

*И.И.Черкашина<sup>1</sup>, С.Ю.Никулина<sup>1</sup>, Н.И.Логвиненко<sup>2</sup>, В.Н.Максимов<sup>3</sup>, М.И.Воевода<sup>3</sup>, В.А.Шульман<sup>1</sup>, В.А.Шестовицкий<sup>1</sup>, В.А.Чупахина<sup>1</sup>, А.А.Чернова<sup>1</sup>, А.В.Талаевская<sup>4</sup>*

## Полиморфные варианты гена хемокинового рецептора CCR5 и особенности морфологической конституции как маркеры предрасположенности к бронхиальной астме

1 – ГОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет" им. проф. Войно-Ясенецкого: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

2 – ГБОУ ВПО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России: 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52;

3 – УРАМН ФГБУ "НИИ терапии" Сибирского отделения РАМН: 630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175 / 1;

4 – МБУЗ Городская поликлиника № 6: 660013, Красноярск, ул. Волжская 19

*I.I.Cherkashina, S.Yu.Nikulina, N.I.Logvinenko, V.N.Maksimov, M.I.Voevoda, V.A.Shulman, V.A.Shestovitsky, V.A.Chupakhina, A.A.Chernova, A.V.Talaevskaya*

## Polymorphic variants of chemokine receptor gene CCR5 and morphological phenotype as asthma predisposing markers

### Summary

A distribution of alleles and genotypes of chemokine receptor CCR5 gene and constitutional and morphological phenotypes of asthma patients and their relatives in comparison with healthy persons have been studied. Findings of 62 Russian families of patients with asthma ( $n = 232$ ) living in Krasnoyarsk city were used in this study. The polymorphism of a coding region of chemokine receptor CCR5 gene was associated with allergic asthma and also was an important component of congenital susceptibility for asthma. In patients with asthma, most relationships were associated with fat body mass. Given an identified association between asthma and genotype II of CCR5 gene there could be a consideration that fat dimorphism could contribute to gene polymorphism responsible for the development of allergic asthma.

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

### Резюме

Изучено распределение аллелей и генотипов гена хемокинового рецептора CCR5 и конституционально-морфологические фенотипы в группе больных бронхиальной астмой (БА), их родственников и в группе здоровых. Исследование проведено на материале 62 русских семей больных БА ( $n = 232$ ) – жителей Красноярска. Установлено, что полиморфизм гена хемокинового рецептора CCR5 в кодирующей области ассоциирован с аллергической БА и является важным компонентом наследственной предрасположенности к БА. У больных БА наибольшее количество корреляционных связей относится к жировому компоненту массы тела. Учитывая то, что была выявлена ассоциация БА с генотипом II гена CCR5, есть основание считать, что жировой дисморфизм является фактором, способствующим проявлению полиморфизма гена, ответственного за развитие аллергической БА.

**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 генетическая предрасположенность. Исходя из современных представлений о патофизиологических механизмах БА, можно выделить группы генов, нарушения структуры и функционирования которых могут вносить вклад в развитие БА. К генам-кандидатам будет правомерно отнести гены врожденного иммунного ответа и иммунорегуляции; гены, связанные с дифференцировкой и функционированием Th2; гены иммунитета слизистых оболочек; гены легочной функции и др. [1]. Однако многие гены, имеющие отношение к патогенезу БА, недостаточно исследованы. 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 [2]. 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, который адгезируется на поверхности клеток [3]. Частота делеционного аллеля гена CCR5 составляет 15,5–16 % в различных популяциях и зависит от этнического состава населения [4]. По данным литературы известно, что нарушение функции рецептора CCR5 в результате делеции 32 п. н. может выступать патогенетически значимым фактором в развитии заболеваний [5–7]. Сведения об ассоциации CCR5del32 с риском заболевания БА немногочисленны и демонстрируют противоречивые результаты [8–12]. Известно, что инфильтрация тканей легких эозинофилами у больных БА ассоциирована

с повышенной экспрессией хемокинов CC-семейства: белков хемотаксиса лимфоцитов (MCP-3, MCP-4) и RANTES [2, 13]. Дефицит экспрессии CCR5 на клетках может снижать хемотаксический потенциал указанных хемокинов. Исследования в эксперименте подтверждают, что наличие дефектного аллеля CCR5del32 может снижать риск заболевания БА [8, 9, 12].

В процессе изучения заболеваний с наследственной предрасположенностью очень важно определение фенотипических предикторов болезни, в качестве которых могут быть использованы конституциональные особенности человека, т. к. генетическая конституция может быть рассмотрена в виде предпосылки при формировании любой патологии человека. В литературе имеются единичные работы, посвященные выяснению взаимосвязей особенностей типа телосложения и БА [14]. Данные о соотношении анатомических компонентов тела у больных БА и их родственников можно использовать не только для определения типов телосложения, влияния основных компонентов тела (костного, мышечного, жирового) на появление БА, но и для обоснования подходов к ее диагностике и профилактике.

Целью исследования было 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 проводилось с участием 62 русских семей пациентов с БА ( $n = 232$ ), все – жители Красноярска. В каждой семье выделялся пробанд с верифицированной БА. В основную группу вошли больные БА ( $n = 62$ ) и их родственники I–III степени родства ( $n = 170$ ), в т. ч. 81 (34,9 %) мужчина и 151 (65,1 %) женщина. Отбор пробандов производился во время их лечения в пульмонологическом отделении МУЗ "Городская клиническая больница № 20" Красноярска.

Среди всех родственников были выделены лица с БА и другими аллергическими заболеваниями (аллергический ринит – АР, атопический дерматит – АтД и др.) и здоровые. Медиана возраста пробандов составила 51,0 года (43,0; 60,0), родственников с БА – 43,0 года (22,0; 62,5), родственников с аллергическими заболеваниями – 28,0 года (19,0; 36,8), здоровых родственников – 28,0 года (19,0; 40,0). В дальнейшем родственники с БА ( $n = 28$ ) были распределены в группу пробандов.

Диагноз БА устанавливался в соответствии с Глобальной стратегией лечения и профилактики БА (GINA, 2007) [15] на основании жалоб на приступы затрудненного дыхания или приступообразный кашель, купирующиеся ингаляцией  $\beta_2$ -агонистов; наличия обратимой бронхиальной обструкции, подтвержденной объективными методами обследования (суточный разброс пиковой скорости выдоха  $\geq 20$  %, прирост объема форсированного выдоха за 1-ю се-

кунду  $\geq 12$  %). Степень тяжести и обострения БА определяли по общепринятым критериям (GINA, 2007) [15]. Диагнозы АтД, крапивница и АР устанавливались на основании критериев, изложенных в национальных согласительных документах (Р.М.Хайтов, 2000; ARIA, 2001) [16].

У наблюдавшихся больных были диагностированы следующие формы БА (в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра): аллергическая – у 73 (81,1 %), неаллергическая – у 17 (18,9 %). По степени тяжести БА у 28 (31,1 %) больных была легкой интермиттирующей, у 12 (13,3 %) – легкой персистирующей, у 34 (37,8 %) – среднетяжелой и у 16 (17,8 %) пациентов – тяжелой. Среди обследованных с легким обострением БА были 12 (13,3 %) больных, среднетяжелым – 49 (54,4 %), тяжелым – 9 (10,0 %), не было обострения у 20 (22,2 %) пациентов. Средний стаж болезни составил  $12,3 \pm 6,1$  года.

Всем пробандам и их родственникам было проведено клиничко-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 полимеразной цепной реакции, используя структуру праймеров и параметры температурных циклов, описанных в литературе [17].

Молекулярно-генетические исследования были проведены на базе УРАМН ФГБУ "НИИ терапии" Сибирского отделения РАМН (УРАМН "НИИ терапии" СО РАМН, Новосибирск). При оценке полиморфизма гена у больных БА и их родственников в качестве контроля использовали популяционную выборку здоровых лиц ( $n = 263$ ) – жителей Октябрьского района Новосибирска (медиана возраста – 35,0 (29,0; 45,0) года), обследованных в рамках международного проекта Всемирной организации здравоохранения "Мониторинг заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний" (MONICA). Данные генотипирования предоставлены УРАМН "НИИ терапии" СО РАМН и получены в рамках договора о сотрудничестве от 01.12.08.

Соматометрическое исследование было проведено у членов 51 семьи больных БА. В соматометрическое исследование помимо семей пробандов с БА были включены 89 пробандов, у которых отсутствовали клинические проявления БА, и их родственники I и II степени родства ( $n = 180$ ). Условиями для включения в контрольную группу были отсутствие синдрома бронхиальной обструкции и нормальные показатели ФВД по данным спирометрии. Соматометрическое исследование больных БА и их родственников, а также лиц контрольной группы проводили по методу В.В.Бунака (1931) [18] и И.Б.Галанта (1927) [19] в модификации В.П.Чтецова и др. (1979) [20].

Различия в распределении частот аллелей и генотипов гена CCR5 между группами оценивали посредством критерия  $\chi^2$ . В случае 4-польных таблиц сопряженности сравнение выборок по частотам генотипов и аллелей применяли точный 2-сторонний критерий Фишера. Относительный риск (ОР) заболевания по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как отношение шансов (ОШ) [21]. Подсчитывали ОШ для оценки ассоциации между определенными генотипами и риском развития заболевания по стандартной формуле:

$$OR = a/b \times d/c,$$

где a и b – число больных, имеющих и не имеющих мутантный генотип; соответственно, d и c – число человек в контрольной группе, имеющих и не имеющих мутантный генотип.

ОШ указано с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ) [22]. Обработка антропологических данных проводилась с использованием пакета *Soty* [23]. В антропометрических исследованиях использован метод главных компонент [24]. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета 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 не было выявлено значимых отличий в распределении генотипов и аллелей гена хемокинового рецептора CCR5 от популяционного контроля. Среди больных БА 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

Таблица 1  
Распределение частот генотипов и аллелей I / D полиморфизма гена CCR5 среди больных БА и в контрольной группе

Генотипы	Контрольная группа, n = 263		Больные БА, n = 90	
	n	%	n	%
II	206	$78,3 \pm 2,6$	78	$86,7 \pm 3,7$
ID	56	$21,3 \pm 2,5$	12	$13,3 \pm 3,5$
DD	1	$0,4 \pm 0,2$	0	0
p	0,209			
Аллель I	468	$89,0 \pm 1,4$	168	$93,3 \pm 1,9$
D	58	$11,0 \pm 1,4$	12	$6,7 \pm 1,9$
p*	0,111			
ОШ	0,576			
95%-ный ДИ	0,302–1,1			
Генотип II	206	$78,3 \pm 2,6$	78	$86,7 \pm 3,6$
Генотипы ID + DD	57	$21,7 \pm 2,6$	12	$13,3 \pm 3,6$
p*	0,092			
ОШ	1,799			
95%-ный ДИ	0,916–3,532			

Примечание: здесь и в табл. 2–4: p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\* – уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

носителей редкого гомозиготного генотипа (DD) по сравнению с группой контроля (табл. 1).

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

В то же время показаны существенные отличия в распределении частот генотипов и аллелей по гену CCR5 у больных аллергической и неаллергической БА по сравнению с группой контроля (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%-ный ДИ – 0,167–0,881;  $p = 0,019$ ) и больными неаллергической БА ( $90,4 \pm 3,5$  и  $70,6 \pm 1,1\%$ ;

Таблица 2  
Распределение частот генотипов и аллелей гена CCR5 у больных БА и в контрольной группе

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

Примечание: здесь и в табл. 3: \*\* – достигнутый уровень значимости при сравнении частоты генотипов и аллелей с показателями группы контроля.

ОШ = 0,255; 95%-ный ДИ – 0,069–0,936;  $p = 0,030$ ), тогда как у больных неаллергической БА была 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%-ный ДИ – 0,069–0,936;  $p = 0,030$ ), см. 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%-ный 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%-ный ДИ – 0,518–3,735;  $p = 0,572$ ). Однако достоверных различий в распределении частот генотипов и аллелей гена CCR5 в группе больных неаллергической БА по сравнению с популяционным контролем не получено (см. табл. 2). Результаты проведенного исследования согласуются с данными М.В.Флеминг и др. (2005) [8] и P.Srivastava et al. (2003) [25], но не совпадают с данными ряда зарубежных исследований, которые не выявили статистической разницы в частоте аллеля CCR5del32 у здоровых и лиц с БА [11, 26]. Так, М.В.Флеминг и др. (2005) [8] и P.Srivastava et al. (2003) [25] выявили ассоциацию CCR5del32 с низким риском формирования БА атопического генеза. В то же время наши данные о низкой частоте встречаемости делеционного аллеля гена хемокинового рецептора CCR5 у больных БА не согласуются с результатами исследования И.А.Эткиной и др. (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 II-генотипа с легким течением БА (табл. 3).

Носителей II-генотипа среди больных легкой БА было достоверно больше по сравнению 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 группе контроля

( $96,3 \pm 2,1$  и  $89,0 \pm 1,4$  %; ОШ = 0,314; 95%-ный ДИ – 0,096–1,028;  $p = 0,045$ ), см. табл. 3. При этом в группе больных БА по мере нарастания степени тяжести заболевания прослеживалась тенденция к накоплению гетерозиготного ID-генотипа и аллеля D (табл. 3). В исследованиях М.В.Флеминг и др. (2005) [8] и И.А.Эткиной и др. (1999) [9] показана такая же тенденция.

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

Носители гетерозиготного ID-генотипа 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%-ный ДИ – 0,629–2,421;  $p = 0,593$ ). Носителей аллеля D в группе родственников с аллергией было также больше, чем в группе контроля ( $13,6 \pm 3,3$  и  $11,0 \pm 1,4$  %; ОШ = 0,785; 95%-ный ДИ – 0,427–1,443;  $p = 0,415$ ). Среди здоровых родственников носители ID- и DD-генотипов встречались реже ( $14,9 \pm 3,8$  %), чем в контрольной группе ( $21,7 \pm 2,6$  %), но статистически достоверных различий между исследуемыми группами также не получено (ОШ = 1,575; 95%-ный ДИ – 0,815–3,042;  $p = 0,216$ ). В группах здоровых родственников и контрольной частота гомозиготного II-генотипа достигала  $85,1 \pm 3,8$  и  $78,3 \pm 2,6$  % соответственно. Отмечено, что носителей аллеля D в группе здоровых родственников было значительно меньше, чем в группе контроля ( $8,0 \pm 2,1$  и  $11,0 \pm 1,4$  %; ОШ = 0,706; 95%-ный ДИ – 0,383–1,30;  $p = 0,314$ ). Эти данные согласуются с результатами И.А.Эткиной и др. (1999) [9], которые отметили АтД чаще у пробандов, гетерозиготных носителей делеции гена CCR5, тогда как

**Таблица 3**  
**Распределение генотипов и частот аллелей гена CCR5 среди больных БА разной степени тяжести и в контрольной группе**

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

Таблица 4

Распределение частот генотипов и аллелей I / D полиморфизма гена CCR5 среди родственников больных БА

Генотипы	Контрольная группа, n = 263		Родственники с другими проявлениями аллергии, n = 55		Здоровые родственники, n = 87	
	n	%	n	%	n	%
II	206	78,3 ± 2,6	41	74,5 ± 5,9	74	85,1 ± 3,8
ID	56	21,3 ± 2,5	13	23,6 ± 5,7	12	13,8 ± 3,6
DD	1	0,4 ± 0,2	1	1,8 ± 0,6	1	1,1 ± 0,3
<i>p</i>				0,429		0,230
Аллель I	468	89,0 ± 1,4	95	86,4 ± 3,3	160	92,0 ± 2,1
D	58	11,0 ± 1,4	15	13,6 ± 3,3	14	8,0 ± 2,1
<i>p</i> *				0,415		0,314
ОШ				0,785		0,706
95%-ный ДИ				0,427–1,443		0,383–1,30
Аллель II	206	78,3 ± 2,6	41	74,5 ± 5,4	74	85,1 ± 3,8
ID + DD	57	21,7 ± 2,6	14	25,5 ± 5,4	13	14,9 ± 3,8
<i>p</i> *		0,593	0,216			
ОШ;				1,234		1,575
95%-ный ДИ				0,629–2,421		0,815–3,042

среди детей без проявления АтД, кроме БА, выявлялись лишь гомозиготы по нормальному аллелю. В противоположность этому у *М.В. Флеминг и др.* (2005) [8] полученные данные демонстрировали ассоциацию CCR5del32 с низким риском заболевания АР.

Таким образом, при изучении вклада полиморфизма гена CCR5 была установлена его ассоциация с развитием аллергической БА в семьях. Результаты проведенного исследования позволяют сделать вывод о том, что аллель D гена хемокинового рецептора CCR5 можно рассматривать как протективный фактор в отношении развития БА.

В исследовании были оценены конституционально-морфологические фенотипы больных БА и их родственников с применением факторного анализа. Для этого составлялась корреляционная матрица антропометрических показателей и выделены коэффициенты средней и высокой силы корреляции для них ( $r > 0,6$ ). С помощью этого метода изучена изменчивость 29 антропометрических показателей (табл. 5).

Анализ корреляционной матрицы в группе больных БА показал определенную композиционную структуру 3 главных компонент: 1-я, забирающая на себя максимальную долю изменчивости исходных признаков, отражала жировую составляющую массы тела; 2-я, вклад которой в общую дисперсию системы признаков ниже, отражала мышечную составляющую массы тела; 3-я, несущая на себе наименьший вклад в общую дисперсию системы признаков, отражала костную составляющую массы тела (табл. 6).

Для родственников пробандов также выделили 3 главные компоненты, композиционная структура которых отличалась по степени вклада в общую дисперсию от больных БА. У родственников с аллергическими заболеваниями пробандов БА порядок расположения 3 главных компонент по наибольшему вкладу в общую дисперсию был иной: 1-я – мышечная составляющая массы тела; 2-я – костная составляющая массы тела; 3-я – жировая составляющая массы тела (табл. 7).

Таблица 5

Антропометрические показатели

Условное обозначение	Показатель
H	Рост
W	Масса тела
J	Жировая составляющая массы тела
M	Мышечная составляющая массы тела
D	Костная составляющая массы клетки тела
Жировая складка (J):	
J <sub>1</sub>	Плеча спереди
J <sub>2</sub>	Плеча сзади
J <sub>3</sub>	Предплечья
J <sub>4</sub>	Спины
J <sub>5</sub>	Грудной клетки
J <sub>6</sub>	Живота
J <sub>7</sub>	Бедр
J <sub>8</sub>	Голени
Дистальный диаметр (D):	
D <sub>1</sub>	Предплечья
D <sub>2</sub>	Запястья
D <sub>3</sub>	Голени
D <sub>4</sub>	Лодыжки
D <sub>5</sub>	Грудной клетки (поперечный)
D <sub>6</sub>	Грудной клетки (переднезадний)
D <sub>7</sub>	Плеч
D <sub>8</sub>	Таза
Обхват (O):	
O <sub>1</sub>	Плеча
O <sub>2</sub>	Предплечья
O <sub>3</sub>	Запястья
O <sub>4</sub>	Грудной клетки
O <sub>5</sub>	Ягодиц
O <sub>6</sub>	Бедр
O <sub>7</sub>	Голени
O <sub>8</sub>	Лодыжки

В группе здоровых родственников пробандов с БА 1-я главная компонента – жировая составляющая массы тела; 2-я – костная составляющая массы тела, 3-я – мышечная составляющая массы тела (табл. 8).

Композиционная структура конституционально-морфологического фенотипа была определена с помощью факторного анализа и в группе контроля, который позволил сравнить антропометрические показатели в контрольной группе с вариабельностью фенотипического разнообразия антропометрических показателей в группах больных БА и их родственников. Анализ корреляционной матрицы в контрольной группе также показал композиционные отличия 3 главных компонент от больных БА. В контрольной группе порядок расположения 3 главных компонент по наибольшему вкладу в общую дисперсию был следующим: 1-я – мышечная составляющая массы тела, 2-я – жировая составляющая массы тела, 3-я – костная составляющая массы тела (табл. 9).

**Таблица 6**  
*Корреляционная матрица антропометрических показателей в пространстве 3 главных компонент у больных БА*

Признак	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3
J (жир)	<b>0,92</b>	0,23	0,07
M (мышцы)	-0,04	<b>0,90</b>	0,10
D (кости)	0,06	0,19	<b>0,65</b>
H (рост)	-0,06	0,51	-0,22
W (масса тела)	0,54	<b>0,61</b>	-0,09
J <sub>1</sub>	<b>0,87</b>	0,12	-0,11
J <sub>2</sub>	<b>0,70</b>	-0,14	0,18
J <sub>3</sub>	<b>0,89</b>	0,28	0,07
J <sub>4</sub>	<b>0,86</b>	0,26	0,04
J <sub>5</sub>	<b>0,89</b>	0,26	-0,09
J <sub>6</sub>	<b>0,82</b>	0,29	0,11
J <sub>7</sub>	<b>0,79</b>	0,14	0,23
J <sub>8</sub>	<b>0,86</b>	0,23	0,14
O <sub>1</sub>	0,48	<b>0,77</b>	0,03
O <sub>2</sub>	0,24	<b>0,86</b>	0,04
O <sub>3</sub>	0,28	<b>0,63</b>	0,18
O <sub>4</sub>	0,53	<b>0,71</b>	0,00
O <sub>5</sub>	0,47	<b>0,69</b>	0,17
O <sub>6</sub>	0,29	<b>0,72</b>	0,23
O <sub>7</sub>	0,42	<b>0,67</b>	0,25
O <sub>8</sub>	0,26	<b>0,75</b>	0,15
D <sub>1</sub>	0,08	0,06	<b>0,92</b>
D <sub>2</sub>	0,02	0,08	<b>0,90</b>
D <sub>3</sub>	0,14	0,02	<b>0,90</b>
D <sub>4</sub>	-0,01	0,06	<b>0,89</b>
D <sub>5</sub>	0,24	<b>0,65</b>	-0,15
D <sub>6</sub>	0,36	<b>0,60</b>	-0,17
D <sub>7</sub>	0,10	0,43	0,19
D <sub>8</sub>	0,52	0,45	0,10

Примечание: здесь и в табл. 7–9 выделены корреляционные связи ( $r > 0,6$ ).

В результате многофакторного анализа антропометрических признаков было отмечено, что больные БА отличаются от лиц контрольной группы преимущественным накоплением жирового компонента массы тела. В группе здоровых родственников также преобладала жировая составляющая массы тела. Мышечная составляющая массы тела преобладала в группе родственников с аллергическими заболеваниями и в контрольной группе.

В данном 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: 1-я главная компонента – жировая

**Таблица 7**  
*Корреляционная матрица антропометрических показателей в пространстве 3 главных компонент у родственников с аллергическими заболеваниями пробандов с БА*

Признак	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3
J (жир)	0,31	0,02	<b>0,91</b>
M (мышцы)	<b>0,89</b>	-0,01	0,05
D (кости)	0,07	<b>0,86</b>	0,10
H (рост)	0,47	0,03	0,11
W (масса тела)	0,72	0,18	0,52
J <sub>1</sub>	0,27	-0,13	<b>0,83</b>
J <sub>2</sub>	-0,16	0,16	0,70
J <sub>3</sub>	0,27	-0,07	0,87
J <sub>4</sub>	0,36	-0,13	0,85
J <sub>5</sub>	0,28	-0,09	0,86
J <sub>6</sub>	0,30	0,05	0,83
J <sub>7</sub>	0,23	-0,09	0,71
J <sub>8</sub>	0,25	0,01	<b>0,84</b>
O <sub>1</sub>	<b>0,72</b>	-0,10	0,48
O <sub>2</sub>	<b>0,79</b>	0,03	0,46
O <sub>3</sub>	<b>0,66</b>	0,02	0,37
O <sub>4</sub>	<b>0,86</b>	0,09	0,33
O <sub>5</sub>	<b>0,84</b>	0,16	0,30
O <sub>6</sub>	<b>0,82</b>	0,03	0,26
O <sub>7</sub>	<b>0,81</b>	0,01	0,27
O <sub>8</sub>	<b>0,64</b>	0,10	0,42
D <sub>1</sub>	0,19	<b>0,89</b>	-0,06
D <sub>2</sub>	-0,03	<b>0,90</b>	-0,03
D <sub>3</sub>	0,13	<b>0,89</b>	-0,02
D <sub>4</sub>	-0,10	<b>0,89</b>	-0,17
D <sub>5</sub>	<b>0,67</b>	0,15	0,19
D <sub>6</sub>	0,60	-0,25	0,31
D <sub>7</sub>	0,53	0,31	0,08
D <sub>8</sub>	0,58	-0,11	0,30

составляющая массы тела, 2-я – мышечная составляющая массы тела, 3-я – костная составляющая массы тела.

В целом у больных БА большее количество корреляционных связей относилось к жировой составляющей массы тела. Но, учитывая то, что была выявлена ассоциация аллергической БА с II-генотипом гена хемокинового рецептора CCR5, есть основание считать, что жировой дизморфизм является фактором, способствующим проявлению полиморфизма гена, ответственного за развитие аллергической БА. Преобладание жировой составляющей массы тела можно рассматривать как фенотипический предиктор развития аллергической БА, ассоциированной с II-генотипом гена хемокинового рецептора CCR5.

Таким образом, в проведенном исследовании впервые описан полиморфизм гена CCR5 в семьях больных БА жителей Красноярска. При изучении вклада полиморфизма гена CCR5 была установлена

его ассоциация с развитием аллергической БА в семьях. Впервые оценены соматометрические особенности больных БА и их родственников, 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 адекватную профилактику данного заболевания.

### Литература

1. Фрейдин М.Б., Огородова Л.М., Цой А.Н. и др. Генетика бронхиальной астмы. В кн.: Пузырев В.П., Огородова Л.М. (ред.). Генетика бронхолегочных заболеваний. М.: Издательский холдинг "Атмосфера"; 2010. 78–104.
2. Cambadiere C., Ahuja S.K., Tiffany H.L., Murphy P.M. Cloning and functional expression of CC CCR5, a human monocyte CC hemokine receptor selective for MIP1 $\alpha$ , MIP1 $\beta$ , and RANTES. J. Leukoc. Biol. 1996; 60: 147–152.

**Таблица 8**  
*Корреляционная матрица антропометрических показателей в пространстве 3 главных компонент у здоровых родственников пробандов с БА*

Признак	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3
J (жир)	0,91	-0,02	0,31
M (мышцы)	0,17	-0,02	0,81
D (кости)	0,03	0,84	0,05
H (рост)	0,27	0,06	0,56
W (масса тела)	0,70	-0,05	0,59
J <sub>1</sub>	0,93	-0,10	0,17
J <sub>2</sub>	0,76	0,03	-0,15
J <sub>3</sub>	0,88	-0,03	0,15
J <sub>4</sub>	0,86	-0,03	0,38
J <sub>5</sub>	0,77	0,10	0,28
J <sub>6</sub>	0,84	0,05	0,26
J <sub>7</sub>	0,84	-0,03	0,06
J <sub>8</sub>	0,87	0,09	0,14
O <sub>1</sub>	0,53	-0,18	0,74
O <sub>2</sub>	0,42	-0,15	0,75
O <sub>3</sub>	0,22	-0,24	0,45
O <sub>4</sub>	0,66	-0,06	0,63
O <sub>5</sub>	0,63	0,01	0,67
O <sub>6</sub>	0,53	-0,07	0,61
O <sub>7</sub>	0,49	0,07	0,70
O <sub>8</sub>	-0,18	-0,21	0,55
D <sub>1</sub>	-0,09	0,93	-0,02
D <sub>2</sub>	-0,06	0,89	-0,04
D <sub>3</sub>	0,13	0,91	-0,07
D <sub>4</sub>	-0,08	0,87	-0,04
D <sub>5</sub>	0,15	0,26	0,65
D <sub>6</sub>	0,49	-0,08	0,39
D <sub>7</sub>	0,04	0,40	0,48
D <sub>8</sub>	0,06	0,18	0,44

**Таблица 9**  
*Корреляционная матрица антропометрических показателей в пространстве 3 главных компонент у пациентов контрольной группы*

Признак	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3
J (жир)	0,47	0,85	0,16
M (мышцы)	0,68	0,01	0,32
D (кости)	0,67	0,13	0,66
H (рост)	0,54	-0,22	0,50
W (масса тела)	0,81	0,41	0,27
J <sub>1</sub>	0,27	0,80	-0,04
J <sub>2</sub>	0,13	0,83	0,24
J <sub>3</sub>	0,22	0,79	0,14
J <sub>4</sub>	0,52	0,73	0,04
J <sub>5</sub>	0,37	0,76	-0,01
J <sub>6</sub>	0,48	0,80	-0,03
J <sub>7</sub>	0,13	0,77	0,26
J <sub>8</sub>	-0,13	0,68	0,45
O <sub>1</sub>	0,79	0,49	0,20
O <sub>2</sub>	0,78	0,33	0,32
O <sub>3</sub>	0,76	0,25	0,43
O <sub>4</sub>	0,85	0,39	0,15
O <sub>5</sub>	0,79	0,50	0,24
O <sub>6</sub>	0,67	0,47	0,38
O <sub>7</sub>	0,49	0,37	0,60
O <sub>8</sub>	0,35	0,25	0,73
D <sub>1</sub>	0,68	0,16	0,39
D <sub>2</sub>	0,65	0,06	0,31
D <sub>3</sub>	0,50	0,37	0,61
D <sub>4</sub>	0,29	-0,02	0,71
D <sub>5</sub>	0,81	0,24	0,08
D <sub>6</sub>	0,75	0,31	0,16
D <sub>7</sub>	0,78	0,17	0,26
D <sub>8</sub>	0,76	0,35	0,17

3. *Samson M., Labbe O., Mollereau C. et al.* Molecular cloning and functional expression of a new human CC-chemokine receptor gene. *Biochemistry* 1996; 35 (11): 3362–3367.
4. *Лимбовская С.А., Хуснутдинова Э.К., Балановская Е.В.* Этногеномика и геногеография народов Восточной Европы. М.: Наука; 2002.
5. *Mulherin S.A., O'Brien T.R., Ioannidis J.P.* Effects of CCR5-Delta32 and CCR2-64I alleles on HIV-1 disease progression: the protection varies with duration of infection. *AIDS* 2003; 17 (3): 377–387.
6. *Gonzalez P., Alvarez R., Batalla A. et al.* Genetic variation at the chemokine receptors CCR5/CCR2 in myocardial infarction. *Genes Immun.* 2001; 2 (4): 191–195.
7. *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; 65: 3374–3379.
8. *Флеминг М.В., Ледовская Н.Н., Гервас П.А. и др.* Ассоциация полиморфизма гена CCR5 с риском заболевания бронхиальной астмой. В кн.: Сборник статей по материалам 6-го Конгресса молодых ученых и специалистов "Науки о человеке". Томск; 2005. 27.
9. *Эткина И.А., Хуснутдинова Э.К., Карунас А.С. и др.* Генетические аспекты бронхиальной астмы у детей. *Здравоохр. Башкортостана* 1999; 6: 69–80.
10. *Barta J., Sharma M., Chatterjee R. et al.* CCR5{delta}-32 deletion and atopic asthma in India. *Thorax* 2005; 60 (1): 85.
11. *Nagy A., Kozma G.T., Bojszko A. et al.* No association between asthma or allergy and the CCR5 del32 mutation. *Arch. Dis. Childh.* 2002; 86: 426.
12. *Schuh S.M., Blease K., Hogaboam C.M.* The role of CC chemokine receptor 5 (CCR5) and RANTES/CCR5 during chronic fungal asthma in mice. *FASEB J.* 2002; 16 (2): 228–230.
13. *Kita H., Gleic G.J.* Chemokines active on eosinophils. Potential roles in allergic inflammation. *J. Exp. Med.* 1996; 183: 2421–2426.
14. *Либердовская Е.Д., Никулина С.Ю., Комарова М.А.* Фенотипическая характеристика больных с бронхиальной астмой. *Сиб. мед. журн.* 2008; 1: 38–40.
15. *Чучалин А.Г.* (ред.). Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA) М.: Атмосфера; 2007.
16. *Хаитов Р.М.* (ред.). Медицинские стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с аллергическими заболеваниями и нарушениями иммунной системы. М.: Инсофт; 2000.
17. *Yudin N.S., Vinogradov S.V., Potapova T.A. et al.* Distribution of CCR5-delta 32 gene deletion across the Russian part of Eurasia. *Hum. Genet.* 1998; 102 (6): 695–698.
18. *Бунак В.В.* Методика антропометрических исследований. Л.: Госмедиздат; 1931.
19. *Галант И.Б.* Новая система конституциональных типов женщин. *Казан. мед. журн.* 1927; 5: 547–556.
20. *Чтецов В.П., Уткина М.И., Лутовинова Н.Ю.* Опыт объективной диагностики соматических типов на основе измерительных признаков у женщин. *Вопр. антропол.* 1979; 60: 3–14.
21. *Bland J.M., Altman D.G.* Statistics notes. *Br. Med. J.* 2000; 320 (7247): 1468.
22. *Лакин Г.Ф.* Биометрия. М.: Высшая школа; 1990.
23. *Олейников Б.В., Горячев В.Н., Сапожников В.А. и др.* Пакет "Soy" для антропометрических исследований. В кн.: Актуальные вопросы биологии. Красноярск; 1994. 86.
24. *Беспалько И.Г.* Факторно-аналитическая типология телосложения. В кн.: Новости спортивной и медицинской антропологии. Сборник науч. трудов. М.; 1991; т. 7: 39–40.
25. *Srivastava P., Helms P.J., Stevart D. et al.* Association of CCR5del32 with reduced risk of childhood but not adult asthma. *Thorax* 2003; 58: 222–226.
26. *Ginnis R. Mc., Child F, Clayton S. et al.* Further support for the association of CCR5 allelic variants with asthma susceptibility. *Eur. J. Immunogenet.* 2002; 29 (6): 525–528.

**Информация об авторах**

*Черкашина Ирина Ивановна* – д. м. н., доцент кафедры внутренних болезней № 1 ГОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого; тел.: (391) 264-29-80; e-mail: Cherkashina@list.ru

*Никулина Светлана Юрьевна* – д. м. н., проф., проректор по учебной работе ГОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого; тел.: (391) 220-09-14; e-mail: Nikulina@mail.ru

*Логвиненко Надежда Ивановна* – д. м. н., проф. кафедры терапии ФПК ППВ ГОУ ВПО НГМУ; тел.: (3832) 208-645; e-mail: Nadejda-Logvinenko@yandex.ru

*Максимов Владимир Николаевич* – д. м. н., старший научный сотрудник ГУ "НИИ терапии" СО РАМН; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: Medik11@mail.ru

*Воевода Михаил Иванович* – д. м. н., проф., директор ГУ "НИИ терапии СО РАМН"; тел. (383) 264-25-16; e-mail: Mvoevola@ya.ru

*Шестовицкий Владимир Андреевич* – д. м. н., профессор кафедры терапии ИПО ГОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого; тел.: (391) 264-29-80; e-mail: shestovitzkiy@yandex.ru

*Шульман Владимир Абрамович* – д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней № 1 ГОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого; тел.: (391) 264-09-79; e-mail: shulman36@mail.ru

*Чупахина Вера Александровна* – к. м. н., доцент кафедры терапии ИПО ГОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого; тел.: (391) 264-47-88; e-mail: verachupahina@mail.ru

*Талаевская Анастасия Владимировна* – врач МБУЗ ГП № 6, г. Красноярск; тел.: (391) 237-90-55; e-mail: A.Senochek@bk.ru

*Чернова Анна Александровна* – к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней № 1 ГОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого; тел.: (391) 264 17 71; e-mail: anechkachernova@yandex.ru

Поступила 12.10.11  
© Коллектив авторов  
**УДК 616.248-056.7**