

Оригинальные исследования



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

УДК 575.174.015.3:616.248

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

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

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

Резюме. Изучено распределение аллелей и генотипов гена хемокинового рецептора *CCR5* и конституционально-морфологические фенотипы в группе больных бронхиальной астмой, их родственников и в группе здоровых. Исследование проведено на материале 62 русских семей больных бронхиальной астмой (всего 232 чел.) жителей г. Красноярск. Установлено, что полиморфизм гена хемокинового рецептора *CCR5* в кодирующей области ассоциирован с аллергической бронхиальной астмой и является важным компонентом наследственной предрасположенности к бронхиальной астме. У больных бронхиальной астмой наибольшее количество корреляционных связей относится к жировому компоненту веса тела. Учитывая, что нами выявлена ассоциация бронхиальной астмы с генотипом II гена *CCR5*, есть основание считать, что жировой гизморфизм является фактором, способствующим проявлению полиморфизма гена, ответственно за развитие аллергической бронхиальной астмы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, полиморфизм гена, ген хемокинового рецептора *CCR5*, морфологическая конституция.

Бронхиальная астма (БА) представляет собой мультифакториальное заболевание, в развитии которого, наряду с внешнесредовыми факторами, важную роль играет и генетическая предрасположенность. К генам-кандидатам правомерно отнести гены врожденного иммунного ответа и иммунорегуляции; гены, связанные с дифференцировкой и функционированием Th2; гены иммунитета слизистых оболочек; гены легочной функции и др. [7]. Среди большого числа генов, которые могут принимать участие в формировании предрасположенности к развитию БА, внимание привлекает ген хемокинового рецептора *CCR5*. Этот ген ответственен за направленную миграцию и выход из сосудистого русла в ткани иммунокомпетентных клеток [11]. Ген *CCR5* занимает около 6 тыс. пар нуклеотидов (п.н.) на хромосоме 3p21. Делеция 32 п.н. в кодирующей области гена *CCR5* (*del32CCR5*) приводит к трансляции укороченного варианта белка, не адгезирующегося на поверхности клеток [11]. По данным литературы известно, что нарушение функции рецептора *CCR5* в результате делеции 32 п.н. может выступать патогенетически значимым фактором в развитии заболеваний [13]. Сведения об ассоциации *CCR5del32* с риском заболевания БА немногочисленны и противоречивы [6, 9, 11].

В процессе изучения заболеваний с наследственной предрасположенностью очень важно определение фенотипических предикторов болезни. В качестве таких

фенотипических предикторов могут быть использованы конституциональные особенности человека, так как генетическая конституция может быть рассмотрена в виде предпосылки при формировании любой патологии человека. Данные о соотношении анатомических компонентов тела у больных БА и их родственников, можно использовать не только для определения влияния основных компонентов тела на появление БА, но и для обоснования подходов к её диагностике и профилактике.

Цель исследования: изучение роли полиморфных вариантов гена хемокинового рецептора *CCR5* и морфологической конституции больных БА и их родственников в формировании предрасположенности к данной патологии.

Материалы и методы

Исследование проведено на материале 62 русских семей больных БА (всего 232 чел.) жителей г. Красноярск. В каждой семье выделялся пробанд с верифицированной БА. В основную группу вошли 62 больных с БА и 170 их родственников I, II, III степени родства, в том числе 81 мужчина (34,9%) и 151 женщина (65,1%). Набор пробандов производился во время их лечения в пульмонологическом отделении МБУЗ ГКБ № 20. Родственники пробандов, больных БА, выявлялись путем активного посещения на дому с последующим комплексным обследованием в пульмонологическом отделении. Всеми больными подписывалось информационное согласие.

Среди всех родственников были выделены лица с БА, с другими аллергическими заболеваниями (аллергический ринит, атопический дерматит и др.) и здоровые. Медиана возраста пробандов составила 51,0 [43,0; 60,0] год, родственников с БА — 43,0 [22,0; 62,5] года, родственников с аллергическими заболеваниями — 28,0 [19,0; 36,8] лет и здоровых родственников — 28,0 [19,0; 40,0] лет. В дальнейшем, родственники с БА (28 чел.) были отнесены в группу пробандов. Критерии отбора в основную группу:

1. Наличие подтверждённого диагноза БА у пробанда;
2. Родственники пробанда с подтверждённым диагнозом БА;
3. Родственники пробанда с подтверждённым диагнозом других аллергических заболеваний;
4. Родственники пробанда без атопических заболеваний;
5. Место основного проживания — г. Красноярск;
6. Способность больного выполнять необходимые процедуры;
7. Согласие на исследование.

Критерии исключения:

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

Диагноз БА, степень тяжести и обострения устанавливался в соответствии с Глобальной стратегией лечения и профилактики БА (GINA 2007) [2]. Диагноз атопического дерматита (АтД), крапивницы и аллергического ринита (АР) устанавливался на основании критериев, изложенных в национальных согласительных документах [4].

Среди наблюдавшихся больных диагностированы следующие формы БА: аллергическая — у 73 (81,1%) чел. и неаллергическая — у 17 (18,9%) чел. По степени тяжести БА у 28 (31,1%) больных была легкой интермиттирующей, у 12 (13,3%) легкой персистирующей, у 34 (37,8%) средне-тяжелой и у 16 (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 $12,3 \pm 6,1$ лет.

Всем пробандам и их родственникам было проведено клинико-инструментальное исследование по следующей программе: клинический осмотр, оценка функции внешнего дыхания (ФВД), соматометрическое и молекулярно-генетические исследования.

С помощью молекулярно-генетических методов исследованы полиморфные варианты гена хемокинового рецептора *CCR5* (*CCR5delta32*). ДНК выделяли по стандартной методике из лейкоцитов периферической крови. Изучение полиморфных вариантов исследуемого гена проводили с

помощью амплификации соответствующих участков генома методом ПЦР, используя структуру праймеров и параметры температурных циклов, описанных в литературе [14].

Молекулярно-генетические исследования проведены на базе ФГБУ РАМН НИИ терапии СО РАМН (г. Новосибирск). При оценке полиморфизма гена хемокинового рецептора *CCR5* у больных БА и их родственников в качестве контроля использовали популяционную выборку здоровых лиц, жителей г. Новосибирска ($n = 263$), медиана возраста — 35,0 [29,0; 45,0] лет. Данные генотипирования предоставлены ФГБУ РАМН НИИ терапии СО РАМН (г. Новосибирск) и получены в рамках договора о сотрудничестве от 01.12.2008 г.

Соматометрическое исследование проведено у членов 51 семьи больных БА. В соматометрическое исследование, помимо семей пробандов с БА, включены 89 пробандов, у которых отсутствовали клинические проявления БА и 180 их родственников I и II степени родства. Условиями для включения в данную контрольную группу были: отсутствие синдрома бронхиальной обструкции, нормальные показатели ФВД. Соматометрическое исследование больных БА и их родственников, а также лиц контрольной группы проводили по методу В.В. Бунака (1931) и И. Б. Галанта (1927) в модификации В.П. Чтецова с соавт. (1979) [8].

Различия в распределении частот аллелей и генотипов гена *CCR5* между группами оценивали посредством критерия χ^2 . В случае четырёхпольных таблиц сопряженности сравнение выборок по частотам генотипов и аллелей применяли точный двусторонний критерий Фишера. Относительный риск (OR — odds ratio) заболевания по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как отношение шансов (ОШ) [10]. Подсчитывали ОШ для оценки ассоциации между определенными генотипами и риском развития заболевания по стандартной формуле $OШ = a/b \times d/c$, где a и b — количество больных, имеющих и не имеющих мутантный генотип, соответственно, и d и c — количество человек в контрольной группе, имеющих и не имеющих мутантный генотип. ОШ указан с 95%-ным доверительным интервалом [3]. Обработка антропологических данных проводилась с использованием пакета «Soty» [5]. В антропометрических исследованиях использован метод главных компонент [1]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическая обработка материала проводилась с использованием лицензионного пакетов прикладных программ «Excel», «Statistica for Windows 6.0» и «SPSS 13».

Результаты и обсуждение

При анализе результатов исследования инсерционно-делеционного полиморфизма гена *CCR5* у целой выборки больных БА мы не выявили значимых отличий в распределении генотипов и аллелей гена хемокинового рецептора *CCR5* от популяционного контроля.

Среди больных БА нами установлено повышение частоты носителей гомозиготного генотипа по распространенному аллелю (II) ($86,7 \pm 3,7\%$ и $78,3 \pm 2,6\%$; $p = 0,209$), явное снижение частоты встречаемости носителей гетерозиготного генотипа (ID) ($13,3 \pm 3,5\%$ и $21,3 \pm 2,5\%$; $p = 0,092$) и отсутствие носителей редкого гомозиготного генотипа (DD) в сравнении с группой контроля (табл. 1).

Таблица 1

Распределение частот генотипов и аллелей I/D полиморфизма гена CCR5 среди больных бронхиальной астмой и контрольной группы

Генотипы	Контроль (n=263)		БА (n=90)	
	n	%±m	n	%±m
II	206	78,3±2,6	78	86,7±3,7
ID	56	21,3±2,5	12	13,3±3,5
DD	1	0,4±0,2	0	0
p	0,209			
Аллели: I	468	89,0±1,4	168	93,3±1,9
D	58	11,0±1,4	12	6,7±1,9
p*	0,111			
ОШ; 95% ДИ	0,576; 0,302-1,1			
Генотип II	206	78,3 ±2,6	78	86,7±3,6
Генотипы ID+DD	57	21,7 ±2,6	12	13,3±3,6
p*	0,092			
ОШ; 95% ДИ	1,799; 0,916-3,532			

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

Среди больных БА носители аллеля D гена CCR5 встречались в 1,6 раз реже, чем в группе контроля: $6,7 \pm 1,9\%$ (12 чел.) и $11,0 \pm 1,4\%$ (58 чел.) соответственно (ОШ = $0,567[95\% \text{ ДИ } 0,302 - 1,1]$, $p = 0,111$) (табл. 1).

В то же время, показаны существенные отличия в распределении частот генотипов и аллелей по гену CCR5 у больных аллергической и неаллергической БА в сравнении с контролем (табл. 2).

Среди больных аллергической БА достоверно преобладал II генотип гена CCR5 по сравнению с лицами контрольной группы ($90,4 \pm 3,5\%$ и $78,3 \pm 2,6\%$; ОШ = $0,383[95\% \text{ ДИ } 0,167 - 0,881]$, $p = 0,019$) и больными неаллергической

БА ($90,4 \pm 3,5\%$ и $70,6 \pm 1,1\%$; ОШ = $0,255[95\% \text{ ДИ } 0,069 - 0,936]$, $p = 0,030$). Тогда как, у больных неаллергической БА повышена доля ID генотипа по сравнению с лицами контрольной группы ($29,4 \pm 1,0\%$ и $21,3 \pm 2,5\%$; $p = 0,715$) и больными аллергической БА ($29,4 \pm 1,0\%$ и $9,6 \pm 3,3\%$; ОШ = $0,255[95\% \text{ ДИ } 0,069 - 0,936]$, $p = 0,030$) (табл. 2). У больных аллергической БА частота аллеля D была существенно ниже ($4,8 \pm 1,8\%$ и $11,0 \pm 1,4\%$; ОШ = $0,406[95\% \text{ ДИ } 0,181 - 0,91]$, $p = 0,026$), а у больных неаллергической БА – несколько выше, чем в популяционном контроле ($14,7 \pm 6,0\%$ и $11,0 \pm 1,4\%$; ОШ = $1,391[95\% \text{ ДИ } 0,518 - 3,735]$, $p = 0,572$). Однако достоверных различий в распределении частот генотипов и аллелей по гену CCR5 в группе больных неаллергической БА с популяционным контролем получено не было (табл. 2). Результаты нашего исследования согласуются с данными М.В. Флеминг с соавт. (2005) [6] и Р. Srivastava et al. (2003) [12], которые выявили ассоциацию CCR5del32 с низким риском формирования атопической БА. В то же время, наши данные не согласуются с результатами исследования И.А. Эткиной и соавт. (1999) [9]. Этими авторами было установлено преобладание мутантного аллеля в гене CCR5 в группе детей больных БА [9].

Анализ распределения генотипов полиморфизма гена CCR5 в выборке больных БА показал статистически значимую ассоциацию генотипа II с легким течением БА (табл. 3). Носителей генотипа II среди больных легкой БА было достоверно больше в сравнении с лицами контрольной группы ($92,5 \pm 4,3\%$ и $78,3 \pm 2,6\%$; $p = 0,034$). Аллель I среди лиц с легкой астмой встречался также значимо чаще, чем в контроле ($96,3 \pm 2,1\%$ и $89,0 \pm 1,4\%$; ОШ = $0,314[95\% \text{ ДИ } 0,096 - 1,028]$, $p = 0,045$) (табл. 3). При этом, в группе больных БА, по мере нарастания степени тяжести заболевания прослеживалась тенденция к накоплению гетерозиготного генотипа ID и аллеля D (табл. 3). В исследованиях М.В. Флеминг с соавт. (2005) [6] и И.А. Эткиной с соавт. (1999) [9] указана такая же тенденция.

По результатам нашего исследования, статистически значимых различий в частотах генотипов и аллелей гена хемокинового рецептора CCR5 между контрольной группой, выборкой родственников пробандов I, II и III степени родства не получено (табл. 4).

Носители гетерозиготного генотипа (ID) и гомозиготного генотипа по редкому аллелю (DD) встречались несколько чаще среди родственников с признаками атопии ($25,5 \pm 5,8\%$), чем в группе контроля ($21,7 \pm 2,6\%$), но статистически достоверных различий между исследуемыми группами не получено (ОШ = $1,234[95\% \text{ ДИ } 0,629-2,421]$, $p = 0,593$). Носителей аллеля D в группе родственников с аллергией было также больше, чем в контроле ($13,6 \pm 3,3\%$ и $11,0 \pm 1,4\%$; ОШ = $0,785[95\% \text{ ДИ } 0,427-1,443]$, $p = 0,415$). Среди здоровых родственников носители генотипов ID и DD

Распределение частот генотипов и аллелей гена CCR5 у больных бронхиальной астмой и контрольной группы

Генотипы	Контрольная группа (n=263)		Аллергическая БА (n=73)		Неаллергическая БА (n=17)	
	n	%±m	n	%±m	n	%±m
II	206	78,3±2,6	66	90,4±3,5	12	70,6±1,1
ID	56	21,3±2,5	7	9,6±3,3	5	29,4±1,0
DD	1	0,4±0,2	-	-	-	-
p			0,064		0,715	
Аллели: I	468	89,0±1,4	139	95,2±1,8	29	85,3±6,0
D	58	11,0±1,4	7	4,8±1,8	5	14,7±6,0
p			0,026*		0,572	
ОШ; 95% ДИ			0,406; 0,181-0,91		1,391; 0,518-3,735	
Генотип II	206	78,3 ±2,6	66	90,4±3,4	12	70,6±1,0
Генотипы ID+DD	57	21,7 ±2,6	7	9,6±3,4	5	29,4±1,0
p			0,019*		0,545	
ОШ; 95% ДИ			0,383; 0,167-0,881		1,506; 0,509-4,451	

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

Таблица 2

Таблица 3
Распределение генотипов и частот аллелей гена CCR5 среди больных бронхиальной астмой разной степени тяжести и контрольной группы

Генотипы	Контроль (n=263) %±m (n)	Легкая БА (n=40) %±m (n)	Средняя БА (n=34) %±m (n)	Тяжелая БА (n=16) %±m (n)
II	78,3±2,6 (206)	92,5±4,3 (37)	82,4±6,6 (28)	81,3±9,8 (13)
ID	21,3±2,5 (56)	7,5±4,0 (3)	17,6±6,4 (6)	18,7±9,6 (3)
DD	0,4±0,2 (1)	-	-	-
p		0,110	0,826	0,940
Аллели				
I	89,0±1,4 (468)	96,3±2,2 (77)	91,2±3,5 (62)	90,6±5,2 (29)
D	11,0±1,4 (58)	3,7±1,9 (3)	8,8±3,3 (6)	9,4±5,0 (3)
p		0,045*	0,682	1,0
ОШ, 95%ДИ		0,314; 0,096-1,028	0,781; 0,323-1,885	0,835; 0,247-2,826
Генотип II	78,3 ±2,6 (206)	92,5±4,3 (37)	82,4±6,6 (28)	81,3±9,8 (13)
Генотипы ID+DD	21,7 ±2,5 (57)	7,5±4,0 (3)	17,6±6,4 (6)	18,7±9,6 (3)
p		0,034*	0,663	1,0
ОШ; 95%ДИ		0,293; 0,087-0,985	0,774; 0,306-1,961	0,834; 0,23-3,027

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

Таблица 4
Распределение частот генотипов и аллелей I/D полиморфизма гена CCR5 среди родственников больных бронхиальной астмой

Генотипы	Контроль %±m (n=263)	Родственники с др. проявлениями аллергии %±m (n=55)	Здоровые родственники %±m (n=87)
II	78,3±2,6 (206)	74,5±5,9 (41)	85,1±3,8 (74)
ID	21,3±2,5 (56)	23,6±5,7 (13)	13,8±3,6 (12)
DD	0,4±0,2 (1)	1,8±0,6 (1)	1,1±0,3 (1)
p		0,429	0,230
Аллели: I			
I	89,0±1,4 (468)	86,4±3,3 (95)	92,0±2,1 (160)
D	11,0±1,4 (58)	13,6±3,3 (15)	8,0 ±2,1 (14)
p		0,415	0,314
ОШ; 95% ДИ		0,785; 0,427-1,443	0,706; 0,383-1,30
Генотип II	78,3±2,6 (206)	74,5±5,4 (41)	85,1±3,8 (74)
Генотипы ID+DD	21,7±2,6 (57)	25,5±5,4 (14)	14,9±3,8 (13)
p		0,593	0,216
ОШ; 95% ДИ		1,234; 0,629-2,421	1,575; 0,815-3,042

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

встречались реже (14,9 ± 3,8%), чем в контрольной группе (21,7 ± 2,6%), но статистически достоверных различий между исследуемыми группами также не получено (ОШ = 1,575[95% ДИ 0,815-3,042], p = 0,216). В группе здоровых родственников и в контрольной группе частота гомозиготного генотипа II достигала 85,1 ± 3,8% и 78,3 ± 2,6%, соответственно. Отмечено, что носителей аллеля D в группе здоровых родственников было значительно меньше в сравнении с контролем (8,0 ± 2,1% и 11,0 ± 1,4%; ОШ = 0,706[95% ДИ 0,383-1,30], p = 0,314).

Нами оценены конституционально-морфологические фенотипы больных БА и их родственников с применением факторного анализа. Для этого была составлена корреляционная матрица антропометрических показателей и для них выделены коэффициенты средней и высокой силы корреляции (r>0,6). Анализ корреляционной матрицы в группе больных БА показал определенную композиционную структуру трех главных компонент. Первая главная компонента, забирающая на себя максимальную долю изменчивости исходных признаков, отражала жировой компонент веса тела; вторая главная компонента, отражала мышечный компонент веса тела; третья главная компонента, несущая на себе наименьший вклад в общую дисперсию системы признаков, отражала костный компонент веса тела. У родственников с аллергическими заболеваниями пробандов БА порядок расположения трех главных компонент по наибольшему вкладу в общую дисперсию иной: первая главная компонента – мышечный компонент веса тела, вторая главная компонента – костный компонент веса тела, третья главная компонента – жировой компонент веса тела. В группе здоровых родственников пробандов с БА первая главная компонента – жировой компонент веса тела, вторая главная компонента – костный компонент веса тела, третья главная компонента – мышечный компонент веса тела. В контрольной группе порядок расположения трех главных компонент по наибольшему вкладу в общую дисперсию был следующим: первая главная компонента – мышечный компонент веса тела, вторая главная компонента – жировой компонент веса тела, третья главная компонента – костный компонент веса тела.

В результате многофакторного анализа антропометрических признаков мы отметили, что больные БА отличаются от лиц контрольной группы преимущественным накоплением жирового компонента веса тела. В группе здоровых родственников также преобладал жировой компонент веса тела. Мышечный компонент веса тела преобладал в группе родственников с аллергическими заболеваниями и в контрольной группе.

В нашем исследовании проведен многомерный статистический анализ антропологических показателей у больных БА в зависимости от генотипов полиморфизма гена CCR5. Для этих антропометрических показателей выделены коэффициенты корреляции средней и высокой силы (r>0,6). Порядок расположения главных компонент по наибольшему вкладу в общую дисперсию больных БА, носителей различных генотипов полиморфизма гена CCR5 был следующий: первая главная компонента – жировой компонент веса тела, вторая главная компонента – мышечный компонент веса тела, третья главная компонента – костный компонент веса тела. В целом, у больных БА большее количество корреляционных связей относилось к жировому компоненту веса

тела. В то же время, учитывая, что нами выявлена ассоциация аллергической БА с генотипом II гена хемокинового рецептора CCR5, есть основание считать, что жировой дизморфизм является фактором, способствующим проявлению полиморфизма гена, ответственного за развитие аллергической БА. Преобладание жирового компонента веса тела можно рассматривать как фенотипический предиктор развития аллергической БА, ассоциированной с генотипом II гена хемокинового рецептора CCR5.

Таким образом, в нашем исследовании впервые описан полиморфизм гена CCR5 в семьях больных БА жителей г. Красноярска. При изучении вклада полиморфизма гена CCR5 мы установили ассоциацию с развитием аллергической БА в семьях. Впервые оценены соматометрические особенности больных БА, их родственников и определена связь между морфологической конституцией больных БА и их генотипами. Выявление молекулярно-генетических маркеров с учетом морфологических признаков в семьях больных БА позволит использовать их для выявления групп риска по БА и проводить адекватно профилактику данного заболевания.

FEATURES OF POLYMORPHISM OF GENE CCR5 CHEMOKINE RECEPTOR AND MORPHOLOGICAL CONSTITUTION IN PATIENTS WITH ASTHMA AND THEIR FAMILIES

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

¹Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voino-Yasenetsky; ²Scientific Research Institute for Therapy Division of Russian Academy of Medical Sciences; ³City hospital № 6.

Abstract. It was studied the distribution of genotypes and alleles of the gene CCR5 chemokine receptor and constitutionally-morphological phenotypes in the group of patients with asthma, their relatives, and in the group of healthy controls. The study was conducted on the material of 62 Russian families of patients with bronchial asthma (total 232 people) citizens of city Krasnoyarsk. It was found that the polymorphism gene CCR5 chemokine receptor in the coding area is associated with allergic asthma and is an important component of genetic predisposition to asthma. In patients with bronchial asthma, the greatest number of correlation refers to the fat component of body weight. Taking into account that we have found the association of asthma with genotype II gene CCR5, there is a reason to believe that fat dimorphism is a factor contributing to polymorphism of the gene responsible for the development of allergic asthma.

Key words: asthma, gene polymorphism, gene CCR5 chemokine receptor, morphological constitution.

Литература

1. Беспалько И. Г. Факторно-аналитическая типология телосложения. Новости спортивной и медицинской антро-

пологии: сб. науч. тр. — М., 1991. — № 7. — С. 39-40.

2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA) / Под ред. А. Г. Чучалина. — М.: Атмосфера, 2007. — 107 с.

3. Лакин Г. Ф. Биометрия. — М.: Высш. шк., 1990. — 351 с.

4. Медицинские стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с аллергическими заболеваниями и нарушениями иммунной системы / Под ред. Р. М. Хаитова. — М.: Инсофт, 2000. — 119 с.

5. Олейников Б. В., Горячев В. Н., Сапожников В. А. и др. Пакет «Soty» для антропометрических исследований // Актуальные вопросы биологии. — Красноярск, 1994. — 86 с.

6. Флеминг М. В., Ледовская Н. Н., Гервас П. А. и др. Ассоциация полиморфизма гена CCR5 с риском заболевания бронхиальной астмой: матер. 6-го конгресса молодых ученых и специалистов «Науки о человеке». — Томск, 2005. — С. 27.

7. Фрейдин М. Б., Огородова Л. М., Цой А. Н. и др. Генетика бронхиальной астмы // Генетика бронхолегочных заболеваний / Под ред. В. П. Пузырев, Л. М. Огородова. — М.: Издательский холдинг «Атмосфера». — 2010. — С. 78-104.

8. Чтецов В. П., Уткина М. И., Лутовинова Н. Ю. Опыт объективной диагностики соматических типов на основе измерительных признаков у женщин // Вопросы антропологии. — 1979. — № 60. — С. 3-14.

9. Эткина И. А., Хуснутдинова Э. К., Карунас А. С. и др. Генетические аспекты бронхиальной астмы у детей // Здравоохранение Башкортостана. — 1999. — № 6. — С. 69-80.

10. Bland J. M., Altman D. G. Statistics notes // Br. Med. J. — 2000. — Vol. 320. №7247. — P. 1468.

11. Cambadiere C., Ahuja S. K., Tiffany H. L. et al. Cloning and functional expression of CC CCR5, a human monocyte CC chemokine receptor selective for MIP1 α , MIP1 β , and RANTES // J. Leukoc. Biol. — 1996. — Vol. 60. — P. 147-152.

12. Srivastava P., Helms P. J., Stevart D. et al. Association of CCR5del32 with reduced risk of childhood but not adult asthma // Thorax. — 2003. — Vol. 58. — P. 222-226.

13. van Deventer H. W., O'Connor W. J., Brickey W. J. et al. CC chemokine receptor 5 on stromal cells promotes pulmonary metastasis // Cancer Res. — 2005. — Vol. 65. — P. 3374-3379.

14. Yudin N. S., Vinogradov S. V., Potapova T. A. et al. Distribution of CCR5-delta 32 gene deletion across the Russian part of Eurasia // Human Genetics. — 1998. — Vol. 102, № 6. — P. 695-698.

Сведения об авторах

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

Никulina Светлана Юрьевна — г. м. н., проф., проректор по учебной работе, зав. каф. внутренних болезней № 1 КрасГМУ; e-mail: nikulina@mail.ru.

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

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

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

Чупахина Вера Александровна — к. м. н., доцент каф. терапии ИПО КрасГМУ; e-mail: verachupahina@mail.ru.

Разводовская Анастасия Владимировна — врач МБУЗ ГП № 6, г. Красноярск; e-mail: asenochek@bk.ru.