

616.24
К 49

И. И. Черкашина
С. Ю. Никулина
Н. И. Логвиненко
В. А. Шульман
М. И. Воевода
В. Н. Максимов

КЛИНИКО- ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ

бронхиальной астмы
и хронической
обструктивной
болезни легких



КРАСНОЯРСК, 2010

616.24
К 49

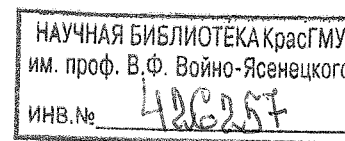
ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения
и социального развития Российской Федерации»

ГУ НИИ терапии СО РАМН, г. Новосибирск

Черкашина И.И., Никулина С.Ю., Логвиненко Н.И.,
Шульман В.А., Воевода М.И., Максимов В.Н.

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

(монография)



НБ КрасГМУ 27.01.11



0 050 143

Красноярск
2010

ВОЗВРАТИТЕ КНИГУ НЕ ПОЗЖЕ
обозначенного здесь срока

2/3

УДК 616.240-02-036+616.233-007.271-036.12
ББК 54.12
К 49

ISBN 978-5-94285-084-5

Клинико-генетические предикторы бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких / И.И. Черкашина, С.Ю. Никулина, Н.И. Логвиненко и др. – Красноярск: тип. КрасГМУ. 2010. – 165 с.

В монографии излагаются сведения современной литературы об этиологии и патогенезе бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, а также сведения по проблемам наследственности при этих заболеваниях. Описаны результаты клинико-генетических и популяционных исследований, показывающих роль наследственности при этих заболеваниях. Приводятся результаты собственных исследований авторов. Монография предназначена для пульмонологов и терапевтов.

Авторы:

1. Черкашина Ирина Ивановна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1 ГОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясеницкого.
2. Никулина Светлана Юрьевна, д.м.н., проф., заведующая кафедрой внутренних болезней № 1, проректор по учебной работе ГОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясеницкого.
3. Логвиненко Надежда Ивановна, д.м.н., проф. кафедры терапии ФПК ППВ ГОУ ВПО НГМУ (г. Новосибирск).
4. Шульман Владимир Абрамович, д.м.н., проф. кафедры внутренних болезней №1 ГОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясеницкого.
5. Максимов Владимир Николаевич, д.м.н., старший научный сотрудник ГУ НИИ терапии СО РАМН (г. Новосибирск).
6. Воевода Михаил Иванович, д.м.н., проф., директор ГУ НИИ терапии СО РАМН (г. Новосибирск).

КрасГМУ
ГУ НИИ терапии СО РАМН
2010

Оглавление

Введение	4
1. Современные представления об этиологии и патогенезе бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких	7
2. Роль наследственных факторов в развитии бронхиальной астмы	18
3. Гены-кандидаты бронхиальной астмы.....	37
4. Гены-кандидаты хронической обструктивной болезни легких.....	71
5. Особенности морфологической конституции при заболеваниях бронхолегочной системы.....	86
6. Заключение.....	107
Список сокращений.....	114
Список литературы.....	118

Введение

Последние десятилетия ознаменовались большими успехами в диагностике и лечении бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Тем не менее, БА и ХОБЛ остаются важнейшей медицинской и социальной проблемой.

Данные зарубежных [32, 33, 34, 371, 364, 481] и отечественных авторов [5, 17, 65, 85, 87, 106] подтверждают высокую распространенность БА как в России, так и за рубежом. Актуальность проблемы БА обусловлена еще и тем, что это заболевание остается достаточно частой причиной инвалидизации больных и смертности [18, 332, 333, 341, 476].

Город Красноярск не является исключением. С 1995 по 2005 гг. заболеваемость БА (определена по обращаемости) возросла среди взрослых с 3,1 до 9,4, а среди детей - с 3,8 до 13,3 на 1000 населения [39, 40]. В 2006 г. общее количество больных БА составило 6475 человек, в 2008 г. - 7682 человек, при этом темп прироста составил 40%.

ХОБЛ является заболеванием респираторной системы, также наиболее распространенным среди населения [1, 35, 36, 66, 269, 432]. По данным исследований, проведенных ВОЗ, средняя распространенность ХОБЛ составляет 9.34/1000 среди мужчин и 7.33/1000 среди женщин [35, 106, 119, 120, 369]. ХОБЛ как причина смертности занимает 4-е место в мире и является единственной болезнью, при которой смертность продолжает увеличиваться [35]. Экономический ущерб от этого заболевания громаден. Расходы на 1 больного, связанные с ХОБЛ, в 3 раза выше, чем при БА и составляют 1522 доллара США в год [106].

В 2006 - 2008 гг. в Красноярске общая заболеваемость ХОБЛ составила 10,4 - 9,7 на 1000 населения, первичная - 0,7 - 0,6 на 1000 населения. Общее количество зарегистрированных больных ХОБЛ - 7069 человек (2008г).

БА относится к числу типичных мультифакториальных заболеваний. Семейные, близнецовые и генетико-

эпидемиологические исследования установили важную роль наследственности в возникновении заболевания. Во многих исследованиях показано увеличение распространенности БА среди кровных родственников больных, страдающих этим заболеванием (20 -25% по сравнению с 4 - 7,3% в общей популяции). Считается, что вклад наследственности в формирование БА составляет 35–70%. Дискуссионным остается вопрос о типе наследования БА, так как многочисленные исследования дают весьма противоречивые результаты. Первые работы, направленные на изучение этого вопроса, позволили предположить аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный типы наследования, позднее получены доказательства в пользу полигенного типа наследования БА.

Данных о пенетрантности БА чрезвычайно мало. В. Sibbald (1997) и M. Grally et al. (1982) определили аутосомно-доминантный тип наследования БА с неполной пенетрантностью. М.Б. Фрейдин (2001) установил, что атопическая БА наследуется по рецессивному типу с 50% пенетрантностью. В популяции Красноярска пенетрантность БА не изучалась.

Среди большого числа генов, которые могут принимать участие в формировании предрасположенности к развитию БА, внимание привлекают гены хемокиновых рецепторов *CCR5*, *CCR2*, ген фактора некроза опухоли альфа (*TNF*) и ген рецептора макрофаг-колониестимулирующего фактора (*c-fms*). Ген *c-fms* кодирует рецептор, играющий важную роль в пролиферации и дифференцировке моноцитов и макрофагов. Ген *TNF* отвечает за синтез *TNF-α*, являющийся одним из ключевых медиаторов воспалительной реакции. Гены хемокиновых рецепторов *CCR5* и *CCR2* ответственны за направленную миграцию и выход из сосудистого русла в ткани иммунокомпетентных клеток.

В немногочисленных работах показана важная роль полиморфизма этих генов в формировании различных заболеваний органов дыхания. В то же время, существует

довольно противоречивая информация об их роли в отношении развития БА. Кроме того, работ, посвященных исследованию ассоциативной связи нарушений в системе указанных генов с БА на семейном материале, крайне мало.

Как БА, так и ХОБЛ, представляют собой хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей. Однако, при БА воспалительный процесс, в основном, имеет аллергический характер, а при ХОБЛ – это воспалительный ответ на факторы экологической агрессии. В настоящее время мало информативных диагностических маркеров, надежно дифференцирующих БА и ХОБЛ, поэтому их поиск продолжается. Разработка современных достоверных методов, позволяющих диагностировать БА и ХОБЛ на раннем этапе развития, формировать группы риска с целью проведения первичной профилактики развития БА и ХОБЛ, а также прогнозировать особенности течения этих заболеваний, является одной из актуальных проблем медицины. Перспективными для этих целей являются исследования, посвященные изучению генетических основ БА и ХОБЛ. Сравнение частоты встречаемости отдельных аллелей и генотипов у больных БА с соответствующими показателями у больных ХОБЛ дает возможность составить представление о сходстве или различии изучаемых генетических особенностей при этих заболеваниях. Следует сказать, что роль полиморфизма генов *CCR5* и *TNF* при ХОБЛ изучена недостаточно, а данные о полиморфизме генов *CCR2* и *c-fms* у больных ХОБЛ в литературе полностью отсутствуют.

В процессе изучения заболеваний с наследственной предрасположенностью очень важно определение фенотипических предикторов болезни. В качестве таких фенотипических предикторов могут быть использованы конституциональные особенности человека, т.к. генетическая конституция может быть рассмотрена в виде предпосылки при формировании любой патологии человека. В литературе

имеются немногочисленные данные об особенностях конституции при различных заболеваниях органов дыхания. Однако, среди семей больных БА такие исследования в настоящее время отсутствуют.

Все перечисленные обстоятельства определили необходимость написания данной работы. В данной монографии представлены не только современные литературные сведения по генеалогии и генетике БА и ХОБЛ, но и данные, полученные в нашей клинике. Эти исследования проводились нами в сотрудничестве с ГУ НИИ терапии СО РАМН, г. Новосибирск (директор – член-корреспондент РАМН М.И. Воевода). Пользуясь случаем, мы хотели бы выразить искреннюю признательность этому коллективу за сотрудничество.

Современные представления об этиологии и патогенезе бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких

В настоящее время факторы риска, способствующие возникновению и развитию БА, подразделяются на 2 группы - генетические и средовые [155, 172, 205, 306]. При этом, многие авторы подчеркивают, что механизмы влияния факторов риска на развитие и проявление БА являются сложными и взаимозависимыми [305, 307, 308, 394, 395].

Важное место занимает наследственное предрасположение к атопии [177, 178]. Семейный анамнез атопии в 3–5 раз увеличивает риск развития БА. В ряде исследований показана связь положительных кожных тестов и высокого уровня сывороточного IgE у детей и взрослых с развитием БА и бронхиальной гиперреактивностью [255, 328, 442, 446].

В последние годы доказано участие в патогенезе БА многочисленных генов [97, 104, 211, 241, 309, 475].

Важными факторами риска развития астмы являются различные аллергены: домашний клещ, эпидермис животных, тараканы, пыльца растений, *Alternaria* и др. [168, 276, 443].

Относительно роли инфекции в возникновении БА нет общепризнанных мнений и дискуссия по этому вопросу продолжается. Ряд авторов считает, что развитию БА способствуют перенесенные в раннем детском возрасте инфекции, вызванные респираторно-синциальным или вирусом парагриппа [223, 275, 437, 440, 445]. Вместе с тем, есть сведения о защитном действии от развития БА определенных респираторных инфекций, перенесенных в детском возрасте [153, 181, 285, 321, 375].

Значительное число работ свидетельствует, что в возникновении БА играют роль малый или большой вес ребенка при рождении [204, 447], курение, в том числе матери [187, 231, 228, 259, 388], характер питания [252, 267], ожирение [96], загрязнение воздуха [473], пол, влияние профессиональных факторов [229, 261, 315, 391, 465] и др.

По современным представлениям, воспаление дыхательных путей является основным морфологическим признаком БА, определяющим ее клинико-функциональные проявления [27, 33, 34, 155]. В возникновении и поддержании воспалительного процесса принимают участие многие клетки дыхательных путей [238, 397, 472]. В многочисленных исследованиях показано, что стенки бронхов инфильтрированы Т-лимфоцитами с Th2-фенотипом, эозинофилами, макрофагами, моноцитами, тучными клетками и др. [238, 454, 472].

Механизм, активирующий Th2-тип клеток, полностью не изучен [106]. Но полагают, что CD4+Т-лимфоциты после распознавания антигена превращаются в Th0-клетки, которые секретируют различные цитокины и в дальнейшем дифференцируются в двух направлениях [489]. Одно из этих направлений - образование Th1-клеток, которые обладают способностью активировать макрофаги и продуцировать цитокины - ИФН γ , IL-2, TNF β . Другое направление дифференцировки Т-хелперов – образование Th2-клеток. При БА Th2-клетки доминируют над Th1-клетками. Изменение соотношения Th1/Th2 клеток приводит к увеличению

продукции IL-4, IL-13 и снижению продукции ИФН γ [106]. Кроме того, взаимодействие Т-лимфоцитов хелперов с В-лимфоцитами способствует синтезу IgE [359]. В свою очередь, синтезированный IgE связывается с высокоаффинным (Fc ϵ RI) и низкоаффинным (Fc ϵ RII) рецепторами тучных клеток, активируя их [246, 271]. При этом, высвобождаются многочисленные медиаторы воспаления, цитокины и хемокины, такие как гистамин, простагландины, лейкотриены, фактор активации тромбоцитов, дегранулированные протеазы, GM-CSF и др. [187, 250].

Рядом авторов установлено, что при БА увеличение количества тучных клеток в гладкомышечной мускулатуре бронхов связано с бронхиальной гиперреактивностью и формированием ремоделирования дыхательных путей [48, 196, 397, 418, 419, 489].

Известно, что при БА в бронхах отмечается эозинофильная инфильтрация [8, 38, 209, 216, 245, 282, 353]. Эозинофилы секретируют различные провоспалительные цитокины (GM-CSF, TNF- α), медиаторы (фактор активации тромбоцитов, цистениловые лейкотриены и др.), белки (большой основной белок, эозинофильный катионный белок, эозинофильную пероксидазу, эозинофильный нейротоксин) и факторы роста, которые повреждают эпителиальные клетки дыхательных путей и участвуют в развитии ремоделирования бронхиальной стенки [3, 63, 71, 224, 342, 353].

Считается, что дендритные клетки одними из первых взаимодействуют с антигеном, осуществляя первичный контакт иммунной системы организма с экзогенным аллергеном [106]. Они захватывают аллергены на поверхности бронхов и переносят их в региональные лимфатические узлы, где последние взаимодействуют с регуляторными Т-лимфоцитами [358]. Это ведет к образованию Т-хелперов 2-го типа из предшественников [63].

Макрофаги участвуют как в острой фазе воспаления, так и в формировании хронической фазы воспаления посредством своих медиаторов - эйкозаноидов, фактора активации тромбоцитов, свободных радикалов и цитокинов [382, 404]. Предполагают, что макрофаги вовлекаются в процесс ремоделирования бронхов, т.к. продуцируют ростовые факторы, включая фактор роста тромбоцитов (PDGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF) и TGF [63, 106].

Многими авторами продолжает обсуждаться значение нейтрофилов в воспалительном процессе при БА [3, 261]. Предполагают, что нейтрофилы являются источником цитокинов, которые усиливают нейтрофильную инфильтрацию и служат хемотаксическим фактором для лимфоцитов и эозинофилов. Все это приводит к усилению существующего воспалительного процесса в бронхах и его поддержанию, роль которого в формировании бронхиальной гиперреактивности, вероятно, является наиболее значимой [129, 155]. У больных БА обнаружена нейтрофильная инфильтрация эпителия и стенки бронха в позднюю стадию воспалительного процесса или при присоединении инфекции дыхательных путей [106]. Количество нейтрофилов возрастает при тяжелой астме и у курящих больных [230]. Установлено, что повышенное содержание нейтрофилов в дыхательных путях у пациентов с тяжелым течением БА сохраняется даже после лечения высокими дозами глюкокортикостероидов и обнаруживаются у пациентов, перенесших тяжелое обострение БА [472].

В крови больных атопической и аспириновой формами БА отмечено высокое содержание фактора, активирующего тромбоциты - (FAT). Это доказывает активное участие тромбоцитов в аллергическом воспалении и формировании гиперреактивности дыхательных путей при БА [128]. Известно, что FAT-индуцированная активация тромбоцитов является важным промежуточным звеном в патогенетической цепочке:

триггерное воздействие – легочная эозинофилия – воспаление – бронхиальная гиперреактивность.

Структурные клетки дыхательных путей также вырабатывают различные медиаторы воспаления и, тем самым, поддерживают воспалительный процесс при БА [185, 233]. Так, и бронхиальный эпителий, и гладкомышечные клетки бронхов, и фибробласты и миофибробласты секретируют цитокины, хемокины, факторы роста, липидные медиаторы и адгезивные молекулы, которые способствуют накоплению воспалительных клеток и развитию ремоделирования дыхательных путей [187, 233, 234].

В патогенезе БА имеет значение нарушение иннервации бронхов [34, 106]. Холинергические нервы могут рефлекторно активироваться триггерами, что вызывает бронхоконстрикцию и гиперсекрецию слизи. На чувствительные нервы воздействуют медиаторы воспаления. Кроме того, они могут высвобождать воспалительные нейропептиды [284].

Цитокины регулируют воспалительный процесс при БА [121, 146, 188, 189, 192, 206]. Многие отечественные и зарубежные исследователи указывают на повышенное содержание в сыворотке крови больных БА таких цитокинов, как TNF- α , IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, IL-18, лейкотриенов LT4 и LT5 [46, 56, 118, 260, 453]. При этом, авторы отмечают разное содержание и активность цитокинов при различной тяжести и клинических формах БА [110, 126, 167, 198, 205, 260, 339].

Известно, что в активацию воспалительных клеток при БА вовлекаются многие хемокины [208, 349]. К хемокинам относят субкласс цитокинов - растворимых низкомолекулярных гормоноподобных иммуномодуляторов. Хемокины делят на четыре семейства: C, CC (β - хемокины), CXC и CX3C (α - хемокины) [174, 176, 382, 422]. Общей функцией хемокинов является направленная миграция и выход из сосудистого русла в ткани иммунокомпетентных клеток - хемотаксис. Но, хемокины

в зависимости от выполняемых функций, могут быть разделены на два класса. Основная функция воспалительных хемокинов - это накопление лейкоцитов в очаге воспаления при инфекции. Второй класс хемокинов, так называемые гомеостатические хемокины, экспрессируются в определённых участках лимфоидной ткани и направляют движение лимфоцитов и дендритных клеток в иммунной системе. Хемокины второго класса контролируют перераспределение и рециркуляцию лимфоцитов в связи с их созреванием, дифференцировкой, активацией и правильным направленным движением во вторичных лимфоидных органах. При БА хемокины экспрессируются преимущественно в клетках бронхиального эпителия и играют важную роль в привлечении клеток воспаления в дыхательные пути [208, 384].

На клетках-мишенях (различных популяциях Т-лимфоцитов, моноцитах, нейтрофильных гранулоцитах, эозинофильных гранулоцитах, фибробластах и других видах клеток) выявлены специфические рецепторы к хемокинам. Хемокиновые рецепторы - поверхностные белки, связывающие хемокины. Хемокиновые рецепторы экспрессируются лейкоцитами, миоцитами, нейронами, эндотелиоцитами. Так, Th1 - клетки экспрессируют рецепторы CCR5 (CC-chemokine Receptor) (для β -хемокинов) и CXCR3 (для α -хемокинов), в то время как Th2 - CCR3 (для β -хемокинов), CCR4 (для β -хемокинов) и CCR8 (для β -хемокинов). У больных БА обнаружено свыше 50 хемокинов, которые оказывают свое действие более чем через 20 типов поверхностных рецепторов [295, 415]. Основными хемокинами являются моноцитарные хемотаксические белки 1 и 3, RANTES, эотаксин и макрофагальный белок воспаления - 1. Установлено, что при БА эотаксин является хемоаттрактантом для эозинофилов, способствуя их дегрануляции и IgE-зависимой дегрануляции базофилов [363], а относящиеся к макрофагам, хемокины (MDC) способствуют накоплению Т-хелперов 2-го типа. Многие авторы

признают, что оценить вклад отдельных хемокинов в патогенез БА сложно в связи с их многофункциональностью [363]. К основным медиаторам при БА относят также гистамин, цистеиниловые лейкотриены (ЛТС₄, D₄, E₄), окись азота [416] и простагландин D₂ [69].

В процесс воспаления вовлекается большое семейство адгезивных молекул: CD11a, CD11b, CD18, Very Late Antigen (VLA-4), а также интерцеллюлярные адгезивные молекулы (ICAM-1) или сосудисто-клеточные адгезивные молекулы (VCAM-1) [110]. Доказан вклад токсических метаболитов оксида азота в формирование эозинофильного воспаления при БА [70].

При БА происходит нарушение бронхиальной проходимости. Сужение бронхов возникает в результате бронхоспазма, отека слизистой оболочки, дискринии и ремоделирования дыхательных путей. Сокращение гладкомышечной мускулатуры бронхов возникает в ответ на действие множества бронхоконстрикторных медиаторов и нейротрансмиттеров. Отек бронхиальной стенки происходит вследствие повышения проницаемости сосудов в ответ на действие воспалительных медиаторов. Гиперсекреция слизи происходит вследствие повышения числа бокаловидных клеток в эпителии бронхов и увеличения размера желез собственного слоя слизистой. Гиперсекреция слизи может приводить к закупорке просвета бронхов слизистыми пробками. Это происходит из-за повышения слизистой секреции и воспалительной экссудации [18, 106]. Помимо воспаления, постепенно формируются структурные изменения в бронхах (ремоделирование) [31, 330, 468]. Они проявляются развитием субэпителиального фиброза, увеличением гладких мышц, образованием новых сосудов, повышением количества бокаловидных клеток и размера субмукозных желез [31, 262, 247, 329, 300]. Клинически это проявляются приступами удушья, повторяющимися эпизодами свистящих хрипов и одышки,

чувством заложенности в груди и кашлем, особенно по ночам или ранним утром [18, 33, 34].

ХОБЛ - хронический воспалительный процесс с преимущественным поражением дистального отдела дыхательных путей и легочной паренхимы [35, 111]. Основные факторы риска ХОБЛ известны. К ним относят табакокурение, вдыхание вредоносных частиц и производственной пыли, генетические факторы, респираторные инфекции, возраст, пол, домашняя пыль, рост и развитие легких, оксидативный стресс, социоэкономический статус, питание и коморбидные состояния [36, 106, 161, 162].

Также как и при БА, при ХОБЛ практически все клеточные элементы респираторной системы под влиянием этиологических факторов активируются и участвуют в воспалительной реакции [111, 151, 161, 193, 403]. Эти клетки выделяют воспалительные медиаторы и взаимодействуют со структурными клетками дыхательных путей и паренхимы легких [60, 145, 191]. При ХОБЛ основными провоспалительными цитокинами являются: IL1, IL6, IL8, TNF- α и др., основными фиброгенными цитокинами - трансформирующий фактор роста β (TgF- β), фактор роста тромбоцитарного происхождения (PDGF), GM-CSF и основной фактор роста фибробластов (L FgF) [145, 347, 486]. Считают, что IL-8 и TNF- α являются мощными факторами адгезии и хемотаксиса нейтрофилов, а эндогенный оксид азота участвует в регуляции тонуса бронхиального дерева [60].

В развитие ХОБЛ особая роль принадлежит нейтрофилам [145]. Нейтрофилы выделяют провоспалительные медиаторы, обладающие хемотаксическим действием для других нейтрофилов (FAT, LT-B4, 12-НЕТЕ), вазоактивные простагландины (E2 и F2a) и ряд субстанций, обладающих мощным деструктивным потенциалом: липиды, белки, нуклеиновые кислоты (нейтральные протеазы и кислородные радикалы). Нейтрофилы ответственны за развитие окислительного стресса [411, 412].

Кислород, озон, NO₂ оказывают мощное оксидантное действие на все структуры респираторной системы. Экзогенным источником оксидантов является курение, а эндогенным - нейтрофилы и альвеолярные макрофаги. Основными оксидантами табачного дыма являются O₂, O₃, OH, H₂O₂, NO. Оксиданты оказывают прямое токсическое действие на соединительную ткань, ДНК, липиды и протеины [122, 365]. У пациентов ХОБЛ также возможно снижение эндогенных антиоксидантов. В легких окислительный стресс сопровождается активацией генов воспаления, инактивацией антипротеиназ, стимуляцией секреции слизи и повышением экссудации плазмы.

Макрофаги секретируют медиаторы - TNF- α , IL-8, LT-B4, которые усиливают нейтрофильное воспаление [35, 106].

Исследования показывают увеличение содержания Т-лимфоцитов, особенно клеток CD8⁺ (цитотоксических) во всех отделах легких. CD8⁺ могут быть ответственными за выделение перфорина, гранзима-В и TNF- α , которые вызывают цитолиз и апоптоз клеток альвеолярного эпителия, что способствует персистенции воспаления [303].

Роль эозинофилов при ХОБЛ до конца не выяснена [106]. Есть данные о повышении содержания эозинофилов при обострении ХОБЛ и при стабильной ХОБЛ [106].

В последнее десятилетие интенсивно исследуется роль NO в патогенезе ХОБЛ. NO ингибирует адгезию, активацию и агрегацию тромбоцитов, препятствуя внутрисосудистому тромбообразованию. NO обладает прямым бронходилатирующим действием, а также нейтрализует бронхоконстрикторное влияние ацетилхолина. Макрофагальный NO участвует в противомикробной защите. NO усиливает функцию реснитчатого аппарата и способствует стерилизации респираторного тракта.

Доказано, что в легких больных ХОБЛ нарушен баланс между протеиназами, расщепляющими компоненты соединительной ткани, и антипротеиназами, защищающими от

действия протеиназ, что служит причиной формирования эмфиземы легких [2, 162].

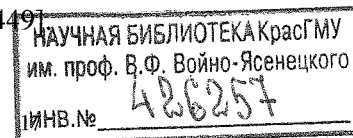
У больных ХОБЛ в 20–30% выявляют пневмотропные вирусы (респираторно-синтициальный вирус, аденовирусы, вирусы гриппа) и в 50% – бактерии, наиболее часто – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* [106, 144, 145]. Вирусы вызывают воспалительную реакцию пораженного участка. Вслед за вирусным поражением респираторного тракта происходит присоединение или активация бактериальной инфекции. Колонизация микроорганизмов способствует поддержанию воспаления в бронхиальном дереве. Способствует колонизации нарушение мукоцилиарного транспорта. Под действием бактериальных факторов нарушаются опсонизация бактерий и фагоцитоз, подавляется мукоцилиарный клиренс и в конечном итоге усиливается адгезия. Персистирующие микроорганизмы запускают иммунологические реакции с выделением большого числа провоспалительных медиаторов и хемоаттрактантов [144, 145]. При обострении ХОБЛ в мокроте и бронхиальной стенке наблюдается увеличение количества нейтрофилов, иногда эозинофилов, экспрессия хемокинов, что приводит к дальнейшему усилению воспалительной реакции в дыхательных путях [463, 472]. Это сопровождается повышением концентрации медиаторов, в том числе TNF- α , LTB4 и IL-8, а также ростом уровня маркеров окислительного стресса. При тяжелых обострениях ХОБЛ показано значительное увеличение количества нейтрофилов в бронхиальной стенке и экспрессии хемокинов [254]. Во время обострения отмечается усиление выраженности гиперинфляции и снижение экспираторного потока [400].

Под влиянием этиологических факторов нарушаются реологические свойства слизи. Гиперсекрецию слизи стимулируют различные медиаторы и протеиназы; многие из них действуют путем активации рецептора эпидермального

фактора роста (EGFR) [222]. Постепенно при ХОБЛ происходит снижение местного иммунитета. Это проявляется снижением продукции sIgA, лактоферина и лизоцима, снижением функции Т-лимфоцитов, а также присоединением грибковой инфекции (в III стадии) [106, 162].

При ХОБЛ в центральных воздухоносных путях наблюдаются отек, инфильтрация макрофагами и CD8⁺-лимфоцитами. Наряду с этим, происходят увеличение числа бокаловидных клеток и плоскоклеточная метаплазия эпителия; дисфункция, повреждение и/или потеря ресничек; гипертрофия и гиперплазия желез подслизистого слоя с гиперсекрецией слизи; гипертрофия гладкой мускулатуры, увеличение объема соединительной ткани в стенках воздухоносных путей; дегенерация хрящей воздухоносных путей [106]. При ХОБЛ происходит формирование централобулярной, затем панацинарной и панлобулярной эмфиземы легких. Клинически это проявляется кашлем, выделением мокроты и одышкой [111, 106, 162].

Нарушение бронхиальной проходимости у больных ХОБЛ формируется за счет 2 компонентов: обратимого и необратимого. Все это ведет к формированию динамической гиперинфляции легких, к нарушению функций дыхательной мускулатуры, к легочной гипертензии, к снижению артериальной оксигенации и задержке выделения CO₂ [106] и в итоге к правожелудочковой недостаточности (легочному сердцу) [182]. Для ХОБЛ свойственны системные проявления, которые проявляются кахексией, потерей мышечной массы, слабостью мышц, остеопорозом, депрессией, хронической анемией, увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний и повышением уровня С-реактивного белка [1, 166, 449, 482]. Показано, что медиатором некоторых из этих системных эффектов может быть повышение концентраций TNF- α , IL-6 и свободных радикалов [1, 272, 449].



Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует о том, механизмы развития БА и ХОБЛ различны и чрезвычайно сложны. В последние годы убедительно показано значение хронического воспаления дыхательных путей в развитии и прогрессировании этих заболеваний. При этом, многие моменты развития воспаления остаются малоизученными.

Роль наследственных факторов в развитии бронхиальной астмы

Вопрос о роли наследственных факторов в развитии БА обсуждается много лет. По данным А.Г. Чучалина (1999), первые предположения о возможности наследования БА появились еще в 1650 г., когда Sennertus описал БА в 3-х следующих одна за другой генерациях [154]. Позже, в XIX веке в литературе стали появляться описания семей с данным заболеванием в нескольких поколениях [43, 154, 448]. В 1864 г. Salter опубликовал данные о семье, в которой несколько братьев и сестер болели БА, в то время как у родителей не было симптомов данного заболевания [154]. Позднее, в 1916 г. R. A. Cooke и Van der Veer у больных БА, поллинозом, крапивницей и ангионевротическим отеком, отметили наличие общих признаков анафилаксии к определенным белкам и наследственного предрасположения к этим болезням [154]. В 1936 г. Вгау сделал вывод, что имеется высокий риск возникновения БА, когда у кого-либо из членов семьи отмечается аллергическое заболевание [154]. Автором на детской популяции было показано, что если один из родителей болен БА, то риск заболеть у ребенка в 3 раза выше по сравнению со здоровыми семьями и в 6 раз выше, если оба родителя больны астмой [154].

В дальнейшем, большое количество публикаций о выявленных семейных случаях БА приходилось на вторую половину XX века. В них подтверждена высокая значимость отягощенного семейного анамнеза в возникновении БА [12, 22,

23, 130, 305, 334, 427, 448]. Так, П.К. Булатов при обследовании 1200 больных БА в 46,3% случаев обнаружил это заболевание у ближайших родственников. С.Г. Звягинцева и соавт. выявили наследственную отягощенность у больных БА в 50 – 66% случаев. В 1974 г. Г.А. Ратент отметил, что у 40% больных БА в родословной имела место БА [143].

Исследования последних лет также подтвердили значение наследственного предрасположения к БА и позволили оценить степень риска возникновения заболевания [105, 133, 163, 334]. Так, A. Sandford et al. (1996) отмечал высокую распространенность БА среди кровных родственников больных БА (20–25% по сравнению с 4% в общей популяции) [427].

И.И. Балаболкин (2003) выявил аллергические реакции и БА среди родственников пробандов в 73,5% случаев [12].

Э.Ф. Разгаускас и В.К. Кучинскас (1978) определили частоту аллергических заболеваний среди родственников больных БА в 14% случаев, а собственно БА - в 9,7% случаев [105].

По данным M. Grally et al. (1982) частота случаев заболевания среди sibсов (больных БА) была 3,6% (по сравнению с 0,8% в контроле) [283].

M.A. Jenkins et al. (1993), проведя генетико-эпидемиологический анализ в Тасмании, продемонстрировали, что шансы заболеть астмой в 2,63 раза выше, если у них страдают данной патологией матери, в 2,92 раза - если болеют отцы и в 6,69 раз - если болеют оба родителя [334].

С.В. Украинцевой и А.С. Сергеевым (1995) в результате обследования 1221 больного БА города Москвы было установлено, что популяционный риск БА в течение жизни равен 2,18% для мужчин и 1,93% для женщин [133]. Повторный риск развития БА среди родственников I степени родства пробандов составил $10,68 \pm 1,15\%$, что превышало популяционный. Эмпирические оценки повторного риска БА в семьях для родственников пробандов с ранним возрастом начала

(0-24) и для родственников пробандов с поздним возрастом начала заболевания (25-79) составили $11,28 \pm 1,47\%$ и $7,31 \pm 1,28\%$ соответственно. Показатель наследуемости БА составил $h^2 = 0,70 \pm 0,03$ [133].

И.В. Василевский и соавт.(1986, 2003) проанализировали родословные 300 семей, пробандами в которых были дети с БА [22, 23]. Кроме пробандов выборка включала родственников I степени родства (всего 1345 человек). Коэффициент наследуемости по «Falkoner» составил $0,49 \pm 0,1$, а к аллергическим заболеваниям и БА $0,83 \pm 0,91$. Линейный показатель наследуемости (h) соответственно оказался равным 0,70 и 0,91. Частота БА у родственников I степени родства была в 6,4 раза, аллергических заболеваний в 9,4 раза больше, чем в популяции. Матери пробандов в сравнении с отцами, болели аллергическими заболеваниями в 1,5 раза чаще и по материнской линии обнаружено более значимое накопление лиц с аллергическими заболеваниями в сравнении с отцовской [22, 23].

По данным А.Г. Чучалина (2005) при наличии астмы у одного из родителей, вероятность астмы у ребенка составляет 20-30 %, а если больны оба родителя, эта вероятность достигает 75 % [66].

Для разделения генетической составляющей, факторов влияния внешней среды и оценки их относительного вклада в этиологию и патогенез БА были предприняты исследования на близнецовых парах. М. L. Edfors-Lubs (1971) в исследовании, включавшем около 7000 близнецовых пар в Швеции, показал, что конкордантность (степень сходства) по астме у монозиготных близнецов соответствовала 19 % по сравнению с 4,8 % у дизиготных. Наследуемость составила для астмы около 15 % [257]. В последующих исследованиях, проведенных в Финляндии, Норвегии, Дании, США и Австралии, на больших близнецовых когортах ранее полученные данные были подтверждены. Согласно этих исследований, конкордантность

по БА у монозиготных пар в 1,5-2 раза была выше, чем у дизиготных, а наследуемость варьировала от 36 % до 75 % [43, 140, 243, 484]. Благодаря этим полученным данным определен вклад генетических факторов в формирование заболевания. Он составил 35-70% [139, 116, 291, 227, 308].

В то же время, дискуссионным остается вопрос о типе наследования данного заболевания, т.к. многочисленные исследования типов наследования БА дали весьма противоречивые результаты [140, 479].

А. Adkinson (1982) [130] определил рецессивный тип наследования БА, Э.Ф. Разгаускас, В.К. Кучинскас (1978) [105], G.G. Anderson et al. (1999) [169] - аутосомно-доминантный тип.

М. Grally et al. (1982) [283], проведя обследование 3980 родственников 72 больных БА, установили следующие типы наследования: аутосомно-рецессивный (33,3%), мультифакториальный (18,5%), аутосомно-доминантный (11,1%), аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью (43,1%).

Еще в 1971г. М.Л. Edfors-Lubs [257] получил доказательства в пользу полигенного наследования БА. Дальнейшие исследования указывали на то, что не существует четкого закона наследования, что определить тип наследования при БА, крайне сложно, так как на развитие данного заболевания может оказывать влияние множество различных генов [169, 185]. Для решения этой проблемы предлагали проводить анализ не БА в целом, а наиболее существенных ее признаков, таких как атопия и BHR [185]. Изучением наследования атопии, BHR и других признаков БА занимались, в основном, зарубежные авторы [376, 377]. Данные работы позволили предположить, что тип наследования этих признаков, скорее всего, полигенный [485] и существуют две группы генов, одна из которых обуславливает подверженность к атопии, а другая контролирует BHR. Кроме того, авторы предположили, что существует и третья группа генов, контролирующая связь “атопия - BHR”.

В Австралии изучали семейную агрегацию БА среди 7394 семей [335]. Главной задачей этого популяционного исследования было выяснение вопроса о наличии семейной агрегации БА в семьях, ее связи с факторами внешней среды и генетическими факторами. Были применены и проанализированы различные модели наследования БА: регрессивное моделирование в сочетании с эффектом «родитель–ребенок», олигогенное моделирование, менделевское распределение наследования, менделевская модель, кодоминантная модель, доминантная модель, а также рассчитаны соответствующие коэффициенты наследования. Авторами показано, что, во-первых, скорее всего, имеется не один главный локус, ответственный за БА, во-вторых, гены БА в популяции наследуются кодоминантно, а факторы окружающей среды в развитии БА у жителей Австралии не являются доминирующими; таким образом был доказан вклад генетических факторов в развитие БА.

Для объяснения генетических механизмов БА применяли сегрегационный анализ [209, 257]. Следует отметить малочисленность работ, в которых для определения типа наследования использовался этот метод. Сегрегационный анализ давал равные доказательства в пользу как главного гена, так и полигенной модели [209, 257].

Данных о пенетрантности БА чрезвычайно мало. В. Sibbald (1997) [448] и М. Grally et al. (1982) [283] определили аутосомно-доминантный тип наследования БА с неполной пенетрантностью. По данным М.Б. Фрейдина (2001) атопическая БА наследуется по рецессивному типу с 50% пенетрантностью [140]. В популяции Красноярска пенетрантность БА не изучалась.

В связи с этим, на основе семей, проживающих в Красноярске, мы попытались выяснить тип наследования БА. В период с 2003 по 2008 гг. в нашей клинике проведено семейное обследование 98 пробандов европеоидного происхождения,

больных БА, и 238 их родственника I, II, III степени родства. Разделив родственников пробандов на подгруппы, мы получили: I подгруппу, состоящую из 55 родственников с БА, 2 подгруппу, состоящую из 69 их родственников с другими аллергическими заболеваниями (АР, АтД, крапивница и др.) и 3 подгруппу, состоящую из 114 здоровых родственников (без аллергических заболеваний).

У 74 (75,51%) пробандов и 52 (94,55%) родственников диагностирована аллергическая БА. Неаллергическая БА встречалась среди пробандов у 24 (24,49%) человек и у 3 (5,45%) родственников. У 26 (26,53%) пробандов выявлена БА легкой степени тяжести, у 46 (46,94%) - среднетяжелая и у 26 (26,53%) - тяжелая. У родственников пробандов отмечено преимущественно легкое течение болезни. Так, у 34 (61,82%) человек БА была легкой степени тяжести, у 19 (34,54%) человек - средней и у 2 (3,64%) человек - тяжелой. У 23 (23,47%) пробандов выявлено лёгкое обострение БА, у 67 (68,37%) - среднетяжёлое и у 8 (8,16%) - тяжёлое. У 54 (98,18%) родственников не было обострения болезни и у 1-го (1,82%) - отмечено легкое обострение БА.

Длительность заболевания у пробандов, в среднем, составила $12,70 \pm 1,16$ лет, у родственников с БА – $15,95 \pm 2,21$ лет.

У 19 (19,38%) пробандов БА помимо основного заболевания, наблюдалась другая аллергическая патология, в частности, АтД (4,08%), АР разной степени тяжести (15,31%). У родственников, страдающих БА, выявлены различные атопические заболевания в 10,91% случаев. Из них, у 2 (3,64%) человек диагностировано поражение кожи по типу АтД, у 4 (7,27%) - АР. Распределение проявлений аллергии в подгруппе родственников с аллергическими заболеваниями, было следующим: у 11 (4,62%) человек диагностирован АтД, у 32 (13,45%) - крапивница и отек Квинке и у 26 (10,92%) - АР разной степени тяжести.

Нами установлен факт семейного накопления заболевания в семьях пробандов с БА. По полученным нами данным, накопление БА в семьях достигло $23,11\% \pm 2,7$ (55 больных родственников из 238), что значимо превышало популяционную частоту заболевания (по данным литературы – частота БА в популяции 5,6 – 7,3%) (рис. 1.) [110].



Рис. 1. Семейное накопление бронхиальной астмы в сравнении с популяционной частотой заболевания

Отмечена зависимость БА от степени родства с пробандом (табл. 1). Согласно нашим данным, в семьях пробандов с БА наибольший процент больных приходился на родственников II и III степени родства. Так, БА выявлена у 17 (26,98%) родственников II степени родства, у 4 (57,14%) родственников III степени родства у 34 (20,24%) обследованных I степени родства (табл. 1, рис. 2, 3). Полученные результаты о наиболее высокой частоте заболеваемости БА родственников II степени родства не совпадают с ранее опубликованными данными [132, 163]. Рядом авторов установлена наибольшая частота встречаемости БА среди родственников I степени родства [132, 163].

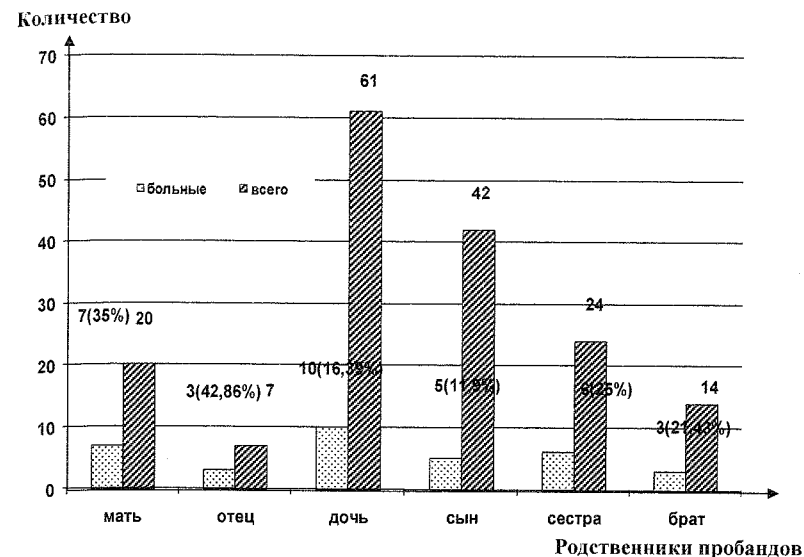


Рис. 2. Семейное накопление БА (родственники I степени родства) в семьях пробандов

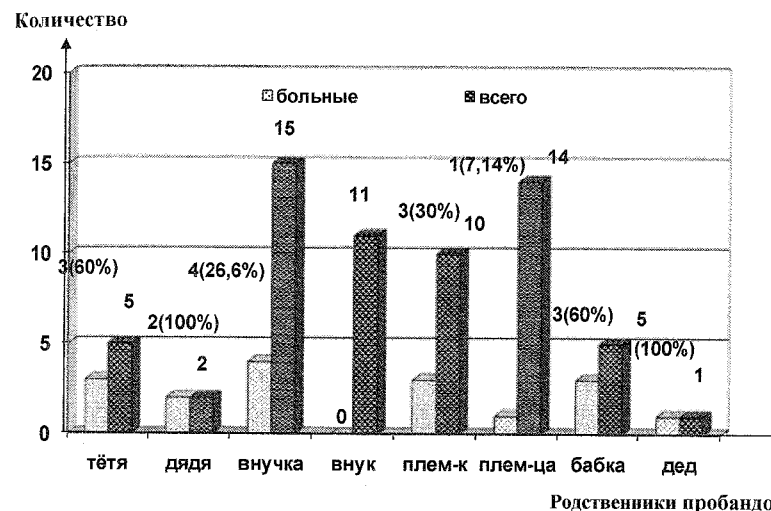


Рис. 3. Семейное накопление БА (родственники II степени родства) в семьях пробандов

Таблица 1

Феномен семейного накопления в группе пробандов с бронхиальной астмой

Степень родства	Родственник и	Всего	БА		АЗ		ΣБА+АЗ	
			абс	%	абс	%	Абс	%
I	Мать	20	7	35,0	4	20,0	11	55,0
	Отец	7	3	42,86	-	-	3	42,86
	Дочь	61	10	16,39	19	31,15	29	47,54
	Сын	42	5	11,9	12	28,57	17	40,48
	Сестра	24	6	25,0	9	37,5	15	62,5
	Брат	14	3	21,43	3	21,43	6	42,85
Всего I ст. родства		168	34	20,24	47	27,98	81	48,21
II	Тётя	5	3	60,0	1	20,0	4	80,0
	Дядя	2	2	100,0	-	-	2	100,0
	Внучка	15	4	26,66	5	33,33	9	60,0
	Внук	11	-	-	4	36,36	4	36,36
	Племянник	10	3	30,0	3	30,0	6	54,55
	Племянница	14	1	7,14	8	57,14	9	64,29
	Бабушка	5	3	60,0	-	-	3	60,0
	Дедушка	1	1	100,0	-	-	1	100,0
Всего II ст. родства		63	17	26,98	21	33,33	37	58,73
III	Дв. брат	2	-	-	-	-	-	-
	Дв. сестра	2	1	50,0	1	50,0	2	100,0
	Дв. тетя	1	1	100,0	-	-	1	100,0
	Дв. дядя	2	2	100,0	-	-	-	-
Всего III ст. родства		7	4	57,14	1	14,29	6	85,71
Всего		238	55	23,11	69	28,99	124	52,1

Примечание: АЗ - аллергические заболевания

По нашим данным, среди родственников I степени родства наиболее подвержены БА: отцы (42,86%), матери (35,0%), сестры (25,0%), братья (21,43%), дочери (16,39%) и сыновья (11,9%). Заболеваемость sibсов в семьях составила 21,43% для братьев и 25,0% для сестер, что оказывается значительно выше указанной ранее распространенности заболевания в популяции (табл. 1, рис. 2.). Нами полученные данные о частой заболеваемости БА sibсов совпадают с данными литературы, опубликованными ранее [22, 163]. Среди родственников II степени родства наиболее подвержены БА были дяди (100,0%), тети (60,0%), бабушки (60,0%) и племянники (30,0%) (табл. 1, рис. 3.).

Таблица 2

Сравнительная частота встречаемости бронхиальной астмы у мужчин и женщин в разных возрастных группах среди пробандов и их родственников

Сравниваемые группы		Частота БА у пробандов		Частота БА у родственников		P ₁₋₂
		абс	%±m	абс	%±m	
До 19 лет	мужчины	4	4,08±2,0	3	5,45±2,9	0,99
	женщины	1	1,02±1,0	7	12,73±4,4	0,01
20-29 лет	мужчины	6	6,12±2,4	2	3,64±2,3	0,74
	женщины	4	4,08±2,0	5	9,09±3,9	0,37
30-39 лет	мужчины	-	-	4	7,27±3,5	-
	женщины	5	5,1±2,2	2	3,64±2,3	0,99
40-49 лет	мужчины	4	4,08±2,0	2	3,64±2,3	0,77
	женщины	22	22,45±4,2	6	10,9±3,2	0,12
50-59 лет	мужчины	5	5,1±2,2	4	7,27±3,4	0,85
	женщины	22	22,45±4,2	4	7,27±3,4	0,03
60-69 лет	мужчины	8	8,16±2,7	1	1,82±1,3	0,21
	женщины	12	12,24±3,3	3	5,45±2,9	0,28
70 лет и более	мужчины	3	3,06±1,7	3	5,45±2,9	0,77
	женщины	2	2,04±1,4	9	16,36±4,9	0,01
Всего		98	100,0	55	100,0	

Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия χ^2 .

Среди родственников I степени родства были наиболее подвержены аллергическим заболеваниям сестры (37,5%), дочери (31,15%), сыновья (28,57%), братья (21,43%) и матери (20,0%); среди родственников II степени родства – племянницы (57,14%), внуки (36,36%) и внучки (33,33%) (табл. 1).

Заболеваемость аллергическими заболеваниями у sibсов в семьях составила 21,43% для братьев и 37,5% для сестёр (табл. 1). Высокую частоту аллергических заболеваний среди родственников пробандов с БА отмечали в своих исследованиях и другие авторы [22, 163].

Среди пробандов женщин достоверно чаще встречалась БА в возрастной группе 50-59 лет в отличие от родственниц (22,45%±4,2 и 7,27%±3,4, $p = 0,03$), у которых БА достоверно чаще встречалась в возрасте до 19 лет (1,02±1,0 и 12,73±4,4, соответственно; $p = 0,006$) и 70-79 лет (16,36%±4,9 и 2,04%±1,2, соответственно; $p = 0,003$) (табл. 2). При оценке влияния пола на

заболеваемость БА в семьях пробандов статистически значимых различий не получено (табл. 3).

Таблица 3

Распределение случаев бронхиальной астмы в семьях в зависимости от пола пробанда

Пробанды мужчины (n=30)				Пробанды женщины (n=68)				p
Родственники	Всего	Больные с одноименной патологией		Родственники	Всего	Больные с одноименной патологией		
		абс.	%±m			абс.	%±m	
Мать	5	2	40,0±21,9	Мать	15	5	33,33±12,1	0,79
Отец	4	1	25,0±21,7	Отец	3	2	66,67±27,3	0,74
Дочь	14	2	14,29±17,1	Дочь	47	8	17,02±5,5	0,87
Сын	7	-	-	Сын	35	5	14,29±5,9	-
Сестра	8	3	37,5±9,3	Сестра	16	3	18,75±9,6	0,62
Брат	2	1	50,0±6,7	Брат	12	2	16,67±10,6	0,89
Всего I ст. родства	40	9	22,5±6,5	Всего I ст. родства	128	25	19,53±3,8	0,86
Тётя	2	-	-	Тётя	3	3	100,0	-
Дядя	2	2	100,0	Дядя	-	-	-	-
Внучка	6	2	33,33±19,2	Внучка	9	2	22,22±13,8	0,91
Внук	7	-	-	Внук	4	-	-	-
Племянник	7	1	14,29±13,2	Племянник	3	2	66,67±27,3	0,38
Племянница	6	1	16,67±15,0	Племянница	8	-	-	-
Бабушка	1	1	100,0	Бабушка	4	2	50,0±25,0	-
Дедушка	-	-	-	Дедушка	1	1	100,0	-
Всего II ст. родства	31	7	22,58±7,4	Всего II ст. родства	32	10	31,25±8,2	0,14
Дв брат	1	-	-	Дв брат	1	-	-	-
Дв сестра	1	1	100,0	Дв сестра	1	-	-	-
Дв тетя	-	-	-	Дв тетя	1	1	100,0	-
Дв дядя	2	2	100,0	Дв дядя	-	-	-	-
Всего III ст. родства	4	3	75,0±21,7	Всего III ст. родства	3	1	33,33±27,1	0,74
Всего	75	19	25,33±5,0	Всего	163	36	22,09±3,2	0,70

Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия χ^2

Таким образом, нами получены достаточно убедительные данные, свидетельствующие о семейном накоплении БА. Исследование показало, что заболеваемость среди родственников существенно превышает популяционную.

Накопление заболевания среди родственников пробандов и характер его распределения в семьях дали основание говорить о наследственной предрасположенности к данной патологии.

Следующим этапом исследования, после определения агрегации заболевания в семьях и установления роли наследственности в формировании БА, явился сегрегационный анализ, который заключается в оценке соответствия ожидаемых при определенном типе наследования и наблюдаемых сегрегационных частот. Для сбора семейного материала мы использовали единичную регистрацию. В выборке представлены семьи брака «больной-здоровый». Для формального генетического анализа типа наследования использован «сибсовый» метод Вайнберга. Для проведения сегрегационного анализа использовалась группа больных БА. При выполнении вычислений сегрегационных частот, информативными являются семьи с числом сибсов не менее двух. В таблице 4 представлены сибства для анализа сегрегационной частоты БА, в которых один из родителей болен, а другой нет.

Таблица 4

Сегрегационный анализ в семьях пробандов с бронхиальной астмой

Размер сибства	Число сибств (N)	Общее число детей в выборке (S)	Число сибств с пораженными детьми				Общее число пораженных детей (R)
			1 пораженный ребенок	2 пораженных ребенка	3 пораженных ребенка	4 пораженных ребенка	
2 ^x сибсовые	31	62	22	9	-	-	40
3 ^x сибсовые	16	48	12	3	1	-	21
4 ^x сибсовые	6	24	4	1	-	1	10
Всего:	53	134	38	26	3	4	71

Все числовые данные в формулу Вайнберга взяты из таблицы 4.

«Сибсовый» метод Вайнберга

$$SF = \frac{\sum r_i(r_i - 1)}{\sum r_i(s_i - 1)} = \frac{44}{112} = 0,39$$

$$t = \frac{|SF - SF_0|}{\sqrt{\frac{SF(1 - SF)}{\sum r_i(s_i - 1)}}}$$

$$t_{(аутос.-дом.)} = \frac{|0,39 - 0,5|}{\sqrt{\frac{0,39(1-0,39)}{112}}} = \frac{|0,11|}{\sqrt{0,002}} = \frac{|0,11|}{0,046} = 2,39 (t < 2,58)$$

$$t_{(аутос.-рец.)} = \frac{0,39 - 0,25}{\sqrt{\frac{0,39(1-0,39)}{46}}} = \frac{0,14}{0,46} = 3,04 (t > 2,58)$$

где, SF – оценка сегрегационной частоты

r_i – количество больных sibсов i – ой семи

s_i – общее число детей в одной семье

SF_0 – ожидаемое значение сегрегационной частоты:

для аутосомно – рецессивного типа наследования – 0,25;

для аутосомно – доминантного – 0,5;

$\hat{S}F$ – стандартная ошибка сегрегационной частоты

Согласно законам экспериментальной генетики, аутосомно-доминантный тип наследования, вычисляемый по методу Вайнберга, определяется, если критерий наследуемости $t < 2,58$. Для «сибсового» метода оценка сегрегационной частоты при аутосомно-доминантном типе наследования соответствовала 2,39, при аутосомно-рецессивном – 3,04. Учитывая результаты «сибсового» метода сегрегационного анализа в семьях, пробанды которых страдали БА, мы предположили аутосомно-доминантный тип наследования этого заболевания.

Нами определена пенетрантность БА. Известно, что при аутосомно-доминантных заболеваниях наблюдается неполная пенетрантность, т.е. клинические симптомы болезни проявляются не у всех носителей патологического аллеля, а только у части из них. Концепция неполной пенетрантности не объясняет, почему у одного члена семьи с БА наблюдаются проявления болезни, а у другого гетерозиготного носителя гена из той же семьи, вообще нет никаких патологических симптомов. Предположительное объяснение заключается в том, что экспрессия мутантного аллеля зависит от влияния других генов, либо для проявления мутантного гена необходимо

возникновение второй мутации, которая должна произойти в данном органе и в определенных временных рамках.

Для определения пенетрантности использована следующая формула:

$$\Pi = \frac{SF}{SF_0} \times 100 = \frac{0,39}{0,5} \times 100 = 78\%.$$

Указав пенетрантность через отношение наблюдаемой сегрегационной частоты заболевания (SF) к ожидаемой (SF_0), выраженное в процентах [83], мы показали, что при предположении аутосомно-доминантного типа наследования она составляет 78%. Таким образом, учитывая генетическую детерминированность БА, признаки заболевания будут проявляться у 78% носителей патологического гена.

В качестве примера приводим семейную историю с наследованием БА в этой семье.

СЕМЕЙНАЯ ИСТОРИЯ

СЕМЬЯ 1

Пробанд 3., 63 лет, поступила в пульмонологическое отделение МУЗ ГКБ №20 27.04.2006г. с жалобами на приступы удушья до 4-5 раз в течение суток, выраженную одышку при небольшой физической нагрузке, приступообразный сухой кашель. Указанные жалобы появились за 2 недели до поступления в стационар. Ухудшение состояния больной вызвано нерегулярным приемом ИГКС. Из анамнеза болезни известно, что считает себя больной в течение 12 лет, когда стали появляться приступы затрудненного дыхания и одышки. Тогда же впервые была диагностирована БА. Обострение БА наблюдается 2 раза в год и связано всегда либо с простудой, либо с отменой ИГКС. В качестве базисной терапии несколько лет получает беклазон ЭКО 250 мкг в 1 дозе, по 500 мкг 2 раза в сутки, беротек Н - 200 мкг по требованию (3 - 4 раза в сутки). В период обострения пользовалась беротеком Н до 8 - 12 раз в сутки. Из анамнеза жизни: аллергологический анамнез отягощен: не переносит шерсть кошек, пыльцу березы и полыни,

пенициллин, молоко, гречку (удушьё). Не курит. Страдает гипертонической болезнью ст. 2, риск 3, принимает престариум 8 мг 1 раз в день. У матери БА. При осмотре: рост 158 см, вес 69 кг, повышенного питания, кожные покровы теплые, сухие, легкий цианоз губ. Грудная клетка бочкообразной формы, в акте дыхания участвуют одинаково обе половины. При аускультации легких выслушивалось ослабленное дыхание и над всеми участками легочных полей - рассеянные сухие, преимущественно, свистящие хрипы, ЧДД 22 в минуту. Верхушечный толчок пальпируется на 1,5 см кнаружи от левой среднеключичной линии. Границы относительной сердечной тупости расширены влево. Тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС 96 в минуту. АД 150/90 мм. рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Периферических отеков нет. ПСВ пост. - 148 л/мин (59% от должных значений). Спирометрия от 28.04.06 г. (на 2-ой день госпитализации): ФЖЕЛ - 0,68 (28,18%), ОФВ₁ - 0,34 (18,37%), ОФВ₁/ФЖЕЛ - 50,30%, 66,16%, ПОС - 1,37 (25,45%), МОС₂₅ - 0,36 (13,15%), МОС₅₀ - 0,36 (13,84%), МОС₇₅ - 0,36 (31,84%). Заключение: крайне резкие нарушения проходимости дыхательных путей при крайне резком снижении ЖЕЛ. Прирост ОФВ₁ после пробы с сальбутамолом - 13%. На ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 100 в минуту. По данным эхокардиографии - размер правого желудочка - 2,6 см. ФЛГ грудной клетки от 28.04.2006 г. - определяется диффузное усиление и незначительная деформация легочного рисунка. Корни структурные, синусы свободны. ОАК от 11.05.2006 г.: Нв - 133 г/л, лейкоциты - $11,2 \times 10^9$, эозинофилы - 4%, п/я - 5%, с/я - 79%, лимфоциты - 19%, моноциты - 3%, СОЭ - 9 мм/ч. Клинический диагноз: Бронхиальная астма, аллергическая, персистирующая, тяжелое течение, тяжелое обострение, ДН I ст. При выписке, для достижения контроля над астмой, рекомендован сальметерол/флутиказон пропионат (серетид) 25/250 мкг в 1 дозе, по 2 дозы 2 раза в сутки; беротек Н

- 200 мкг по требованию и назначен мониторинг ПСВ. Генетика: *TNF* -308 - G/A, *CCR2* - 64V/64V, *CCR5* - I/I, *c-fms* - pp.

Дочь пробанда, 42 года. Жалоб нет. Из анамнеза известно, что около 2 лет беспокоит эпизодическая одышка при умеренной физической нагрузке со «свистом» в груди и редкие приступы удушья (1 - 2 раза в месяц), проходящие самостоятельно после прекращения нагрузки или после приема беротека Н. Не курит. На citrusовые - крапивница, при контакте с домашними животными - одышка. У бабушки и матери - БА. При объективном осмотре: рост 164 см, вес 60 кг, кожные покровы обычной окраски, чистые. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 16 в минуту. Границы относительной сердечной тупости не изменены. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 76 в минуту. АД 125/65 мм. рт. ст. Органы ЖКТ без видимой патологии. Спирометрия: ЖЕЛ - 2,67 (74,82%), ФЖЕЛ - 2,76 (81,18%), ОФВ₁ - 2,52 (86,14%), ОФВ₁/ФЖЕЛ - 91,3%, 113,44%, ПОС - 5,46 (76,43%), МОС₂₅ - 5,03 (80,68%), МОС₅₀ - 4,61 (109,7%), МОС₇₅ - 1,88 (100,91%); после 400 мкг сальбутамола прирост ОФВ₁ составил 5,26%. Заключение: нарушений проходимости дыхательных путей нет, легкое снижение ЖЕЛ. Бронходилатационный тест с сальбутамолом отрицательный. ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 78 в минуту. Больной был выставлен следующий диагноз: Бронхиальная астма, аллергическая, лёгкое персистирующее течение, контролируемая. Рекомендовано: обследование у аллерголога, мониторинг ПСВ, беклометазона дипропионат (беклазон ЭКО 250 мкг в 1 дозе) 500 мкг/сутки, беротек Н - 200 мкг по потребности, явка через 3 месяца. Генетика: *TNF* -308 - G/G, *CCR2* - 64V/64V, *CCR5* - I/I, *c-fms* - pp.

Сын пробанда, 32г. Жалоб нет. С 6 лет беспокоят эпизодическая одышка, редкие приступы удушья и сухой приступообразный кашель при физической нагрузке, вдыхании домашней пыли, игре с домашними животными. У бабушки, матери и сестры - БА. Не курит. При объективном осмотре: рост

167 см, вес 56 кг, пониженного питания, кожные покровы обычной окраски. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 16 в минуту. Со стороны других органов и систем отклонений от нормы выявлено не было. Спирометрия: ЖЕЛ – 4,23 (90,1%), ФЖЕЛ – 4,54 (100,11%), ОФВ₁ – 3,92 (102,32%), ОФВ₁/ФЖЕЛ – 86,26%, 106,15%, ПОС – 7,19 (82,1%), МОС₂₅ – 6,52 (83,07%), МОС₅₀ – 4,62 (84,92%), МОС₇₅ – 2,49 (101,92%). Заключение: состояние аппарата вентиляции в пределах условной нормы, бронходилатационный тест с сальбутамолом отрицательный (прирост ОФВ₁ 5,26%). ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 68 в минуту. С учетом клинической картины, данных спирометрии, выставлен следующий диагноз: Бронхиальная астма, аллергическая, легкое интермиттирующее течение, контролируемая. ДН 0 ст. Рекомендовано: обследование у аллерголога, мониторинг ПСВ, беротек Н - 200 мкг по потребности. Генетика: *TNF* -308 – G/A, *CCR2* – 64V/64V, *CCR5* – I/I, *c-fms* – рр.

Внучка пробанда, 11 лет. Жалоб нет. В детстве частые ОРВИ. С 7 лет беспокоят редкие приступы одышки и удушья (1 - 2 раза в несколько месяцев). Аллергологический анамнез отягощен: при контакте с домашними животными или их шерстью (кошки, собаки), пылью - одышка, удушье. Состоит на учёте у аллерголога. У прабабушки, бабушки и матери, дяди – БА. При объективном осмотре: рост 145 см, вес 45 кг, обычного питания, кожные покровы обычной окраски. В легких дыхание везикулярное, ЧДД 16 в минуту. При осмотре других органов и систем отклонений от нормы выявлено не было. ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 88 в минуту. Спирометрия: ЖЕЛ - 2,02 (123,23%), ФЖЕЛ – 2,01 (123,79%), ОФВ₁ – 1,96 (126,43%), ОФВ₁/ФЖЕЛ – 97,04%, ПОС – 4,99 (148,45%), МОС₂₅ – 4,79 (160,31%), МОС₅₀ – 2,53 (122,39%), МОС₇₅ – 1,94 (186,99%). Заключение: состояние аппарата вентиляции выше средних нормальных значений, бронходилатационный тест с сальбутамолом отрицательный (прирост ОФВ₁ - 5,11%). Уровень

специфических IgE (данные из амбулаторной карты): домашняя пыль - умеренный, библиотечная пыль - высокий, шерсть овцы - низкий, морской свинки - низкий. Клинический диагноз: Бронхиальная астма, аллергическая, легкое интермиттирующее течение, контролируемая. ДН 0 ст. Генетика: *TNF* -308 – G/G, *CCR2* – 64V/64V, *CCR5* – I/I, *c-fms* – рр.

Внучка пробанда, 16 лет. Жалоб нет. Аллергологический анамнез отягощен: в течение 4 лет при контакте с домашними животными или их шерстью (кошки, собаки), пылью - крапивница. У прабабушки, бабушки, матери, дяди и сестры – БА. При объективном осмотре: рост 160 см, вес 60 кг, пониженного питания, кожные покровы обычной окраски, чистые. В легких дыхание везикулярное, ЧДД 16 в минуту. При осмотре других органов и систем отклонений от нормы выявлено не было. Спирометрия: ЖЕЛ 4,13 (120,75%), ФЖЕЛ – 4,43 (136,12%), ОФВ₁ – 3,89 (129,59%), ОФВ₁/ФЖЕЛ – 87,74%, ПОС – 6,89 (107,24%), МОС₂₅ – 6,07 (105,57%), МОС₅₀ – 4,93 (120,93%), МОС₇₅ – 2,56 (125,34%). Заключение: Нарушения бронхиальной проходимости не выявлены. ЖЕЛ больше нормы. Состояние аппарата вентиляции выше средних нормальных значений, бронходилатационный тест с сальбутамолом отрицательный (прирост ОФВ₁ 5,11%). ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 88 в минуту. Диагноз: хроническая крапивница. Генетика: *TNF* -308 – G/G, *CCR2* – 64V/64V, *CCR5* – I/I, *c-fms* – рр.

Таким образом, в данной семье отмечается накопление заболевания в двух поколениях. БА диагностирована у матери пробанда, дочери, сына и внучки.

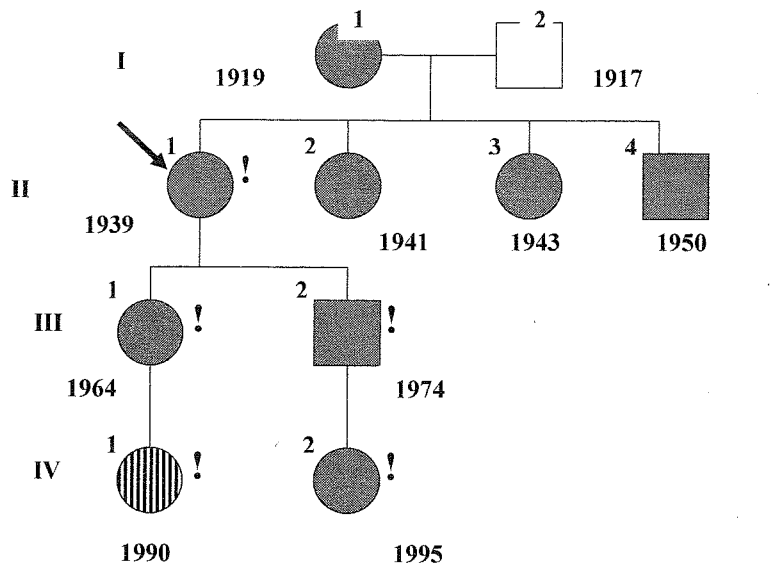
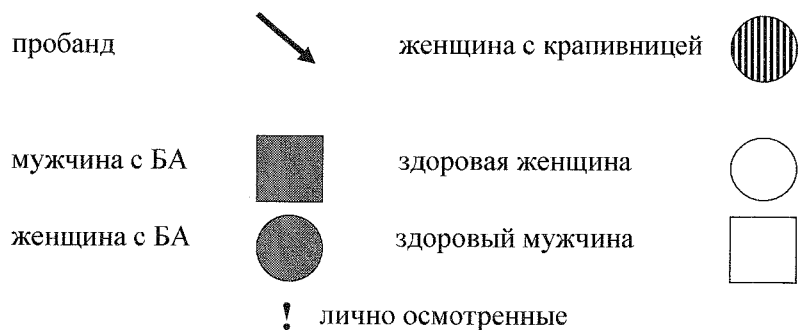


Рис. 4. Родословная семьи I.



Гены-кандидаты бронхиальной астмы

Исследования по генетике БА ведутся достаточно интенсивно [104, 111, 114, 184, 190, 461, 475]. Для поиска конкретных генов, играющих роль в патогенезе БА, используют два основных подхода: кандидатное и позиционное картирование [43, 139, 116]. При кандидатном картировании проводят анализ ассоциаций или сцепления заболевания с полиморфными вариантами генов, функция белковых продуктов которых связана с развитием БА. С помощью этого метода установлена ассоциация атопической БА с различными генами-кандидатами. Они условно разделены на 5 групп:

- 1) гены факторов антигенного распознавания и гуморального иммунного ответа (гены цитокинов *-IL-4, IL-5, IL-13, HLA-DR* и т.д.);
- 2) гены метаболизма медиаторов воспаления и сопутствующих факторов (*LTC4S, PAFAH, NOS3* и т.д.);
- 3) гены рецепторов цитокинов и медиаторов воспаления (*IL-4RA, ADRB2, FceR1B* и т.д.);
- 4) гены внутриклеточных сигнальных молекул (гены факторов транскрипции- *STAT6* и т.д.);
- 5) гены метаболизма, в том числе гены системы детоксикации, деградации и выведения из организма ксенобиотиков (*GSTM1, GSTT1, CYP2E1, NAT2* и т.д.) [116, 129, 287].

При позиционном клонировании проводится поиск генов путем анализа сцепления заболевания и любых маркеров с установленным хромосомным положением. Это дает возможность картировать гены болезней, для которых не известны гены-кандидаты и даже механизм развития. С помощью этого метода определены основные локусы генов-кандидатов.

Благодаря успехам молекулярной генетики, в последние годы стало возможным проводить полногеномные исследования. При таких исследованиях проводится анализ сцепления заболевания или признака с большим набором

высокоинформативных генетических маркеров, равномерно распределенных по всему геному. В отношении БА известно 20 таких исследований [242, 290, 302, 350, 393, 287, 323]. Согласно результатам этих исследований, гены атопии и связанных с ней заболеваний, расположены, в следующих участках генома человека: 1p31, 2q31, 3p24.2-22, 4q35, 5p12, 5q23-33, 6p21.3-23, 7p14-15, 7q, 11p13, 11q13, 11q15, 12q13-24, 13q31, 14q, 17p11.1-11.2, 17q12-21, 19q13, 21q21. Эти исследования свидетельствовали о том, что в развитие БА включено множество различных генов, каждый из которых способен вносить небольшой вклад в общую генетическую базу заболевания [139, 116]. В различных этнических группах, подверженных различным средовым влияниям, оказались различные участки сцепления. Также получила подтверждение гипотеза о различных молекулярных основах БА и атопии, так как локусы, сцепленные с БА или BHR, не проявляли сцепления с уровнем IgE и наличием специфической сенсибилизации по данным кожного тестирования [239, 350, 393].

К настоящему моменту получены данные о связи с БА и ассоциированными с заболеванием признаками полиморфизма примерно 80 генов [139].

На сегодняшний день известно, что все IL расположены в одном кластере на хромосомном участке 5q24-31, который сцеплен с БА и атопией [116, 327, 399].

В многочисленных работах показано участие IL-4 в продукции IgE, регуляции молекул адгезии (V-CAM 1) и воспалении дыхательных путей при БА [58, 189, 213, 316, 343, 401, 475].

Ген *IL-4* локализован в области 5q31.1, имеет протяженность около 10 килобаз и состоит из 4 экзонов и 3 интронов [171].

Ряд авторов относят ген *IL-4* или гены факторов, регулирующих его экспрессию, к числу генов-кандидатов, ответственных за развитие предрасположенности к атопии и БА

[45, 101, 124, 214, 215, 308, 421, 425, 475]. Так, L. Borish et al. (1994) [214], L. Rosenwasser et al. (1995, 2001) [420, 421], A.J. Sandford et al. (2000) [425] установили ассоциацию полиморфизма -589C/T промоторного региона гена *IL-4* с атопической астмой и уровнем IgE.

G.K.K. Hershey et al. (1997) описали мутацию в гене рецептора *IL-4R*, расположенного на хромосоме 16p12.1-p11.2, и доказали ассоциацию R576 с атопией [296].

C.N. Yandava et al. (1998) нашли высокую частоту аллеля R576 у больных БА по сравнению с контролем и сделали предположение, что мутация R576 ответственна за гиперпродукцию IL-4 [487].

G.K.K. Hershey et al. (1997) установили статистически значимую ассоциацию аллеля Arg551 гена α -цепи рецептора к *IL-4*, *IL-4RA* с атопией [296]. В дальнейшем, эти данные получили подтверждение, однако несколько исследований предоставили негативные результаты [379]. Более того, было показано, что аллель Arg551 ассоциирован с пониженной концентрацией IgE [354].

H. Mitsuyasu et al. (1998) выявили ассоциацию Ile50 варианта *IL-4RA* с атопической астмой и с повышением уровня общего и специфичного к аллергенам домашней пыли IgE [380]. Авторами отмечена высокая частота (около 60%) гомозигот по аллелю *Ile50* в группе детей с атопической астмой, что свидетельствовало о рецессивном эффекте аллеля.

Ж.А. Миронова и соавт. (2007) выявили ассоциацию аллеля T гена *IL-4* (C590T) с тяжелой БА [86].

В многочисленных исследованиях показано участие IL-5 в регуляции эозинофильного воспаления при БА. При БА IL-5 индуцирует дифференцировку, активацию и хемотаксис эозинофилов, повышает их жизнеспособность, усиливает пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов [210, 237, 267, 415].

Данные об ассоциации гена *IL-5* с БА оказались противоречивыми. В ряде исследований определена важная роль полиморфизма гена рецептора *IL-5* в развитии БА и атопии [141, 402]. Так, М.Б. Фрейдин и соавт. (2000, 2003) [141, 142], Л.М. Огородова и соавт. (2004) [111] установили ассоциацию аллеля -703С гена *IL-5* с формированием специфической сенсibilизации. Наряду с этим, D. Meyers et al. (1994) не продемонстрировали значимость полиморфизма гена *IL-5* для заболевания [377].

Цитокин IL-9 – вызывает развитие воспаления при БА по Th2-типу. Он стимулирует выброс медиаторов тучными клетками, синтез IgE [63, 106, 304] и получены доказательства роли полиморфизма гена рецептора *IL-9* в развитии астмы [348].

По данным М.Б. Фрейдина и соавт. [141] полиморфные варианты генов *IL-3*, *IL-9*, *IL-4RA* обуславливают общую подверженность к атопической БА и вовлечены в контроль разных этапов патогенеза заболевания: аллели С-703 гена *IL-5* и T113 гена *IL-9* важны для поддержания воспалительного процесса при астме, а Q551 гена *IL-4RA* – для аллергической компоненты. Гаплотип, сформированный аллелями G+717 и С-590 гена *IL-4*, участвует в прогрессировании болезни и определяет ее тяжесть.

IL-13 отвечает за развитие воспалительного процесса при БА. Этот цитокин активизирует синтез IL-4 и IgE, увеличивает число В-лимфоцитов и экспрессию CD23 на В-лимфоцитах. Ген *IL-13* локализован в области 5q31 и состоит из 4 экзонов. Известно 10 однонуклеотидных полиморфизмов в гене *IL-13*, один из которых приводит к замене аминокислоты Arg130Gln. Для пациентов с БА и АтД была показана достоверная ассоциация между этим полиморфизмом и уровнем сывороточного IgE в различных этнических группах [292, 317, 350].

Изучен полиморфизм гена высокоаффинного рецептора тучных клеток (*FCER1β*) и других генов, ответственных за IgE

ответ при БА [244, 298, 377]. Рецептор IgE играет важную роль в IgE-зависимом аллергическом ответе при БА [243, 307, 312, 426]. Ген *FCER1β* локализован на хромосоме 11q13 и состоит из 7 экзонов [243, 288, 426].

A.J. Sandford et al. (1993) в 6 экзоне гена *FCER1B* обнаружили миссенс-мутации Leu 181Pе и Leu 183Val и определили ассоциацию их с высоким общим IgE и положительными аллергопробами к пыльце [426].

M.R. Hill и W.O.C.M. Cookson (1996) описали вариант гена *FCER1B*, приводящий к аминокислотной замене Glu237/Gly соответствующего белка, ассоциированный у австралийцев с положительными аллергопробами к пыльце растений и антигенам клеща домашней пыли, а также с BHR на метахолин [298]. Риск развития астмы у лиц с данной заменой был в 2,3 раза выше по сравнению с лицами без нее. Предполагается, что полиморфные варианты гена *FCER1β* могут влиять на развитие атопии за счет усиления высвобождения медиаторов воспаления тучными клетками или стимуляции экспрессии IL-4 и CD40-лиганда.

Доказана связь IgE-ответа с маркерами на хромосомах 5γ31 - 33, 11γ13, 11q, 12q, 14q и 16 [243, 313, 308, 376, 379].

Установлен факт наследственной предрасположенности к бронхиальной гиперреактивности (BHR) у больных БА, однако генетическая регуляция этого феномена изучена недостаточно [154, 376, 408]. Локус гена *BHR*, предположительно, может находиться в 6 и 11-й парах хромосом [154].

S.E. Daniels et al. (1996) удалось определить связь BHR с регионами 4 и 7-й хромосом [247].

Рядом авторов [56, 141] установлены расовые и этнические различия в распространении частот аллелей генов *IL-3*, *IL-9*, *IL-4RA* при БА.

A.P. Измайлова и соавт. (2006) установили, что маркерами повышенного риска развития БА у русских являются генотип *IL-4RA*Pе50*/Pе50* полиморфного локуса Pе50Val гена α-цепи

рецептора *IL-4*, генотип *ADRB2*Gln27/*Glu27* полиморфного локуса *Gln27Glu* гена β_2 -адренорецептора и генотип *CD14*T/*T-159C>T* полиморфизма гена рецепторов липополисахаридов *CD14* [56]. В то же время, обнаружена ассоциация генотипа *ADRB2*Gln27/*Glu27* полиморфного локуса *Gln27Glu* гена β_2 -адренорецептора с риском развития БА у башкир [56].

Внимание ученых привлечено к изучению полиморфизма гена β_2 -адренергических рецепторов (*ADRB2*) в связи с его влиянием на течение БА и бронхопротективный эффект β_2 -агонистов длительного действия [286, 310, 414]. Ген *ADRB2* расположен на хромосоме 5q31 вблизи кластера генов *IL*. Было установлено, что аллель *Gly16* гена *ADRB2* ассоциирована с ночной БА и ВНР, а аллель *Glu27* - с пониженной чувствительностью дыхательных путей к метахолину у больных астмой [310].

E. Reihnsaus et al. (1993) [414], P.J. Barnes et al. (1998) [187] выявлена положительная коррелятивная связь полиморфизма *Gly16* гена *ADRB2* с тяжелым течением БА и частотой обострений. При этом, E. Reihnsaus et al. (1993) отметил, что *Gly16* форма рецептора быстрее деградирует при действии β_2 -агонистов по сравнению с *Arg16*, поэтому больные астмой, находящиеся на терапии препаратами этой группы, быстро становятся нечувствительными к ней и нуждаются в лечении стероидами [414].

J.M. Drazen et al. (1999) показали, что вариабельность гена, кодирующего β -адренорецепторы, отражает различия индивидуального ответа на β_2 -агонисты [253].

Генетический полиморфизм может играть роль в регуляции ответа на ГКС и антилейкотриеновые препараты [253]. Отмечено, что не все больные БА успешно отвечают на терапию антилейкотриеновыми препаратами. В этой связи особый интерес представляет исследование мутации гена фермента 5-ЛО [173]. J.M. Drazen et al. (1999) установили, что ответ на

терапию ингибитором 5-ЛО и ее эффект определяется мутацией гена 5-ЛО [253].

В последнее время значительно возросло число публикаций о вкладе окислительного стресса в этиологию и патогенез БА [212, 247, 270, 366, 411, 458].

Результаты многих исследований свидетельствуют, что табачный дым, индуцирует свободнорадикальное окисление, нарушает баланс оксидантно-антиоксидантной системы и тем самым способствует развитию воспалительных процессов в бронхиальном дереве и ускоренному снижению функции легких [264, 314, 324, 462].

Гены ферментов биотрансформации рассматривают как кандидаты для атопии и ассоциированных заболеваний в связи с тем, что они участвуют в метаболизме лейкотриенов и простагландинов, а также в регуляции механизмов оксидативного стресса [61, 70, 125, 226, 268].

Гены ферментов биотрансформации активно исследуют в нашей стране [13, 28, 61, 113, 131, 139].

Результаты исследования доказывают [13, 28, 113], что изменение активности GST участвует в формировании аллергической БА на разных патогенетических этапах. Мутации в генах, контролирующих GST, приводят к изменению активности соответствующих ферментов и повышенному риску развития заболевания [51, 132].

М.Б. Фрейдин и соавт. (2006) показали, что риск развития атопической БА примерно в 2 раза выше у гомозигот по «нулевому» аллелю *GSTM1* [139]. Наряду с этим, авторами выявлена ассоциация БА с гетерозиготностью по варианту *7632A/G* гена *CYP2E1* и ассоциация тяжести заболевания с полиморфизмом по «нулевому» и нормальному аллелю гена *GSTT1* [139]. В.П. Иванов и соавт. (2007) высказали мнение, что ген *GPXI* можно рассматривать как новый кандидатный ген аллергической БА в русской популяции [54].

И.В. Петровой и соавт. (2007) исследована роль полиморфных вариантов генов NO-синтаз в развитии БА и установлено, что полиморфизм промоторной области генов NO-синтаз ассоциирован с фенотипическим проявлением значимых для БА патогенетических признаков и является важной компонентой наследственной подверженности атопической БА [102].

Ю.В. Останкова и соавт. (2008) выявили ассоциацию генотипа 4a/4a eNOS гена синтаз оксида азота с более тяжелым течением БА [100].

И.С. Сардарян и соавт.(2009) показали, что у детей с ассоциацией генотипов GSTT1- GSTM1 риск развития бронхиальной астмы повышается в 5 раз по сравнению с популяцией [113].

J.J. McIntire et al. (2001) описали новое семейство генов, которое связано с предрасположенностью к аллергической астме [373]. Оно получили название TIM (по первым буквам английских слов 'T-cell, Immunoglobulin domain, mucin domain'- Т-клетки, иммуноглобулиновый домен, муциновый домен). Вариабельность в этом семействе генов обуславливает развитие Th2-опосредованной гиперреактивности дыхательных путей [327]. Выделяют три "семьи" - Tim-1, Tim-2 и Tim-3, локализованные в 5q33 хромосоме человека. По предварительным данным, Tim-3 контролирует дифференцировку Th₁, а Tim-2 - продукцию Th₂-клетками цитокинов.

В последнее десятилетие открыт первый позиционно клонированный ген астмы *ADAM33* [258, 338]. Белки семейства ADAM играют значительную роль в межклеточном взаимодействии и перестроении компонентов внеклеточного матрикса [232]. Ген *ADAM33* картирован на 20p13, состоит из 22 экзонов. Этот ген кодирует металлопротеазу, играющую важную роль в функционировании гладких мышц.

Кроме *ADAM33* сегодня известны еще 3 гена астмы и атопии, открытых с помощью позиционного клонирования: *PHF11* (13q14), *DPP10* (2q14) *GPR4* (7q) [129, 273]. Функции этих генов точно не известны, но предположительно *PHF11* кодирует хроматин-зависимый транскрипционный регулятор, ген *DPP10* – сериновую протеазу, участвующую в метаболизме хемокинов, ген *GPR4*-рецептор еще неизвестного лиганда, имеющего важное значение в патогенезе астмы [129].

В последние годы объектом исследований стали гены хемокиновых рецепторов *CCR5* и *CCR2*, ген фактора некроза опухоли- α (*TNF*) и ген рецептора макрофаг - колониестимулирующего фактора (*c-fms*).

Ген хемокинового рецептора *CCR5*

CCR5 - трансмембранный белок с молекулярной массой 40600 Да. Он состоит из 352 аминокислотных остатков и является членом семейства G-белок-сцепленных рецепторов с семью трансмембранными доменами [118, 360]. В норме рецептор *CCR5* связывает хемокиновые лиганды MIP-1 α , MIP-1 β , моноцит хемотаксических белков (MCP) 2, 4, RANTES и посредством этого участвует в активации иммунокомпетентных клеток и их миграции в очаг воспаления [225, 360].

Ген *CCR5* занимает около 6 тыс. п.н. на хромосоме 3p21. Экспрессия гена *CCR5* обнаружена в моноцитах/макрофагах и первичных Т-лимфоцитах [431]. В гене *CCR5* в настоящее время известно более 130 полиморфизмов. Делеция 32 п.н. в кодирующей области гена *CCR5* (*del32CCR5*) приводит к трансляции укороченного варианта белка, не адгезирующегося на поверхности клеток. Частота делеционного аллеля гена *CCR5* варьирует от 15,5% до 16% в различных популяциях и зависит от этнического состава населения [81, 490].

По литературным данным известно, что нарушение функции рецептора *CCR5* в результате делеции 32 пар нуклеотидов может выступать патогенетически значимым фактором в развитии заболеваний.

Ген хемокинового рецептора *CCR5* хорошо изучен в связи с ВИЧ-инфекцией. Люди, гомозиготные по этой делеции, не могут заболеть СПИДом. Предполагают, что чувствительность к инфекции у гетерозигот не изменена, но развитие СПИДа у них отсрочено на 2-4 года по сравнению с гомозиготами по нормальному (*CCR5/CCR5*) аллелю [431].

Ряд авторов показали протективную роль делеционного аллеля в отношении гипертонической болезни и ИБС в Испании [280]. Изучен полиморфизм гена хемокинового рецептора *CCR5* при рассеянном склерозе в Сибирском регионе России [99]. Показано участие гена *CCR5* в формировании рака легкого и в метастазировании опухолей [30, 44, 137, 149, 251, 246, 367, 385, 386, 392]. Н.В. Севастьянова и соавт. (2004) [115], Н.В. Чердынцева и соавт. (2007) [149] представили сведения об ассоциации делеционного аллеля *CCR5del132* с прогрессированием рака молочной железы

Н.И. Егорова и соавт. [47] изучали полиморфизм гена *CCR5* при внебольничных пневмониях. Авторы утверждают, что у якутов, как в популяционной выборке (0,65%), так и у больных с тяжелой внебольничной пневмонией (1,45%) отмечено снижение частоты более редкого аллеля D гена *CCR5* по сравнению с русскими (4,4%) в 3 раза [47].

Изучение связи гена хемокинового рецептора *CCR5* с БА началось недавно [167]. Литературные сведения об ассоциации *CCR5del132* с риском заболевания БА немногочисленны и демонстрируют противоречивые результаты, особенно в различных по этническому составу популяциях [116, 137, 138, 163, 194]. Инфильтрация тканей легких эозинофилами у больных астмой ассоциирована с повышенной экспрессией хемокинов семейства: MCP-3, MCP-4 и RANTES. Дефицит экспрессии *CCR5* на клетках может снижать хемотаксический потенциал указанных хемокинов. В эксперименте на мышах установлено, что нейтрализация RANTES уменьшает BHR, а удаление гена *CCR5*, кодирующего белок-рецептор для RANTES, ведет к

снижению уровня воспалительных клеток и их медиаторов в респираторном тракте [433]. Эти данные подтверждают, что наличие дефектного аллеля *CCR5del132* может снижать риск заболевания БА и указывает на возможные механизмы такой связи [138, 433].

P. Srivastava et al. (2003) при обследовании детей получили данные об ассоциации *CCR5del132* с низким риском развития БА [444].

М.В. Флеминг и соавт. (2005, 2006) отметили низкую частоту встречаемости делеционного аллеля гена хемокинового рецептора *CCR5* у больных БА по сравнению с популяционным контролем в Западно-Сибирском регионе РФ и выявила ассоциацию *CCR5del132* с низким риском формирования БА атопического генеза [137, 138].

В то же время, И.А. Эткина и соавт. (1999) [163] определили снижение частоты встречаемости носителей нормального аллеля *CCR5* и повышение частоты гетерозигот среди больных БА в сравнении с контролем. Кроме того, выявила тенденцию к преобладанию числа гетерозигот среди пробандов славянской группы и достоверное их увеличение у больных тюркского происхождения (татар и башкир).

Исследования на других популяциях не выявили статистической разницы в частоте *CCR5del132* у здоровых и лиц с БА [279, 387]. Возможно, это связано с этнической неоднородностью обследуемых популяций, а также с участием других механизмов формирования БА у взрослых [279, 387].

Ген хемокинового рецептора *CCR2*

Белок, кодируемый геном хемокинового рецептора *CCR2*, принадлежит к семейству трансмембранных G-белок-сцепленных рецепторов.

Ген рецептора *CCR2* картирован на хромосоме 3p21.3 в составе кластера с геном хемокинового рецептора *CCR5* и занимает около 8 тыс. пар нуклеотидов. Ген рецептора *CCR2* состоит из 3 экзонов, разделенных 2 интронами. В результате

альтернативного сплайсинга в клетках синтезируются две изоформы рецептора - CCR2A и CCR2B. Обе изоформы рецептора связываются с MCP-1,2,3 и 4. Ген CCR2 экспрессируется в моноцитах/макрофагах, базофилах и Т-лимфоцитах, гладкомышечных, эндотелиальных клетках стенок сосудов и регулирует привлечение воспалительных клеток и их функцию на участках воспалительного ответа [265, 409]. Для рецептора CCR2 наиболее распространенным вариантом является нуклеотидная замена G-на-A в позиции 190, что приводит к замене аминокислоты валина на изолейцин в 64 позиции (CCR2-64I) в первичной последовательности белка-рецептора. Аминокислотная замена находится в первой из 7 трансмембранных доменов белка-рецептора. Мутация гена приводит к экспрессии функционально неполноценного белка [265, 409]. Среди европеоидов аллельная частота CCR2-64I составляет 9,8%, афроамериканцев - 17,2%, монголоидов - 25%, в группе этнических шорцев Таштагола - 14,29% [6], якутов - 40,1% и русских - 15,2% [47].

Полиморфизм 64V в гене CCR2 изучен в связи с генетически обусловленными различиями в динамике развития ВИЧ-инфекции. Наличие в генотипе аллеля 64I на 2-4 года замедляет развитие симптомов СПИДа [6, 383, 368].

Исследования последних лет выявили ассоциацию CCR2-64I мутации с атеросклерозом коронарных сосудов, сахарным диабетом, с инфарктом миокарда и с продолжительностью жизни [26, 405, 325, 331].

Н.И. Егорова и Н.И. Логвиненко (2007) отметили увеличение более редкого аллеля 64I гена CCR2 в 2,5 – 2,7 раза среди больных с тяжелой внебольничной пневмонией по сравнению со здоровыми лицами [47].

Недавно появились данные о полиморфизме гена CCR2 при саркоидозе, согласно которых CCR2 и его лиганды регулируют накопление клеток при формировании гранулем у мышей [170].

Имеются единичные указания на то, что CCR2 и их рецепторы вовлечены в аллергическую астму, однако, окончательно роль гена рецептора CCR2 при БА не определена.

Ген фактора некроза опухоли - α (TNF)

Фактор некроза опухоли- α (TNF- α) представлен двумя клеточными медиаторами: кахектином (TNF- α) и лимфотоксином (ЛТ). Продукт гена TNF- α (белок кахектин) относится к цитокиновой системе. TNF- α синтезируется многими клетками как трансмембранный белок [164, 165, 195,]. Он состоит из внеклеточного домена (157 аминокислот) и длинного лидерного пептида (76 аминокислот), который содержит трансмембранный домен и делает TNF- α мембранным белком II типа [351]. При этом, мембраноассоциированный TNF- α является биологически активным при непосредственном межклеточном контакте. В результате протеолитического отщепления внеклеточного домена под влиянием TNF- α конвентирующего фермента образуется секретирующий белок (17,3 кДа, 157 аминокислот), который путем олигомеризации формирует активный гомотример, так называемый растворимый TNF α – р TNF α [344]. На каждом тримере имеются 3 участка рецепторного взаимодействия [227, 390]. Биологическая активность опосредуется путем связывания с двумя структурно различными рецепторами, которые обозначаются как рецептор I типа (TNF-PI; мол. масса 55-60 кДа; CD120a) и рецептор II типа (TNF -PII; мол. масса 75 -80 кДа; CD120b). Оба рецептора являются трансмембранными гликопротеинами, имеют несколько цистеиннасыщенных регионов во внеклеточном N-терминальном домене. TNF- PI и TNF- PII присутствуют на всех клетках, за исключением эритроцитов.

В ответ на воспалительные стимулы и под воздействием тканевых металлопротеиназ TNF-Р освобождаются с клеточной поверхности и поступают в кровеносное русло, где определяются как р TNF-Р. После отделения от клеточной поверхности внеклеточные домены сохраняют способность

связывать TNF- α . На фоне воспаления сывороточная концентрация обоих типов рецепторов резко повышается [492]. Полагают, что pTNF-R могут функционировать как естественные антагонисты или, напротив, как переносчики циркулирующего TNF- α к клеткам-мишеням. Рецепторы TNF- α различаются между собой по способности к связыванию с TNF- α и внутриклеточными сигнальными путями, и вероятно, выполняют различные функции.

Для TNF- α характерно множественное действие на разные типы клеток благодаря модуляции экспрессии генов ростовых факторов, цитокинов, факторов транскрипции, рецепторов клеточной поверхности и белков острой фазы [130, 488].

TNF- α является мощным медиатором воспаления и иммунного ответа. При избыточной секреции TNF- α действует как фактор активации макрофагов и нейтрофилов, индуцируя синтез каскада IL (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10) [106]. Наряду с этим, TNF- α индуцирует синтез GM-CSF, RANTES, MIP-1a и т.д. Из эндогенных медиаторов стимулируют продукцию TNF интерферон-гамма, IL-2, макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF) [199, 200, 201, 203].

Показано его влияние на метаболизм липидов, свёртывание крови, инсулинорезистентность и функцию эндотелия.

TNF- α участвует в активации защитных сил организма для борьбы с инфекцией и элиминации трансформированных клеток [355, 450, 451, 452]. TNF- α вызывает активацию эндотелия, приводящую к увеличению проницаемости, усилению прокоагулянтной активности и усилению локального отека тканей [183, 480]. При этом, происходит выброс низкомолекулярных медиаторов воспаления, таких как гистамин, простагландины и др., ответственных за развитие воспалительной реакции [118, 311].

TNF- α способствует развитию лейкоцитоза. В кровяном русле TNF- α действует через рецепторы на эндотелиальные клетки внутренней оболочки сосудов, где активируются гены,

ответственные за синтез специальных "липких" молекул, обеспечивающих прилипание к сосудистой стенке циркулирующих в крови гранулоцитов, моноцитов и лимфоцитов.

TNF- α ответственен за увеличение количества макрофагов в очаге инфекции. У макрофагов так же имеются рецепторы для TNF, через которые он может активировать макрофаги, включая разные гены [165]. TNF- α вызывает апоптоз [195, 202, 396, 450, 451, 491].

Ген *TNF* клонирован и секвенирован в 1985 году. Ген *TNF* расположен на коротком плече 6-й хромосомы в позиции 6p21.1 – 21.3 в пределах третьего кластера генов главного комплекса гистосовместимости и состоит из четырёх экзонов [398]. В промоторной области этого гена обнаружен полиморфизм с заменой гуанина в позиции (-308) на аденин. Ранние работы по исследованию промотора гена *TNF* человека в линиях клеток миелоидного ряда отрицали роль белков данного семейства в активации транскрипции гена, что косвенно подтверждалось отсутствием в промоторе гена *TNF* человека высокоаффинного сайта связывания kB3 [256]. Последующие работы показали, что промотор гена *TNF- α* может обеспечивать различный по силе биологический ответ, связанный с продукцией цитокина *TNF- α* .

В 2004 году было идентифицировано 220 молекулярных взаимодействий, 80 до этого неизвестных, включая 10 новых функциональных модуляторов TNF- α [217]. На сегодняшний день для гена *TNF* известны следующие варианты полиморфизма в позициях: 376 (G/A) [219]; 308 (G/A) [477, 478]; 238 (G/A) [249]; 163 (G/A) [219]; 70 (G/A) [219] и микросателлитный полиморфизм (a, b, c, d) [389] и др. Несмотря на множество описанных полиморфизмов гена *TNF- α* , лишь замена гуанина в позиции (-308) на аденин влияет на изменение транскрипции и продукции *TNF- α* [478]. Показана ассоциация аллельного варианта -308 с повышенной активностью промотора гена *TNFA* in vitro, с высоким конститутивным и

индицированным уровнем *TNF-α* [478]. Наличие полиморфного аллеля (-308A) приводит к увеличению эффективности транскрипции гена и увеличению продукции *TNF-α* в 2 - 5 раз, тогда как присутствие аллеля (-238A) приводит к снижению синтеза *TNF-α* в 2-3 раза по сравнению с нормальным вариантом [478]. У индивидов с гетерозиготным вариантом A/G в позиции -308 промоторного региона продукция моноцитами этого цитокина выше, чем при G/G гомозиготном варианте.

В последние годы появились работы, раскрывающие механизмы действия *TNF* при многих заболеваниях [160, 278, 423, 466, 469]. Так, Y.H. Lee et al. (2006) указали на ассоциацию A/A генотипа и A аллеля с системной красной волчанкой в европейской популяции [361]. D. Krikovszky et al. (2002) была показана ассоциация -308A аллеля с повышенным риском развития сахарного диабета I-го типа и с более низким уровнем артериального давления [352]. S.R. Ruuls и J.D. Sedgwick (1999) сообщили об ассоциации полиморфных аллелей гена *TNF* с развитием рассеянного склероза и болезни Крона [423]. По данным C. Szalai et al. (2002) комбинация -308A аллеля с C4B*Q0 аллелем дала повышение риска развития ИБС [457]. J. Balding et al. (2003) [180], W. Kalusa et al. (2000) [340] выявили ассоциацию аллеля -308A с наличием и прогрессированием псориатического артрита. I. Rainero et al. (2004) указали на ассоциацию наиболее частого G/G генотипа гена *TNF* с мигренью [413].

В настоящее время определена ассоциация полиморфных вариантов аллелей гена *TNF* с развитием многих легочных заболеваний, таких как пневмония [47], ХОБЛ [279], идиопатический легочный фиброз [73, 319] и др. [175, 362, 381, 418].

По данным Г.Ф. Кориной и соавт. (2008) риск развития хронического воспалительного процесса в легких и бронхах возрастал более чем в 1,5 раза у детей с генотипом G/G по меркеру -308G/A гена *TNF* [75].

Н.Е. Егорова, Н.И. Логвиненко и В.Н. Максимов (2007) обнаружили достоверные различия в частотах аллелей и генотипов полиморфизма промоторной области гена *TNF* между популяционной выборкой жителей г. Якутска (здоровые русские) и лицами тяжелой внебольничной пневмонией [47].

Е.А. Байгозина и В.И. Совалкин (2008) регистрировали нуклеотидную замену в промоторной части гена *TNF* в позиции -308 (G→A) у 21,4% пациентов с нозокомиальной пневмонией [22]. У пациентов с полиморфным генотипом -308 (AG, AA) чаще присоединялись легочные осложнения [11].

M.N. Gong et al. (2005) выявили ассоциацию аллеля A полиморфизма -308 G/A гена *TNF* с развитием острого респираторного дистресс-синдрома [279].

В 1999 году в мультицентровом исследовании была найдена ассоциация полиморфизма -G308A гена *TNF* с предрасположенностью к септическому шоку и смерти от септического шока [218, 234, 451, 470].

В настоящее время активно исследуется роль *TNF-α* при БА [116]. Имеются указания на повышение содержания *TNF-α* у больных БА [69]. О.В. Козина и соавт. (2008) считают, что с нарастанием тяжести БА увеличивается и содержание *TNF-α* [69]. Существует мнение, что высокая концентрация *TNF-α* является маркером БА и в целом отвечает за атопическое воспаление [220]. При БА *TNF-α* индуцирует развитие ранней фазы аллергического ответа в виде острого воспаления, проявляющегося бронхоспазмом, отеком слизистой оболочки и гиперсекреции слизи. По мнению P.J. Barnes (2003), *TNF-α* играет ключевую роль в воспалительном процессе при БА посредством активации NF-κβ, активатора белка-1, и факторов транскрипции [193]. Также известно, что альвеолярные макрофаги больных БА в поздней фазе аллергической реакции секретируют большее количество *TNF-α*. *TNF-α* повышал гиперреактивность дыхательных путей на модели крыс и людей, увеличивал количество нейтрофилов в индуцированной

мокроте. Он может быть важным медиатором в инициации хронического воспалительного процесса путем активации секреции цитокинов разными типами клеток дыхательных путей.

Воспаление дыхательных путей при БА сопровождается структурной перестройкой стенки дыхательных путей, которая выражается в утолщении стенки бронхов за счет гипертрофии гладких мышц, изменении эпителиального слоя подслизистой оболочки, сосудов и адвентиция. TNF- α вовлекается в развитие структурных изменений стенки дыхательных путей. Он вызывает митогенный ответ фибробластов и/или гладкой мускулатуры бронхов или рост соединительной ткани.

В 2002 году обнаружена ассоциация -308A аллеля полиморфизма гена *TNF* с повышенным риском развития БА [474]. Позднее, это подтвердили и другие авторы [13, 14, 55, 75, 100, 439].

Г.Ф. Корытиной и соавт. (2008) была показана ассоциация полиморфизма -308 G/A гена TNF- α с развитием БА у детей [75].

Т.Э. Иващенко и соавт. (2008) [100], В.С. Баранов и соавт. (2008) [14] изучили -238A/G и -308A/G полиморфные варианты гена *TNF* у детей БА в популяции г. Санкт-Петербурга. По данным авторов, генотип -238 A/G гена *TNF* снижает риск развития атопической БА, а другой полиморфизм промоторной области гена G-308A ассоциирован с повышением продукции TNF- α и с развитием атопической БА. Авторами показано достоверное увеличение частоты -308A аллеля в группе больных БА (9%) по сравнению с популяционной выборкой (4%). Согласно коэффициенту соотношения шансов, риск развития БА при наличии редкого аллеля А полиморфизма G-308A гена *TNF* возрастает в 2,4 раза. Частота аллеля А в положении -308 гена *TNF* достоверно выше у женщин (14,8%) по сравнению с мужчинами (2,6%). Риск развития БА у

женщин, имеющих данный аллель, увеличивается в 3,8 раза [14, 100].

Также известно, что продукция TNF- α регулируется эстрогеном [378]. Существует предположение, что в женском организме с высокой и циклически изменяющейся концентрацией эстрогенов, колебания содержания TNF- α в клетках эпителия дыхательных путей выше, чем у мужчин. Колебания уровня эстрогенов могут быть пусковым механизмом развития некоторых форм атопической БА у женщин [378].

В последние годы стало известно, что TNF- α может активировать экспрессию индуцибельной NO-синтазы (iNOS) в альвеолярных макрофагах [188, 220, 235, 340] и посредством повышенной выработки NO нарушать работу реснитчатого эпителия. Это способствует хронизации воспаления (в том числе через воздействие на Fas-рецепторы и активацию апоптоза, через усиление экспрессии адгезивных молекул sVCAM-1 и sICAM-1, активацию взаимодействия лейкоцитов сосудистого русла с клетками эндотелия, нарушение состояния эндотелиальных клеток и др.) [188]. Предполагают, что снижение экспрессии гена TNF- α в случае аллеля -238A приводит к уменьшению концентрации белка TNFA и как следствие этого – к снижению уровня iNOS. Напротив, наличие аллеля -308A усиливает экспрессию гена TNF- α . Последнее способствует повышению содержания iNOS, что приводит к увеличению концентрации свободных радикалов, играющих важную роль в иммуновоспалительных процессах и в развитии оксидативного стресса. В.С. Баранов, Т.Э. Иващенко, О.В. Лаврова (2008) высказали предположение, что накопление свободных радикалов ведет к дегрануляции тучных клеток дыхательных путей и к высвобождению широкого спектра биологически активных веществ [14]. Воздействие последних на клетки легочного эпителия индуцирует воспалительный процесс в бронхах, обуславливает их гиперчувствительность и

гиперреактивность. На сегодняшний день, по мнению, В.С. Баранова и соавт. (2008), точный биомеханизм повреждающего действия полиморфизма гена *TNF* при БА до конца не ясен [14]. Однако, наличие аллеля -308А гена *TNF* следует рассматривать как фактор наследственного риска атопической БА [14].

Ген рецептора макрофаг-колониестимулирующего фактора - *c-fms*

Рецептор макрофагального колониестимулирующего фактора (FMS) экспрессируется в диапазоне от 103 до 105 молекул на клетку в зрелых моноцитах, тканевых макрофагах, остеокластах и в плацентарных трофобластах, в меньшей степени в неопластических В-лимфоцитах, микроглии, а также у предшественников моноцитов/макрофагов [179]. FMS контролирует пролиферацию, дифференцировку и выживаемость моноцитов/макрофагов и трофобластов [179]. Ген рецептора макрофагального колониестимулирующего фактора (*c-fms*) характеризуется разносторонним плейотропным влиянием на важнейшие физиологические и патологические функции в организме человека.

Ген *c-fms* человека локализован в районе длинного плеча q33-q34 хромосомы 5, имеет размер около 61000 п.н. и состоит из 22 экзонов и 21 интрона [289]. Транскрипция гена регулируется двумя далеко отстоящими друг от друга (25 тпн) тканеспецифическими промоторами. Один из двух промоторов, расположенный перед первым нетранслируемым экзоном, активен в клетках плаценты; другой промотор, локализованный в конце первого интрона и в первой четверти второго экзона, функционирует в моноцитах/макрофагах [320]. Известно много однонуклеотидных полиморфизмов в этом гене, распространенность 3-х из них была изучена на российской популяции [76, 108]. Наиболее изучены в гене *c-fms* человека два полиморфных сайта: один – в последнем интроне в позиции 34047 G→A, другой в виде измененного динуклеотида – в 3'-

нетранслируемой области гена на расстоянии 34 нп от стоп-кодона трансляции, в позициях 34293 и 34294: TC→CA.

В последние годы обсуждается возможная роль этого гена в возникновении злокачественных опухолей [459, 488].

S.K. Clinton et al. (1992) связывали ген *c-fms* с атерогенезом, так как экспрессия гена ассоциирована с процессом превращения макрофагов в пенные клетки в медиальном слое сосудов [236]. Позднее, Y. Iso et al. подтвердили это предположение [326].

Полиморфизм гена *c-fms* при БА не изучен.

В последние годы поиск генов, связанных с развитием БА, сосредоточился на 4-х крупных областях: выработка аллерген-специфических антител класса IgE (атопия); проявление BHR; образование медиаторов воспаления и определение соотношения между Th1- и Th2 - опосредованными типами иммунного ответа [33, 34, 296, 298, 379, 456].

Таким образом, благодаря успехам молекулярной генетики значительно расширились знания о генетических основах БА. В настоящее время известно более 80 генов-кандидатов, каждый из которых вносит небольшой вклад в развитие заболевания, выявлены этнические различия в распределении частот аллелей и генотипов, определены области сцепления с БА. В то же время, многие гены, имеющие отношение к патогенезу БА, еще недостаточно изучены. В частности, литературные сведения об ассоциации *CCR5del32* с риском заболевания БА немногочисленны и демонстрируют противоречивые результаты, -308 G/A полиморфизм гена *TNF* не изучен в семьях больных БА, а данные о V64I полиморфизме гена хемокинового рецептора *CCR2* и гена *c-fms* у больных БА в литературе полностью отсутствуют.

В связи с этим нами в семьях больных БА исследован инсерционно-делеционный I/D полиморфизм гена в кодирующей области хемокинового рецептора *CCR5*, V64I полиморфизм гена хемокинового рецептора *CCR2*, -308G/A

полиморфизм в промоторной области гена фактора некроза опухоли- α (*TNF*) и полиморфизма в 3' нетранслируемой области гена рецептора макрофаг - колониестимулирующего фактора (*c-fms*), определяющийся спаренными ТС-СА заменами в нуклеотидных позициях 34294 и 34295 (согласно нумерации Hampe et al., 1988). По данному разделу работы обследовано 62 пробанда с БА и 170 их родственников I, II и III степени родства. Родственники с БА (28 чел) были отнесены в группу пробандов с БА. Полученные результаты сравнивались с частотой генотипов и аллелей в популяционной выборке жителей г. Новосибирска (25 - 64 лет).

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%±3,7 и 78,3%±2,6; $p = 0,209$), явное снижение частоты встречаемости носителей гетерозиготного генотипа (ID) (13,3%±3,5 и 21,3%±2,5; $p = 0,092$) и отсутствие носителей редкого гомозиготного генотипа (DD) в сравнении с группой контроля. Среди больных БА носители аллеля D гена *CCR5* встречались в 1,6 раз реже, чем в группе контроля: 6,7%±1,9 (12 человек) и 11,0%±1,4 (58 человек) соответственно (ОШ = 0,567; 95% ДИ 0,302 - 1,1; $p = 0,111$).

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. 5). Среди больных аллергической БА достоверно преобладал II генотип гена *CCR5* по сравнению с лицами контрольной группы (90,4%±3,5 и 78,3%±2,6; ОШ = 0,383, 95% ДИ 0,167 - 0,881; $p = 0,019$) и больными неаллергической БА (90,4%±3,5 и 70,6%±1,1; ОШ = 0,255; 95% 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%±1,0 и 21,3%±2,5; $p = 0,715$) и больными аллергической БА (29,4%±1,0 и 9,6%±3,3; ОШ = 0,255; 95% ДИ 0,069 - 0,936; $p = 0,030$) (табл. 5).

Таблица 5
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	-	-	-	-
<i>p</i>			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
<i>p</i> *			0,026**		0,572	
ОШ; 95% ДИ ОШ			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
<i>p</i> *			0,019**		0,545	
ОШ; 95% ДИ ОШ			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**- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера; ** - достигнутый уровень значимости при сравнении частоты генотипов и аллелей с показателями группы контроля

У больных аллергической БА частота аллеля D была существенно ниже, (4,8%±1,8 и 11,0%±1,4; ОШ = 0,406; 95% ДИ 0,181 - 0,91; $p = 0,026$), а у больных неаллергической БА - несколько выше, чем в популяционном контроле (14,7±6,0 и 11,0%±1,4; ОШ = 1,391; 95% ДИ 0,518 - 3,735; $p = 0,572$). Наряду с этим, нами выявлено незначительное снижение частоты встречаемости носителей нормального аллеля *CCR5* у больных неаллергической БА в сравнении с контролем (85,3±6,4 и 89,0±1,44 $p = 0,572$). Но, достоверных различий в распределении частот генотипов и аллелей по гену *CCR5* в группе больных неаллергической БА с популяционным контролем получено не было.

Результаты нашего исследования о более низкой частоте встречаемости делеционного аллеля гена хемокинового рецептора *CCR5* среди больных аллергической БА, по сравнению с популяционным контролем, согласуются с данными М.В. Флеминг и соавт. (2005, 2006) [137, 138]. Однако, не совпадают с рядом зарубежных исследований, которые не выявили статистической разницы в частоте аллеля *CCR5del32* у здоровых и лиц с БА [277, 387].

М.В. Флеминг и соавт. (2005, 2006) выявили снижение делеционного аллеля (D) гена хемокинового рецептора *CCR5* у больных аллергической БА по сравнению с популяционным контролем в Западно-Сибирском регионе РФ [137, 138]. Это свидетельствовало в пользу ассоциации *CCR5del32* с низким риском формирования БА atopического генеза. Результаты М.В. Флеминг и соавт. (2005, 2006) согласовывались с результатами исследования полиморфизма гена *CCR5* у больных БА среди европеоидов [444].

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 соавт. (1999), которыми было установлено преобладание «мутантного» аллеля в гене *CCR5* у детей больных БА [163]. По-мнению авторов, наличие делеции в гене *CCR5* ассоциировалось с более тяжелым течением болезни, очень ранней или очень поздней манифестацией atopического диатеза и синдрома бронхообструкции, сочетанными формами atopической патологии, что явилось основанием считать делеционный аллель гена хемокинового рецептора *CCR5* предиктором перечисленных состояний [163]. На взгляд И.А. Эткиной и соавт. (1999) среди больных БА патогенетическая значимость преобладания «мутантного» аллеля в гене *CCR5* предопределяется его ролью во взаимодействиях между макрофагами и Т-хелперами [163]. Участие «мутантного» аллеля гена хемокинового рецептора способствует активации Т-

хелперов с последующей мобилизацией В-лимфоцитов и гиперпродукцией IgE. По-видимому, предполагаемый механизм влияния «мутантного» аллеля имеет существенное значение в реализации неконтролируемой IgE-продукции при БА [163]. И.А. Эткиной и соавт. (1999) определено повышение частоты гетерозигот среди пробандов с БА славянской группы и больных тюркского происхождения в сравнении с контролем [163]. Нами было отмечено повышение частоты гетерозигот только у больных неаллергической БА.

Анализ распределения генотипов полиморфизма гена *CCR5* в выборке больных БА показал статистически значимую ассоциацию генотипа II с легким течением БА (табл. 6). 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 значительно чаще, чем в контроле ($96,3\% \pm 2,1$ и $89,0 \pm 1,4$; ОШ = 0,314; 95% ДИ 0,096 – 1,028; $p = 0,045$). При этом, в группе больных БА по мере нарастания степени тяжести заболевания прослеживалась тенденция к накоплению гетерозиготного генотипа ID и аллеля D. Частоты гетерозиготного генотипа (ID) у больных с легкой степенью тяжести составили $7,5\% \pm 4,0$ ($p = 0,11$), со средней степенью - $17,6\% \pm 6,4$ ($p = 0,826$) и с тяжелой степенью тяжести заболевания - $18,7\% \pm 9,6$ ($p = 0,94$). Частоты делеционного аллеля (D) у лиц с легкой степенью составили $3,7\% \pm 2,1$ ($p = 0,045$), у лиц со средней степенью - $8,8\% \pm 3,4$ ($p = 0,682$) и с тяжелой степенью тяжести - $9,4\% \pm 5,2$ ($p = 1,0$). Установить различия между выборками больных аллергической БА разной степени тяжести и контрольной группой не удалось.

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.

Таблица 6
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)	-	-	-
<i>p</i>		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)
<i>p</i> *		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)
<i>p</i> *		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** - уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера; ** - достигнутый уровень значимости при сравнении частоты генотипов и аллелей с показателями группы контроля

Носители гетерозиготного генотипа (ID) и гомозиготного генотипа по редкому аллелю (DD) встречались несколько чаще среди родственников с признаками атопии (25,5%±5,8), чем в группе контроля (21,7%±2,6), но статистически достоверных различий между исследуемыми группами не получено (ОШ = 1,234; 95% ДИ 0,629 - 2,421; *p* = 0,593). Носителей аллеля D в группе родственников с аллергией было также больше, чем в контроле (13,6±3,3 и 11,0±1,4; ОШ = 0,785; 95% ДИ 0,427 - 1,443; *p* = 0,415). Среди здоровых родственников носители генотипов ID и DD 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 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). В целом, при изучении вклада полиморфизма генов *CCR5* мы установили ассоциацию с развитием аллергической БА в семьях. Результаты нашего исследования позволяют сделать вывод о том, что аллель D гена хемокинового рецептора *CCR5* можно рассматривать протективным фактором в отношении развития БА.

В нашем исследовании у больных БА не выявлено изменений в распределении генотипов гена *CCR2* по сравнению с популяционным контролем (ОШ = 0,999; 95% ДИ - 0,575 - 1,738; *p* = 1,0).

Таблица 7
Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма гена *CCR2* у больных бронхиальной астмой и контрольной группы

Генотипы	Контроль (n=464)		Больные БА (n=90)	
	n	%±m	n	%±m
64V/V	366	78,9±1,9	71	78,9±4,4
64V/I	88	19,0±1,8	18	20,0±4,2
64I/I	10	2,1±1,4	1	1,1±1,0
<i>p</i>	0,796			
Аллели: V	820	88,4±1,1	160	88,9±2,4
I	108	11,6±1,1	20	11,1±2,4
<i>p</i> *	0,899			
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,949; 0,572-1,575			
Генотип 64V/64V	366	78,9±1,9	71	78,9±4,3
Генотипы V/I+I/I	98	21,1±1,9	19	21,1±4,3
<i>p</i> *	1,0			
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,999; 0,575-1,738			

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

У больных БА частота распространения гомозиготного генотипа (64V/V) составила 78,9%±4,4 (71 человек),

гетерозиготного генотипа (64V/I) - 20,0%±4,2 (18 человек) и гомозиготного генотипа (64I/I) - 1,1%±1,0 (1 человек). В контрольной группе 78,9%±1,9 (366 человек) являлись гомозиготами по распространенному аллелю (64V/V), 19,0%±1,8 (88 человек) - гетерозиготами (64V/I) и 2,1%±1,4 (10 человек) - гомозиготами по редкому аллелю (64I/I). При изучении данных по носительству аллелей V и I достоверных различий между больными БА и лицами контрольной группы выявлено также не было (ОШ = 0,949; 95% ДИ 0,572 - 1,575; $p = 0,899$).

Сравнительный анализ распределения частот генотипов и аллелей гена *CCR2* у больных БА в зависимости от формы и степени тяжести заболевания не выявил статистически достоверных различий с контрольной группой. Среди больных неаллергической БА частота генотипа V/I гена *CCR2* превышала таковую в контрольной группе, но различия не достигали статистической достоверности (23,5±0,2 и 19,0±1,8 соответственно, $p = 0,757$). У больных аллергической астмой и у лиц контрольной группы распределение частот генотипов гена *CCR2* было одинаковым (19,2%±4,6 и 19,0±1,8, соответственно; $p = 0,908$). При сравнении частот генотипов полиморфизма гена *CCR2* в группе родственников с другими аллергическими заболеваниями с контрольной группой статистически достоверных различий не выявлено.

Нами выявлены статистически достоверные различия частот аллелей в группе родственников с другими проявлениями аллергии в сравнении с популяционной контрольной группой (табл. 8). Аллель 64I гена *CCR2* чаще встречался в группе родственников с аллергическими заболеваниями по сравнению с контрольной группой (19,0±3,6 и 11,6±1,1; $p=0,035$). Показатель ОШ составил 1,77, 95%ДИ 1,07 - 2,95. Наряду с этим, наблюдалось статистически достоверное увеличение частоты генотипа V/V среди здоровых родственников по сравнению с группой родственников с аллергией (82,8%±4,0 и 67,2%±6,2, соответственно; ОШ = 0,4; 95% ДИ 0,196 - 0,93; $p = 0,045$).

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма гена *CCR2* среди родственников

Аллели	Родственники с аллергическими заболеваниями % ±m (n=58)	Здоровые родственники % ±m (n=87)
V	81,0±3,6(94)	90,8±2,2(158)
I	19,0±3,6(22)	9,2±2,2(16)
p	0,01*	
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,379; 0,185-0,776	
Генотип 64V/V	67,2±6,2(39)	82,8±4,0(72)
Генотипы 64V/I+64I/I	32,8±6,2(19)	17,2±4,0(15)
p	0,04**	
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,428; 0,196-0,934	

Примечание: p – уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера;

* - достигнутый уровень значимости при сравнении частоты аллелей;

** - достигнутый уровень значимости при сравнении частоты генотипов

Также выявлены статистически значимые различия в распределении частот аллелей между группами родственников с аллергией и здоровыми родственниками. Доля носителей аллеля 64I выше в группе родственников с аллергией по сравнению с группой здоровых родственников (19,0±3,6 и 9,2±2,2, соответственно; $p = 0,01$). Отношение шансов обнаружить носителя аллеля 64I в группе родственников с аллергией в 2,6 раза выше, чем в группе здоровых родственников (95% ДИ 1,3 - 5,4). Таким образом, на основании этих данных можно предположить, что аллель 64I вносит определенный вклад в развитие аллергических заболеваний. Носительство аллеля 64I является предрасполагающим фактором в отношении развития аллергии. Полученные сведения о полиморфизме гена *CCR2* важны для формирования групп риска с учетом генотипа индивидов по гену *CCR2*.

В 2002 году обнаружена ассоциация -308A аллеля гена фактора некроза опухоли- α *TNF* с повышенным риском развития БА [479]. В нашем исследовании у пробандов и их родственников с БА не выявлено связи полиморфизма гена фактора некроза опухоли- α (*TNF*) в позиции -308 с

предрасположенностью к БА. При анализе распределения частот генотипов среди больных БА, установлена тенденция к увеличению доли носителей «мутантного» гомозиготного генотипа А/А по сравнению контролем (4,5%±2,2 и 1,9%±0,8 соответственно), но различие не достигало уровня статистической достоверности ($p = 0,357$). Отмечена тенденция к повышению аллеля -308А (12,4±2,5 и 11,4%±1,4, соответственно) по сравнению контролем, но различие также не достигало уровня статистической достоверности (ОШ = 0,915; 95%ДИ 0,543 - 1,543; $p = 0,789$).

Таблица 9

Распределение частот генотипов и аллелей -G308А полиморфизма гена *TNF* в группе больных БА и в контрольной группе

Генотипы	Контрольная группа (n=258)		БА (n=89)	
	n	%±m	n	%±m
G/G	204	79,1±2,5	71	79,8±1,2
G/A	49	19,0±2,4	14	15,7±3,9
A/A	5	1,9±0,8	4	4,5±2,2
<i>p</i>	0,357			
Аллели: G	457	88,6±1,4	156	87,6±2,5
A	59	11,4±1,4	22	12,4±2,5
<i>p*</i>	0,787			
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,915; 0,543-1,543			
Генотип G/G	204	79,1±2,5	71	79,8±4,3
Генотипы G/A+A/A	54	20,9±2,5	18	20,2±4,3
<i>p*</i>	1,0			
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,958; 0,527-1,741			

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

Учитывая данные литературы [110] о безусловной связи полиморфизма G-308А гена фактора некроза опухоли- α (*TNF*) с атопической БА, нами изучен полиморфизм данного гена у больных аллергической и неаллергической БА. Статистически значимые различия в распределении частот генотипов между группами больных с разной формой БА и контрольной группой по полиморфному локусу - 308G/A гена фактора некроза

опухоли- α (*TNF*) не выявлены. Отмечена лишь повышение «мутантного» редкого генотипа А/А в группе больных аллергической БА (5,6%±2,7) по сравнению с контролем (1,9%±0,8; $p = 0,237$), в то время как среди лиц с неаллергической формой заболевания этот генотип отсутствовал совсем (0%). Среди больных неаллергической астмой преобладал генотип G/G (88,2%±7,8) по сравнению с контрольной группой (79,1%±2,5; $p = 0,623$) и больными аллергической БА (77,8%±4,9). Гетерозиготный генотип G/A гена фактора некроза опухоли- α (*TNF*) реже встречался в группе больных неаллергической БА (11,8%±7,8), тогда как в группе больных аллергической астмой частота его составила 16,7%±4,4 и контроле - 19,0%±2,4. Аллель А гена фактора некроза опухоли- α (*TNF*) чаще наблюдался в группе больных аллергической БА (13,9%±2,9) по сравнению с группой здоровых лиц (11,4%±1,4,) и неаллергической БА (5,9%±4,0). Хотя, достоверные различия в распределении аллелей у больных аллергической БА и контрольной группой выявлены не были ($p = 0,468$). Выявлены статистически недостоверные различия в характере распределения частот генотипов и аллелей локуса гена *TNF* между больными с различной степенью тяжести БА и контрольной группой.

Изучен полиморфизм данного гена у 143 родственников больных БА. В группе родственников с аллергической патологией носители генотипа G/A встречались в 2 раза реже, чем в группе контроля (8,9%±3,8 и 19,0%±2,4, соответственно). При этом, распределение частот генотипов гена фактора некроза опухоли- α (*TNF*) достоверно не отличалось между выборками родственников с аллергической патологией и контрольной группой ($p = 0,191$). В группе родственников с аллергией и среди лиц контрольной группы частота редкого аллеля А достигала 6,3%±2,3 и 11,4%±1,4 соответственно (ОШ = 0,516; 95%ДИ 0,229 - 1,163; $p = 0,126$). У здоровых родственников выявлена тенденция к снижению частоты генотипа G/A (13,8%±3,7 и

19,0%±2,4, соответственно, $p = 0,542$) и аллеля А (9,2% ±2,2 и 11,4%±1,4, соответственно, $p = 0,482$) по сравнению с контрольной группой. Распределение частот аллелей гена фактора некроза опухоли- α (*TNF*) достоверно не отличалось между группой здоровых родственников и контролем (ОШ = 1,275; 95%ДИ 0,713 - 2,28; $p = 0,482$).

Распределение генотипов и аллелей в гене фактора некроза опухоли (*TNF*) у больных БА отличается от наблюдаемых у больных БА в других исследованиях [13, 14, 100, 474]. По мнению В.С. Баранова, Т.Э. Иващенко, О.В. Лавровой и Г.Б. Федосеева (2008) наличие аллеля -308А следует рассматривать как фактор наследственного риска атопической БА [14]. В нашем исследовании подтвердить эту ассоциацию не удалось. Однако не исключен вклад данного полиморфизма в предрасположенность к БА, что подтверждается результатами исследований, проведенных на других популяциях и требует дальнейшего изучения.

Анализ полиморфизма в 3'нетранслируемой области гена рецептора макрофаг-колониестимулирующего фактора (*c-fms*) среди пробандов и их родственников, страдающих БА, показал преобладание носителей гетерозиготного генотипа *rq* (38,9%±5,1 и 29,3%±2,1, соответственно) и снижение носителей редкого мутантного генотипа *qq* в сравнении с контролем (4,4%±2,2 и 8,7%±1,3, соответственно) (табл. 10). Но, распределение частот генотипов гена *c-fms* достоверно не отличались между выборками больных БА и лицами контрольной группы ($p = 0,402$ и $p = 0,093$, соответственно) (табл. 10). Различий в распределении частот аллелей полиморфного локуса гена *c-fms* в исследуемых группах нами не выявлено (ОШ = 0,969; 95% ДИ 0,666 - 1,41; $p = 0,848$) (табл. 10).

Таблица 10

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма гена *c-fms* в группе больных бронхиальной астмой и в контрольной группе

Генотипы	Контроль (n=461)		БА (n=90)	
	n	%±m	n	%±m
Рр	286	62,0±2,3	51	56,7±5,2
Рq	135	29,3±2,1	35	38,9±5,1
Qq	40	8,7±1,3	4	4,4±2,2
<i>P</i>	0,117			
Аллели				
Р	707	76,7±1,4	137	76,1±3,2
Q	215	23,3±1,4	43	23,9±3,2
<i>p*</i>	0,848			
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,969; 0,666-1,410			
Генотип <i>pp</i>	286	62,0±2,3	51	56,7±5,2
Генотипы <i>rq+qq</i>	175	38,0±2,3	39	43,3±5,2
<i>p*</i>	0,346			
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,8; 0,506-1,264			

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

Распределение частот генотипов и аллелей гена *c-fms* среди больных аллергической БА практически не отличалось от лиц контрольной группы ($p = 0,341$) (табл. 11). Наряду с этим, среди больных неаллергической БА наблюдалось статистически достоверное уменьшение частоты генотипа *pp* (35,3%±1,6 и 62,0%±2,3, соответственно; $p = 0,034$) и значимое преобладание носителей гетерозиготного генотипа в сравнении с популяционным контролем (табл. 11). Носителей гетерозиготного генотипа (*rq*) было почти в 1,5 раза больше, чем в контрольной группе (58,8%±1,9 и 29,3%±2,1, соответственно; $p=0,034$), что свидетельствовало об ассоциации между наличием генотипа *rq* и неаллергической БА. Суммарное значение частот генотипов *rq* и *qq* было больше у больных неаллергической астмой, чем в группе контроля (64,7%±1,6 и 38,0%±2,3; ОШ = 0,334; 95% ДИ 0,121 - 0,919; $p = 0,04$) (табл. 11).

Таблица 11
Распределение частот генотипов и аллелей гена *c-fms* среди больных
разной формой бронхиальной астмы и контрольной группы

Генотипы	Контрольная группа (n=461)		Аллергическая БА (n=73)		Неаллергическая БА (n=17)	
	n	%±m	n	%±m	n	%±m
Pp	286	62,0±2,3	45	61,6±5,7	6	35,3±1,6
Pq	135	29,3±2,1	25	34,2±5,6	10	58,8±1,9
Qq	40	8,7±1,3	3	4,1±2,3	1	5,9±5,7
<i>P</i>			0,341		0,034**	
Аллели: p	707	76,7±1,4	115	78,8±3,4	22	64,7±8,2
q	215	23,3±1,4	31	21,8±3,4	12	35,3±8,2
<i>p</i> *			0,627		0,148	
ОШ; 95%ДИ ОШ			1,128; 0,738-1,726		0,558; 0,271-1,145	
Генотип pp	286	62,0±2,3	45	61,6±5,7	6	35,3±1,6
Генотипы pq+qq	175	38,0±2,3	28	38,4±5,7	11	64,7±1,6
<i>P</i> *			1,0		0,040**	
ОШ; 95% ДИ ОШ			0,983; 0,592-1,634		0,334; 0,121-0,919	

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

Частоты генотипов и аллелей полиморфного локуса гена *c-fms* в группах родственников достоверно не различались с контрольной группой. Но, среди родственников с аллергией носителей гетерозиготного генотипа pq было больше, чем среди лиц контрольной группы (40,4%±6,5 и 29,3%±2,1, соответственно; *p* = 0,215). При этом, носители аллеля q среди родственников с аллергическими заболеваниями встречались чаще, чем в контроле (28,9%±4,2 и 23,3%±1,4, ОШ = 1,342; 95%ДИ 0,870 - 2,068; *p* = 0,2). Учитывая полученные результаты генотип pq гена *c-fms* можно рассматривать как генетический предиктор формирования неаллергической БА. Носители аллеля p гена рецептора макрофагколониестимулирующего фактора (*c-*

fms) имеют достаточно большой риск развития БА по сравнению с лицами контрольной группы. Генотип qq, вероятно, можно рассматривать как протективный фактор в отношении развития БА. Родственников больных БА с различными проявлениями аллергии и генотипом pq можно отнести к группе риска развития данной патологии. В доступной литературе исследования ассоциации полиморфизма 3'UTR (34293 и 34294 TC→CA) гена *c-fms* с БА отсутствует. Предложить стройную обоснованную гипотезу, объясняющую причинно-следственные связи, которые дают обнаруженные ассоциации, пока не представляется возможным. В таких случаях обычной практикой является попытка повторения исследования на больших выборках, экспериментальные работы на культурах клеток, животных с изучением экспрессии гена и т.д.

Гены-кандидаты хронической обструктивной болезни легких

ХОБЛ – представляет собой также мультифакториальное заболевание, в развитии которой, наряду с внешнесредовыми факторами важную роль играет и генетическая предрасположенность [106, 162]. В ряде исследований показано семейное накопление ХОБЛ [35, 36, 357]. Так, исследования среди монозиготных близнецов и родных братьев и сестер курильщиков, проведенные в ФРГ, подтвердили повышенную частоту риска развития ХОБЛ по сравнению с пробами, не имеющими родных сибсов [35, 36]. S.C. McCloskey et al. (2001) отметили, что для курящих братьев/сестер больных тяжелой ХОБЛ характерен значительный семейный риск развития ограничения скорости воздушного потока [372]. Имеется ряд описаний селективного дефицита IgA в сочетании с ХОБЛ в двух и даже трех поколениях отдельных семей при проведении семейно-генетических исследований [43].

В настоящее время проблема генетической предрасположенности к развитию ХОБЛ активно обсуждается.

Основные работы по поиску генов-кандидатов ХОБЛ проведены зарубежом, в России такие исследования получили развитие лишь в последнее время. Особого внимания заслуживают работы В.П. Пузырева (2007) [116], Г.Ф. Кориной и соавт. (2006, 2007, 2008) [10, 74, 75], Г.Н. Сеитовой и соавт. (2002) [117], Л.З. Ахмадишиной и соавт. (2007) [10], О.А. Цветковой и М.В. Веселовской (2007) [148] др.

Исходя из современных представлений о патофизиологических механизмах ХОБЛ, выделены группы генов, нарушения структуры и функционирования которых могут вносить вклад в развитие ХОБЛ. К генам-кандидатам ХОБЛ относят гены, кодирующие системы протеолиза-антипротеолиза, биотрансформации ксенобиотиков, белки местной защиты, а также гены медиаторов воспаления - цитокинов [221, 424, 235, 336].

$\alpha 1$ -антитрипсин ($\alpha 1$ -АТ) является основной антипротеазой организма и главным ингибитором эластазы нейтрофилов. Ген, кодирующий синтез $\alpha 1$ -АТ, обладает выраженным полиморфизмом. Зафиксировано 186 его мутаций [167]. Нормальным вариантом $\alpha 1$ -АТ является М-аллель (с подтипами М1, М2 и М3). Выяснено, что в одном из вариантов $\alpha 1$ -АТ - Z в 342 положении - аминокислотный остаток глутаминовой кислоты замещен лизином. У лиц, гомозиготных по Z мутации (генотип PiZZ) имеет место резкое снижение уровня $\alpha 1$ -АТ в сыворотке крови и более быстрое падение функциональных легочных показателей с возрастом (даже при отсутствии воздействия табачного дыма) [43]. М - аллель встречается у 95% населения. S - аллель занимает около 3% случаев, а Z аллель - чуть больше 1% [436].

В исследованиях А.А. Sandford et al. [428] и Е. Tarjan et al. [460] показано значимое преобладание генотипов MZ и MS в группах больных, страдающих ХОБЛ, по сравнению с контрольными группами.

А.К. Stoller, L.S. Aboussouan (2005) описали мутацию в 3'-фланкирующей области гена $\alpha 1$ -АТ и обнаружили отчетливую связь данной мутации с предрасположенностью к ХОБЛ и бронхоэктазам [455]. Такие же результаты получил Е.И. Самильчук и соавт. (1996) [112] в русской популяции. Мутация в 3'-фланкирующей области нарушает регуляцию экспрессии гена $\alpha 1$ -АТ. Известно, что $\alpha 1$ -АТ относится к белкам «острой фазы» и его концентрация в сыворотке увеличивается при воспалительных процессах в 2-3 раза.

$\alpha 1$ -антихимотрипсин ($\alpha 1$ -АСТ), подобно $\alpha 1$ -АТ, является сериновым ингибитором протеаз и реактантом острой фазы. Он ингибирует продукцию супероксида в нейтрофилах, регулирует их хемотаксис и стимулирует продукцию белков острой фазы [322]. Ген $\alpha 1$ -АСТ картирован в регионе q31-q32 14й хромосомы [434]. В настоящее время установлено несколько мутаций (Pro229-Ala, Len55Pro, Leu⁵⁵→Pro) в гене $\alpha 1$ -АСТ, сопровождающиеся снижением уровня $\alpha 1$ -АСТ в сыворотке крови и способствующие развитию ХОБЛ [406, 407, 430].

Витамин Д-связывающий протеин (ВДСП) представляет собой белок с молекулярной массой 55кДа, синтезируемый в печени. Этот белок может оказывать активное влияние на течение воспалительного процесса путем связывания внеклеточного актина и эндотоксина, усиления хемотаксической активности фактора комплемента для нейтрофилов и действия как макрофаг-стимулирующий фактор. В настоящее время идентифицирован ряд изоформ ВДСП. Две точечные мутации в экзоне 11 гена обуславливают 3 изоформы, названные 1F, 1S и 2.

Г.Ф. Кориной и соавт. (2007) изучали вероятную роль полиморфных вариантов генов ферментов цитохрома P450 в предрасположенности к развитию профессионального хронического бронхита [75]. Авторы выявили, что гаплотип CYP1A1*1A является маркером риска развития профессионального хронического бронхита. Генотип *1A*1D

гена *CYP1A2* увеличивает риск развития профессионального хронического бронхита в 2 раза.

О.А. Цветкова и М.В. Веселовская (2007) установили достоверную связь между полиморфными вариантами А-186G гена сурфактантного белка С т С-1562 гена матричной металлопротеиназы 9 с тяжестью течения ХОБЛ [148].

В исследованиях Г.Н. Сеитовой и соавт.(2002, 2007) показано, что в патогенез ХОБЛ вовлеченно большое число аллельных вариантов генов – кандидатов [116, 117]. По данным авторов, уровень TNF- α ассоциируется с одноименным геном *TNF* (полиморфизм – 308G/A); активность протеиназ связана с генами *NOS1* (C/T полиморфизм), *NOS3* (полиморфизмы VNTR, 774C/T, -691C/T); антипротеазная активность с генами *NRAMP1* (полиморфизмы D543N, 469+14G/C).

Г.Ф. Корытина, К.В. Данилко, Д.Г. Янбаева и др. (2006) изучили распределение аллелей и генотипов генов *IL-1B*, *IL-1RN*, *TNF- α* , *LTA*, *IL-6*, *IL-8*, *IL-10* у больных и здоровых индивидов, проживающих в г. Уфе [74]. Показано, что полиморфные варианты генов *IL-1*, *RN LTA* и *IL-6* вносят определенный вклад в развитие и прогрессирование ХОБЛ у жителей республики Башкортостан.

Т.В. Викторова и соавт. (2007) изучили полиморфизм генов, кодирующих ферменты протеолиза-антипротеолиза и цитокинов у больных ХОБЛ [25]. Выявлены генетические маркеры предрасположенности к ХОБЛ: инсерция в гомозиготном варианте 2G/2G полиморфного локуса -1607G/2G гена интерстициальной коллагеназы; гомозигота по мутации GG полиморфного локуса A252G гена лимфотоксина- α ; генотип A1A1 VNTR-полиморфизма гена рецепторного антагониста интерлейкина-1; комбинация CT-A1A1 генов интерлейкина *1 β* рецепторного антагониста интерлейкина-1. Обнаружена ассоциация тяжелой формы ХОБЛ с гомозиготным генотипом по мутации GG полиморфного локуса A252G гена лимфотоксина- α и комбинацией генотипов GA-GG генов *TNF- α*

и лимфотоксина- α . Выявлены протективные генетические маркеры формирования ХОБЛ и тяжелого течения заболевания (полиморфные варианты генов лимфотоксина- α ; *TNF- α*).

Е.К. Silverman et al. (2002) было выявлено несколько участков генома, включая длинное плечо 2-й хромосомы (2q), которые, вероятно, содержат гены, определяющие склонность к развитию ХОБЛ [441].

Несмотря на значимую роль Th1-лимфоцитов, экспрессирующих рецептор *CCR5*, в патогенезе хронического воспаления в легких при ХОБЛ в литературе имеются единичные сведения о полиморфизме гена *CCR5* у больных ХОБЛ. По результатам исследования М.В. Флеминг и соавт. (2006) [263], анализ полиморфизма гена *CCR5* выявил отсутствие изменений частоты *CCR5del32* у больных ХОБЛ по сравнению с популяционным контролем.

Установлена существенная роль TNF- α в развитии и прогрессировании ХОБЛ [59, 60, 346]. У больных ХОБЛ в мокроте, бронхоальвеолярном лаваже и в сыворотке крови обнаружены высокие концентрации TNF- α , особенно у больных с тяжелым течением и выраженной ДН [59, 60].

А.В. Аверьянов и соавт. (2008) изучили корреляционные связи между содержанием TNF- α , функциональными, рентгенологическими, биохимическими показателями у больных ХОБЛ и показали, что уровень TNF- α отражает характер воспаления при формировании эмфиземы [4].

Показано, что при ХОБЛ TNF- α является мощным фактором адгезии и хемотаксиса нейтрофилов.

Е.П. Калинина (2009) отметила, что уже в дебюте ХОБЛ уровень TNF- α повышен в 2,4 раза, с утяжелением процесса его синтез постепенно возрастает и достигает в 3,4 раза выше уровня у здоровых [59]. Высокая концентрация TNF- α способствует формированию бронхообструктивного синдрома, неблагоприятному течению патологического процесса и сопряжена с реакцией повреждения и воспаления.

Все большее число исследований доказывает, что при ХОБЛ помимо локального воспаления в легких имеет место и системное воспаление. P. Jorpa, D. Petrasova, B. Stancak et al. (2006) изучили выраженность системного воспаления у больных ХОБЛ с легочной гипертензией и без нее по уровню циркулирующих маркеров: СРБ, TNF- α и IL-6 [337]. Авторами было показано, что TNF- α повышает реактивность сосудов, снижает выработку простагландина в легочной артерии и потенцирует вазоконстрикцию, связанную с действием фактора активации тромбоцитов.

Результаты исследования взаимосвязи -308G/A полиморфизма гена *TNF* с развитием ХОБЛ оказались противоречивыми. Так, у европейцев не установлена связь по данному маркеру с развитием заболевания [297, 356]. Подобные результаты были получены некоторыми отечественными исследователями [74, 75]. Д.Г. Ямбаева, О.В. Байнак, Г.Ф. Корицина и др. (2004) изучали этот полиморфизм гена *TNF* у больных ХОБЛ в г. Уфе и не нашли различий в распределении генотипов полиморфизма -308G/A гена *TNF* среди больных ХОБЛ и здоровых лиц [74]. В то же время, S.L. Huang (1997) [318] и S. Sakao (2001) [424] у больных ХОБЛ монголоидного типа обнаружили значительные ассоциации аллеля А гена *TNF* с заболеванием.

Г.Н. Сеитовой и соавт. (2002, 2007) установлена значимость аллеля А полиморфизма -308 G/A гена *TNF* в патогенезе ХОБЛ [116, 117]. Более того, получены данные, свидетельствующие о межэтнической разнообразии -308G/A полиморфизма гена *TNF* в предрасположенности к ХОБЛ. По данным Г.Н.Сеитовой и Е.Б. Букреевой (2002) [117] -308G/A полиморфизм гена *TNF* является генетическим фактором риска развития ХОБЛ у сибирских татар. Позднее Г.Н. Сеитовой и соавт. (2007) [116] было показано, что полиморфизм - 308G/A *TNF* играет значимую роль в формировании ХОБЛ у русских. Авторами установлена ассоциация аллеля А в гомо- и

гетерозиготном состоянии с более низкими средними показателями активности протеиназ в период обострения ХОБЛ у русских. Полученные данные могут свидетельствовать об отсутствии компенсаторных механизмов адекватного ответа на повреждение в дыхательных путях, что приводит к затяжному течению воспалительного процесса. По мнению авторов, именно с этим аллельным вариантом связан врожденный дисбаланс в системе протеиназы/антипротеиназы. По мнению Г.Н. Сеитовой (2002, 2007) повышенный уровень TNF- α в сыворотке крови как в период обострения, так и в период ремиссии ХОБЛ у русских ассоциируется с гомозиготным генотипом GG [116, 1117]. У татар-носителей GG генотипа гена *TNF* установлено статистически значимо более высокая активность протеиназ и эластазы в сыворотке крови в период ремиссии заболевания, что свидетельствует о сохраняющейся системной воспалительной реакции организма. Однако, однозначно утверждать о функциональной значимости GG генотипа полиморфного варианта -308G/A гена *TNF* в отношении ХОБЛ нельзя [117].

В последние годы к генам-кандидатам развития ХОБЛ относят гены коллагеназы (*MMP1*), ген желатиназы В (*MMP9*), ген ткани ингибитора металлопротеиназ (*TIMP2*) [116, 299], ген трансформирующего фактора роста $\beta 1$ [483], ген фактора некроза опухоли- α (*TNF*) [117, 318], гены интерлейкинов [74, 75] и гены супероксиддисмутазы и гены митохондриальной эпоксид-гидролазы 1 (*mEPHX1*) [467].

Таким образом, результаты многих представленных исследований о взаимосвязи генетических признаков с ХОБЛ нередко оказывались противоречивыми и не позволили с уверенностью выявить генетические варианты, влияющие на развитие ХОБЛ. На сегодняшний день единственным доказанным генетическим фактором риска развития болезни является тяжелая врожденная $\alpha 1$ -антитрипсиновая недостаточность (ААТН) – аутомно-рецессивное заболевание,

обусловленное мутацией в гене *PI*, частота которого невелика и составляет 1-2 % от общего числа больных ХОБЛ [116]. Другие гены, имеющие отношение к патогенезу ХОБЛ еще недостаточно исследованы. Поэтому поиск генов-кандидатов, связанных с развитием ХОБЛ продолжается.

ХОБЛ – заболевание, которое чаще всего приходится дифференцировать с БА, особенно на начальном этапе формирования патологии. Основные пункты дифференциальной диагностики БА и ХОБЛ известны. Они основаны на клинике, функциональных и лабораторных данных [106, 161, 162, 212]. Однако, в ряде случаев диагностика этих заболеваний чрезвычайно трудна. В то же время, многие исследователи признают, что в настоящее время еще нет лабораторного маркера, надежно дифференцирующего эти две болезни [106, 122]. Перспективными для этих целей являются молекулярно-генетические исследования [71, 116, 336, 424]. Сравнение частоты встречаемости отдельных аллелей и генотипов у больных БА с соответствующими показателями у больных ХОБЛ дает возможность составить представление о сходстве или различии изучаемых генетических особенностей при этих заболеваниях. Принимая во внимание общность ткани-мишени, а также вовлекаемых в патогенез этих заболеваний систем, для получения более объективных данных о взаимосвязи БА и ХОБЛ мы сочли целесообразным изучение полиморфизма генов хемокиновых рецепторов *CCR2*, *CCR5*, фактора некроза опухоли- α (*TNF*) и рецептора макрофаг-колониестимулирующего фактора (*c-fms*) у больных ХОБЛ. Следует отметить, что в литературе очень мало данных о полиморфизме гена *CCR5* у больных ХОБЛ, противоречивыми являются исследования по гену *TNF*, а данные о полиморфизме гена хемокинового рецептора *CCR2* и гена *c-fms* у больных ХОБЛ в литературе полностью отсутствуют.

С целью определения генетических предикторов развития ХОБЛ на основании изучения изменчивости генов хемокиновых

рецепторов *CCR2* и *CCR5*, фактора некроза опухоли- α (*TNF*) и рецептора макрофаг-колониестимулирующего фактора (*c-fms*) в исследование были включены 96 больных ХОБЛ. Подавляющее большинство были больные со среднетяжелой и тяжелой стадией заболевания: I стадия ХОБЛ диагностирована у 5 (5,2%) человек, II стадия – у 30 (31,25%) человек, III стадия – у 50 (52,08%) и IV стадия – у 11(11,46%) человек. 72 (75,0%) человека связывали развитие ХОБЛ с частыми простудными заболеваниями, 12 (12,5%) – с перенесенными ранее пневмониями. Контакт с профессиональными вредностями (переохлаждение, запыленность и др.) имели 46 (47,9%) человек. Большинство больных ХОБЛ курили. При анализе анамнеза курения его стаж составил $42,39 \pm 2,56$ пачки/лет. Частота обострения болезни в год до 1 раза была у 45 (46,87%) больных, 1 – 2 – раза в год – у 35 (36,46%) и ≥ 3 раз в год – у 16 (16,67%). В 100% случаев характерной жалобой больных ХОБЛ была одышка. Согласно шкалы MRC (GOLD, 2008) [106], легкая одышка отмечена – у 24 (25,0%) человек, средняя – у 39 (40,63%), тяжелая – у 23 (23,95%) и очень тяжелая – у 10 (10,42%). Наличие кашля отметили все больные, выделение гнойной мокроты – 65 (67,7%) человек. Общая слабость и повышение температуры выявлялись у 82 (85,4%) человек. Наличие 2 положительных критериев N.R. Anthonisen [106], было зарегистрировано у 32 (33,33%) больных, 3 критериев – у 63 (65,63%). Симптомы ХЛС были диагностированы у 48 (50,0%) человек. Исследование ФВД показало, что в группе больных ХОБЛ выявлены вентиляционные нарушения по обструктивному типу. Резкие и крайне резкие нарушения бронхиальной проходимости отмечены у 46 (47,92%) больных, умеренные и значительные – у 50 (52,08%).

В результате нашего исследования полиморфизма гена хемокинового рецептора *CCR5* выявлено отсутствие достоверных изменений в распределении частот генотипов и аллелей у больных ХОБЛ по сравнению с популяционным

контролем. Группа больных ХОБЛ характеризовалась тенденцией к снижению частоты генотипа ID в сравнении с контролем (16,0%±4,2 и 21,3%±2,5, $p = 0,513$) и редким носительством аллеля D в сравнении с группой контроля (8,0%±2,2 и 11,0%±1,4). При этом, распределение частот генотипов гена *CCR5* достоверно не отличалось между выборками больных ХОБЛ и здоровых (ОШ = 1,453; 95%ДИ 0,733 - 2,877; $p = 0,332$).

Наши данные согласуются с результатами исследования М.В. Флеминг и соавт. (2006), которые тоже не выявили изменений в распределении генотипов гена *CCR5* среди больных ХОБЛ, жителей Западно-Сибирского региона РФ, по сравнению с контрольной группой [263]. По мнению авторов, вероятно, нарушение функциональной активности *CCR5* не является значимым фактором риска заболевания ХОБЛ. Возможно, это связано с тем, что основные патофизиологические изменения при ХОБЛ обусловлены нейтрофильным воспалением (нейтрофилы не экспрессируют *CCR5*) [263].

Нами, при изучении V64I полиморфизма гена хемокинового рецептора *CCR2* у больных ХОБЛ, установлено достоверное повышение частоты встречаемости носителей аллеля 64I в группе больных ХОБЛ в сравнении с контрольной группой (18,7%±3,2 и 11,6%±1,0, соответственно; $p = 0,021$) (табл. 12). Отношение шансов обнаружить носителя аллеля 64I в группе больных ХОБЛ в 1,8 раза выше, чем в контрольной группе (95% ДИ: 1,102 - 2,787). Кроме того, выявлено преобладание числа носителей гомозиготного генотипа 64V/64V гена *CCR2* в контрольной группе в сравнении с больными ХОБЛ (78,9% и 66,7%, соответственно; ОШ = 0,54; 95% ДИ: 0,31 - 0,92; $p = 0,033$) (табл. 12).

Таблица 12

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма гена *CCR2* у больных хронической обструктивной болезнью легких и в контрольной группе

Генотипы	Контроль (n=464)		Больные ХОБЛ (n=72)	
	n	%±m	n	%±m
64V/V	366	78,9±1,9	48	66,7±5,6
64V/I	88	19,0±1,8	21	29,2±5,3
64I/I	10	2,1±1,4	3	4,2±2,3
<i>p</i>	0,066			
Аллели: V	820	88,4±1,1	117	81,3±3,2
I	108	11,6±1,1	27	18,7±3,2
<i>p*</i>	0,021**			
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,752; 1,102-2,787			
Генотип 64V/V	366	78,9±1,9	48	66,7±5,5
Генотипы 64V/I+64I/I	98	21,1±1,9	24	33,3±5,5
<i>p*</i>	0,033**			
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,867; 1,09-3,199			

Примечание: *p* - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; *p** - уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера; ** - достигнутый уровень значимости при сравнении частоты генотипов и аллелей с показателями группы контроля

Была проанализирована частота генотипов и аллелей гена *CCR2* у больных с разными стадиями ХОБЛ (табл. 13). При изучении распределения генотипов гена *CCR2* не выявлено достоверных различий ни в одной из исследуемых групп больных по сравнению с контрольной группой, кроме больных III стадией ХОБЛ (табл. 13). У больных III стадией ХОБЛ отмечено достоверное повышение частоты встречаемости носителей гетерозиготного генотипа (64V/I) по сравнению с контрольной группой (34,2%±7,7 и 19,0%±1,8; $p = 0,03$). У больных с этой стадией болезни суммарное значение 64V/I и 64I/I генотипов достоверно выше по сравнению с группой контроля (39,5±7,9 и 21,7%±8,6; $p = 0,014$). Показатель отношения шансов, указывающий на риск развития тяжелой формы ХОБЛ, составил 0,411 (ОШ = 0,411; 95% ДИ 0,206 - 0,817). Частота вариантного аллеля I была достоверно выше у

больных III стадией ХОБЛ, чем у здоровых ($22,4 \pm 4,8$ и $11,6 \pm 1,1$; $ОШ = 0,457$; $95\% ДИ 0,257 - 0,813$; $p = 0,011$).

Таблица 13

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма гена *CCR2* у больных с разными стадиями хронической обструктивной болезни легких и в контрольной группе

Генотипы	Контроль % ± m (n=464)	ХОБЛ II ст., % ± m (n=23)	ХОБЛ III ст., % ± m (n= 38)	ХОБЛ IV ст., % ± m (n=9)
64V/ V	78,9±1,9(366)	78,3±8,6(18)	60,5±7,9(23)	55,6±6,6(5)
64V/I	19,0±1,8(88)	17,4 ±7,9(4)	34,2±7,7(13)	44,4±6,6(4)
64I/ I	2,2±1,4(10)	4,3 ±4,5(1)	5,3±3,6(2)	-
<i>p</i>		1,0	0,030**	0,153
Аллели: V	88,4±1,1(820)	87,0±5,0(40)	77,6±4,8(59)	77,8±9,8(14)
I	11,6±1,1(108)	13,0±5,0(6)	22,4±4,8(17)	22,2±9,8(4)
<i>p*</i>		0,813	0,011**	0,256
ОШ		0,878	0,457	0,461
95% ДИ ОШ		0,364-2,119	0,257-0,813	0,149-1,426
Генот. 64V/V		78,3±8,6(18)	60,5±7,9(23)	55,6±6,6(5)
Генотипы V/I+ I/I		21,7±8,6(5)	39,5±7,9(15)	44,4±6,6(4)
<i>p*</i>		1,0	0,014**	0,335
ОШ		0,964	0,411	0,088-1,270
95% ДИ ОШ		0,349-2,661	0,206-0,817	0,160-4,042

Примечание: *p* - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля ; *p** - уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера; ** - достигнутый уровень значимости при сравнении частоты генотипов и аллелей с показателями группы контроля

Таким образом, полученные данные, свидетельствуют об ассоциации между наличием редкого аллеля 64I в гене *CCR2* и ХОБЛ, а также о том, что носительство гомозиготного генотипа 64V/64V является протективным фактором в отношении развития ХОБЛ.

С целью выявления генетических маркеров, ассоциированных с ХОБЛ, проведено изучение полиморфного варианта гена, кодирующего *TNF-α*. При изучении распределения генотипов полиморфного локуса -308 G→A гена фактора некроза опухоли-α (*TNF*) были получены различия между контрольной группой и больными ХОБЛ (табл. 14).

Таблица 14
Распределение частот генотипов и аллелей -G308A полиморфизма гена *TNF* у больных хронической обструктивной болезнью легких и в контрольной группе

Генотипы	Контрольная группа (n=258)		Больные ХОБЛ (n=74)	
	n	%±m	n	%±m
G/G	204	79,1±2,5	46	62,2±5,6
G/A	49	19,0±2,4	22	29,7±5,3
A/A	5	1,9±0,8	6	8,1±3,2
<i>p</i>	0,003**			
Аллели: G	457	88,6±1,4	114	77,0±3,5
A	59	11,4±1,4	34	23,0±3,5
<i>p*</i>	0,001**			
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,262; 1,075-1,480			
Генотип G/G	204	79,1±2,5	46	62, ±5,6
Генотипы G/A+ A/A	54	20,9±2,5	28	37,8±5,6
<i>p*</i>	0,06			
ОШ; 95% ДИ ОШ	2,3; 1,317 - 4,015			

Примечание: * - достигнутый уровень значимости при сравнении частоты аллелей с показателями группы контроля; *p** - уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера; ** - достигнутый уровень значимости при сравнении частоты генотипов и аллелей с показателями группы контроля

Частота носителей гетерозиготного генотипа (G/A) среди больных ХОБЛ превышала частоту носителей этого генотипа в контрольной выборке ($29,7\% \pm 5,3$ и $19,0\% \pm 2,4$; $p = 0,003$). Доля носителей «мутантного» гомозиготного генотипа A/A среди лиц с ХОБЛ значительно выше, по сравнению контролем ($8,1\% \pm 3,5$ и $1,9\% \pm 0,8$) и различие достигало уровня статистической достоверности ($p = 0,003$). Анализ частот встречаемости аллелей позволил выявить значимое преобладание носителей аллеля A гена фактора некроза опухоли-α (*TNF*) среди больных ХОБЛ в сравнении со здоровыми лицами ($ОШ = 1,262$; $95\% ДИ 1,075 - 1,48$; $p = 0,001$). Получены достоверные различия в распределении частот генотипов и аллелей гена *TNF* у больных с разными стадиями ХОБЛ по сравнению с контрольной группой (табл. 15).

Таблица 15

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма гена *TNF* у больных с разными стадиями хронической обструктивной болезни легких и в контрольной группе

Генотипы	Контроль %±m (n= 258)	ХОБЛ I ст %±m (n= 3)	ХОБЛ II ст %±m (n=24)	ХОБЛ III ст %±m (n=38)	ХОБЛ IV ст %±m (n=9)
G/G	79,1±2,5(204)	100,0(3)	58,3±0,1(14)	65,8±7,7(25)	44,4±6,5(4)
G/A	19,0±2,4(49)	-	37,5±9,3(9)	23,7±6,9(9)	44,4±6,5(4)
A/A	1,9±0,8(5)	-	4,2±2,0(1)	10,5±4,9(4)	11,2±0,4(1)
<i>p</i>		0,673	0,68	0,01*	0,024*
Аллели: G	88,6±1,4(457)	100,0(6)	77,1±6,0(37)	77,6±4,8(59)	66,6±1,1(12)
A	11,4±1,4(59)	-	22,9±6,0(11)	22,4±4,8(17)	33,3±1,1(6)
<i>p</i> *		1,0	0,036**	0,015**	0,042**
ОШ		0,987	2,303	2,232	3,227
95% ДИ ОШ		0,977-0,977	1,115-4,758	1,22-4,082	1,098-9,484
Генотип G/G	79,1±2,5(204)	100,0(3)	58,3±0,1(14)	65,8±7,7(25)	44,4±6,6(4)
Генотипы G/A+A/A	20,9±2,5(54)	-	41,7±0,1(10)	34,2±7,7(13)	55,6±6,6(5)
<i>p</i> *		1,0	0,038**	0,094	0,027**
ОШ		1,015	0,371	0,509	0,212
95% ДИ ОШ		0,998-1,032	0,156-0,880	0,244-1,061	0,055-0,816

Примечание: *p* - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; *p** - уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера; ** - достигнутый уровень значимости при сравнении частоты генотипов и аллелей с показателями группы контроля

Доля носителей «мутантного» гомозиготного генотипа А/А среди лиц с III и IV стадиями ХОБЛ значительно выше по сравнению контролем (10,5%±4,9, и 11,2%±0,4 и 1,9%±0,8) и различие достигало уровня статистической достоверности (*p* = 0,01 и *p* = 0,024). У больных с II и IV стадиями ХОБЛ суммарное значение частот генотипов G/A и A/A было достоверно выше, чем в контрольной группе (41,75±0,1, 55,6%±6,6 и 20,95±2,5, соответственно; *p* = 0,038 и *p* = 0,027). Отмечена ассоциация между наличием «мутантного» аллеля А и степенью тяжести ХОБЛ. Так, обнаружено статистически значимое повышение частоты аллеля А гена фактора некроза опухоли-α (*TNF*) в группе больных с II - IV стадиями ХОБЛ, по сравнению с контрольной группой (22,9±6,0; 22,4%±4,8; 33,3%±1,1 и

11,4%±1,4, соответственно; *p* = 0,036, *p* = 0,015 и *p* = 0,042) (табл. 15). При исследовании распространенности генотипов и аллелей полиморфизма -G308A гена фактора некроза опухоли-α (*TNF*) в группах больных БА и ХОБЛ также обнаружены значимые различия (табл. 16).

Таблица 16

Распределение частот генотипов и аллелей -G308A полиморфизма гена *TNF* среди больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой

Генотипы	БА (n=89)		Больные ХОБЛ (n=74)	
	n	%±m	n	%±m
G/G	71	79,8±1,2	46	62,2±5,6
G/A	14	15,7±3,9	22	29,7±5,3
A/A	4	4,5±2,2	6	8,1±3,2
<i>p</i>	0,045**			
Аллели: G	156	87,6±2,5	114	77,0±3,5
A	22	12,4±2,5	34	23,0±3,5
<i>p</i> *	0,012**			
ОШ; 95%ДИ ОШ	2,115; 1,174-3,808			
Генотип G/G	71	79,8±4,3	46	62,2 ±5,6
Генотипы G/A+A/A	18	20,2±4,3	28	37,8±5,6
<i>p</i> *	0,015**			
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,416; 0,207-0,838			

Примечание: *p** - уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера; ** - достигнутый уровень значимости при сравнении частоты генотипов и аллелей между группами

Частота носителей генотипов G/A и A/A среди больных ХОБЛ достоверно превышала частоту носителей этих генотипов среди больных БА (37,8%±5,6 и 20,2%±4,3; ОШ = 0,416; 95%ДИ 0,207 - 0,838; *p* = 0,015). Причем, редкий генотип А/А встречался в 2 раза чаще среди больных ХОБЛ, чем среди больных БА (8,1%±3,2 и 4,5%±2,2 соответственно; *p* = 0,045) (табл. 16). Частота аллеля А в группе больных ХОБЛ почти в 2 раза выше, чем в группе с БА (23,0%±3,5 и 12,4%±2,5, соответственно; ОШ = 2,115; 95% ДИ 1,174 - 3,808; *p* = 0,012).

Таким образом, при изучении распределения генотипов и аллелей полиморфного локуса -308G→A гена фактора некроза

опухоли- α (*TNF*) выявлена ассоциация между генотипом А/А, аллелем А и ХОБЛ. Полученные данные позволяют сделать предположение, что генотип А/А и аллель А полиморфизма -308 G/A гена фактора некроза опухоли- α (*TNF*) могут являться генетическими предикторами ХОБЛ. Сравнение полученных результатов с опубликованными данными показало, что распределение генотипов и аллелей в гене *TNF* у больных ХОБЛ не отличается от наблюдаемого у больных ХОБЛ других стран [116, 273, 424].

Проведен сравнительный анализ результатов полиморфизма 3'UTR (34293 и 34294 TC→CA) гена макрофаглоцитстимулирующего фактора (*c-fms*) у больных ХОБЛ и в контрольной группе. При изучении полиморфизма гена *c-fms* у больных ХОБЛ не выявлено изменений в распределении аллелей и генотипов по сравнению с контрольной группой. Нами выявлена тенденция к повышению частоты генотипа pq (37,3%±5,6) и снижению частоты генотипа qq (4,0%±2,3) по сравнению с популяционным контролем (29,3%±2,1 и 8,7%±1,3, соответственно). Но, распределение частот генотипов гена *c-fms* достоверно не отличалось между выборками больных ХОБЛ и лиц контрольной группы (ОШ = 0,928; 95% ДИ 0,560 - 1,539; p = 0,796).

Особенности морфологической конституции при заболеваниях бронхолегочной системы

Взаимосвязь «конституция - болезнь» в настоящее время не вызывает сомнений. Данная тематика сейчас стала одной из актуальнейших и ей посвящены исследования многих авторов [16, 67, 68, 72, 90]. В литературе встречаются самые разнообразные подходы к трактовке понятия конституции. Сомато-психологический подход, например, нашёл наиболее яркое выражение в определении Бауэра [127]: "Конституция данного человека есть форма проявления его общей психофизической личности, как она обусловлена, с одной

стороны, его генетической нормой реакции на влияние окружающей среды и, с другой - модификацией этой реакции, вызванной внешними воздействиями"; по Эйкшдтеду - "конституция есть просто состояние нашего тела" или "общее состояние нашего тела"; Куртиус под конституцией понимает индивидуальное состояние строения и функций тела [127]. Функциональный подход таков: "конституция есть относительно постоянное состояние нашего тела, связанное с его сопротивляемостью" [152].

В.Н. Шевкуненко (1929), давая обобщённое определение, понимал под конституцией сумму особенностей, свойств и сил, которые, главным образом, заложены в организме от рождения, но частью возникают в процессе жизни и которыми он себя проявляет в восприятии внешних и внутренних раздражителей, а также в реакции на них [159].

Разработанное В.В. Бунаком (1931) определение включало два вида конституции - санитарную и функциональную [32]. В первой учитывались морфологические и структурно-механические свойства организма, определяемые, в первую очередь, взаимоотношением основных морфологических признаков (длина и масса тела, обхват груди). Функциональная конституция охватывала особенности телосложения, связанные со специфическими, в основном, биохимическими особенностями организма, прежде всего, с углеводно-жировым и водно-солевым обменом.

С современных позиций, конституция - это совокупность относительно устойчивых морфологических и функциональных свойств организма человека, обусловленных наследственностью, а также длительными интенсивными влияниями окружающей среды [68].

Анатомическим проявлением конституции служит соматотип [91]. Соматотип (соматическая конституция) - это, по сути, тип телосложения человека. Установление соматотипа возможно на основании антропометрических измерений

(соматотипирования), благодаря которым можно выявить преимущественное развитие мышечной, жировой или костной ткани, т.е. морфологических признаков конституции, использующихся для выделения типов телосложения [197, 464].

Как известно, антропометрические признаки конституции человека могут достаточно отражать функциональные особенности организма, состояние его компенсаторно-приспособительных реакций. Разработке конституциональных схем посвящена работа огромного числа антропологов, медиков и психологов. Среди них М.С. Маслов, В.Г. Штефко и А.Д. Островский, Э. Кречмер, У. Шелдон, В.П. Чтецов, М.И. Уткина и Н.Ю. Лутовинова, В.Е. Дерябин и многие другие.

Значительное распространение получила и в определенной мере сохранилась в современной медицине номенклатура типов конституции, предложенная М.В. Черноруцким (1928): астеник, нормостеник и гиперстеник [150]. Он предполагал, что у людей астенического типа отмечается повышенная склонность к астме, неврозам, артериальной гипотензии, туберкулезу. У лиц нормостенического типа относительно чаще возникают заболевания дыхательных путей, суставов. У гиперстеников имеется предрасположенность к ожирению, гипертонической болезни, заболеваниям желчевыводящих путей.

Большое внимание привлекла к себе антропометрическая классификация конституциональных типов, предложенная В.В. Бунаком (1931) [20]. Он использовал измерительные и описательные антропометрические показатели, которые учитывали формы частей тела – груди, живота, спины, и на основании сопоставления их комбинаций выделил четыре конституциональных типа: долихопластический, мезопластический, брахиопластический и субпластический. Первоначально, данная классификация распространялась на мужчин и на женщин, но затем, В.В. Бунак занимался составлением схем конституциональной диагностики только

для мужчин (1931) [20], а И.Б. Галант (1928) [29] – для женщин.

Все существовавшие в то время представления о конституции и классификации внесли определенный вклад в теорию и практику медицины, но они имели общие недостатки – односторонность и стремление связать такие сложные характеристики организма, как реактивность и резистентность, с немногочисленными и зачастую произвольно выбранными морфологическими или функциональными признаками.

В 1979 г. В.П. Чтецовым и соавт. были опубликованы типологические схемы для диагностики соматических типов мужчин и женщин [152]. За основу были взяты научные исследования В.В. Бунака (1931) [20] и И.Б. Галанта (1928) [29]. Данные диагностические схемы соматотипов позволяли впервые объективно оценить соматотипологические характеристики человека, сложившиеся в ходе онтогенеза.

В методике определения конституциональных типов по В.П. Чтецову, М.И. Уткиной и Н.Ю. Лутовиновой наиболее важной особенностью являлся отказ от использования индексов [152]. Основание типологии определялось на антропометрических, а не визуальных признаках, а также учета взаимной скоррелированности компонентов тела и отдельных соматических параметров. Эти схемы также не лишены недостатков, т.к. ограничены определенным возрастным цензом, не учитывали пропорции тела, а схема классификации женских соматотипов ограничена еще и ростовыми показателями.

Зарубежные антропологи с конца 80-х годов используют классификацию соматотипов человека, основанную на работах W.H. Sheldon (1940) [438], которая базируется на концепции человеческих форм. Размеры тела выражаются в соматотипе, как серия из трех номеров. Первая цифра представляет эндоморфий, вторая – мезоморфий, третья – эктоморфий. W.H. Sheldon с соавт. (1940) предложили определять степень развития тканей,

определяя в баллах – от 0 до 7 [438]. В.Н. Heath и Y.E.L. Carter в 1991 г. [293] представили соматометрические таблицы, в основе, которых лежит метод W.H. Sheldon (1940). Данными авторами был отменен фиксированный верхний балл, произведена градация степени выраженности каждого из слоев на: низкую, среднюю, высокую, очень высокую и крайнюю степень.

Д. Таннер (1968) разработал классификацию типов телосложения по результатам факторного анализа [127]. Автор полагал, что многомерный статистический анализ должен служить базой для построения научно - обоснованных классификаций и понимания физических различий человека.

Современные зарубежные конституциональные школы предлагают учитывать в своих схемах, как различные соотношения развития тканей или органов индивида, так и собственную оценку соматотипа [291, 301, 410]. Несмотря на множество конституциональных схем и различные названия типов, главные морфологические особенности их во многом совпадают. Чаще всего выделяют три типа телосложения в зависимости от того, какой из компонентов тела преобладает в развитии – костная ткань, жировая или мышечная.

Известно, что в формировании конституции человека на долю наследственных влияний приходится 71 - 76% [91]. По итогам исследований детей и подростков установлено, что для признаков, связанных с мягкими тканями (мышечной и особенно жировой) уровень наследственной обусловленности ниже, чем для костной.

Фенотип - результат деятельности генов, основным отличительным свойством которого является изменение во времени. Фенотип представляет собой функцию, которую можно представить геометрически с помощью многомерного фазового пространства [92].

Следует сказать, что генотип и конституция – это две неразличимые стороны одного бытия. Еще в работах М.В. Черноруцкого (1928) [150], а позднее и В.М. Русалова [109] в

составе конституции выделялись общая и частная. Общую можно трактовать как генотип, частную – как фенотипические проявления конституции в пределах организма в целом, отдельной его системы, органа. Не просто генотип, но его реализация в виде определенного конституционального типа определяет предрасположенность к различным заболеваниям. По мнению Д. Таннер (1968) «телосложение является фенотипическим выражением генного комплекса, воздействующего на пенетрантность и экспрессивность отдельных генов, определяющих предрасположенность к тем или иным заболеваниям» [127].

Вопросом изучения зависимости строения органов и систем человека, а также состояния его здоровья от соматотипа, занимались многие исследователи [57, 91, 144, 417]. К настоящему времени накоплено большое число сведений о частоте заболеваемости людей с разной морфологической, функциональной и психологической конституцией. Так, люди астенического сложения имеют склонность к заболеваниям дыхательной системы - астме, туберкулезу, острым респираторным заболеваниям. Обычно это объясняют "низким запасом физических сил", но вероятнее, это связано просто с меньшей теплоизоляцией организма из-за отсутствия жирового компонента. Кроме этих болезней, астеники более подвержены расстройствам пищеварительной системы - гастритам, язвам желудка и двенадцатиперстной кишки. Это, в свою очередь, обусловлено большей нервозностью астеников, большим риском появления невротозов. Для астеников характерна гипотония и вегетативная дистония. Пикнический тип, будучи во многом противоположным астеническому, имеет свои риски заболеваний: гипертонию, ишемическую болезнь сердца, инсульты, инфаркт миокарда. Сопутствующими болезнями являются сахарный диабет и атеросклероз. Пикники чаще других страдают подагрой, воспалительными болезнями кожи и аллергическими заболеваниями. Возможно, они имеют больший

риск заболевания раком. Ассоциация мускульного типа с патологиями исследована намного меньше. Возможно, что люди мускульного типа больше подвержены стрессам и связанным с ним болезнями.

В последние годы для оценки физического развития здоровых и лиц с хроническими заболеваниями применяют методы соматотипологической диагностики [24, 37, 50]. Так, сотрудники Красноярского медицинского университета этим методом провели анализ антропометрических показателей более чем у 15000 здоровых мужчин в возрасте от 17 до 35 лет, постоянно проживающих на территории Красноярского края [50]. В популяции выявлены мускульные соматотипы – 42,18%, грудные – 27,5%, брюшные – 8,88%, неопределенный – 21,43% [50].

Л.Ю. Вахтина (2003) оценила особенности и связи строения трахеобронхиального дерева и определенного соматотипа [24]. Е.Н. Шарайкина (2009) изучала связи соматотипов с показателями функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ [158].

Ряд исследователей считает, что у людей, определенных соматических типов, имеется предрасположенность к различным заболеваниям, а одни и те же болезни у субъектов разных конституций отличаются характером течения [92, 95, 147]. Используя антропологический подход в оценке течения ряда хронических заболеваний, ученые установили, что многие признаки имеют прочные и достоверные корреляции как с отдельными компонентами сомы, так и с типом телосложения индивида [92]. Наибольшее количество работ посвящено особенностям телосложения у больных с заболеваниями органов пищеварения [41, 82, 93, 94, 156]. Проведены серьезные работы по изучению связей между заболеваниями органов кровообращения, факторами риска и конституциональными особенностями личности [19, 88, 89, 147, 281].

Данные литературы о соматотипологической характеристике больных, страдающих заболеваниями органов дыхания, немногочисленны [15, 21, 157, 158]. Впервые о клинических проявлениях хронического бронхита в зависимости от конституции больного было сообщено в работах С.М. Fletcher et al. (1963) [157]. Авторы установили, что клиническое течение хронического бронхита различно у больных с астенической и пикнической конституцией. Лица астенической конституции характеризовались снижением массы тела, отсутствием цианоза. У больных пикнической конституции масса тела была повышенной, регистрировался выраженный цианоз, более раннее развитие правожелудочковой недостаточности [157]. Позднее, И. В. Березок (1992) приводит данные о том, что значительное снижение ИМТ, общего количества жировой массы, уменьшение показателя площади поверхности тела и показателей динамометрии приводит к более низким значениям показателей ФВД, особенно у мужчин с эмфиземой легких и хроническим бронхитом [15]. У больных мышечной конституции, страдающих хроническим бронхитом, показатели ФВД были выше и был лучше прогноз результатов лечения [15]. L. Collins et al. (1997), изучая зависимость показателей ФВД от топографии подкожного жирового отложения, пришли к выводу, что у больных с распределением большего количества жира в нижней половине туловища показатели ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁ были выше, чем у больных с преимущественным распределением в верхней половине тела [240].

По данным М. Rivera et al. (1994) увеличение жировой массы у больных хроническим бронхитом приводило к снижению основных показателей ФВД [417].

Е.Н. Шарайкина (2000) отметила, что хронический бронхит с более тяжелым течением и осложнениями чаще диагностировался у мужчин брюшного и неопределенного по сравнению с мужчинами мускульного и грудного соматотипов [157].

Е.В. Машенцева, А.В. Рыбас и А.В. Ягода (2005) также изучали антропологические характеристики больных ХОБЛ [84]. Они определяли рост, массу тела, вычисляли индекс массы тела. Тип конституции определяли по методике М.В. Черноруцкого. По данным авторов, как среди женщин, так и среди мужчин (83,8% и 74,5%) чаще встречался нормостенический тип конституции. Астенический тип отмечался у 13,7% мужчин и 10,3% женщин, а гиперстенический - чаще в группе мужчин (8,8%-5,9%). Т.В. Бургарт (2008) изучала закономерности изменения передней брюшной стенки и формы живота у больных с ХОБЛ [21].

Работ по изучению конституциональных особенностей у больных БА крайне мало [78, 105]. Согласно данным Э.Ф. Разгаускас (1978), для больных БА характерен гиперстенический тип конституции [105]. Е.Д. Либердовской (2008) определен морфофенотип конституции больных БА, их родственников и лиц контрольной группы [78]. Автором установлено, что среди больных БА преобладали: у мужчин грудной соматотип и лептосомная конституция у женщин. Выявлен ряд закономерностей между клиническим вариантом течения БА и конституциональным типом больного. Определено, что неаллергическая БА чаще встречалась у женщин стенопластического соматотипа лептосомной конституции по сравнению с группой, имеющей аллергическую БА. Установлено также, что легкое течение БА встречалось чаще у мужчин грудного соматотипа и женщин лептосомной конституции, тяжелое и среднетяжелое течение БА - у женщин мегалосомной конституции. Среди родственников, имеющих проявления аллергии со стороны других органов, чаще встречался брюшной соматотип. Учитывая выявленные конституциональные особенности в семьях больных БА, Е.Д. Либердовская предлагает использовать их как маркеры наиболее вероятного развития заболевания. По-мнению автора, неопределенный тип телосложения у мужчин старше 20 лет и

брюшной у мужчин моложе 20 лет, являющихся членами семей больных БА, отражает «факторы предрасположенности» к аллергическим заболеваниям.

На основании литературных данных можно сказать, что сегодня знания в антропологии нужны практическому врачу для получения обобщенных данных об эндогенных и экзогенных факторах, влияющих на организм и возможно приводящих к патологическим состояниям. Генотип - один из эндогенных факторов. Конституция человека представляет собой фенотипическое проявление генетической программы, реализующейся в конкретных условиях внешней среды. Анализ отечественной и зарубежной литературы показывает, что соматотипологические особенности больных БА и их родственников до настоящего времени изучены недостаточно.

Нами оценены особенности морфологической конституции больных БА и их родственников с применением факторного анализа. Этим методом изучена изменчивость 29 антропометрических показателей:

J ₁ - жировая складка плеча спереди	O ₁ - обхват плеча
J ₂ - жировая складка плеча сзади	O ₂ - обхват предплечья
J ₃ - жировая складка предплечья	O ₃ - обхват запястья
J ₄ - жировая складка спины	O ₄ - обхват грудной клетки
J ₅ - жировая складка грудной клетки	O ₅ - обхват ягодиц
J ₆ - жировая складка живота	O ₆ - обхват бедра
J ₇ - жировая складка бедра	O ₇ - обхват голени
J ₈ - жировая складка голени	O ₈ - обхват лодыжки
D ₁ - дистальный диаметр предплечья	H - рост
D ₂ - дистальный диаметр запястья	W - вес

D₃ - дистальный диаметр голени
 D₄ - дистальный диаметр лодыжки
 D₅ - поперечный диаметр грудной
 D₆ - передне-задний диаметр грудной клетки
 D₈ - диаметр таза

J - жировой компонент веса тела
 M - мышечный компонент веса тела
 D (bone) - костный компонент веса клетки тела
 D₇ - диаметр плеч

В группе обследованных было 79 больных БА, 64 их здоровых родственника, 61 родственник с аллергическими заболеваниями. Среди 269 лиц контрольной группы - 89 пробандов и 180 их родственников. Была составлена корреляционная матрица антропометрических показателей, для них были выделены значимые и высоко значимые коэффициенты корреляции ($r > 0,6$). Комплексный анализ антропометрических признаков методом главных компонент (факторный анализ) у больных БА и их родственников позволил привести большое число переменных к наименьшему числу независимых влияющих величин и дать им физиологическую интерпретацию. Анализ корреляционной матрицы в группе больных БА показал определенную композиционную структуру трех главных компонент.

Таблица 17

Корреляционная матрица главных компонент у больных бронхиальной астмой

Главные компоненты	Собственное значение	% общей дисперсии	Суммарный % общей дисперсии
1	12,65	43,62	43,62
2	3,96	13,64	57,25
3	3,29	11,34	68,59

Первая главная компонента, забирающая на себя максимальную долю изменчивости исходных признаков, отражала жировой компонент веса тела; вторая главная

компонента, вклад которой в общую дисперсию системы признаков ниже, отражала мышечный компонент веса тела; третья главная компонента, несущая на себе наименьший вклад в общую дисперсию системы признаков, отражала костный компонент веса тела (табл. 17 - 18, рис. 5.).

Таблица 18

Корреляционная матрица антропометрических показателей в пространстве трех главных компонент у больных бронхиальной астмой

Признак	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3
J (жир)	0,92	0,23	0,07
M (мышцы)	-0,04	0,90	0,10
D (кости)	0,06	0,19	0,65
H (рост)	-0,06	0,51	-0,22
W (вес)	0,54	0,61	-0,09
J1	0,87	0,12	-0,11
J2	0,70	-0,14	0,18
J3	0,89	0,28	0,07
J4	0,86	0,26	0,04
J5	0,89	0,26	-0,09
J6	0,82	0,29	0,11
J7	0,79	0,14	0,23
J8	0,86	0,23	0,14
O1	0,48	0,77	0,03
O2	0,24	0,86	0,04
O3	0,28	0,63	0,18
O4	0,53	0,71	0,00
O5	0,47	0,69	0,17
O6	0,29	0,72	0,23
O7	0,42	0,67	0,25
O8	0,26	0,75	0,15
D1	0,08	0,06	0,92
D2	0,02	0,08	0,90
D3	0,14	0,02	0,90
D4	-0,01	0,06	0,89
D5	0,24	0,65	-0,15
D6	0,36	0,60	-0,17
D7	0,10	0,43	0,19
D8	0,52	0,45	0,10

Примечание. Выделены корреляционные связи $r > 0,6$

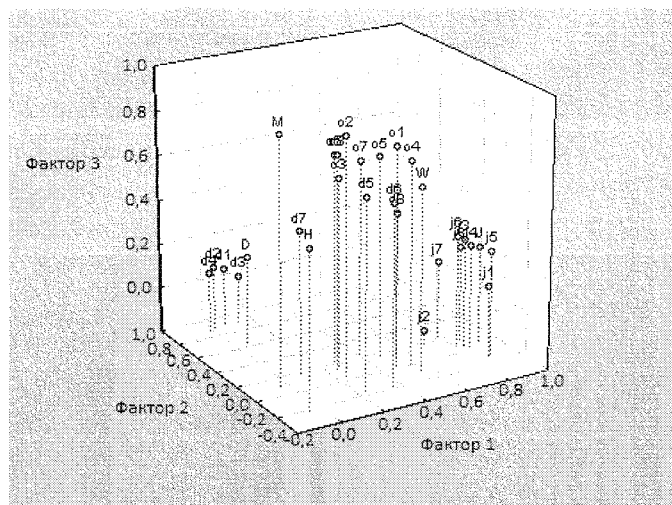


Рис. 5. Изменчивость антропометрических признаков в пространстве трех главных компонент у больных бронхиальной астмой.

Для родственников пробандов также выделили три главные компоненты, композиционная структура которых отличалась по степени вклада в общую дисперсию от больных БА. 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 (табл. 19 - 20, рис. 6).

Таблица 19

Корреляционная матрица главных компонент родственников с аллергическими заболеваниями пробандов с бронхиальной астмой

Главные компоненты	Собственное значение	% общей дисперсии	Суммарный % общей дисперсии
1	13,12	45,22	45,22
2	4,50	15,50	60,73
3	2,88	9,92	70,65

Таблица 20

Корреляционная матрица антропометрических показателей в пространстве трех главных компонент у родственников с аллергическими заболеваниями пробандов с бронхиальной астмой

Признак	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3
J (жир)	0,31	0,02	0,91
M (мышцы)	0,89	-0,01	0,05
D (кости)	0,07	0,86	0,10
H (рост)	0,47	0,03	0,11
W (вес)	0,72	0,18	0,52
J1	0,27	-0,13	0,83
J2	-0,16	0,16	0,70
J3	0,27	-0,07	0,87
J4	0,36	-0,13	0,85
J5	0,28	-0,09	0,86
J6	0,30	0,05	0,83
J7	0,23	-0,09	0,71
J8	0,25	0,01	0,84
O1	0,72	-0,10	0,48
O2	0,79	0,03	0,46
O3	0,66	0,02	0,37
O4	0,86	0,09	0,33
O5	0,84	0,16	0,30
O6	0,82	0,03	0,26
O7	0,81	0,01	0,27
O8	0,64	0,10	0,42
D1	0,19	0,89	-0,06
D2	-0,03	0,90	-0,03
D3	0,13	0,89	-0,02
D4	-0,10	0,89	-0,17
D5	0,67	0,15	0,19
D6	0,60	-0,25	0,31
D7	0,53	0,31	0,08
D8	0,58	-0,11	0,30

Примечание. Выделены корреляционные связи $r > 0,6$

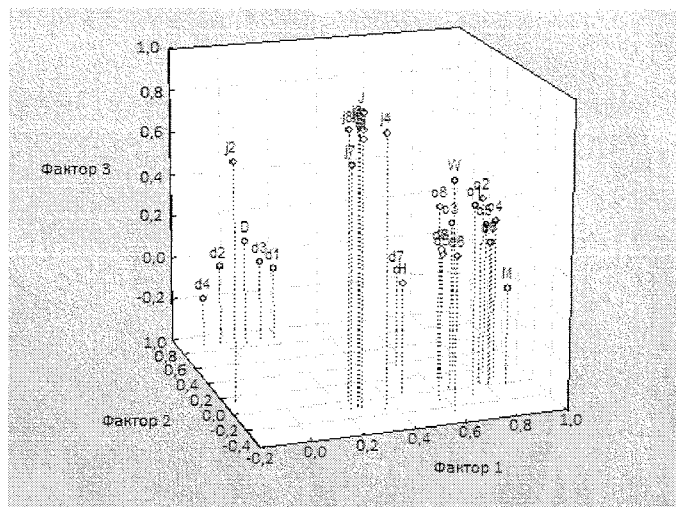


Рис. 6. Изменчивость антропометрических признаков в пространстве трех главных компонент у родственников с аллергическими заболеваниями пробандов с бронхиальной астмой.

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 (табл. 21 - 22, рис. 7).

Таблица 21

Корреляционная матрица главных компонент здоровых родственников пробандов с бронхиальной астмой

Главные компоненты	Собственное значение	% общей дисперсии	Суммарный % общей дисперсии
1	12,56	43,31	43,31
2	4,41	15,20	58,51
3	2,84	9,78	68,29

Таблица 22

Корреляционная матрица антропометрических показателей в пространстве трех главных компонент у здоровых родственников пробандов с бронхиальной астмой

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 (вес)	0,70	-0,05	0,59
J1	0,93	-0,10	0,17
J2	0,76	0,03	-0,15
J3	0,88	-0,03	0,15
J4	0,86	-0,03	0,38
J5	0,77	0,10	0,28
J6	0,84	0,05	0,26
J7	0,84	-0,03	0,06
J8	0,87	0,09	0,14
O1	0,53	-0,18	0,74
O2	0,42	-0,15	0,75
O3	0,22	-0,24	0,45
O4	0,66	-0,06	0,63
O5	0,63	0,01	0,67
O6	0,53	-0,07	0,61
O7	0,49	0,07	0,70
O8	-0,18	-0,21	0,55
D1	-0,09	0,93	-0,02
D2	-0,06	0,89	-0,04
D3	0,13	0,91	-0,07
D4	-0,08	0,87	-0,04
D5	0,15	0,26	0,65
D6	0,49	-0,08	0,39
D7	0,04	0,40	0,48
D8	0,06	0,18	0,44

Примечание. Выделены корреляционные связи $r > 0,6$

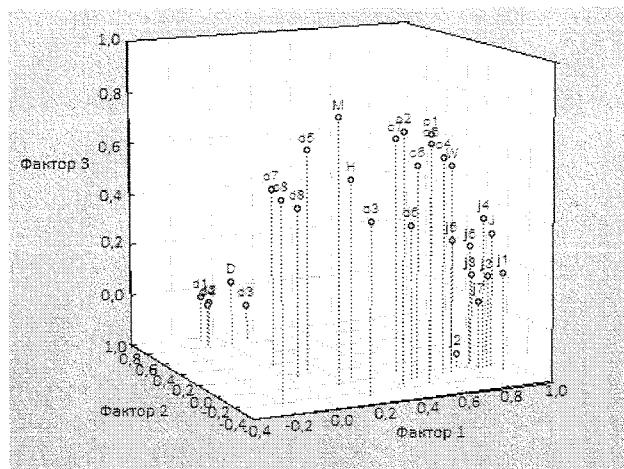


Рис. 7. Изменчивость антропометрических признаков в пространстве трех главных компонент у здоровых родственников пробандов с бронхиальной астмой.

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 трех главных компонент от больных БА. 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 (табл. 23 - 24, рис. 8.).

Таблица 23
Корреляционная матрица главных компонент у пациентов контрольной группы

Главные компоненты	Собственное значение	% общей дисперсии	Суммарный % общей дисперсии
1	16,76	57,79	57,79
2	3,49	12,03	69,82
3	1,52	5,24	75,05

Таблица 24
Корреляционная матрица антропометрических показателей в пространстве трех 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 (вес)	0,81	0,41	0,27
J1	0,27	0,80	-0,04
J2	0,13	0,83	0,24
J3	0,22	0,79	0,14
J4	0,52	0,73	0,04
J5	0,37	0,76	-0,01
J6	0,48	0,80	-0,03
J7	0,13	0,77	0,26
J8	-0,13	0,68	0,45
O1	0,79	0,49	0,20
O2	0,78	0,33	0,32
O3	0,76	0,25	0,43
O4	0,85	0,39	0,15
O5	0,79	0,50	0,24
O6	0,67	0,47	0,38
O7	0,49	0,37	0,60
O8	0,35	0,25	0,73
D1	0,68	0,16	0,39
D2	0,65	0,06	0,31
D3	0,50	0,37	0,61
D4	0,29	-0,02	0,71
D5	0,81	0,24	0,08
D6	0,75	0,31	0,16
D7	0,78	0,17	0,26
D8	0,76	0,35	0,17

Примечание. Выделены корреляционные связи $r > 0,6$

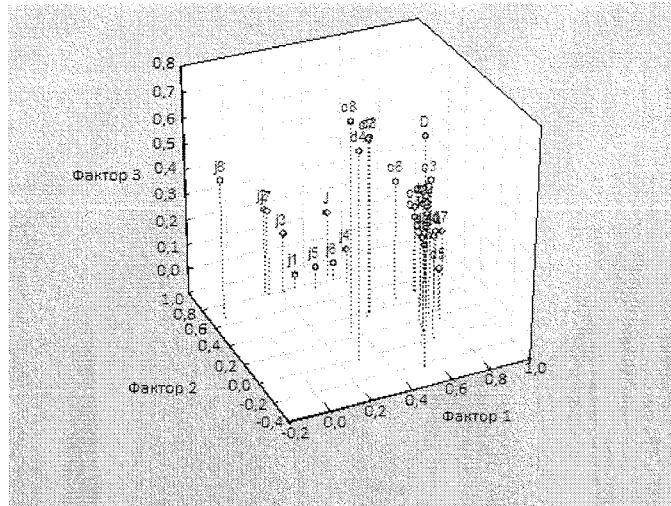


Рис. 8. Изменчивость антропометрических признаков в пространстве трех главных компонент у пациентов контрольной группы.

Таким образом, 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.

Поскольку главные компоненты не коррелируют друг с другом, то их можно интерпретировать как проявление влияния независимых факторов. В то же время, учитывая существенную роль наследственных факторов в формировании соматотипа, возможно предположение о том, что независимые факторы - суть «действия» независимых систем генов, а вклады разных признаков в одну компоненту - результат взаимодействия (плейотропия, сцепление) генов [52].

В нашем исследовании проведен многомерный статистический анализ антропологических показателей у больных БА в зависимости от генотипов полиморфизма генов *CCR5*, *CCR2*, *TNF* и *c-fms*. В соответствии с теоретическими положениями факторного анализа была составлена корреляционная матрица антропометрических показателей в зависимости от генотипов. Для построения корреляционной матрицы определялись, так называемые, собственные значения и соответствующие им собственные векторы, для определения которых использовались оценочные значения диагональных элементов матрицы (относительные дисперсии простых факторов). Для этих антропометрических показателей выделены значимые и высоко значимые коэффициенты корреляции ($r > 0,6$). Составляющими для главных компонент антропометрических показателей являлись коэффициенты корреляции $r > 0,6$ и близкие к ним. Среди больных БА, носителей разных генотипов полиморфизма генов *CCR5*, *CCR2*, *TNF* и *c-fms* выявлены некоторые особенности в структуре трех главных компонент. Порядок расположения главных компонент по наибольшему вкладу в общую дисперсию больных БА, носителей различных генотипов полиморфизма генов *CCR5*, *CCR2* и *TNF* был следующий: первая главная компонента - жировой компонент веса тела, вторая главная компонента - мышечный компонент веса тела, третья главная компонента - костный компонент веса тела. У больных БА с различными генотипами полиморфизма гена *c-fms* порядок расположения трех главных компонент по наибольшему вкладу в общую дисперсию иной: у больных БА с *rr* генотипом гена *c-fms* первая главная компонента - жировой компонент веса тела, вторая главная компонента - мышечный компонент веса тела, третья главная компонента - костный компонент веса тела. У лиц носителей *pq* генотипа гена *c-fms*: первая главная компонента - мышечный компонент веса тела, вторая главная компонента - жировой компонент веса тела, третья главная компонента -

костный компонент веса тела. При этом, у лиц, носителей *qq* генотипа гена *c-fms*: первая главная компонента - жировой компонент веса тела, вторая главная компонента - костный компонент веса тела и третья главная компонента - мышечный компонент веса тела. Таким образом, у больных БА большее количество корреляционных связей относится к жировому компоненту веса тела. 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*.

Обобщая полученные результаты исследования, следует отметить, что учет морфологических признаков у родственников больных БА в семье позволяет предположить развитие заболевания и, следовательно, расширяет возможности врача грамотно проводить не только диагностические, но и профилактические мероприятия для каждого пациента индивидуально.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

БА и ХОБЛ, по-прежнему, остаются актуальными проблемами медицины и продолжают привлекать внимание многих исследователей. Исследования последних лет подтвердили факт семейного накопления БА [12, 22, 105, 133, 154]. Но, до сих пор остается спорным вопрос о типе наследования БА. Данных о пенетрантности БА также чрезвычайно мало [140, 181, 283]. В популяции г. Красноярска пенетрантность БА не изучалась.

В нашем исследовании на основе семей, проживающих в г. Красноярске, мы попытались выяснить тип наследования БА. Нами проведено семейное обследование 98 пробандов европеоидного происхождения, больных БА, 238 их родственников I, II, III степени родства. Установлен факт семейного накопления заболевания в семьях пробандов. По полученным нами данным, накопление БА в семьях достигло $23,11\% \pm 2,7$ (55 больных родственников из 238), что значительно превышало популяционную частоту заболевания (по данным литературы – частота БА в популяции 5,6 – 7,3%) [110]. В семьях пробандов с БА наибольший процент больных приходился на родственников II и III степени родства. Для формального генетического анализа типа наследования использован «сибсовый» метод Вайнберга. Согласно законам экспериментальной генетики, аутосомно-доминантный тип наследования, вычисляемый по методу Вайнберга, определяется, если критерий наследуемости $t < 2,58$. Для «сибсового» метода оценка сегрегационной частоты при аутосомно-доминантном типе наследования составила 2,39, при аутосомно-рецессивном – 3,04. Учитывая результаты «сибсового» метода сегрегационного анализа в семьях, пробанды которых страдают БА, мы предположили аутосомно-доминантный тип наследования этого заболевания.

Нами впервые определена пенетрантность бронхиальной астмы в семьях, проживающих в г. Красноярске. Установлено, что пенетрантность бронхиальной астмы составляет 78%.

В настоящее время не возникает сомнения в том, что БА – генетически обусловленное заболевание. Проведены сотни исследований, в которых определена связь различных генов с развитием БА [116, 141, 286, 292, 305]. Вместе с тем, изучение инсерционно-делеционного I/D полиморфизма гена в кодирующей области хемокинового рецептора *CCR5*, V64I полиморфизма гена хемокинового рецептора *CCR2*, -308G/A полиморфизма в промоторной области гена фактора некроза опухоли- α (*TNF*) и полиморфизма в 3' нетранслируемой области гена рецептора макрофаг - колониестимулирующего фактора (*c-fms*), определяющийся спаренными TC-CA заменами в нуклеотидных позициях 34294 и 34295 (согласно нумерации Hampe et al., 1988) только в последние годы стало объектом таких исследований и на сегодняшний день существует достаточно противоречивая информация об их роли в отношении развития БА [137, 138, 163, 277, 387, 433, 474]. В связи с этим, нами в семьях больных БА исследован инсерционно-делеционный I/D полиморфизм гена в кодирующей области хемокинового рецептора *CCR5*, V64I полиморфизм гена хемокинового рецептора *CCR2*, -308G/A полиморфизм в промоторной области гена фактора некроза опухоли- α *TNF* и полиморфизм в 3' нетранслируемой области гена – *c-fms*.

При изучении вклада полиморфизма генов *CCR5* мы установили ассоциацию с развитием аллергической БА в семьях. Результаты нашего исследования позволяют сделать вывод о том, что аллель D гена хемокинового рецептора *CCR5* можно рассматривать как протективный фактор в отношении развития БА. Анализ распределения генотипов полиморфизма гена *CCR5* в выборке больных БА показал статистически значимую ассоциацию генотипа II с легким течением БА. 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% ДИ 0,096 – 1,028; $p = 0,045$).

Нами выявлены статистически достоверные различия частот аллелей в группе родственников с другими проявлениями аллергии в сравнении с популяционной контрольной группой. Аллель 64I гена *CCR2* чаще встречался в группе родственников с аллергическими заболеваниями по сравнению с контрольной группой ($19,0 \pm 3,6$ и $11,6 \pm 1,1$; $p = 0,035$). Наряду с этим, наблюдалось статистически достоверное увеличение частоты генотипа V/V среди здоровых родственников по сравнению с группой родственников с аллергией ($82,8\% \pm 4,0$ и $67,2\% \pm 6,2$, соответственно; ОШ = 0,4; 95% ДИ 0,196 - 0,93; $p = 0,045$). Также выявлены статистически значимые различия в распределении частот аллелей между группами родственников с аллергией и здоровыми родственниками. Доля носителей аллеля 64I выше в группе родственников с аллергией по сравнению с группой здоровых родственников ($19,0 \pm 3,6$ и $9,2 \pm 2,2$, соответственно; $p = 0,01$). ОШ обнаружить носителя аллеля 64I в группе родственников с аллергией в 2,6 раза выше, чем в группе здоровых родственников. На основании этих данных сделано предположение, что аллель 64I вносит определенный вклад в развитие аллергических заболеваний. Носительство аллеля 64I является предрасполагающим фактором в отношении развития аллергии.

У пробандов и их родственников с БА не выявлено связи полиморфизма гена фактора некроза опухоли- α (*TNF*) в позиции -308 с предрасположенностью к БА.

Анализ полиморфизма в 3' нетранслируемой области гена рецептора макрофаг-колониестимулирующего фактора (*c-fms*) показал, что среди больных неаллергической БА наблюдалось статистически достоверное уменьшение частоты генотипа pp

(35,3%±1,6 и 62,0%±2,3, соответственно; $p = 0,034$) и значимое преобладание носителей гетерозиготного генотипа в сравнении с популяционным контролем. Учитывая полученные результаты, генотип *rq* гена *c-fms* можно рассматривать как генетический предиктор формирования неаллергической БА. Носители аллеля *r* гена рецептора макрофагколониестимулирующего фактора *c-fms* имеют достаточно большой риск развития БА по сравнению с лицами контрольной группы. Генотип *qq* вероятно можно рассматривать как протективный фактор в отношении развития БА. Родственников больных БА с различными проявлениями аллергии и генотипом *rq* можно отнести к группе риска развития данной патологии.

В ряде случаев дифференциальная диагностика БА и ХОБЛ чрезвычайно трудна. В то же время, многие исследователи признают, что в настоящее время еще нет лабораторного маркера, надежно дифференцирующего эти две болезни [106, 122, 161]. Перспективными для этих целей являются молекулярно-генетические исследования [71, 116, 336, 424]. Для получения более объективных данных о взаимосвязи БА и ХОБЛ мы сочли целесообразным изучение полиморфизма генов хемокиновых рецепторов *CCR2*, *CCR5*, фактора некроза опухоли- α *TNF* и рецептора макрофаг-колониестимулирующего фактора (*c-fms*) у больных ХОБЛ. Следует сказать, что в литературе очень мало данных о полиморфизме гена *CCR5* у больных ХОБЛ, противоречивыми являются исследования по гену *TNF*, а данные о V64I полиморфизме гена хемокинового рецептора *CCR2* и гена *c-fms* полностью отсутствуют.

Исследование полиморфизма гена хемокинового рецептора *CCR5* выявило отсутствие достоверных изменений в распределении частот генотипов и аллелей у больных ХОБЛ по сравнению с популяционным контролем.

Наряду с этим, у больных ХОБЛ, в сравнении с контрольной группой, установлено достоверное повышение частоты встречаемости носителей аллеля 64I гена хемокинового

рецептора *CCR2* (18,7%±3,2 и 11,6%±1,0, соответственно; $p = 0,021$). Отношение шансов обнаружить носителя аллеля 64I в группе больных ХОБЛ в 1,8 раза выше, чем в контрольной группе (95% ДИ: 1,102 - 2,787). Кроме того, выявлено преобладание числа носителей гомозиготного генотипа 64V/64V гена *CCR2* в контрольной группе в сравнении с больными ХОБЛ (78,9% и 66,7% соответственно, ОШ=0,54; 95% ДИ:0,31 - 0,92; $p = 0,033$). Полученные данные свидетельствуют об ассоциации между наличием редкого аллеля 64I в гене *CCR2* и ХОБЛ, а также о том, что носительство гомозиготного генотипа 64V/64V является протективным фактором в отношении развития ХОБЛ.

Нами, при изучении полиморфизма -308G/A гена *TNF*, были получены различия между больными ХОБЛ и контрольной группой. Доля носителей «мутантного» гомозиготного генотипа A/A среди лиц с ХОБЛ была значительно выше по сравнению с контролем (8,1%±3,2 и 1,9%±0,8, $p = 0,003$). Среди больных ХОБЛ выявлено значимое преобладание носителей аллеля A в сравнении со здоровыми лицами (ОШ = 0,433; 95%ДИ-0,271 - 0,692; $p = 0,001$). Полученные данные позволяют сделать предположение, что гомозиготный генотип A/A и аллель A полиморфизма гена *TNF* могут являться генетическим предиктором ХОБЛ.

При изучении полиморфизма гена рецептора макрофагколониестимулирующего фактора *c-fms* у больных ХОБЛ не выявлено изменений в распределении аллелей и генотипов по сравнению с контрольной группой. В доступной литературе исследования ассоциации полиморфизма гена *c-fms* с ХОБЛ отсутствуют. Каким образом реализуется влияние этого полиморфизма на развитие ХОБЛ пока неизвестно.

Таким образом, на примере нашей выборки сравнительный анализ участия генов *CCR2*, *CCR5*, *TNF* и *c-fms* в развитии БА и ХОБЛ позволил раскрыть некоторые генетические аспекты этих заболеваний. В ходе исследования показана дифференциация исследуемых полиморфных вариантов генов, задействованных в

формировании заболеваний: гены *CCR5* и *c-fms* связаны с развитием БА, гены *CCR2* и *TNF* - с развитием ХОБЛ. Полученные результаты свидетельствуют, что наличие определенных генотипов генов может оказывать влияние на развитие БА, ХОБЛ у жителей г. Красноярска.

В настоящей работе оценены типы телосложения больных БА и их родственников с применением факторного анализа. 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 генов *CCR5*, *CCR2*, *TNF* и *c-fms*. У больных БА, носителей различных генотипов генов *CCR5*, *CCR2*, *TNF* и *c-fms*, большее количество корреляционных связей относится к жировому компоненту веса тела. Но, учитывая, что нами выявлена ассоциация аллергической БА только 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*.

Подводя итоги полученному материалу, следует отметить, что в настоящей монографии изложены впервые изученные полиморфизм генов *CCR5*, *CCR2*, *TNF*, *c-fms* в семьях больных БА, а также у больных ХОБЛ, жителей г. Красноярска. Впервые показано защитное действие и вклад в развитие БА и ХОБЛ

различных полиморфизмов указанных генов. Проведен анализ взаимосвязи генетической изменчивости генов *CCR5*, *CCR2*, *TNF*, *c-fms* с клиническими проявлениями этих заболеваний.

Впервые проведена оценка относительного вклада антропометрических факторов у жителей г. Красноярска в развитие бронхиальной астмы и изучена связь полиморфных вариантов генов хемокиновых рецепторов *CCR2* и *CCR5*, фактора некроза опухоли- α (*TNF*) и рецептора макрофаг-колониестимулирующего фактора (*c-fms*) с антропометрическими признаками больных бронхиальной астмы.

Учитывая это, данная монография может быть полезной для практических врачей-пульмонологов и терапевтов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	- артериальное давление
АЗ	- аллергическое заболевание
АР	- аллергический ринит
АтД	- атопический дерматит
БА	- бронхиальная астма
БО	- бронхиальная обратимость
ГБ	- гипертоническая болезнь
ДИ	- доверительный интервал
ДН	- дыхательная недостаточность
ДНК	- дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖЕЛ	- жизненная емкость легких
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИГКС	- ингаляционные глюкокортикостероиды
ИМТ	- индекс массы тела
ИФН γ	- гамма-интерферон
МОС	- мгновенная объемная скорость
МФЗ	- мультифакториальное заболевание
ОФВ ₁	- объем форсированного выдоха за первую секунду
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	- отношение объема форсированного выдоха за одну секунду к форсированной жизненной емкости легких, выраженное в процентах
5-ЛО	- 5-липооксигеназа
ПОС	- пиковая объемная скорость
ПСВ	- пиковая скорость выдоха
ОШ	- отношение шансов

СГКС	- системные глюкокортикостероиды
ФАТ	- фактор, активирующий тромбоциты
ФБС	- Фибробронхоскопия
ФВД	- функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ	- форсированная жизненная емкость
ФЛГ	- Флюорография
ХЛС	- хроническое легочное сердце
ХОБЛ	- хроническая обструктивная болезнь легких
ЧДД	- частота дыхательных движений
ЧСС	- частота сердечных сокращений
ЭКГ	- электрокардиография
ЭХОКС	- Эхокардиоскопия
ADRB2	- β 2-адренорецептор
BHR	- бронхиальная гиперреактивность
bFGF	- основной фактор роста фибробластов
C, CC, CXC,	- семейство хемокинов
CX3C	
CSF-1-	- колониестимулирующий фактор
CCR2,3,4,5, 8	- хемокиновые рецепторы 2,3,4,5,8
CD	- клетки дифференцировки, поверхностные антигены лейкоцитов
CD11a,b, 18	- семейство адгезивных молекул
CYP2E1	- цитохром P450 2E1
CO ₂	- углекислый газ
E2 и F2a	- вазоактивные простагландины
EGFR	- эпидермальный фактор роста
GINA	- бронхиальная астма – глобальная стратегия

GM-CSF	- колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов
GSTM1	- глутатион S-трансфераза $\mu 1$
GSTT1	- глутатионовая S-трансфераза $\tau 1$
12 -HETE	- провоспалительный медиатор нейтрофилов
HLA-DR	- антиген гистосовместимости
Fce R (I,II)	- рецепторы для иммуноглобулина E
ICAM-1	- интерцеллюлярные адгезивные молекулы
IgE	- иммуноглобулин E
IL	- интерлейкины
IL4RA	- α -цепь рецептора к интерлейкину 4
LT(C ₄ , D ₄ , E ₄)	- лейкотриены различных типов
LTC4S	- лейкотриеновая C4 синтаза
L - FgfF	- основной фактор роста фибробластов
LT-B4	- провоспалительный медиатор нейтрофилов
MCP 1,2,3,4	- белки хемотаксиса лимфоцитов
MIP-1 α,β	- макрофагальные воспалительные белки
NAT2	- N-ацетилтрансфераза 2
NO	- оксид азота
NO ₂	- закись (диоксид) азота
NOS3	- NO-синтаза
PAFAN	- ацетилгидролаза фактора активации тромбоцитов
PDgfF	- фактор роста тромбоцитов
p _a CO ₂	- парциальное напряжение углекислого газа кислорода и артериализированной капиллярной крови

p _a O ₂	- парциальное напряжение кислорода в альвеолярном воздухе
RANTES	- Хемокин
STAT6	- внутриклеточный активатор транскрипции
Th 1,2	- Т-хелперы первого и второго типа
TgF- β	- трансформирующий фактор роста β
TNF	- фактор некроза опухоли
V-CAM 1	- сосудистая молекула адгезии
VLA-4	- адгезивная молекула
VCAM-1	- сосудисто-клеточная адгезивная молекула

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: карманное руководство для практических врачей. М.: Атмосфера, 2006. - 119 с.
2. Аверьянов А.В. Дефицит α_1 - антитрипсина и хроническая обструктивная болезнь легких // Пульмонология. - 2007. - №3. - С. 103 - 109.
3. Аверьянов А.В. Механизмы развития и современная концепция лечения бронхиальной астмы // Рос. аллергологический журн. - 2007. - №4. - С. 9 - 17.
4. Аверьянов А.В., Самсонова М.В., Черняев А.Л. и др. Аспекты патогенеза эмфиземы легких у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. - 2008. - №3. - С. 48 - 53.
5. Аллергология и иммунология: клинические рекомендации для педиатров / под общ. ред. А.А. Баранова, Р. М. Хаитова. - М.: М-Студио, 2008 - 2009. - 246 с.
6. Амаржаргал Я. Полиморфизм генов *CCR5*, *CCR2*, *SDF1* в популяции Монголии // Мед. генетика. - 2007. - №5. - С. 30 - 34.
7. Ан С.В. Применение канонического факторного анализа в прикладной антропологии // Проблемы современной биологии: тр. 17 науч. конф. молодых ученых биол. фак-та МГУ. - М., 1986. - С. 238 - 240.
8. Анаев Э.Х. Роль эозинофилов в патогенезе бронхиальной астмы // Бронхиальная астма / под ред. А.Г. Чучалина. - М., 1997. - Т.1. - С. 83 - 101.
9. Афифи А. Статистический анализ: пер. с нем. - М.: Мир, 1982. - 194 с.
10. Ахмадишина Л.З., Корытина Г.Ф., Кочетова О.В. и др. Полиморфизм генов ферментов цитохрома р450 и предрасположенность к развитию хронического профессионального хронического бронхита // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 17-й: сб.-резюме. - Казань, 2007. - С. 149.
11. Байгозина Е.А. Полиморфизм генов цитокинов при нозокомиальной пневмонии // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 18-й: сб. тез. - Екатеринбург, 2008. - С. 280.
12. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. - М., Медицина, 2003. - 320 с.
13. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э. и др. Геном человека и гены предрасположенности. - СПб.: Интермедика, 2000. - 272 с.
14. Баранов В.С., Иващенко Т.Э., Лаврова О.В. и др. Некоторые молекулярно-генетические аспекты этиопатогенеза атопической бронхиальной астмы // Мед. генетика. - 2008. - №10. - С. 3 - 13.
15. Березок И.В. Изучение соматических предпосылок развития заболевания с бронхообструктивным синдромом // Актуальные вопросы биомедицинской и клинической антропологии: тез. докл. науч. конф. - Красноярск, 1992. - С. 50.
16. Беспалько И.Г. Факторно-аналитическая типология телосложения // Новости спортивной и медицинской антропологии: сб. науч. тр. - М., 1991. - Вып. 7. - С. 39 - 40.
17. Бронхиальная астма / под ред. Г.Б. Федосеева, В.И. Трофимова. - СПб.: Нормедиздат, 2006. - 308 с.
18. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации / под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2008. - 210 с.
19. Бубнов Ю.И. Генетическая конституция как основа предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям // Новости спортивной и медицинской антропологии. - М., 1990. - Вып.2. - С. 63 - 64.
20. Бунак В.В. Методика антропометрических исследований. - Л.: Госмедиздат, 1931. - 168 с.

21. Бургарт Т. В. Морфометрические особенности живота у мужчин при хронической обструктивной болезни лёгких // Сиб. мед. обозрение. - 2008. - №1. - С. 94 - 98.
22. Василевский, И.В. Генетическая составляющая при atopических заболеваниях // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 13-й: сб. резюме. - М., 2003. - С. 84.
23. Василевский И.В., Суковатых Т.Н., Ростовцев В.Н. и др. Некоторые вопросы семейного наследования бронхиальной астмы // Педиатрия.- 1986. - №12. - С. 19 - 23.
24. Вахтина Л.Ю. Конституциональные особенности дыхательной и иммунной системы // Актуальные проблемы спортивной антропологии и интегративной антропологии: матер. конф. - М., 2003. - С. 147 - 148.
25. Викторова Т.В., Загидуллин Ш.З., Зулкарнеев Р.Х. и др. Клинико-генетические особенности формирования хронической обструктивной болезни легких в республике Башкортостан // 17-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. резюме. - Казань, 2007. - С. 226.
26. Воевода М.И., Устинов С.Н., Юдин Н.С. и др. Связь полиморфизма гена хемокинового рецептора *CCR2* с инфарктом миокарда // Докл. АН. - 2002.- Т. 385, №2. - С. 279 - 282.
27. Волкова Л.И. Бронхиальная астма: методические рекомендации для врачей. - Томск, 2010. - 26 с.
28. Гавалов С.М., Батычко О.А., Сафронова О.Г. и др. Анализ предрасположенности к бронхиальной астме в семьях больных детей с учетом полиморфизма глутатион-S-трансферазы M1 и родительской отягощенности по аллергическим заболеваниям // Тезисы докладов XVIII Всемирного конгресса по астме. - СПб., 2003. - С. 44.
29. Галант И.Б. Новая система конституциональных типов женщин // Казан. мед. журн. - 1927. - №5. - С. 547 - 556.
30. Гервас П.А. Оценка взаимосвязи полиморфизма гена хемокинового рецептора *CCR5* с клиническим течением рака

- легкого // Материалы 10 Российского онкологического конгресса. - М., 2006. - С. 202.
31. Геренг Е.А., Суходоло И.В., Плешко Р.И. и др. Морфологические маркеры ремоделирования слизистой оболочки бронхов при тяжелой форме бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология, 2009, - №4. - С. 64 - 69.
32. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA) / под ред. А.Г. Чучалин.- М.: Атмосфера, 2002. - 160 с.
33. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA) / под ред. А.Г. Чучалина. - М.: Атмосфера, 2006. - 103 с.
34. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA) / под ред. А.Г. Чучалина. - М.: Атмосфера, 2007. - 107 с.
35. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (COLD). Пересмотр 2007 г. / под ред. А.Г. Чучалина. - М.: Атмосфера, 2008. - 100 с.
36. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (COLD). Пересмотр 2008 г. / под ред. А.Г. Чучалина. - М.: Атмосфера, 2009. - 99 с.
37. Горст Н.А., Лычагина С.Н. Соматотип и функциональные показатели сердечно-сосудистой системы в юношеском возрасте // Естественные науки. - 2008. - №3. - С. 59 - 62.
38. Деев И.А., Сазонов А.Э., Огородова Л.М. Молекулярно-генетические механизмы нарушения программируемой гибели эозинофилов при бронхиальной астме у детей // Пульмонология. - 2007. - №4. - С. 17 - 22.
39. Демко И.В. Бронхиальная астма: вопросы диагностики, лечения, социально-экономические аспекты. - Красноярск: Изд-во КрасГМА, 2006. - 217 с.

40. Демко И.В., Гордеева Н.В., Петрова М.М. и др. Бронхиальная астма в г. Красноярске: использование различных методов для оценки уровня контроля // Пульмонология. - 2007. - №2. - С. 68 - 74.
41. Деревцова С.Н., Жавнерович Л.М., Тимошенко О.В. Современные подходы к изучению конституциональных особенностей пищеварительной системы // Новости спортивной и медицинской антропологии. - 1992. - №3. - С. 30.
42. Дерябин В.Е. Построение типологии пропорций тела методом главных компонент // Проблемы эволюции морфологии человека и его рас. - М., 1986. - С. 78 - 83.
43. Дидковский Н.А., Жарова М.А. Наследственные факторы при болезнях органов дыхания // Пульмонология. - 2005. - №4. С. 53 - 60.
44. Дмитриева А.И., Севастьянова Н.В., Давыдова Н.А. и др. Изучение гена хемокинового рецептора *CCR5* при раке легкого // Молекулярная медицина. - 2008. - №2. - С. 43 - 48.
45. Дубаков А.В., Фрейдин М.Б., Тетенев Ф.Ф. и др. Ассоциация полиморфизма генов *IL-4* и *IL-4RA* с показателями вентиляционной функции легких и патогенетическими признаками атопической бронхиальной астмы в семьях // Пульмонология. - 2004. - №4. - С. 10 - 15.
46. Дугарова И.Д., Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. О роли цитокинов при бронхиальной астме // Пульмонология. - 2009. - №4. - С. 96 - 102.
47. Егорова Н.Е., Логвиненко Н.И., Максимов В.Н. Особенности полиморфизма некоторых макрофаг специфических генов у больных с тяжелой пневмонией в условиях Севера / Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 17-й: сб. - резюме. - Казань, 2007. - с. 122.
48. Емельянов, А.В., Сергеева Г.Р. Как улучшить помощь больным бронхиальной астмой? // Consilium medicum: Пульмонология. - 2009. - Прил. - С. 42 - 44.

49. Епископосян, А.И., Ордуханян А.А. Опыт использования факторного анализа в исследовании ростовых процессов у мальчиков препубертантного периода развития // Биол. журн. Армении. - 1985. - №10. - С. 924 - 925.
50. Ефремова В.П. К вопросу о соматотипической диагностике взрослого населения // Актуальные вопросы интегративной антропологии: матер. науч. конф. - Красноярск, 2001. - С. 25 - 30.
51. Желенина Л.А., Иващенко Т.Э., Уфимова Н.С. и др. Полиморфизм генов семейства GST при БА у детей // Аллергология. - 2003. - №2. - С. 13 - 16.
52. Животовский Л.А. Интеграция полигенных систем в популяциях. Проблемы анализа комплексных признаков. - М.: Наука, 1984. - 183 с.
53. Зайцев В.М., Лимфлянский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. - СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2003. - 432 с.
54. Иванов В.П., Полонников А.В., Солодилова М.А. и др. Анализ ассоциации делеционных полиморфизмов генов глутатион-S-трансфераз *GSTM1* и *GSTT1* с предрасположенностью к бронхиальной астме и особенностями ее клинических проявлений в курской популяции // Человек и его здоровье. - 2005. - №3. - С. 49 - 55.
55. Иващенко Т.Э., Сиделева О.Г., Петрова М.А. и др. Генетические факторы предрасположенности к бронхиальной астме // Генетика. - 2001. - №1. - С. 107 - 111.
56. Измайлова А.Р., Карунас А.С., Хуснутдинова Э.К. и др. Исследование полиморфизма генов альфа-цепи рецептора интерлейкина-4 и интерлейкина -10 у больных бронхиальной астмой и здоровых доноров // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 16-й: сб.-резюме. - М, 2006. - С. 16.
57. Казакова Т.В., Фефелова Ю.А. Изменчивость физического статуса и конституциональных типов женщин юношеского

возраста Красноярского края // Морфологические ведомости. – 2008. - №3 - 4. – С. 120 – 122.

58. Казначеев В.А. Гервазиев Ю.В. Выявление полиморфизма в гене интерлейкина - 4 (С-33Т) при атопической бронхиальной астме // II европейский конгресс по астме. - 2004. - Т.5, №1. - С. 107.

59. Калинина Е.П., Исаченко Е.Г. Определение тяжести течения хронической обструктивной болезни легких по уровню секреции цитокинов TNF- α и IL-8 // Аллергология. – 2005. - №3. - С. 27 – 29.

60. Кароли Н.А., Ребров А.П. Системное воспаление у больных хронической обструктивной болезнью легких // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 16-й: сб. - резюме. - СПб., 2006. - С. 222.

61. Келембет Н.А., Гембицкая Т.Е., Иващенко Т.Е. и др. Влияние полиморфных вариантов генов синтаз оксида азота на тяжесть течения бронхиальной астмы // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 16-й: сб. резюме. - СПб., 2006. - С. 60.

62. Клемент Р.Ф. Критерии оценки нарушений механических свойств аппарата вентиляции на основе исследования отношения поток-объем и состояния объемов лёгких: метод. рекомендации ВНИИ пульмонологии МЗ СССР. - Л., 1988. - 82 с.

63. Клиническая аллергология и иммунология / под ред. Л.А. Горячкиной, К.П. Кашкина. – М.: Миклош, 2009. 432 с.

64. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы, одышки. Руководство / под ред. А.Г. Чучалина. - М.: медицина, 2005. - 51 с.

65. Клинические рекомендации. Пульмонология / под ред. А.Г. Чучалина - М.: ГЕОТАР-Медиа, 2005. - 225 с.

66. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких / под ред. А.Г. Чучалина – М.: Атмосфера, 2003. – 168 с.

67. Клиорин А.И. Генетика, конституциология и медицина - перспективы дальнейшего синтеза // Междунар. мед. обзоры. - 1994. - № 4. - С. 225 - 228.

68. Клиорин А.Н., Чтецов В.П. Биологические проблемы учения о конституции человека. - Л.: Наука, 1979. - 164 с.

69. Козина О.В., Андрушкевич В.В., Сазонов А.Э. и др. Клинико-биохимические аспекты развития обструкции бронхов при бронхиальной астме // Пульмонология. - 2008. - №2. - С. 52 - 57.

70. Козина О.В., Огородова Л.М., Геренг Е.А. и др. Вклад токсических метаболитов оксида азота в формирование эозинофильного воспаления при бронхиальной астме // Пульмонология. - 2009. - №4. - С. 69 - 73.

71. Козлов В.А. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор: физиологическая активность, патофизиологические и терапевтические проблемы // Цитокины и воспаление. - 2004. - №2. - С. 3 - 15.

72. Корнетов Н.А. Интегративная антропология. - М.: Медицина. - 1993. – 98 с.

73. Королева М.Г. Илькович Ю.М. Аспекты генетической предрасположенности к интерстициальным заболеваниям легких // Интерстициальные заболевания легких. Руководство для врачей / под ред. М.М. Ильковича, А.Н. Кокосова. - СПб, 2005. - С. 14 - 29.

74. Корятина Г.Ф., Данилко К.Ф., Ямбаева Д.Г. и др. Ассоциация полиморфных маркеров генов цитокинов (*IL1B*, *IL1RN*, *TNF- α* , *LTA*, *IL6*, *IL8*, *IL10*) с развитием хронической обструктивной болезни легких // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 16-й: сб. резюме. - СПб., 2006. - С. 117.

75. Корятина Г.Ф., Целоусова О.С., Ахмадишина Л.З. и др. Анализ ассоциации полиморфных маркеров генов медиаторов воспаления (*IL1B*, *TNFA*, *LTA*, *IL8*, *IL6*, *IL1RN*, *IL10*, *TGF β* , *TLR4*,

DBP) с развитием хронических заболеваний респираторной системы у детей // Мед. генетика. - 2008. - №2. - С.17 - 25.

76. Кузнецова Т.Н., Воевода М.И., Подколотная О.А. и др. Делеционный полиморфизм 11-го интрона гена *c-fms* человека: частоты аллелей в некоторых популяциях России и возможная функциональная значимость // Генетика. - 2004. - Т.40. - №1. - С. 102 - 112.

77. Лакин Г.Ф. Биометрия. - М.: Высш. шк., 1990. - 351 с.

78. Либердовская Е.Д., Черкашина И.И., Никулина С.Ю. и др. Фенотипическая характеристика больных с бронхиальной астмой // Сибирский медицинский журнал. - 2008. - №1. - С. 38 - 40.

79. Лильина Е.Т., Богомазов Е.А., Гофман-Кадошников П.Б. Медицинская генетика для врачей. - М.: Медицина, 1983. - 144 с.

80. Лильина, Е.Т. Трубникова В.И., Ванюков М.М. Введение в современную фармакогенетику. - М.: Медицина, 1984. - 160 с.

81. Лимбовская С.А., Хуснутдинова Э.К., Балановская Е.В. Этногеномика и геогеография народов Восточной Европы. - М.: Наука, 2002. - 261 с.

82. Марутко Д.Д. Особенности хронических гастритов и гастродуоденитов в зависимости от соматотипа // Новости спортивной и медицинской антропологии. - 1991. - Вып. 3. - С. 99.

83. Математические методы в изучении генетики мультифакториальных заболеваний / под ред. В.Н. Шабалина. - М.: 1994. - 69 с.

84. Машенцева, Е.В., Рыбас А.В., Ягода А.В. Генетические и фенотипические маркеры у больных с хроническим обструктивным синдромом // Клиническая медицина. - 2005. - №4. - С. 34 - 37.

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

86. Миронова Ж.А., Трофимов В.И., Янчина Е.Д. и др. Генетический контроль механизма транспорта глюкокортикоидов и регуляции интерлейкина-4 у больных тяжелой астмой // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 17-й: сб. - резюме. - Казань, 2007. - С. 18.

87. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Диагностика, лечение и профилактика». - М.; 2008. - С. 108.

88. Небывайко О.А., Панихина В.В. Соматотипологические особенности для прогноза ИБС // Клиническая антропология: матер. конф. - Киев, 1998. - С. 112.

89. Негашева М.А., Богатенков Д.В., Глащенко И.А. Мегаполис и особенности соматотипа как факторы повышенного риска ишемической болезни сердца // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. М. - 2001. - №1. - С. 32 - 37.

90. Никитюк Б.А. Генетические маркеры - конституция - клиника // Генетические маркеры в антропогенетике и медицине. - Хмельницкий, 1988. - С. 152 - 169.

91. Никитюк Б.А. Новая концепция конституции: эмбриогенетический подход // Новости спортивной и медицинской антропологии: науч.- информ. сб. - М., 1990. - Вып.3. - С. 3 - 12.

92. Николаев В.Г., Николаева Н.Н., Синдеева Л.В., Николаева Л.В. Антропологическое обследование в клинической практике. - Красноярск: Версо, 2007. - 173 с.

93. Николаев В.Г. Онтогенетическая динамика индивидуально-типологических особенностей организма человека. - Красноярск: Клоретиан, 2001. - 149 с.

94. Николаева Н.Н., Николаева Л.В., Шарайкина Е.П. Клинико-функциональные особенности дуоденальной язвы у мужчин // Актуальные вопросы биомедицинской и клинической антропологии: матер. конф. - Красноярск, 1997. - С. 145 - 147.

95. Новикова М.А. Оздоровительные и профилактические мероприятия у детей различных соматических типов и

вариантов развития с заболеваниями дыхательной системы // Актуальные вопросы биомедицинской и клинической антропологии: матер. конф. - Красноярск, 1997. - С. 148 - 149.

96. Огородова Л.М., Тимошина Е.Л., Куликов Е.С. Ожирение и бронхиальная астма: новый взгляд (обзор) // Тер. архив. - 2007. - №10. - С. 32 - 35.

97. Огородова Л.М., Федорова О.С., Брагина Е.Ю. и др. Генетические маркеры бронхиальной астмы у детей, больных атопическим дерматитом // Пульмонология. - 2007. - №4. - С. 37 - 40.

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

99. Орлова Ю.Ю., Алифирова В.М., Чердынцева Н.В. и др. Полиморфизм гена хемокинового рецептора *CCR5* у больных рассеянным склерозом в Сибирском регионе // Бюл. Сиб. медицины. - 2006. - №3. - С. 98 - 104.

100. Останкова Ю.В., Иващенко Т.Э., Келембет Н.А. и др. Комплексный анализ полиморфизма генов *NOS1*, *NOS3*, *TNFA* у больных бронхиальной астмой // Молекулярная медицина. - 2008. - №5. - С. 24 - 25.

101. Пашенко Н.А., Батагов С.Я., Трофимов В.И. и др. Анализ уровня интерлейкина-4 в бронхиальных смывах (БАС) у больных бронхиальной астмой с дебютом в 60 лет и старше // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 16-й: сб. резюме. - М., 2006. - С. 86.

102. Петрова И.В., Козырицкая Д.В., Камалтынова Е.М. и др. Ассоциация полиморфизма промоторной области генов *NO*-синтаз с развитием бронхиальной астмы // Пульмонология. - 2007. - №4. - С. 52 - 55.

103. Поллард Д. Справочник по вычислительным методам статистики: пер. с англ. - М.: Финансы и статистика. 1982. - 344 с.

104. Пузырев В.П., Степанов В.А. Патологическая анатомия генома человека. - Новосибирск: Наука, 1997. - 224 с.

105. Разгаускас, Э.Ф., Кучинскас В.К. Пороки развития и генетически обусловленные формы хронических неспецифических заболеваний легких. - Л.: Медицина, 1978. - С. 130 - 131.

106. Респираторная медицина (Руководство в 2т.) / под ред. А.Г. Чучалина. - М.: Гэотар-Медиа, 2007. - Т.1. - 800 с.

107. Ройт А., Брюстофф Дж., Мейл Д. Иммунология: пер. с англ. - М.: Мир, 2000. - 592 с.

108. Ромашенко А.Г., Кузнецова Т.Н., Рузанкина Я.С. и др. Обнаружение двух полиморфных сайтов в гене *c-fms* человека: частоты аллелей и генотипов в некоторых популяциях России // Генетика, 2002. - №1. - С. 33 - 40.

109. Русалов В.М. Биологические основы индивидуально-психологических различий. - М.: Наука, 1979. - 350 с.

110. Рутенко Н.А., Байдурун С.А., Клодзинский А.А. и др. Содержание интерлейкина - 4 в конденсате выдыхаемого воздуха у больных бронхиальной астмой вне обострения // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 16-й: сб. резюме. - М., 2006. - С. 28.

111. Сазонов А.Э., Огородова Л.М., Кобякова О.С. и др. Клиническое значение исследования экспрессии гена интерлейкина-5 при бронхиальной астме // Пульмонология. - 2004. - №4. - С. 6 - 10.

112. Самильчук Е.И., Гаспарян А.Я., Лактионов К.К. и др. Tag1-полиморфизм в 3'фланкирующей области гена *Pi* при хронической патологии органов дыхания и раке легкого // Пульмонология. - 1996. - №4. - С.17 - 21.

113. Сардарян И.С., Желенина Л.А., Коростовцев Д.С. и др. Фенотипические особенности атопической бронхиальной астмы у детей с различными генотипами ферментов системы глутатион-трансферазы (*GST*) и ангиотензин-превращающего

фермента (ACE) // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2008. - №1. - С. 35 - 40.

114. Саркисян Л.К. Генетика бронхиальной астмы // Вестн. РУДН. Сер. Медицина. - 2003. - №24. - С. 47.

115. Севастьянова Н.В., Чердынцева Н.В., Белявская В.А. и др. Полиморфизм гена хемокинового рецептора CCR5 и его взаимосвязь с опухолевыми маркерами у больных раком легкого // Рос. биотерапевт. журн. - 2004. - №2. - С. 39.

116. Сеитова Г.Н., Буйкин С.В., Рудко А.А., Фрейдin М.Б. Наследственность и болезни легких (Наследственность и здоровье) / под ред. В.П. Пузырева. СО РАМН НИИ генетики. - Томск, 2007. - 79 с.

117. Сеитова Г.Н., Букреева Е.Б. Гены – кандидаты хронического обструктивного бронхита // Генетика человека и патология: Сб. науч. тр. – Томск: Печатная мануфактура, 2002. - Вып. 6. - С. 189 - 191.

118. Симбирцев А.С. Интерлейкин - 8 и другие хемокины // Иммунология. - 1999. - №4. - С. 9 - 14.

119. Синопальников А.И., Воробьев А.В. Эпидемиология хронической обструктивной болезни легких: современное состояние актуальной проблемы // Пульмонология. - 2007. - №6. - С. 78 - 86.

120. Синопальников А.И. Современный взгляд на фармакотерапию обострений хронической обструктивной болезни легких // Лечащий врач. - 2009. - №10. - С. 2 - 7.

121. Смирнова С.В., Зенкина Л.В., Игнатова И.А., Кадричева С.Г. Концентрация IL-2, IL-4, IL-6 и IFN γ в периферической крови и назальных смывах при респираторной атопии и псевдоатопии // Рос. аллергологический журн. – 2005. - №1. – С. 30 - 34.

122. Смирнова С.В., Колпакова А.Ф., Латышева А.Н. Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких: к дифференциальной диагностике (особенности эндогенной регуляции межклеточных взаимодействий и

окислительно-восстановительного статуса): метод рекомендации // Красноярск: Версо, 2009. – 28 с.

123. Смит К., Клко С., Кантор Ч. Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК // Анализ генома. - М.: Мир, 1990. - С. 58 - 94.

124. Соловьева Н.А., Николаева Л.Е., Огородова Л.М. Полиморфизм генов интерлейкинов при бронхиальной астме в якутской популяции // Педиатрическая фармакология. - 2009. – Т. 6. - №6. - С. 108.

125. Солодилова М.А., Иванов В.П., Полонников А.В. и др. Влияние полиморфизма Pro198Leu глутатион-S-трансферазы 1-го типа на риск развития аллергической бронхиальной астмы у мужчин // Пульмонология. - 2007. - №1. - С. 50 - 53.

126. Суровенко Т.Н., Шелудько Я.С., Овчинникова О.В. и др. Прогностическое значение исследования IL-4, IFN и IgE в конденсате выдыхаемого воздуха при бронхиальной астме и аллергическом рините у детей // Цитокины и воспаление. 2002. - №4. - С. 39 - 41.

127. Таннер Д. Рост и конституция человека // Биология человека. – М., 1968. - С.247 - 326.

128. Татарский А.Р., Бобкова Е.В., Эмирова А.С. и др. Бронхиальная астма // под ред. А.Г. Чучалина. - М.: Агар, 1997. - С. 102 - 117.

129. Трофимов В.И., Миронова Ж.А., Янчина Е.Д. Фармакогенетические аспекты тяжелой астмы // Пульмонология. - 2008. - №2. - С. 111 - 116.

130. Убайдуллаев А.М., Махмудова Д.Х., Якимова М.А. Вопросы наследственности и роль кровнородственных браков в развитии и течении бронхиальной астмы // Терапевт. арх. - 1982. - №4. - С. 64 - 66.

131. Убайдуллаев С.А., Жмырко Е.В. Гомозиготность нулевых аллелей генов глутатион-S-трансфераз как фактор риска развития бронхиальной астмы // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 16-й: сб. - резюме. - М., 2006. - С. 30.

132. Углева Е.М. Возможности раннего прогнозирования риска развития бронхиальной астмы // Пульмонология. – 2009. - №5. – С. 83 – 89.
133. Украинцева С.В., Сергеев А.С. Популяционный риск возникновения бронхиальной астмы в Москве // Генетика. - 1995. - Т.31. - №2. - С. 264 - 267.
134. Фалконер Д.С. Введение в генетику количественных признаков. - М.: Агропромиздат, 1985. - 486 с.
135. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И. Бронхальная астма. - СПб.: Нормедиздат, 2006. - 308 с.
136. Флейс Дж. Статистические методы для изучения таблиц долей и пропорций: пер. с англ. - М.: Финансы и статистика, 1989. - 319 с.
137. Флеминг М.В., Гервас П.А., Чердынцева Н.В. и др. Сравнительный анализ функционального полиморфизма генов *CCR5*, *P53*, *GSTT1* и *GSTM1* у больных раком легкого и атопической бронхиальной астмой // Матер. VI Съезда аллергологов и иммунологов СНГ, Российского национального конгресса аллергологов и иммунологов, III Российской конф. по иммунотерапии, М.: Аллергология и иммунология. - 2006. - Т.7. - №3. - С. 311.
138. Флеминг М.В., Ледовская Н.Н., Гервас П.А. и др. Ассоциация полиморфизма гена *CCR5* с риском заболевания бронхиальной астмой // Сборник статей по материалам шестого конгресса молодых ученых и специалистов «Науки о человеке». Томск. – 2005. – С. 27.
139. Фрейдин М.Б., Брагина Е.Ю., Огородова Л.М., Пузырев В.П. Генетика атопии: современное состояние // Вестник ВоГиС. - 2006. - №3. - С. 492 - 503.
140. Фрейдин М.Б. Генетические основы подверженности к бронхиальной астме // Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. - Новосибирск, 2001. - С.130 - 141.
141. Фрейдин М.Б., Кобякова О.С., Огородова Л.М. и др. Наследуемость уровня общего интерлейкина-5 и полиморфизм

- C*-703T гена *IL5* у больных бронхиальной астмой // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 2000. - Вып. 129, Прил. 1. - С. 50 - 52.
142. Фрейдин М.Б., Огородова Л.М., Пузырев В.П. Вклад полиморфизма генов интерлейкинов в изменчивость количественных факторов риска атопической бронхиальной астмы // Мед. генетика. - 2003. - №3. - С. 130 - 135.
143. Хоменко А.Г., Поспелов Л.Е., Мостовой Ю.М., Литвинов В.И. Роль наследственных факторов при обструктивном бронхите и бронхиальной астме // Проблемы наследственности при болезнях лёгких. - М., 1990. - С. 219 - 228.
144. Хрисанфова Е.Н. Конституция и биохимическая индивидуальность. - М.: МГУ, 1990. - 153 с.
145. Хроническая обструктивная болезнь легких / под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2008. - 567 с.
146. Хуснутдинова Э.К., Загидуллин Ш.З., Шалухина А.Р. Молекулярно-генетические основы предрасположенности к бронхиальной астме в республике Башкортостан // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 17-й: сб.-резюме. - Казань, 2007. - С. 19.
147. Цатурян Л.Д., Бутова О.А. Параметры частных конституций как возможные маркеры врожденных пороков сердца // Актуальные проблемы спортивной морфологии и интегративной антропологии: матер. междунар. науч. конф. - М., 2003. - С. 189 - 191.
148. Цветкова О.А., Веселовская М.В. Полиморфные варианты гена сурфактантного белка *C* у больных хронической обструктивной болезнью легких // Терапевт. арх. - 2007. - №9. - С. 65 - 69.
149. Чердынцева Н.В., Слонимская Е.М., Белявская В.А. и др. Исследование связи полиморфизма генов онкосупрессора *p53*, гена хемокинового рецептора *CCR5* и их сочетаний с риском развития и прогрессированием рака молочной железы // Молекулярная медицина. - 2007. - №1. - С. 23 - 31.

150. Черноруцкий М.В. Конституция в клинике внутренних болезней // Труды 8-го съезда терапевтов России.- М., 1928. - С.101 - 108.
151. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Воспаление при хронической обструктивной болезни легких: молекулярные основы патогенеза // Consilium Medicum. - 2008. - №10. - С. 57 - 63.
152. Чтецов В.П., Уткина М.И., Лутовинова Н.Ю. Опыт объективной диагностики соматических типов на основе измерительных признаков у женщин // Вопр. антропологии. - 1979. - Вып. 60. - С.3 - 14.
153. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма: воспалительная концепция // Consilium Medicum. - 2009. - Экстравып. - С. 2 - 4.
154. Чучалин А.Г. Генетические аспекты бронхиальной астмы // Пульмонология. - 1999. - №4. - С. 6 - 10.
155. Чучалин А.Г. Современные представления о патогенезе бронхиальной астмы. - М., 2001. - Т.1. - С. 2 - 7.
156. Шарайкина Е.П., Беззаботнов В.Е., Горюнова Т.И. и др. Соматотипы и болезни органов пищеварительной системы // Новости спортивной и медицинской антропологии. - 1990. - Вып. 2. - С. 91.
157. Шарайкина Е.Н., Харьков Е.И., Ефремова В.П. Конституциональная характеристика больных, страдающих хроническим бронхитом // Сб. НИР, посвящен. 180-летию Красноярской городской больницы №1. - Красноярск. - 2000. - С. 241 - 244.
158. Шарайкина Е.Н. Соматотипологическая и возрастная характеристика мужчин, страдающих хронической обструктивной болезнью легких // Морфология: матер. всерос. съезда анатомов. - СПб., 2009. - Т.136. - №4. - С. 153.
159. Шевкуненко В.Н., Телесевич А.М. Типовая анатомия. - М.: Медицина, 1929. - 232 с.
160. Шилкина Н.П., Дряженкова И.В. Системные васкулиты и атеросклероз // Терапевт. арх. - 2007. - №3. - С. 84 - 92.

161. Шмелев Е.И. Различия в диагностике и лечении бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких // Consilium Medicum. - 2002.- № 9. - С. 492 - 497.
162. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких. - М., 2003. - 112 с.
163. Эткина И.А., Хуснутдинова Э.К., Карунас А.С. и др. Генетические аспекты бронхиальной астмы у детей // Здравоохранение Башкортостана.- 1999. - №6. - С. 69 - 80.
164. Aggarwal B.B., Aiyer R.A., Pennica D. et al. Human tumor necrosis factor: structure and receptor interactions // Tumor necrosis factor and related cytotoxins.-Chichester: J.Wiley & Sons, 1987. - P. 39 - 51.
165. Aggarwal B.B., Reddy S., Nicola N. Tumor necrosis factor Guidebook to cytokines and their receptors. - New York: Dekber, 1994. - 188 p.
166. Agusti A.G., Noguera A., Sauleda J. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. - 2003. - V. 21, №2. - P. 347 - 360.
167. Alexander A.G., Barcans J., Moqbel R. et al. Serum interleukin 5 concentrations in atopic and non-atopic patients with glucocorticoid-dependent chronic severe asthma // Thorax. - 1994. - V. 49, №12. - P. 1231 - 1233.
168. Almqvist C., Egmar A.C., van Hage-Hamsten M. et al. Heredity, pet ownership, and cofounding control in a population-based birth cohort // J. Allergy Clin. Immunol.-2003. - V. 111, № 4. - P. 800 - 806.
169. Anderson G.G., Cookson W.O.C.M. Recent advances in the genetics of allergy and asthma // Mol. Med. Today. - 1999. - V. 5. - P. 264 - 273.
170. Anthony W., O'Regan M.B., Jeffrey S. et al. The gene for acute sarcoidosis? // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2003. - V. 168. - P. 1162 - 1166.

171. Arai N., Nomura D., Villares D. et al. Complete nucleotide sequence of the chromosomal gene for human *IL-4* and its expression // *J. Immunol.* - 1989. - V. 142. - P. 274 - 282
172. Arif A.A., Delclos G.L., Lee E.S. et al. Prevalence and risk factors of asthma and wheezing among US adults: An analysis of the NHANES III data // *Eur. Respir. J.* - 2003. - V. 21. - P. 827 - 833.
173. Asano K., Beier D., Grobholz J. et al. Naturally occurring mutations in the human 5-lipoxygenase gene promoter that modify transcription factor binding and reporter gene transcription // *J. Clin. Invest.* - 1997. - V. 99, №5. - P. 1130 - 1137.
174. Atkinson M.A., Wilson S.B.J. Fatal attraction: chemokines and type 1 diabetes // *Clin. Invest.* - 2002. - V. 110, №11. - P.1611 - 1613.
175. Ayala A., Perrin M.M., Meldrum D.R. et al. Hemorrhage induces an increase in serum TNF which is not associated with increased levels of endotoxin // *Cytokine.* - 1990. - V. 2. - P. 70 - 174.
176. Baggiolini M., Dewald B., Moser B. Human chemokines: an update // *Rev. Immunol.* - 1997. - V. 15. - P. 675 - 705.
177. Bai T. R. Abnormalities an airway smooth muscle in fatal asthma // *Am. Rev. Respir. Dis.* - 1991. - V. 143. - P. 441 - 443.
178. Bai T.R., Mak C., Barnes P.J. A comparison of beta-adrenergic receptors and in vitro relaxant responses to isoproterenol in asthmatic airway smooth muscle // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* - 1992. - V. 6. - P.647 - 651.
179. Baker A.H., Ridge S.A., Hoy T. et al. Expression of the colony-stimulating factor 1 receptor in B lymphocytes // *Oncogene.* - 1993. - V. 8, №2. - P. 371 - 378.
180. Balding J., Kane D., Livingstone W. et al. Cytokine gene polymorphisms: association with psoriatic arthritis susceptibility and severity // *Arthritis Rheum.* - 2003. - V. 48. - P. 1408 - 1413.
181. Ball T.M., Castro-Rodriguez J.A., Griffith R.F. et al. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood // *N. Engl. J. Med.* - 2000. - V. 343, №8. - P.538 - 543.

182. Barbera J.A., Peinado V.I., Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J.* - 2003. - V. 21, №5. - P. 892 - 905.
183. Barille S., Akhouni C., Collette M. et al. Metallproteinases in multiple myeloma; production of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), activation of proMMP-9. and induction of MMP-1 by myeloma cells // *Blood.* - 1999. - V. 90, №4. - P. 1649 - 1655.
184. Barnes K.C. Elements for common genetic elements in allergic disease // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2000. - V. 106. - P. 192 - 2000.
185. Barnes K.C., Marsh D.G. The genetics and complexity of allergy and asthma // *Immunol. Today.* - 1998. - V. 19. - P. 325 - 332.
186. Barnes K.C., Neely J.D., Duffy D.L. et al. Linkage of asthma and total serum IgE concentration to markers on chromosome 12q: evidence from Afro-Caribbean and Caucasian populations // *Genomics.* -1996. - V. 37, №1. - P. 41 - 50.
187. Barnes P.J., Chung K.F., Page C.P. Inflammatory mediators of asthma: an update // *Pharmacol. Rev.* - 1998. - V. 50, №4. - P. 515 - 96.
188. Barnes P.J. Cytokine modulators as novel therapy for asthma // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* - 2002. - V. 42. - P. 8 - 9.
189. Barnes P.J. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *J. Clin. Invest.* - 2008. - V. 118, №11 - P. 3546 - 3556.
190. Barnes P.J., Dollery C., MacDermot J. Increased pulmonary a-adrenergic and decreased b-adrenergic receptors in experimental asthma // *Nature.* - 1980. - V. 285. - P. 569 - 571.
191. Barnes P.J. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease // *Pharmacol. Rev.* - 2004. - V. 56, №4. - P. 515 - 548.
192. Barnes P.J. The role inflammation and anti-inflammatory medication in asthma // *Respir. Med.* - 2002. - V. 96. - P. 9 - 15.
193. Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms // *Eur. Respir. J.* - 2003. - V. 22, №4. - P. 672 - 688.

194. Barta J., Sharma M., Chatterjee R. et al. CCR5 Δ 32 deletion and atopic asthma in India // *Thorax*. - 2005. - V. 60, №1. - P. 85.
195. Bazzoni F., Beutler B. Tumor necrosis factor ligand and receptor families // *N. Engl. J. Med.* - 1996. - V. 334, №26. - P. 1717 - 1725.
196. Begueret H., Berger P., Vernerjourx A. et al. Inflammation of bronchial smooth muscle in allergic asthma // *Thorax*. - 2007. - V. 62. - P. 8 - 15.
197. Bemben M. Age related patterns in body composition for men aged 20-79 years // *Med. Sci. Sports Exerc.* - 1995. - V. 27, №2. - P. 264 - 269.
198. Bettiol J., Sele V., Hennket E. et al. Cytokine production from sputum cell after allergenic challenge in IgE-mediated asthma // *Allergy*. - 2002. - V. 57. - P. 1145 - 1150.
199. Beutler B., Gerami A. Tumor necrosis, cachexia, shock, and inflammation: a common mediator // *Ann. Rev. Biochem.* - 1988. - V. 57. - P. 505 - 518.
200. Beutler B., Grau G.E. Tumor necrosis factor in the pathogenesis of infectious diseases // *Grit. Care Med.* - 1993. - V. 21. - P. 423 - 425.
201. Beutler B., Krochin N., Milsark I.W et al. Control of cachectin (tumor necrosis factor) synthesis: mechanisms of endotoxin resistance // *Science*. - 1986. - V. 164. - P. 1791 - 1796.
202. Beutler B., Thompson P., Keyes J. et al. Assay of a ribonuclease that preferentially hydrolyses mRNAs containing cytokine-derived UA-rich instability sequences // *Biochim. Biophys. Res. Commun.* - 1988. - V. 152. - P. 973 - 980.
203. Beutler B., Tkacenco V., Milsark I. et al. Effects of interferon on cachectin expression by mononuclear phagocytes // *J. Exp. Med.* - 1986. - V. 230. - P. 1003 - 1005.
204. Beuther D.A., Weiss S.T., Sutherland E.R. Obesity and asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2006. - V. 174, №2. - P. 112.

205. Black J.L. Asthma - more muscle cells or more muscular cells? // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2004. - V. 169, №9. - P. 980 - 981.
206. Black K.P., Merrill K.W., Jackson S., Kats J. Cytokine profiles in parotid saliva from HIV-1-infected individuals: changes associated with opportunistic infections in the oral cavity // *J. Immunol.* - 2000. - V. 15, №2. - P. 74 - 81.
207. Bland J.M., Altman D.G. Statistics notes // *Br. Med. J.* - 2000. - V. 320, №7247. - P. 1468.
208. Blank U., Ra C., Miller L. et al. Complete structure and expression in transfected cells of high affinity IgE receptor // *Nature*. - 1989. - V. 337. - P. 187 - 189.
209. Bleeker E. R., Meyers D.A. Genetics of allergy and asthma // *Allergy and allergic diseases / Ed. A. B. Kay.* - Oxford: Blackwell Sci., 1997. - P. 1196 - 1207.
210. Blumchen K., Kallinich T., Hamelmann E. Interleukin-5: a novel target for asthma therapy // *Expert Opin. Biol. Ther.* - 2001. - V. 1. - P. 433 - 453.
211. Blumenthal, M.N. The role of genetics in the development of asthma and atopy / M.N. Blumenthal // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* - 2005. - V. 5, №2. - P. 141 - 145.
212. Bommarito L., Migliore E., Bugiani M. et al. Exhaled nitric oxide in a population sample of adults // *Respiration*. - 2008. - V. 75. - P. 386 - 392.
213. Bonnefoy J.Y., Gauchat J.F., Lecoanet-Henchoz S. et al. Regulation of human IgE synthesis // *Ann. NY Acad. Sci.* - 1996. - V. 796. - P. 59 - 71.
214. Borish L.C., Mascali J.J., Klinnert M. et al. SSC polymorphisms in interleukin gene // *Hum. Mol. Gen.* - 1994. - V. 3. - P. 1710.
215. Borish L.C., Nelson H.S., Corren J. et al. Efficacy of soluble IL-4 receptor for the treatment of adults with asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2001. - V. 107. - P. 963 - 970.

216. Bousquet J., Chanaz P., Lacoste J.Y. et al. Eosinophilic inflammation in asthma // *N. Engl. J. Med.* 1990. – V. 323, №15. - 1033 - 1039.
217. Bouwmeester T., Bauch A., Ruffner H. et al. A physical and functional map of the human TNF-alpha / NF-kappa-B signal transduction pathway // *Nature Cell. Biol.* - 2004. - V. 6. - P. 97 - 105.
218. Boyman O., Hefti H.P., Conrad C. et al. Spontaneous development of psoriasis in a new animal model shows an essential role for resident T cells and tumor necrosis factor-alpha // *J. Exp. Med.* - 2004. - V. 199. - P. 731 - 736.
219. Brinkman B.M., Huizinga T.W., Kurban S.S. et al. Tumor necrosis factor alpha gene polymorphisms in rheumatoid arthritis: association with susceptibility to, or severity of, disease? // *Br. J. Rheumatol.* - 1997. - V. 36. - P. 516.
220. Buckova D., Holla L.I., Vasku A. et al. Lack of association between atopic asthma and the tumor necrosis factor alpha-308 gene polymorphism in a Czech population // *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* - 2002. - V. 12. - P. 192 - 197.
221. Buraczynska M., Schott D., Hanzlik A.J. et al. Alpha-antitrypsin gene polymorphism related to respiratory system disease // *Klin. Wochr.* - 1987. - Bd. 65. S. 538 - 541.
222. Burgel P.R., Nadel J.A. Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium // *Thorax.* - 2004. – V. 59, №11. - P. 992 - 996.
223. Busse W.W., Lemanske R.F. Asthma // *J. N. Engl. J. Med.* - 2001. - V.344, №5. - P. 350 - 62.
224. Busse, W.W., Sedgwick J.B. Eosinophilic in asthma // *Ann. Allergy.* -1992. - V. 68, №3. - P. 286 - 290.
225. Cambadiere C., Ahuja S.K., Tiffany H.L., Murphy P.M. Cloning and functional expressijn of CC CCR5, a human monocyte CC hemokine receptor selective for MIP1 α , MIP1 β , and RANTES // *J. Leukoc. Biol.* - 1996. - V. 60. - P.147 - 152.

226. Carroll W. Asthma genetics. Pitfalls and triumphs // *Paediatr. Respir. Reviens.* - 2005. - V. 6. - P. 68 - 74.
227. Cha S.S., Kim J.S., Cho H.S. et al. High resolution crystal structure of a human tumor necrosis factor –alpha mutant with low systemic toxicity // *J. Biol. Chem.* - 1998. - V. 273. - P. 2153 - 2160.
228. Chalmers G.W., Macleod K.J., Little S.A. et al. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma // *Thorax.* –2002.–V. 57, № 3. - P.226 - 230.
229. Chan-Yeung M., Malo J.L. Table of the major inducers of occupational asthma // *Asthma in the workplace.* – New-York; Marcel Dekker, 1999. - P. 683 - 720.
230. Chaudhuri R., Livingston E., McMahon A.D. et al. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2003. - V. 168, №11. - P. 1308 - 1311.
231. Chaudhuri S. Body proportions in human physique: a study related to somatometric measurements – some observations // *Anthropologie.* - 1990. - V. 28, №1. - P. 19 - 26.
232. Cheng L., Enomoto T., Hirota T. et al. Polymorphisms in *ADAM33* are associated with allergis rhinitis due to Japanese cedar pollen // *Clin. Exp. Allergy.* - 2004. - V. 34. - P. 1192 - 1201.
233. Chung K.F. Airway smooth muscle cells: contribution to and regulating airway mucosal inflammation? // *Eur. Respir. J.* - 2000. - V. 15, №5. - P. 961 - 968.
234. Chung K.F., Barnes P.J. Cytokines in asthma // *Thorax.* - 1999. - V. 54. – P. 825 - 857.
235. Chung K.F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J.* - 2001. - V. 34S. – P.50 - 59.
236. Clinton S.K., Underwood R., Hayes L. et al. Macrophage colony-stimulating factor gene expression in vascular cells and in experimental and human atherosclerosis // *Am. J. Pathol.* - 1992. - V. 140, №2. - P. 301 - 16.

237. Cogan E., Schandene L., Crusiaux A. et al. Clonal proliferation of type 2 helper T cells in a man with hypereosinophilic syndrome // *N. Eng. J. Med.* - 1994. - V. 330 - P. 535 - 538.
238. Cohn L., Elias J., Chupp G. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression // *Annu. Rev. Immunol.* - 2004. - V. 22. - P. 789 - 815.
239. The Collaborative Study on the genetics of asthma. A genome-wide search for asthma susceptibility loci in ethnically diverse populations // *Nature Genet.* - 1997. - V. 15 - P. 389 - 392.
240. Collins L., Hoberty P., Walker J. The effect of body fat distribution on pulmonary function tests // *Chest.* - 1995. - V. 107, №5. - P. 1298 - 1302.
241. Cookson W.O.C.M. The alliance of genes and environment in asthma and allergy // *Nature.* - 1999. - V. 402, Suppl. - P.5 - 11.
242. Cookson W.O.C.M., Moffatt M.F. Genetics of asthma and allergic disease // *Hum. Mol. Genet.* - 2000. - V. 9, №16. - P. 2359 - 2364.
243. Cookson W.O.C.M., Sharp P.A., Faux J.A., Hopkin J.M. Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q // *Lancet.* - 1989. - V. 315. - P. 1292 - 1295.
244. Cookson W., Young R.P., Sandford A.J. et al. Maternal inheritance of atopic IgE responsiveness on chromosome 11q // *Lancet.* - 1992. - V. 340. - P. 381 - 384.
245. Corrigan C.J., Kay A.B. T cells and eosinophils in the pathogenesis of asthma // *Immunol. Today.* - 1992. - V. 13, №12. - P. 501 - 507.
246. Crivellatto E., Ribatti D. Involvement of mast cells in angiogenesis and chronic inflammation // *Curr. Drug Targets. - Inflammation & Allergy.* - 2005. - V. 4. - P. 9 - 11.
247. Daniels S.E., Bhattacharya S., James A. et al. A genome-wide search for quantitative trait loci underlying asthma // *Nature.* - 1996. - V. 383. - P. 247 - 250.

248. Deaton C.M. The role of oxidative stress in an equine model of human asthma. // *Redox Rep.* - 2006. - V. 11, №2. - P. 46 - 52.
249. Deichmann K., Bardutzky J., Forster J. et al. Common polymorphisms in the coding part the *IL-4* receptor gene // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 1997. - V. 231. - P.696.
250. Demoly P. Respiratory allergic disease genes // *Rev. Pneumol. Clin.* - 2003. - V. 59. - P. 67 - 75.
251. 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. - V. 65. - P. 3374 - 3379.
252. Devereux G., Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2005. - V. 115, N 6. - P. 1109 - 1117.
253. Drazen J.M., Israel E., Obyrne P.M. Treatment of asthma with drug modifying the leukotriene pathway // *N. Engl. J. Med.* - 1999. - V. 340. - P. 197 - 206.
254. Drost E.M., Skwarski K.M., Sauleda J. et al. Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD // *Thorax.* - 2005. - V. 60, №4. - P. 293 - 300.
255. Duper B., Choudhury M., Costello F.T. et al. Under-diagnosis and under-treatment of asthma in the elderly: A multicentre study in UK primary care // *Eur. Respir. J.* - 1997. - V. 10, Suppl. 25. - S. 225.
256. Economou J.S., Rhoades K., Essner R. et al. Genetic analysis of the human tumor necrosis factor α cachectin promoter region in a macrophage cell line // *J. Exp. Med.* - 1989. - V. 170. - P. 321 - 326.
257. Edfors-Lubs M. L. Allergy in 7000 twin pairs // *Acta Allergol.* - 1971. - V. 26. - P. 249 - 285.
258. van Eerdewegh P., Little R.D., Dupuis J. Association of the *ADAM33* gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness // *Nature.* - 2002. - V. 418. - P.426 - 430.
259. Environmental tobacco smoke: a hazard to children // *Pediatrics.* - 1997. - V. 99, №4. - P. 639 - 642.
260. Ertel W., Morrison M.H., Wang P. et al. The complex pattern of cytokines in sepsis // *Ann. Surg.* - 1991. - V. 214, №2. - P. 141 - 148.

261. Fabbri L.M., Caramori G., Maestrelli P. Etiology of occupational asthma // *Comprehensive toxicology: toxicology of the respiratory system* / Ed. R.A. Roth. - Cambridge: Pergamon Press, 1997. - P. 425 - 435.
262. Fixman E.D., Stewart A., Martin J.G. Basis mechanisms of development of airway structural changes in asthma // *Eur. Respir. J.* - 2007. - V. 29, № 2. - P. 379 - 389.
263. Fleming M.V., Cherdyntseva N.V. The assessment of immune cells profile in blood and in induced sputum in patients with COPD developed lung cancer // *Abstracts on respiratory health from the third annual national research forum for young investigators: Canadian Respiratory Journal.* - 2006. - V. 13, № 3. - P. 164.
264. Floreani A.A., Rennard S.I. The role of cigarette smoke in the pathogenesis of asthma and as a trigger for acute symptoms // *Curr. Opin. Pulm. Med.* - 1999. - V. 5, №1. - 38 - 46.
265. Frade J.M., Melado M., del Real G. et al. Characterization of the CCR2 chemokine receptor: Functional CCR2 receptor expression in B cells // *J.Immunol.*-1997. - V. 159. - P. 5576 - 5584.
266. Franchimont D., Martens H., Hagelstein M.T. et al. Tumor necrosis factor alpha decreases, and interleukin-10 increases, the sensitivity of human monocytes to dexamethasone: potential regulation of the glucocorticoid receptor // *J. Clin. Endocr. Metab.* - 1999. - V. 84. - P. 2834 - 2839.
267. Friedman N.J., Zeiger R.S. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2005. - V. 115, № 6. - P. 1238 - 1248.
268. Fryer A.A., Bianco A., Hepple M. et al. Polymorphism at the glutathione S-transferase *GSTP1* locus. A new marker for bronchial hyperresponsiveness and asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2000. - V. 161. - P. 1437 - 1442.
269. Fuhrman C., Jouglu E., Nicolau J. et al. Deaths from chronic obstructive pulmonary disease in France, 1979 - 2002: a multiple cause analysis // *Thorax.* - 2007. - V. 61. - P. 930 - 934.

270. Fujisawa T. Role of oxygen radicals on bronchial asthma // *Allergy.* - 2005. - V. 4, №4. - P. 505 - 509.
271. Galli S.J., Kalesnikoff J., Grimbaldston M.A. et al. Mast cells as «tunable» effector and immunoregulatory cells: recent advances // *Annu. Rev. Immunol.* - 2005. - V. 23. - P.749 - 786.
272. Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvar A. et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis // *Thorax.* - 2004. - V. 59, №7. - P. 574 - 580.
273. Gao P.S., Huang S.K. Genetic aspects of asthma // *Panminerva Med.* - 2004. - V. 46. - P. 121 - 134.
274. Gerard C., Rollins B.J. Chemokines and disease // *Nat. Immunol.* - 2001. - V. 2. - P. 108 - 115.
275. Gern J.E., Busse W.W. Relationship of viral infections to wheezing illnesses and asthma // *Nat. Rev. Immunol.* -2002. - V. 2, № 2. - P.132 - 138.
276. Gern J.E., Reardon C.L., Hoffjan S. et al. Effects of dog ownership and genotype on immune development and atopy in infancy // *J. Allergy Clin. Immunol.*- 2004. - V. 113, № 2. - P.307 - 314.
277. 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. - V. 29, №6. - P. 525 - 528.
278. Goldfeld A.E., Doyle C., Maniatis T. Human tumor necrosis factor a gene regulation by virus and lipopolysaccharide // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 1991. - V. 87. - P. 9769 - 9773.
279. Gong M.N., Zhou W., Williams P.L. et al. 308 GA and TNFB polymorphisms in acute respiratory distress syndrome // *Eur. Respir J.* - 2005. - V. 26, №3. - P. 382 - 389.
280. Gonzalez P., Alvarez R., Batalla A. et al. Genetic variation at the chemokine receptors CCR5/CCR2 in myocardial infarction // *Genes Immun.* 2001 - V. 2, №4. - P. 191 - 195.

281. Gooste P.L., Steencamp H.G., Benade A.G. Prevalence of overweight and obesity and its relation to coronary heart disease // *S. Afr. Med. J.* - 1988. - V. 74. - P. 101 - 104.
282. Gorski P., Palczynski C. Eosinophils in bronchial asthma // *Allergol. Immunopathol.* - 1989. - V. 17, №2. - P. 113 - 116.
283. Grally M., Jagoe W., Grally J. The genetics of asthma // *Ir. Med. J.*-1982. - V. 75, №11. - P. 403 - 405.
284. Groneberg D.A., Quarcoo D., Frossard N., Fischer A. Neurogenic mechanisms in bronchial inflammatory diseases // *Allergy.* - 2004. - V. 59, №11. - P. 1139 - 1152.
285. Guatura S.B., Martinez J.A., Santos Bueno P.C. et al. Induction and inhibition of the Th2 phenotype spread: implications for childhood asthma // *J. Immunol.* - 2005.-V. 174. - P. 5864 - 5873.
286. Hall I.P. B₂-adrenoreceptor polymorphisms and asthma // *Monogr. Allergy.* - 1996. - V. 33. - P. 153 - 168.
287. Hall I.P. Genetics and pulmonary medicine: asthma // *Thorax.* - 1999. - V. 54. - P. 65 - 69.
288. Hall I.P., Wheatley A., Wilding P. et al. Association of the Glu27 b₂-adrenoreceptor polymorphism with lower airway reactivity in asthmatic subjects // *Lancet.* - 1995. - V. 345. - P. 1213 - 1214.
289. Hampe A., Shamoon B.M., Gobet M. et al. Nucleotide sequence and structural organization of the human *FMS* proto-oncogene // *Oncogene Res.* - 1989. - V. 4, №1. - P. 9 - 17.
290. Harkonarson H., Bjornsdottir U., Halapi E. et al. A major susceptibility gene for asthma maps to chromosome 14q24 // *Am. J. Hum. Genet.*- 2002. - V. 71, №3. - P. 483 - 491.
291. Hauser G., Vienna A., Wolfsperger M. Physique body composition // *Am. J. Phys. Anthropol.* - 1994. - V. 8. - P. 104 - 105.
292. He J.Q., Chan-Yeung M., Becker A.B. et al. Genetic variants of the IL13 and atopic diseases in at-risk children // *Gen. Immun.* - 2003. - V. 4. - P. 385 - 389.
293. Heath B.H., Carter G.E.L. Somatotyping: methods and applications // *S. Afr. Med. J.* - 1991. - V. 78. - P.105 - 111.

294. Hedberg C., Adcock K., Martin J. et al. Tumor necrosis factor alpha - 308 polymorphism associated with increased sepsis mortality in ventilated very low birth weight infants // *Pediatr. Infect. Dis. J.* - 2004. - V. 23. - P. 424 - 428.
295. Hedrick J.J., Zlotnik A. Chemokines and the arrest of lymphocytes rolling under flow conditions // *Science.* - 1998. - V. 279, №5349. - P. 381 - 384.
296. Hershey G.K.K., Friedrich M.F., Esswein L.A. et al. The association of atopy with a gain-of-function mutation in the a subunit of the interleukin-4 receptor // *N. Engl. J. Med.* - 1997. - V. 337. - P. 1720 - 1725.
297. Higham M.A., Pride N.B. Tumor necrosis factor- α gene promoter polymorphism in chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J.* - 2000. - V. 15. - P. 281 - 284.
298. Hill M. R., Cookson W.O.C.M. A new variant of the b subunit of the high-affinity receptor for immunoglobulin E (*Fc ϵ RI-b E237G*): associations with measures of atopy and bronchial hyperresponsiveness // *Hum. Molec. Genet.* - 1996. - V. 5. - P. 959 - 962.
299. Hirano K., Sakamoto T., Uchida Y. et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases-2 gene polymorphism in chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J.* - 2001. - V. 18. - P. 748 - 752.
300. Hirst S.J., Martin J.G., Bonacci J.V. et al. Proliferative aspects of airway smooth muscle // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2004. - V. 114, Suppl. № 2. - P. S2 - 17.
301. Hitchcock H.E., Maller R.A., Cilmour A.J. Body size youth of Australians aged five to 16 years // *Med. J. Austr.* - 1986. - V. 145. - P. 368 - 372.
302. Hizawa N., Freidhoff L.R., Chiu Y.F. et al. Genetic regulation of *Dermatophagoides pteronissinus*-specific IgE responsiveness: a genome-wide multipoint linkage analysis in families recruited through 2 asthmatic sibs // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 1998. - V. 102. - P. 436 - 442.

303. Hogge J.C., Cbu F., Utokaparch S. et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - V. 350. - P. 2645 - 2653.
304. Holdbrook S.T., Ohis R.K., Schbler K.R. et al. Effect of interleukin-9 on clonogenic maturation and cell-cycle status of fetal and adult hematopoietic progenitors // *Blood.* - 1991 - V. 77. - P.2129 - 2134.
305. Holgate S.T. Asthma genetics: waiting to exhale // *Nat.Genet.*- 1997.- V. 15. - P. 227 - 229.
306. Holgate S.T., Davies D.E., Powell R.M. et al. Local genetic and environmental factors in asthma disease pathogenesis: chronicity and persistence mechanisms // *Eur. Respir. J.* - 2007. - V. 29. - P. 793 - 803.
307. Holgate S.T. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.*- 1999.- V. 104, №6. - P. 1139 - 1146.
308. Holloway J.W., Beghe B., Holgate S.T. The genetic basis of atopic asthma // *Clin. Exp. Allergy.* - 1999. - V. 29, №2. - P. 1023 - 1032.
309. Holloway J.W., Jongepier A., Beghe B. et al. The genetics of asthma // *Eur. Respir. Monogr. Asthma. Ch. 2.* - 2003. - V. 8, №23. - P. 26 - 57.
310. Holroyd K., Pignatti P.F., Mmmartinari L. et al. Linkage of asthma phenotypes to the long arm pseudo-autosomal region // *Am. J. Hum. Genet.* - 1998. - V. 63, Suppl.4 - P. A 293.
311. Holtman H., Hahn T., Wallace D. Interrelated effects of tumor necrosis factor and interleukin I on cell viability // *Immunobiology.* - 1988. - V. 177. - P. 7 - 22.
312. Hopkin J.M. Molecular genetics of the high affinity IgE receptor // *Monogr. Allergy.* - 1996. - V. 33. - P. 97 - 108.
313. Hopp R.L., Bewetra A.K., Watt G.D. et al. Genetic analysis of allergy disease in twins // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 1984. - V. 73. - P. 265 - 270.

314. Horvath I., Donnelly L.E., Kiss A. et al. Exhaled nitric oxide and hydrogen peroxide concentrations in asthmatic smokers // *Respiration.* - 2004. - V. 71, №5. - P.463 - 468.
315. Horwood L.J., Fergusson D.M., Shanno F.T. Social and familial factors in the development of early childhood asthma // *Pediatrics.* - 1985. - V. 75, №5. - P. 859 - 868.
316. Hou J., Schindler U., Henzel W.J. et al. An Interleukin-4-induced transcription factor: ii-4 Stat // *Science.* - 1994. - V. 265. - P. 1701 - 1706.
317. Howard T.D., Whittaker P.A., Zaiman A.L. et al. Identification and association of polymorphisms in the interleukin-13 gene with asthma and atopy in a Dutch population // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* - 2001. - V. 25. - P. 377 - 384.
318. Huang S.L., Su C.H., Chang S.C. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism in chronic bronchitis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 1997. - V. 156, №5. - P. 1436 - 1439.
319. Huizinga T.W., Westendorp R.G., Bollen E.L. et al. Tumour necrosis factor alpha promoter polymorphisms, production and susceptibility to multiple sclerosis in different groups of patients // *J. Neuroimmunol.* - 1997. - V. 72. - P. 149 - 153.
320. Hume D.A., Yue X., Ross I.L. et al. Regulation of CSF-1 receptor expression // *Mol. Reprod. Dev.* - 1997. - V. 46, №1. - P. 46 - 52.
321. Illi S., von Mutius E., Lau S. et al. Early childhood infections diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study // *Br. Med. J.* - 2001. - V. 322, № 7283. - P. 390 - 395.
322. Immervoll T., Loesgen S., Dutsch G. et al. Fine mapping and single nucleotide association results of candidate genes for asthma and related phenotypes // *Hum. Mutat.* - 2001. - V. 18. - P. 327 - 336.
323. Immervoll T., Wjst M. Current status of the asthma and allergy database // *Nucl. Acids Res.* - 1999. - V. 27, №1. - P. 213 - 214.
324. Increased exhalation of hydrogen peroxide in healthy subjects following cigarette consumption // *Med. J.* - 2000. - V. 118, №4. - P. 93 - 98.

325. Inhibition of MCP-1/CCR2 pathway ameliorates the development of diabetic nephropathy / H. Kanamori, T. Matsubara, A. Mima et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 2007. - V. 360, №4. - P. 772 - 777.
326. Iso Y., Suzuki H., Sato T. et al. Contribution of monocyte chemoattractant protein-1 and c-fms/macrophage colony-stimulating factor receptor to coronary artery disease: analysis of human coronary atherectomy specimens // *J. Cardiol.* - 2003. - V. 42, №1. - P. 29 - 36.
327. Isobe M., Kumura Y., Takaki S. et al. Localization of the gene encoding the alpha subunit of human interleukin-5 receptor (*IL5RA*) to chromosome region 3q24-q26 // *Genomics.* -1992. - V. 14 - P. 755 - 758.
328. Israel E., Chinchilli V.M., Ford J.G. et al. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomized, placebo-controlled cross-over trial // *Lancet.* - 2004. - V. 364, №9444.- P. 1505 - 1512.
329. James A. L. Airway remodeling in asthma // *Curr. Opin. Pulm. Med.* -2005. - V. 11, №1. - P. 1 - 6.
330. James A.L., Wensel S. Clinical relevance of airway remodeling in airway diseases // *Eur. Respir.* - 2007. - V. 30, №1. - P. 134 - 155.
331. Jan R., Mevissen O.R.V.V. Chemokine receptor (*CCR2*) genotype is associated with myocardial infarction and heart failure in patients under 65 years of age // *J. Mol. Med.* - 2003. - V. 81. - P. 363 - 367.
332. Jarvis D., Burney P. Epidemiology of atopy and atopic diseases // *Allergy Allerg. Dis.* / Ed. A. B. Kay. - Oxford Blackwell Sci. - 1997. - P. 1208 - 1224.
333. Jarvis D. The European community respiratory health survey II // *Eur. Respir. J.* - 2002. - V. 20. - P.1071 - 1079.
334. Jenkins M.A., Hopper J.L., Flander L.B. et al. The associations between childhood asthma and atopy, and parental asthma, hay fever and smoking // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* - 1993. - V. 7. - P. 67 - 76.

335. Jenkins M.A., Hopper J.L., Giles G.G. Regressive logistic modelling of familial aggregation for asthma in 7,394 population-based nuclear families // *Genet. Epidemiol.* - 1997. - V. 14, №3. - P. 317 - 332.
336. Joos L., Pare P., Sanford A. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease // *Swiss. Med. Wkly.* - 2002. - V. 132. - P. 27 - 37.
337. Joppa P., Petrasova D., Stancak B., Tracova R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension // *Chest.* - 2006. - V. 130. - P. 326 - 333.
338. Kabesch M., Kauffmann F., von Mutius E. New ways in respiratory genetics // *Eur. Respir. J.* - 2006. - V. 28. - P. 1079 - 1080.
339. Kalayci O., Saraclar Y., Kilinc K. et al. Serum levels of eosinophilic cationic protein, myeloperoxidase, lipid peroxidation production, interleukin-5 and interferon-gamma in children with bronchial asthma attack and remission // *J. Pediatr.* - 2000. - V. 42, № 1. - P. 9.
340. Kalusa W., Reuss E., Crossmann S. et al. Different transcriptional activity and in vitro TNF alpha production in psoriasis patients carrying the TNF alpha 238 promoter polymorphism // *J. Invest. Dermatol.* - 2000. - V. 114. - P. 1180 - 1183.
341. Karp C.L., Wills-Karp M. Complement and IL-12: yin and yang // *Microb. Infect.* - 2001. - V. 3 - P.109 - 119.
342. Kay A.B., Phipps S., Robinson D.S. A role for eosinophils in airway remodeling in asthma // *Trends Immunol.* - 2004. - V. 25, №9. - P. 477 - 482.
343. Kay A.B. Th2-Type cytokines in asthma // *Ann. NY Acad. Sci.* - 1996. - V. 796. - P. 1 - 8.
344. Kayagaki N., Kawasaki A., Ebata T. et al. Metalloproteinase-mediated release of human Fas ligand // *J. Exp. Med.* - 1995. - V. 182. - P. 1777 - 1783.
345. Kazzi S.N., Kim U.O., Quasney M.W., Buhimschi I. Polymorphisms of tumor necrosis factor - alpha and severity of

bronchopulmonary dysplasia among very low birth weight infants // Pediatrics. - 2004. - V. 114, №2. - P. 243 - 248.

346. Keatings V. M., Cave S.J., Henry M.J. et al. A polymorphism in the tumor necrosis factor-alpha gene promoter region may predispose to a poor prognosis in COPD // Chest. - 2000. - V. 118. - P. 971 - 975.

347. Keatings V.M., Collins P.D., Scott D.M. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma // Am. J. Respir. Crit Care. Med. 1996. - V. 153. - P. 530 - 534.

348. Kermouni A., Van Roost E., Arden K.C. et al. The IL-9 receptor gene (*IL9R*): genomic structure, chromosomal localization in the pseudoautosomal region of the long arm of the sex chromosomes, and identification of *IL9R* pseudogenes at 9qter, 10qter, 16qter and 18qter // Genomics. - 1995. - V. 29. - P. 371 - 382.

349. Kita H., Gleic G.J. Chemokines active on eosinophils. Potential roles in allergic inflammation // J. Exp. Med. - 1996. - V. 183. - P. 2421 - 2426.

350. Koppelman G.N., Stine O.C., Howard T.D. et al. Genome screen for asthma susceptibility loci in restricted Dutch population // Am. J. Hum. Genet. -1998. - V. 63, Suppl. №4. - P. A295.

351. Kriegl M., Perez C., DeFay K. et al. A novel form of TNF/cachectin is a cell surface cytotoxic transmembrane protein: ramifications for the complex physiology of TNF // Cell. - 1988. - V. 53: - P. 45 - 53.

352. Krikovszky D., Vasarhelyi B., Toth-Heyn P. et al. Association between G(-308)A polymorphism of the tumor necrosis factor-alpha gene and 24-hour ambulatory blood pressure values in type 1 diabetic adolescents // Clin. Genet. -2002. - V. 62. - P. 474 - 477.

353. Kroegel C. The role of eosinophils in asthma // Lung. - 1990. - V.168. - P. 5 - 17.

354. Kruse S., Japha T., Tedner M. et al. The polymorphisms S503P and Q576R in the interleukin-4 receptor a gene are associated with

atopy and influence the signal transduction // Immunology. - 1999. - V. 96. - P. 365 - 371.

355. Ksontini R., MacKay S.L., Moldawer L.L. Revising the role of tumor necrosis factor alpha and the response of surgical injury and inflammation // Arch. Surg. - 1998. - V. 133. - P. 558 - 567.

356. Kucukaycan M., Van Krugten M., Pennings H.J. et al. Tumor necrosis factor alpha +489G/A gene polymorphism is associated with chronic obstructive pulmonary disease // Respir. Res. - 2002. - V. 3. P. 29.

357. Kueppers F., Miller R.D., Gordon H. et al. Familial prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in a matched pair study // Am. J. Med. - 1977. - V. 63. - P. 336 - 342.

358. Kuipers H., Lambrecht B.N. The interplay of dendritic cells, Th2 cells and regulatory T cells in asthma // Curr. Opin. Immunol. - 2004. - V. 16, №6. - P. 702 - 728.

359. Larche M., Robinson D.S., Kay A.B. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma // J. Allergy Clin. Immunol. - 2003. - V. 111, № 3. - P. 450 - 463.

360. Lavergne E., Combadiere C., Ida M. et al. Intratumoral CC chemokine ligand 5 overexpression delays tumor growth and increases tumor cell infiltration // J. Immunol. - 2004. - V. 174, №6. - P. 3755 - 3762.

361. Lee Y.H., Harley J.B., Nath S.K. Meta-analysis of TNF-alpha promoter -308A/G polymorphism and SLE susceptibility // Eur. J. Hum. Genet. - 2006. - V. 14. - P. 364 - 371.

362. Levine B., Kalman J., Mayer I. et al. Elevated circulating level of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure // N. Engl. J. Med. - 1990. - V. 223. - P. 236 - 241.

363. Lukacs N.W., Oliveira S.H., Hogaboam C.M. Chemokines and asthma: redundancy of function or a coordinated effort? // J. Clin. Invest. - 1999. - V. 104. - P.995 - 999.

364. Lundback B. Epidemiology of rhinitis and asthma // Clin. Exp. Allergy. - 1998. - V.28, Suppl 2. - P. 3 - 10.

365. MacNee W. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease // Eur. J. Pharmacol. - 2001. - V. 429, №1-3. - P. 195 - 207.

366. Mak J.C., Chan M.M. Reactive oxidant species in asthma // Curr. Opin. Pulm. Med. - 2006. - V. 12, №1. - P. 7 - 11.

367. Manes S., Mira E., Colomer R. et al. CCR5-expression influences the progression of human breast cancer in p53-dependent manner // J. Exp. Med. - 2003. - V. 198, №3. - P. 1381 - 1389.

368. Mangano J., Kopka M., Batalla R. et al. Protective effect of *CCR2-64I* and not of *CCR5-D32* and *SDF1-38A* in pediatric HIV-1 infection // Acquired Immun. Def. Syndr. - 2000. - V. 23. - P. 52 - 57.

369. de Marco R., Accordini S., Cerveri I. et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2007. - V. 175. - P. 32 - 39.

370. Marone G., Triggiani M., de Pauli A. Mast cells and basophils: friends as well as foes in bronchial asthma // Trends Immunol. - 2005. - V. 26. - P. 25 - 31.

371. Masoli M., Fabian D., Holt S. et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report // Allergy. - 2004. - V. 59, № 5. - P. 469 - 478.

372. McCloskey S.C., Patel B.D., Hinchliffe S.J. et al. Siblings of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease have a significant risk of airflow obstruction // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2001. - V. 164, №8(pt.1). - P. 1419 - 1424.

373. McIntire J.J., Umetsu S.E., Akbari O. et al. Identification of Tapr (an airway hyperreactivity regulatory locus) and the linked TIM gene family // Nat. Immunol. - 2001. - V. 2. - P. 1109 - 1116.

374. de Meer G., Janssen N.A., Brunekreef B. Early childhood environment related to microbial exposure of atopic disease at school age // Allergy. - 2005. - V. 60, № 5. - P. 619 - 625.

375. Melen E., Wickman M., Nordvall S.L. et al. Influence of early and current environmental exposure factors on sensitization and outcome of asthma in preschool children // Allergy. - 2001. - V. 56, №7. - P. 646 - 652.

376. Meyers D.A., Postma D.S., Panhuysen C.I. et al. Evidence for a locus regulating total serum IgE levels mapping on chromosome 5 // Genomics. - 1994. - V. 23. - P. 164 - 170.

377. Meyers D.A., Postma D.S., Panhuysen C.I. et al. Evidence for a locus regulating total serum IgE synthesis and associates with atopic asthma // Nat. Genet. - 1998 - V. 19, №6 - P. 159 - 170.

378. Middle F., Jones I., Robertson E. et al. Tumor necrosis factor alpha and bipolar affective puerperal psychosis // Psychiatr. Genet. - 2000. - Dec. - V. 10, №4. - P. 195 - 198.

379. Mitsuyasu H., Yanagihara Y., Mao X-Q. et al. Dominant effect of *Ile50Val* variants of the human IL-4 receptor α -chain in IgE synthesis // J. Immunol. - 1999. - V. 162. - P.1227 - 1231.

380. Mitsuyasu H., Izuhara K., Mao X - Q. et al. *Ile50Val* variants or *II4R?* upregulates IgE synthesis and associates with atopic asthma // Nat. Genet. - 1998 - V. 19 - №. 6. - P. 119 - 120.

381. Mooney D.P., Gamelli R.L., O'Reilly M. Improved wound healing through the local delivery of tumor necrosis factor // Surg. Forum. - 1988. - V. 39. - P.77 - 79.

382. Mueller R., Chanez P., Campbell A.M. et al. Different cytokine patterns in bronchial biopsies in asthma and chronic bronchitis // Respir. Med. - 1996. - V. 90. - P.79 - 85.

383. 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. - V. 17, №3. - P. 377 - 387.

384. Muller A.L., Lukacs N.W. Chemokine receptors: understanding their role in asthmatic disease // Immunol. Allergy Clin. North Am. - 2004. - V. 24, №4. - P. 667 - 683.

385. Murakami T., Cardones A.R., Hwang S.T. Chemokine receptors and melanoma metastasis // J. Dermatol. Sci. - 2004. - V. 36. - P. 71 - 78.

386. Murphy P. Chemokines and molecular basis of cancer metastasis // Nat. Engl. J. Med. - 2001. - V. 354. - P. 833 - 835.

387. Nagy A., Kozma G.T., Bojszko A. et al. No association between asthma or allergy and the *CCR5 del32* mutation // Arch. Dis. Childh. - 2002. - V. 86. - P. 426.

388. Nafstad P., Kongerud J., Botten G. et al. The role of passive smoking in the development of bronchial obstruction during the first 2 years of life // Epidemiology. - 1997. - V. 8, №3. - P. 293 - 297.

389. Nedospasov S.A., Udalova I.A., Kuprash D.V., Turetskaya R.L. DNA sequence polymorphism at the human tumor necrosis factor (*TNF*) locus. Numerous *TNF*/lymphotoxin alleles tagged by two closely linked microsatellites in the upstream region of the lymphotoxin (*TNF*-beta) gene // J. Immunol. - 1991. - V. 147. - P.1053.

390. Nedwin G.E., Naylor S.L., Sakaguchi A.Y. et al. Human lymphotoxin and tumor necrosis factor genes: structure, homology and chromosomal localization // Nucl. Acids Res. - 1985. - V. 13. - P. 6361 - 6372.

391. Newman L.S. Occupational asthma. Diagnosis, management, and prevention // Clin. Chest Med. - 1995. - V. 16, № 4. - P.621 - 636.

392. Oba Y., Lee J.W., Ehrlich L.A. MIP-1 alpha utilizes both *CCR1* and *CCR5* to induce osteoclast formation and increase adhesion of myeloma cells to marrow stromal cells // Exp. Hematol. - 2005, Mar. - V. 33, №3. - P. 272 - 278.

393. Ober C., Cox N.J., Abney M. et al. Genome-wide search for asthma susceptibility loci in a founder population // Hum. Mol. Genes. - 1998 - V. 7, №9. - P. 1393 - 1398.

394. Ober C., Hoffjan S. Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery // Genes Immun. - 2006. - V. 7, №2. - P.95 - 100.

395. Ober C., Perspectives on the past decade of asthma genetics // J. Allergy Clin. Immunol. - 2005. - V. 116, №2. - P. 274 - 278.

396. Obeid L., Linardic C.M., Karolak L.A., Hannun Y.A. Programmed cell death induced by ceramide // Science. - 1993. - V. 259. - P. 1769 - 1771.

397. Okayama Y., Okumura S., Yamashita N. et al. Mast cell-mediated airway remodelling // Clin. Exp. Allergy Rev. - 2006. -V. 6. - P. 80 - 84.

398. Old L.J. Tumor necrosis factor (*TNF*) // Science. - 1985. - V. 230. - P. 630 - 632.

399. Palmer L., Barnes K., Barton P. et al. Meta-analysis for linkage to asthma and atopy in the chromosome 5q31-33 candidate region. // Hum. Mol. Genet. -2001. - V. 10. - P. 891 - 899.

400. Parker C.M., Voduc N., Aaron S.D. et al. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD // Eur. Respir. J. - 2005. - V. 26, №3. - P. 420 - 428.

401. Paul W.E., Seder R.A. Lymphocyte response and cytokines // Cell. - 1994. - V. 76. - P. 894 - 900.

402. Pereira E., Goldbalt J., Rye P. Mutation analysis of *IL-5* in an asthmatic cohort // Hum. Mutat. - 1998. - V. 11. - P.51 - 54.

403. Pesci A., Balbi B., Majori M. et al. Inflammatory cells and mediators in bronchial lavage off patients with chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. - 1998. - V. 12. - P. 380 - 386.

404. Peters-Golden M. The alveolar macrophage: the forgotten cell in asthma // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. - 2004. - V. 31, №1. - P. 3 - 7.

405. Petrkova J., Cermakova Z., Drabek J. et al. *CCR2* polymorphism in Czech patients with myocardial infarction // Immunol. Lett. - 2003. - V. 88. - P. 53 - 55.

406. Poller W., Faber J., Scholts S. et al. Missense mutation of alpha1-antichymotrypsin gene associated with chronic lung disease // Lancet. - 1992. - V. 339. - P. 1538.

407. Poller W., Faber J., Weidinger S. et al. A leucine-to-proline substitution causes a defective alpha1-antichymotrypsin allele associated with familial obstructive lung disease // Genomics. - 1993. - V. 17. - P. 740 - 743.

408. Postma D.S., Bleecker E.R., Amelung P.J. et al. Genetic susceptibility to asthma: bronchial hyperresponsiveness coinherited

- with a major gene for atopy // N. Engl. J. Med. - 1995. - V. 33. - P. 894 - 900.
409. Rabin R.L., Park M.K., Lino F. et al. Chemokine receptor responses on T cells are achieved through regulation of both receptor expression and signaling // J. Immunol. - 1999. - V. 162. - P. 3840 - 3850.
410. Radev A.J. Somatotype and proportionality of body development in men // Докл. Болгар. АН. - 1985. - V. 38, №8. - P. 1101 - 1104.
411. Rahman I., Biswas S.K., Kode A. Oxidant and antioxidant balance in the airways and airway diseases // Eur. J. Pharmacol. - 2006. - V. 533, №1-3. - P. 222 - 239.
412. Rahman I. Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms // Cell Biochem. Biophys. - 2005. - V. 43, №1. - P. 167. - 188.
413. Rainero I., Grimaldi L.M.E., Salani G. et al. Association between the tumor necrosis factor-alpha -308 G/A gene polymorphism and migraine // Neurology. - 2004. - V. 62. - P. 141 - 143.
414. Reihsaus E., Innis M., MacIntyre N., Liggett S.B. Mutations in the gene encoding for the beta2-adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. - 1993. - V. 8, №3. - P. 334 - 339.
415. Ricci M., Matucci A., Rossi O. Pathogenetic mechanisms and genetic aspects of bronchial asthma // ACI Int. - 1997. - V. 9, №5. - P. 141 - 148.
416. Ricciardolo F.L., Sterk P. J., Gaston B., Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system // Physiol. Rev. - 2004. V. 84, №3. - P. 731 - 765.
417. Rivera M., Ravnrez M., Pivas C. Anthropometric and physiologic profile of Puerto Rican athletes female softball // P.R. Health Sei. J. - 1994. - V. 13, №4. - P. 255 - 260.

418. Robinson D.S., Hamid Q., Ying S. et al. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma // N. Engl. J. Med. - 1992. - V. 326. - P. 298 - 304.
419. Robinson D.S. The role of the mast cell in asthma: induction of airway hyperresponsiveness by interaction with smooth muscle? // J. Allergy Clin. Immunol. - 2004. - V. 114, №1. - P.58 - 65.
420. Rosenwasser L.J., Klemm D.J., Dresback J.K. et al. Promoter polymorphisms in the chromosome 5 gene cluster in asthma and atopy // Clin. Exp. Allergy. - 1995. -V. 25. - P.74 - 78.
421. Rosenwasser L.J., Klemm D.J., Klemm J.M. et al. Association of asthmatic steroid intensity with an *IL-4* gene promoter polymorphism // J. Allergy Clin. Immunol. - 2001. - V. 107. - P. 235.
422. Rossi D., Zlotnic A. The biology of chemokines and their receptors // Ann. Rev. Immunol. - 2000. - V. 18. - P. 217 - 242.
423. Ruuls S.R., Sedgwick J.D. Unlinking tumor necrosis factor biology from the major histocompatibility complex: lessons from human genetics and animal models // Am. J. Hum. Genet. - 1999. - V. 65. - P. 294 - 301.
424. Sakao S., Tatsumi K., Igari H. et al. Association of tumor necrosis factor alpha gene promoter polymorphism with the presence of chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2001. - V. 163. - P. 420 - 422.
425. Sandford A.J., Chagani T., Zhu S. Polymorphisms in the *IL4*, *IL4RA* and *FCER1B* genes and asthma severity // J. Allergy Clin. Immunol. -2000. - V. 106. - P.135 - 140.
426. Sandford A.J., Shirakawa T., Moffatt M.F. et al. Localization of atopy and beta subunit of high-affinity IgE receptor (*FcεRI*) on chromosome 11q // Lancet. -1993. - V. 341. - P. 332 - 334.
427. Sandford A., Weir T. D., Pare P. The genetics of asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1996. - V. 153. - P. 1749 - 1765.
428. Sandford A.J., Weir T.D., Pare P.D. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. - 1997. - V. 10. - P. 1380 - 1391.
- 429.

430. Samilchuk E.I., Chuchlin A.G. Missense mutation of alpha1-antichymotrypsin gene and chronic lung disease // *Lancet*. - 1993. - V. 342. - P. 624.
431. Samson M., Labbe O., Mollereau C. et al. Molecular cloning and functional expression of a new human CC-chemokine receptor gene // *Biochemistry*. - 1996. - V. 35, №11. - P. 3362 - 3367.
432. Schirnhofner L., Lamprecht B., Vollmer W.M. et al. COPD prevalence in Salzburg, Austria. Results from the burden of obstructive lung disease (BOLD) study // *Chest*. 2007. - V. 131, №1. - P. 29 - 36.
433. 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. - V. 16, №2. - P.228 - 230.
434. Sefton L., Kelsey G., Kearney P. A physical map of the human PI and AACT genes // *Genomics*. - 1990. - V. 7. - P. 382 - 388.
435. Senn O., Russi E.W., Imboden M. Alpha 1 – Antitrypsin deficiency and lung disease: risk modification by occupational and environmental inhalants // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2000. – V. 161, №1. – P. 81 – 84.
436. de Serres F.J. Worldwide racial and ethnic distribution of alpha 1 – antitrypsin deficiency: summary of an analysis of published genetic epidemiologic surveys // *Chest*. - 2002. - V. 122. - P. 1818 – 1829.
437. Shaheen S.O., Aaby P., Hall A.J. et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau // *Lancet*. - 1996. - V. 347, №9018. - P. 541 - 545.
438. Sheldon W.H., Stevens S.S., Tucker W.B. The varieties of human physique. - New York: Harper & Brothers, 1940. - 184 p.
439. Shin H.D., Park B.L., Kim L.H. et al. Association of tumor necrosis factor polymorphisms with asthma and serum total IgE // *Hum. Mol. Genet*. - 2004. - №2. - P. 699 - 707.
440. Sigurs N., Bjarnason R., Sigurbergsson F., Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important

- risk factor for asthma and allergy at age 7 // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. - 2000. - V. 161, №5. - P. 1501 - 1507.
441. Silverman E.K., Palmer L.J., Mosley J.D. et al. Genome-wide linkage analysis of quantitative spirometric phenotypes in severe early-onset chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Hum. Genet*. - 2002. - V. 70, №5. - P. 1229 - 1239.
442. Simpson B.M., Custovic A., Simpson A. et al. NAC Manchester Asthma and Allergy Study (NACMAAS): Risk factors for asthma and allergic disorders in adults // *Clin. Exp. Allergy*. - 2001. - V. 31. - P 391 - 399.
443. Sporik R., Holgate S.T., TAE Platts-Mills, Cogswell J.J. Exposure to house-dust mite allergen (Der p1) and the development of asthma in childhood // *N. Engl. J. Med*. - 1990. - V. 323. - P. 502 – 507.
444. Srivastava P., Helms P.J., Stevart D. et al. Association of CCR5del32 with reduced risk of childhood but not adult asthma // *Thorax*. - 2003. - V. 58. - P. 222 - 226.
445. Stein R.T., Sherrill D., Morgan W.J. et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years // *Lancet*. - 1999. - V. 354, № 9178. - P. 541 - 545.
446. Sherman C.B. Late-onset asthma: making the diagnosis, choosing drug therapy // *Geriatrics*. - 1995. - V. 50, №12. - P. 24 - 26.
447. Shore S.A., Fredberg J.J. Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – V. 115, № 5. – P. 925 - 927.
448. Sibbald B. Familial inheritance of asthma and allergy // Ed A.B. Kay. Allergy and allergic diseases. - Oxford: Blackwell Sci., 1997. - P. 1177 - 1186.
449. Similowski T., Agusti A.G., MacNee W., Schonhofer B. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD // *Eur. Respir. J*. - 2006. - V. 27, №2. - P. 390 - 396.

450. Smith C.A., Harrison D.J. Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema // *Lancet*. - 1997. - V. 350, №9078. - P. 630 - 633.
451. Smith C.A., Farrah T., Goodwin R.G. The TNF receptor superfamily of cellular and viral proteins: activation, costimulation and death // *Cell*. - 1994. - V. 76. - P. 959 - 962.
452. Smith R.A., Baglioni C. The active form of tumor necrosis factor is a trimer // *J. Biol. Chem.* - 1987. - V. 262. - P. 6951 - 6954.
453. Stelmach I. IL-10 serum levels in children with moderate asthma // *Pneumonol. Alergol. Pol.* - 1996. - V. 64, №7-8. - P. 450 - 454.
454. Stirling R. G., Chung K.F. Severe asthma: definition and mechanisms // *Allergy*. - 2001. - V. 56. - P. 825 - 840.
455. Stoller JK., Aboussouan L.S. Alpha1-antitrypsin deficiency // *Lancet*. - 2005. - V. 365, №9478. - P. 2225 - 2236.
456. Strachan D.P. Hay fever, hygiene, and household size // *Br. Med. J.* - 1989. - V. 299, №6710. - P. 1259 - 1260.
457. Szalai C., Fust G., Duba J. et al. Association of polymorphisms and allelic combinations in the tumour necrosis factor-alpha-complement MHC region with coronary artery disease // *J. Med. Genet.* - 2002. - V. 39. - P. 46 - 51.
458. Talati M., Meyrick B., Peebles R.S. et al. Oxidant stress modulates murine allergic airway responses // *Free Rad. Biol. Med.* - 2006. - V. 40, №7. - P. 1210 - 1219.
459. Tangir J., Bonafe N., Gilmore-Hebert M. et al. SGK1, a potential regulator of *c-fms* related breast cancer aggressiveness // *Clin. Exp. Metastasis*. - 2004. - V. 21, №6. - P. 477 - 483.
460. Tarjan E., Magyar P., Vaczi Z. et al. Longitudinal lung functions study in heterozygous PiMZ phenotype subjects // *Eur. Respir. J.* - 1994. - V. 7. - P. 2199 - 2204.
461. Tattersfield A.E., Knox A.J., Britton J.R., Hall I.P. Asthma // *Lancet*. - 2002. - V. 360, №9342. - P. 1313 - 1322.
462. Thomson N.C., Chaudhuri R., Livingston E. Asthma and cigarette smoking // *Eur. Respir. J.* - 2004. - V. 24, №5. - P. 822 - 833.

463. Tumkaya M., Atis S., Ozge C. et al. Relationship between airway colonization, inflammation and exacerbation frequency in COPD // *Respir. Med.* - 2007. - V. 101. - P. 729 - 737.
464. Vark G.N., Schaafsma W. Introduction on the relationship between physical anthropology and multivariate analysis // *Hum. Ecol.* - 1990. - V. 5, №5, P. 405 - 407.
465. Venables K.M., Chan-Yeung M. Occupational asthma // *Lancet*. - 1997. - V. 349, №9063. - P. 1465 - 1469.
466. Vidigal P., Germer J., Zein N. In is the interleukin-10, Polymorphism *TFN-α* and transforming growth factor-beta 1 genes in chronic hepatitis C patients treated with interferon and ribavirin? // *J. Hepatol.* - 2002. - V. 36, №2. - P. 271 - 277.
467. Walter K., Gottlieb D.J., Connor G.T.O. Environmental and genetic risk factor and gene-environment interactions in the pathogenesis of chronic obstructive lung disease // *Environ. Health Perspect.* - 2000. - V. 108, №4. - P. 733 - 742.
468. Wang L., McParland B.E., Pare P.D. The functional consequences of structural changes in the airways: implications for airway hyperresponsiveness in asthma // *Chest*. - 2003. - V. 123, Suppl. №3. - P. 356S - 362S.
469. Warzocha K., Ribeiro P., Jacques B. et al. Genetic polymorphisms in the tumor necrosis factor locus influence non-hodgkin's lymphoma outcome // *Blood*. - 1998. - V. 91, №10. - P. 3574 - 3581.
470. Waterer G., Quasney M., Cantor R., Wunderink R. Septic shock and respiratory failure in community-acquired pneumonia have different TNF α polymorphism associations // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2001. - V. 163, №7. - P. 1599 - 1604.
471. Wedzicha J.A. Exacerbation: etiology and pathophysiologic mechanisms // *Chest*. - 2002. - V. 121(Suppl.5). - P. 136S - 141S.
472. Wenzel S. Mechanisms of severe asthma // *Clin. Exp. Allergy*. - 2003. - V. 33. - P. 1622 - 1628.

473. What constitutes an adverse health effect of air pollution? Official statement of the American Thoracic Society // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2000. - V. 161, №2(Pt.1). - P. 665 - 673.
474. Witte J.S., Palmer L.J., O'Connor R.D. et al. Relation between tumour necrosis factor polymorphism *TNF-alpha-308* and risk of asthma // *Eur. J. Hum. Genet.* - 2002. - V. 10. - P. 82 - 85.
475. Wiesch D.G., Meyers D.A., Bleecker E.R. Genetics of asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 1999. - V. 104. - P. 895 - 901.
476. Wills-Karp M., Santeliz J., Karp C.L. The germless theory of allergy disease: revisiting the hygiene hypothesis // *Nature Rev. Immunol.* - 2001. - V. 1. - P. 69 - 75.
477. Wilson A.G., Symons J.A., McDowell T.L. et al. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation // *Proc. Natl. Acad. Sci. US.* - 1997. - V. 94. - P. 3195 - 3199.
478. Wilson A.G., de Vries N., Pociot F. et al. An allelic polymorphism within the human tumor necrosis factor alpha promoter region is strongly associated with HLA A1, B8, and DR3 alleles // *J. Exp. Med.* - 1993. - V. 177. - P. 557.
479. Wjst M., Fischer G., Immervoll T. et al. A genome-wide search for linkage to asthma. German Asthma Genetics Group // *Genomics.* - 1999. - V. 58. - P. 1 - 8.
480. Wong W., Kossodo S., Kochevar I. Influence of cytokines on matrix metalloproteinases produced by fibroblasts cultured in monolayer and collagen gels // *J. Formos Med. Assoc.* - 2001. - V. 100, №6. - P. 377 - 382.
481. Woolcock A.J., Bastiampillai S.A. The burden of asthma in Australia // *Med. J. Australia* 2001. - V. 175. - P. 41 - 145.
482. Wouters E.F., Creutzberg E.C., Schols A.M. Systemic effects in COPD // *Chest.* - 2002. - V. 121, Suppl. 5. - P. 127S - 130S.
483. Wu L., Chau J., Young R.P. et al. Transforming growth factor-beta 1 genotype and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax.* - 2004. - V. 59, №2. - P. 126 - 129.
484. Xu B., Pekkanen J., Laitinen J. et al. Body build from birth to adulthood and risk of asthma // *Eur. J. Publ. Health.* - 2002. - V. 12. - P. 166 - 170.
485. Xu J., Levitt R.C., Panhuysen C.I.M., Postma D.S. Evidence for two unlinked loci regulating total serum IgE levels // *Am. J. Hum. Genet.* - 1995. - V. 57. - P. 425 - 430.
486. Yamamoto C., Yoneda T., Yoshikawa M., Fu A. et al. Airway inflammation in COPD assessed by sputum levels of interleukin-8 // *Chest.* - 1997. - V. 112. - P. 505 - 510.
487. Yandava C.N., Pillari A., Lily C.M. et al. An association of interleukin-4? Receptor gene mutation and asthma and atopy // *Am. J. Hum. Genet.* - 1998. - V. 63, Suppl. P. A346.
488. Yang D.H., Huang W., Cui J. et al. The relationship between point mutation and abnormal expression of *c-fms* oncogene in hepatocellular carcinoma // *Hepatobiliar. Pancreat. Dis. Int.* - 2004. - V. 3, №1. - P. 86 - 9.
489. Yudin N.S., Robinson D.S., Meng Q. et al. Enhanced expression of eotaxin and CCR3 mRNA and protein in atopic asthma: association with airway hyperresponsiveness and predominant co-localization of eotaxin mRNA to bronchial epithelial and endothelial cells // *Eur. J. Immunol.* - 1997. - V. 27. - P. 3507 - 3516.
490. Yudin N.S., Vinogradov S.V., Potapova T.A. et al. Distribution of *CCR5-delta32* gene deletion across the Russian part of Eurasia // *Hum. Genet.* - 1998. - V. 102, №6. - P. 695 - 698.
491. Zhang M., Tracey K.J. Tumor necrosis factor // Ed. A. Thopson *The cytokine handbook*. 3rd. - San Diego Acad. Press, 1998. - P. 517 - 548.
492. van Zee K.J., Kohno T., Fisher E. et al. Tumor necrosis factor soluble receptors circulate during experimental and clinical inflammation and can protect against excessive tumor necrosis factor alpha in vitro // *Proc. Natl. Acad. USA.* - 1992. - V. 89. - P. 4845 - 4849.

Типография КрасГМУ
Подписано в печать 26.10.10. Заказ № 1240
Тираж 100 экз.
660022, г.Красноярск, ул.П.Железняка, 1