

Анализ ассоциации аллельного полиморфизма гена *CTLA4* с предрасположенностью к рассеянному склерозу и с особенностями его клинического течения

В.В.Башинская¹, О.Г.Кулакова¹, Е.Ю.Царева¹, А.Н.Бойко^{2,3}, С.Г.Щур³, М.В.Давыдовская², Н.В.Хачанова², Е.И.Гусев², О.О.Фаворова¹

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра молекулярной биологии и медицинской биотехнологии медико-биологического факультета, Москва

(зав. кафедрой — проф. О.О.Фаворова);

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — акад. РАМН, проф. Е.И.Гусев);

³Московский городской центр рассеянного склероза (зав. центром — проф. А.Н.Бойко)

На выборке из 508 больных рассеянным склерозом (РС) и 210 здоровых индивидов (все исследуемые — русские по этнической принадлежности) проведен анализ ассоциации полиморфизма 49A>G (rs231775) гена *CTLA4* с развитием заболевания и с особенностями его клинического течения, такими как тяжесть течения РС по шкале MSSS, варианты манифестации РС и длительность первой ремиссии. Геномное типирование проводили методом анализа полиморфизма длины рестрикционных фрагментов продуктов ПЦР. Ассоциации полиморфизма rs231775 с развитием РС не выявлено. При стратификации больных по длительности первой ремиссии наблюдали значимую ассоциацию носительства аллеля G с короткой первой ремиссией (не более 1 года; $p = 0,044$, ОШ = 1,5) и генотипа A/A — с длительной первой ремиссией (более 1 года). Не выявлено ассоциации исследуемого полиморфного участка с тяжестью РС и с вариантами манифестации заболевания. Носительство вариантов гена *CTLA4* можно использовать для прогнозирования частоты дальнейших обострений у больных РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз, *CTLA4*, аллельный полиморфизм, генетическая предрасположенность, клиническое течение

Analysis of Allelic *CTLA4* Gene Polymorphism Association with Susceptibility to Multiple Sclerosis and its Clinical Features

V.V.Bashinskaya¹, O.G.Kulakova¹, E.Yu.Tsareva¹, A.N.Boyko^{2,3}, S.G.Shchur³, M.V.Davydovskaya², N.V.Khachanova², E.I.Gusev², O.O.Favorova¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Molecular Biology and Medical Biotechnology of Medical and Biological Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. O.O.Favorova);

²Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department — Acad. of RAMS, Prof. E.I.Gusev);

³Moscow City Multiple Sclerosis Center (Head of the Center — Prof. A.N.Boyko)

We investigated whether single nucleotide polymorphism (SNP) 49A>G (rs231775) in *CTLA4* gene was associated with multiple sclerosis (MS) susceptibility and MS clinical features, such as disease severity estimated by MSSS scale, onset symptoms and the duration of the first remission. DNA samples of 508 multiple sclerosis (MS) patients and 210 healthy individuals (all individuals were Russians by ethnicity) were analyzed. Genotyping was performed using PCR method with the analysis of restriction fragment length polymorphism. No association of SNP rs231775 with MS susceptibility was found. After stratification of patients according to their first remission duration reliable associations of G allele carriage with the short first remission (≤ 1 year; $p = 0.044$, odds ratio = 1.5), and A/A genotype carriage with the long first remission (> 1 year) were observed. No reliable associations of SNP rs231775 with MS severity or onset symptoms were revealed. Carriage of *CTLA4**G allele may be used as the prognostic marker for evaluation of subsequent relapses frequency in MS patients.

Key words: multiple sclerosis, *CTLA4*, allelic polymorphism, genetic susceptibility, clinical features

Рассеянный склероз (РС) — тяжелое заболевание центральной нервной системы, характеризующееся хроническим воспалением, демиелинизацией, повреждением аксонов и олигодендроцитов и прогрессирующей неврологической дисфункцией [1]. Хотя этиология данного заболевания до настоящего времени неизвестна, общепризнано, что РС — комплексное заболевание, в развитие которого существенный вклад вносит наследственная предрасположенность с полигенным типом наследования [1].

Для течения РС характерна выраженная клиническая гетерогенность. Даже при классическом ремиттирующем течении заболевания отмечают значительную вариабельность вариантов манифестации РС, возраста дебюта, длительности ремиссий и обострений и других клинических характеристик заболевания, что затрудняет прогнозирование темпа развития заболевания и скорости инвалидизации [2]. Многочисленные исследования, направленные на выявление генетической составляющей предрасположенности к РС, свидетельствуют также о влиянии последней и на клиническое течение заболевания. Возможно, клиническая гетерогенность РС обусловлена наличием множества субформ, возникающих вследствие гетерогенного набора факторов генетической предрасположенности [1, 3].

Исходя из свойств белкового продукта, одним из генов-кандидатов, который может быть вовлечен в формирование предрасположенности и особенностей клинического течения РС, служит ген *CTLA4*, кодирующий корецептор Т-лимфоцитов *CTLA4* (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4) [4]. Ассоциация гена *CTLA4* с предрасположенностью к РС была показана в ряде исследований на различных этносах, но полученные результаты неоднозначны [5–8]. В нескольких работах также была обнаружена связь между носительством определенных аллелей гена *CTLA4* и тяжестью РС, однако и в них данные противоречивы [7, 9, 10]. В исследованиях, проведенных нами ранее на русских больных РС, не было выявлено одиночной ассоциации полиморфных вариантов 49A>G гена *CTLA4* с предрасположенностью к данному заболеванию [11], однако было найдено аллельное сочетание, включающее аллель *CTLA4*G*, значимо ассоциированное с РС [12]. В соответствии с требованиями современной геномики, необходима валидация этих результатов на независимых выборках.

В настоящей работе проведен анализ ассоциации полиморфизма гена *CTLA4* с развитием РС и особенностями его клинического течения. Для исследования выбран однонуклеотидный полиморфизм (single nucleotide polymorphism, SNP) 49A>G в первом экзоне гена *CTLA4* (rs231775), определяющий несинонимичную замену треонина на аланин (T17A), что приводит к уменьшению экспрессии рецептора *CTLA4* на поверхности Т-лимфоцитов [13].

Для корреспонденции:

Башинская Виталина Валериевна, аспирант кафедры молекулярной биологии и медицинской биотехнологии медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А

Телефон: (495) 414-6717

E-mail: vitalina8714@yandex.ru

Статья поступила 09.07.2012, принята к печати 31.10.2012

Материалы и методы

Для проведенного ретроспективного исследования использовали образцы из коллекции геномной ДНК 508 больных РС, русских по этнической принадлежности. Образцы крови собраны в Московском городском центре рассеянного склероза (на базе ГКБ № 11). Диагноз «рассеянный склероз» был поставлен согласно критериям Мак-Дональда. Среди больных мужчин было 158, женщин — 350. Для всех больных была собрана демографическая и клиническая информация, включающая показатели инвалидизации (по шкале Expanded Disability Status Scale, EDSS) и тяжести РС (по шкале Multiple Sclerosis Severity Score, MSSS), возраст дебюта, длительность заболевания, клинический вариант манифестации РС, длительность первой ремиссии (промежуток времени между 1-м и 2-м обострениями) и др. В табл. 1 приведены основные характеристики больных РС. Контрольную группу составили 210 здоровых добровольцев (84 мужчины и 126 женщин, средний возраст — 50,0 ± 19,3 года), русских по этнической принадлежности. Все индивиды давали информированное согласие на использование их ДНК для исследования и сообщали необходимую эпидемиологическую информацию.

Геномную ДНК выделяли из мононуклеарных клеток периферической крови с использованием экстракции смесью фенол-хлороформа с помощью модифицированного метода [14]. Геномное типирование SNP 49A>G гена *CTLA4* (rs231775) проводили методом анализа полиморфизма длины рестриционных фрагментов продуктов ПЦР (ПЦР–ПДРФ) как описано ранее [15]; вместо эндонуклеазы рестрикции *BstEII* использовали ее изоизомер *PspEI*.

Отклонение частот генотипов от равновесия Харди–Вайнберга оценивали с помощью критерия χ^2 . Сравнение распределений клинических параметров в группах больных РС проводили с помощью U-критерия Манна–Уитни, рассчитанного с применением программы «GraphPad InStat v. 3». Анализ ассоциации исследуемого SNP с предрасположенностью к РС и с его клиническими характеристиками проводили, оценивая значимость различий частот аллелей и частот встречаемости аллелей и генотипов в сравниваемых группах по двустороннему критерию Фишера с помощью четырехпольной таблицы сопряженности (использовали программу «GraphPad InStat v.3»). Силу ассоциаций выражали величиной отношения шансов (ОШ). Значимыми считали ассоциации, у которых 95% доверительный интервал (ДИ) для ОШ не пересекал 1, а значение *p* было меньше 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведено генотипирование 508 больных РС и 210 здоровых индивидов русской этнической принадлежности по SNP 49A>G гена *CTLA4* (rs231775). Для частот всех генотипов в выборках больных РС и здоровых индивидов соблюдалось равновесие Харди–Вайнберга. При анализе аллельных частот, частот встречаемости аллелей и генотипов значимых различий между больными РС и контрольной группой выявлено не было (табл. 2). Таким образом, полученные ранее результаты, свидетельствующие об отсутствии ассоциации SNP 49A>G гена *CTLA4* с разви-

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики больных РС

Показатели	Больные РС, $n = 508$
Средний возраст (\pm SD), лет	42,0 \pm 10,7
Средний возраст дебюта РС (\pm SD), лет	27,3 \pm 9,2
Длительность РС (\pm SD), лет	11,6 \pm 7,5
Показатель инвалидизации по шкале EDSS, медиана (диапазон)	2,5 (1,0–7,5)
Показатель тяжести РС по шкале MSSS, медиана (диапазон)	3,1 (0,13–9,09)

SD (standard deviation) — стандартное отклонение

Таблица 2. Частоты аллелей, встречаемости аллелей и генотипов SNP 49A>G гена *CTLA4* у больных РС и здоровых индивидов

Аллели и генотипы	Больные РС, $n = 508$	Контрольная группа, $n = 210$
Частоты аллелей, число (%)		
A	564 (55,5)	233 (55,5)
G	452 (44,5)	187 (44,5)
Частоты встречаемости аллелей, число (%) носителей		
A	407 (80,1)	169 (80,5)
G	351 (69,1)	146 (69,5)
Частоты генотипов, число (%) носителей		
A/A	157 (30,9)	64 (30,5)
A/G	250 (49,2)	105 (50)
G/G	101 (19,9)	41 (19,5)

Различия при сравнении частот в группах статистически не значимы

ем РС у русских, валидированы на новых и существенно больших выборках больных РС и здоровых индивидов. Мы провели также анализ ассоциации SNP 49A>G гена *CTLA4* с особенностями клинического течения РС — тяжестью заболевания и двумя ранними клиническими характеристиками, а именно: различными вариантами манифестации (BM) РС и длительностью первой ремиссии (ПР).

У включенных в исследование больных значения показателей тяжести течения РС, рассчитанных по шкале MSSS, варьировали от 0,13 до 9,09, медиана равна 3,1 (см. табл. 1). В соответствии с этим показателем мы стратифицировали больных РС на две группы. В 1-ю группу вошли пациенты с показателем MSSS больше 3 баллов (260 человек), что характеризует среднее и тяжелое течение РС, во 2-ю группу — больные с показателем до 3 баллов включительно (248 человек), что соответствует относительно легкому течению РС. Значимых различий в аллельных частотах, частотах встречаемости аллелей и генотипов SNP 49A>G между этими группами выявлено не было (данные не приводятся).

Некоторые наблюдения указывают на то, что варианты манифестации РС ассоциированы с его дальнейшим течением и прогнозом развития [2]. К прогностически благоприятным BM РС относят оптический неврит и нарушения чувствительности, к неблагоприятным — прочие виды нарушений (двигательные, стволовые, тазовые, психические и др.), а также полисимптомное начало заболевания. Для анализа ассоциации SNP 49A>G гена *CTLA4* с различными BM больные РС были разделены на две группы: 1-ю группу составили 272 больных с неблагоприятными BM, 2-ю группу — 236 больных с благоприятными BM. В табл. 3А представлено сравнение клинического течения

Таблица 3. Характеристики клинического течения РС у групп больных с различными ранними характеристиками заболевания: вариантами манифестации (А) и длительностью первой ремиссии (Б)

Показатель	А. Варианты манифестации РС	
	неблагоприятные, $n = 272$	благоприятные, $n = 236$
Медиана EDSS (диапазон)	2,5 (1,0–6,5)	2,0 (1,0–7,5)
Величина p при сравнении EDSS	0,0042	
Медиана MSSS (диапазон)	3,34 (0,13–8,95)	2,70 (0,19–9,09)
Величина p при сравнении MSSS	0,0013	
Б. Длительность первой ремиссии		
	не более 1 года, $n = 262$	более 1 года, $n = 246$
Медиана EDSS (диапазон)	2,5 (1,0–7,5)	2,5 (1,0–6,5)
Величина p при сравнении EDSS	Н.з.	
Медиана MSSS (диапазон)	3,54 (0,19–9,09)	2,44 (0,13–8,31)
Величина p при сравнении MSSS	<0,0001	

Н.з. — различие статистически не значимо

заболевания в группах больных РС, разделенных по BM. Между группами обнаружены значимые различия как в показателях инвалидизации (EDSS), так и в показателях тяжести РС (MSSS). Значения этих показателей выше у больных с неблагоприятными BM, что свидетельствует о более высокой степени прогрессирования заболевания у больных этой группы.

В некоторых исследованиях было показано, что длительность первой ремиссии может быть связана с дальнейшим клиническим течением РС [2]. Так, длительную ПР (более 1 года) считают благоприятным прогностическим фактором в отличие от короткой ПР (не более 1 года), ассоциированной с неблагоприятным течением РС. Для анализа ассоциации полиморфизма rs231775 с различной длительностью ПР больные были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 262 больных с длительностью ПР не более 1 года и во 2-ю группу — 246 больных с ПР более 1 года. Сравнение клинических характеристик этих групп больных РС представлено в табл. 3Б. Группы значительно не различались по величине EDSS, но было отмечено значимое различие по показателю тяжести РС — MSSS. У больных РС с короткой ПР показатель MSSS выше, чем у больных с длительной ПР, что свидетельствует о более выраженной степени прогрессирования РС у больных с короткой ПР.

Проведен сравнительный анализ аллельных частот, частот встречаемости аллелей и генотипов по SNP 49A>G гена *CTLA4* в группах больных РС, разделенных по BM и длительности ПР. Не выявлено значимых различий в группах с неблагоприятными и благоприятными BM (данные не приводятся). В то же время показано, что носительство аллеля *CTLA4*G* значимо ассоциировано с короткой ПР (не более 1 года), а носительство генотипа *CTLA4*A/A* — с длительной ПР (более 1 года; $p = 0,044$) (табл. 4).

В целом в нашей работе на репрезентативной выборке из 508 больных РС проведен поиск аллелей/генотипов SNP 49A>G гена *CTLA4*, ассоциированных с предрасположенностью к данному заболеванию и с особенностями его клинического течения.

Таблица 4. Частоты аллелей, встречаемости аллелей и генотипов SNP 49A>G гена *CTLA4* у больных РС с разной длительностью первой ремиссии

Аллели и генотипы	Больные РС с длительностью ПР не более 1 года, n = 262	Больные РС с длительностью ПР более 1 года, n = 246	Значение p при сравнении частот (ОШ; 95% ДИ)
Частоты аллелей, число (%)			
A	278 (53,1)	286 (58,1)	Н.з.
G	246 (46,9)	206 (41,9)	Н.з.
Частоты встречаемости аллелей, число (%) носителей			
A	208 (79,4)	199 (80,9)	Н.з.
G	192 (73,3)	159 (64,6)	0,044 (1,5; 1–2,2)
Частоты генотипов, число (%) носителей			
A/A	70 (26,7)	87 (35,4)	0,044 (0,7; 0,5–1)
A/G	138 (52,7)	112 (45,5)	Н.з.
G/G	54 (20,6)	47 (19,1)	Н.з.

Н.з. — различие статистически не значимо

Значимых ассоциаций аллелей/генотипов SNP 49A>G гена *CTLA4* с предрасположенностью к РС обнаружено не было. Таким образом, в нашей работе на независимой выборке больных РС и группе здоровых индивидов русского происхождения подтверждены полученные ранее результаты, свидетельствующие об отсутствии индивидуальной ассоциации этого SNP с развитием РС у русских [11]. Результаты проведенного исследования согласуются с данными, полученными для некоторых европеоидных этносов: канадского, голландского, австралийского, польского [8].

В то же время в работе выявлена ассоциация аллеля *CTLA4**G с такой неблагоприятной характеристикой клинического течения РС, как короткая первая ремиссия (до 1 года). Соответственно, носительство генотипа A/A ассоциировано с благоприятным признаком — длительной первой ремиссией (более 1 года). Эти результаты, в свою очередь, согласуются с некоторыми предыдущими исследованиями — так, наблюдали ассоциацию аллеля G гена *CTLA4* с тяжелыми обострениями у японских больных РС [9]. Полученные данные указывают на то, что этот ген может быть одним из важных генов-модификаторов клинического течения РС. Тот факт, что не выявлена ассоциация этого гена с другими клиническими характеристиками, дает основание говорить об участии многих генов не только в развитии РС, но и в формировании различного фенотипа этого заболевания.

Костимулирующая молекула *CTLA4* является важным негативным регулятором активности Т-лимфоцитов и участвует в поддержании периферической Т-клеточной толерантности. SNP 49A>G обуславливает замену треонина на аланин в лидирующем пептиде молекулы. Было показано, что эта замена также влияет на гликозилирование рецептора по некоторым сайтам, что приводит к уменьшению экспрессии рецептора *CTLA4* на поверхности Т-лимфоцитов у носителей аллеля G [13]. Нами выявлено, что короткая первая ремиссия ассоциирована с носительством аллеля G и тем самым со снижением уровня экспрессии *CTLA4* на клеточной поверхности. Понижение уровня экспрессии молекулы *CTLA4* приводит к нарушению ингибирования активации Т-лимфоцитов, что, в свою очередь, может оказывать влияние на скорость развития аутоиммунного процесса, приводя к развитию нового обострения через более короткий промежуток времени.

Выяснение молекулярно-генетических основ вариативности клинического течения РС открывает возможность идентификации различающихся, а, возможно, даже альтернативных

механизмов его патогенеза и может приобрести реальную практическую значимость, определяя индивидуальный выбор своевременного и адекватного лечения больного.

Заключение

Не выявлено влияния генетического полиморфизма 49A>G гена *CTLA4* на предрасположенность к рассеянному склерозу у русских больных. В то же время показано, что генетические варианты гена *CTLA4*, белковый продукт которого участвует в поддержании периферической Т-клеточной толерантности, ассоциированы с клиническим течением заболевания. Носительство вариантов гена *CTLA4* можно использовать для прогнозирования частоты дальнейших обострений у больных рассеянным склерозом.

Исследование выполнено в рамках приоритетного направления развития «Инновационные технологии в изучении живых систем» Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова.

Литература

- Oksenberg J.R., Baranzini S.E. Multiple sclerosis genetics — is the glass half full, or half empty? // *Nat Rev Neurol*. 2010. V.6. №8. P.429–437.
- Гусев Е.И., Бойко А.Н., Силюянова В.А. и др. Варианты течения и прогноз при рассеянном склерозе // *Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания* / Под ред. Е.И.Гусева, И.А.Завалишина, А.Н.Бойко. М.: Миклош, 2004. С.158–180.
- Фаворова О.О., Кулакова О.Г., Бойко А.Н. Рассеянный склероз как полигенное заболевание: современное состояние проблемы // *Генетика*. 2010. Т.46. №3. С.302–313.
- Racke M.K., Ratts R.B., Arredondo L. et al. The role of costimulation in autoimmune demyelination // *J. Neuroimmunol*. 2000. V.107. №2. P.205–215.
- Ligers A., Xu C., Saarinen S. et al. The CTLA-4 gene is associated with multiple sclerosis // *J. Neuroimmunol*. 1999. V.1. №97(1–2). P.182–190.
- Suppiah V., Alloza I., Heggarty S. et al. The CTLA4 +49 A/G*G-CT60*G haplotype is associated with susceptibility to multiple sclerosis in Flanders // *J. Neuroimmunol*. 2005. V.164. №1–2. P.148–153.
- Dincic E., Zivkovic M., Stankovic A. et al. Association of polymorphisms in CTLA-4, IL-1ra and IL-1beta genes with multiple sclerosis in Serbian population // *J. Neuroimmunol*. 2006. V.177. №1–2. P.146–150.
- Yousefipour G., Erfani N., Momtahan M. et al. CTLA4 exon 1 and promoter polymorphisms in patients with multiple sclerosis // *Acta Neurol. Scand*. 2009. V.120. №6. P.424–429.

9. Fukazawa T., Kikuchi S., Niino M. et al. Attack-related severity: a key factor in understanding the spectrum of idiopathic inflammatory demyelinating disorders // *J. Neurol. Sci.* 2004. №225. P.71–78.
10. Roxburgh R.H., Sawcer S., Maranian M. et al. No evidence of a significant role for CTLA-4 in multiple sclerosis // *J. Neuroimmunol.* 2006. V.171. №1–2. P.193–197.
11. Андреевский Т.В., Судомоина М.А., Гусев Е.И. и др. Полиморфизм A/G в положении +49 первого экзона гена CTLA4 при рассеянном склерозе у русских // *Мол. биол.* 2002. Т.36. №4. С.643–648.
12. Favorova O.O., Favorov A.V., Boiko A.N. et al. Three allele combinations associated with multiple sclerosis // *BMC Med. Genet.* 2006. V.7. P.63–71.
13. Anjos S., Nguyen A., Ounissi-Benkhalha H. et al. A common autoimmunity predisposing signal peptide variant of the cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 results in inefficient glycosylation of the susceptibility allele // *J. Biol. Chem.* 2002. V.277. №48. P.46478–46486.
14. Sambrook J., Fritsch E.F., Maniatis T. Preparation and analysis of eukaryotic genomic DNA // *Molecular Cloning* / Ed. by C.Nolan. Chapt.6.4–6.5. NY: Cold Spring Harbor Lab Press, 1989.
15. Marron M.P., Raffel L.J., Garchon H.J. et al. Insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) is associated with CTLA4 polymorphisms in multiple ethnic groups // *Hum. Mol. Genet.* 1997. V.6. №8. P.1275–1282.
- Бойко Алексей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова, заведующий Московским городским центром рассеянного склероза
Адрес: 127018, Москва, ул. Двинцев, 6
Телефон: (495) 689-1231
E-mail: boykoan13@gmail.com
- Щур Сергей Геннадьевич, врач-невролог Московского городского центра рассеянного склероза
Адрес: 127018, Москва, ул. Двинцев, 6
Телефон: (495) 689-1231
E-mail: nerv2005@mail.ru
- Давыдовская Мария Вафаевна, кандидат биологических наук, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 127018, Москва, ул. Двинцев, 6
Телефон: (495) 689-1231
E-mail: info@gkb11.mosgorzdrav.ru
- Хачанова Наталья Валерьевна, кандидат биологических наук, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 127018, Москва, ул. Двинцев, 6
Телефон: (495) 689-1231
E-mail: info@gkb11.mosgorzdrav.ru
- Гусев Евгений Иванович, академик РАМН, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117049, Москва, Ленинский пр-т, 8, корп. 8
Телефон: (499) 236-9226
E-mail: rsmu@rsmu.ru
- Фаворова Ольга Олеговна, доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой молекулярной биологии и медицинской биотехнологии медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А
Телефон: (495) 414-6715
E-mail: olga_favorova@mail.ru

Информация об авторах:

Кулакова Ольга Георгиевна, кандидат биологических наук, доцент кафедры молекулярной биологии и медицинской биотехнологии медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А
Телефон: (495) 414-6717
E-mail: olga.koulakova@gmail.com

Царева Екатерина Юрьевна, кандидат биологических наук, ассистент кафедры молекулярной биологии и медицинской биотехнологии медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А
Телефон: (495) 414-6717
E-mail: kateritsa@mail.ru

Учебники и монографии

Коган Е.А., Кругликов Г.Г., Пауков В.С., Соколова И.А., Целуйко С.С. Патология органов дыхания / Под ред. акад. РАЕН, проф. В.С. Паукова. М.: Литтерра, 2013. 272 с.

Атлас является наиболее полным отечественным сборником иллюстраций морфологических и рентгенологических изменений, возникающих в системе дыхания, начиная от заболеваний носа и заканчивая патологией плевры. Он включает около 1200 иллюстраций, демонстрирующих морфологические изменения всех отделов дыхательной системы на различных уровнях, а также современные лучевые методы их диагностики. Главы атласа предваряют краткие сведения о современных аспектах заболеваний системы дыхания. Основными разделами атласа являются иллюстрации острых и хронических воспалительных заболеваний легких, включая специфическое воспаление, диффузные интерстициальные воспалительные процессы, изменения легких, возникающие при различных васкулитах, а также изменения бронхов и легких, вызванные факторами окружающей среды — запылениями легких (пневмокониозы), воздействием алкоголя и наркотиков. Значительную часть объема атласа составляют иллюстрации предопухолевых, опухолевых и опухолеподобных заболеваний системы дыхания. Кроме того, показаны особенности онтогенеза бронхолегочной системы, а также врожденная и приобретенная патология легких у детей различного возраста. Атлас может представлять интерес для врачей различных специальностей — патологоанатомов, лучевых диагностов, терапевтов, пульмонологов, онкологов, педиатров, а также для студентов, ординаторов и аспирантов медицинских вузов.