyspepsia compared with healthy controls. Investigation of fundic accommodation and gastric emptying was performed by measuring the mean cross-sectional area of the fornix during and after water intake. During the drinking period, abdominal symptoms were evaluated using the visual analog scale (VAS), as well as before the test and immediately after each ingestion of water. The drinking-ultrasonography test revealed abnormalities in gastric accommodation and sensation in patients with functional dyspepsia compared with healthy controls.
Key words: functional dyspepsia, ultrasonography, drink test, gastric accommodation, gastric emptying, visceral hypersensitivity

Отримано до редакції 11.04.2013 р.

УДК 618.3+06+616.12-008.331.1+575.174.015.3

ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АНГИОТЕНЗИН-КОНВЕРТИРУЮЩЕГО ФЕРМЕНТА В ФОРМИРОВАНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Зяблицев С.В., Джоджуа Т.В., Кишеня М.С.,
Чернобривцев П.А., Пищулина С.В.

Резюме. *Определены молекулярно-генетические факторы риска развития преэклампсии. Показаны ассоциации полиморфных маркеров I/D ACE с клиническими и клинико-лабораторными показателями беременных. Выявлена связь генетического варианта D/D ACE с развитием гестационной артериальной гипертензией, нарушением выделительной функции.*
Ключевые слова: *преэклампсия, артериальная гипертензия, ген ангиотензин-конвертирующего фермента*

По данным ВОЗ в структуре материнской смертности преэклампсия занимает одно из первых мест, являясь причиной наступления преждевременных родов, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, развития фетоплацентарной

недостаточности, задержки внутриутробного развития плода. В настоящее время частота этого состояния составляет 7-22 % [2, 3]. У детей, родившихся от матерей с преэклампсией, нарушено физическое и психоэмоциональное развитие, значительно выше уровень заболеваемости. Причины развития преэклампсии зависят от многих факторов и до конца не изучены. В настоящее время выделены неврогенная, почечная, плацентарная, иммунологическая и генетическая теории развития преэклампсии [1, 2, 3]. Генетические нарушения, сопровождающие заболевание составляют до 50% всех факторов, влияющих на развитие преэклампсии [3].

Особенностью многих вариантных генов является то, что они могут долгое время никак себя не проявлять. Патологические симптомы могут возникать при дополнительных условиях (особенности питания, беременность, образ жизни и т.д.). В связи со сложными патофизиологическими реакциями преэклампсии количество генов-кандидатов, предрасполагающих к преэклампсии, весьма значительно. Поиск взаимосвязи патогенетически значимых механизмов развития преєклампсии и генетических маркеров проводится из схемы взаимосвязей между генотипом, биохимическими и клиническими характеристиками заболевания. Из генетических маркеров артериальной гипертензии и преэклампсии исследуются гены ренин-ангиотензиновой системы.

Цель исследования. Определить клиническое значение гена ангиотензин- конвертирующего фермента (I/D ACE) в формировании преэклампсии.

Материал и методы

Проведен анализ результатов обследования 130 женщин: 80 беременных с преэклампсией и 50 женщин с нормальным течением беременности (контрольная группа). Средний возраст беременных с преэклампсией составил 27,11±6,42 лет (варьировал от 18 до 44 лет), контрольной группы – 26,50±6,36 года (варьировал от 18 до 42 лет) ($p>0,05$). Клинико-лабораторное обследование беременных проводилось на сроке родоразрешения на базе Перинатального центра Донецкой областной клинической больницы. Проводилась оценка уровня артериального давления (АД) до беременности и во время беременности, прибавки веса у беременных, наличие отеков и белка в моче. Всем беременным проводилось необходимое клинико-лабораторное обследование, включающее: общий анализ крови и мочи, коагулограмму, биохимический анализ крови; ультразвуковое исследование плода. Материалом для молекулярно-генетических

исследований послужила венозная кровь в объеме 2 мл, взятая из локтевой вены. Забор венозной крови производили в пробирки с консервантом, содержащим 0,5М раствор ЭДТА (pH=8.0).

ДНК выделена из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь». Использовали диагностическая тест-система «SNP-экспресс» ACE Alu Ins/Del I>D, производства НПФ Литех (Россия). Анализ полиморфных ДНК-локусов осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК с последующим электрофоретической детекцией. Реакция проводилась при следующих условиях: первичная денатурация при 93°С в течение 1 мин, после которой следовали 35 циклов, состоящих из денатурации при 93°С в течение 10 сек, отжига праймеров при 64°С в течение 10 сек, элонгации при 72°С в течение 20 сек. ПЦР проводили на амплификаторе «Терцик-МС2» (“ДНК-технология”). Анализ амплифицированных фрагментов производили путем электрофореза в 3%-ном агарозном геле, окрашенном в бромистом этидии. Визуализацию результатов проводили в ультрафиолетовом трансиллюминаторе "TFX-20.M" ("Vilber Lourmat", Франция). Формирование базы данных и статистические расчеты осуществлялись с использованием программы «STATISTICA 6.0». Для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому, исходя из равновесия Харди-Вайнберга, использован критерий χ^2. Ассоциации аллелей и генотипов с признаками преэклампсии оценивали с помощью анализа таблиц сопряженности 2×2 с расчетом критерия χ^2 отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом.

Результаты и их обсуждение

Изучение частот генотипов исследуемого генетического маркера показало, что в контрольной группе и в группе беременных с преэклампсией эмпирическое распределение генотипов соответствует теоретически ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга (p>0,05). В результате проведенного генетического исследования у больных с преэклапмпсией были установлены три генотипа: два гомозиготных, один – по аллелю D, другой – по аллелю I, и гетерозиготный по обоим аллелям D и I.

Отличительными особенностями генетических характеристик беременных с преэклампсией, является наименьшая концентрация генотипа I/I ACE (12,90 %) в сравнении с женщинами контрольной группы (30,00 %), который выступает протективным фактором развития преэклампсии. Наибольшая частота генотипа D/D (51,60 %), в контрольной группе – (26,70 %).

Таблица 1.

Гено-типы	Случаи (N=62)		Контроль (N=30)		p (F)	OR	±5%	χ^2	df	p (χ2)
	n	%	n	%						
I/I	8	0,129	9	0,300	0,034	0,346	0,118 – 1,015	6,419	2	0,04217
I/D	22	0,355	13	0,433	0,138	0,719	0,295 – 1,751			
D/D	30	0,516	8	0,267	0,014	2,933	1,134 – 7,586			
I	38	0,306	31	0,517	0,000	0,413	0,219 – 0,779	7,624	1	0,00618
D	86	0,694	29	0,483	0,000	2,419	1,283 – 4,561			

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о важном патогенетическом значении генетического маркера I/D ACE, в формировании артериальной гипертензии преэклампсии. Согласно данным литературы аллель D ACE является высокопродуктивным [4, 5, 6], т.е. ведет к увеличению более чем в 2 раза уровня ангиотензина II и может обуславливать ухудшение течения преэклампсии [1, 2, 3].

Повышение артериального давления является одним из ведущих симптомов преэклампсии [2, 3]. Проведен анализ показателей АД в зависимости от генетического полиморфизма I/D ACE. Уровень артериального давления рассматривался как до беременности так и во время беременности. Выявлены ассоциации молекулярно-генетического маркера I/D ACE с уровнем АД среди беременных с преэклампсией. У беременных, имеющих в генотипе высокопродуктивный аллель D (генотипы D/D и I/D), уровень систолического АД 160±15 мм.рт.ст., диастолического АД 95±10 мм.рт.ст., статистически достоверно выше аналогичных показателей пациентов с низкопродуктивным генотипом I/I: 120-130 мм.рт.ст., диастолического АД – 75-85 мм.рт.ст.

В результате проведенного исследования, выявлено, что генетический маркер I/D ACE ассоциирован с уровнем протеинурии, содержанием креатинина у беременных. Больные с генотипом D/D отличались более высоким содержанием белка в моче (0,5-1,4 г/л, по сравнению с беременными с генотипом I/I ACE (0,4-0,8 г/л; p=0,003).

Уровень креатинина у женщин с генотипом D/D составлял 240,8-125,3 мкмоль/л, что статистически достоверно больше аналогичного показателя беременных женщин с генотипом I/I 76-89 мкмоль/л, (p=0,002).

Таким образом, в патогенезе артериальной гипертензии преэклампсии увеличение активности ренин-ангиотензиновой системы и развивающаяся стойкая вазоконстрикция является одним из ведущих

звеньев [3,4,5,6]. При этом более выраженная вазоконстрикция выявлена у беременных с генетическим маркером D ACE и имеет более выраженные эффекты неблагоприятного течения беременности с преэклампсией (наиболее выраженная артериальная гипертензия, гиперпротеинурия, проявления почечной недостаточности).

Выводы

Своевременное выявление генотипических вариантов, ответственных за развитие преэклампсии в генотипе женщин на ранних сроках беременности, а также ее планировании, представляется актуальным для формирования групп риска, что позволит своевременно проводить профилактику заболевания и является одной из задач современной предиктивной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ассоциация полиморфных аллелей генов *ACE* и eNOS с развитием гестозов / О. В. Малышева, Е. В. Мозговая, Г. С. Демин [и др.] // Медицинская генетика. – 2003. – Т. 2, № 7. – С. 324–330.
2. Павлов О. Г. Генетические аспекты гестозов (история и состояние проблемы) / О. Г. Павлов, В. П. Иванов // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 3. – С. 8–10.
3. Пикаускайте Д. О. Преэклампсия: этиология, патогенез, клиника, генетика // Медицинская генетика. – 2006. – Т. 5. – № 7. – С. 9–20.
4. Angiotensinogen gene haplotype and hypertension: interaction with ACE gene I allele / C. T. Tsai, D. Fallin, F.T. Chiang [et al.] // Hypertension. – 2003. – Vol. 41, № 1. – P. 9–15.
5. Nakayama T. Comparison between essential hypertension and pregnancy-induced hypertension: a genetic perspective / T. Nakayama, T. Yamamoto // Endocrine Journal. – 2009. – Vol. 56, № 8. – P. 921–934.
6. Moore J.H., Williams S.W. New strategies for identifying gene–gene interactions in hypertension // Ann. Med. – 2002. – Vol. 34. – P. 88–95.

ДОСЛІДЖЕННЯ РОЛІ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНУ АНГІОТЕНЗІН-КОНВЕРТУЮЧОГО ФЕРМЕНТА В ФОРМУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ПРИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ

Зябліцев С.В., Джоджуа Т.В., Кишеня М.С., Чернобривцев П.А., Піщуліна С.В.

Резюме. Визначені молекулярно-генетичні фактори ризику розвитку преекламсії. Показані асоціації поліморфних маркерів I/D ACE з клінічними та клініко-лабораторними показниками вагітних. Виявлений зв’язок генетичного варіанту D/D ACE з розвитком гестаційної артеріальної гіпертензії, порушенням екскреторної функції.

Ключові слова: преекламсія, артеріальна гіпертензія, ген ангіотензин-конвертуючого фермента

THE INVESTIGATION OF ROLE OF ANGIOTENSIN CONVERTING GENE POLYMORPHISM IN ARTERIAL HYPERTENSION FORMATION AT PREECLAMPSIA

Zyablitsev S.V., Dgodgua T.V., Kishenya M.S., Chernobrivtsev P.A., Pischulina S.V.

Summary. The molecular-genetic factors of preeclampsia development were determined. Associations of polymorphic markers I/D angiotensin converting enzyme with clinical and clinicodiagnostic indexes of pregnant women were showed. The relation of genetic type D/D angiotensin converting enzyme with gestational arterial hypertension and excretory function disoder was revealed.

Key words: preeclampsia, arterial hypertension angiotensin converting gene

Отримано до редакції 14.04.2013 р.

УДК 616.154.34-056.7+575.174.015.3

ВИЗНАЧЕННЯ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНУ UGT1A1 У ПАЦІЄНТІВ З СИНДРОМОМ ЖИЛЬБЕРА

Зябліцев С.В., Єльський В.М., Піщуліна С.В., Кишеня М.С., Чернобривцев П.А., Лінчевська Л.П., Колеснікова С.В.

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

Резюме. *У статті розглянуті особливості поліморфізму гену UGT1A1. Встановлено, що клінічні прояви синдрому Жильбера спостерігаються не тільки у пацієнтів з мутантною гомозиготою UGT1A1 7/7, але й у пацієнтів в гетерозиготному стані UGT1A1 6/7.*

Ключові слова: *синдром Жильбера, поліморфізм гену UGT1A1*

Метою дослідження було визначення поліморфізму гену UGT1A1 у пацієнтів з клінічними проявами синдрому Жильбера. Актуальність роботи обумовлена високим рівнем цієї патології в популяції та сучасними можливостями діагностики з використанням молекулярно-генетичного аналізу [1].

Матеріал і методи

У 78 пацієнтів з клінічними проявами синдрому Жильбера був визначений алельний поліморфізм гену UGT1A1. Виділення ДНК проведено реагентом «ДНК-экспресс-кровь» (Литех, РФ). Мутацію гену UGT1A1 визначали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції на ампліфікаторі «Gene Amp PCR System 2400» (Applied