

37. Oller D.K., Kelly C.A. Phonological substitution processes of a hard-of-hearing child // J. Speech Hear. Disord. – 1974. – Vol. 39. – P. 65-74.
38. Oster A.M. Phonological assessment of eleven prelingually deaf children's consonant production // STL-QPSR. – 1991. – Vol. 32, № 2-3. – P. 11-18.
39. Quittner A.L., Leibac P., Marciel K. The impact of cochlear implantson young deaf children // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2004. – Vol. 130, №5. – P. 547-554.
40. Reitsma P. Computer-Based Exercises for Learning to Read and Spell by Deaf Children // J. Deaf Stud. Deaf Educ. – 2009. – Vol. 14, № 2. – P. 178-189.
41. Roberson L. Integration of computers and related technologies into deaf education teacher preparation programs // Am. Ann. Deaf. – 2001. – Vol. 146. – P. 60–66.
42. Schilling L., DeJesus E. Developmental issues in deaf children // J. Pediatr. Health Care. – 1993. – Vol. 7, № 4. – P. 161-166.
43. Tharp R.G., Gallimore R. Rousing minds to life: Teaching, learning, and schooling in social context. – New York: Cambridge Univ. Press. – 1988. – P. 35.
44. Venail F., Vieu A., Artieres F. et al. Educational and employment achievements in prelingually deaf children who receive cochlear implants // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2010. – Vol. 136, № 4. – P. 366-372.
45. Wible B., Trent Nicol T., Kraus N. Correlation between brainstem and cortical auditory processes in normal and language-impaired children // Brain. – 2005. – Vol. 128, №. 2. – P. 417-423.
46. Yoon J., Kim M. The effects of captions on deaf students content comprehension, cognitive load, and motivation in online learning // Am. Ann. Deaf. – 2011. – Vol. 156, № 3. – P. 283-289.

Сведения об авторах

Галонский Владислав Геннадьевич – г. м. н., доцент кафедры-клиники стоматологии детского возраста и ортодонтии КрасГМУ; ведущий научный сотрудник НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск; e-mail: gvg73@bk.ru.

Тарасова Наталья Валентиновна – к. м. н., доцент кафедры-клиники стоматологии детского возраста и ортодонтии КрасГМУ, e-mail: tarasovatom@mail.ru.

Елсеева Олеся Андреевна – соискатель кафедры-клиники стоматологии детского возраста и ортодонтии КрасГМУ; e-mail: leselis@mail.ru.

Оригинальные исследования



© ЧЕРКАШИНА И. И., НИКУЛИНА С. Ю., ШЕСТОВИЦКИЙ В. А., ВОЕВОДА М. И., МАКСИМОВ В. Н., ЧУПАХИНА В. А., РАЗВОДОВСКАЯ А. В.

УДК 575.174.015.3: [616.248 + 616.24-036.12]

ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ХЕМОКИНОВОГО РЕЦЕПТОРА CCR2 У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

И. И. Черкашина¹, С. Ю. Никулина¹, В. А. Шестовицкий¹, М. И. Воевода²,
В. Н. Максимов², В. А. Чупахина¹, А. В. Разводовская³

¹ ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Аргюхов; кафедра внутренних болезней № 1, зав. – д. м. н., проф. С. Ю. Никулина; ² ФГБУ НИИ терапии СО РАМН, Новосибирск, директор – член-корр. РАМН М. И. Воевода; ³ МБУЗ Городская поликлиника № 6, Красноярск, гл. врач – Н. Д. Павлова.

Резюме. Целью настоящего исследования было изучение частоты встречаемости генотипов и аллелей гена хемокинового рецептора CCR2 среди больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. Проведено обследование 90 больных бронхиальной астмой и 72 больных хронической обструктивной болезнью легких. В контрольную группу были включены практически здоровые люди. Нами не выявлены статистически достоверные различия в распределении генотипов и аллелей гена хемокинового рецептора CCR2 между больными бронхиальной астмой и лицами контрольной группы. Наряду с этим, получены данные, свидетельствующие об ассоциации между наличием редкого аллеля 64I в гене CCR2 и хронической обструктивной болезнью легких, а также о том, что носительство гомозиготного генотипа 64V/64V данного гена является протективным фактором в отношении развития хронической обструктивной болезни легких.
Ключевые слова: полиморфизм генов, ген хемокинового рецептора CCR2, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких.

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), по-прежнему, остаются актуальными проблемами медицины и продолжают привлекать внимание многих исследователей. В настоящее время

мало информативных диагностических маркеров, надежно дифференцирующих БА и ХОБЛ, поэтому их поиск продолжается [12]. Перспективными для этих целей являются исследования, посвященные изучению генетических основ

БА и ХОБЛ [2, 8, 9, 11]. Среди большого числа генов, которые могут принимать участие в формировании предрасположенности к развитию БА и ХОБЛ, внимание привлекает ген хемокинового рецептора *CCR2*. Белок, кодируемый геном хемокинового рецептора *CCR2*, принадлежит к семейству трансмембранных G-белок-сцепленных рецепторов. Ген хемокинового рецептора *CCR2* картирован на хромосоме 3p21.3 в составе кластера с геном хемокинового рецептора *CCR5* и занимает около 8 тысяч пар нуклеотидов [7]. В клетках синтезируются две изоформы рецептора – *CCR2A* и *CCR2B*. Обе изоформы рецептора связываются с моноцит хемотаксическими белками (MCP) 1, 2, 3 и 4. *CCR2* экспрессируется в моноцитах, макрофагах, и Т-лимфоцитах и регулирует привлечение воспалительных клеток и их функцию на участках воспалительного ответа [10, 13]. Для рецептора *CCR2* наиболее распространенным вариантом является нуклеотидная замена G-на-A в позиции 190, что приводит к замене аминокислоты валина на изолейцин в 64 позиции (*CCR2-64I*) в первичной последовательности белка-рецептора. Среди европеоидов аллельная частота *CCR2-64I* составляет 9,8%, афроамериканцев – 17,2%, монголоидов – 25% [1]. В группе этнических шорцев Таштагола частота нуклеотидной замены в гене *CCR2* встречается в 14,29%, у якутов в 40,1%, а у русских в 15,2% [7]. Исследования последних лет выявили ассоциацию этой мутации с атеросклерозом коронарных сосудов, сахарным диабетом, инфарктом миокарда, продолжительностью жизни [3], пневмонией [7] и саркоидозом [13]. Наличие в генотипе аллеля 64I на 2-4 года замедляет развитие симптомов СПИДа [10].

В литературе имеются единичные указания на вовлечение *CCR2* и их рецепторов в аллергическую астму, а данные о V64I полиморфизме гена хемокинового рецептора *CCR2* у больных БА и ХОБЛ полностью отсутствуют.

Цель настоящей работы – изучение частоты распределения генотипов и аллелей полиморфизма гена хемокинового рецептора *CCR2* у больных БА и ХОБЛ.

Материалы и методы

Исследование проведено на материале 90 больных БА, в том числе 19 мужчин (21,1%) и 71 женщина (78,9%) и 72 больных ХОБЛ. Медиана возраста больных БА составила 51,0 [43,0; 60,0] год, из них мужчин – 50,5 [25,3; 65,0] лет, женщин – 51,0 [43,5; 57,0] год. Среди больных ХОБЛ мужчин было 94,8%. Медиана возраста больных ХОБЛ составила 68,5 [59,8; 74,0] лет.

Все обследованные являлись европеоидами, постоянно проживали в г. Красноярске. Набор больных БА и ХОБЛ проводился во время их лечения в пульмонологическом отделении МБУЗ «ГКБ №20».

Исследование одобрено на заседании этического комитета КрасГМУ. Протокол обследования соответствовал этическим стандартам и был разрешен комитетом по биоэтике КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Всеми больными подписывалось информационное согласие.

Критерии отбора в основную группу:

1. Наличие подтвержденного диагноза БА и ХОБЛ;
2. Место основного проживания – г. Красноярск;

3. Способность больного выполнять необходимые процедуры;
4. Согласие на исследование.

Критерии исключения:

1. Больные с неуточненным диагнозом БА и ХОБЛ;
2. Больные БА и ХОБЛ с другими хроническими и острыми заболеваниями легких (рак легких, туберкулез, пневмония, ТЭЛА и др.);
3. Больные БА в сочетании с ХОБЛ;
4. Больные БА и ХОБЛ с тяжелой сопутствующей и сочетанной патологией (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, застойная сердечная недостаточность и др.);
5. Жители, проживающие вне г. Красноярска;
6. Лица, не способные правильно выполнять дыхательный маневр при определении функции внешнего дыхания (ФВД).

Диагноз БА устанавливался в соответствии с Глобальной стратегией лечения и профилактики БА (GINA 2002 г. и 2007 г.) [4, 5] на основании жалоб на приступы затрудненного дыхания или приступообразный кашель, купирующиеся ингаляцией β_2 – агонистов, наличия обратимой бронхиальной обструкции, подтвержденной объективными методами обследования (суточный разброс пиковой скорости выдоха > 20%, прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду > 12%). Степень тяжести и обострения БА определяли по общепринятым критериям (GINA 2002 г. и 2007 г.) [4, 5]. Среди наблюдавшихся больных диагностированы следующие формы БА (в соответствии с Международной классификацией болезней 10 – го пересмотра): аллергическая – у 74 (82,2%) чел., неаллергическая – у 16 (17,8%) чел. Степень тяжести БА у 40 (44,4%) больных была легкой, у 34 (37,8%) – среднетяжелой и у 16 (17,8%) – тяжелой. Среди обследованных легкое обострение БА регистрировалось у 12 (13,3%) чел., среднетяжелое – у 49 (54,4%) и тяжелое – у 9 (10,0%). Не было обострения у 20 (22,2%) больных. Средний стаж БА составил 12,3±6,1 лет.

Диагноз ХОБЛ устанавливали по рекомендациям, представленным программой GOLD (2007) [6] на основании жалоб на хронический кашель, выделение мокроты и нарастающую по своей интенсивности одышку, наличие факторов риска в анамнезе и результатов исследования функции внешнего дыхания (ОФВ1/ФЖЕЛ < 70% и постбронходилатационного значения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду < 80% от должного). I стадия ХОБЛ диагностирована у 2 (2,8%) чел., II стадия – у 23 (31,9%), III стадия – у 38 (52,8%) и IV стадия – у 9 (12,5%). Длительность заболевания составила 13,66±0,84 лет.

Всем больным БА и ХОБЛ было проведено клинико-инструментальное исследование по следующей программе: клинический осмотр, оценка параметров функции внешнего дыхания посредством компьютерной спирографии и молекулярно-генетические исследования. При оценке полиморфизма гена хемокинового рецептора *CCR2* у больных БА и ХОБЛ в качестве контроля использовали популяционную выборку здоровых лиц, жителей г. Новосибирска (n = 464), медиана

возраста – 35,0 [29,0; 45,0] лет. Молекулярно-генетические исследования проведены на базе ФГБУ РАМН НИИ терапии СО РАМН (г. Новосибирск). Для проведения молекулярно-генетического анализа были взяты образцы венозной крови в количестве 5-10 мл. Выделение ДНК проводили стандартным методом с фенол-хлороформной экстракцией. Генотипирование осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции по опубликованной методике [3].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием лицензионного пакета прикладных программ «SPSS-13». Различия в распределении частот аллелей и генотипов гена CCR2 между группами оценивали посредством критерия χ^2 и точного двустороннего критерия Фишера. Относительный риск (OR – odds ratio) заболевания по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как отношение шансов (ОШ). Подсчитывали ОШ для оценки ассоциации между определенными генотипами и риском развития заболевания по стандартной формуле $OШ = a/b \times d/c$, где а и b – количество больных, имеющих и не имеющих мутантный генотип, соответственно, и d и c – количество человек в контрольной группе, имеющих и не имеющих мутантный генотип. ОШ указан с 95%-ным доверительным интервалом. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты анализа полиморфизма гена хемокинового рецептора CCR2 среди больных БА и в контрольной группе представлены в табл. 1. Сравнительный анализ частот генотипов гена CCR2 не выявил статистически достоверных различий между выборками больных БА и контрольной группой (ОШ=0,999[95% ДИ 0,575-1,738], $p = 1,0$). При изучении данных по носительству аллелей V и I достоверных различий между больными БА и лицами контрольной группы также выявлено не было (ОШ=0,949[95% ДИ 0,572-1,575], $p = 0,899$).

Таблица 1

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма гена CCR2 у больных бронхиальной астмой и контрольной группы

Генотипы	Контрольная группа (n=464)		Больные БА (n=90)	
	n	%±m	n	%±m
64V/V	366	78,9±1,9	71	78,9±4,4
64V/I	88	19,0±1,8	18	20,0±4,2
64I/I	10	2,1±1,4	1	1,1±1,0
<i>p</i>	0,796			
Аллели: V	820	88,4±1,1	160	88,9±2,4
I	108	11,6±1,1	20	11,1±2,4
<i>p*</i>	0,899			
ОШ; 95% ДИ	0,949; 0,572-1,575			
Генотип 64V/64V	366	78,9±1,9	71	78,9±4,3
Генотипы V/I+I/I	98	21,1±1,9	19	21,1±4,3
<i>p*</i>	1,0			
ОШ; 95% ДИ	0,999; 0,575-1,738			

Примечание: *p* – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; *p** – уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

При сравнении распределения частот генотипов полиморфизма V64I гена CCR2 среди больных ХОБЛ и контрольной выборки получены различия (табл. 2).

Таблица 2

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма гена CCR2 у больных ХОБЛ и в контрольной группе

Генотипы	Контрольная группа (n=464)		Больные ХОБЛ (n=72)	
	n	%±m	n	%±m
64V/V	366	78,9±1,9	48	66,7±5,6
64V/I	88	19,0±1,8	21	29,2±5,3
64I/I	10	2,1±1,4	3	4,2±2,3
<i>p</i>	0,066			
Аллели: V	820	88,4±1,1	117	81,3±3,2
I	108	11,6±1,1	27	18,7±3,2
<i>p*</i>	0,021**			
ОШ; 95% ДИ	1,752; 1,102-2,787			
Генотип 64V/V	366	78,9±1,9	48	66,7±5,5
Генотипы 64V/I+64I/I	98	21,1±1,9	24	33,3±5,5
<i>p*</i>	0,033**			
ОШ; 95% ДИ	1,867; 1,09-3,199			

Примечание: *p* – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; *p** – уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера; ** – достигнутый уровень значимости при сравнении частоты генотипов и аллелей с показателями группы контроля.

Нами, при изучении V64I полиморфизма гена хемокинового рецептора CCR2 у больных ХОБЛ, установлено достоверное повышение частоты встречаемости носителей аллеля 64I в группе больных ХОБЛ в сравнении с контрольной группой (18,7 ± 3,2% и 11,6 ± 1,0%, соответственно; $p = 0,021$) (табл. 2). Отношение шансов обнаружить носителя аллеля 64I в группе больных ХОБЛ в 1,8 раза выше, чем в контрольной группе (95% ДИ 1,102-2,787). Кроме того, выявлено преобладание числа носителей гомозиготного генотипа 64V/64V гена CCR2 в контрольной группе в сравнении с больными ХОБЛ (78,9% и 66,7%, соответственно; ОШ = 0,54[95% ДИ 0,31-0,92], $p = 0,033$) (табл. 2).

Была проанализирована частота генотипов и аллелей гена CCR2 у больных с разными стадиями ХОБЛ (табл. 3).

У больных III стадией ХОБЛ отмечено достоверное повышение частоты встречаемости носителей гетерозиготного генотипа (64V/I) по сравнению с контрольной группой (34,2 ± 7,7% и 19,0 ± 1,8%; $p = 0,03$). Показатель отношения шансов, указывающий на риск развития тяжелой формы ХОБЛ, составил 0,411 (ОШ = 0,411[95% ДИ 0,206 - 0,817]). Частота вариантного аллеля I была достоверно выше у больных III стадией ХОБЛ, чем у здоровых (22,4 ± 4,8% и 11,6 ± 1,1%; ОШ = 0,457[95% ДИ 0,257 - 0,813], $p = 0,011$).

Таким образом, при сравнении частот генотипов и аллелей полиморфизма V64I гена хемокинового рецептора CCR2 в группе больных БА с популяционной контрольной группой различий не выявлено. Наряду с этим, нами установлено достоверное повышение частоты встречаемости

Таблица 3

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма гена CCR2 у больных с разными стадиями ХОБЛ и в контрольной группе

Генотипы	Контроль, %±m (n=464)	ХОБЛ II ст., % ±m (n=23)	ХОБЛ III ст., %±m (n= 38)	ХОБЛ IV ст., %±m (n=9)
64V/V	78,9±1,9(366)	78,3±8,6(18)	60,5±7,9(23)	55,6±6,6(5)
64V/I	19,0±1,8(88)	17,4 ±7,9(4)	34,2±7,7(13)	44,4±6,6(4)
64I/I	2,2±1,4(10)	4,3 ±4,5(1)	5,3±3,6(2)	-
<i>p</i>		1,0	0,030**	0,153
Аллели: V	88,4±1,1(820)	87,0±5,0(40)	77,6±4,8(59)	77,8±9,8(14)
I	11,6±1,1(108)	13,0±5,0(6)	22,4±4,8(17)	22,2±9,8(4)
<i>p</i> *		0,813	0,011**	0,256
ОШ		0,878	0,457	0,461
95% ДИ		0,364-2,119	0,257-0,813	0,149-1,426
Генотип 64V/V		78,3±8,6(18)	60,5±7,9(23)	55,6±6,6(5)
Генотипы V/I+ I/I		21,7±8,6(5)	39,5±7,9(15)	44,4±6,6(4)
<i>p</i> *		1,0	0,014**	0,335
ОШ		0,964	0,411	0,088-1,270
95% ДИ		0,349-2,661	0,206-0,817	0,160-4,042

Примечание: *p* – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; *p** – уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера; ** – достигнутый уровень значимости при сравнении частоты генотипов и аллелей с показателями группы контроля.

носителей аллеля 64I в группе больных ХОБЛ, в сравнении с контрольной группой ($18,7 \pm 3,2\%$ и $11,6 \pm 1,0\%$ соответственно, $p = 0,021$). Отношение шансов обнаружить носителя аллеля 64I в группе больных ХОБЛ в 1,8 раза выше, чем в контрольной группе (95% ДИ 1,102-2,787). Кроме того, выявлено преобладание числа носителей гомозиготного генотипа 64V/V гена CCR2 в контрольной группе в сравнении с больными ХОБЛ (78,9% и 66,7% соответственно, ОШ = 0,54[95% ДИ 0,31 - 0,92], $p = 0,033$). Полученные данные, свидетельствуют об ассоциации между наличием редкого аллеля 64I в гене CCR2 и ХОБЛ, а также о том, что носительство гомозиготного генотипа 64V/64V является протективным фактором в отношении развития ХОБЛ. Таким образом, на примере нашей выборки сравнительный анализ участия гена хемокинового рецептора CCR2 в развитии БА и ХОБЛ позволил раскрыть некоторые генетические аспекты этих заболеваний. В нашем исследовании полиморфизм гена хемокинового рецептора CCR2 связан с развитием ХОБЛ и не связан с развитием БА.

FEATURES OF GENE POLYMORPHISM CCR2 CHEMOKINE RECEPTOR IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

I. I. Cherkashina¹, S. J. Nikulina¹, V. A. Shestovitsky¹, M. I. Voivoda², V. N. Maksimov², V. A. Chupakhina¹, A. V. Razvodovskaya³

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voino-Yasenetsky; ² Scientific Research Institute for Therapy Division of Russian Academy of Medical Sciences;

³ City hospital № 6.

Abstract. The aim of this study was to investigate the frequency of genotypes and alleles of the chemokine receptor CCR2 in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. The study involved 90 patients with bronchial asthma and 72 patients with chronic obstructive pulmonary disease. The control group included apparently healthy people. We have not found statistically significant differences in the distribution of genotypes and alleles of the chemokine receptor CCR2 between patients with asthma and those of the control group. Together with this, there is evidence suggesting about the association between the presence of rare alleles 64I in the gene CCR2 and chronic obstructive pulmonary disease, and that the carriage of the homozygous genotype 64V/64V of this gene is a protective factor against the development of chronic obstructive pulmonary disease.

Key words: gene polymorphisms, gene chemokine receptor CCR2, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease.

Литература

1. Амаржаргал Я., Рудко А.А. Полиморфизм генов CCR5, CCR2, SDF1 в популяции Монголии // Медицинская генетика – 2007. – Т. 6, №5. – С. 30-33.
2. Букреева Е.Б., Сеитова Г.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких // Генетика бронхолегочных заболеваний. – М.: Атмосфера. – 2010. – С. 104-122.
3. Воевода М.И., Устинов С.Н., Юдин Н.С. и др. Связь полиморфизма гена хемокинового рецептора CCR2 с инфарктом миокарда // Докл. РАН 2002. – Т. 385, №2. – С. 367-370.
4. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA) / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2002. – 160 с.
5. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA) / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2007. – 107 с.
6. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (COLD). Пересмотр 2007 г. / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2008. – 100 с.
7. Егорова Н.Е., Логвиненко Н.И., Максимов В.Н. Особенности полиморфизма некоторых макрофаг специфических генов у больных с тяжелой пневмонией в условиях Севера / Материалы 17-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. – Казань, 2007. – С. 288.
8. Наследственность и болезни легких: учебное пособие / Под ред. В.П. Пузырева. – Томск, 2007. – 79 с.
9. Огородова Л.М., Федорова О.С., Брагина Е.Ю. и др. Генетические маркеры бронхиальной астмы у детей, больных атопическим дерматитом // Пульмонология. – 2007. – № 4. – С. 37-40.

10. Пузырев В.П., Степанов В.А., Фрейдин М.Б. Молекулярные основы распространенных мультифакториальных заболеваний / Под ред. В.И. Иванова, Л.Л. Киселева. — Геномика — медицине. — М.: ИКЦ «Академкнига», 2005. — 79 с.

11. Фрейдин М. Б., Огородова Л. М., Цой А. Н. и др. Генетика бронхиальной астмы / Под ред. В. П. Пузырева, Л. М. Огородова // Генетика бронхолегочных заболеваний. М.: Атмосфера, 2010. — С. 78-104.

12. Шмелев Е.И. Различия в диагностике и лечении бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких // Consilium Medicum. — 2002. — № 9. — С. 492-497.

13. Anthony W., O'Regan M.B., Jeffrey S. et al. The Gene for Acute Sarcoidosis? // Am. J. of Respir. and Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 168. — P. 1162-1166.

14. Gonzalez P., Alvares R., Batalla A. et al. Genetic variation at the chemokine receptor CCR5/CCR2 in myocardial infarction // Genes Immun. — 2001. — Vol. 2, №4. — P. 191-195.

Сведения об авторах

Черкашина Ирина Ивановна — г. м. н., доцент кафедры внутренних болезней № 1 КрасГМУ; e-mail: cherkashina@list.ru.

Никулина Светлана Юрьевна — г. м. н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней № 1 КрасГМУ; e-mail: nikulina@mail.ru.

Шестовицкий Владимир Андреевич — г. м. н., профессор кафедры терапии ИПО КрасГМУ; e-mail: shestovitzkij@yandex.ru.

Воевода Михаил Иванович — г. м. н., проф., член-корр. РАМН, директор НИИ терапии СО РАМН, Новосибирск; e-mail: Mvoeova@ya.ru.

Максимов Владимир Николаевич — г. м. н., старший научный сотрудник НИИ терапии СО РАМН, Новосибирск; e-mail: medik11@mail.ru.

Чупахина Вера Александровна — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней № 1 КрасГМУ; e-mail: verachupahina@mail.ru.

Развоговская Анастасия Владимировна — врач МБУЗ Городская поликлиника № 6, Красноярск; e-mail: asenochek@bk.ru.

© АКСЮТИНА Н. В., НИКУЛИНА С. Ю., ШУЛЬМАН В. А., НАЗАРОВ Б. В., МАКСИМОВ В. Н., РОССОВСКАЯ М. Л., КОЗЛОВ В. В., ПОПЛАВСКАЯ Е. Е., БЕСПАЛОВ А. В.

УДК 616.12-008.313.2-06:616.831-005.1-005.61.7:575.174.015.3

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АЛЬФА-ЦЕПИ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЛИКОПРОТЕИНА 1-БЕТА С РАЗВИТИЕМ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В СЕМЬЯХ БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Н. В. Аксютин¹, С. Ю. Никулина¹, В. А. Шульман¹, Б. В. Назаров¹, В. Н. Максимов²,

М. Л. Россовская¹, В. В. Козлов¹, Е. Е. Поплавская¹, А. В. Беспалов¹

¹ ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор — д.м.н., проф. И. П. Артюхов; ² ФГБУ НИИ терапии СО РАМН, директор — член-корр. РАМН М. И. Воевода.

Резюме. Цель — изучение ассоциации полиморфизма (-5 T>C) гена альфа-цепи тромбоцитарного гликопротеина 1-бета (Gp1ba) с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) в семьях больных с фибрилляцией предсердий (ФП). Материалы и методы: основная группа — 43 чел. с хронической ФП и ОНМК в анамнезе и 54 их родственника 1-3 ст. родства. Группа контроля — 188 чел. без сердечно-сосудистой патологии. Средний возраст больных ОНМК — 63,7 ± 18,9 лет, их родственников — 53,6 ± 16,8 лет, группы контроля — 52,4 ± 16,4 года. Результаты: генотип СТ статистически значимо чаще встречался в группе с ФП и ОНМК (39,5% против 21,8%, p = 0,026) и в группе родственников пробандов (37,0% против 21,8%, p = 0,036) при сравнении с группой контроля. Генотип ТТ статистически значимо реже встречался в группе с ФП и ОНМК (58,1% против 76,1%, p = 0,028) и в группе родственников пробандов (55,6% против 76,1%, p = 0,006) при сравнении с группой контроля. Частота встречаемости полиморфного аллельного варианта С (генотипы СС+СТ) была выше у больных с ФП и ОНМК (41,9% против 23,9%, p = 0,028) и среди родственников пробандов (44,4% против 23,9%, p = 0,006) по сравнению с группой контроля. Показано статистически значимое преобладание аллеля С у больных с ФП и ОНМК при сравнении с группой контроля (19,8% против 13,0%, p = 0,049). В настоящем исследовании показана статистически значимая ассоциация генотипа СТ полиморфизма (-5 T>C) гена Gp1ba с ОНМК в семьях больных с ФП (p ≤ 0,05).

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, кардиоэмболический инсульт, ген альфа-цепи тромбоцитарного гликопротеина 1-бета, одноступенчатые полиморфизмы.

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является важной медико-социальной проблемой, встречается у 2,7% мужчин и 2,5% женщин старше 18 лет, с возрастом его частота увеличивается. В России заболеваемость ОНМК в 2001-2003 гг. у лиц старше 25 лет составила 3,48 ± 0,21 на 1000 населения в год. В течение тридцати дней после ОНМК летальность составляет 35%, а в течение года умирает около 50% больных перенесших ОНМК [6]. По данным А.В. Фонякина, кардиоэмболический инсульт

составляет около 20% всех ишемических поражений головного мозга [5]. На сегодняшний день описано более 20 заболеваний сердечно-сосудистой системы, являющихся причиной эмболических осложнений. Наиболее частая причина кардиоэмболического инсульта — фибрилляция предсердий (ФП). По данным исследования ATRIA с фибрилляцией предсердий ассоциируется не менее 15% инсультов [1]. Профилактика тромбоэмболических осложнений ФП и, прежде всего, ишемического инсульта — важнейшая