

6. Безболевая ишемия миокарда: патогенез, диагностика, лечение / А.Л. Верткин [и др.] // Кардиология. – 1989. – том 29. – № 4. – С. 118-122.

7. Гуревич М.А. Безболевая ишемия миокарда (вопросы патогенеза и лечения) / М.А. Гуревич // Consilium medicum. Электронный ресурс. Режим доступа: www.consilium medicum.com – 2007. – Т. 9. – № 11. – С. 13-17.

8. Донская А.А. Артериальная гипертония на Севере / А.А. Донская // Якутский медицинский журнал. – 2008. – № 1 – С. 54-66.

9. Диагностика и лечение стабильной стенокардии: Российские рекомендации ВНОК // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Прил. к журналу. – 2008. – № 7(6). – С. 40.

10. Жаров Е.И. Безболевая ишемия миокарда у больных сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца / Е.И. Жаров, Ю.Н. Казанков, Д.И. Лагуткин // Кардиология. – 1993. – № 8. – С. 73-77.

11. Иванов К.И. Клинико-эпидемиологическая ситуация сердечно-сосудистых заболеваний в

Республике Саха (Якутия): автореф. дис. докт. мед. наук. / К.И. Иванов – М., 2006. – С. 48.

12. Распространенность артериальной гипертонии в Республике Саха (Якутия) / И.В. Корнильева [и др.] // Артериальная гипертония. – 2003. – Т. 9, № 5. – С. 182-184.

13. Петров Р.А. Сердечно-сосудистая патология в Якутии: клинико-эпидемиологическое и морфометрическое исследование / Р.А. Петров, В.П. Алексеев, А.И. Соломатин – Новосибирск: Редакционно-полиграфическое объединение СО ВАСХНИЛ, 1982. – 153 с.

14. Петрова И.Р. Клинические и генетические особенности гипертонической болезни в якутской популяции: автореф. дис. канд. мед. наук / И.Р. Петрова. – М., 2004. – С. 24.

15. Пшеницин А.И. "Немая" ишемия миокарда у больных артериальной гипертонией и влияние на нее антигипертензивных препаратов / А.И. Пшеницин, М.Н. Готов, Н.А. Мазур. // Российский медицинский журнал. – 1997. – Т. 5. – № 9. С.

16. Романова А.Н. Особенности коронаросклероза и основные факторы риска у мужчин с ИБС / А.Н. Романова, М.И. Воевода // Вестник Новосибирского Государственного университета. – 2006. – № 3. – С. 22-25.

17. Оценка эластических свойств артериальной стенки у больных артериальной гипертонией молодого возраста / Г.И. Сторожаков [и др.] // Consilium Medicum. Электронный ресурс. Режим доступа: www.consilium medicum.com.

18. Тарабукина Л.В. Безболевая ишемия миокарда в постинфарктном периоде у мужчин Якутии: автореф. дис. канд. мед. наук / Л.В. Тарабукина. – Новосибирск – 2000. – С. 24.

19. Echographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. / R.B. Devereux [et al.] // Am. J. Cardiol. – 1986. – № 57. – С. 450-458.

20. Kannel W., Unrecognized myocardial infarction and hypertension: the Framingham study. / W. Kannel, A. Dannenberg, R. Abbott // JAMA – 1985. – № 245. – С. 581-585.

Н.А.Соловьева, Л.Е.Николаева, Н.Р. Максимова

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА В2-АДРЕНОРЕЦЕПТОРА С АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ЯКУТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

УДК 575.577.2.616.2

Представлены результаты анализа ассоциации полиморфного варианта A46G гена В2-адренорецептора (*ADRB2*) с atopической бронхиальной астмой (БА). Исследование проведено в группе из 86 неродственных больных atopической БА, якутов по этнической принадлежности, и 195 здоровых неродственных якутов. Ассоциация замены 46A>G гена *ADRB2* с atopической БА в якутской популяции не установлена.

Ключевые слова: гены, В2-адренорецептор, atopическая бронхиальная астма, якуты.

Results of the analysis of polymorphic variant A46G association of gene B2-adrenoreceptor (*ADRB2*) with atopical bronchial asthma (BA) are presented. Research is lead in group of 86 unrelated patients with atopical BA, Yakuts by ethnicity, and 195 healthy unrelated Yakuts. The association of replacement 46A> G gene *ADRB2* with atopical BA in the Yakut population is not established.

Keywords: genes, B2- adrenoreceptor, atopical bronchial asthma, Yakuts.

Введение

В настоящее время отмечается рост не только распространенности бронхиальной астмы (БА) среди детского населения, но и увеличение тяжелых форм ее течения. Дети с тяжелой формой данной патологии составляют группу риска по неблагоприятному исходу.

К одним из предрасполагающих генетических факторов БА относится полиморфизм гена В2-адренорецептора (*ADRB2*) [7], так как именно через него реализуется механизм расслабления бронхов. Кроме расслабления бронхов активация *ADRB2* вызывает улучшение мукоцилиарного клиренса, увеличивает образование сурфактанта альвеолоцитами, препятствует выделению медиаторов воспаления тучными клетками, базофилами и лимфоцитами [8].

На сегодняшний день известно, что нормальное функционирование рецептора во многом зависит от структуры его аминокислотной последовательности. Так, например, в ряде

исследований замена Arg на Gly в 16-й аминокислотной позиции β2-адренорецептора (β2-AP) вызывает снижение активности *ADRB2* после контакта с β-агонистами [5], увеличивает почти в 2 раза степень агонистзависимой деградации рецепторов [2] и усугубляет симптомы БА [3].

Целью данного исследования было определение ассоциации полиморфизма гена *ADRB2* с atopической БА у детей в якутской популяции.

Материалы и методы

Материалом исследования была кровь больных atopической БА (n=86) в возрасте 6-15 лет (9,83±3,284). Пациентам проведено комплексное клинико-функциональное обследование. Диагноз БА установлен на основании критериев, изложенных в национальных согласительных документах [1]. В группу сравнения вошло 195 детей в возрасте от 9 до 18 лет (17,83±9,106), не имеющих БА в анамнезе. Группа больных БА и клинически здоровых лиц состояла из якутов, проживающих на территории Республики Саха (Якутия). Протокол исследования утвержден локальным комитетом по биомедицинской этике при ЯНЦ КМП СО РАМН.

Молекулярно-генетическое исследование

проведено на базе отдела молекулярной генетики ЯНЦ КМП СО РАМН. Молекулярно-генетический анализ включал исследование полиморфизма A46G гена *ADRB2*. Генотипирование индивидов осуществляли путем анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) продуктов ПЦР-амплификации специфических участков генома. Для генотипирования использовали образцы ДНК, выделенные из цельной венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции [9]. Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 6.0 for Windows. Сравнение частот аллелей и генотипов проводили с помощью двустороннего точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты и обсуждение

Участию полиморфизма 46 нуклеотида гена *ADRB2* в патогенезе atopической БА придается большое значение, так как в исследованиях *in vitro* установлено снижение активности Gly16-формы рецептора (соответствующего аллелю 46G гена *ADRB2*), после воздействия β-агонистами, что может приводить к отягощению патологического процесса [5]. Одни клини-

СОЛОВЬЕВА Наталья Алексеевна – м.н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН, sonata608@yandex.ru; **НИКОЛАЕВА Лена Егоровна** - зав. отделением РБ №1 НЦМ РС(Я); **МАКСИМОВА Надежда Романовна** – к.м.н., гл.н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН.

Распределение генотипов и частот аллелей в исследуемых группах по полиморфным маркерам гена ADRB2

Номер нуклеотида в ДНК от начала кодирующей части гена ADRB2	Тип нуклеотида в ДНК от начала кодирующей части гена ADRB2	Номер замещающей аминокислоты в белке β2-AP	Генотипы	БА, абс.(%) (n=103)	Здоровые, абс.(%) (n=223)	<i>p</i>
46	A	16	AA	12 (14)	32 (16,4)	<i>p</i> *0,819
	AG		43 (50)	91 (46,7)		
	G		GG	31 (36)	73 (36,9)	**0,970
			G	72%	74,8%	

Достигнутый уровень значимости при сравнении распределения генотипов (*) и частоты аллелей (**) с показателями группы контроля (двусторонний точный тест Фишера). n – численность выборки.

ческие исследования подтверждают ассоциацию Gly16-формы β 2-AP с atopической БА [4], другие опровергают наличие этой связи [4,6]. По результатам проведенного нами исследования статистически достоверные различия по частоте распространенности замены 46A>G между группой контроля и группой больных atopической БА установить не выявлены (таблица).

Таким образом, в результате проведенного нами исследования ассоциация замены 46A>G гена ADRB2 с atopической БА в якутской популяции не установлена.

Литература

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Диагностика, лечение и профилактика». – М., 2004.

2. Amino-terminal polymorphisms of the human beta 2-adrenergic receptor impart distinct agonist-promoted regulatory properties / S.A. Green [et al.] // Biochemistry. – 1994. – Vol. 33. – P.9414-9423.

3. Association of beta2-adrenergic receptor polymorphisms with severe asthma / J.W. Holloway [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2000. – Vol.30. – P.1097-1200.

4. Association of glutamine 27 polymorphism of beta 2 adrenoceptor with reported childhood asthma: population based study / E. Hopes [et al.] // BMJ. – 1998. – Vol. 316. – P.664.

5. Influence of beta 2-adrenergic receptor genotypes on signal transduction in human airway smooth muscle cells / S.A. Green [et al.] // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. – 1995. – Vol.13.-P.25-33.

6. Genome-wide search for asthma susceptibility loci in a founder population. The Collaborative Study on the Genetics of Asthma / C. Ober [et al.] // Hum. Mol. Genet. – 1998. – Vol.7. – P.1393-98.

7. Genetic susceptibility to asthma; bronchial hyperresponsiveness coinherit with a major gene for atopy / D.S. Postma [et al.] // New Eng. J. Med. – 1995.-Vol.333.-P.894-900.

8. Linden M. The effects of β 2-adrenoreceptor agonist and a corticosteroid, budesonide, on the secretion of inflammatory mediators from monocytes / M. Linden // Br.J.Pharmacol.-1992.-Vol.107.-P.156-60.

9. Mathew C.C. The isolation of high molecular weight eukaryotic DNA / C.C. Mathew; Ed. Walker J.M.Y.// Methods in Molecular Biology. – L.: Human Press.-1984.-V.2.-P.31-34.

Ф.Г. Иванова, П.М. Иванов

ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ СТАНДАРТНЫХ СХЕМ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО

УДК 616-036.22; 616/618; 61:575

Проведено исследование 40 больных мелкоклеточным раком легкого (20 пациентов в ЯРОД, 20 – РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН), которые получили курсы химиотерапии доцетаксел (таксотер) 75 мг/м² 1 день, цисплатин 75 мг/м² 1 день с повторением циклов каждые 3 недели.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что химиотерапия доцетаксел+цисплатин является эффективным методом лечения мелкоклеточного рака легкого. Выявлена более выраженная токсичность в якутской группе, в этой связи целесообразным представляется продолжение поиска новых путей решения данной проблемы.

Ключевые слова: мелкоклеточный рак легкого, химиотерапия, эффективность, токсичность.

40 patients with small-cell lung cancer were under research (20 patients in YROH, 20 – RONC after N.N. Blohin of Russian Academy of Medical Science) which have received chemotherapy courses by docetaxel (taxoter) 75 mg/m² once a day, cisplatin 75 mg/m² once a day with recurrence of cycles each 3 weeks.

Results of research testify that the chemotherapy docetaxel + cisplatin is an effective method of small-cell lung cancer treatment. More expressed toxicity in the Yakut group is revealed, in this connection expedient continuation of search of new ways of the decision of the given problem is represented.

Keywords: small-cell lung cancer, chemotherapy, efficiency, toxicity.

Наиболее распространенной формой злокачественных новообразований является рак легкого. Ежегодно в мире регистрируется 1,04 млн. новых случаев (12,8% от всех вновь выявленных заболеваний) и 921 тыс. смертей (17,8%) от общего числа злокачественных новообразований) [1,2].

Число вновь выявленных больных раком легкого в РС(Я) за 1995-2005 гг. снизилось на 13,6 %. Заболеваемость раком легкого в 2005 г. составила 31,5, в 1996 г. – 37,3 на 100000 населения. Отмечается дальнейшее, хотя и незна-

чительное, снижение заболеваемости раком легкого. Максимальные показатели заболеваемости приходятся на возрастные группы 65-74 лет у мужчин и 70 лет и старше - у женщин [8].

Около двух третей больных РЛ уже при первом обращении к врачу имеют признаки метастазирования. Общие результаты лечения больных РЛ нельзя считать удовлетворительными. Однако в результате интенсивной разработки методов лечения РЛ выживаемость больных, получающих современную терапию, увеличилась в несколько раз по сравнению с нелечеными больными. Без лечения РЛ приводит к смерти в течение 2-4 мес. с момента установления диагноза [5].

Хирургическое лечение возможно только на ранних стадиях РЛ: при первичной опухоли T1-2 без регионарных метастазов либо с поражением

бронхопульмональных лимфатических узлов (N1-2). Однако одно хирургическое лечение или сочетание операции с облучением не обеспечивают удовлетворительных отдаленных результатов. Статистически достоверное увеличение продолжительности жизни достигается только при использовании комбинированной химиотерапии [6].

Медиана продолжительности жизни больных с локализованным РЛ при использовании комбинаций химиотерапии и лучевой терапии в оптимальном режиме составляет 16-24 мес., при 5-летней выживаемости 5-10% [9-13]. У больных распространенным РЛ медиана продолжительности жизни может составлять 8-12 мес., но длительная безрецидивная выживаемость достигается исключительно редко.

Ответ на индукционную терапию позволяет прогнозировать результаты

ИВАНОВА Феодосия Гаврильевна – к.м.н., зав. химиотерапевтич. отделением ГУ ЯРОД, гл. внештат. онколог МЗ РС(Я), зав. лаб. ЯНЦ КМП СО РАМН, feodossiaiv@inbox.ru; **ИВАНОВ Петр Михайлович** – д.м.н., проф., зав. курсом онкологии МИ ЯГУ, зав. лаб. ЯНЦ КМП СО РАМН.