

– 59,2 на 100 тыс. населения), что не снимает актуальность проблемы; б) наибольший удельный вес в этиологической структуре острых и хронических вирусных гепатитов, по данным отделения вирусных гепатитов ЯГКБ, приходится на гепатит С и D, чьи доли составили 26 и 41,2% соответственно; в) установлено, что в Якутии, также как и по всей России, основными генотипами вируса С, вызывающими хронический гепатит у населения, являются 1b (68,8-76,4%) и, значительно, меньше 3a (13,4-18,8%), но именно с генотипом 1b связаны наиболее тяжелое течение болезни, высокий процент хронизации с неблагоприятным исходом в цирроз и гепатокарциному, плохой ответ на противовирусную терапию; г) в группе больных с ВИЧ-инфекцией существенно чаще выявлялись генотипы 1b и 3a.

Литература

1. Бахлыкова Н.Ю. Широта распространения маркеров гепатитов В и С среди населения и от-

дельных «групп риска» в среднем Приобье: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Н.Ю. Бахлыкова. – 1998. – 29 с.

2. Богач В.В. Вирусные гепатиты В, С и Вич-инфекция в Дальневосточном Федеральном округе / В.В. Богач, О.Е. Троценко, И.С. Старостина // Гепатит В, С и D – проблемы диагностики, лечения и профилактики: Тез. Докл. IV Российской научно-практической конференции. – М., 2001. – С.37-40.

3. Генетическое разнообразие вирусов гепатита В, С и D в различных регионах Российской Федерации / М.М. Писарева [и др.] // Актуальные вирусные инфекции – теоретические и практические аспекты. Микробиоциды для здоровья и репродукции человека. Медико-социальные проблемы сексуально передаваемых инфекций. – СПб., 2004. – №1. – С.18-22.

4. Ершова О.Н. Современные проявления эпидемического процесса гепатита С, активность естественных путей передачи и совершенствование профилактики этой инфекции: автореф. дисс. докт. мед. наук / О.Н. Ершова. – М., 2006. – 47 с.

5. Кузин С.Н. Сравнительная эпидемиологическая характеристика гепатитов с парентеральным механизмом передачи возбудителей в России и других странах СНГ: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / С.Н. Кузин. – М., 1998. – 52с.

6. Лисицина Е.В. Распространение HС-вирусной инфекции и отдельных генотипов вируса гепатита С в регионах с умеренной активностью эпидемического процесса: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Лисицина. – М., 1998. – 31с.

7. Шахгильдян И.В. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика) / И.В. Шахгильдян, М.И. Михайлов, Г.Г. Онищенко // Москва. – ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ. – 2003. – 384с.

8. Determination of hepatitis C virus genotypes in the United States by cleavage fragment length polymorphism analyses / D.J. Marshall [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 1997. – Vol.35, №12. – P.3156-3162.

9. Classification, nomenclature, and database development for hepatitis C virus (HCV) and related viruses: proposals for standardization. International Committee on Virus Taxonomy / B. Robertson [et al.] // Arch. Virol. – 1998. – Vol.143, №12. P.2493-2503.

10. Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region / P. Sammonds [et al.] // J. Gen. Virol. – 1993. – Vol.74, Pt.11. – P.2391-2399.

11. Hepatitis C virus genotypes in France: relationship with epidemiology, pathogenicity and response to interfereon therapy. The GEMHER / M. Martinot-Peignoux [et al.] // J. Virol. Hepat. – 1999. – Vol.6, №6. – P.435-443.

12. Simmonds P. SGM 2000 Fleming Lecture. The origin and evolution of hepatitis viruses in humans / P. Simmonds // J. Gen. Virol. – 2001. – Vol.82. – P.693-712.

13. Trepo C. Hepatitis C virus infection in Western Europe / Trepo C., P. Pradat // J. Hepatol. – 1999. – Vol.31 (Suppl.1). – P.80-83.

И.И.Черкашина, С.Ю.Никулина, Н.И.Логвиненко, В.Н.Максимов, М.И.Воевода, Е.Д.Либбердорвская

ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ХЕМОКИНОВОГО РЕЦЕПТОРА CCR5 У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ИХ РОДСТВЕННИКОВ

УДК: 616.248-056.7

Проведено семейное обследование 70 пробандов, у которых диагностирована бронхиальная астма (БА) и 162 их родственника I, II, III степени родства (основная группа). В контрольную группу были включены здоровые люди (n=263). В работе использован общепринятый комплекс обследования лиц, страдающих БА, молекулярно-генетические методы исследования, а также методы статистической обработки данных. Представлены результаты исследования полиморфизма гена хемокинового рецептора CCR5 в кодирующей области у больных БА и их родственников в сравнении с группой контроля. Установлено, что полиморфизм гена хемокинового рецептора CCR5 в кодирующей области ассоциирован с БА и является важной компонентой наследственной предрасположенности БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, генетические предикторы, метод Вайнберга, собственные исследования.

Family inspection of 70 probands with diagnosis bronchial asthma (BA) and 162 their relatives of I, II, III degrees of relationship (the basic group) is held. Healthy people have been included in control group (n=263). In work the standard complex of inspection of the persons with BA, molecular-genetic methods of research, and also methods of STATistical data processing are used. Results of research of hemokine receptor CCR5 gene polymorphism in coding area in BA patients and their relatives in comparison with control group are presented. It is established, that polymorphism of a hemokine receptor CCR5 gene in coding area is associated with BA and is important component of hereditary predisposition to BA.

Keywords: bronchial asthma, genetic predictors, Vainberg's method, own investigations.

Бронхиальная астма (БА) по-прежнему остается одной из актуальных

проблем пульмонологии в настоящее время. Постоянный прирост заболеваемости БА во всем мире делает актуальными исследования по изучению факторов, способствующих формированию этого заболевания. Молекулярно-генетические исследования четко показали вовлечение генетических факторов в патогенез БА [1,2,3]. Проведены сотни исследований, позволившие установить ассоциацию полиморфизма различных генов с БА [4,5,6,7].

В последнее время из генов-кандидатов БА внимание исследователей привлечено к гену хемокинового рецептора CCR5.

Белок CCR5 является членом семейства G-белок-сцепленных рецепторов с 7 трансмембранными доме-

нами [8]. Ген CCR5 локализован на 3-й хромосоме в регионе p21.3. CCR5 представляет собой трансмембранный белок с молекулярной массой 40600 Да, состоящий из 352 аминокислотных остатков. CCR5 представлен преимущественно на поверхности активированных моноцитов (макрофагов), дендритных клеток и Т-лимфоцитов памяти (CD 26^{high}, CD 45RA⁺, CD 45RO⁺, CD 69⁺, CD 95⁺) [9].

В норме рецептор CCR5 связывает хемокиновые лиганды MIP-1α, MIP-1β, моноцит хемотаксических белков (MCP) 2, 4, RANTES и посредством этого участвует в активации иммуннокомпетентных клеток и их миграции в очаг воспаления [10].

В гене CCR5 в настоящее время

ЧЕРКАШИНА Ирина Ивановна – к.м.н., доцент ГОУ ВПО Красноярского ГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясеницкого, Cherkashina@list.ru; **НИКУЛИНА Светлана Юрьевна** – д.м.н., проф., проректор по учебной работе ГОУ ВПО КрасГМУ, Nikulina@mail.ru; **ЛОГВИНЕНКО Надежда Ивановна** – д.м.н., проф. ФПК ППВ ГОУ ВПО НГМУ, Новосибирск, Nadejda-Logvinenko@yandex.ru; **МАКСИМОВ Владимир Николаевич** – д.м.н., с.н.с. ГУ НИИ терапии СО РАМН, Новосибирск, Medik11@mail.ru; **ВОЕВОДА Михаил Иванович** – д.м.н., проф., директор ГУ НИИ терапии СО РАМН; **ЛИБЕРДОРВСКАЯ Евгения Дмитриевна** – врач-пульмонолог МУЗ «ГКБ №20 им. И.С. Берзона», г. Красноярск, gkb20@mail.ru.

известно более 20 мутаций и полиморфизмов.

Ген хемокинового рецептора CCR5 хорошо изучен в связи с генетически обусловленными различиями в динамике развития ВИЧ-инфекции. Клетки, имеющие рецептор CCR5, инфицируются М - тропным (Macrophage – tropic HIV - 1 strains) вариантом ВИЧ - 1, который передаётся половым путем и доминирует на ранних стадиях инфекции. Делеция 32 п.н. в позиции 794 - 825 открытой рамки считывания приводит к выпадению десяти аминокислотных остатков в области связывания поверхностных белков ВИЧ - 1 с белком CCR5 и сдвигу рамки считывания. В результате транслируется функционально неактивный рецептор, который ВИЧ-1 не может использовать в качестве корецептора для проникновения в клетку и тем самым определяет устойчивость к инфекции. В этом случае люди, гомозиготные по этой делеции, не могут заболеть СПИДом, связанным с инфекцией ВИЧ - 1, даже если они входят в группу высокого риска. [11].

Ряд авторов утверждают, что гетерозиготы обладают частичной устойчивостью к инфекции, хотя другие исследования предполагают, что чувствительность к инфекции у гетерозигот не изменена, но что развитие СПИДа у них отсрочено на 2-4 года по сравнению с гомозиготами по нормальному аллелю [11,12].

Популяционные исследования оценивали аллельную частоту CCR5d32 примерно в 10% у людей европейского генного пула (США), но не выявили каких-либо ее следов в популяциях негроидов (Центральная Африка) и монголоидов (Япония, Венесуэла), за исключением афро-американцев [11], в которых значительно примесь генов европейского происхождения. Масштабные исследования распространенности полиморфизма CCR5d32 показали наивысшую представленность (11-15%) редкого варианта аллеля с делецией на севере Европы и умеренную его частоту (2-8%) в остальной части Европы, на Ближнем Востоке и Индии. Делеция отсутствует у народов Африки, Южной и Северной Америки и в большей части Азии вне территории России [13]. Однако нахождение CCR5d32 не ограничивается населением Центральной Европы, а также обнаруживается с частотой 2-5% повсюду в Европе, на Ближнем Востоке и Индийском полуострове. Отдельные находки делеции наблюдались повсеместно в мире, но, наиболее вероятно,

что они представляют недавний поток генов европеоидов в местные популяции [13]. У коренного населения континентальной Азии делеция наблюдалась значительно реже, чем в Европе, её частота менее 5%, а в большинстве случаев отсутствовала вовсе [14].

Ряд авторов показали протективную роль делеционного аллеля гена CCR5 в отношении гипертонической болезни и ИБС [15,16,17]. Исследование в Греции не выявило ассоциации полиморфизма CCR5d32 с коронарографическими подтверждённой ИБС [18].

В литературе имеются данные об ассоциации полиморфизма гена CCR5 с рассеянным склерозом [19]. Показано участие гена CCR5 в метастазировании опухолей. CCR5 функционально вовлечен в процессы естественного и специфического противоопухолевого иммунитета. Есть сведения об ассоциации делеционного аллеля CCR5del32, кодирующего функционально неактивный белок-рецептор, с прогрессированием рака молочной железы и раком легкого [20].

Изучен полиморфизм гена CCR5 и возможность его ассоциации с внебольничными пневмониями [21,22]. Авторы утверждают, что у якутов, как в популяционной выборке (0,65%), так и больных с тяжелой внебольничной пневмонией (1,45%), отмечено снижение частоты более редкого аллеля D гена CCR5 по сравнению с русскими (4,4%) в 3 раза [22].

Изучение связи гена рецептора хемокинового рецептора CCR5 с БА началось недавно. В литературе есть сведения о наличии ассоциаций полиморфизма гена CCR5 с астмой [23,24].

БА характеризуется развитием хронического воспаления, в формировании и поддержание которого вовлекаются участники воспалительного каскада, включая цитокины, ростовые факторы, ферменты, рецепторы, адгезионные молекулы и хемокины.

Известно, что инфильтрация тканей легких эозинофилами у больных астмой ассоциирована с повышенной экспрессией хемокинов CC семейства: MCP-3, MCP-4 и RANTES. Дефицит экспрессии CCR5 на клетках может снижать хемотаксический потенциал указанных хемокинов. Установлено, что нейтрализация RANTES у мышей уменьшает гиперреактивность бронхов, а у мышей с удалением гена CCR5, кодирующего белок-рецептор для RANTES, понижен уровень воспалительных клеток и их медиаторов в респираторном тракте. Эти данные подтверждают, что наличие дефектно-

го аллеля CCR5del32 может снижать риск заболевания БА [23].

Имеются сведения о более низкой частоте встречаемости делеционного аллеля гена хемокинового рецептора CCR5 у больных БА по сравнению с популяционным контролем в Западно-Сибирском регионе РФ и об ассоциации CCR5del32 с низким риском формирования БА atopического генеза [23]. Есть указания на различия распределения вариантных аллелей гена хемокинового рецептора CCR5 у больных БА atopического и смешанного генеза и разных возрастных групп [23].

В целом полиморфизм гена хемокинового рецептора CCR5 у больных БА и их родственников изучен недостаточно, его роль в патогенезе заболевания еще окончательно не определена.

Цель настоящего исследования - оценить частоту распределения генотипов и аллелей полиморфизма гена del32 хемокинового рецептора CCR5 у больных бронхиальной астмой и их родственников

Материалы и методы

Исследование проведено на материале 70 семей больных БА (всего 232 чел.) жителей г. Красноярска. В каждой семье выделялся проба́нд с верифицированной БА. В основную группу вошли 70 больных с БА и 162 их родственника I, II, III степени родства, в т.ч. 81 мужчина (34,9%) и 151 женщина (65,1%). Средний возраст проба́ндов составил 45,65±16,34 лет; родственников 49,15±15,23 лет. Набор проба́ндов производился за период их стационарного лечения в пульмонологическом отделении МУЗ ГКБ №20.

Среди всех родственников были выделены лица с БА, с другими различными аллергическими заболеваниями (аллергический ринит, atopический дерматит и др.) и здоровые. В дальнейшем, для решения поставленной цели, родственники с БА (20 чел) были отнесены в группу проба́ндов.

Диагноз БА устанавливался в соответствии с Глобальной стратегией лечения и профилактики БА (GINA 2002 и 2006) [25,26] на основании жалоб на приступы затрудненного дыхания или приступообразный кашель, купирующиеся ингаляцией β₂ - агонистов, наличия обратимой бронхиальной обструкции, подтвержденной объективными методами обследования (суточный разброс ПСВ>20%, прирост ОФВ₁>15%).

Среди наблюдавшихся больных диагностированы следующие формы БА (в соответствии с МКБ - 10): ал-

Таблица 1

Частоты генотипов и аллелей I/D полиморфизма гена CCR5 в популяции мужчин г. Новосибирска

Генотипы	Популяция	
	n	%
II	206	78,3
ID	56	21,3
DD	1	0,4
Аллели		
I	89,0	
D	11,0	
Соответствие ХВ	X ² = 1,908, chi-sq 05 = 3,841	

лергическая - 60 чел. (66,7%), неаллергическая - 17 (18,9%) и смешанная - 13 (14,4%). По степени тяжести БА у 28 больных (31,1%) была легкой интермиттирующей, у 12 (13,3%) легкой персистирующей, у 34 (37,8%) среднетяжелой и у 16 пациентов (17,8%) тяжелой. Среди обследованных с легким обострением БА было 12 (13,3%), среднетяжелым - 49 (54,4%), тяжелым - 9 (10,0%) и не было обострения у 20 (22,2%) чел. Средний стаж болезни составил 12,3±6,1 лет.

Комплексное обследование включало: клиническое динамическое наблюдение; изучение клинических анализов крови, мокроты; рентгенологическое исследование органов грудной клетки и придаточных пазух носа (по клиническим показаниям); оценку параметров ФВД посредством компьютерной спирографии.

При оценке полиморфизма гена хемокинового рецептора CCR5 в кодирующей области у больных БА и их родственников в качестве контроля использовали популяционную выборку мужчин, жителей Октябрьского района г. Новосибирска (средний возраст 32,7±7,36, n=263). Данные предоставлены НИИ терапии СО РАМН (Новосибирск).

Молекулярно - генетические исследования проведены также на базе НИИ терапии СО РАМН. Для проведения молекулярно-генетического анализа были взяты образцы венозной крови в количестве 5 – 10 мл. Выделение ДНК проводили стандартным методом с фенол - хлороформной очисткой. Генотипирование осуществляли с помощью ПЦР по опубликованной методике [27].

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ "SPSS-13" и Excel 2002. Различия в распределении частот аллелей и генотипов гена CCR5 между группами оценивали посредством критерия χ^2 . В случае четырехпольных таблиц сравнение

Распределение частоты генотипов и аллелей I/D полиморфизма гена CCR5 в исследуемых группах

Генотипы	Пробанды % (n=90)	Родственники с аллергией % (n=55)	Здоровые родственники % (n=87)	Контроль % (n=263)
II	86,7(78)	74,5(41)	85,1(74)	78,3(206)
ID	13,3(12)	23,6(13)	13,8(12)	21,3(56)
DD	0	1,8(1)	1,1(1)	0,4(1)
p	0,209	0,429	0,230	
Аллели				
I	93,3(168)	86,4(95)	92,0(160)	89,0(468)
D	6,7(12)	13,6(15)	8,0(14)	11,0(58)
Двустор. тест Фишера	0,111	0,415	0,314	
Отношение шансов	0,576	0,785	0,706	
95% ДИ ОШ	0,302-1,100	0,427-1,443	0,383-1,30	

Примечание. p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля

выборки по частотам генотипов и аллелей применяли точный двусторонний критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Частоты генотипов I/D полиморфизма гена CCR5 в популяции мужчин г. Новосибирска находились в равновесии Харди-Вайнберга (табл.1).

Результаты анализа полиморфизма гена хемокинового рецептора CCR5 в кодирующей области среди пробандов, их родственников и контрольной группы представлены в табл.2.

Как видно из табл.2, статистически значимых различий в частотах генотипов и аллелей гена CCR5 между контрольной группой, выборкой пробандов и их родственниками I, II и III степени родства не получено ($p > 0,05$). Частоты генотипов в группе пробандов составили 86,7% (n=78), 13,3% (n=12) и 0% для генотипов II, ID и DD. В контрольной группе частоты генотипов составили 78,3% (n=206), 21,3% (n=56) и 0,4% (n=1). По результатам исследования нами установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа II среди пробандов была несколько выше по сравнению с контрольной выборкой.

Также отмечена явная тенденция к снижению носителей гетерозиготного генотипа ID в сравнении с группой контроля ($p = 0,085$). Частота генотипов ID и DD была ниже у пробандов, чем в группе контроля ($p = 0,09$).

Распределение частот генотипов гена хемокинового рецептора CCR5 в кодирующей области между выборками здоровых родственников и контрольной группы было аналогичным ($p = 0,23$). Частоты генотипов гена хемокинового рецептора CCR5 в группах контроля и родственников с различными аллергическими заболеваниями не различались ($p = 0,54$).

Анализ частот встречаемости аллелей в изучаемых группах позволил выявить отличие частоты аллелей в выборке пробандов от контрольной группы. Среди пробандов носители аллеля D гена CCR5 встречались в 1,6 раз реже, чем в группе контроля: 12 (6,7 %) и 58 (11,0%) соответственно ($p = 0,091$; 95% ДИ 0,302-1,100).

Заключение

При исследовании распространенности генотипов и аллелей гена хемокинового рецептора CCR5 в кодирующей области у пробандов обнаружено снижение частоты гетерозиготного генотипа ID и редкое носительство аллеля D в сравнении с группой контроля. Носители гомозиготного генотипа DD встречались чаще среди родственников, чем в контрольной группе. Полученные данные о более низкой частоте встречаемости делеционного аллеля гена хемокинового рецептора CCR5 у больных БА по сравнению с популяционным контролем совпадают с литературными данными [23]. Они позволяют сделать вывод о том, что аллель D гена хемокинового рецептора CCR5 можно рассматривать протективным фактором в отношении развития БА.

В целом анализ литературных данных и приведенных нами собственных данных показывает, что возникновению БА во многих случаях может способствовать наследственная предрасположенность. Несомненно, что дальнейшие поиски генов-кандидатов БА остаются актуальными. Полученные данные об ассоциации аллеля D с низким риском формирования БА указывают на актуальность дальнейшего исследования связи полиморфизма CCR5 с предрасположенностью к БА.

Литература

1. Пузырев В.П. Молекулярные основы распространенных мультифакториальных заболева-

ний / В.П. Пузырев, В.А. Степанов, М.Б. Фрейдин // Геномика – медицине / Под ред. Иванова В.И., Киселева Л.Л. – М.: ИКЦ «Академкнига», 2005.

2. Пузырев В.П. Геномная медицина: подходы и достижения / В.П. Пузырев, С.А. Назаренко, О.Н. Одиноква, В.А. Степанов // Бюл. СО РАМН. – 2000. – 2: 107 – 112.

3. Петрова И.В. Ассоциация полиморфизма промоторной области генов NO-синтаз с развитием бронхиальной астмы / И.В. Петрова [и др.]. Пульмонология. – 2006. – 4: 52–55.

4. Пузырев В.П. Геномные исследования наследственной патологии и генетического разнообразия сибирских популяций / В.П. Пузырев, В.А. Степанов, С.А. Назаренко // Мол. биол. – 2004. – 38 (1): 129 – 138.

5. Дубаков А.В. Ассоциация полиморфизма генов IL-4 и IL-4RA с показателями вентиляционной функции легких и патогенетическими признаками atopической бронхиальной астмы в семьях / А.В. Дубаков [и др.] // Пульмонология. – 2004. – 4: 10–15.

6. Огородова Л.М. Генетические маркеры бронхиальной астмы у детей, больных atopическим дерматитом / Л.М. Огородова [и др.] // Пульмонология. – 2006. – 4: 37–40.

7. Cookson W.O.C. Genetics of asthma and allergic disease / W.O.C. Cookson, M.F. Moffatt // Hum. Mol. Genet. – 2000. – 9(16):2359–2364.

8. Combadiere C. Cloning and functional expression of CC CKR5, a human monocyte CC chemokine receptor selective for MIP-1(alpha), MIP-1(beta), and RANTES / C. Combadiere [et al.] // J. Leukoc Biol. – 1996. – 60(1): 147–52.

9. Samson M. Molecular cloning and functional expression of a new human CC-chemokine receptor gene / M. Samson [et al.] // Biochemistry. – 1996 19; 35(11): 3362–7.

10. Alkhatib G. [et al.] CC CKR5: a RANTES, MIP-1alpha, MIP-1beta receptor as a fusion cofactor

for macrophage-tropic HIV-1 / G. Alkhatib [et al.] // Science. – 1996 28;272(5270): 1955–8.

11. Dean M. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CKR5 structural gene M. Dean / [et al.] // Hemophilia Growth and Development Study, Multicenter AIDS Cohort Study, Multicenter Hemophilia Cohort Study, San Francisco City Cohort, ALIVE Study. Science. – 1996 27;273(5283): 1856–62.

12. Samson M. Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene / M. Samson [et al.] // Nature. – 1996 22; 382(6593): 722–5.

13. Martinson J.J. Global distribution of the CCR5 gene 32-basepair deletion / J.J. Martinson [et al.] // Nat Genet. – 1997. – 16(1): 100–3.

14. Лимборская С.А. Этногеомика и геногеография народов Восточной Европы / С.А. Лимборская, Э.К. Хуснутдинова, Е.В. Балановская. – М.: Наука. – 2002.

15. Максимов В.Н. Связь наследственной отягощенности и полиморфизма некоторых генов-кандидатов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их факторами риска в городской популяции Западной Сибири: Дис. ...д. мед. наук / В.Н. Максимов. – Новосибирск. – 2007.

16. Gonzalez P. Genetic variation at the chemokine receptors CCR5/CCR2 in myocardial infarction / P. Gonzalez // Genes Immun. – 2001;2(4):191–5.

17. Szalai C. Involvement of polymorphisms in the chemokine system in the susceptibility for coronary artery disease (CAD). Coincidence of elevated Lp(a) and MCP-1 -2518 G/G genotype in CAD patients / C. Szalai // Atherosclerosis. – 2001. – 158(1): 233–9.

18. Apostolakis S. Effects of polymorphisms in chemokine ligands and receptors on susceptibility to coronary artery disease / S. Apostolakis // Thromb Res. – 2006;8.

19. Орлова Ю.Ю. Полиморфизм гена хемоки-

нового рецептора CCR5 у больных рассеянным склерозом в Сибирском регионе / Ю.Ю. Орлова // Бюллетень сибирской медицины. – 2006. – 3: 98–104.

20. Севастьянова Н.В. Полиморфизм гена хемокинового рецептора CCR5 и его взаимосвязь с опухолевыми маркерами у больных раком легкого / Н.В. Севастьянова // Российский биотерапевтический журнал: Теоретический и научно-практический журнал. – 2004;2:39.

21. Логвиненко Н.И. Некоторые особенности этиологии, клиники, влияние генетических факторов на формирование воспаления (на модели современных пневмоний в Новосибирске): Дис. ...д-ра мед. наук / Н.И. Логвиненко. – Новосибирск, 2003.

22. Егорова Н.Е. Особенности полиморфизма некоторых макрофаг специфических генов у больных с тяжелой пневмонией в условиях Севера / Н.Е. Егорова, Н.И. Логвиненко, В.Н. Максимов // 17-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – СПб., 2007.

23. Васильева М.В. Генетические и иммунологические параллели у больных раком легкого и бронхиальной астмой: автореф. дис. ...канд. мед. наук / М.В. Васильева. – Томск, 2006.

24. Пузырев В.Н. Наследственность и болезни легких: учебное пособие / В.Н. Пузырев. Томск, 2007.

25. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). Пер. с англ. – М.: Атмосфера, 2002.

26. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). Пер. с англ. – М.: Атмосфера, 2006.

27. Yudin N.S. Distribution of CCR5-delta 32 gene deletion across the Russian part of Eurasia / N.S. Yudin [et al.] // Human Genetics. – 1998. – 102 (6): 695–698.

Н.В. Тарасенко, Е.И. Кондратьева

АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ КАНДИДАТОВ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА

УДК: 616.379-008.64-571.27

В статье приведены результаты поиска генов кандидатов сахарного диабета 1 типа и их взаимосвязи с показателями клеточного и гуморального иммунитета. Показано, что гены *NOS1* (C3392T), *NOS3* (C-691T, *VNTR*, C774T, G894T), *IL1B* (+3953), *IL1RA* (*VNTR*), *IL4RA* (A148G) ассоциированы с заболеванием, и его осложнениями. Найденные ассоциации генов кандидатов сахарного диабета 1 типа с показателями клеточного и гуморального иммунитета доказывают вовлеченность данных систем в развитие заболевания и его осложнений.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, гены-кандидаты, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, дети и подростки.

The results of candidate genes of type 1 diabetes search and their interaction with cellular and humoral immunity parameters are shown in this article. It is revealed, that *NOS1* (C3392T), *NOS3* (C-691T, *VNTR*, C774T, G894T), *IL1B* (+3953), *IL1RA* (*VNTR*), *IL4RA* (A148G) genes are associated with disease and its complications. These associations of candidate genes type 1 diabetes with parameters cellular and humoral immunity prove an involvement of the given systems into development of type 1 diabetes and its complications.

Keywords: type 1 diabetes, genes-candidates, cellular immunity, humoral immunity, children and teenagers.

Введение

В структуре эндокринных заболеваний сахарный диабет (СД) занимает лидирующее положение. Сахарный диабет 1 типа (СД1) – это аутоиммунное заболевание у генетически предрасположенных лиц, при котором длительно текущий хронический лимфоцитарный

инсулит приводит к деструкции инсулинпродуцирующих β -клеток островков Лангерганса с последующим развитием абсолютной инсулиновой недостаточности, приводящей к нарушению гомеостаза глюкозы и появлению клинических симптомов. Селективная органоспецифическая деструкция существенно не влияет на другие виды клеток островков Лангерганса (альфа, дельта и PP) [12]. Исследования в области эпидемиологических характеристик СД1 среди детей, проводившиеся в течение двух последних десятилетий, значительно расширили наше представление о данной проблеме. По данным International Diabetes Federation

в настоящее время в мире зарегистрировано 430.000 детей, больных диабетом. Прирост заболеваемости составляет 3% в год, ежегодно регистрируется около 65.000 новых случаев заболеваемости СД1 [8]. СД1 является многофакторным, полигенным заболеванием. Причиной СД1 не являются мутации отдельных генов, как в случае моногенных синдромов. Генетическая предрасположенность к СД1 определяется наследованием определенных аллелей обычных «здоровых» генов, которые называют этиологическими мутациями [7]. Обычно этиологические мутации широко распространены в популяции, однако каждая из мутаций

ТАРАСЕНКО Наталия Викторовна – к.м.н., м.н.с. НИИ медицинской генетики СО РАМН, e-mail: nataly.tarasenko@medgenetics.ru, natvt2003@mail.ru; **КОНДРАТЬЕВА Елена Ивановна** – д.м.н., зав. кафедрой ФПК и ППС ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, e-mail: elenafpk2003@mail.ru.