

- О. В. Дрокина, И. В. Друк [и др.] // Лечащий врач. – 2014. – № 8. – С. 70–74.
7. Рецидивирующий и перемежающийся первичный спонтанный пневмоторакс у пациентов с дисплазией

соединительной ткани / М. В. Вершинина, Г. И. Не-чаева, Л. М. Гринберг [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 5. – С. 15–19.

References

1. Viktorova I. A., Nechaeva G. I., Konev V. P., Victorov S. I., Kiseleva D. S. *Rossijskie medicinskie vesti. – Russian medical lead.* 2009;XIV(1):76-86.
2. Vein A. M. Vegetativnye rasstroystva: klinika, diagnostika, lecheniye. M.: ООО «Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo»; 2003. 752 p.
3. Kadurina T. I., Gorbunova V. N. Displaziya soyedinitelnoy tkani. Rukovodstvo dlya vrachev. SPb: «Elbi-SPb»; 2009.
4. Vershinina M. V., Nechaeva G. I., Greenberg L. M., Khomenya A. A., Govorova S. E. *Pulmonologiya. – Pulmonology.* 2013;6:21-27.
5. Nechaeva G. I., Viktorova I. A. Displaziya soyedinitelnoy tkani: terminologiya, diagnostika, taktika vedeniya patsiyentov. Omsk; 2007. 188 p.
6. Nechaeva G. I., Drokina O. V., Druk I. V., Vershinina M. V., Lyaliukova E. A., Kolmenkova I. V. *Lechashhij vrach. – Attending Doctor.* 2014;8:70-74.
7. Vershinina M. V., Nechaeva G. I., Greenberg L. M., Govorova S. E., Gershevich V. M., Neretin A. V. *Tuberkulez i bolezni legkix. – Tuberculosis and Lung Disease.* 2012;5:15-19.

© Коллектив авторов, 2015
УДК 616.15-007.17:611-018.74
DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2015.10007>
ISSN – 2073-8137

МОЛЕКУЛЫ АДГЕЗИИ: ВКЛАД В ФОРМИРОВАНИЕ ДИСПЛАСТИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА

А. В. ЯГОДА¹, Л. Н. ГЛАДКИХ², Н. Н. ГЛАДКИХ¹

¹ Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

² Городская поликлиника № 1, Ставрополь, Россия

ADHESION MOLECULES: CONTRIBUTION TO FORMATION OF DYSPLASTIC PHENOTYPE

YAGODA A. V.¹, GLADKIKH L. N.², GLADKIKH N. N.¹

¹ Stavropol State Medical University, Russia

² City Polyclinic № 1, Stavropol, Russia

Определена взаимосвязь плазменной концентрации E-, L-, P-селектинов, молекул адгезии 1 типа: межклеточной (ICAM-1), тромбоцитарно-эндотелиальной (PECAM-1), сосудистой (VCAM-1) с особенностями фенотипа у 102 пациентов (79 мужчин и 23 женщин, средний возраст 21,9±4,4 лет) с дисплазией соединительной ткани (ДСТ). У 88 больных верифицирован синдром пролапса митрального клапана (ПМК), у 2 – доброкачественная гипермобильность суставов, у 3 – неклассифицируемый фенотип и у 9 – повышенная диспластическая стигматизация. Степень системного вовлечения соединительной ткани составила 2,0 [1,0–3,0] балла. У пациентов с ДСТ выявлены нарушения процессов межклеточного взаимодействия в виде увеличенных плазменных уровней E-селектина, ICAM-1, VCAM-1 и сниженного – PECAM-1. Максимальные секреции E-селектина и VCAM-1 определялись в случаях классифицируемости диспластического синдрома/фенотипа; E-селектина, ICAM-1 и VCAM-1 – при гемодинамически значимом ПМК; ICAM-1 – при множественных кардиальных аномалиях. Внешние и висцеральные диспластические признаки могут быть использованы в качестве скрининг-стратификации дисбаланса адгезивных молекул для выявления субклинической эндотелиальной дисфункции и формирования групп риска сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: молекулы адгезии, соединительная ткань, дисплазия, фенотип

Interrelation between the plasma levels of selectins (E, L, P), intercellular (ICAM-1), platelet-endothelial (PECAM-1), and vascular (VCAM-1) cell adhesion molecules and peculiar features of phenotype was determined in 102 patients (79 men and 23 women, aged 21.9±4.4 years) with signs of connective tissue dysplasia (CTD). Mitral valve prolapse syndrome was revealed in 88 patients, benign hypermobility of joints – in 2, unclassified phenotype – in 3, and increased dysplastic stigmatization – in 9 patients. The score of systemic involvement of connective tissue was 2.0 [1.0-3.0] points. The patients with CTD were

characterized by increased E-selectin, ICAM-1, VCAM-1, and decreased PECAM-1. Maximal concentrations of E-selectin and VCAM-1 were determined in cases of classified syndrome/phenotype; E-selectin, ICAM-1, and VCAM-1 – in hemodynamic mitral valve prolapse; ICAM-1 – in patients with great number of minor heart anomalies. External and visceral dysplastic signs could be used as screening-stratification factors of disbalance of adhesion molecules. Disorders of intercellular connection may be used for revealed subclinical endothelial dysfunction and formed groups of cardiovascular complications.

Key words: adhesion molecules, connective tissue, dysplasia, phenotype

Повсеместное присутствие в организме соединительной ткани делает понятным разнообразие проявлений, связанных с её дефектами. В многочисленных исследованиях показано, что диспластический фенотип формируют: астенический тип конституции, долихостеномелия, деформации позвоночника и грудной клетки, арахнодактилия, гипермобильность суставов, плоскостопие, пролапс митрального клапана, миопия, нефроптоз и др. [2, 4, 5, 7, 9, 14]. Указанные признаки характерны как для моногенных наследственных заболеваний (синдромы Марфана, Элерса – Данло, гипермобильности суставов и др.), так и для синдрома пролапса митрального клапана (ПМК), ряда диспластических фенотипов (марфано- и элерсоподобного, марфаноидной внешности, доброкачественной гипермобильности суставов, неклассифицируемого). Последние определяются термином «дисплазия соединительной ткани» (ДСТ), под которым понимают нарушения соединительной ткани полигенно-мультифакториальной природы, объединённые в фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков [8].

Поскольку системный дефект соединительной ткани проявляется не только внешними и/или внутренними аномалиями развития, но и нарушениями синтеза и распада белков экстрацеллюлярного матрикса, дисрегуляцией клеточных взаимодействий, в формировании диспластического фенотипа вполне ожидаема роль клеточных регуляторов. В ряде исследований подтверждена возможность участия цитокинов (фактора некроза опухоли α , интерферона- γ , трансформирующих факторов роста $\beta 1$ и $\beta 2$, основного фактора роста фибробластов) в формировании скелетных и кардиальных дисплазий [3, 4, 11, 16]. Значение молекул адгезии, представленных селектинами, интегринами, иммуноглобулинами (молекул адгезии 1 типа: межклеточной – ICAM-1, тромбоцитарно-эндотелиальной – PECAM-1, сосудистой – VCAM-1) и контролирующих морфогенез, эмбриональное развитие, формирование и деградацию внеклеточного матрикса, дифференцировку стволовых клеток, эндотелиальную функцию, иммунный ответ, – в становлении диспластического фенотипа практически не изучено [18]. Между тем имеются данные об увеличении экспрессии субъединиц интегрин в межпозвоночных дисках с грыжеобразованием [20]. Доказано участие E-селектина и ICAM-1 в развитии возникающих на фоне брон-

хопульмональной дисплазии воспалительных заболеваний [17].

Следует отметить, что знания о конкретных молекулярных механизмах патологии в конечном счёте оказываются ключевыми в определении тактики ведения больных. И если для редко встречающихся моногенных форм наследственных нарушений соединительной ткани рекомендации разработаны, то для диспластических синдромов и фенотипов, не удовлетворяющих критериям моногенных заболеваний, алгоритмы диагностики и лечения нуждаются в совершенствовании. Изучение патогенетической роли молекул адгезии при ДСТ позволит не только уточнить механизмы развития соединительно-тканых нарушений, установить их взаимосвязь с клиническими проявлениями, но и обосновать предпосылки к формированию ассоциированной патологии, а возможно, и новые критерии формирования групп диспансерного наблюдения.

Целью исследования явилось определение взаимосвязи плазменной концентрации E-, L-, P-селектинов, ICAM-1, PECAM-1, VCAM-1 и фенотипа больных с дисплазией соединительной ткани.

Материал и методы. Обследовано 102 пациента (79 мужчин и 23 женщины, средний возраст $21,9 \pm 4,4$ лет) с клиническими признаками ДСТ. Критерии включения: наличие внешних и/или висцеральных признаков ДСТ; мужчины и женщины в возрасте от 18 до 35 лет; информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: моногенные наследственные синдромы (Марфана, Элерса – Данло, Романо – Уорда и др.); другая сердечно-сосудистая патология (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, некоронарогенные заболевания миокарда, пороки сердца, инфекционный эндокардит и др.); диффузные болезни соединительной ткани; острые и хронические в периоде обострения заболевания внутренних органов; эндокринная патология; беременность и послеродовый период; злокачественные заболевания. Пациенты отрицали злоупотребление алкоголем, приём наркотических веществ. Курение (1–2 сигарет/день в течение 3–4 лет) отметили 8 (7,8 %) пациентов.

Среди внешних маркёров ДСТ у обследуемых преобладали сколиотическая деформация грудного отдела позвоночника (42,2 %), продольное плоскостопие (32,4 %), нарушение роста и скученность зубов (27,5 %), арахнодактилия (21,6 %), долихостеномелия (20,6 %). Раз-

личные сердечные аномалии были диагностированы у всех обследуемых и встречались как одиночные варианты (10,8 %) и как сочетания по 2–4 (89,2 %). Наиболее частыми были аномально расположенные хорды (93,1 %) и ПМК (89,2 %). На основании фенотипического анализа верифицированы диспластические синдромы и фенотипы: у 88 (86,3 %) пациентов – синдром ПМК, у 2 (1,9 %) – доброкачественная гипермобильность суставов, у 3 (2,9 %) – неклассифицируемый фенотип и у 9 (8,8 %) – повышенная диспластическая стигматизация, в том числе висцеральная. Системное вовлечение соединительной ткани определялось у 99 (97,1 %) пациентов. В среднем степень системного вовлечения соединительной ткани составила 2,0 [1,0–3,0] балла.

Контрольную группу сформировали 10 здоровых людей (7 мужчин, 3 женщины, средний возраст 22,5±2,9 лет) без признаков ДСТ.

Методом иммуноферментного анализа были определены плазменные концентрации L-, E-, P-селектинов, ICAM-1, PECAM-1 и VCAM-1 («Bender MedSystems GmbH», Австрия).

Статистические расчёты проводились с помощью программ «Biostat 4.0» и «AtteStat 10.5.1». Результаты представлены в виде медианы (Me) с межквартильным размахом: 25-й и 75-й перцентили. Поскольку распределение показателей молекул адгезии отличалось от нормального, использовались критерии Манна – Уитни (U) (при сравнении изменений между двумя группами), Крускала – Уоллиса (H) (для выявления различий в совокупности трёх и более групп) и Данна (Q') (при сравнении изменений между тремя и более группами). Для выявления связей вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмана (r_s). Различия показателей считались достоверными при $p < 0,05$. Для нахождения дифференциальной границы между исследуемыми величинами в независимых выборках и сопоставления диагностической ценности показателей применялся ROC-анализ. Показатель информативности диагностического теста получали путём определения площади (S) под ROC-кривой. Прогностическая ценность присутствовала при площади выше 0,5.

Результаты и обсуждение.

В таблице 1 показано, что у пациентов с ДСТ плазменное содержание E-селектина, ICAM-1 и VCAM-1 было значительно выше, а PECAM-1, наоборот, ниже, чем у здоровых людей. Уровни L- и P-селектинов не имели достоверных различий с контролем. Выявленные отклонения в концентрациях циркулирующих адгезивных молекул предполагают их участие в патогенезе ДСТ.

Таблица 1

Концентрация молекул адгезии в плазме (нг/мл) у пациентов с ДСТ и здоровых людей (Me [P₂₅-P₇₅])

Показатель	Пациенты с ДСТ (n=102)	Здоровые (n=10)	U	p
E-селектин	42,3 [32,8–55,1]	36,8 [25,7–37,9]	753,5	0,006
L-селектин	5000,0 [4460,0–5100,0]	4560,0 [3495,0–5200,0]	531,5	0,413
P-селектин	110,4 [79,8–147,9]	110,5 [93,4–151,9]	550,0	0,341
ICAM-1	655,0 [543,8–848,4]	572,9 [570,0–605,9]	692,0	0,031
PECAM-1	50,5 [40,2–64,6]	56,7 [55,8–66,3]	822,5	0,043
VCAM-1	925,0 [690,0–1189,6]	535,0 [382,5–645,0]	678,0	0,001

Представляла интерес сравнительная оценка плазменных показателей молекул адгезии в зависимости от характера диспластического фенотипа. Пациенты с ДСТ были разделены на две группы: 1-я (n=93) – с систематизированными в конкретный синдром или фенотип признаками (синдром ПМК, доброкачественная гипермобильность суставов, неклассифицируемый фенотип) и 2-я (n=9) – с недиагностическими заключениями о нарушении соединительной ткани (повышенная диспластическая стигматизация и повышенная, преимущественно висцеральная, диспластическая стигматизация). Выявлено увеличение концентрации E-селектина и VCAM-1 у больных ДСТ с классифицируемыми синдромами и фенотипами. У пациентов с повышенной диспластической стигматизацией плазменное содержание изучаемых молекул адгезии существенно от нормы не отличалось за исключением тенденции к повышению уровня VCAM-1 (табл. 2). Следовательно, факт выявления классифицируемого синдрома/фенотипа может быть использован для скрининг-стратификации пациентов с ДСТ в отношении гиперпродукции E-селектина и VCAM-1.

Таблица 2

Концентрация молекул адгезии в плазме (нг/мл) у пациентов с ДСТ в зависимости от диспластического фенотипа (Me [P₂₅-P₇₅])

Показатель	Все пациенты с ДСТ (n=102)		Здоровые (n=10)	H	p
	с диспластическим синдромом/фенотипом (n=93)	с повышенной диспластической стигматизацией (n=9)			
E-селектин	42,7 [33,0–55,5] *	38,0 [33,3–44,5]	36,8 [25,7–37,9]	7,228	0,027
L-селектин	5000,0 [4460,0–5100,0]	5000,0 [4080,0–5100,0]	4560,0 [3495,0–5200,0]	0,115	0,944
P-селектин	111,8 [82,0–148,7]	94,2 [73,8–142,7]	110,5 [93,4–151,9]	0,700	0,705
ICAM-1	669,1 [558,2–848,6]	573,3 [532,1–761,6]	572,9 [570,0–605,9]	4,526	0,104
PECAM-1	50,2 [40,9–64,8]	51,3 [37,2–61,1]	56,7 [55,8–66,3]	2,946	0,229
VCAM-1	925,0 [705,0–1204,0]*	920,0 [655,0–1150,0]	535,0 [382,5–645,0]	10,494	0,005

* $p < 0,05$ в сравнении со здоровыми (критерий Q').

Не было установлено зависимости между содержанием E-, L-, P-селектинов, ICAM-1, PECAM-1, VCAM-1 и балльной оценкой системного вовлечения соединительной ткани ($r_s = +0,12, +0,03, +0,09, -0,12, +0,14, +0,11$ соответственно; $p > 0,05$). Данный результат можно объяснить доминированием (86,3 % случаев) в нашем исследовании синдрома ПМК с системным вовлечением соединительной ткани всего лишь в 2 [1,0–3,0] балла. При этом патологическое изменение грудной клетки, позвоночника, стоп в большинстве случаев соответствовало I степени. Кроме того, высказано мнение, что представленная в списке признаков для балльной оценки костная система не позволяет учитывать степень вовлечения в патологический процесс соединительной ткани сердца [6].

В связи с доминированием в нашем исследовании синдрома ПМК представляло интерес сопоставление показателей молекул адгезии в зависимости от гемодинамической значимости пролапса. Анализ был проведен в двух группах: 1-я (n=50) – ПМК с митральной регургитацией II степени и 2-я (n=41) – ПМК с митральной регургитацией I степени (табл. 3). Максимальный уровень ICAM-1, наряду с повышенной активацией VCAM-1 и E-селектина, при ПМК с митральной регургитацией II степени можно объяснить более высокой гемодинамической нагрузкой. Ранее уже указывалось на наличие связи у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца гиперсекреции ICAM-1 и VCAM-1 с гемодинамическими изменениями в большей степени, чем с воспалительной активностью [15].

судистая стенка» при доминировании гипоагрегационных сдвигов [4, 7, 13]. Характерно, что у больных с более выраженной митральной регургитацией снижение PECAM-1 не наблюдалось, что, возможно, свидетельствует о начальном отклонении соотношения «тромбоцит – сосудистая стенка» в сторону гиперагрегации. PECAM-1, как известно, способен трансмембранно осуществлять передачу сигнала межклеточного взаимодействия, приводящего к тромбозу, а большинство случаев тромбозомболических осложнений первичного ПМК зафиксировано именно у больных со значительной митральной регургитацией, при которой установлено повышение уровня тромбоксана и/или его соотношения с простаглиндином [1, 4, 12].

В 15–40 % случаев митрального пролапса происходит прогрессирование регургитации и трансформация бессимптомного ПМК в гемодинамически значимый, причины которого неизвестны [2]. В этой связи обращает внимание наличие повышенной экспрессии VCAM-1 даже в группе ПМК с митральной регургитацией I степени, свидетельствующей о дисфункциональном статусе сосудистого эндотелия у этих пациентов, что может рассматриваться как один из факторов прогрессирования митральной регургитации и требует динамической оценки регургитирующего потока. В этом контексте тенденция к снижению PECAM-1 при ПМК с незначительной митральной регургитацией может отражать прогностическую роль молекулы в отношении развития внутрисосудистых осложнений (тромбозов) и служить индикатором адаптационных реакций.

Таблица 3

Концентрация молекул адгезии в плазме (нг/мл) у пациентов с ПМК в зависимости от тяжести митральной регургитации (Ме [P₂₅-P₇₅])

Показатель	Пациенты с ПМК (n=91) и митральной регургитацией		Здоровые (n=10)	H	p
	II степени (n=50)	I степени (n=41)			
E-селектин	43,3 [36,1–54,9]*	42,7 [32,0–54,6]	36,8 [25,7–37,9]	7,059	0,029
L-селектин	5000,0 [4355,0–5100,0]	5000,0 [4580,0–5060,0]	4560,0 [3495,0–5200,0]	0,040	0,980
P-селектин	110,8 [78,9–149,6]	114,8 [85,7–143,9]	110,5 [93,4–151,9]	0,211	0,900
ICAM-1	695,5 [594,6–916,1]	635,8 [357,9–755,8]	572,9 [570,0–605,9]	7,044	0,030
PECAM-1	52,1 [43,6–62,1]	46,5 [37,2–66,6]	56,7 [55,8–66,3]	4,671	0,097
VCAM-1	910,0 [705,0–1413,8]*	985,0 [734,5–1194,5]*	535,0 [382,5–645,0]	10,625	0,005

* $p < 0,05$ в сравнении со здоровыми (критерий Q').

Следует отметить, что высокое содержание E-селектина, ICAM-1 и VCAM-1 у больных ДСТ отражает в том числе процесс активации эндотелия, а низкий уровень PECAM-1, по-видимому, обусловлен генетически предопределёнными изменениями взаимосвязи «тромбоцит – со-

полученные результаты патогенетически обосновывают использование митральной регургитации I степени у пациентов с ПМК в качестве «малого» фактора риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а регургитации II степени и выше – как «большого» [19].

Корреляционный анализ между молекулами адгезии и количеством сопутствующих ПМК малых аномалий сердца (МАС) показал, что величины E-, L-, P-селектинов, PECAM-1 и VCAM-1 не были взаимосвязаны с количеством сердечных аномалий ($r_s = -0,16, -0,08, -0,09, -0,10, -0,08$ соответственно; $p > 0,05$). Однако установлена прямая зависимость между количеством МАС и уровнем ICAM-1 ($r_s = +0,19, p = 0,007$). Прогностическая значимость в отношении повышенного плазменного уровня ICAM-1 при ПМК, по данным ROC-анализа, выявлена для двух и более малых аномалий сердца (чувствительность 40,7 %, специфичность 77,4 %, $S = 0,632$; CI 95 %: 0,515–0,749).

Ю. В. Оди́нец и соавт. [10] высказали мнение о существовании выраженных отклонений показателей обмена веществ соединительной ткани при сочетанных МАС. В пользу представления о более значительных изменениях экстрацеллюлярного матрикса сердца в случаях множественных кардиальных аномалий свидетельствуют и данные о возможности развития кардиомиопатии у этих больных [6]. В этих условиях повышение ICAM-1, выявленное нами при сопутствующих ПМК двух и более малых аномалиях сердца, может быть соотнесено с риском развития вторичной кардиомиопатии, вызванной дисфункцией соединительной ткани.

Таким образом, анализ экспрессии молекул адгезии у молодых пациентов с ДСТ позволил не только установить нарушения в клеточной регуляции соединительнотканного гомеостаза, но и определить особенности дисбаланса адгезивных молекул в зависимости от характера диспластического фенотипа, что открывает новые возможности в разработке диагностических и прогностических алгоритмов.

Сведения об авторах:

Ягода Александр Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии СтГМУ;
тел.: (8652)295309; e-mail: alexander.yagoda@gmail.com

Гладких Любовь Николаевна, заочный аспирант кафедры госпитальной терапии СтГМУ, заведующая I терапевтическим отделением ГБУЗ СК «Городская клиническая поликлиника № 1» г. Ставрополя;
тел.: 89034120951; e-mail: ngladkih@mail.ru

Гладких Наталья Николаевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии СтГМУ;
тел.: (8652)295309; e-mail: ngladkih74@yandex.ru

Литература

1. Акимцева, Е. А. Маркеры эндотелиальной дисфункции как предикторы развития ретромбозов коронарных стентов / Е. А. Акимцева, Е. Ф. Котовщикова // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 8. – С. 271–273.
2. Бельгов, А. Ю. Соединительнотканная дисплазия сердечно-сосудистой системы / А. Ю. Бельгов. – СПб., 2003. – 48 с.
3. Вторушина, В. В. Иммуные аспекты формирования малых аномалий развития сердца : автореф. ... канд. мед. наук / Вторушина В. В. – М., 2006. – 23 с.
4. Гладких, Н. Н. Пролапс митрального клапана: клинико-патогенетический анализ с позиции дисплазии соединительной ткани : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Гладких Н. Н. – Ставрополь, 2009. – 40 с.
5. Земцовский, Э. В. Пролапс митрального клапана / Э. В. Земцовский. – СПб. : Общество «Знание» Санкт-Петербурга и Ленинградской области, 2010. – 160 с.
6. Земцовский, Э. В. Системное вовлечение соединительной ткани и вовлечение соединительной ткани сердца как важная характеристика первичного пролапса митрального клапана / Э. В. Земцовский, Э. Г. Малев, С. В. Реева // *Рос. кард. журн.* – 2014. – № 9. – С. 54–60.
7. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова. – СПб. : Элби-СПб, 2009. – 704 с.
8. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (I пересмотр) // *Рос. кардиол. журн.* – 2013. – № 1 (Прил. 1). – 32 с.
9. Нечаева, Г. И. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов / Г. И. Нечаева, И. А. Викторова. – Омск : Типография БЛАНКОМ, 2007. – 188 с.
10. Оди́нец, Ю. В. Клинико-биохимические сопоставления при синдроме дисплазии соединительной ткани сердца у детей / Ю. В. Оди́нец, Е. А. Панфилова // *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии*. – 2005. – № 5. – С. 28–31.
11. Роль трансформирующего β -фактора роста в патогенезе пролапса митрального клапана / Э. Г. Малев [и др.] // *Кардиология*. – 2012. – № 12. – С. 34–39.
12. Сторожаков, Г. И. Стратификация риска и выбор клинической тактики у пациентов с пролапсом митрального клапана / Г. И. Сторожаков, Г. С. Верещагина, Н. В. Малышева // *Сердечная недостаточность*. – 2001. – № 6. – С. 287–290.
13. Ягода, А. В. Роль селектинов и молекул адгезии в развитии желудочковых аритмий у пациентов с дисплазией соединительной ткани / А. В. Ягода, Л. Н. Гладких, Н. Н. Гладких // *Вестник аритмологии*. – 2014. – № 78. – С. 36–41.
14. Ягода, А. В. Малые аномалии сердца / А. В. Ягода, Н. Н. Гладких. – Ставрополь : СтГМА, 2005. – 248 с.
15. Adhesion molecule expression and ventricular remodeling in chronic rheumatic heart disease: a cause or effect in the disease progression – a pilot study / U. N. Saikia [et al.] // *Cardiovascular Pathology*. – 2012. – Vol. 21. – P. 83–88.
16. Comparison of clinical presentations and outcomes between patients with TGFBR2 and FBN1 mutations in Marfan syndrome and related disorders / D. Attias [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120. – P. 2541–2549.

17. Early clinical markers for the development of bronchopulmonary dysplasia: soluble E-selectin and ICAM-1 / P. L. Ramsay [et al.] // *Pediatrics*. – 1998. – Vol. 102. – P. 927–932.
18. Heisenberg, C.-P. Cell-cell adhesion and extracellular matrix: diversity counts / C.-P. Heisenberg, R. Fässler // *Current Opinion in Cell Biology*. – 2012. – Vol. 24. – P. 559–561.
19. Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community / J.F. Avierinos [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 1355–1361.
20. Xia, M. Expression of integrin subunits in the herniated intervertebral disc / M. Xia, Y. Zhu // *Connect. Tissue Res.* – 2008. – Vol. 49. – P. 464–469.

References

1. Akimtseva E. A., Kotovschikova E. F. *Fundamentalnye issledovaniya*. – *The fundamental researches*. 2012;8:271-273.
2. Belgov A. Yu. Soedinitel'notkannyye displazii serdechno-sosudistoy sistemy. SPb; 2003. 48 p.
3. Vtorushina V. V. Immunnye aspekty formirovaniya malyyh anomalij razvitiya serdca: aftoref. dis. cand. med. nauk. M.; 2006. 23 p.
4. Gladkikh N. N. Prolaps mitral'nogo klapana: kliniko-patogeneticheskij analiz s pozicii displazii soedinitel'noj tkani: aftoref. dis. dok. med. nauk. Stavropol; 2009. 40 p.
5. Zemtsovsky E. V. Prolaps mitral'nogo klapana. SPb: Obshchestvo «Znanie» Sankt-Peterburga i Leningradskoy oblasti; 2010. 160 p.
6. Zemtsovsky E. V., Malev E. G., Reeva S. V. *Rossyskiy kardiologicheskij zhurnal*. – *Russian Journal of Cardiology*. 2014;9:54-60.
7. Kadurina T. I., Gorbunova V. N. Displazija soedinitel'noj tkani. SPb: «Elbi- SPb»; 2009. 704 p.
8. Nasledstvennyye narusheniya soedinitel'noj tkani v kardiologii. Diagnostika i lechenie. Rossijskie rekomendacii (I peresmotr). *Rossyskiy kardiologicheskij zhurnal*. – *Russian Journal of Cardiology*. 2013;1(1):32.
9. Nechaeva G. I., Victorova I. A. Displazija soedinitel'noj tkani: terminologiya, diagnostika, taktika vedeniya pacientov. Omsk: «Tipografija BLANKOM»; 2007. 188 p.
10. Odinets Yu. V., Panfilova E. A. *Rossijskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. – *Russian bulletin of perinatology and pediatrics*. 2005;5:28-31.
11. Malev E. G., Zemtsovsky E. V., Omelchenko M. Yu., Vasina L. V. *Kardiologiya*. – *Cardiology*. 2012;12:34-39.
12. Storozhakov G. I., Vereschagina G. S., Malysheva N. V. *Serdechnaya nedostatochnost*. – *Heart failure*. 2001;6:287-290.
13. Yagoda A. V., Gladkikh L. N., Gladkikh N. N. *Vestnik aritmologii*. – *Journal of arrhythmology*. 2014;78:36-41.
14. Yagoda A. V., Gladkikh N. N. Malye anomalii serdtsa. Stavropol: «StGMA»; 2005. 248 p.
15. Saikia U. N., Kumar R. M., Rajasekara Pal Pandian V. K. G., Gupta S., Dhaliwal R. S., Talwar K. K. *Cardiovascular Pathology*. 2012;21:83-88.
16. Attias D., Stheneur C., Roy C. Colod-Be'roud G, De'taint D, Faivre L, Delrue M, Cohen L, Francannet C, Be'roud C, Claustres M, Iserin F, Khau Van Kien P, Lacombe D, Le Merrer M, Lyonnet S, Odent S, Plauchu H, Rio M, Rossi A, Sidi D, Steg P, Ravaud P, Boileau C, Jondeau G. *Circulation*. 2009;120:2541-2549.
17. Ramsay P. L., O'Brian Smit E., Hegemier S., Welty S. E. *Pediatrics*. 1998;102:927-932.
18. Heisenberg C.-P., Fässler R. *Current Opinion in Cell Biology*. 2012;24:559-561.
19. Avierinos J-F., Gersh B. J., Melton L. J., Bailey K. R., Snub C, Nishimura R. A., Tajik A. J., Enriquez-Sarano. M. *Circulation*. 2002;106(11):1355-1361.
20. Xia M., Zhu Y. *Connect Tissue Res*. 2008;49:464-469.

© Коллектив авторов, 2015

УДК 616.-056.3-097:612.017.1

DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2015.10008>

ISSN – 2073-8137

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧЕТЫРЕХЛОКУСНЫХ ГАПЛОТИПОВ HLA-A-B-DRB1-DQB1 У БОЛЬНЫХ ПЫЛЬЦЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ

Б. А. ШАМГУНОВА, Б. Н. ЛЕВИТАН, А. Р. САРТОВА

Астраханский государственный медицинский университет, Россия

THE DISTRIBUTION OF FOUR-LOCUS HAPLOTYPES HLA-A-B-DRB1-DQB1 IN PATIENTS WITH POLLEN ALLERGY

SHAMGUNOVA B. A., LEVITAN B. N., SARTOVA A. R.

Astrakhan State Medical University, Russia

Изучено распределение четырехлокусных гаплотипов HLA-A-B-DRB1-DQB1 у больных пыльцевой аллергией русской национальности для выявления генов-маркеров поллиноза и его основных клинических вариантов. Пациенты с пыльцевой аллергией (n=61) были разделены на 2 две группы: пыльцевым ринитом (n=31) и атопической (пыльцевой) бронхиальной астмой (n=30). Серологическое типирование антигенов HLA локусов A и B осуществлялось с помощью лимфоцитотоксической реакции. Определение аллелей HLA-DRB1, HLA-DQB1 проводили методом PCR-SSP low resolution. Установлены гены-маркеры поллиноза, пыльцевого аллергического ринита и пыльцевой бронхиальной астмы. Гаплотип A2-B40-DRB1*15-DQB1*06 является универсальным маркером поллиноза у жителей Астраханской области русской национальности. Гаплотипы A1-B7-DRB1*15-DQB1*06, A2-Bx-DRB1*15-DQB1*06, A2-B7-DRB1*13-DQB1*06, A3-B7-DRB1*15-DQB1*x, A3-B7-DRB1*15-