

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ГБОУ ВПО КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. ПРОФ. В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО

**На правах рукописи**

РАЗВODOVСКАЯ АНАСТАСИЯ ВЛАДИМИРОВНА

**ПОЛИМОРФИЗМЫ НЕКОТОРЫХ ГЕНОВ  
ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ**

14.01.25 – пульмонология

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

С. Ю. Никулина;

доктор медицинских наук, доцент

И.И. Черкашина

Красноярск 2015

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b>	5
<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	8
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b>	15
1.1. Молекулярно-генетические механизмы развития бронхиальной астмы	15
1.2. Роль некоторых генов в развитии бронхиальной астмы	20
1.2.1. Полиморфизм <i>rs1804470</i> гена трансформирующего фактора роста бета-1 ( <i>TGF-β1</i> )	20
1.2.2. Полиморфизм <i>rs231775</i> гена цитотоксического Т-лимфоцит - связанного иммуноглобулина 4 ( <i>CTLA4</i> )	24
1.2.3. Полиморфизм <i>rs1828591</i> белкового гена регуляции тканей ( <i>HNIP</i> )	29
1.2.4. Полиморфизм <i>rs4129267</i> гена рецептора интерлейкина 6 ( <i>IL6R</i> )	32
1.2.5. Полиморфизм <i>rs1051730</i> гена никотинового рецептора 3 ( <i>CHRNA3</i> )	35
1.2.6. Полиморфизм <i>rs1799895</i> гена внеклеточной супероксиддисмутазы ( <i>SOD3</i> )	39
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	44
2.1. Характеристика исследуемых групп	44
2.2. Методы исследования	48
2.2.1. Клинико-anamнестические методы исследования	48
2.2.2. Оценка уровня контроля с помощью АСQ-5 (тест для контроля бронхиальной астмы)	50
2.2.3. Аллергологическое обследование	51

2.2.4. Исследование функции внешнего дыхания	51
2.2.5. Лабораторные и инструментальные методы исследования	52
2.2.6. Молекулярно-генетические методы исследования	53
2.2.7. Методы статистического анализа данных	57
<b>ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ</b>	61
<b>ГЛАВА 4. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ КАНДИДАТНЫХ ГЕНОВ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ЛИЦ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ</b>	72
4.1. Полиморфизм <i>rs1804470</i> гена трансформирующего фактора роста бета-1 ( <i>TGF-β1</i> ) у больных бронхиальной астмой и лиц контрольной группы	72
4.2. Полиморфизм <i>rs231775</i> гена цитотоксического Т-лимфоцит - связанного иммуноглобулина 4 ( <i>CTLA4</i> ) у больных бронхиальной астмой и лиц контрольной группы.	88
4.3. Полиморфизм <i>rs1828591</i> белкового гена регуляции тканей ( <i>HNIP</i> ) у больных бронхиальной астмой и лиц контрольной группы	104
4.4. Полиморфизм <i>rs4129267</i> гена рецептора интерлейкина 6 ( <i>IL6R</i> ) у больных бронхиальной астмой и лиц контрольной группы	117
4.5. Полиморфизм <i>rs1051730</i> гена никотинового рецептора 3 ( <i>CHRNA3</i> ) у больных бронхиальной астмой и лиц контрольной группы	132
4.6. Полиморфизм <i>rs1799895</i> гена внеклеточной супероксиддисмутазы ( <i>SOD3</i> ) у больных бронхиальной астмой и лиц контрольной группы	144
<b>ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ</b>	148
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>	
<b>ВЫВОДЫ</b>	160

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

161

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

162

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АБА	-	аллергическая бронхиальная астма
АЗ	-	аллергические заболевания
АОС	-	антиоксидантная система человека
АПСЗ	-	аутоиммунный полигландулярный синдром типа 3
БА	-	бронхиальная астма
БГР	-	бронхиальная гиперреактивность
БО	-	бронхиальная обструкция
ГБ	-	гипертоническая болезнь
ДИ	-	доверительный интервал
ДНК	-	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДН	-	дыхательная недостаточность
ДОА	-	деформирующий остеоартроз
ДТЗ	-	диффузно-токсический зоб
ЖЕЛ	-	жизненная емкость легких
ИБС	-	ишемическая болезнь сердца
ИМ	-	инфаркт миокарда
ИМТ	-	индекс массы тела
кДа	-	килодальтон
ККБ	-	краевая клиническая больница
КМС	-	костно-мышечная система

МФЗ	-	мультифакториальное заболевание
НАБА	-	неаллергическая бронхиальная астма
ОАК	-	общий анализ крови
ОАМ	-	общий анализ мочи
ОНП	-	однонуклеотидный полиморфизм
ОШ	-	отношение шансов
ОФВ <sub>1</sub>	-	объем форсированного выдоха за первую секунду
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	-	индекс Генслера
ПЦР	-	полимеразная цепная реакция
РА	-	ревматоидный артрит
РМЖ	-	рак молочной железы
РНК	-	рибонуклеиновая кислота
РС	-	рассеянный склероз
РФ	-	Российская Федерация
СПГ	-	спирография
ФВД	-	функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ	-	форсированная жизненная емкость легких
ФЛГ	-	флюорография
ХОБЛ	-	хроническая обструктивная болезнь легких
ХЛС	-	хроническое легочное сердце
ЧДД	-	число дыхательных движений

ЧСС	-	частота сердечных сокращений
ЭКГ	-	электрокардиограмма
ЯБлДПК	-	язвенная болезнь луковицы двенадцатиперстной кишки
ADRA2B	-	ген $\alpha 2\beta$ -адренорецептора
CD14	-	мембранный гликозилфосфатидилинозитол-связанный белок
CHRNA3	-	ген никотинового рецептора 3
CTLA4	-	ген цитотоксический Т-лимфоцит – связанный иммуноглобулин 4
FcεR1	-	Fc-эпсилон рецептор 1 типа
FDA	-	Food and drug administration
HNIP	-	белковый ген регуляции тканей
IgE	-	иммуноглобулин E
IL	-	интерлейкин
IL6R	-	ген рецептор интерлейкина 6
p53	-	транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл
SOD3	-	ген внеклеточной супероксиддисмутазы
SNP	-	single nucleotide polymorphism
TGFβ1	-	ген трансформирующего фактора роста бета - 1
TLR	-	толл-подобный рецептор
TNF-α	-	фактор некроза опухоли - альфа

## ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) в настоящее время является одним из наиболее часто встречаемых бронхолегочных заболеваний, при котором заболеваемость и смертность продолжают расти [10, 16, 29, 64, 67, 102, 112, 113, 114, 116, 122, 138, 142, 173, 189, 194, 212, 215, 216, 233, 255]. Эпидемиологические исследования последних лет подтверждают высокую распространенность БА, которая варьирует в среднем от 5 до 10% [1, 6, 32, 51, 73, 117, 135, 152, 165, 217].

Эти факты определяют пристальное внимание исследователей к проблеме профилактики БА, установления значимости различных факторов в развитии этого заболевания [47].

Наряду с общепризнанными факторами риска БА такими, как воздействие различных аллергенов, курения и профессиональных вредностей, продолжается поиск новых причин, способствующих возникновению заболевания [130, 179, 234].

В последние годы активно обсуждается проблема генетической предрасположенности к развитию БА. В результате многочисленных исследований было выяснено, что предполагаемый общий генетический вклад в развитие БА составляет 50-60% [67, 89, 145, 164, 166, 171, 184, 185, 211, 223, 224, 230, 238].

Современные данные о патогенетических механизмах БА рассматривают полиморфизмы генов, в качестве внутренних факторов риска, контролирующих иммунное распознавание и иммунорегуляцию, кодирующих медиаторы воспаления, различные белки и процессы, связанные с параметрами легочной функции, ремоделированием дыхательных путей, бронхиальной гиперреактивностью и др. Причем количество изученных генетических предикторов постоянно возрастает [67, 69, 87], что дает право говорить о генетическом полиморфизме БА. Тем не менее, до полного понимания генетических основ БА достаточно далеко [49]. Остается неясным, какие гены и



их сочетание способствуют развитию БА, в том числе в различных этнических группах [25].

В последние годы внимание исследователей обращено на ассоциацию БА с однонуклеотидными полиморфизмами (ОНП) генов: *rs1804470* трансформирующего фактора роста бета-1 (*TGF-β1*), *rs231775* цитотоксического Т-лимфоцит - связанного иммуноглобулина 4 (*CTLA4*), *rs4129267* рецептора интерлейкина 6 (*IL6R*), *rs1051730* никотинового рецептора 3 (*CHRNA3*). Полиморфизмы этих генов воспроизведены на популяции жителей Азии [167, 219, 253, 257]. Литературные данные об ассоциации БА с такими генами, как: *rs1828591* белкового гена регуляции тканей (*HNIP*), *rs1799895* гена внеклеточной супероксиддисмутазы (*SOD3*) полностью отсутствуют. Поэтому представляется актуальным изучение влияния полиморфизмов генов *TGF-β1*, *CTLA4*, *HNIP*, *IL6R*, *CHRNA3*, *SOD3* на развитие БА, что позволит проводить раннюю диагностику, даст возможность формировать группы риска развития БА, оптимизировать первичную профилактику, а в дальнейшем, возможно, и терапию данного заболевания.

## **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Изучить влияние полиморфизмов генов *TGF-β1*, *CTLA4*, *HNIP*, *IL6R*, *CHRNA3*, *SOD3* на развитие БА для осуществления генетического прогноза и оптимизации первичной профилактики данной патологии.

## ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Оценить половозрастные, клинические и функциональные характеристики у больных аллергической и неаллергической бронхиальной астмой.
2. Определить вклад полиморфизмов генов (*rs1804470* гена трансформирующего фактора роста бета-1 (*TGF-β1*); *rs231775* гена цитотоксического Т-лимфоцит - связанного иммуноглобулина 4 (*CTLA4*); *rs1828591* белкового гена регуляции тканей (*HHIP*); *rs4129267* гена рецептора интерлейкина 6 (*IL6R*); *rs1051730* гена никотинового рецептора 3 (*CHRNA3*); *rs1799895* гена внеклеточной супероксиддисмутазы (*SOD3*)) в развитие аллергической БА.
3. Исследовать участие полиморфизмов генов (*rs1804470* гена трансформирующего фактора роста бета-1 (*TGF-β1*); *rs231775* гена цитотоксического Т-лимфоцит - связанного иммуноглобулина 4 (*CTLA4*); *rs1828591* белкового гена регуляции тканей (*HHIP*); *rs4129267* гена рецептора интерлейкина 6 (*IL6R*); *rs1051730* гена никотинового рецептора 3 (*CHRNA3*); *rs1799895* гена внеклеточной супероксиддисмутазы (*SOD3*)) в развитии неаллергической БА.

## НАУЧНАЯ НОВИЗНА РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате выполнения данной работы, впервые у больных БА жителей г. Красноярска изучена частота встречаемости генотипов и аллелей ряда генов (трансформирующего фактора роста бета-1 (*rs1800470 TGF-β1*), цитотоксического Т-лимфоцит – связанного иммуноглобулина 4 (*rs231775 CTLA4*), рецептора интерлейкина 6 (*rs4129267 IL6R*) и никотинового рецептора 3 (*rs1051730 CHRNA3*)) и определены ассоциации с риском развития БА.

Впервые установлено, что носительство аллеля А *rs1800470* гена *TGF-β1* в гомозиготном (АА) и гетерозиготном (АG) вариантах является предиктором развития неаллергической БА, а гомозиготный генотип GG и носительство

аллеля G *rs1800470* гена *TGF-β1* играют протективную роль в отношении неаллергической БА.

Впервые показано, что гомозиготный генотип GG и носительство аллеля G *rs231775* гена *CTLA4* является фактором риска развития аллергической БА, а носительство аллеля A в гомозиготном (AA) и гетерозиготном (AG) вариантах *rs231775* гена *CTLA4* играет протективную роль в отношении данного заболевания.

Наличие аллеля C полиморфизма *rs4129267* гена *IL6R* является предиктором развития неаллергической БА независимо от пола. Аллель T *rs4129267* гена *IL6R* выполняет протективную роль в отношении БА независимо от пола.

## **ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ**

Полиморфизмы генов трансформирующего фактора роста бета-1 (*rs1800470 TGF-β1*), цитотоксического Т-лимфоцит - связанного иммуноглобулина 4 (*rs231775 CTLA4*) и рецептора интерлейкина 6 (*rs4129267 IL6R*) являются генетическими предикторами развития БА и определяют риск развития данного заболевания.

Определение данных полиморфизмов генов, позволит формировать группы риска лиц, угрожаемых по развитию БА, и совершенствовать меры первичной профилактики среди них.

## **ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИКУ**

Результаты исследования апробированы и внедрены в лечебно-диагностическую практику специализированного пульмонологического отделения КГБУЗ «КМКБ№20 им. И. С. Берзона» г. Красноярск, приемно-диагностического отделения КГБУЗ «КМКБ№4» г. Красноярск.

Теоретические и практические положения, изложенные в диссертации, используются в учебном процессе при подготовке студентов на кафедре внутренних болезней №1 КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

## **ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ**

1. Генетическими предикторами развития аллергической БА являются: гомозиготный генотип GG по редкому аллелю и аллель G гена цитотоксического Т-лимфоцит – связанного иммуноглобулина 4 (*rs231775 CTLA4*).
2. Гомозиготный генотип AA по распространенному аллелю и аллель A гена трансформирующего фактора роста бета-1 (*rs1800470 TGF-β1*) и аллель C гена рецептора интерлейкина 6 (*rs4129267 IL6R*) являются генетическими факторами риска развития неаллергической БА.
3. Протективное влияние в формировании предрасположенности к развитию аллергической БА оказывает аллель A в гомозиготном и гетерозиготном вариантах гена цитотоксического Т-лимфоцит – связанного иммуноглобулина 4 (*rs231775 CTLA4*).
4. Гомозиготный генотип GG и аллель G гена трансформирующего фактора роста бета-1 (*rs1800470 TGF-β1*), аллель T гена рецептора интерлейкина-6 (*rs4129267 IL6R*) выполняют протективную функцию в отношении риска развития неаллергической БА.

## **ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА**

Диссертация является самостоятельным научным трудом, выполненным на базе кафедры внутренних болезней №1 Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого и лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины» (г. Новосибирск).

Автор лично принимал участие во всех этапах выполнения работы: осуществлялось обследование больных БА и оценка их клинического состояния, постановка диагноза, проведение клинико-инструментальной и молекулярно-генетической диагностики. Автором проведен поиск и анализ литературы по теме диссертации, статистическая обработка результатов, анализ полученного материала, написание публикаций и диссертации.

## **АПРОБАЦИЯ ОСНОВНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ РАБОТЫ**

Основные положения исследования доложены и обсуждены на краевой конференции «Актуальные вопросы пульмонологии, аллергологии, иммунологии» (Красноярск, 2015 г.), а также на заседании проблемной комиссии по терапии ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации».

## **ПУБЛИКАЦИИ**

Опубликованы по теме диссертации 4 работы в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК РФ, и 1 методические рекомендации.

## **СТРУКТУРА И ОБЪЕМ РАБОТЫ**

Материал диссертации изложен на 190 страницах, иллюстрирован 9 рисунками и 72 таблицами. Работа состоит из введения, глав: обзор литературы; материалы и методы исследования; результатов исследования: клинико-функциональная характеристика больных бронхиальной астмой; генетический полиморфизм кандидатных генов у больных бронхиальной астмой и лиц контрольной группы; а также заключения; выводов; практических рекомендаций; списка литературы. Библиографический указатель включает 269 источников: 85 отечественных и 184 зарубежных.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Молекулярно-генетические механизмы развития бронхиальной астмы

Развитие молекулярно-генетических методов и технологий в последние десятилетия позволило картировать гены многочисленных наследственных болезней и идентифицировать мутации этих генов, появление которых приводит к нарушению функционирования кодируемого геном белка и формированию патологии. Эти значения сейчас с успехом применяются на практике с целью ДНК – диагностики наследственных заболеваний, а в последнее время и с целью определения относительного риска подверженности индивидов к мультифакториальным заболеваниям (МФЗ) [11, 20, 23, 27, 208, 251].

Ранняя оценка индивидуального генетического риска с учетом популяционных особенностей индивида очень важна для дальнейшей разработки дифференцированного подхода к профилактике и лечению патологии. Первичная профилактика, улучшение качества ранней диагностики и своевременного начала терапии позволят предупредить прогрессирование заболевания, что в свою очередь влияет на снижение количества инвалидизированных людей, а в популяции - на снижение смертности от патологии [13, 14, 41, 239].

В построении большинства функциональных систем организма участвует множество генов. Часть генов кодирует структурные или функциональные белки, другие обеспечивают регуляцию активности этих генов. И все они объединены в единое целое сетью механизмов прямой и обратной связи. Совокупность генов, объединенных в единые метаболические пути, связанные с развитием определенного заболевания, получило название «генных сетей» [22]. Составление генной сети для каждого метаболического пути, идентификация в нем главных генов и генов-модификаторов является предметом изучения молекулярной генетики [22, 30, 62, 63, 125, 126, 127, 140, 222, 240, 246].

В геном человека входят гены, индуцирующие болезнь, ее фенотип и особенно признаки (trait) тяжело протекающих форм заболевания; гены, контролирующие ответ на проводимое лечение и вступающие в интерреакцию при воздействии на организм человека определенных факторов внешней среды [22, 132, 170, 178, 208, 214, 259, 263].

На сегодняшний день методы исследования, применяемые в молекулярной генетике, позволяют определить локализацию и описать полиморфизм конкретных генов, которые отвечают за формирование предрасположенности к МФЗ, в том числе к БА [210]. Генетические механизмы развития БА в последние годы стали областью активных международных исследований [82, 119, 120].

Современные представления о природе МФЗ, к которым относится и БА, предполагают, что совокупность эффектов многих генов, обуславливающих предрасположенность к заболеванию, формирует (на уровне белковых продуктов) неповторимую биохимическую индивидуальность человека. В зависимости от ее содержания формируется либо низкая, либо высокая степень предрасположенности, которая в случае действия разрешающих факторов среды реализуется в патологический фенотип, то есть развивается заболевание. Таким образом, для понимания наследственных основ БА необходимо установить неблагоприятные сочетания конкретных полиморфных вариантов генов подверженности, приводящие к развитию патологии [106, 199, 203].

Наследственная природа БА доказана многочисленными исследованиями [92, 108, 227]. Так, в 1960-70 годах был проведен ряд семейных, близнецовых, эпидемиологических работ, которые подтвердили наследственный компонент БА. В частности, если один из родителей страдает БА, то риск развития этой патологии у ребенка в 3 раза выше по сравнению со здоровыми семьями и в 6 раз выше, если страдают оба родителя [18, 172, 220]. В результате семейных исследований было выяснено, что предполагаемый общий генетический вклад в астму составляет 50-60% [67].



Как зарубежные, так и отечественные авторы, продемонстрировали ряд исследований, показывающих участие генетической составляющей в формировании БА [34, 36, 46, 54, 75, 92, 108, 210, 220, 227].

В последующем, в 1980-х, и, особенно, в 1990-х годах было проведено множество углубленных исследований с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР), с целью изучения генов-кандидатов [118, 146]. При изучении генов-кандидатов избирают ген, чей продукт вовлечен в патогенез заболевания, и изучают сцепление его различных вариантов (аллелей) с фенотипом заболевания [12]. С помощью «кандидатного» подхода были идентифицированы несколько десятков генов, для которых получены воспроизводимые результаты, свидетельствующие об их участии в патогенезе БА, формировании ассоциированных с ней фенотипов или влиянии на эффективность терапии [267]. В результате этих исследований были верифицированы следующие кандидатные участки: 1p31, 2q31, 3p24.2-22, 4q35, 5p12, 5q23-33, 6p21.3-23, 7p14-15, 1q, 11p13, 11q13, 11q15, 12q13-14, 13q31, 14q, 17p 11.1-11.2, 17q12-21, 19q13, 21q21 [20]. Полученные данные позволили сделать вывод о генетической и средовой гетерогенности БА. В различных этнических группах, подверженных различным средовым влияниям, оказались различные участки сцепления.

Приоритетным явилось исследование вклада в заболевание конкретных генов. Был выбран для исследования ряд генов из кандидатных участков хромосом, чьи продукты задействованы в патогенезе БА. Кроме того, было исследовано большое число полиморфных вариантов кандидатных генов (ОНП - встречается в пределах кодирующих последовательностей генов, в некодирующих участках или в участках между генами и представляет собой варианты одного и того же гена, отличающиеся на один нуклеотид, что приводит к отличию в экспрессии гена) [20, 49, 50, 67].

Практически во всех исследованиях изучалась взаимосвязь генов не с самой БА, а с различными патогенетическими фенотипами, такими как эозинофилия крови, уровень IgE, положительные кожные пробы на аллергены, БГР, то есть, рассматривалось сцепление генов с атопией - наследственной

предрасположенностью к повышенному IgE-опосредованному ответу [119, 174, 175, 183, 198, 218, 268].

Последние несколько лет ознаменованы большим прогрессом знаний в области генетической природы БА, стало ясно, что в это заболевание вовлечено множество генов [20, 25, 31, 49, 50, 79, 86, 87, 91, 120, 147, 151, 177, 229].

За последние 10 лет, согласно базе данных HuGENet, проверялось на ассоциацию с БА 1148 генов (HuGENavigator, version 2.0). 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.

Значительное число работ свидетельствует, что в патогенез БА вовлечены различные функционально взаимосвязанные гены, включающие наряду с главными генами, ответственными за начало болезни, гены-модификаторы, эффекты которых во многом определяются внешними факторами [69, 158, 159, 190, 269].

В ряде случаев показано наличие полиморфного варианта конкретного гена, ассоциированного с данным заболеванием, которое не обуславливает напрямую развитие патологии, но способствует ему наряду с генетическими вариантами других генов и факторами внешней среды [106, 129, 155, 199, 201, 203, 243, 245, 248, 254, 265, 267].

По современным представлениям гены БА условно подразделяют на четыре группы: гены врожденного иммунного ответа и иммунорегуляции – данные гены контролируют иммунное распознавание, переключение типов иммунного ответа и иммунорегуляцию (*CD14*, *TLR2*, *TLR4*, *TLR6*, *TLR10*, *TGF- $\beta$*  и др., ассоциированные с признаками атопического воспаления и уровнем IgE); гены, связанные с дифференцировкой и функционированием Т-хелперов 2-го типа (*Th2*) – данные гены ответственны за регуляцию дифференцировки CD4+Т-лимфоцитов хелперов в Th2, таким образом, они осуществляют поляризацию иммунного ответа, которая считается ключевой в развитии аллергического воспаления и БА (ген *IL-4*, *IL-9*, ген  $\beta$  цепи высокоаффинного рецептора *Fc $\epsilon$ R1* и

др.); гены иммунитета слизистых оболочек – данная группа генов предрасположенности к БА и аллергии экспрессируется эпителиальными клетками и работает как промежуточное звено между врожденным и адаптивным иммунитетом (гены ферментов биотрансформации, гены *NO*-синтаз, ген, определяющий свойства  $\beta 2$  - адренорецепторов); гены легочной функции – гены этой группы участвуют в процессах, связанных с параметрами легочной функции, ремоделированием дыхательных путей и бронхиальной гиперреактивностью, а также влияют на тяжесть заболевания (ген *TNF*, *TGF- $\beta$ 1* и др.) [20, 93, 105, 121, 133, 134, 186, 264].

В последние годы поиск генов, связанных с развитием БА сосредоточился на 4-х крупных областях: выработка аллерген-специфических антител класса IgE (атопия); проявление БГР; образование медиаторов воспаления и определение соотношения между Th1 и Th2 – опосредованными типами иммунного ответа [69, 98].

По мере развития программы «геном человека» стало возможным проведение так называемых полногеномных поисков. Использование различных приемов полногеномного скрининга позволило определить регионы различных хромосом, которые содержат гены предрасположенности БА [62, 63, 67]. Известно, что на 10 различных хромосомах имеется 15 локусов, ассоциированных с БА [20].

Также в ведущих исследовательских центрах получила распространение технология биочипов, позволяющих исследовать большое количество генов. На сегодняшний день перспективным является изучение не только генетических и молекулярных, но и эпигенетических факторов (метелирования ключевых генов, анализ активности гистонов, роли микро-РНК) [28, 154, 221, 226, 235].

Благодаря успехам молекулярной генетики значительно расширились знания о генетических основах БА. В то же время, многие гены, имеющие отношение к патогенезу БА, еще недостаточно изучены [38, 39, 52, 53, 59, 202].

Сохраняется большое количество нерешенных вопросов, из которых принципиальное значение имеют: природа генетической предрасположенности,

локализация в геноме человека и признаки, определяющие фенотип БА [47, 106, 139, 141, 144, 148, 168, 204, 207]. Эти данные объясняют сложную мультигенетическую природу БА, когда при проведении исследований на изолированной популяции результаты не могут быть экстраполированы на общую популяцию [31, 160, 175, 176].

Таким образом, несмотря на то, что изучению молекулярно-генетических основ БА посвящено много работ, этот вопрос сохраняет свою актуальность. Анализ зарубежной и отечественной литературы, свидетельствующий о заметных успехах в этой области, указывает на то, что немного удалось идентифицировать генов-кандидатов, включенных в патогенез БА. Исходя из вышеизложенного, работы, направленные на изучение вклада полиморфизма генов в предрасположенность к формированию БА, следует считать одной из важных и актуальных задач клинической медицины.

## 1.2. Роль некоторых генов в генезе бронхиальной астмы

### 1.2.1. Ген трансформирующего фактора роста бета-1 (*rs1800470 TGF-β1*)

Ген трансформирующего фактора роста бета-1 (*TGF-β1*) расположен на 19 хромосоме, содержит 7 экзонов и очень большое количество интронов. Всего в гене *TGF-β1* идентифицировано 5 значимых ОНП [197]. ОНП *rs1800470* располагается на длинном плече 19 хромосомы (19q13.2) [125]. Данные представлены на рисунке 1.

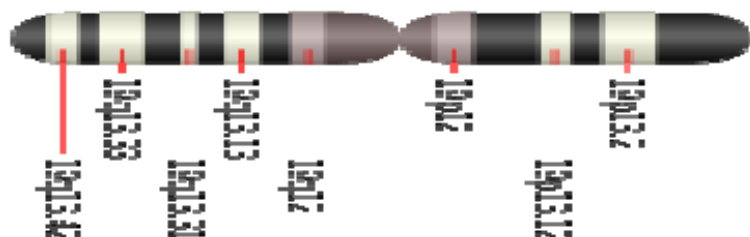



Рис. 1. 19 хромосома человека.

Нуклеотидная последовательность данного гена с местом локализации замены одной аминокислоты на другую представлена в таблице 1.2.1.1. Замена Т на С в положении 918 нуклеотидной последовательности приводит к замене L [Leu] на P [Pro] в положении 10 аминокислотной последовательности CCG ⇒ CTG, P [Pro] на L [Leu].

Таблица 1.2.1.1

	0987654321098765432109876543210987654321098765432109876543210987654321
	AGAACGTСТАССТGGТАССТGCCCTGTGTCCAGCCTGTGTTGGGTGATGCCAGGGAGACATGAGGATCA
	GGAGGAGGGACGAGCTGGTCGGGAGAAGAGGAAAAAACTTTTGAGACTTTTCCGTTGCCGCTGGGAGCC
41355000	GGAGCGCGGGGACCTTTGGCGCAGCTGCCCGCGAGGAGGCAGGACTTGGGGACCCAGACCGCCT
	CCSTTTGCCGCGGGGACGCTTGCTCCCTCCCTGCCCCCTACACGGCGTCCCTCAGGGCCCCCATCCG
	GACCAGCCTCGGGAGTCGCCGACCCGGCCTCCCGCAAAGACTTTTCCCAGACCTCGGGCGACCCCT
	GCACGCCGCTTTCATCCCGGCTGTCTCCTGAGCCCCGCGCATCCTAGACCTTTTCTCCTCAGGAGA
41354930	CGGATCTCTCCTCCGACCTGCCACAGATCCCTATTCAAGACCACCACCTTCTGGTACCAGATCGCGCC
	ATCTAGGTТАТТТCCGTGGGATACTGAGACACCCCGGTCCAAGCTCCCTCCACCACTGCGCCCTTCT
	CCCTGAGGACCTCAGCTTCCCTCGAGGCCCTCTACCTTTTCCGGGAGACCCCGCCCTGCAAGGG
41354860	CGGGCTTCCCACACACAGCCTGTTCGCGCTCTCGGCAGTCCGGGGGGCGCCGCTCCCCATGC
	
41354790	CGCCCTCCGGGCTCGCGTGTCTGCTCCGCTGTCTACCGTGTCTGGCTACTGGTGTGACGCTGGCCG
	P P S G L R L L P L L L P L L W L L V L T P G R
41354720	P P S G L R L L P L L L P L L W L L V L T P G R
	GCCGGCCGCGGGACTATCCACTGTCAAGACTATCGACATGGAGCTGGTGAAGCGGAAGCGCATCGAGGCC
	P A A G L S T C K T I D M E L V K R K R I E A
41354650	P A A G L S T C K T I D M E L V K R K R I E A
41354580	ATCCGCGCCAGATCCTGTCCAAGTGCAGCTCGCCAGCCCGGAGCCAGGGGAGGTGCCGCCCGCCG
41354510	I R G Q I L S K L R L A S P P S Q G E V P P G
41354440	I R G Q I L S K L R L A S P P S Q G E V P P G
41354370	CGCTCCCGAGGCGTCTGCCCTGTACAACAGCACCCGCGACCGGGTGGCCGGGAGAGTGCAGAACC
41354300	P L P E A V L A L Y N S T R D R V A G E S A E P
41354230	P L P E A V L A L Y N S T R D R V A G E S A E P
41354160	GGAGCCCGAGCCTGAGCCGACTACTACGCCAAGGAGGTCAACCCGCTGCTAATGGTGGAAACCCACAAC
41354090	E P E P E A D Y Y A K E V T R V L M V E T H N
41354020	E P E P E A D Y Y A K E V T R V L M V E T H N
41353950	GGTGAGCTCGGAGGGCAGGGGAGCCGGAGGGGGCCCCAGGGGGCGCCGGAGTCCGGGGCCACGGG
41353880	
41353810	
41353740	TAGGAAGTGACTGGCAGAAGAACTGGCTGGAGGAAGAGGACACCCCGGGCAAAGGGAACGTGTGATGG
41353670	TGGGAGGGGGTGTCCGAAAGAGGATGGCACTGAGCCCCCTACCACCCAGGTGTCTGGTCTTGGAGAGGA
41353600	GGAGATAGCGAAGTGGACCGCTTCTAGAGTGCAGACAGAAACATGCGGGGTCTGGGGGCGAGTCCCTTAGA
41353530	GGGAGACAAGCAATAGGGGGAGGGTAGAAGGCTCCCTTCTCCAGGACGCGTGAATGGGGGGGGGGTCCG
41353460	TGGGTGCCAGGTGCAGAGAAGGGAGCCTGGTGTGGGAGAAGCGAAGACCCAGCATTTGGGAAAGGAGA
41353390	GGCCTGGAGAAGTTGACCCAGAGCTTGGGGTCTGAGGTGGAAGATCAAGAAGGACAGAAAAGCT
41353320	AGATGAAGGCAACCCAGAGGGTCCAGGAAAGTGAAGCGGACCCACTTCCAGAGGCTGCCAGGAACAC
41353250	GGTGTGCGGGGTGGGGGAGAGTCTAGAAAAGAGAAAACAGAGGTGCGTGTGATAAATGTGGGGAGAAA
41353180	GGGACGGGAGGTTATTGGAAGGAGGAGCAAGCGGGAGAGGACCGGAGACTCGGGAGGGCCCGGGATG
41353110	CAGAGGTGTCTCCGTGTTTACACAGGGACGTGAGGGACAGAGTGGGGAGCCAGCGGAGGAATCGAGC
	TTCCAGAAGACTAGACTTCTGGGTCTAGGTCATGGGAAGGGCTTTACCAGAGGGGAGACAGGCGTGGGAAAGGT
	GGTGTGAGCGGGAGGAGAGATACCCAGCGCCATCCACGCTGCATTTCCCGCAGGATGCAGGGGAAT
41353040	GGGCTGAGCGGAGTCCAGCCGAGGGGAAGTGTGGTGGGGGTGACTTACAAGACCGAGGTGAGAAA
	ACCAAGCTGGGAGGAGTGAGAAAGCCCACTGGGTGCCACGCGGGGGAGGAGCCTGCGCTTCCACC
	AAGGGCAGGAGAGCCCGCTGCGCTAAACGCTGGCAGTCTGGACCCCAAAGTCCAGTTTCTCTCAGGG
41352970	TGGTGGGGAAACCCAGCGTCCGGCGGCTCATCCCTCCCTTCCCTTTCCTTCCATGCCCGGGCGG
	GAGGCGGGGATCGCTCGCGGAGCCCGGGGCGAGACGGGGCAGGTCTGGTCCCGCCCTCTGGCTGCGGC
	GCCTCCCGCCCTCCTACCCAGCTACGGCGGGGCTCCCACTCAGCCGGCCCGCTCGGCATCCATGCGA
41352900	GGACCCAGGCGTCCCGCTGGTTCCAGAGCCTTGGGGAAGATCCCTCAGGTTTCACTGACTCTTGGCGGT
	GTGGGCTTGGGGTTCCCTGCCATTTCTGCGCCAGTTTACAGTCCAGCCCAATGACCGCACTCCGCA
	CCCAAGTCTCTTTTACACCCCACTATGGGAGGCTGGAAGCAGTTGCCCAAGTTGATCCAGCAGTTTCA
41352830	STCCAATCCTTCTTCCCAACAATGCACATGTGTCTCGTCTCGCACGTGTCTCCCATCTGCCCTTTT
	CTTTTCTCGTCTCGTTAGTCTTCTGTCCAGCATGGGTCTCTGGTTTTTGTCTCTCCGACTATTTTCTC
	TCCSTTTCTATTTTCTCTCCACGGTCTGTGCTCTCGTCTCTGACATCTCCCGCCTCTCC
41352760	TCTTGCATCACCTTCCAACTTCTCTCCCTCTCTGTCTTCTCTCCCTATCTGTCTTCCCAAGCCA
	AGGCTCTGCTTTCTTTGGGGTTTGGTGTGAGTAACCTCCGGGCCAAGAAATAGGGCTTACTGGGGTGGGT
	GGGAGGGGAGACTGGGGAGGAGGAGGAGATCGAAGGGGGCGTAGGGGAGGGGTTTCTCTGCTTTTCT
41352690	CACCAGTCTTTTACACCCCACTATGGGAGGCTGGAAGCAGTTGCCCAAGTTGATCCAGCAGTTTCA
	GGCCTGTTTCTCTATCCCATCCCAACTTTTCTTAACTAGAAAATACCTTGGCTGGGCGGGTGGCT
	CACGCTGTAATCCAGCACTTTGGGAGGCCAAGGTGGGTGGACCACTGAGGTGAGGAGTTGGAGACCA
41352620	CCCTGGCCCAACATGGTGAACCCGGTCTCTACTAAAAATACAAAATAGCTGGGCGGGTGGCGGGCGG
41352550	CGCTGTAAATCCAGTACTTTGGGAGGCTGAGGCAGGAGAATCGCTTGAACCTGGGAGGCAGAGGTTGCT

Частота генотипов гена *TGF-β1* в Европейской популяции: AA – 15,0%, AG – 45,0%, GG – 40,0%.

URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>.

Ген *TGF-β1* отвечает за синтез белка трансформирующего фактора роста-β1 (TGF-β1), который представляет собой многофункциональный пептид, контролирующей пролиферацию, дифференцировку и другие функции во многих типах клеток. TGF-β1 был впервые идентифицирован в тромбоцитах человека как белок с молекулярной массой 25 кДа. Зрелые белки TGF-β состоят из 112 аминокислотных остатков и содержат от 6 до 9 остатков цистеина, которые образуют как внутри-, так и межмолекулярные дисульфидные связи. Кроме того, TGF-β1 может ингибировать секрецию и активность многих цитокинов, включая интерферон-γ, фактор некроза опухоли - альфа (ФНО-α) и различные интерлейкины. TGF-β1 может также увеличить экспрессию определенных цитокинов в Т-клетках и способствовать их распространению, особенно если клетки являются незрелыми. TGF-β1 усиливает пролиферацию, синтез коллагена и фибробластов [95, 100, 103, 128, 198, 236, 241, 252].

По данным литературы известно, что полиморфизмы гена *rs1804470 TGF-β1* могут выступать патогенетически значимыми факторами в развитии некоторых заболеваний [35, 68, 74].

В ряде исследований показаны ассоциативные связи между ОНП 509ТТ гена *TGF-β1* и формированием рака молочной железы и метастазированием опухолей. В этих работах выявлено протективное действие сочетания полиморфных вариантов *TP53Arg/Arg* и *TGF-β1-509TT* в отношении возникновения рака молочной железы. Данное сочетание полиморфных вариантов *TP53Arg/Arg* и *TGF-β1-509TT* гена *TGF-β1* оказалось также высокоинформативным показателем, тесно связанным с лимфогенным метастазированием и состоянием менструальной функции у больных с инфильтрирующим протоковым раком молочной железы [35].

Изучено влияние гена *TGF-β1* на риск развития инфаркта миокарда [74]. Полученные результаты свидетельствовали о важной роли этого гена в

формировании предрасположенности к инфаркту миокарда у этнических русских. В исследовании отмечено, что ассоциации с инфарктом миокарда аллелей/генотипов SNP  $TGF-\beta 1^*-509T$ ,  $TGF-\beta 1^*869T/T$  и  $TGF-\beta 1^*915G/G$ , связанных с более высоким уровнем экспрессии гена, могут указывать на доминирование проатерогенных функций этого цитокина при инфаркте миокарда у русских.

Изучались ассоциации полиморфизма этого гена с типами телосложения у мальчиков [7].

В настоящее время обнаружена ассоциация ОНП гена  $TGF-\beta 1$  с развитием саркоидоза [260]. Показано, что у людей, имеющих в генотипе аллель G в локусе  $rs1891467$  гена  $TGF-\beta 1$  выше риск развития острого течения саркоидоза со спонтанной ремиссией. Это позволило сделать предположение, что данный ОНП, по-видимому, обладает защитным действием в отношении развития хронического течения саркоидоза. Напротив, ОНП ( $rs3917200$ ) гена  $TGF-\beta 3$  оказался ассоциированным с формированием соединительной ткани и развитием пневмосклероза в результате хронического воспаления в легких [260].

Зарубежными авторами была показана связь  $rs1800470$  гена  $TGF-\beta 1$  (данного полиморфного локуса) с предрасположенностью к развитию ХОБЛ [256]. Изучена взаимосвязь полиморфизма данного гена с риском развития ХОБЛ в ряде регионов России [4, 61, 66]. Так, среди жителей г. Новосибирска была выявлена ассоциация полиморфизма  $rs1800470$  гена  $TGF-\beta 1$  с профессиональной ХОБЛ [61, 66]. Генотипы AA и AG  $rs1800470$  гена  $TGF-\beta 1$  показали протективный эффект в отношении развития этого заболевания. ОНП  $rs1800470$  гена  $TGF-\beta 1$  оказался связан с профессиональной ХОБЛ при экспозиции пылевого фактора и не показал связи с ХОБЛ при действии химического аэрозоля [61,66]. Изучено участие данного гена в развитии хронических заболеваний респираторной системы у детей, проживающих в республике Башкортостан [4].

Sheena D. (2012) и Che Z. (2014) определили связь полиморфизмов  $C-509T$  и  $T869C$  гена  $TGF-\beta 1$  с БА [101, 253]. В этих исследованиях генотип AA гена

*TGF-β1* показал протективный эффект в отношении развития данного заболевания.

Зарубежными авторами найдена ассоциация *rs1800470* гена *TGF-β1* с атопической БА [161]. Ряд исследователей считает, что ген *TGF-β1* относится к генам, регулирующим врожденный иммунный ответ и иммунорегуляцию при БА. *TGF-β1* имеет значение при росте и дифференцировке клеток дыхательных путей при воспалительном процессе БА, то есть участвует в патогенезе астмы [162, 262].

Наряду с этим, существует мнение, что *TGF-β1* выступает в качестве противовоспалительного цитокина и подавляет аллергическое воспаление. *TGF-β1* косвенно тормозит активацию Т-клеток, предотвращает развитие аллергического воспаления через способность ингибирования синтеза IgE и пролиферации клеток [128].

В исследовании, проведенном среди польского населения, роль гена *TGF-β1* в развитии БА не доказана [149].

Таким образом, литературные сведения об ассоциации *rs1800470* гена трансформирующего фактора роста бета-1 (*TGF-β1*) с риском заболевания БА немногочисленны и демонстрируют противоречивые результаты, что и послужило поводом для изучения вклада данного гена в формирование предрасположенности к БА.

#### **1.2.2. Ген цитотоксического Т-лимфоцит - связанного иммуноглобулина 4 (*rs231775 CTLA4*)**

Ген цитотоксического Т-лимфоцит - связанного иммуноглобулина 4 (cytotoxic T-lymphocyte associated antigen-4, поверхностный антиген цитотоксических Т-лимфоцитов; цитотоксический Т-лимфоцит – связанный иммуноглобулин 4; *CTLA4*) расположен на 2 хромосоме и содержит 4 экзона и 3 интрона. Синонимы названия гена: CD152 [137, 156].



ОНП *rs231775* располагается на длинном плече 2 хромосомы (2q33.2).  
Данные представлены на рисунке 2.

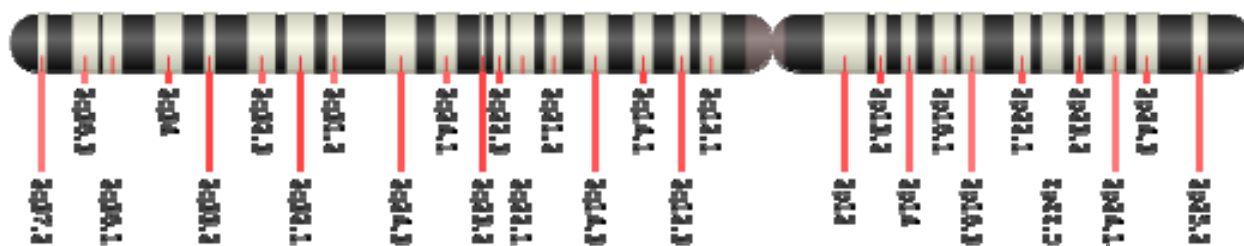


Рис. 2. 2 хромосома человека.

Нуклеотидная последовательность данного гена с местом локализации замены одной аминокислоты на другую представлена в таблице 1.2.2.1. Замена G на A в положении 204 нуклеотидной последовательности приводит к замене A [Ala] на T [Thr] в положении 17 аминокислотной последовательности ACC  $\Rightarrow$  GCC, T [Thr] на A [Ala].

	1234567890123456789012345678901234567890123456789012345678901234567890
203865031	ACTTCAAAGAAAACAACTTGGCTGGGCGCGGTGGCTCACGCCTGTAATCCCAGCGCTTTGGGAGGCCGAG
203865101	CGCGGTAGATCACCTGAGGTGAGGAATTTGAGACTAGCCTGGTCAACATGGCGAAAACCCATCTCTACTA
203865171	AAATAATACAAAAATTAGCTGGGCGTGGTGGTGGTGGCTGCAATCCCAGCTACTTTGGGAGGCTGAGGC
203865241	AGGAGAATCACTTGAACCCAGGAGGCAGAGGTTGCAGTGAGCCGAGATCGCGCCACTGCACTCCAACCTG
203865311	GGAAACAAGAGTGAACCTCTGTCTCAAAAAAATAAAAAAGAAAAGAAAACCTTGACATTTGAATAAT
203865381	TTCTGCAGCACACAGTACTTCTCAAACCATAAATCTGGTGTCAATTCATAAATCTCCTTCCACTC
203865451	ACTGATTGTGGACTAGTCCCATAGGGACCTCGTCTTCACAGCTGTCATTACCTTAGTTTAGACCAGGGGT
203865521	TGGCAAACCATGGCCACAGGCCAAATCCAGACTTCCACCTATTTTCGTAATGAAGTTTTATTGGAATGC
203865591	ACACACACCCATTTGTTTACATATAATATATGGCTCTTTTCATTCTAAAATGACAGAGTTGAGTAGTGGC
203865661	AACAGAGACCCACCGTTTGCAAATCATAACATATTTACTATTTTGCCCCCTTCAGAAAGCTTCCAAAT
203865731	CCTGGTGCCTGGCGTATTCCAATAGTCTTCTTCCAGTCTTCTGGTTACATTTCTCCCTGAACCCATCC
203865801	TCCCCATCCCTAAAATTTCCCCCAAATGTGAACCTCAGTCATAACAGTTTGTCTCCTTATGTTTCATTGGCC
203865871	CTTGCTGCTAAGAGCATCCGCTTGCACCTTCTGCTCATCCCCAGACAAGCTTTGTCTGTGACCATAATG
203865941	AACCTTTCATGCCGTTTCCAACCTTTAGCCCATGTTATTTCTTCTGTCTGAATATCCACCCCTTTCTCTGT
203866011	TCTCAATAATAAGTTCAGGCTTTTCGTCTTCTGAGAAGCCCTTTCTGACTTCCACAGGCTGAACCACTGG
203866081	CTTCTGCTCCTTACATAAATACTTCAATTCAGCATTTGATCTCACTCTATCATGATCATGGGTTTAGCTG
203866151	TCTGTCCCTGCCACTGCTGTGTGTTTCTTCTTGAGGGCAGGAACATTTGTTTTTCACTTTTAAAAAACCT
203866221	CTGTTGCCAGTCTGGCATTAGGAAGTGCCATTAGGTTGTTATTGCTTGTGGCGCTTGAGCTGGGGCT
203866291	TGAAGTTTTCTATAATGTGTAGCAGTGTATAGAAAACAGGCAGGTGAGAAAAGGCTTCTGTGCATCACAC
203866361	CAACATGGCACATGTATACATATGTAACAAATCTGCATGTTGTGCACATGTACCCTAAAACCTTAAAGTAT
203866431	AATAATAATAAAATTTTAAAAAAGAAAGAGGCTTCTGGAGGAGATGACAGCTGAGCTAAGTCTCTG
203866501	GAGGATGAGAAGGAGTATAAAATAAGATAATAGGAGAAAAAAGGCAGTAGGAACAGCATGGGTAAAGGTG
203866571	ATGAGGCTGAAAGAGGCACGTGGAAGGAAAGACAAATGCAGGAAGGGGGAATGGGAGGGAATGCTGGGG
203866641	TACAGGCCAAAGAGGGAGGCATTTGGTGTAGTATTTCTGCAGAGTCTCCTCTGCTGTGAGGTGTGGACA
203866711	ATGGGAAACCATGGACGGACTGGAGTAGGCAAAATGCATATTTCCCTGTTTACAACCTGTCTGTTGATGTC
203866781	AGCCTTCTAGAAGCCCTTAAGGTATCAACTATGTTTTGTTTTGTTCATCAATCAATCCAAAGTGCACAG
203866851	AATCCGGGCATATTACAGGTTCCCATGAATGTTTCTTTTATTAAAAATGTATGAAAACCTTCCAGA
203866921	TTTAAGGAAGTCTCAATGTTTCAAATCTTTTTGTTAGATCATTGGTCTGTCTACAGCTGTCSAAA
203866991	TTTAAGGACTCTGGTTATATTTAATCTTCACTTTTGAATTTTCTGCTTGAAAAATTTGTATTAGAAAAA
203867061	AAGTCTATCCTTTTATGGACGGCTCTAATCTCTTGAATCATTGTTGGGTTGGCTTTTCTTTGGACCTTCTTC
203867131	AACTCTGTTTTGTCTCTGTTGAGTTAAGGCTTTTAAAGAACACCTGAATTCCTTCTGCAAAAACCGA
203867201	GGCAGCTTCTTTTCCGCTATTTTTCAGTTTATTTCTTGTGATTTTAGTTTTTCTTAAACCAATGCT
203867271	AAATGGATTTAGGAGAAATAAATTTATTTGTAAGCTGTCAAGGGACCATTAGAAGGATGGTGTCTTACA
203867341	GATAGAATACAGTTTTTTAATGATGCCTAGACAAATCCTGCCATTAGCCCAAGGGCTCAGAAAGTTAG
203867411	CAGCCTAGTAGTTTTGGAGTTGTCAATGAAATGAAATGGACTGGATGGTTAAGGATGCCCAGAAGATTGA
203867481	ATAAAATTTGGGATTTAGGAGGACCCTTGTACTCCAGGAAATTTCTCCAAGTCTCCACTTAGTTATCCAGAT
203867551	CCTCAAAGTGAACATGAAGCTTTCAGTTTCAAATGAAATACATTTTCCATCCATGGATTGGCTTGTTTTGT
203867621	TCAGTTGAGTGTGAGGTTGTCTTTTCGACGTAACAGCTAAAACCCACGGCTTCTTTCTCGTAAAAACA
203867691	AAACAAAAGGCTTCTATTCAAGTGCCTTCTGTGTGTGCACATGTGTAATACATATCTGGGATCAAAGC
203867761	TATCTATATAAAGTCTTGTATTCTGTGTGGGTTCAAACACATTTCAAAGCTTCAAGGATCTGAAAGGTTT
203867831	TGCTCTACTTCTGAAGACCTGAACACCGCTCCCATAAAAGCCATGGCTTGCCTTGGATTTCAAGCGGCACA
203867901	AGGCTCAGCTGAACCTGGCTACCAGGACCTGGCCCTGCACTCTCCTGTTTTTCTTCTCTTCACTCCSTGT
203867971	K A Q L N L A T R T W P C T L L F F L L F I P V
203868041	F C K
203868111	TTGTTTCAAGCAGTCAAAGGCAGTGATTTATAGCAAAGCCAGAAGTTAAAGGTAAAACCTCCAATCTGGCTT
203868181	GGCTGGCTCTGTATTCCAGGGCCAGCAGGGAGCAGTTGGGCGGCAGCAAATAAGGCAAAGAGATAGCTCA
203868251	GAACAGAGCGCCAGGTATTTAGTAGGGCTTTCATGAATGCATGTGAGTTGGTTTAGTAGAGACACAGG
203868321	CAATTTCAAGCCCTTCTATGAGACTGGAAGTGAATTAAGAGGGAAAGGATAGCCATAGTCTTGAATACAT
203868391	TTGAGCTGGGTTTTCAGGATGAGCTCACAAGTCTTTAAAAAATTTGACTTAAGCAAACTCTGGGAAGA
203868461	GTTTTTTTGTCTATACAATTCAGGTTTTAAGGTTCTCGGATTCATATACTTTATAAAATGAATTAGCCAGC
203868531	TTGTTTAAAAATGTAGGAAAATTTGTGGGAAGAATGCCTTCTTTACTTAAATTCAGGTTTTAAGGTTCTCTT
203868601	AATCAATTTCTACTAGCTAATTAGCCAATTTTAAAAAATAAAGTTTGAATTTGCCAAAAAAGAGACA
203868671	AGGAAAAGGAAAGAAAAGAACCCAGTCTGTTTGGCATAACAATACTTAAATGTTGCCTGACCTACGTG
203868741	TGGGTTTTCAGATGCAGATCCTCAGTTTTTTCAGCTTTCAGAGACTGACACCAGGTTTGTACACGGCTTAA
203868811	AATGATGAGTATATCCATTGAATCTCAACCTTATCTCTCTAGACCTTCTTGGTTAAGAAACCATGTAG
	TTTGTATGAAGTAGGTAATCAAAAGATATTTGATGATTTAATTTTACTGGAGAAGAAATATTCATATAT
	GTTTTCTTATTTTACATGTTTTAAATATGTAAAGATTAATAAACACTCTTAGAAGTATTTAAATTTCC

Частота генотипов гена *CTLA4* в Европеоидной популяции:

AA – 33,3%, AG – 58,3%, GG – 8,3%.

URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>.

Ген *CTLA4* кодирует иммуноглобулин *CD152* (гомодимер, соединенный дисульфидной связью), который блокирует активацию Т-клеток, связываясь с рецепторами его антагониста (CD28) и, таким образом, регулирует баланс Th1- и Th2-типов иммунного ответа. При нарушении данного баланса иммунной регуляции формируются аутоиммунные или атопические заболевания [143, 225].

ОНП гена *CTLA4* называется *CT60*, кодирует либо защитный AA генотип или предрасполагающий GG генотип характерный для аутоиммунных заболеваний [156].

Один из наиболее изученных полиморфизмов – это ОНП +49A/G в первом экзоне (замена аденина на гуанин в 49 позиции последовательности первого экзона, приводящая к замене треонина на аланин в 17 позиции аминокислотной последовательности белка). Частота встречаемости ОНП составляет 44 - 56%.

Проведен ряд работ среди населения южных районов Китая, показавших ассоциацию ОНП +49A/G гена *CTLA4* с предрасположенностью к некоторым аутоиммунным заболеваниям [195], туберкулезу легких [110], к повышенному риску замедленной функции трансплантата после пересадки почки [258] и сахарному диабету у детей с аутоиммунным заболеванием щитовидной железы [57]. Также показано, что ОНП в промоторной области гена может увеличивать восприимчивость к раку шейки матки [88].

В то же время, Lerner et. al. (2011), не отметили связи полиморфизма гена *CTLA4* с риском развития эндометриоза и/или бесплодия у бразильских женщин [104].

Недавно появились данные о связи полиморфизмов -318C/T (*rs5742909*) и +49A/G (*rs231775*) гена *rs231775 CTLA4* с риском развития ХОБЛ в популяции Китая. Как известно, ХОБЛ характеризуется хроническим воспалением за счет повышения числа цитотоксических (CD8<sup>+</sup>) Тс1-лимфоцитов, которые выделяют воспалительные медиаторы, привлекающие воспалительные клетки из кровотока

(факторы хемотаксиса), усиливают данный процесс (провоспалительные цитокины) и вызывают структурные изменения (факторы роста). Поверхностный антиген цитотоксических Т-лимфоцитов, кодируемый геном *CTLA4*, является важным медиатором активации Т-клеток в иммунной реакции. Оказалось, что частота носительства *T* аллеля гена *CTLA4* была выше среди больных ХОБЛ, чем в группе контроля, что свидетельствовало о связи данного ОНП с ХОБЛ. Результаты показали, что полиморфизм (-318C/T) гена *CTLA-4* может быть важным генетическим фактором, связанным с риском или защитой от ХОБЛ у населения Китая [136].

Изучена роль полиморфизма +49A/G гена *CTLA4* в развитии аллергического ринита. У больных с круглогодичной формой аллергического ринита частота функционально «неблагоприятного аллеля» +49A/G гена *CTLA4* почти в 1,3 раза превышала аналогичный показатель в группе с сезонной формой и незначительно – в контрольной группе [3].

В ряде исследований выявлена ассоциация, полученная для маркеров гена *CTLA4* с аутоиммунными, атопическими заболеваниями и БА [8, 65, 81].

В исследовании среди китайского населения, страдающего аллергической БА, была показана корреляция сывороточного IgE с sCTLA4 (растворимый CTLA4 – это белок с молекулярной массой 23 кДа; данная изоформа функционирует как мономер) [193, 219].

В исследовании среди корейского населения было также доказано влияние полиморфизма +49 A/G гена *CTLA4* на выработку IgE и на предрасположенность к развитию БА [109].

Имеются сообщения о связи полиморфизмов в промоторе (-318 C/T) Т аллеля с развитием тяжелой астмы и 1-м экзоне (+49 A/G) - с БГР [123]. Показано, что ОНП *CT60* (*rs3087243*) в гене *CTLA4* связан с ответом на лечение ингаляционными кортикостероидами среди детей с атопической БА и может быть полезным биомаркером для персонализированной терапии у детей, страдающих БА [228, 229].





Частота генотипов гена *HNIP* в Европеоидной популяции:

AA – 38,4%, AG – 44,6%, GG – 17,0%.

URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>.

HNIP представляет собой белковую молекулу, которая играет определенную роль во многих процессах эмбрионального развития организма и в регуляции тканевого гомеостаза [72, 99, 181, 247]. Этот белок рассматривается, как ключевой регулятор в эмбриогенезе, где он управляет такими процессами, как клеточная пролиферация и дифференцировка. HNIP является сигнальным белком, необходимый в процессе роста легких [169]. HNIP влияет на развитие легких через фактор роста фибробластов [182].

Определена связь *rs1828591 HNIP* с предрасположенностью к формированию ХОБЛ. Представлены данные, свидетельствующие об ассоциировании ОНП *rs1828591* гена *HNIP* с развитием ХОБЛ при действии пылевого и химического факторов [21, 66]. Показано, что локус связан с обструкцией дыхательных путей при ХОБЛ [157, 180, 205].

Определено влияние *rs1828591* гена *HNIP* на риск развития ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертонией. При коморбидной форме ХОБЛ и артериальной гипертонии имелись достоверные различия в распределении частот генотипов и аллелей *rs1828591* гена *HNIP* в зависимости от геронтологического возраста. Больные с сочетанной патологией имели более выраженные нарушения эндотелиальной дисфункции, цитокиновой активации, нарушения структурно-функционального состояния периферических сосудов по дистально-проксимальному типу. Определены достоверные различия в показателях ремоделирования периферических сосудов в зависимости от пожилого и старческого возраста у больных ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертонией [58].

В доступной нам литературе, как среди зарубежных, так и среди отечественных источников, не найдено данных о влиянии полиморфизма гена *HNIP* на риск развития БА.

### 1.2.4. Ген рецептора интерлейкина 6 (*rs4129267 IL6R*)

По современным представлениям, основным морфологическим признаком БА, определяющим ее клинико-функциональные проявления, является воспаление дыхательных путей [25, 26].

Цитокины регулируют воспалительный процесс при БА. Многие исследователи указывают на повышенное содержание в сыворотке крови больных БА различных цитокинов, в том числе и интерлейкина-6 (IL-6) [191]. В дыхательных путях при аллергическом воспалении, IL-6 регулирует продукцию провоспалительных и противовоспалительных факторов [37, 71].

Ген рецептора интерлейкина 6 (*IL6R*) расположен на 1 хромосоме.

ОНП *rs4129267* этого гена располагается на длинном плече 1 хромосомы (1q21.3). Данные представлены на рисунке 4.

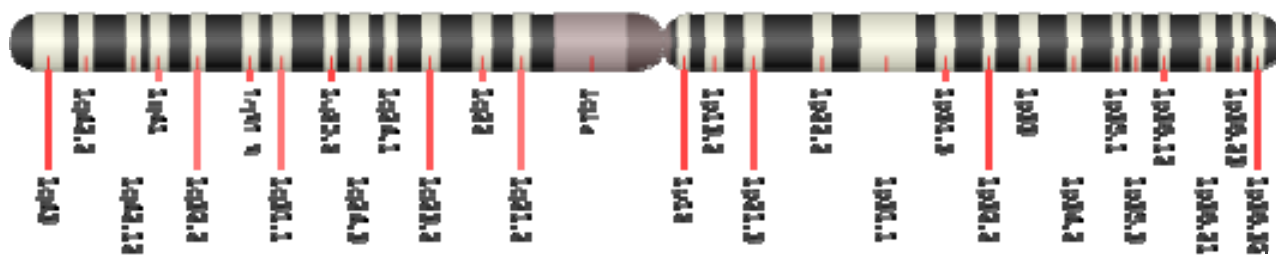


Рис. 4. 1 хромосома человека.

Нуклеотидная последовательность данного гена представлена в таблице 1.2.4.1. ОНП *rs4129267* гена *IL6R* локализован в регионе интрона NM\_000565.3. Замена С на G происходит в позиции 53596. Последовательность нуклеотидов в интронах не содержит информации о последовательности аминокислот в белках.





Частота генотипов гена *IL6R* в Европеоидной популяции:

СС – 43,4%, СТ – 43,4%, ТТ – 13,3%.

URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>.

Ген *IL6R* кодирует IL-6 [187].

IL-6 представляет собой многофункциональный цитокин, который продуцируют как лимфоидные, так и нелимфоидные клетки. IL-6 состоит из 184 аминокислотных остатков и имеет молекулярный вес 21 кДа. Этот цитокин оказывает существенное влияние на многие органы и системы. Он обладает пирогенными свойствами, участвует в регуляции функций эндокринной системы (стимулирует секрецию соматотропного гормона и подавляет секрецию тиреотропного гормона), в реализации иммунного ответа и воспалительной реакции. Действие IL-6 в воспалении связано с его участием в качестве кофактора при дифференцировке В-лимфоцитов, их созревании и преобразовании в плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулины. Продукция этого интерлейкина активируется провоспалительными цитокинами (IL1 и TNF- $\alpha$ ), а подавляется белками-супрессорами опухоли (p53) и гормонами-эстрогенами. Сам же IL-6R ингибирует продукцию IL-1 и TNF- $\alpha$  и активирует противовоспалительные цитокины IL1RA и IL-10 [187].

IL-6 сообщает клетке свою биологическую активность через два типа белков. Один из них является рецептором IL-6, белком, связывающим лиганды, с молекулярной массой около 80 кДа, к которому присоединяется IL-6. Рецептор IL-6 обнаружен не только в мембрано-связанной форме, которая проникает и экспрессируется в клеточной мембране, но также и в форме растворимого IL-6 рецептора, обнаруживаемого в большинстве экстраклеточных областей. Другой белок представляет собой мембрано-связанный белок gp130, имеющий молекулярную массу около 130 кДа, который вовлечен в передачу сигнала без связывания лигандов. IL-6 и рецептор IL-6 образуют комплекс IL-6/рецептор IL-6, который после связывания с gp130 передает клетке биологически активный сигнал от IL-6 [196].

В последние годы проведен ряд исследований, посвященных изучению ОНП данного гена и его возможному влиянию на развитие различных заболеваний, в том числе и БА [94].

Так, в китайской популяции был определен полиморфизм *rs4129267* промотора гена *IL6R*, который влияет на синтез цитокинов и связан с предрасположенностью к развитию туберкулеза [90]. Среди корейского населения показана ассоциация полиморфизмов *rs1800796* и *rs4845617* *rs4129267* гена *IL6R* с высоким риском развития сухости глаз [96]. Имеются данные о взаимосвязи полиморфизма данного гена с предрасположенностью к развитию сахарного диабета и ревматоидного артрита [188, 232].

Генетические маркеры *rs4129267* и *rs2228145* (*Asp358Ala*) гена *IL6R* показали свое влияние на предрасположенность к развитию БА у лиц европейского происхождения. Рядом авторов доказано участие ОНП гена *IL6R* в развитии и функционировании регуляторных Т-клеток, ассоциированных с атопией и БА [159]. Показано, что комплекс IL-6/рецептор IL-6 играет роль при воспалении в дыхательных путях и замена Asp(358)Ala в аминокислотной последовательности белка *IL6R* влияет на его функциональные свойства у больных с астмой [124, 257].

Таким образом, в ряде работ показана взаимосвязь *rs4129267* полиморфизма гена *IL6R* с риском возникновения БА. В РФ полиморфизм *rs4129267* гена *IL6R* у лиц с БА ранее не изучался, поэтому это формирует интерес к изучению данного полиморфизма у больных БА жителей г. Красноярска.

### **1.2.5. Ген никотинового рецептора 3 (*rs1051730* *CHRNA3*)**

Ген никотинового рецептора 3 (*CHRNA3*) находится на 15 хромосоме.

ОНП *rs1051730* располагается на длинном плече 15 хромосомы (15q25.1). Данные представлены на рисунке 5.



	1234567890123456789012345678901234567890123456789012345678901234567890
78599741	GGCCCTGGGAGTGTTCATATCTTTACCTGGGCTTGGTTACATGGTTGATACATGATGTAATAAATCA
78599811	TTGAGATGTACACTGAAGAGGTGTGCACCTTACTCCACGTAATTTCTTCCAGTGAAGAACACATATACA
78599881	ATTAGAAAGTAAAAATAAAGGCCAGGTGCGGTGGCTCATGCTGTAGTCCAGCATTTTGGGAGACTGAG
78599951	GTGAGCAGATTGAGTCGAGGAGTCTGAGACCAACCTGGGCAACATGGCAAAACCCCATCGGTACAAAAA
78600021	ATTAGGTATGGTGGCGGGGCATCTGTAGTTCAAGCTACTCGGAAACTGAGGTGGGAGAAATCGCTTGAG
78600091	CTGGGAGCGGAAGTTGCAGTGAGCCAAGATTGCGCCACTGCACTCCAGCCTGGGCAACAGAGCAGGACC
78600161	CTGTCTCAAAAAATAAATAAAAAATAAAAAATAAACCTCAATTAACCAATACTAACTGGAGATCATCTGG
78600231	CCCCATGCCTTTTCCAGCCTACATCCTAATCTAGTCTATTGGCATCAGGTGTTTTTCATGGTCCAGCCTG
78600301	CCAGCCTGCTGGCAGCCTGGTGGCTAGCTTCCAGGTACCACATACCAAGCTTTATCATCCCATTTTACAG
78600371	AAGAGAAAACAGGCTCAGAGAGGTGAGGTAACATACCAAGGACATATAACTGGTCTTAACACAGGCCAC
78600441	TGACTCCAGAGGGCAATTTCTTAACCCCTACCTATGCCTTGCCCCACGAGGAACCCATAAATATTTGT
78600511	TGAATGAATGAATGACCAATGTAATAAAGCCATATCCTTACCTCTTTGGCTTCATTTTGTGCTTTCATA
78600581	E K A E N Q A K M
78600651	E K A E N Q A K M
78600721	TTTTCAGCAATACTTTGACACTTTGGATGGCTTCTTTGATTTCTGGTGACAAAGCAGAGAGGGACAGCA
78600791	N E A I Y K V S Q I A E K I E P S L A S L S L V
78600861	N E A I Y K V S Q I A E K I E P S L A S L S L V
78600931	CAGCATCAACAGATTGAGAAGTAGAGCTTCTCGTGGGTTAGCACTGAAATTGGAGATTTTATCCTGCG
78601001	A D V S E S S S S R T L N A S F N S I K I R R
78601071	A D V S E S S S S R T L N A S F N S I K I R R
78601141	GTGGTGGCAGTAACACACATCCCGTCTGGCAGGGGTAGCCCTCTTGAGCCTTTGGACTCTGCGCGG
78601211	H H C Y G C M G D Q C P Y G E K C G K S E A R
	H H C Y G C M G D Q C P Y G E K C G K S E A R
	CTGAAGCAATTCAGATTTGAGAGCTGGCACCGTAGAGGGGCTCGGCTTCTGAGCGTTGCCCTCGTTGC
78601281	S F C N L N S L E A G Y L P R P K Q A N G E N S
	S F C N L N S L E A G Y L P R P K Q A N G E N S
	TTGTTGGCCTGGTCATGAACATGACCCTGGGAGCAGGTTCAAGAATACAGTCTTACCCATGAGGGCAT
78601351	T P R T M F M V R P L L N L F V T K V W S P M
	T P R T M F M V R P L L N L F V T K V W S P M
	TGTGTGTCTCGTGGGTTCTGTAGTGCACGTTGAGCACGAAGACGGTGATGACGATGGACAAGGTTACA
78601421	T H T T P T R Y H V N L V F V T I V I S L T V
	T H T T P T R Y H V N L V F V T I V I S L T V
	AAAATCATGGTGAACAGGAGTACTCTCAATCAGGGGATGACCAGCGAGGTGGAAGGGATGGTCTCAG
78601491	F I M T F L L Y E G I L P I V L S T S P I T E T
	F I M T F L L Y E G I L P I V L S T S P I T E T
	TGATCACCAGGAAACCCGTCAGGGAGAGGACAGAATGCACAGGTCACCTTCTCACCAGCAGT
78601561	I V L L F V T L S L L V S I C L T V K E G C D
	I V L L F V T L S L L V S I C L T V K E G C D
	GGAGGGCAGGTAGAAGCAGCAGTGCAGGAAGGAGATGAGCAGGCAGGGGATGATGAGGTTGATGGTG
78601631	S P L Y F V L V T L F S I L L C P I I L N I T
	S P L Y F V L V T L F S I L L C P I I L N I T
	TAGAACAGGGCAGGCGCCGGATGTACAGCGAGTATGTGATGTCGGGGTAGATCTCCTCGCAGCAGTTGT
78601701	Y F L P L R R I Y L S Y T I D P Y I E E C C N Y
	Y F L P L R R I Y L S Y T I D P Y I E E C C N Y
	ACTTGATGTCGTGTTTAGCCTGGGCTTTGATGATGGCCACTCGCCGCTCTCCCAATAGTCTTGGAG
78601771	K I D H K Y G P A K I I A W E G S E W Y D K L
	K I D H K Y G P A K I I A W E G S E W Y D K L
	GTTTCATGAAGAGCCGATCAGGACCAGATGATTTTTCGCTTATCGTAGGACCAGGAACCGAACTTCATG
78601841	N M S S G I L V L D I K A K D Y S W S G F K M
	N M S S G I L V L D I K A K D Y S W S G F K M
	GTACAGTTTGGTAAATCAAACGGGAAGTAGGTACGTCAGATTTTACAGGAGCTCTTAAAGATGGCCGGAG
78601911	T C N Q Y D F P F Y T V D I K C S S K F I A P P
	T C N Q Y D F P F Y T V D I K C S S K F I A P P
	GATCCAAGTCACTCCCGAGTGTACTGAGTAAGGCTTTGGTCTTGTGCTCCACCTGGAAATCCCAAC
78601981	I W T V E G T Y K L L A K T K D D V Q F D G V
	I W T V E G T Y K L L A K T K D D V Q F D G V
	AGCACTGCAAAGCAAGAGGGGGCACAGTGACACACGGTCAATTAACACTTGGTCATATTGTGGTCATCT
78602051	A
	A
	CAACCAGCTTCTCACAGTAAGTAATGATTGGAAGGCACTGGAAGATGAGAGCTAAAGTGCCATAAAAAGG
78602121	TCACCCATTTCTGGCCCATTTACCAACAGGGATACTGAGGCCAAGCTCCCTCCCAACAACAATCTG
	AGATATGGATCACTCCCTGCCCCAGGGCAGGCCACAGTTTATCCACAAATACAGGTCCCAAACTGATAG
78602191	ACTCCCAATGCCGAAGAGGATTGGTCCCCCTTTAATTAAGAAATGGGAGGAAGGTCATCCTCCTGGA
	GCCAGGTGCTGAAGCAGCCTTTGGGATTAATTTGCCACCCAGGGTCCCTGAGGCTTGGCCCTCTCCTCAT
	CAGTCTGTACCAGGCGCCTAATGTGTGTGAAACCAAGACTATGGATGTGGAAGGGGCTGCACAGACCAC
	CCAGGGAGTCCACCCCATTAACCGGAACCTTGTACAGATGGATTACTTCCAAACCTTATCTCTGGAT
78602261	CTGATTTGACCATTCCTGTACCCTCCCAACCCCATTTCTCCAGTACTGTTTTACAATAATCATGTTT
	TGCTTCCCTGTCTTTTCAATTCAGCCTAACAGGTTTCTTCACTTTCTGTGTCCTATCCCAATTTCTCC
	CCATGTTTCTTCTCCCTTCTTTTCACTATGTGCATCCTGACATTTATTTTACACAGAAATAGACATTT
78602331	TTCTTTTCTTTGAGACAGAGTCTCACTCTGTGCCCAGGCTAGAAATGCAAGTACTACTACAATCTCTG
78602401	TCTCCCGGGTTCAAGCAAGTCTCCTGCTCAGCCTCCTGAGTACTGGAATTAAGCATGTACCAAAA
78602471	CGCTCAGCTACTTTTCTAATTTTGTAGAGGATGGAGTTTTGCCATGTTGGCTGGGCTGGTCTCGAACTC
78602541	CTGACCTCAAGTATCTGCCACCTCGGCTCCCAAAGTGTGAGATTACAGGCTTGAAGCCACTGCCTGG
78602611	CCTTAGACATGTACGTTTTTCTAGGAATAGTCTTGTGTTGTTGTTGCGACAGAAAATCAGCTGATGATCC
78602681	TGTTGAGTCTTGCATTGGGCATTCATCCGCGATGGCCAGATGAGGCCACTCTGAGAGCAAGGCCAGTTG
78602751	TTCCACAACAATGGCCCTGCCAGGAAGTTCTTAAACATTCCTCGGATCAGCCCTGTTAAGTTTCTTAG
78602821	CCTTGTGAAGGCATTTACATCCTCCTCAAGGGAGCAACTGCCATACTCCTTTGCTTGTAAACAATGACAA
78602891	AGCCTAAACATTTAGGATATCCTTGTGCTGTAATTTGGATGGGAACCTGTGAAAACAGAAAGGGAAAT
78602961	GTTGTTGGTGCATGTGCTTCTTCTTGTAGTCTCTCTGGGCTCGGTTGAGCAGGATCATTACCCATG

Ген *CHRNA3* определяет строение альфа-3 субъединицы, одного из белков в составе никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. В гене есть участок *rs1051730*, в котором у людей часто встречается мутация — замена одной из букв генетического кода (в норме на этом месте должен стоять цитозин, а при мутации он меняется на тимин). Этой замене посвящены сотни исследований, проведенных на десятках тысяч участников, и везде обнаруживается несомненная статистическая связь с интенсивностью никотиновой зависимости.

Частота генотипов гена *CHRNA3* в Европеоидной популяции:

AA – 38,9%, AG – 45,1%, GG – 15,9%.

ULR: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>.

В настоящее время проводятся геномные исследования, выявляющие молекулярные механизмы нарушения функции легких, которые приводят к легочным заболеваниям [244].

Ген *CHRNA3* рассматривается как пренатальный фактор риска, влияющий на вес ребенка при рождении [163, 266].

На идентифицированном участке хромосомы 15q25 расположены несколько генов (гены ацетилхолиновых рецепторов никотина — *CHRNA5*, *CHRNA3*, *CHRNA4*), которые взаимодействуют с никотином и другими токсинами, содержащимися в табачном дыме. Эти гены включаются (активируются) никотином и другими компонентами табачного дыма и приводят к инициации канцерогенеза [48, 97, 107].

Ген *CHRNA3* относится к генетическому фактору риска бронхиальной обструкции [167]. Полиморфизм *rs1051730* гена *CHRNA3* связан со снижением функции легких и увеличением тяжести ХОБЛ [200]. Доказана связь локусов *CHRNA3/5* с развитием эмфиземы легких у больных ХОБЛ [61, 205, 242]. В то же время, не подтверждена ассоциация ОНП *rs1051730* гена *CHRNA3* с профессиональной ХОБЛ.

Работ, посвященных изучению влияния полиморфизма *rs1051730* гена *CHRNA3* на развитие БА, в РФ не проводилось, чем и обусловлен интерес к изучению данного вопроса.

### 1.2.6. Ген внеклеточной супероксиддисмутазы (*rs1799895 SOD3*)

Антиоксидантная система человека (АОС) – это система, блокирующая образование высокоактивных свободных радикалов, то есть активных форм кислорода. В нормальных физиологических условиях небольшие количества кислорода, постоянно конвертируются в супероксид-анионы, перекись водорода и гидроксильные радикалы.

Избыточная продукция этих радикалов является фактором повреждения, компенсаторным механизмом которой является антиоксидантная система. Главным компонентом этой системы, является сеть ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ): супероксиддисмутаза (SOD), глутатионпероксидаза (GPX), каталаза (CAT) и параоксоназа (PON). При этом активность ферментов эволюционно и генетически запрограммирована для оптимизации баланса окислительных процессов и активности систем антиокислительной защиты [40].

Среди ферментов АОС, в первую очередь, следует выделить супероксиддисмутазу (SOD) – антиоксидант, представляющий первое звено защиты. Этот фермент находится во всех клетках, потребляющих кислород. Роль SOD заключается в ускорении реакции превращения токсичного для организма кислородного радикала – супероксида в перекись водорода и молекулярный кислород. Супероксиддисмутаза 3 (СОД3, SOD3; внеклеточная супероксиддисмутаза, ВК-СОД, ЕС-SOD) – антиоксидантный фермент, одна из трех супероксиддисмутаз, кодируемая геном *SOD3*. SOD3 была открыта в 1982 году [209].

Как SOD1 и SOD2, SOD3 защищает организм от супероксид-анионов, катализируя их превращение в молекулярный кислород и пероксид водорода, однако местом его локализации является не цитозоль или митохондрии, а внеклеточное пространство. Структурно она представляет собой гликопротеин - гомотетрамер массой около 30 кДа. Показано, что производство SOD3 в фибробластах и мышечных клетках человека регулируется опосредованно – цитокинами и факторами роста, а не собственно окислительным стрессом.

Ген внеклеточной супероксиддисмутазы (*SOD3*) находится на 4 хромосоме.

ОНП *rs1799895* располагается на длинном плече 4 хромосомы (4p15.2). Данные представлены на рисунке 6.

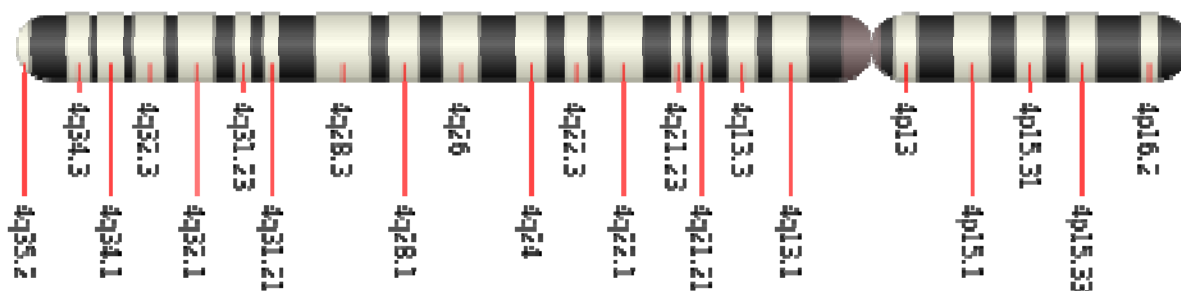


Рис. 6. 4 хромосома человека.

Нуклеотидная последовательность данного гена с местом локализации замены одной аминокислоты на другую представлена в таблице 1.2.6.1. Замена G на C в положении 896 нуклеотидной последовательности приводит к замене G [Gly] на R [Arg] в положении 231 аминокислотной последовательности CGG  $\Rightarrow$  GGG, R [Arg]  $\Rightarrow$  G [Gly].



	1234567890123456789012345678901234567890123456789012345678901234567890
24795711	CTGGGTTGGGGCAACGGGCTCTTCTTGGGAACAAATGGATCATCTTCTTGGGAAGGAAATGTACTTTT
24795781	CCTGGCTCTCTGAGGGTTAGTGGGGAGGTGAGTGAGCGGGGAGGAAGGCAAGGAGGGGAGGAAGAAA
24795851	CCGTTCTCTCTGTGGATCTGCAAAGACCAGTCCAAGAGGATTTTAGTGTAGGAAAAGGAATCTGGAGTG
24795921	ACGAGAAAGGGGGCTTCTAGATGTTGCATGGCTTTGGTGTCTGGGAGCCACTTATGGGACAGCAGGTAC
24795991	AGAGATGTGCAGTGTGGTGCCTAAACCTTGGGCTTGGAGCAGACACACTTTCAAATCCTGCCTTCCAG
24796061	TCCTTAGTGAACATGTCACCTTGGGCGGGACACACGCCTCTCTGTGCCTCAGTTTCTACACTTTAGAAT
24796131	GGGATAAACACTGAATAATGTTCTTGTGAGGATGCAGGGAATTAACCCACGCACAGTACTTATAATAGTG
24796201	TCTGGCGCTGTGTTTCGATAAGTTTGTAGCAATCTAATCATCTCTTTTAAAGCCTCGCAGCAAGCCTCTAA
24796271	GGTAAGTCTGTATTAGTATCCCTATTACAGATGAGAAAACCTGAGGTTACAGGGGATGAGACAGTGTAC
24796341	AGTCTGCAGTCCAGCAATTACTCTGCTACTCAGCAATAAAAAATAGTAACAGCTAACCCCTTAGACTAAGTG
24796411	GCAGAGTCAAGGCTTAGATTATGAGGTGAGTCTTGGAAATCCATCCCTTTAATAACCCACACTAAATTTGCC
24796481	TTTCTGAAATGGTTATATAAAGCATATCTACCCAACTTGGAGTTTTTAAATGGCACCTAGTTTGGTGC
24796551	TGGAATGCAGTTGACCTTCAAAGCAATCTTTGGAGGCAGCATCAATCCCTCTGGAATACTCGGTGG
24796621	CATGGCTGGCCTTATTCTACAGGTAAGGAACTTGAAGCTAAGCATCAGTAACCCCGTGAAGTCACAGTTA
24796691	GATAGGTTGGAATTTGGGATTTCAAATCTGTACCTGACTTTATAATTCCTAGCTGGGCCCCAGAATCTTTG
24796761	ATAGAGGTGCTCTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCT
24796831	TTCTTCTCTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCT
24796901	ACCAGACTCTGATGTGCAGTCAACACTGAGAACCCTGCCAGCTTCACTCTCTTTCTTAAGTGGCCAGAC
24796971	CCAAAGTTCCGACTGTCTGCCACCTGTCTTCCACCTTGGGCACCCGCGCAGCTCTCACCCCTCAGGAGAC
24797041	TCCAGCTGAACATACTCTCTCTCTCTCTTTTCCAGAACAGGTCCACCCCTCCCTCCACTCAGTCTCTCC
24797111	TGCTGGGAAACCTGGTGCATCTGCACCTGTGCCTTCATCTTCCATCTCTGCCAGTGTGCCCGGTGTGTCTCT
24797181	TAAACCCATGCCTCTCTGTGTGCACCCACTGCACCTTTGGTAAAAGCCTTCATTTCTGTCTGGGTTACT
24797251	ACAACGCCCCCTAACCTCATCTACTGTCTCTATTCTGTCTTCTGTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT
24797321	TTCTCTCCCTTTCTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTT
24797391	GACTATCTCATACCCACTTTTCTTCTTAAAACTTCCACTGCACTGCCTGTGAGATGGCCTTCTCTACC
24797461	CAACTTGGCTGGAACCTCTTACCCTCTTGTGGAACCCAGTTCAAAGTCCACACCTCTGAGAAGCCTT
24797531	CCCTGAGGCTCCTAGGAGATGGGTACTGCCTCTCTGTCTTCTTCCAGCACAGGCCCATCTTCAATCA
24797601	CAGGATTTGTGCTGGAATGATTTGGATGCCAAGTCTGTCCCTCACTGAACCTCTTATGCAAAAATCCATATTA
24797671	TATGTTTCTTTTGGCAGGTGTGGGCCAGGTGTGGGATACCGATGAATAAAAATGAGTTTCTGTCTTT
24797741	CAAGAAGTCCAAGTCTACTGAGTGTAGCAGAGAACAGGGAGAAGGCACTTCAGGGAGAAGCGTAGCAC
24797811	ATGCAAAGCCCAAGAAGGCAGGGACAGAAGCCTTAGGGATGTCTGTGGGGGAGGATGGAGGAAGAGGGTA
24797881	ACAGGAGACCAGGTGGGGAGATGAGGGAGGTGGTCTGGAAGGGCCATGAGACACCCCTCACGCTCCCTGA
24797951	GACCCCTCCACGCTATAGAGATGGGACTGGAGAGGACGATGATCATTTGTGACTCAGATCCCTGTGGGT
24798021	TTCTTCAAGTTGGGTCTCACCCATCTTTACAGCCACAGCACCTAACACAGTGCCTGGGCACACAGCAGGCC
24798091	CTAGACAACGTTTGCACATGAAGTCACTGCCACTGGGCCAGGAAGCCCACTGGGGACTGGGGGTTGG
24798161	TTCTGCGATAATGGGGTCCCTGAGATTCTATGTTTACGCTGACTAAGCCTCACTCTGCCCCACCTCCCG
24798231	GGGGCGTCCCGCAGGTGCCCGACTCCAGCCATGCTGGCGTACTGTGTCTTCTGCTGCTCTCTGGCAGCC
24798301	
24798371	M L A L L C S C L L L A A
24798441	M L A L L C S C L L L A A
24798441	GGTGCCTCGGACGCTGGACGGGCGAGGACTCGCGGAGCCCAACTCTGACTCGGCGGAGTGGATCCGAG
24798511	G A S D A W T G E D S A E P N S D S A E W I R
24798581	G A S D A W T G E D S A E P N S D S A E W I R
24798651	ACATGTACGCCAAGGTACGGGATCTGGCAGGAGTTCATGCAGCGGGGAGCAGCAGCGGCGCTCCA
24798721	D M Y A K V T E I W Q E V M Q R R D D D G A L H
24798791	D M Y A K V T E I W Q E V M Q R R D D D G A L H
24798861	CGCGCCTGCCAGGTGCAGCGCTCGGCCACGCTGGACCGCGCAGCCCGGGTGACCGCGCTCGTCTCT
24798931	A A C Q V Q P S A T L D A A Q P R V T G V V L
24799001	A A C Q V Q P S A T L D A A Q P R V T G V V L
24799071	TTCCGGCAGTTGCGCCCGCGCAAGCTCGACGCCTTCTTCTGCTGGAGGGCTTCCCGACCGAGCCGA
24799141	F R Q L A P R A K L D A F F A L E G F P T E P
24799211	F R Q L A P R A K L D A F F A L E G F P T E P
24799281	ACAGCTCCAGCCGCGCATCCACGTGCACCAAGTTCCGGGACTGAGCCAGGGCTGCGAGTCCACCGGGC
24799351	N S S S R A I H V H Q F G D L S Q G C E S T G P
24799421	N S S S R A I H V H Q F G D L S Q G C E S T G P
24799491	CCACTACAACCGCTGGCCGTGCCGACCCGACACCCGGGCGACTTCCGCAACTTCCGCGTCCGCGAC
	H Y N P L A V P H P Q H P G D F G N F A V R D
	H Y N P L A V P H P Q H P G D F G N F A V R D
24799561	GGCAGCTCTGGAGGTACCGCGCGGCTGGCCGCTCGCTCGCGGGCCCGCACTCCATCGTGGGCGGG
	G S L W R Y R A G L A A S L A G P H S I V G R
	G S L W R Y R A G L A A S L A G P H S I V G R
24799631	CCGTGGTCTCCAGCTGGCGAGGACGACCTGGGCGCGGGCAACCAGGCCAGCGTGGAGAACGGGAA
	A V V V H A G E D D L G R G G N Q A S V E N G N
	A V V V H A G E D D L G R G G N Q A S V E N G N
24799701	CGCGGGCCGGGCTGGCCTGCTGCTGGTGGGCTGTGCGGGCCCGGGCTTGGGAGCGCCAGGCGCGG
	A G R R L A C C V V G V C G P G L W E R Q A R
	A G R R L A C C V V G V C G P G L W E R Q A R
24799841	GAGCACTCAGAGCGCAAGAAGCGCGGGCGAGAGCGAGTGAAGGCCGCTGAGCGCGGCCCCACCCG
	E H S E R K K R R R E S E C K A A *
	E H S E R K K R R R E S E C K A A *
24799841	GCGCGGGCCAGGACCCCGAGGCCCTCTGCTTGGAGTCTCTCTTCTGCTTCCACAGACACCCCTCC
	ACTCTGAGTCTCACCTTTCCTTTGCTGAAGTCTCCCGCAGCCCTCTCCACCCAGAGGTCTCCCTATA
24799911	CCGAGACCCACCTTCCATCCTGAGGACCCGCAACCTCCGAGAGCCCTCCAGTACTGAGTCTGAA
	GGCCTCCATTTGTACCGAAACACCCCGCTCACGCTGACAGCTCTTAGGCTCCTGAGGTACTTTCCAC
	CCAGACCTCTTCCCAACCCATAAGCCCTGAGACTCCCGCTTTGACTGACGATCTTCCCTTCC
24799981	CGCTTCAAGTCTCTTCCAGGCTCAGAGCCGCTCTGGGGGTTGCTCGAGTCCCCCAACCCCTCC
	ACCCACCACCGCTCCCGGGAAGCCAGCCGCTGCAACGGAAGCCAGGCCAATGCCCGGCTTTCAGC
	TGTTTCGATCCACCGCCACCCACTGAGAGTGTCTCTTTGGGGAAATGTTTGGCAACCTTTGTGTTAC
	AGATTAAAAATTCAGCAATTCAGTACTGCTGAGGCTTGTGTTACTTTTTTGTGTTTGTGTTTGTGTTT
24800051	TCTCTCCAAGCTGAGCTTTTTTTTTGTTTTGTTTTGTTTTCTTTTTTTTTTGGGAGTGGC

Частота генотипов гена *SOD3* в Европеоидной популяции:  
CC – 91,1%, CG – 6,1%, GG – 2,0%.

URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>.

Ген *SOD3* изучен при раке молочной железы. Hubackova et. al. (2012) в исследовании среди лиц с раком молочной железы показали, что наличие NQO2, SOD2 и SOD3 может существенно изменить прогноз у этих больных [111].

Функциональные полиморфизмы в генах, кодирующих супероксид-дисмутазу, играют важную роль в развитии воспалительных заболеваний дыхательных путей [261]. В исследовании на мышах показано влияние SOD3 на ЖЕЛ [131]. Ganguly K. (2009) и Siedlinski M. (2009) показали связь SOD3 со снижением функции легких и восприимчивостью к ХОБЛ [249, 250].

В исследовании среди жителей Республики Башкортостан также доказана значимость полиморфного локуса гена *SOD3* в развитии ХОБЛ. Полиморфный маркер гена является важной детерминантой индивидуальной реакции на токсичные компоненты сигаретного дыма и связан с развитием ХОБЛ у жителей Республики Башкортостан [5].

Работ, подтверждающих участие гена *SOD3* в возникновении БА, среди зарубежной и отечественной литературы, нами не найдено. Вклад данного гена в развитие БА не изучен.

Таким образом, важность и перспективность генетических исследований во многих областях, в том числе и в пульмонологии, в настоящее время набирает обороты. С развитием молекулярно-генетических технологий анализ наследственных основ БА направлен на поиск конкретных генов, определяющих структуру молекулярно-генетического компонента предрасположенности к БА. Проведение таких работ позволит еще более точно понять механизмы возникновения и развития БА. В этой связи актуальность анализа ассоциаций с БА полиморфизмов еще не изученных или мало исследованных в этом отношении генов не вызывает сомнений.

Выявление генетических предикторов возникновения БА, скрининг генов предрасположенности, изучение их полиморфизмов позволит прогнозировать и своевременно проводить первичную профилактику данной патологии.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Характеристика исследуемых групп

Работа выполнена на базе КГБУЗ «КГП № 6» г. Красноярска в период с 2011 – 2015 годов.

Город Красноярск – это административный центр Красноярского края и представляет собой крупнейший культурный, экономический и промышленный центр Центральной и Восточной Сибири. Население города составляет 1052218 человек. Больные БА, включенные в исследование, являются жителями Ленинского района г. Красноярска, который является типичным для города по производственной, социальной, популяционно-демографической, транспортной структурам и уровню миграции населения.

В соответствии с Хельсинской декларацией, для проведения диссертационного исследования получено разрешение Локального этического комитета (протокол исследования № 36/2011 от 22.12.2011г.) при «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России и было подписано информированное согласие на проведение молекулярно-генетического исследования всеми участниками.

*Критерии включения в основную группу:*

1. Наличие подтвержденного диагноза БА;
2. Больные БА европеоидного происхождения, проживающие в г. Красноярске;
3. Способность больных выполнять необходимые процедуры;
4. Согласие больных на исследование.

*Критерии исключения:*

1. Больные с неуточненным диагнозом БА;
2. Больные БА с другими хроническими и острыми заболеваниями легких (ХОБЛ, рак легких, туберкулез, пневмония, ТЭЛА и др.);
3. Больные БА с тяжелой сопутствующей и сочетанной патологией (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, застойная сердечная недостаточность и др.);
4. Больные, не способные правильно выполнять дыхательный маневр при определении ФВД.

Согласно цели и задач исследования, с учетом критериев включения и исключения, было проведено обследование 100 человек с БА, которые составили основную группу исследования.

**Таблица 2.1.1**

**Половозрастная характеристика больных БА и лиц контрольной группы**

	Пол	Количество	$M \pm \sigma$	[Me; Q <sub>25</sub> - Q <sub>75</sub> ]	Значимость различий
Основная группа	всего	n=100	46,73±16,466	50,00; [37,00-57,00]	p=0,059
АБА	мужчины	n=17	31,44±15,616	27,50; [21,00-48,50]	p=0,270
	женщины	n=51	49,02±15,189	50,00; [40,00-61,00]	p=0,200
	всего	n=68	44,82±16,948	47,00; [31,00-57,00]	p=0,883
НАБА	мужчины	n=8	47,48±20,017	55,00; [34,00-60,50]	p=0,500
	женщины	n=24	52,38±9,251	52,50; [47,25-58,75]	p=0,130
	всего	n=32	51,12±23,260	53,00; [45,50-58,50]	p=0,198
Контрольная группа	мужчины	n=230	43,30±16,216	51,00; [29,00-60,50]	p=0,072
	женщины	n=415	38,01±20,750	30,01; [23,01-58,00]	p=0,391
	всего	n=645	42,52±24,076	51,00; [30,01-60,00]	p=0,587

Примечание: p - различия между группами по качественным признакам рассчитаны с использованием метода  $\chi^2$ , с поправкой на непрерывность.

Все больные БА были подразделены на 2 подгруппы. Первую подгруппу составили больные аллергической БА в количестве 68 человек, медиана возраста - 47,0 [31,0;57,0] лет, из которых было 17 мужчин, медиана возраста 27,5 [21,0;48,5] лет и 51 женщина, медиана возраста 50,0 [40,0;61,0] лет. Вторую подгруппу - больные неаллергической БА в количестве 32 человек, медиана возраста - 53,0 [45,5;58,5] года, из которых было 8 мужчин, медиана возраста 55,0 [34,0;60,5] лет и 24 женщины, медиана возраста 52,5 [47,25;58,75] года.

При оценке полиморфных аллельных вариантов изучаемых генов у больных БА, в качестве контроля использовали популяционную выборку относительно здоровых лиц без бронхолегочной патологии жителей Октябрьского района г. Новосибирска, обследованных в рамках международных проектов MONICA (Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease) и HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe). Основные скрининговые обследования по данным проектам проводились следующими методами: выявление сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска: измерение артериального давления, антропометрия (рост, масса тела), социально-демографические характеристики, опрос о курении, потреблении алкоголя (частота и типичная доза), уровне физической активности, измерение ФВД, регистрация ЭКГ в 12 отведениях с оценкой по Миннесотскому коду. Программа обследования включала в себя оценку состояния здоровья, выявление хронических заболеваний, их факторов риска. Данные генотипирования предоставил ФГБНУ «НИИТПМ» (г. Новосибирск) в рамках договора о сотрудничестве от 01.12.2008 г. (таблица 2.1.1).

В контрольной группе было 645 человек, медиана возраста - 51,0 [30,01;60,0] лет, из которых было 230 мужчин, медиана возраста 51,0 [29,0;60,5] лет и 415 женщин, медиана возраста 30,01 [23,01;58,0] лет.

В группе контроля в возрасте до 35 лет преобладали женщины (51,1%). В возрасте 36 лет и старше преобладали мужчины (41,3% и 48,3% соответственно) (таблица 2.1.2).

Таблица 2.1.2

## Распределение лиц контрольной группы по возрасту

Возраст	Контрольная группа (n=645)					
	Мужчины (n=230)		Женщины (n=415)		Всего (n=645)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
до 35 лет	24	10,4	212	51,1	236	36,6
36-55 лет	95	41,3	79	19,0	174	27,0
56 и >	111	48,3	124	29,9	235	36,4
Всего	230	100,0	415	100,0	645	100,0

Примечание: p - различия между группами по качественным признакам рассчитаны с использованием метода  $\chi^2$ , с поправкой на непрерывность.

Распределение лиц с аллергической БА по возрасту показало, что в возрасте до 35 лет среди больных аллергической БА преобладали мужчины (11/64,7%), а в возрасте 36-55 лет - женщины (24/47,1%) (таблица 2.1.3).

Таблица 2.1.3

## Распределение больных с аллергической бронхиальной астмой по возрасту

Возраст	АБА (n=68)						Значи- мость разли- чий
	Мужчины (n=17)		Женщины (n=51)		Всего (n=68)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
до 35 лет	11	64,7	10	19,6	21	30,9	p>0,05
36-55 лет	5	29,4	24	47,1	29	42,6	p>0,05
56 и >	1	5,9	17	33,3	18	26,5	p>0,05
Всего	17	100	51	100	68	100	

Примечание: p - различия между группами по качественным признакам рассчитаны с использованием метода  $\chi^2$ , с поправкой на непрерывность.

В таблице 2.1.4 представлено распределение по возрасту больных с неаллергической БА. Данный анализ показал, что женщин с неаллергической БА было в три раза больше, чем мужчин, в возрасте 36-55 лет и старше.

Таблица 2.1.4

**Распределение больных с неаллергической бронхиальной астмой по возрасту**

Возраст	НАБА (n=32)						Значимость различий
	Мужчины (n=8)		Женщины (n=24)		Всего (n=32)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
до 35 лет	1	12,5	1	4,2	2	6,3	p>0,05
36-55 лет	3	37,5	12	50,0	15	46,9	p>0,05
56 и >	4	50,0	11	45,8	15	46,9	p>0,05
Всего	8	100	24	100	32	100	

Примечание: p - различия между группами по качественным признакам рассчитаны с использованием метода  $\chi^2$ , с поправкой на непрерывность.

Больные основной и контрольной групп по полу и возрасту были сопоставимы (таблица 2.1.1).

Больные БА при включении в исследование находились в стабильном состоянии, вне обострения заболевания в течение последних двух месяцев.

Диагноз «бронхиальная астма» у всех больных был ранее установлен, о чем свидетельствовала представленная медицинская документация. Все больные консультированы врачом аллергологом-пульмонологом на базе ККБ г. Красноярск и на базе СКЦ ФМБА России г. Красноярск. Верификация диагноза БА, степень тяжести заболевания, фенотип БА, оценка уровня контроля устанавливались в соответствии с Федеральными стандартами и Международными согласительными документами [GINA, 2011] [25].

## 2.2. Методы исследования

### 2.2.1 Клинико-anamnestические методы исследования

Первичное обследование включало регистрацию паспортных данных с занесением сведений о профессии, образовании, этнической принадлежности. Был проведен сбор жалоб, анамнестических данных с уточнением давности



заболевания и причин, способствующих развитию БА. Обращалось внимание на особенности дебюта астмы, наличие или отсутствие признаков атопии и эффекта элиминации, рассматривались триггерные факторы, способствующие развитию обострения и ухудшающие состояние больного. Уделялось внимание наследственной предрасположенности (наличие астмы и аллергии у кровных родственников), дате постановки диагноза, факторам риска, наличию вредностей, таких как, курение или работа с вредными производственными факторами.

Оценку атопического статуса проводили по данным анамнеза, наличию атопических заболеваний и данным аллергологических проб (использованы результаты аллергологических проб из амбулаторных карт больных и их родственников).

Учитывались сопутствующие и перенесенные ранее заболевания, способные оказать влияние на течение и исход БА. Диагноз атопического дерматита, крапивницы и аллергического ринита устанавливался на основании критериев, изложенных в национальных согласительных документах [76, 77, 78].

Критериями диагностики БА являлись быстро прогрессирующая одышка; свистящие хрипы в грудной клетке, нередко слышимые на расстоянии, приступообразные, усиливающиеся на выдохе, купирующиеся под действием ингаляций бронхолитиков; малопродуктивный кашель; эпизодическая одышка (удушьё), сопровождающаяся свистящими хрипами; изменения показателей функции внешнего дыхания по бронхообструктивному типу [GINA 2011 [25].

Степень тяжести, обострения и уровень контроля БА определяли по общепринятым критериям в момент их обследования [25].

Для оценки текущего клинического контроля использовались критерии GINA 2011:

1. Контролируемая БА:

- Дневные симптомы отсутствуют или  $\leq 2$  эпизодов в неделю;
- Отсутствуют ограничения активности;
- Отсутствуют ночные симптомы/пробуждения;

- Потребность в препаратах неотложной помощи отсутствует или  $\leq 2$  эпизодов в неделю;
  - Нормальная функция легких (ПСВ или ОФВ<sub>1</sub>);
2. Частично-контролируемая БА:
- Дневные симптомы  $> 2$  эпизодов в неделю;
  - Любые ограничения активности;
  - Любые ночные симптомы/пробуждения;
  - Потребность в препаратах неотложной помощи  $> 2$  эпизодов в неделю;
  - Функция легких (ПСВ или ОФВ<sub>1</sub>)  $< 80\%$  от должного или наилучшего значения для данного пациента;
3. Неконтролируемая БА:
- Наличие 3-х или более признаков частично-контролируемой БА в течение любой недели;

Клиническое исследование проводилось по классической схеме и включало осмотр (цвет кожных покровов), пальпацию, перкуссию (легочных полей и сердца), аускультацию (жесткое или ослабленное дыхание, наличие сухих хрипов и т.д.). Проводили подсчет числа дыхательных движений (ЧДД), определяли частоту сердечных сокращений (ЧСС), измеряли артериальное давление (АД).

Выраженность бронхиальной обструкции клинически оценивалась по количеству приступов удушья в течение дня, частоте ночных симптомов, количеству ингаляций  $\beta$ 2-агонистов в сутки [25].

### **2.2.2 Оценка уровня контроля с помощью ACQ-5 (тест для контроля бронхиальной астмы)**

Для количественной оценки уровня контроля над симптомами БА использовался ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire 5, официальное название «Вопросник по контролю симптомов астмы») тест. Больным предлагалось

самостоятельно (без участия лечащего врача) заполнить русскоязычную версию опросника.

АСQ-5 состоит из 5 вопросов с 6-балльной шкалой ответов. Общий балл АСQ-5 вычисляется, как среднее арифметическое для 5 ответов:

- <0,75 – хороший контроль,
- 0,75-1,5 – промежуточный контроль,
- >1,5 – неконтролируемая астма.

### **2.2.3 Аллергологическое обследование**

Всем больным были проведены скарификационные кожные пробы с неинфекционными аллергенами по общепринятым методикам (согласно предоставленной документации от врачей аллергологов-пульмонологов). Выбор аллергенов для тестирования и вид проб определялся на основании результатов аллергологического анамнеза и клинической картины заболевания. Их постановка и оценка осуществлялась на коже волярной поверхности предплечья. За 3-7 дней до постановки аллергопроб отменялись антигистаминные препараты. Кожные тесты проводили со стандартизированными коммерческими аллергенами (ОАО «Биомед» им. И.И. Мечникова) из домашней пыли и клеща домашней пыли, шерсти кошки и собаки, микст-аллергенов из смеси пыльцы деревьев (береза, ольха, лещина), злаковых (тимофеевка, овсяница, ежа) и сорных трав (полынь, лебеда, амброзия), при необходимости — с изолированными пыльцевыми аллергенами. Оценку скарификационных тестов проводили в соответствии со шкалой, утвержденной Минздравом СССР от 07.05.1981 г.

### **2.2.4 Исследование функции внешнего дыхания**

Изучение параметров ФВД проводилось методом компьютерной спирографии на аппарате КМ-АР-01 «Диамант» 2010г. (комплекс мониторной кардио-респираторной системы и гидратации тканей). По результатам

спирографии (СПГ) определялись наличие, тип и степень выраженности вентиляционных нарушений функции легких. Определялась обратимость бронхиальной обструкции (БО).

Исследование ФВД проводилось утром, натощак, в комфортной одежде. Больному рекомендовалось воздержаться от курения и приема кофе в день обследования. Накануне отменялись лекарственные препараты за определенный промежуток времени: за 6 – 8 часов – ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты короткого действия; за 24 часа – ипратропиума бромид, антилейкотриеновые, пероральные  $\beta_2$ -агонисты; за 12 - 48 часов – пролонгированные теофиллины; за 24 - 48 часов -  $\beta_2$ -агонисты длительного действия.

Для оценки тяжести обструктивного синдрома рассчитывались следующие спирометрические показатели:

ЖЕЛ — жизненная емкость легких;

ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких;

ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за первую секунду маневра ФЖЕЛ;

ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ — индекс Генслера.

Результаты исследования оценивались в процентах от должных величин, которые рассчитывались на основании зависимости показателей от возраста, пола и антропометрических характеристик по данным ERS.

Для выявления обратимости БО проводилась проба с  $\beta_2$ -агонистом короткого действия – сальбутамолом в дозе 400 мкг. Результаты оценивались через 15 минут. Проба на обратимость бронхиальной обструкции выполнялась согласно стандартам для проведения бронходилатационных тестов и считалось положительной при приросте ОФВ<sub>1</sub> более, чем на 12%.

### **2.2.5 Лабораторные и инструментальные методы исследования**

Всем больным проводилось флюорографическое исследование органов грудной клетки на стандартном флюорографе «ПроСкан-7000» (малодозовом цифровом сканирующем – ту9442 – 013 – 42254364 - 2004).

Лабораторные клинические методы включали исследование общего анализа крови (ОАК), исследование общего анализа мочи (ОАМ) и исследование мокроты. При цитологическом исследовании мокроты оценивалось содержание в ней количества клеток простого сквамозного (плоского) эпителия и полиморфноядерных (нейтрофильных) лейкоцитов в поле слабого увеличения (x 100).

Больным проводилось электрокардиографическое обследование в 12 стандартных отведениях на компьютерном электрокардиографе «Поли -Спектр – 8/Е».

Степень дыхательной недостаточности определяли с помощью пульсоксиметра медицинского «Armed» УХ 301.

#### **2.2.6 Молекулярно-генетические методы исследования**

Молекулярно-генетическое исследование проводилось в ФГБНУ "НИИТПМ" г. Новосибирска. Всем больным после венепункции кубитальной вены производился забор 10,0 мл венозной крови в одноразовые стерильные вакуумные пробирки с ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота) (BD Vacutainer®). Выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из лейкоцитов крови проводилась методом фенол-хлороформной экстракции [44, 70].



**Рис.7 Схема исследования**

К образцу крови (6 мл) добавляли 5-6 объемов буфера А до 10 мл (10 мМ трис-НСl, рН=7,5; 10 мМ NaCl; 3 мМ MgCl<sub>2</sub>). После центрифугирования при 2500g 15 мин, надосадочную жидкость аккуратно сливали, к осадку добавляли 5 мл буфер А, ресуспензировали осадок и доводили объём буфером А до 10 мл, после выполняли центрифугирование при 2500g 5 мин и дважды повторяли весь цикл промывки осадка, после чего осадок ресуспензировали в 1 мл буфера В (10мМ ЭДТА; 100 мМ NaCl; 50мМ трис-НСl, рН=8,5). После добавления додецилсульфата натрия до 0.5% и протеиназы Е до 200 мкг/мл смесь инкубировали в течение 12 часов при 56°С. Депротеинизацию проводили последовательно водонасыщенным фенолом, смесью фенол - хлороформ (1:1) и хлороформом. ДНК осаждали добавлением раствора NaCl до 1 М и 1 V изопропилового спирта, аккуратно перемешивали до образования клубочка. После этого раствор охлаждали 1 час при -20°С. Осадок, полученный центрифугированием на микроцентрифуге “Eppendorf” при 12000g в течение 15 минут, промывали трехкратно 75% этанолом с последующим

центрифугированием 5 мин 12000g и после высушивания при 56°C, растворяли в деионизованной воде до концентрации ДНК 0,5 мкг/мкл.

Для проведения ПЦР в режиме реального времени использовался прибор АВ 7900 НТ (Applied Biosystems) и запатентованная технология TaqMan. Прибор для проведения ПЦР в реальном времени состоит из амплификатора, блока анализа флуоресценции и компьютерного блока со специальным программным обеспечением, с помощью которого можно проанализировать полученный результат. TaqMan ПЦР основана на 5'-эксонуклеазной активности полимеразы. ДНК-зонд, имеющий флуоресцентный краситель на 5'-конце и гаситель флуоресценции на 3'-конце, комплементарен участку амплифицируемой области. Гаситель поглощает испускаемое флуоресцентной меткой излучение, а фосфатная группа в 3'-положении блокирует полимеразу. При отжиге зонд количественно связывался с комплементарным участком ДНК. Во время стадии элонгации полимеразы синтезировала комплементарную цепь ДНК и, дойдя до участка, гибризованного с зондом, начинала расщеплять его за счет 5'-эксонуклеазной активности. В результате флуоресцентная метка отделялась от гасителя, и ее свечение может быть детектировано. Увеличение флуоресценции будет прямо пропорционально количеству наработанного ПЦР-продукта. Количество ПЦР-продукта увеличивалось с каждым циклом реакции вдвое. Поэтому зависимость количества продукта ПЦР от количества циклов выражалась экспонентой [42, 43].

В исследовании изучались 6 ОНП, ассоциированных с развитием БА по данным полногеномных ассоциативных исследований (GWAS): rs1800470 гена *TGFB1* (transforming growth factor, beta 1); rs1051730 гена *CHRNA3* (cholinergic receptor, nicotinic, alpha 3 (neuronal)); rs1828591 *HHIP* (hedgehog-interacting protein); rs4129267 *IL6R* (interleukin 6 receptor); rs1799895 ген *SOD3* (superoxide dismutase 3, extracellular); rs231775 ген *CTLA4* (cytotoxic T-lymphocyte associated antigen-4). В таблице 2.2.6.1 представлены вышеперечисленные ОНП.

Таблица 2.2.6.1

Идентификационный номер (hCV)	Номер в каталоге	Идентификационный номер в базе данных SNP	Ген
hCV9510307	C__9510307_20	rs1051730	<i>CHRNA3</i>
hCV11482211	C__11482211_10	rs1828591	<i>HNIP</i>
hCV26292282	C__26292282_10	rs4129267	<i>IL6R</i>
hCV22272997	C__22272997_10	rs1800470	<i>TGF-β1</i>
hCV2307506	C__2307506_10	<u>rs1799895</u>	<i>SOD3</i>
hCV2415786	C__2415786_20	rs231775	<i>CTLA4</i>

Для детекции ОНП rs231775 гена *CTLA4* использовали следующие праймеры 5'- cagcggcacaaggctcagctgaacctggct-3' (прямой) и 5'- ccaggacctggcctgactctcctgtttt-3' (обратный).

Для детекции ОНП rs1800470 гена *TGF-β1* использовали следующие праймеры 5'- tagccacagcagcggtagcagcagc -3' (прямой) и 5'- gcagcagccgcagcccgaggcg-3' (обратный).

Для детекции ОНП rs1051730 гена *CHRNA3* использовали следующие праймеры 5'- cgagtgggcatcatcaaaagccccaggcta-3' (прямой) и 5'- aaacacgacatcaagtacaactgctgcgag-3' (обратный).

Для детекции ОНП rs1799895 гена *SOD3* использовали следующие праймеры 5'- gcgggagcactcagagcgsaagaag-3' (прямой) и 5'- ggscggcgagagcagtgcaagg-3' (обратный).

Для детекции ОНП rs1828591 гена *HNIP* использовали следующие праймеры 5'- tttgggtaatccagtggagaagtaaaagca-3' (прямой) и 5'- gatggaatggaagagactatgaaaaaggca-3' (обратный).

Для детекции ОНП rs4129267 гена *IL6R* использовали следующие праймеры 5'- acttgctcagcttgagtggtcaattct-3' (прямой) и 5'- aaaggaatgacatcacctcatctgagatc-3' (обратный).



## 2.2.7 Методы статистического анализа данных

При статистической обработке материала применяли стандартный алгоритм статистических процедур, при этом методы статистической обработки использовались в зависимости от характера учетных признаков и числа групп сравнения [9].

Для определения характера распределения количественных показателей применялся критерий Шапиро-Уилкса. При отсутствии нормального распределения описательная статистика представлялась в виде медианы и квартилей. Для определения значимости различий при множественных сравнениях использовали критерий Крускала-Уоллиса, для парных сравнений – критерий Манна-Уитни. При нормальном распределении показателей описательная статистика представлена в виде средней арифметической и среднеквадратического отклонения. Статистическая значимость различий нормально распределенных показателей в сравниваемых группах определялась с использованием критерия Стьюдента (t-критерия) [44].

Качественные критерии представлены в виде процентных долей со стандартной ошибкой доли [80].

Расчет ошибок для 0% производился по методике А.М. Меркова [45].

При сравнении качественных показателей с целью оценки статистической значимости различий между группами использовали метод хи-квадрат ( $\chi^2$ ), с поправкой на непрерывность. При ожидаемых значениях признака 5 и менее в таблицах «2×2» использовался точный критерий Фишера.

Различия во всех случаях оценивали, как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

Сила связи между изученными признаками определялась при помощи коэффициента корреляции Пирсона и при непараметрическом распределении – коэффициента корреляции Спирмена.

Сила корреляционной связи между признаками оценивалась по коэффициенту  $r$  (таблица 2.2.7.1).

Таблица 2.2.7.1

## Распределение значений коэффициента корреляции

Характеристика связи	Прямая	Обратная
Связи нет	0	0
Слабая	от 0 до 0,3	от 0 до -0,3
Средняя	от 0,3 до 0,7	от -0,3 до -0,7
Сильная	от 0,7 до 1	от -0,7 до -1
Полная (функциональная)	+1	-1

Статистическая значимость коэффициента корреляции устанавливалась по величине средней ошибки ( $m_r$ ) вычислялась по формуле:

$$m_r = \frac{1 - r^2}{\sqrt{n}}$$

где  $n$  – число наблюдений,  $r$  - коэффициент корреляции.

Если отношение коэффициента корреляции ( $r$ ) к его средней ошибке ( $m_r$ ) составляло 3 и более, коэффициент корреляции считали статистически значимым ( $p < 0,05$ ).

Подсчитывали отношение шансов (ОШ - odd ratio) для оценки ассоциации между определенными генотипами и риском развития заболевания по стандартной формуле  $ОШ = (a \times d) / (b \times c)$ , где  $a$  - частота аллеля (генотипа) в выборке больных,  $b$  - частота аллеля (генотипа) в контрольной группе,  $c$  – сумма частот остальных аллелей (генотипов) в выборке больных,  $d$  – сумма частот остальных аллелей (генотипов) в контрольной выборке. ОШ указан с 95%-ным доверительным интервалом (Confidence interval CI).

Оценка риска развития заболевания рассчитывалась по стандартной методике с помощью четырехпольной таблицы (таблица 2.2.7.2).

Таблица 2.2.7.2

	Результативный признак	Результативный признак
Фактор «+»	a	b
Фактор «-»	c	d

ОШ считали статистически значимым, если в его доверительный интервал не попадала единица.

Статистическая обработка материала проведена с использованием пакета прикладных программ «Excel 2010», «Statistica for Windows 7.0» и «SPSS», версии 19.0 [15, 60].

Репрезентативность выборки (таблица 2.2.7.3):

Объем выборки определялся по стандартной формуле:

$$n = \frac{t^2 \times p \times q}{\Delta^2} \quad \text{где,} \quad (1)$$

$p$  - величина показателя изучаемого признака;

$q$  - (100- $p$ );

$t$  - доверительный коэффициент, показывающий какова вероятность того, что размеры показателя не будут выходить за границы предельной ошибки (обычно берется  $t = 2$ , что обеспечивает 95% вероятность безошибочного прогноза);

$\Delta$  — предельная ошибка показателя [33].

Таблица 2.2.7.3

**Репрезентативность группы в зависимости от частоты встречаемости  
генотипов изучаемых генов**

Гены	Генотипы	t	p	q	Δ - ошибка	m - стандартная ошибка доли	N-объем выборки
<i>TGFβ1</i>	AA	2	15	85	5	3,6	204
<i>TGFβ1</i>	AG	2	45	55	5	5,0	396
<i>TGFβ1</i>	GG	2	40	60	5	4,9	384
<i>CTLA4</i>	AA	2	33,3	66,7	5	4,7	335
<i>CTLA4</i>	AG	2	58,3	41,7	5	4,9	389
<i>CTLA4</i>	GG	2	8,3	91,7	5	2,8	122
<i>IL6R</i>	CC	2	43,4	56,6	5	5,0	393
<i>IL6R</i>	CT	2	43,4	56,6	5	5,0	393
<i>IL6R</i>	TT	2	13,3	86,7	5	3,4	185
<i>HHIP</i>	AA	2	38,4	61,6	5	4,9	379
<i>HHIP</i>	AG	2	44,6	55,4	5	5,0	395
<i>HHIP</i>	GG	2	17	83	5	3,8	226
<i>SOD3</i>	CC	2	91,9	8,1	5	2,7	119
<i>SOD3</i>	CG	2	6,1	93,9	5	2,4	92
<i>SOD3</i>	GG	2	2	98	5	1,4	31
<i>CHRNA3</i>	AA	2	38,9	61,1	5	4,9	380
<i>CHRNA3</i>	AG	2	45,1	54,9	5	5,0	396
<i>CHRNA3</i>	GG	2	15,9	84,1	5	3,7	214

Доверительный коэффициент был принят равным 2, что обеспечило вероятность безошибочного прогноза в 95%. Для предельной ошибки показателя, установленной в пределах 5%, фактическое число единиц наблюдения, включенных в исследование (745) превышало расчетную.

## ГЛАВА 3

### КЛИНИКО – ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

#### 3.1. Клиническая характеристика исследуемых групп

Больные БА обследованы в период 2011 – 2012 гг. на базе МБУЗ «Красноярская городская поликлиника №6».

Верификация диагноза БА, степень тяжести заболевания, фенотип БА, оценка уровня контроля устанавливались в соответствии с Федеральными стандартами и Международными согласительными документами [GINA, 2011] [25].

В исследование было включено 100 человек БА, европеоидного происхождения, которые были разделены на две подгруппы: 1-ю подгруппу составили 68 больных аллергической БА, 2-ю подгруппу - 32 больных неаллергической БА.

Среди обследованных больных 1-ой подгруппы было 17 (25,0%±5,3) мужчин и 51 (75,0%±5,3) женщины, медиана возраста составила 47,00 [31,00; 57,00] лет, медиана давности заболевания - 6,00 [4,00; 14,00] лет.

Из 32 больных 2-й подгруппы было 8 (25,0%±7,7) мужчин и 24 (75,0%±7,7) женщины, медиана возраста составила 53,00 [45,50; 58,50] лет, медиана давности заболевания - 9,5 [4,00; 13,75] лет.

В зависимости от тяжести течения БА больные распределились следующим образом: легкая БА диагностирована у 43 (43,0%±5,0) человек, среднетяжелая БА - у 48 (48,0%±5,0) человек и тяжелая БА - у 9 (9,0%±2,9) человек. Явления дыхательной недостаточности I степени выявлены у 4 (4,0%±2,0) человек. Статистически значимых различий между лицами с аллергической и неаллергической БА в зависимости от степени тяжести болезни не получено (таблица 3.1.1).

Из представленных в таблице 3.1.1 данных видно, что значимых различий между группами по основным анамнестическим признакам у больных аллергической БА и неаллергической БА также не выявлено.

**Таблица 3.1.1**

**Основные анамнестические признаки у больных бронхиальной астмой в зависимости от фенотипа заболевания**

Признаки		Единицы измерения	АБА (n=68)	НАБА (n=32)	Значимость различий
Степень тяжести	легкая	абс/%	31/45,6	12/37,5	p <sup>**</sup> =0,518
	средняя	абс/%	33/48,5	15/46,9	p <sup>**</sup> =0,909
	тяжелая	абс/%	4/5,9	5/15,6	p <sup>**</sup> =0,204
Давность заболевания, годы		Me[Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	6,00 [4,00; 14,00]	9,5 [4,00; 13,75]	p <sup>*</sup> =0,097
ИМТ	18,5-29,9	абс/%	18/26,5	17/53,1	p <sup>**</sup> =0,064
	<30,0-34,9	абс/%	24/35,3	7/21,9	p <sup>**</sup> =0,343
	<35,0-39,9	абс/%	26/38,2	4/12,5	p <sup>**</sup> =0,635
	≥40,0	абс/%	-	4/12,5	p <sup>**</sup> =0,624
Отягощенная наследственность по БА	Есть	абс/%	19/27,9	0/0	p <sup>**</sup> =0,081
	Нет	абс/%	49/72,1	32/100,0	p <sup>**</sup> =0,135
Уровень IgE в крови		Me[Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	141,00 [98,00; 250,75]	12,00 [7,00; 17,75]	p <sup>*</sup> =0,062

Примечания: p<sup>\*</sup> — различия между группами по количественным признакам рассчитаны с использованием критерия Манна-Уитни. p<sup>\*\*</sup> - различия между группами по качественным признакам рассчитаны с использованием критерия  $\chi^2$ .

При анализе индекса массы тела (ИМТ) установлено, что у 65 больных БА диагностировано ожирение. Ожирение I ст. выявлено у 31 (47,7%±6,2) человека, ожирение II ст. – у 30 (46,2%±6,2) человек. Ожирение I ст. и II ст. чаще встречалось у больных аллергической БА. Ожирение III ст. (ИМТ≥40) регистрировалось только у больных неаллергической БА (6,2%±3,0).

У 19 (27,9%±5,4) человек с аллергической БА наследственность по БА была отягощена (таблица 3.1.1).

Дебют БА в возрасте до 18 лет отмечен у 9 (13,2%±4,1) больных аллергической БА и у 1 (3,1%±3,1) больного неаллергической БА ( $p<0,05$ ).

У 76 (76,0%±4,3) больных основной группы первые признаки заболевания появились в возрасте старше 18 лет.

Поздняя БА (начало болезни в возрасте старше 56 лет) отмечена у 14 (14,0%±4,3) больных, и чаще регистрировалась у больных неаллергической БА ( $p<0,05$ ) (таблица 3.1.2).

**Таблица 3.1.2**

**Распределение больных в зависимости от дебюта бронхиальной астмы**

Дебют	БА (n=100)						
	АБА (n=68)			НАБА (n=32)			Значимость различий
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
До 18 лет	9	13,2	4,1	1	3,1	3,1	$p<0,05$
После 18 лет	54	79,4	4,9	22	68,8	8,2	$p<0,05$
Старше 56 лет	5	7,4	3,2	9	28,1	28,1	$p<0,05$
Всего	68	100		32	100		100

Примечание:  $p$  - различия между группами по качественным признакам рассчитаны с использованием метода  $\chi^2$ , с поправкой на непрерывность.

У большинства больных в течение последнего года отмечалось обострение БА 1-2 раза в год. Изучение анамнестических данных у больных основной группы позволило выявить основные причины обострения заболевания. У 33 (48,5%±6,1) человек с аллергической БА ведущей причиной обострения было сочетание инфекционного и аллергического компонентов (ремонт в квартире, воздействие домашней пыли и др.), а у 32 (100,0%±0,0) человек с неаллергической БА основной причиной обострения была инфекция (таблица 3.1.3). К моменту взятия в исследование у больных аллергической и

неаллергической БА признаков обострения заболевания не было в течение двух месяцев.

**Таблица 3.1.3**

**Распределение больных бронхиальной астмой в зависимости от причины обострения**

Причина обострения	БА (n=100)						Значимость различий
	АБА (n=68)			НАБА (n=32)			
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
Инфекция	29	42,6	6,0	32	100,0	0,0	p<0,05
Аллерген	6	8,8	3,4	0	0	0	p>0,05
Инфекция + Аллерген	33	48,5	6,1	0	0	0	p<0,05
Всего	68	100		32	100		100

Примечание: p - различия между группами по качественным признакам рассчитаны с использованием метода  $\chi^2$ , с поправкой на непрерывность.

**3.2 Анализ спектра сенсibilизации исследуемых групп**

Спектр сенсibilизации определяли на основании данных аллергологического анамнеза и результатов специфического аллергологического обследования, прежде всего, кожных тестов с аллергенами. Данные аллерго-анамнеза и специфического обследования с аллергенами у 32 больных БА были отрицательны, что позволило считать БА у этих лиц неаллергической. 68 человек имели положительные пробы с аллергеном и повышенный уровень IgE, что соответствовало аллергической БА.

Спектр сенсibilизации у больных аллергической БА представлен в таблице 3.2.1.



Чаще выявлялась поливалентная сенсibilизация к различным группам аллергенов. Моносенсibilизация регистрировалась реже и была отмечена к аллергену домашней пыли у 20 (34,5%±6,2) человек; к пищевым аллергенам у 6 (10,3%±4,0) человек.

**Таблица 3.2.1**

**Частота сенсibilизации к различным аллергенам у больных бронхиальной астмой**

Вид аллергенов	АБА (n=68)
	абс/%
Бытовые (домашняя пыль)	20/34,5
Бытовые + эпидермальные	12/20,7
Бытовые + пыльцевые	12/20,7
Бытовые + эпидермальные + пыльцевые	8/13,8
Пищевые	6/10,3

Сенсibilизация к бытовым и эпидермальным аллергенам отмечена у 12 (20,7%±5,3) больных, к бытовым и пыльцевым аллергенам - у 12 (20,7%±5,3) больных, а 8 (13,8%±4,5) больных проявляли сенсibilизацию к бытовым, эпидермальным и пыльцевым аллергенам. Таким образом, у больных аллергической БА в большинстве случаев имела место полисенсibilизация.

### **3.3 Структура сопутствующей патологии в исследуемых группах**

Структура сопутствующей патологии у больных БА представлена в таблице 3.3.1.

Анализ сопутствующей патологии показал, что у 33 (48,5%±6,1) больных аллергической БА выявлены другие аллергические заболевания:

аллергический ринит у 30 (51,7%±6,6) человек, аллергический дерматит у 2 (3,4%±3,4) человек и аллергический конъюнктивит у 1 (1,7%±1,7) человека.

Из представленных в таблице 3.3.1 данных видно, что из сердечно-сосудистой патологии среди больных, как аллергической БА, так и неаллергической БА, преобладали лица с ГБ. ИБС, отмеченная у 2 человек с аллергической БА и у 4 человек с неаллергической БА, была представлена стабильной стенокардией второго функционального класса. Патология ЖКТ диагностирована у 5 больных БА и была в стадии ремиссии (данная информация уточнялась анамнестически).

**Таблица 3.3.1**

**Сопутствующая патология у больных бронхиальной астмой**

Сопутствующая патология у больных БА	АБА (n=68)			НАБА (n=32)			Значимость различий
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
Аллергический ринит	30	44,1	6,0	0	0,0	0,0	p<0,001
Аллергический дерматит	2	2,9	2,0	0	0,0	0,0	p<0,001
Аллергический конъюнктивит	1	1,5	1,5	0	0,0	0,0	p<0,001
ИБС	2	2,9	2,0	4	22,2	9,8	p=0,060
ГБ	19	27,9	5,4	12	66,7	11,1	p=0,335
Нарушение ритма сердца	0	0,0	0,0	1	5,6	5,4	p=0,143
Патология ЖКТ (ЯБлДПК, ЯБ желудка)	4	5,9	2,9	1	5,6	5,4	p=0,555

Примечание: p - различия между группами по качественным признакам рассчитаны с использованием метода  $\chi^2$ , с поправкой на непрерывность.

Между группами, по сопутствующим неаллергическим заболеваниям, статистически значимых различий не было выявлено.

### 3.4 Оценка уровня контроля у больных бронхиальной астмой

Результаты изучения уровня контроля БА с использованием теста АСQ-5 представлены в таблице 3.4.1. Полученные данные свидетельствуют о том, что на момент включения в исследование среди больных аллергической и неаллергической БА у 22 (22,0%±4,1) человек наблюдалось контролируемое течение астмы, частично контролируемое течение отмечалось у 65 (65,0%±4,8) больных и контроль над заболеванием отсутствовал у 13 (13%±3,4) человек. Среди больных с неконтролируемым течением болезни преобладали лица с аллергической БА (таблица 3.4.1).

**Таблица 3.4.1**

#### Распределение больных бронхиальной астмой по уровню контроля

БА	БА (n=100)						Значимость различий
	АБА (n=68)			НАБА (n=32)			
	абс.	%	±	абс.	%	±	
Контролируемая (АСQ-5≤0,75)	15	22,1	5,0	7	21,9	7,3	p>0,05
Частично-контролируемая (0,75<АСQ-5<1,5)	44	64,7	5,8	21	65,6	8,4	p>0,05
Неконтролируемая (АСQ-5≥1,5)	9	13,2	4,1	4	12,5	5,8	p>0,05
Всего	68	100		32	100		100

Примечание: p - различия между группами по качественным признакам рассчитаны с использованием метода  $\chi^2$ , с поправкой на непрерывность.

Между группами значимых различий в уровне достижения контроля над заболеванием не выявлено (таблица 3.4.1).

При включении в исследование все больные БА находились в стабильном состоянии. У больных БА оценена базисная терапия за последний год.

До включения в исследование базисную терапию по поводу БА получали 61 (89,7%±3,7) человек в 1-й подгруппе и 29 (90,6%±5,2) человек во 2-й подгруппе.

Монотерапию препаратами ИГКС получали 28 (31,1%±4,9) человек, фиксированную комбинацию (ИГКС + ДДБА) 50 (55,6%±5,2) человек и в виде комбинации (ИГКС + ДДБА) 12 (13,3%±3,6) человек. 4 (4,0%±2,0) человека с тяжелым течением БА получали преднизолон в поддерживающей дозе 5 мг в сутки на протяжении 5 лет. 10 (10,0%±3,0) человек использовали только  $\beta$ 2-агонисты короткого действия (это были лица с интермиттирующей БА).

У части больных контроль над заболеванием отсутствовал (таблица 3.4.1). Основными причинами отсутствия контроля у 13 больных БА являлись: тяжелое течение болезни, несоответствие объема назначаемой терапии тяжести заболевания, несоблюдение рекомендаций лечащего врача и продолжающийся контакт с триггерами.

### **3.5 Исследование функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой**

Было изучено распределение спирометрических показателей (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ) среди всех больных БА (таблицы 3.5.1, 3.5.2, 3.5.3).

В целом, у всех больных БА были отмечены нарушения функции внешнего дыхания по обструктивному типу. Изучение показателей спирометрии в группе больных аллергической и неаллергической БА разной степени тяжести не выявило статистически значимых различий.

Таблица 3.5.1

## Показатели функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой

Признаки	Единицы измерения	АБА (n=68)	НАБА (n=32)	Значимость различий
ЖЕЛ, % от должного	Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	76,39 [68,81; 85,50]	73,89 [66,12; 83,78]	p=0,426
ФЖЕЛ, % от должного	Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	69,28 [63,01; 81,29]	68,78 [55,94; 82,38]	p=0,705
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	68,20 [56,87; 80,22]	63,57 [45,66; 72,91]	p=0,094
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, % от должного	Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	98,47 [30,73; 106,86]	92,17 [84,42; 105,56]	p=0,168
Прирост ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	14,27 [8,81; 24,67]	9,69 [3,67; 19,7]	p=0,085

Примечания: p — различия между группами по количественным признакам проводили с использованием критерия Манна-Уитни

Таблица 3.5.2

## Показатели функции внешнего дыхания у больных аллергической бронхиальной астмой в зависимости от степени тяжести

Признаки	Единицы измерения	АБА (n=68)			Значимость различий
		Легкая степень тяжести (1)	Средняя степень тяжести (2)	Тяжелая степень (3)	
ЖЕЛ, % от должного	Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	83,3 [75,6;89,2]	71,2 [67,2;80,9]	71,2 [57,8;85,2]	p <sub>1-2</sub> =0,058 p <sub>2-3</sub> =0,117 p <sub>1-3</sub> =0,051
ФЖЕЛ, % от должного	Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	79,8 [64,2;84,8]	66,4 [60,4;80,2]	64,8 [55,0;71,8]	p <sub>1-2</sub> =0,062 p <sub>2-3</sub> =0,060 p <sub>1-3</sub> =0,076
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	77,5 [63,4;84,3]	65,5 [53,5;75,8]	59,5 [50,3;81,6]	p <sub>1-2</sub> =0,140 p <sub>2-3</sub> =0,120 p <sub>1-3</sub> =0,080
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, % от должного	Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	97,5 [87,4;106,0]	99,7 [91,5;109,2]	99,4 [84,5;113,5]	p <sub>1-2</sub> =0,154 p <sub>2-3</sub> =0,226 p <sub>1-3</sub> =0,964

Примечания: p — различия между группами по количественным признакам проводили с использованием критерия Манна-Уитни

Таблица 3.5.3

**Показатели функции внешнего дыхания у больных неаллергической  
бронхиальной астмой в зависимости от степени тяжести**

Признаки	Единицы измерения	НАБА (n=32)			Значимость различий
		Легкая степень тяжести (1)	Средняя степень тяжести (2)	Тяжелая степень (3)	
ЖЕЛ, % от должного	Ме [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	81,9 [69,3;89,6]	73,1 [67,3;84,8]	63,0 [52,3;68,7]	p <sub>1-2</sub> =0,061 p <sub>2-3</sub> =0,099 p <sub>1-3</sub> =0,080
ФЖЕЛ, % от должного	Ме [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	81,6 [66,7;92,9]	66,8 [54,4;73,2]	52,8 [42,2;62,9]	p <sub>1-2</sub> =0,070 p <sub>2-3</sub> =0,059 p <sub>1-3</sub> =0,082
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	Ме [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	73,8 [71,3;91,0]	62,6 [54,1;71,2]	39,2 [37,3;46,6]	p <sub>1-2</sub> =0,118 p <sub>2-3</sub> =0,145 p <sub>1-3</sub> =0,105
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, % от должного	Ме [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	90,8 [79,2;98,0]	96,1 [87,9;109,5]	85,9 [66,3;97,7]	p <sub>1-2</sub> =0,180 p <sub>2-3</sub> =0,345 p <sub>1-3</sub> =0,836

Примечания: p — различия между группами по количественным признакам проводили с использованием критерия Манна-Уитни

Таким образом, сравнительный анализ показателей клинического течения астмы продемонстрировал различия по течению болезни, дебюту заболевания и причинам обострения.

Отмечено преобладание раннего дебюта заболевания у больных аллергической БА и более позднего начала заболевания среди лиц с неаллергической БА.

Среди всей группы больных, как с аллергической, так и с неаллергической БА, преобладала легкая и средне-тяжелая персистирующая БА, в меньшем проценте - тяжелая персистирующая БА. Распределение больных по уровню текущего контроля показало преобладание частично-контролируемой БА. Наши наблюдения показали отсутствие контроля БА у 13 (13,0%±3,4) человек.

У больных аллергической БА причинами обострения явились аллергический компонент в сочетании с инфекционным, а у больных неаллергической БА преобладал инфекционный компонент.

Приверженность к лечению выявлена у 90% больных, которые регулярно получали базисную терапию.

Среди сопутствующей патологии у больных аллергической БА и неаллергической БА преобладали сердечно-сосудистые заболевания. У 33 (48,5%±6,1) больных аллергической БА наблюдались другие аллергические заболевания в виде ринита, дерматита и конъюнктивита.

У большей части больных БА регистрировался повышенный ИМТ, что может способствовать ухудшению течения заболевания. Показать статистически значимые различия среди больных БА, имеющих ИМТ, в зависимости от генеза заболевания, не удалось.

## ГЛАВА 4

### ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ КАНДИДАТНЫХ ГЕНОВ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ЛИЦ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ

#### 4.1. Полиморфизм *rs1800470* гена трансформирующего фактора роста бета-1 (*TGF-β1*) у больных бронхиальной астмой и лиц контрольной группы

С целью изучения роли полиморфизма *rs1800470* гена *TGF-β1* в развитии БА прогенотипировано 93 больных БА и 282 человека из контрольной группы. Результаты анализа частот генотипов полиморфизма *rs1800470* гена *TGF-β1* среди больных БА и в контрольной группе представлены в таблице 4.1.1.

Как видно из представленных в таблице 4.1.1 данных, частота носителей гомозиготного генотипа AA (40,9%±5,1) среди больных БА и лиц контрольной группы (39,4%±2,9) распределилась равномерно. Частота гетерозиготного генотипа AG была примерно одинакова у больных БА (45,2%±5,2) и в группе контроля (46,5%±3,0), частота гомозиготного генотипа GG у больных БА (14,0%±3,6) также не превышала группу контроля (14,2%±2,1). Статистически значимых различий по распределению генотипов *rs1800470* гена *TGF-β1* между группами нами не получены.

Частоты генотипов и аллелей, изученных геномных локусов в контрольной популяционной группе, соответствуют данным по другим европеоидным популяциям.



Таблица 4.1.1

Распределение частот генотипов и аллелей *rs1800470* гена *TGF-β1* среди больных бронхиальной астмой и лиц контрольной группы

Полиморфизм гена <i>TGF-β1</i>	БА (n= 93)			Контрольная группа (n=282)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
AA	38	40,9	5,1	111	39,4	2,9	p>0,05
AG	42	45,2	5,2	131	46,5	3,0	
GG	13	14,0	3,6	40	14,2	2,1	
Итого	93	100,0		282	100,0		

Полиморфизм гена <i>TGF-β1</i>	БА (n=93)			Контрольная группа (n= 282)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
Генотип AA	38	40,9	5,1	111	39,4	2,9	p>0,05
Генотип AG+GG	55	59,1	5,1	171	60,6	2,9	
Итого	93	100,0		282	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,064; 0,660-1,716						
Генотип AA+AG	80	86,0	3,6	242	85,8	2,1	p>0,05
Генотип GG	13	14,0	3,6	40	14,2	2,1	
Итого	93	100,0		282	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,017; 0,518-1,997						

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию  $\chi^2$ .

Результаты анализа распределения частот генотипов и аллелей полиморфизма *rs1800470* гена *TGF-β1* среди больных аллергической БА и в контрольной группе представлены в таблице 4.1.2.

Из представленных в таблице 4.1.2 данных видно, что частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю среди больных аллергической БА составила 33,9%±6,0 (21 человек), частота гетерозиготного генотипа AG составила 45,2%±6,3 (28 человек) и частота гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю – 21,0%±5,2 (13 человек). В контрольной группе частоты генотипов полиморфизма *rs1800470* гена *TGF-β1* распределились следующим образом: частота гомозиготного генотипа AA по

распространенному аллелю –  $39,4\% \pm 2,9$  (111 человек), частота гетерозиготного генотипа AG –  $46,5\% \pm 3,0$  (131 человек), а частота гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю –  $14,2\% \pm 2,1$  (40 человек).

Среди больных аллергической БА наблюдалось некоторое снижение носителей гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю ( $33,9\% \pm 6,0$ ) по сравнению с группой контроля ( $39,4\% \pm 2,9$ ), но различия не являлись статистически значимыми. Частоты гетерозиготного генотипа AG были примерно одинаковы у больных аллергической БА ( $45,2\% \pm 6,3$ ) и в группе контроля ( $46,5\% \pm 3,0$ ), а частота гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю у этих больных ( $21,0\% \pm 5,2$ ) превышала группу контроля ( $14,2\% \pm 2,1$ ). Но, данные различия также не достигали уровня статистической значимости.

Частота носителей аллеля А гена *TGF-β1* среди больных аллергической БА ( $56,5\% \pm 4,5$ ) была ниже, чем в группе контроля ( $62,6\% \pm 2,0$ );  $p > 0,05$  (таблица 4.1.2). А частота носителей аллеля G была выше среди больных аллергической БА ( $43,5\% \pm 4,5$ ) в сравнении с группой контроля ( $37,4\% \pm 2,0$ ) (ОШ=1,290; 95% ДИ = 0,870-1,912).

Вероятность наличия аллеля А в гомозиготном и гетерозиготном варианте была ниже у больных аллергической БА ( $79,0\% \pm 5,2$ ) в сравнении с группой контроля ( $85,8\% \pm 2,1$ ); (ОШ=1,605; 95% ДИ = 0,799-3,225;  $p > 0,05$ , не достигая уровня статистической значимости) (таблица 4.1.2).

Таблица 4.1.2

Распределение частот генотипов и аллелей *rs1800470* гена *TGF-β1* среди больных аллергической бронхиальной астмой и лиц контрольной группы

Полиморфизм гена <i>TGF-β1</i>	АБА (n= 62)			Контрольная группа (n=282)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
AA	21	33,9	6,0	111	39,4	2,9	p>0,05
AG	28	45,2	6,3	131	46,5	3,0	
GG	13	21,0	5,2	40	14,2	2,1	
Итого	62	100,0		282	100,0		

Полиморфизм гена <i>TGF-β1</i>	АБА (n=62)			Контрольная группа (n= 282)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
Аллель А	70	56,5	4,5	353	62,6	2,0	p>0,05
Аллель G	54	43,5	4,5	211	37,4	2,0	
Итого	124	100,0		564	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,290; 0,870-1,912						
Генотип AA	21	33,9	6,0	111	39,4	2,9	p>0,05
Генотип AG+GG	41	66,1	6,0	171	60,6	2,9	
Итого	62	100,0		282	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,267; 0,711-2,257						
Генотип AA+AG	49	79,0	5,2	242	85,8	2,1	p>0,05
Генотип GG	13	21,0	5,2	40	14,2	2,1	
Итого	62	100,0		282	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,605; 0,799-3,225						

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию  $\chi^2$ .

Анализ частот генотипов и аллелей полиморфизма *rs1800470* гена *TGF-β1* среди больных неаллергической БА и в контрольной группе представлен в таблице 4.1.3.

Частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю среди больных неаллергической БА составила 54,8%±8,9 (17 человек), частота гетерозиготного генотипа AG составила 45,2%±8,9 (14 человек), а частота гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю – 0,0%±0,0 (0 человек).

Среди больных неаллергической БА генотип AA ОНП *rs1800470* гена *TGF-β1* встречался чаще, чем среди лиц группы контроля. Различия между группами были статистически значимыми ( $p=0,049$ ). Наряду с этим, в группе больных неаллергической БА наблюдалось отсутствие редких гомозигот GG ( $0,0\% \pm 0,0$ ) по сравнению с группой контроля ( $14,4\% \pm 2,1$ ); (ОШ=1,128; 95% ДИ=1,081-1,176);  $p < 0,05$ , т.е. достигало уровня статистической значимости.

Таким образом, носительство аллеля А в гомозиготном (AA) и гетерозиготном (AG) вариантах является предиктором развития неаллергической БА, а гомозиготный генотип GG и носительство аллеля G играют протективную роль в отношении риска развития неаллергической БА.

Далее изучение распределения генотипов полиморфизма гена *TGF-β1* у больных БА проводилось в зависимости от пола.

Таблица 4.1.3

Распределение частот генотипов и аллелей *rs1800470* гена *TGF-β1* среди больных неаллергической бронхиальной астмой и лиц контрольной группы

Полиморфизм гена <i>TGF-β1</i>	НАБА (n= 31)			Контрольная группа (n=282)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
AA	17	54,8	8,9	111	39,4	2,9	p<0,05
AG	14	45,2	8,9	131	46,5	3,0	
GG	0	0,0	0,0	40	14,2	2,1	
Итого	31	100,0		282	100,0		

Полиморфизм гена <i>TGF-β1</i>	НАБА (n=31)			Контрольная группа (n= 282)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
Аллель А	48	77,4	5,3	353	62,6	2,0	p<0,05
Аллель G	14	22,6	5,3	211	37,4	2,0	
Итого	62	100,0		564	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	0,488; 0,262-0,906						
Генотип AA	17	54,8	8,9	111	39,4	2,9	p>0,05
Генотип AG+GG	14	45,2	8,9	171	60,6	2,9	
Итого	31	100,0		282	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,871; 0,887-3,947						
Генотип AA+AG	31	100	0,0	242	85,8	2,1	p<0,05
Генотип GG	0	0	0,0	40	14,2	2,1	
Итого	31	100,0		282	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,128; 1,081-1,176						

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию  $\chi^2$ .

Частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю среди мужчин с аллергической БА составила 25,0%±10,8 (4 человека), частота гетерозиготного генотипа AG - 56,3%±12,4 (9 человек), а частота гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю – 18,8%±9,8 (3 человека) (таблица 4.1.4).

Частота носителей аллеля А гена *TGF-β1* среди мужчин с аллергической БА (53,1%±8,8) была ниже, чем в группе контроля (64,6%±3,2); p>0,05 (таблица 4.1.4.). А частота носителей аллеля G была выше среди мужчин с аллергической

БА ( $46,9\% \pm 8,8$ ) в сравнении с группой контроля ( $35,4\% \pm 3,2$ ) ( $ОШ=0,208$ ;  $95\%$  ДИ =  $0,763-1,610$ ). Но, статистически значимых различий между группами нами не найдено.

Вероятность наличия аллеля А в гомозиготном и гетерозиготном вариантах была ниже у мужчин с аллергической БА ( $81,3\% \pm 9,8$ ) в сравнении с группой контроля ( $85,8\% \pm 3,3$ ); ( $ОШ=1,398$ ;  $95\%$  ДИ= $0,358-5,464$ ) (таблица 4.1.4). Учитывая эти данные, уровень статистической значимости не был достигнут ( $p > 0,05$ ).

Таблица 4.1.4

Распределение частот генотипов и аллелей *rs1800470* гена *TGF-β1* среди мужчин с аллергической бронхиальной астмой и лиц контрольной группы

Полиморфизм гена <i>TGF-β1</i>	Мужчины с АБА (n=16)			Контрольная группа (n=113)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
AA	4	25,0	10,8	49	43,4	4,7	p>0,05
AG	9	56,3	12,4	48	42,5	4,7	
GG	3	18,8	9,8	16	14,2	3,3	
Итого	16	100,0		113	100,0		

Полиморфизм гена <i>TGF-β1</i>	Мужчины с АБА (n=16)			Контрольная группа (n=113)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
Аллель А	17	53,1	8,8	146	64,6	3,2	p>0,05
Аллель G	15	46,9	8,8	80	35,4	3,2	
Итого	32	100,0		226	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	0,208; 0,763-1,610						
Генотип AA	4	25,0	10,8	49	43,4	4,7	p>0,05
Генотип AG+GG	12	75,0	10,8	64	56,6	4,7	
Итого	16	100,0		113	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	2,298; 0,697-7,575						
Генотип AA+AG	13	81,3	9,8	97	85,8	3,3	p>0,05
Генотип GG	3	18,8	9,8	16	14,2	3,3	
Итого	16	100,0		113	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,398; 0,358-5,464						

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию  $\chi^2$ .

Частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю среди мужчин с неаллергической БА составила 50,0%±17,7 (4 человека), частота гетерозиготного генотипа AG - 50,0%±17,7 (4 человека). Носителей гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю в этой группе не было (таблица 4.1.5).

Частота носителей аллеля А гена *TGF-β1* среди мужчин с неаллергической БА (75,0%±10,8) была выше, чем в группе контроля (64,6%±3,2); p>0,05.

(таблица 4.1.5). Частота носителей аллеля G была ниже среди мужчин с неаллергической БА (25,0%±10,8) в сравнении с группой контроля (35,4%±3,2) (ОШ=1,644; 95% ДИ=0,513-5,265). Но различия не достигали уровня статистической значимости.

**Таблица 4.1.5**

**Распределение частот генотипов и аллелей *rs1800470* гена *TGF-β1* среди мужчин с неаллергической бронхиальной астмой и лиц контрольной группы**

Полиморфизм гена <i>TGF-β1</i>	Мужчины с НАБА (n=8)			Контрольная группа (n=113)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
AA	4	50,0	17,7	49	43,4	4,7	p>0,05
AG	4	50,0	17,7	48	42,5	4,7	
GG	0	0,0	0,0	16	14,2	3,3	
Итого	8	100,0		113	100,0		

Полиморфизм гена <i>TGF-β1</i>	Мужчины с НАБА (n= 8)			Контрольная группа (n= 113)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
Аллель А	12	75,0	10,8	146	64,6	3,2	p>0,05
Аллель G	4	25,0	10,8	80	35,4	3,2	
Итого	16	100,0		226	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,644; 0,513-5,265						
Генотип AA	4	50,0	17,7	49	43,4	4,7	p>0,05
Генотип AG+GG	4	50,0	17,7	64	56,6	4,7	
Итого	8	100,0		113	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,306; 0,311-5,485						
Генотип AA+AG	8	100	0,0	97	85,8	3,3	p>0,05
Генотип GG	0	0	0,0	16	14,2	3,3	
Итого	8	100,0		113	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,082; 1,024-1,144						

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию  $\chi^2$ .

Различий в распределении генотипов гена *TGF-β1* среди больных женщин с аллергической БА и женщин из группы контроля нами не было выявлено (таблица 4.1.6).



Частота носителей аллеля А гена *TGF-β1* среди женщин с аллергической БА ( $57,6\% \pm 5,2$ ) была ниже, чем в группе контроля ( $61,2\% \pm 2,6$ );  $p > 0,05$  (таблица 4.1.6). Частота носителей аллеля G была выше среди женщин с аллергической БА ( $42,4\% \pm 5,2$ ) в сравнении с группой контроля ( $38,8\% \pm 2,6$ ) (ОШ=1,162; 95% ДИ = 0,728-1,855). Также как среди мужчин, так и среди женщин достоверных различий между группами не было получено.

Таблица 4.1.6

Распределение частот генотипов и аллелей *rs1800470* гена *TGF-β1* среди женщин с аллергической бронхиальной астмой и лиц контрольной группы

Полиморфизм гена <i>TGF-β1</i>	Женщины с АБА (n=46)			Контрольная группа (n=169)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
AA	17	37,0	7,1	62	36,7	3,7	p>0,05
AG	19	41,3	7,3	83	49,1	3,8	
GG	10	21,7	6,1	24	14,2	2,7	
Итого	46	100,0		169	100,0		

Полиморфизм гена <i>TGF-β1</i>	Женщины с АБА (n=46)			Контрольная группа (n=169)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
Аллель А	53	57,6	5,2	207	61,2	2,6	p>0,05
Аллель G	39	42,4	5,2	131	38,8	2,6	
Итого	92	100,0		338	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,162; 0,728-1,855						
Генотип AA	17	37,0	7,1	62	36,7	3,7	p>0,05
Генотип AG+GG	29	63,0	7,1	107	63,3	3,7	
Итого	46	100,0		169	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,012; 0,515-1,988						
Генотип AA+AG	36	78,3	6,1	145	85,8	2,7	p>0,05
Генотип GG	10	21,7	6,1	24	14,2	2,7	
Итого	46	100,0		169	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,677; 0,736-3,816						

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию  $\chi^2$ .

Таблица 4.1.7

Распределение частот генотипов и аллелей *rs1800470* гена *TGF-β1* среди женщин с неаллергической бронхиальной астмой и лиц контрольной группы

Полиморфизм гена <i>TGF-β1</i>	Женщины с НАБА (n=23)			Контрольная группа (n=169)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
AA	13	56,5	10,3	62	36,7	3,7	p>0,05
AG	10	43,5	10,3	83	49,1	3,8	
GG	0	0,0	0,0	24	14,2	2,7	
Итого	23	100,0		169	100,0		

Полиморфизм гена <i>TGF-β1</i>	Женщины с НАБА (n=23)			Контрольная группа (n=169)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
Аллель А	36	78,3	6,1	207	61,2	2,6	p<0,05
Аллель G	10	21,7	6,1	131	38,8	2,6	
Итого	46	100,0		338	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	2,278; 1,094-4,746						
Генотип AA	13	56,5	10,3	62	36,7	3,7	p>0,05
Генотип AG+GG	10	43,5	10,3	107	63,3	3,7	
Итого	23	100,0		169	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	2,244; 0,929-5,419						
Генотип AA+AG	23	100	0,0	145	85,8	2,7	p>0,05
Генотип GG	0	0	0,0	24	14,2	2,7	
Итого	23	100,0		169	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,158; 1,090-1,230						

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию  $\chi^2$ .

Среди женщин с неаллергической БА генотип AA встречался чаще, чем в группе контроля (56,5%±10,3 и 36,7%±3,7), но статистически значимых различий нами не выявлено (p>0,05) (таблица 4.1.7).

Частота носителей аллеля А гена *TGF-β1* среди женщин с неаллергической БА (78,3%±6,1) была выше, чем в группе контроля (61,2%±2,6); p>0,05 (таблица

4.1.7). Частота носителей аллеля G была статистически значимо ниже среди женщин с неаллергической БА ( $21,7\% \pm 6,1$ ) в сравнении с группой контроля ( $38,8\% \pm 2,6$ ) (ОШ=2,278; 95% ДИ=1,094-4,746).

Изучение распределения генотипов полиморфизма *rs1800470* гена *TGF- $\beta$ 1* среди мужчин и женщин больных аллергической и неаллергической БА и лицами контрольной группы статистически значимых различий также не выявило.

Развитие неаллергической БА статистически значимо ассоциировано с гомозиготным генотипом (AA) и гетерозиготным генотипом (AG), по сравнению, как с группой контроля ( $p=0,025$ ), так и с группой больных, страдающих аллергической формой БА ( $p=0,006$ ) (таблица 4.1.8). При наличии данных генотипов риск развития неаллергической БА возрастает по сравнению с группой контроля (ОШ=1,631; 95% ДИ=1,37-1,94) и с группой больных аллергической БА (ОШ=1,128; 95% ДИ=1,08-3,17).

Таблица 4.1.8

**Распределение частот генотипов и аллелей *rs1800470* гена *TGF-β1* среди больных бронхиальной астмой и контрольной группе**

Полиморфизм гена <i>TGF-β1</i>	АБА (n=62)		НАБА (n=31)		Контрольная группа (n=282)	
	1		2		3	
	абс.	%±m	абс.	%±m	абс.	%±m
АА	21	33,9±6,0	17	54,8±8,9	111	39,4±2,9
АG	28	45,2±6,3	14	45,2±8,9	131	46,5±3,0
GG	13	21,0±5,2	0	0+0,0	40	14,2±2,1
p	p <sub>1-2</sub> = 0,013; p <sub>1-3</sub> = 0,380; p <sub>2-3</sub> = 0,049					
Генотип АА	21	33,9±6,0	17	54,8±8,9	111	39,4±2,9
Генотипы АG +GG	41	66,1±6,0	14	45,2±8,9	171	60,6±2,9
p	p <sub>1-2</sub> = 0,052; p <sub>1-3</sub> = 0,421; p <sub>2-3</sub> = 0,096					
ОШ; 95% ДИ	ОШ <sub>(1-2)</sub> : 2,369 [0,98; 5,71] ОШ <sub>(1-3)</sub> : 1,267 [0,71; 2,25] ОШ <sub>(2-3)</sub> : 1,871 [0,887; 3,947]					
Генотипы АА +АG	49	79,0±5,2	31	100+0,0	242	85,8±2,1
Генотип GG	13	21,0±5,2	0	0+0,0	40	14,2±2,1
p	p <sub>1-2</sub> = 0,006; p <sub>1-3</sub> = 0,180; p <sub>2-3</sub> = 0,025					
ОШ; 95% ДИ	ОШ <sub>(1-2)</sub> : 1,631 [1,37; 1,94] ОШ <sub>(1-3)</sub> : 1,605 [0,79; 3,22] ОШ <sub>(2-3)</sub> : 1,128 [1,08; 1,17]					

Примечание: p - критерий значимости при сравнении частоты встречаемости генотипов среди аллергической и неаллергической БА с показателями группы контроля по критерию  $\chi^2$ .

Нами оценен полиморфизм *rs1800470* гена *TGF-β1* у больных БА в зависимости от степени тяжести и уровня контроля (таблица 4.1.9).

Таблица 4.1.9

Распределение частот генотипов *rs1800470* гена *TGF-β1* у больных бронхиальной астмой в зависимости от уровня контроля и степени тяжести

Степень тяжести БА	Полиморфизм гена <i>TGF-β1</i>	Уровень контроля									p
		Контролируемое			Частично-контролируемое			Неконтролируемое			
		абс.	%	±m	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
Легкая степень	AA	10	45,5	10,6	7	10,8	3,8	1	7,7	7,4	p>0,05
	AG	7	31,8	9,9	8	12,3	4,1	1	7,7	7,4	
	GG	1	4,5	4,4	3	4,6	2,6	0	0,0	0,0	
Средняя степень	AA	1	4,5	4,4	16	24,6	5,3	1	7,7	7,4	p>0,05
	AG	0	0,0	0,0	17	26,2	5,5	2	15,4	10,0	
	GG	0	0,0	0,0	5	7,7	3,3	3	23,1	11,7	
Тяжелая степень	AA	0	0,0	0,0	1	1,5	1,5	1	7,7	7,4	p>0,05
	AG	0	0,0	0,0	2	3,1	2,1	4	30,8	12,8	
	GG	0	0,0	0,0	1	1,5	1,5	0	0,0	0,0	

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию  $\chi^2$ .

При оценке распространения частот генотипов данного гена было установлено, что у больных БА легкой степени тяжести гомозиготный генотип AA встречался чаще с контролируемым течением БА (45,5%±10,6), чем с частично-контролируемым (10,8%±3,8) и неконтролируемым течением БА (7,7%±7,4). Среди больных со средней степенью тяжести БА преобладал гомозиготный генотип AA (24,6%±5,3), гетерозиготный генотип AG (26,2%±5,5), гомозиготный генотип GG (7,7%±3,3) с частично-контролируемым течением, в сравнении с контролируемым и неконтролируемым течением соответственно (4,5%±4,4; 0,0%±0,0), (7,7%±7,4; 15,4%±10,0), (0,0%±0,0; 23,1%±11,7). В целом, сравнительный анализ распределения частот генотипов гена *TGF-β1* у больных БА в зависимости от степени тяжести и уровня контроля не выявил статистически достоверных различий (p>0,05).

Таким образом, на основании полученных данных можно считать, что развитие неаллергической БА ассоциировано с носительством аллеля А *rs1800470* гена *TGF-β1* в гомозиготном и гетерозиготном вариантах. Гомозиготный генотип GG и аллель G *rs1800470* гена *TGF-β1* выполняют протективную функцию в отношении формирования неаллергической БА.

### **Корреляционный анализ**

Нами проведен корреляционный анализ полиморфных аллельных вариантов гена *TGF-β1* (AA, AG, GG) с клиническими проявлениями и лабораторными показателями у больных БА.

В корреляционный анализ были включены следующие показатели: ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ и IgE.

Обнаружить коррелятивную связь между полиморфными аллельными вариантами гена *TGF-β1* и клиническими проявлениями, лабораторными показателями не удалось.

#### **4.2. Полиморфизм *rs231775* гена цитотоксического Т-лимфоцит-связанного иммуноглобулина 4 (*CTLA4*) у больных бронхиальной астмой и лиц контрольной группы**

С целью изучения роли полиморфизма гена *rs231775 CTLA4* в развитии БА прогенотипировано 97 больных БА и 338 человек из контрольной группы. Результаты анализа частот генотипов полиморфизма *rs231775* гена *CTLA4* среди больных БА и в контрольной группе представлены в таблице 4.2.1.

Частоты носителей гомозиготных генотипов AA (23,7%±4,3) и GG (32,0%±4,7) среди больных БА были выше, в сравнении с контрольной группы (27,5%±2,4), (21,9%±2,2) соответственно. Частота гетерозиготного генотипа AG среди больных БА (44,3%±5,0) была ниже, чем в группе контроля (50,6%±2,7). Полученные данные не являлись статистически значимыми ( $p>0,05$ ).

Частоты генотипов и аллелей, изученных геномных локусов в контрольной популяционной группе, соответствуют данным по другим европеоидным популяциям.

Изучение распределения частот генотипов ОНП *rs231775* гена *CTLA4* проводилось отдельно у больных аллергической и неаллергической БА.



Таблица 4.2.1

**Распределение частот генотипов и аллелей *rs231775* гена *CTLA4* среди больных бронхиальной астмой и лиц контрольной группы**

Полиморфизм гена <i>CTLA4</i>	БА (n=97)			Контрольная группа (n=338)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
AA	23	23,7	4,3	93	27,5	2,4	p>0,05
AG	43	44,3	5,0	171	50,6	2,7	
GG	31	32,0	4,7	74	21,9	2,2	
Итого	97	100,0		338	100,0		

Полиморфизм гена <i>CTLA4</i>	БА (n=97)			Контрольная группа (n=338)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
Генотип AA	23	23,7	4,3	93	27,5	2,4	p>0,05
Генотип AG+GG	74	76,3	4,3	245	72,5	2,4	
Итого	97	100,0		338	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,22; 0,722-2,066						
Генотип AA+AG	66	68,0	4,7	264	78,1	2,2	p>0,05
Генотип GG	31	32,0	4,7	74	21,9	2,2	
Итого	97	100,0		338	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,68; 1,017-2,76						

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию  $\chi^2$ .

Результаты анализа частот генотипов и аллелей полиморфизма *rs231775* гена *CTLA4* среди больных аллергической БА и в контрольной группе представлены в таблице 4.2.2.

Как видно из представленных в таблице 4.2.2 данных, частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю среди больных аллергической БА составила 18,2%±4,7 (12 человек), частота гетерозиготного генотипа AG составила 45,5%±6,1 (30 человек) и частота гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю – 36,4%±5,9 (24 человека). В контрольной группе частоты генотипов полиморфизма *rs231775* гена *CTLA4* распределились следующим образом: частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю – 27,5%±2,4 (93 человека), частота гетерозиготного генотипа AG –

50,6%±2,7 (171 человек), а частота гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю – 21,9%±2,2 (74 человека).

Среди больных аллергической БА наблюдалось снижение носителей гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю (18,2%±4,7) в сравнении с группой контроля (27,5%±2,4), что было статистически значимо. Частота гетерозиготного генотипа AG была ниже у больных аллергической БА (45,5%±6,1) по сравнению с группой контроля (50,6%±2,7), что имело также статистически значимое различие. А частота гомозиготного генотипа GG у этих больных (36,4%±5,9) была выше, чем в группе контроля (21,9%±2,2;  $p < 0,05$ ).

Частота носителей аллеля A гена *CTLA4* среди больных аллергической БА (40,9%±4,3) была ниже, чем в группе контроля (52,8%±1,9);  $p < 0,05$  (таблица 4.2.2). А частота носителей аллеля G была статистически значимо выше среди больных аллергической БА (59,1%±4,3) в сравнении с группой контроля (47,2%±1,9) (ОШ=1,615; 95% ДИ=1,107-2,358).

Вероятность наличия аллеля A в гомозиготном и гетерозиготном варианте статистически значимо ниже у больных аллергической БА (63,6%±5,9) в сравнении с группой контроля (78,1%±2,2); (ОШ=2,036; 95% ДИ=1,160-3,584;  $p < 0,05$ ) (таблица 4.2.2).

Таблица 4.2.2

Распределение частот генотипов и аллелей *rs231775* гена *CTLA4* среди больных аллергической бронхиальной астмой и лиц контрольной группы

Полиморфизм гена <i>CTLA4</i>	АБА (n=66)			Контрольная группа (n=338)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
AA	12	18,2	4,7	93	27,5	2,4	p<0,05
AG	30	45,5	6,1	171	50,6	2,7	
GG	24	36,4	5,9	74	21,9	2,2	
Итого	66	100,0		338	100,0		

Полиморфизм гена <i>CTLA4</i>	АБА (n=66)			Контрольная группа (n=338)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
Аллель А	54	40,9	4,3	357	52,8	1,9	p<0,05
Аллель G	78	59,1	4,3	319	47,2	1,9	
Итого	132	100,0		676	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,615; 1,107-2,358						
Генотип AA	12	18,2	4,7	93	27,5	2,4	p>0,05
Генотип AG+GG	54	81,8	4,7	245	72,5	2,4	
Итого	66	100,0		338	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,709; 0,874-3,333						
Генотип AA+AG	42	63,6	5,9	264	78,1	2,2	p<0,05
Генотип GG	24	36,4	5,9	74	21,9	2,2	
Итого	66	100,0		338	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	2,036; 1,160-3,584						

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию  $\chi^2$ .

Следовательно, гомозиготный генотип GG и носительство аллеля G можно рассматривать как фактор риска развития аллергической БА, а носительство аллеля А в гомозиготном и гетерозиготном вариантах протективным фактором в отношении развития данного заболевания.

Из представленных данных в таблице 4.2.3 видно, что частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю среди больных неаллергической БА составила 35,5%±8,6 (11 человек), частота гетерозиготного генотипа AG составила 41,9%±8,9 (13 человек) и частота гомозиготного

генотипа GG по редкому аллелю –  $22,6\% \pm 7,5$  (7 человека). В контрольной группе частоты генотипов полиморфизма *rs231775* гена *CTLA4* распределились следующим образом: частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю –  $27,5\% \pm 2,4$  (93 человека), частота гетерозиготного генотипа AG –  $50,6\% \pm 2,7$  (171 человек) и частота гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю –  $21,9\% \pm 2,2$  (74 человека).

Среди больных неаллергической БА наблюдалось некоторое увеличение носителей гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю ( $35,5\% \pm 8,6$ ) в сравнении с группой контроля ( $27,5\% \pm 2,4$ ), но оно было статистически незначимо. Частоты гетерозиготного генотипа AG были примерно одинаковы у больных неаллергической БА ( $41,9\% \pm 8,9$ ) и в группе контроля ( $50,6\% \pm 2,7$ ), но различия также не достигали уровня статистической значимости. Частота гомозиготного генотипа GG у этих больных ( $22,6\% \pm 7,5$ ) незначимо превышала таковую в контроле ( $21,9\% \pm 2,2$ ;  $p > 0,05$ ).

Частота носителей аллеля А гена *CTLA4* среди больных неаллергической БА ( $56,5\% \pm 6,3$ ) была выше, чем в группе контроля ( $52,8\% \pm 1,9$ );  $p > 0,05$ . А частота носителей аллеля G была ниже среди больных неаллергической БА ( $43,5\% \pm 6,3$ ) в сравнении с группой контроля ( $47,2\% \pm 1,9$ ) (ОШ=1,158; 95% ДИ=0,686-1,957) (таблица 4.2.3.).

Таблица 4.2.3

Распределение частот генотипов и аллелей *rs231775* гена *CTLA4* среди больных неаллергической бронхиальной астмой и лиц контрольной группы

Полиморфизм гена <i>CTLA4</i>	НАБА (n=31)			Контрольная группа (n=338)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
AA	11	35,5	8,6	93	27,5	2,4	p>0,05
AG	13	41,9	8,9	171	50,6	2,7	
GG	7	22,6	7,5	74	21,9	2,2	
Итого	31	100,0		338	100,0		

Полиморфизм гена <i>CTLA4</i>	НАБА (n=31)			Контрольная группа (n=338)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
Аллель А	35	56,5	6,3	357	52,8	1,9	p>0,05
Аллель G	27	43,5	6,3	319	47,2	1,9	
Итого	62	100,0		676	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,158; 0,686-1,957						
Генотип AA	11	35,5	8,6	93	27,5	2,4	p>0,05
Генотип AG+GG	20	64,5	8,6	245	72,5	2,4	
Итого	31	100,0		338	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,449; 0,669-3,140						
Генотип AA+AG	24	77,4	7,5	264	78,1	2,2	p>0,05
Генотип GG	7	22,6	7,5	74	21,9	2,2	
Итого	31	100,0		338	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,040; 0,431-2,512						

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию  $\chi^2$ .

Нами было изучено распределение частот генотипов и аллелей А и G гена *CTLA4* среди мужчин и женщин с аллергической и неаллергической БА и лиц контрольной группы.

Среди мужчин с аллергической БА (таблица 4.2.4) наблюдалось снижение носителей гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю (11,8%±7,8) в сравнении с группой контроля (30,5%±4,5); увеличение носителей гетерозиготного генотипа AG (58,8%±11,9) по сравнению с группой контроля (54,3%±4,9). В то же время частота гомозиготного генотипа GG у данной группы

больных ( $29,4\% \pm 11,1$ ) превышала контрольную группу ( $15,2\% \pm 3,5$ );  $p > 0,05$ , но не достигала уровня статистической значимости.

Частота носителей аллеля А гена *CTLA4* среди мужчин с аллергической БА ( $41,2\% \pm 8,4$ ) была ниже, чем в группе контроля ( $57,6\% \pm 3,4$ ),  $p > 0,05$ . А частота носителей аллеля G была выше среди мужчин с аллергической БА ( $58,8\% \pm 8,4$ ) в сравнении с группой контроля ( $42,4\% \pm 3,4$ ) (ОШ=1,941; 95% ДИ=0,930-4,048), при этом различия между группами не достигали уровня статистической значимости. (таблица 4.2.4.).

Таблица 4.2.4

Распределение частот генотипов и аллелей *rs231775* гена *CTLA4* среди мужчин с аллергической бронхиальной астмой и лиц контрольной группы

Полиморфизм гена <i>CTLA4</i>	Мужчины с АБА (n=17)			Контрольная группа (n=105)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
AA	2	11,8	7,8	32	30,5	4,5	p>0,05
AG	10	58,8	11,9	57	54,3	4,9	
GG	5	29,4	11,1	16	15,2	3,5	
Итого	17	100,0		105	100,0		

Полиморфизм гена <i>CTLA4</i>	Мужчины с АБА (n=17)			Контрольная группа (n=105)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
Аллель А	14	41,2	8,4	121	57,6	3,4	p>0,05
Аллель G	20	58,8	8,4	89	42,4	3,4	
Итого	34	100,0		210	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,941; 0,930-4,048						
Генотип AA	2	11,8	7,8	32	30,5	4,5	p>0,05
Генотип AG+GG	15	88,2	7,8	73	69,5	4,5	
Итого	17	100,0		105	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	0,766; 0,709-15,151						
Генотип AA+AG	12	70,6	11,1	89	84,8	3,5	p>0,05
Генотип GG	5	29,4	11,1	16	15,2	3,5	
Итого	17	100,0		105	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	2,320; 0,718-7,462						

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию  $\chi^2$ .

Среди мужчин с неаллергической БА (таблица 4.2.5) наблюдалось снижение носителей гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю (25,0%±15,3) в сравнении с контрольной группой (30,5%±4,5), снижение носителей гетерозиготного генотипа AG (37,5%±17,1) по сравнению с группой контроля (54,3%±4,9). Частота гомозиготного генотипа GG у данной группы больных (37,5%±17,1) была выше, чем в контрольной группе (15,2%±3,5), не имея статистически значимых различий.

Частота носителей аллеля А гена *CTLA4* среди мужчин с неаллергической БА ( $43,8\% \pm 12,4$ ) была ниже, чем в группе контроля ( $57,6\% \pm 3,4$ ),  $p > 0,05$ . А частота носителей аллеля G гена *CTLA4* была выше среди больных неаллергической БА ( $56,3\% \pm 12,4$ ) в сравнении с группой контроля ( $42,4\% \pm 3,4$ ) (ОШ=0,863; 95% ДИ=0,510-1,457). В данном случае уровень статистической значимости также не был достигнут (таблица 4.2.5).

**Таблица 4.2.5**

**Распределение частот генотипов и аллелей *rs231775* гена *CTLA4* среди мужчин с неаллергической бронхиальной астмой и лиц контрольной группы**

Полиморфизм гена <i>CTLA4</i>	Мужчины с НАБА (n=8)			Контрольная группа (n=105)			p
	абс.	%	$\pm m$	абс.	%	$\pm m$	
AA	2	25,0	15,3	32	30,5	4,5	p>0,05
AG	3	37,5	17,1	57	54,3	4,9	
GG	3	37,5	17,1	16	15,2	3,5	
Итого	8	100,0		105	100,0		

Полиморфизм гена <i>CTLA4</i>	Мужчины с НАБА (n=8)			Контрольная группа (n=105)			p
	абс.	%	$\pm m$	абс.	%	$\pm m$	
Аллель А	7	43,8	12,4	121	57,6	3,4	p>0,05
Аллель G	9	56,3	12,4	89	42,4	3,4	
Итого	16	100,0		210	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,748; 0,627-4,878						
Генотип AA	2	25,0	15,3	32	30,5	4,5	p>0,05
Генотип AG+GG	6	75,0	15,3	73	69,5	4,5	
Итого	8	100,0		105	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,315; 0,251-6,849						
Генотип AA+AG	5	62,5	17,1	89	84,8	3,5	p>0,05
Генотип GG	3	37,5	17,1	16	15,2	3,5	
Итого	8	100,0		105	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	3,333; 0,721-15,384						

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию  $\chi^2$ .



Среди женщин с аллергической БА наблюдалось снижение носителей как гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю ( $20,4\% \pm 5,8$ ), так и гетерозиготного генотипа AG ( $40,8\% \pm 7,0$ ), по сравнению с группой контроля соответственно ( $26,2\% \pm 2,9$ ) и ( $48,9\% \pm 3,3$ ). Частота гомозиготного генотипа GG у данной категории больных ( $38,8\% \pm 7,0$ ) превышала контрольную группу ( $24,9\% \pm 2,8$ );  $p < 0,05$ , таким образом, достигая уровня статистической значимости (таблица 4.2.6).

Частота носителей аллеля A гена *CTLA4* среди женщин с аллергической БА ( $40,8\% \pm 5,0$ ) была ниже, чем в группе контроля ( $50,6\% \pm 2,3$ ),  $p > 0,05$ . Частота носителей аллеля G была выше среди женщин с аллергической БА ( $59,2\% \pm 5,0$ ) в сравнении с группой контроля ( $49,4\% \pm 2,3$ ) (ОШ=1,488; 95% ДИ=0,956-2,314), но достоверных различий не было получено (таблица 4.2.6).

Таблица 4.2.6

Распределение частот генотипов и аллелей *rs231775* гена *CTLA4* среди женщин с аллергической бронхиальной астмой и лиц контрольной группы

Полиморфизм гена <i>CTLA4</i>	Женщины с АБА (n=49)			Контрольная группа (n=233)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
AA	10	20,4	5,8	61	26,2	2,9	p>0,05
AG	20	40,8	7,0	114	48,9	3,3	
GG	19	38,8	7,0	58	24,9	2,8	
Итого	49	100,0		233	100,0		

Полиморфизм гена <i>CTLA4</i>	Женщины с АБА (n=49)			Контрольная группа (n=233)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
Аллель А	40	40,8	5,0	236	50,6	2,3	p>0,05
Аллель G	58	59,2	5,0	230	49,4	2,3	
Итого	98	100,0		466	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,488; 0,956-2,314						
Генотип AA	10	20,4	5,8	61	26,2	2,9	p>0,05
Генотип AG+GG	39	79,6	5,8	172	73,8	2,9	
Итого	49	100,0		233	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,383; 0,651-2,941						
Генотип AA+AG	30	61,2	7,0	175	75,1	2,8	p<0,05
Генотип GG	19	38,8	7,0	58	24,9	2,8	
Итого	49	100,0		233	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,912; 1,001-3,649						

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию  $\chi^2$ .

Среди женщин с неаллергической БА наблюдалось увеличение носителей гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю (39,1%±10,2) по сравнению с контролем (26,2%±2,9). Также наблюдалось снижение носителей гетерозиготного генотипа AG (43,5%±10,3), по сравнению с группой контроля (48,9%±3,3). Частота гомозиготного генотипа GG у данной категории больных (17,4%±7,9) не превышала контрольную группу (24,9%±2,8), p>0,05 (таблица 4.2.7).

Частота носителей аллеля А гена *CTLA4* среди женщин с неаллергической БА (60,9%±7,2) была выше, чем в группе контроля (50,6%±2,3),  $p>0,05$  (таблица 4.2.7). Частота носителей аллеля G была ниже среди женщин с неаллергической БА (39,1%±7,2) в сравнении с группой контроля (49,4%±2,3) (ОШ=1,516; 95% ДИ=0,816-2,816), но статистически значимых различий не было получено.

**Таблица 4.2.7**

**Распределение частот генотипов и аллелей *rs231775* гена *CTLA4* среди женщин с неаллергической бронхиальной астмой и лиц контрольной группы**

Полиморфизм гена <i>CTLA4</i>	Женщины с НАБА (n=23)			Контрольная группа (n=233)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
AA	9	39,1	10,2	61	26,2	2,9	p>0,05
AG	10	43,5	10,3	114	48,9	3,3	
GG	4	17,4	7,9	58	24,9	2,8	
Итого	23	100,0		233	100,0		

Полиморфизм гена <i>CTLA4</i>	Женщины с НАБА (n=23)			Контрольная группа (n=233)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
Аллель А	28	60,9	7,2	236	50,6	2,3	p>0,05
Аллель G	18	39,1	7,2	230	49,4	2,3	
Итого	46	100,0		466	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,516; 0,816-2,816						
Генотип AA	9	39,1	10,2	61	26,2	2,9	p>0,05
Генотип AG+GG	14	60,9	10,2	172	73,8	2,9	
Итого	23	100,0		233	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,813; 0,747-4,400						
Генотип AA+AG	19	82,6	7,9	175	75,1	2,8	p>0,05
Генотип GG	4	17,4	7,9	58	24,9	2,8	
Итого	23	100,0		233	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,574; 0,515-4,817						

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию  $\chi^2$ .

Таким образом, при изучении полиморфизма *rs231775* гена *CTLA4* выявлено повышение частоты генотипа GG в группе больных аллергической БА, в том числе у женщин. Учитывая полученные результаты, можно сделать вывод, что наличие генотипа GG (ОШ=2,036; 95% ДИ=1,16-3,58;  $p_{1-3}=0,012$ ) обуславливает повышенный риск развития аллергической БА (таблица 4.2.8).

**Таблица 4.2.8**

**Распределение частот генотипов и аллелей *rs231775* гена *CTLA4* среди больных бронхиальной астмой и контрольной группе**

Полиморфизм гена <i>CTLA4</i>	АБА (n=66)		НАБА (n=31)		Контрольная группа (n=338)	
	1		2		3	
	абс.	%±m	абс.	%±m	абс.	%±m
АА	12	18,2±4,7	11	35,5±8,6	93	27,5±2,4
АG	30	45,5±6,1	13	41,9±8,9	171	50,6±2,7
<b>GG</b>	24	36,4±5,9	7	22,6±7,5	74	21,9±2,2
p	$p_{1-2}=0,137; p_{1-3}=0,032; p_{2-3}=0,585$					
Генотип АА	12	18,2±4,7	11	35,5±8,6	93	85,8±2,1
Генотипы АG+ GG	54	81,8±4,7	20	64,5±8,6	245	14,2±2,1
p	$p_{1-2}=0,062; p_{1-3}=0,114; p_{2-3}=0,345$					
ОШ; 95% ДИ	ОШ <sub>(1-2)</sub> : 2,475 [0,94; 6,49] ОШ <sub>(1-3)</sub> : 1,709 [0,87; 3,33] ОШ <sub>(2-3)</sub> : 1,449 [0,669; 3,140]					
Генотипы АА +АG	42	63,6±5,9	24	77,4±7,5	242	85,8±2,1
<b>Генотип GG</b>	24	36,4±5,9	7	22,6±7,5	40	14,2±2,1
p	$p_{1-2}=0,175; p_{1-3}=0,012; p_{2-3}=0,930$					
ОШ; 95% ДИ	ОШ <sub>(1-2)</sub> : 1,960 [0,73; 5,20] ОШ <sub>(1-3)</sub> : 2,036 [1,16; 3,58] ОШ <sub>(2-3)</sub> : 1,040 [0,43; 2,51]					

Примечание: p - критерий значимости при сравнении частоты встречаемости генотипов среди аллергической и неаллергической БА с показателями группы контроля по критерию  $\chi^2$ .

С учетом выявленных различий между группами больных аллергической и неаллергической БА нами оценен полиморфизм *rs231775* гена *CTLA4* у больных БА в зависимости от степени тяжести и уровня контроля (таблица 4.2.9).

При сравнении распределения частот генотипов гена *CTLA4* между выборками больных БА разной степени тяжести и разного уровня контроля статистически значимых различий не было получено ( $p > 0,05$ ).

При оценке распространения частот генотипов данного гена было установлено, что у больных БА легкой степени тяжести гетерозиготный генотип AG встречался чаще с частично-контролируемым течением БА ( $13,8\% \pm 4,3$ ), в сравнении с контролируемым ( $4,5\% \pm 4,4$ ) и неконтролируемым течением БА ( $0,0\% \pm 0,0$ ). Частоты встречаемости гомозиготного генотипа AA ( $27,3\% \pm 9,5$ ) и гомозиготного генотипа GG ( $31,8\% \pm 9,9$ ) среди больных с легкой степенью тяжести и контролируемым течением распределились равномерно. Среди больных со средней степенью тяжести БА преобладал гетерозиготный генотип AG ( $29,2\% \pm 5,6$ ) с частично-контролируемым течением, чуть реже в этой группе встречались гомозиготный генотип AA ( $13,8\% \pm 4,3$ ) и гомозиготный генотип GG ( $20,0\% \pm 5,0$ ). Среди больных с тяжелой степенью БА с неконтролируемым течением преобладал гетерозиготный генотип AG ( $30,8\% \pm 12,8$ ), в сравнении с контролируемым и частично-контролируемым течением соответственно ( $0,0\% \pm 0,0$ ), ( $0,0\% \pm 0,0$ ). В целом, сравнительный анализ распределения частот генотипов гена *CTLA4* у больных БА в зависимости от степени тяжести и уровня контроля не выявил статистически достоверных различий ( $p > 0,05$ ).

Таблица 4.2.9

Распределение частот генотипов *rs231775* гена *CTLA4* у больных бронхиальной астмой в зависимости от уровня контроля и степени тяжести

Степень тяжести БА	Полиморфизм гена <i>CTLA4</i>	Уровень контроля									p
		Контролируемое			Частично-контролируемое			Неконтролируемое			
		абс.	%	±m	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
Легкая степень	AA	6	27,3	9,5	5	7,7	3,3	1	7,7	7,4	p>0,05
	AG	1	4,5	4,4	9	13,8	4,3	0	0,0	0,0	
	GG	7	31,8	9,9	6	9,2	3,6	1	7,7	7,4	
Средняя степень	AA	0	0,0	0,0	9	13,8	4,3	2	15,4	10,0	p>0,05
	AG	1	4,5	4,4	19	29,2	5,6	3	23,1	11,7	
	GG	0	0,0	0,0	13	20,0	5,0	1	7,7	7,4	
Тяжелая степень	AA	0	0,0	0,0	2	3,1	2,1	1	7,7	7,4	p>0,05
	AG	0	0,0	0,0	0	0,0	5,8	4	30,8	12,8	
	GG	0	0,0	0,0	2	3,1	2,1	0	0,0	0,0	

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию  $\chi^2$ .

### Корреляционный анализ

Нами проведен корреляционный анализ полиморфных аллельных вариантов гена *CTLA4* (AA, AG, GG) с клиническими проявлениями и лабораторными показателями у больных БА.

В корреляционный анализ были включены следующие показатели: ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ и IgE.

В работе продемонстрирована взаимосвязь показателя IgE и наличием гомозиготного генотипа GG гена *CTLA4*. Так, в группе больных БА установлена положительная взаимосвязь (слабой силы) между повышенным уровнем в

сыворотке крови IgE и наличием гомозиготного генотипа GG гена *CTLA4* ( $r=0,216$ ,  $p=0,034$ ) (рис. 8).

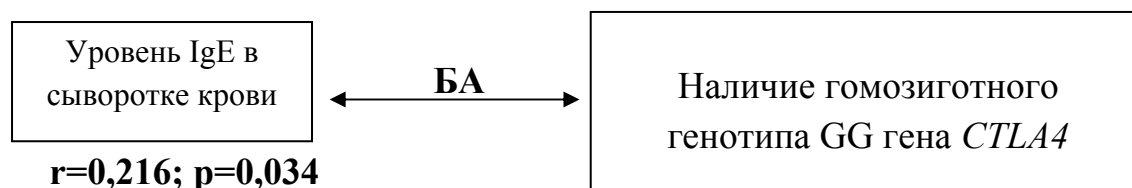


Рис. 8. Корреляционные взаимосвязи между повышенным уровнем в сыворотке крови IgE и присутствием гомозиготного генотипа GG гена *CTLA4* у больных БА.

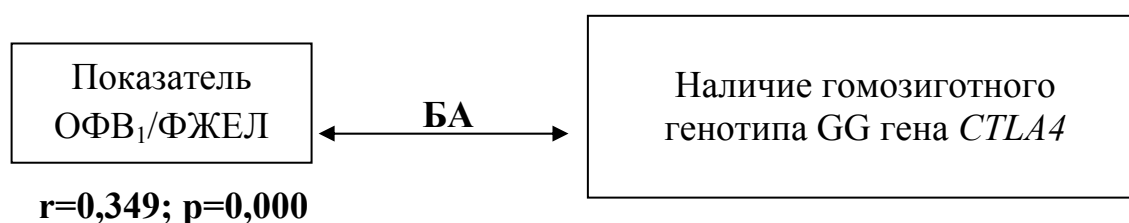


Рис. 9. Корреляционные взаимосвязи между показателем ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ и присутствием гомозиготного генотипа GG гена *CTLA4* у больных с БА.

Также обнаружена прямая коррелятивная связь (средней силы) между отношением ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ и присутствием гомозиготного генотипа GG гена *CTLA4* ( $r=0,349$ ,  $p=0,000$ ) (рис.9).

Таким образом, носительство гомозиготного генотипа GG гена *CTLA4* коррелирует с повышенным уровнем иммуноглобулина E в сыворотке крови и показателем ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ.

### 4.3. Полиморфизм *rs1828591* белкового гена регуляции тканей (*HNIP*) у больных бронхиальной астмой и лиц контрольной группы

С целью изучения роли полиморфизма *rs1828591* гена *HNIP* в развитии БА прогенотипировано 99 больных БА и 290 человек из контрольной группы. Результаты анализа частот генотипов полиморфизма *rs1828591* гена *HNIP* среди больных БА и в контрольной группе представлены в таблице 4.3.1.

Из приведенных в таблице 4.3.1 данных видно, что частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю среди больных БА составила  $25,3\% \pm 4,4$  (25 человек), частота гетерозиготного генотипа AG –  $49,5\% \pm 5,0$  (49 человек), а частота гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю –  $25,3\% \pm 4,4$  (25 человек). В контрольной группе распределение генотипов было в следующем порядке: AA –  $19,0\% \pm 2,3$  (55 человек), AG –  $59,3\% \pm 2,9$  (172 человека), GG –  $21,7\% \pm 2,4$  (63 человека).

Частоты генотипов и аллелей полиморфизма *rs1828591* гена *HNIP* в контрольной популяционной группе, соответствуют данным по другим европеоидным популяциям.

Нами не установлено статистически значимых различий у больных БА и лиц контрольной группы по полиморфному аллельному варианту *rs1828591* гена *HNIP* (таблица 4.3.1).



Таблица 4.3.1

**Распределение частот генотипов и аллелей *rs1828591* по гена *HNIP* среди больных бронхиальной астмой и лиц контрольной группы**

Полиморфизм гена <i>HNIP</i>	БА (n=99)			Контрольная группа (n=290)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
AA	25	25,3	4,4	55	19,0	2,3	p>0,05
AG	49	49,5	5,0	172	59,3	2,9	
GG	25	25,3	4,4	63	21,7	2,4	
Итого	99	100,0		290	100,0		

Полиморфизм гена <i>HNIP</i>	БА (n=99)			Контрольная группа (n=290)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
Генотип AA	25	25,3	4,4	55	19,0	2,3	p>0,05
Генотип AG+GG	74	74,7	4,4	235	81,4	2,3	
Итого	99	100,0		290	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	0,693; 0,403-1,189						
Генотип AA+AG	74	74,7	4,4	227	78,3	2,4	p>0,05
Генотип GG	25	25,3	4,4	63	21,7	2,4	
Итого	99	100,0		290	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,218; 0,714-2,074						

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию  $\chi^2$ .

Далее нами было изучено распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма *rs1828591* гена *HNIP* у больных аллергической и неаллергической БА и лиц контрольной группы (таблица 4.3.2, 4.3.3).

Согласно данным представленным в таблице 4.3.2., частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю среди больных аллергической БА составила 25,4%±5,3 (17 человек), частота гетерозиготного генотипа AG – 52,2%±6,1 (35 человек), а частота гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю – 22,4%±5,1 (15 человек). Генотипы среди лиц контрольной группы были практически одинаковыми в сравнении с больными аллергической БА: AA –

19,0%±2,3 (55 человек), AG – 59,3%±2,9 (172 человека), GG – 21,7%±2,4 (63 человека).

Среди больных аллергической БА наблюдалось некоторое снижение носителей гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю (25,4%±5,3) по сравнению с группой контроля (19,0%±2,3), но различия не являлись статистически значимыми. Также наблюдалось незначительное снижение частоты носителей гетерозиготного генотипа AG (52,2%±6,1) по сравнению с контрольной группой (59,3%±2,9), среди больных аллергической БА, не достигая уровня статистической значимости ( $p>0,05$ ). Частота гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю у этих больных (22,4%±5,1) чуть превышала группу контроля (21,7%±2,4), при этом статистически значимых различий не было выявлено.

Частота носителей аллеля A гена *HNIP* среди больных аллергической БА (51,5%±4,3) была несколько выше, чем в группе контроля (48,6%±2,1);  $p>0,05$ . А частота носителей аллеля G была немного ниже среди больных аллергической БА (48,5%±4,3) в сравнении с группой контроля (51,4%±2,1) (ОШ=0,891; 95% ДИ = 0,611-1,298).

Таблица 4.3.2

Распределение частот генотипов и аллелей *rs1828591* гена *HNIP* среди больных аллергической бронхиальной астмой и лиц контрольной группы

Полиморфизм гена <i>HNIP</i>	АБА (n=67)			Контрольная группа (n=290)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
AA	17	25,4	5,3	55	19,0	2,3	p>0,05
AG	35	52,2	6,1	172	59,3	2,9	
GG	15	22,4	5,1	63	21,7	2,4	
Итого	67	100,0		290	100,0		

Полиморфизм гена <i>HNIP</i>	АБА (n=67)			Контрольная группа (n=290)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
Аллель А	69	51,5	4,3	282	48,6	2,1	p>0,05
Аллель G	65	48,5	4,3	298	51,4	2,1	
Итого	134	100,0		580	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	0,891; 0,611-1,298						
Генотип AA	17	25,4	5,3	55	19,0	2,3	p>0,05
Генотип AG+GG	50	74,6	5,3	235	81,4	2,3	
Итого	67	100,0		290	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	0,688; 0,369-1,283						
Генотип AA+AG	52	77,6	5,1	227	78,3	2,4	p>0,05
Генотип GG	15	22,4	5,1	63	21,7	2,4	
Итого	67	100,0		290	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,039; 0,548-1,968						

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию  $\chi^2$ .

Частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю среди больных неаллергической БА составила 25,0%±7,7 (8 человек), частота гетерозиготного генотипа AG составила 43,8%±8,8 (14 человек), а частота гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю – 31,3%±8,2 (10 человек). Генотипы среди лиц контрольной группы распределялись соответственно: AA –

19,0%±2,3 (55 человек), AG – 59,3%±2,9 (172 человека), GG – 21,7%±2,4 (63 человека) (таблица 4.3.3).

Частота носителей аллеля А гена *HNIP* среди больных неаллергической БА (46,9%±6,2) была ниже, чем в группе контроля (48,6%±2,1);  $p>0,05$ . А частота носителей аллеля G была выше среди больных неаллергической БА (53,1%±6,2) в сравнении с группой контроля (51,4%±2,1) (ОШ=1,072; 95% ДИ=0,639-1,798).

**Таблица 4.3.3**

**Распределение частот генотипов и аллелей *rs1828591* гена *HNIP* среди больных неаллергической бронхиальной астмой и лиц контрольной группы**

Полиморфизм гена <i>HNIP</i>	НАБА (n=32)			Контрольная группа (n=290)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
AA	8	25,0	7,7	55	19,0	2,3	p>0,05
AG	14	43,8	8,8	172	59,3	2,9	
GG	10	31,3	8,2	63	21,7	2,4	
Итого	32	100,0		290	100,0		

Полиморфизм гена <i>HNIP</i>	НАБА (n=32)			Контрольная группа (n=290)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
Аллель А	30	46,9	6,2	282	48,6	2,1	p>0,05
Аллель G	34	53,1	6,2	298	51,4	2,1	
Итого	64	100,0		580	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,072; 0,639-1,798						
Генотип AA	8	25,0	7,7	55	19,0	2,3	p>0,05
Генотип AG+GG	24	75,0	7,7	235	81,0	2,3	
Итого	32	100,0		290	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	0,702; 0,299-1,647						
Генотип AA+AG	22	68,8	8,2	227	78,3	2,4	p>0,05
Генотип GG	10	31,3	8,2	63	21,7	2,4	
Итого	32	100,0		290	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,636; 0,737-3,636						

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию  $\chi^2$ .

Как для больных аллергической БА (таблица 4.3.2), так и для больных неаллергической БА (таблица 4.3.3) уровень статистической значимости не был достигнут ( $p > 0,05$ ), в сравнении с контролем.

Нами было исследовано распределение частот генотипов и аллелей гена *HNIP* у больных с разными фенотипами БА и лиц контрольной группы в зависимости от пола (таблицы 4.3.4, 4.3.5, 4.3.6, 4.3.7).

Среди мужчин с аллергической БА (таблица 4.3.4), частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю составила  $35,3\% \pm 11,6$  (6 человек), частота гетерозиготного генотипа AG составила  $47,1\% \pm 12,1$  (8 человек), а частота гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю –  $17,6\% \pm 9,2$  (3 человека). Среди лиц контрольной группы генотипы распределялись следующим образом: AA –  $16,5\% \pm 3,5$  (19 человек), AG –  $63,5\% \pm 4,5$  (73 человека), GG –  $20,0\% \pm 3,7$  (23 человека).

Частота носителей аллеля А гена *HNIP* среди мужчин с аллергической БА ( $58,8\% \pm 8,4$ ) была выше, чем в группе контроля ( $48,3\% \pm 3,3$ );  $p > 0,05$  (таблица 4.3.4). А частота носителей аллеля G была ниже среди мужчин с аллергической БА ( $41,2\% \pm 8,4$ ) в сравнении с группой контроля ( $51,7\% \pm 3,3$ ) (ОШ=0,652; 95% ДИ=0,314-1,355).

Таблица 4.3.4

Распределение генотипов и аллелей *rs1828591* гена *HNIP* среди мужчин с аллергической бронхиальной астмой и лиц контрольной группы

Полиморфизм гена <i>HNIP</i>	Мужчины с АБА (n=17)			Контрольная группа (n=115)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
AA	6	35,3	11,6	19	16,5	3,5	p>0,05
AG	8	47,1	12,1	73	63,5	4,5	
GG	3	17,6	9,2	23	20,0	3,7	
Итого	17	100,0		115	100,0		

Полиморфизм гена <i>HNIP</i>	Мужчины с АБА (n=17)			Контрольная группа (n=115)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
Аллель А	20	58,8	8,4	111	48,3	3,3	p>0,05
Аллель G	14	41,2	8,4	119	51,7	3,3	
Итого	34	100,0		230	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	0,652; 0,314-1,355						
Генотип AA	6	35,3	11,6	19	16,5	3,5	p>0,05
Генотип AG+GG	11	64,7	11,6	96	83,5	3,5	
Итого	17	100,0		115	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	0,362; 0,119-1,101						
Генотип AA+AG	14	82,4	9,2	92	80,0	3,7	p>0,05
Генотип GG	3	17,6	9,2	23	20,0	3,7	
Итого	17	100,0		115	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	0,856; 0,227-3,236						

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию  $\chi^2$ .

Среди мужчин с неаллергической БА (таблица 4.3.5), частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю составила 12,5%±11,7 (1 человек), частота гетерозиготного генотипа AG составила 37,5%±17,1 (3 человека), а частота гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю – 50,0%±17,7 (4 человека). Среди лиц контрольной группы генотипы распределялись следующим образом: AA – 16,5%±3,5 (19 человек), AG – 63,5%±4,5 (73 человека), GG – 20,0%±3,7 (23 человека).

Частота носителей аллеля А гена *HNIP* среди мужчин с неаллергической БА ( $31,3\% \pm 11,6$ ) была ниже, чем в группе контроля ( $48,3\% \pm 3,3$ ),  $p > 0,05$  (таблица 4.3.5). А частота носителей аллеля G была выше среди мужчин с неаллергической БА ( $68,8\% \pm 11,6$ ) в сравнении с группой контроля ( $51,7\% \pm 3,3$ ) (ОШ=2,053; 95% ДИ=0,691-6,097).

Из представленных в таблице 4.3.5 данных видно, что среди мужчин с неаллергической БА наблюдалось увеличение носителей гомозиготного генотипа GG, что статистически незначимо превышало контрольную группу ( $50,0\% \pm 17,7$ ),  $p > 0,05$ .

Таблица 4.3.5

Распределение частот генотипов и аллелей *rs1828591* гена *HNIP* среди мужчин с неаллергической бронхиальной астмой и лиц контрольной группы

Полиморфизм гена <i>HNIP</i>	Мужчины с НАБА (n=8)			Контрольная группа (n=115)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
AA	1	12,5	11,7	19	16,5	3,5	p>0,05
AG	3	37,5	17,1	73	63,5	4,5	
GG	4	50,0	17,7	23	20,0	3,7	
Итого	8	100,0		115	100,0		

Полиморфизм гена <i>HNIP</i>	Мужчины с НАБА (n=8)			Контрольная группа (n=115)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
Аллель А	5	31,3	11,6	111	48,3	3,3	p>0,05
Аллель G	11	68,8	11,6	119	51,7	3,3	
Итого	16	100,0		230	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	2,053; 0,691-6,097						
Генотип AA	1	12,5	11,7	19	16,5	3,5	p>0,05
Генотип AG+GG	7	87,5	11,7	96	83,5	3,5	
Итого	8	100,0		115	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,385; 0,161-11,904						
Генотип AA+AG	4	50,0	17,7	92	80,0	3,7	p>0,05
Генотип GG	4	50,0	17,7	23	20,0	3,7	
Итого	8	100,0		115	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	4,0; 0,929-17,241						

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию  $\chi^2$ .

Среди женщин с аллергической БА (таблица 4.3.6), частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю составила 22,0%±5,9 (11 человек), частота гетерозиготного генотипа AG составила 54,0%±7,0 (27 человек), а частота гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю – 24,0%±6,0 (12 человек). Среди лиц контрольной группы генотипы распределялись следующим образом: AA – 20,6%±3,1 (36 человек), AG – 56,6%±3,7 (99 человек), GG – 22,9%±3,2 (40 человек).



Частота носителей аллеля А гена *HNIP* среди женщин с аллергической БА ( $49,0\% \pm 5,0$ ) незначительно превышала группу контроля ( $48,9\% \pm 2,7$ ),  $p > 0,05$  (таблица 4.3.6). А частота носителей аллеля G была практически одинаковой, как среди женщин с аллергической БА ( $51,0\% \pm 5,0$ ), так и в группе контроля ( $51,1\% \pm 2,7$ ) (ОШ=0,994; 95% ДИ=0,637-1,550).

Таблица 4.3.6

Распределение частот генотипов и аллелей *rs1828591* гена *HNIP* среди женщин с аллергической бронхиальной астмой и лиц контрольной группы

Полиморфизм гена <i>HNIP</i>	Женщины с АБА (n=50)			Контрольная группа (n=175)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
AA	11	22,0	5,9	36	20,6	3,1	p>0,05
AG	27	54,0	7,0	99	56,6	3,7	
GG	12	24,0	6,0	40	22,9	3,2	
Итого	50	100,0		175	100,0		

Полиморфизм гена <i>HNIP</i>	Женщины с АБА (n=50)			Контрольная группа (n=175)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
Аллель А	49	49,0	5,0	171	48,9	2,7	p>0,05
Аллель G	51	51,0	5,0	179	51,1	2,7	
Итого	100	100,0		350	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	0,994; 0,637-1,550						
Генотип AA	11	22,0	5,9	36	20,6	3,1	p>0,05
Генотип AG+GG	39	78,0	5,9	139	79,4	3,1	
Итого	50	100,0		175	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	0,918; 0,428-1,968						
Генотип AA+AG	38	76,0	6,0	135	77,1	3,2	p>0,05
Генотип GG	12	24,0	6,0	40	22,9	3,2	
Итого	50	100,0		175	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,066; 0,509-2,232						

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию  $\chi^2$ .

Среди женщин с неаллергической БА (таблица 4.3.7), частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю составила 29,2%±9,3 (7 человек), частота гетерозиготного генотипа AG составила 45,8%±10,2 (11 человек), а частота гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю – 25,0%±8,8 (6 человек). Среди лиц контрольной группы генотипы распределялись следующим образом: AA – 20,6%±3,1 (36 человек), AG – 56,6%±3,7 (99 человек), GG – 22,9%±3,2 (40 человек).

Частота носителей аллеля А гена *HNIP* среди женщин с неаллергической БА (52,1%±7,2) была выше, чем в группе контроля (48,9%±2,7),  $p>0,05$  (таблица 4.3.7). А частота носителей аллеля G была ниже среди женщин с неаллергической БА (47,9%±7,2), чем в группе контроля (51,1%±2,7) (ОШ=0,878; 95% ДИ=0,480-1,607).

Таблица 4.3.7

**Распределение частот генотипов и аллелей *rs1828591* гена *HNIP* среди женщин с неаллергической бронхиальной астмой и лиц контрольной группы**

Полиморфизм гена <i>HNIP</i>	Женщины с НАБА (n=24)			Контрольная группа (n=175)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
AA	7	29,2	9,3	36	20,6	3,1	p>0,05
AG	11	45,8	10,2	99	56,6	3,7	
GG	6	25,0	8,8	40	22,9	3,2	
Итого	24	100,0		175	100,0		

Полиморфизм гена <i>HNIP</i>	Женщины с НАБА (n=24)			Контрольная группа (n=175)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
Аллель А	25	52,1	7,2	171	48,9	2,7	p>0,05
Аллель G	23	47,9	7,2	179	51,1	2,7	
Итого	48	100,0		350	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	0,878; 0,480-1,607						
Генотип AA	7	29,2	9,3	36	20,6	3,1	p>0,05
Генотип AG+GG	17	70,8	9,3	139	79,4	3,1	
Итого	24	100,0		175	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	0,628; 0,242-1,631						
Генотип AA+AG	18	75,0	8,8	135	77,1	3,2	p>0,05
Генотип GG	6	25,0	8,8	40	22,9	3,2	
Итого	24	100,0		175	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,124; 0,418-3,021						

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию  $\chi^2$ .

Как видно из представленных данных в таблицах 4.3.6, 4.3.7, статистически значимых различий в распределении частот генотипов и аллелей

у женщин с аллергической и неаллергической БА и лиц контрольной группы выявить не удалось.

Таким образом, не выявлено статистически значимого преобладания каких-либо генотипов полиморфизма *rs1828591* гена *HNIP* среди больных БА в сравнении с лицами контрольной группы.

### **Корреляционный анализ**

Нами проведен корреляционный анализ полиморфных аллельных вариантов гена *HNIP* (AA, AG, GG) с клиническими проявлениями и лабораторными показателями у больных БА.

В корреляционный анализ были включены следующие показатели: ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ и IgE.

Обнаружить коррелятивную связь между полиморфными аллельными вариантами гена *HNIP* и клиническими проявлениями, лабораторными показателями не удалось.

#### **4.4. Полиморфизм *rs4129267* гена рецептора интерлейкина 6 (*IL6R*) у больных бронхиальной астмой и лиц контрольной группы**

С целью изучения роли полиморфизма *rs4129267* гена *IL6R* в развитии БА прогенотипировано 100 больных БА и 290 человек из контрольной группы. Результаты анализа частот генотипов полиморфизма *rs4129267* гена *IL6R* среди больных БА и в контрольной группе представлены в таблице 4.4.1.

Среди больных БА наблюдалось увеличение носителей гомозиготного генотипа AA ( $54,0\% \pm 5,0$ ) по сравнению с группой контроля ( $46,2\% \pm 2,9$ ) (таблица 4.4.1). Также наблюдалось снижение носителей гетерозиготного генотипа AG ( $39,0\% \pm 4,9$ ), по сравнению с группой контроля ( $42,8\% \pm 2,9$ ). Частота гомозиготного генотипа GG у данной категории больных ( $7,0\% \pm 2,6$ ) не превышала контрольную группу ( $11,0\% \pm 1,8$ ),  $p > 0,05$ .

Частоты генотипов, изученных геномных локусов в контрольной популяционной группе, соответствуют данным по другим европеоидным популяциям.

Данные, представленные в таблице 4.4.1, подтверждают отсутствие статистически значимых различий по частоте встречаемости генотипов у больных БА и лиц контрольной группы,  $p > 0,05$ .

Таблица 4.4.1

**Распределение частот генотипов и аллелей *rs4129267* гена *IL6R* среди больных бронхиальной астмой и лиц контрольной группы**

Полиморфизм гена <i>IL6R</i>	БА (n=100)			Контрольная группа (n=290)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
СС	54	54,0	5,0	134	46,2	2,9	p>0,05
СТ	39	39,0	4,9	124	42,8	2,9	
ТТ	7	7,0	2,6	32	11,0	1,8	
Итого	68	100,0		290	100,0		

Полиморфизм гена <i>IL6R</i>	БА (n=100)			Контрольная группа (n=290)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
Генотип СС	54	54,0	5,0	134	46,2	2,9	p>0,05
Генотип СТ+ТТ	46	46,0	5,0	156	53,8	2,9	
Итого	100	100,0		290	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,367; 0,866-2,156						
Генотип СС+СТ	93	93,0	2,6	258	89,0	1,8	p>0,05
Генотип ТТ	7	7,0	2,6	32	11,0	1,8	
Итого	100	100,0		290	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,648; 0,703-3.861						

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию  $\chi^2$ .

Из представленных в таблице 4.4.2 данных видно, что частота гомозиготного генотипа СС по распространенному аллелю среди больных аллергической БА составила 54,4%±6,0 (37 человек), частота гетерозиготного генотипа СТ составила 38,2%±5,9 (26 человек) и частота гомозиготного генотипа ТТ по редкому аллелю – 7,4%±3,2 (5 человек). В контрольной группе частоты генотипов полиморфизма *rs4129267* гена *IL6R* распределились следующим образом: частота гомозиготного генотипа СС по распространенному аллелю – 46,2%±2,9 (134 человека), частота гетерозиготного генотипа СТ – 42,8%±2,9 (124 человека), а частота гомозиготного генотипа ТТ по редкому аллелю – 11,0%±1,8

(32 человека). Данные различия не достигали уровня статистической значимости,  $p > 0,05$ .

Частота носителей аллеля С гена *IL6R* среди больных аллергической БА ( $73,5\% \pm 3,8$ ) была выше, чем в группе контроля ( $67,6\% \pm 1,9$ ),  $p > 0,05$ . Частота носителей аллеля Т была ниже среди больных аллергической БА ( $26,5\% \pm 3,8$ ) в сравнении с группой контроля ( $32,4\% \pm 1,9$ ) (ОШ=1,332; 95% ДИ=0,876-2,025) (таблица 4.4.2).

Таким образом, нами не установлено статистически значимых различий у больных аллергической БА и лиц контрольной группы по полиморфному аллельному варианту *rs4129267* гена *IL6R* (таблица 4.4.2).

Таблица 4.4.2

Распределение частот генотипов и аллелей *rs4129267* гена *IL6R* среди больных аллергической бронхиальной астмой и лиц контрольной группы

Полиморфизм гена <i>IL6R</i>	АБА (n=68)			Контрольная группа (n=290)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
СС	37	54,4	6,0	134	46,2	2,9	p>0,05
СТ	26	38,2	5,9	124	42,8	2,9	
ТТ	5	7,4	3,2	32	11,0	1,8	
Итого	68	100,0		290	100,0		

Полиморфизм гена <i>IL6R</i>	АБА (n=68)			Контрольная группа (n=290)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
Аллель С	100	73,5	3,8	392	67,6	1,9	p>0,05
Аллель Т	36	26,5	3,8	188	32,4	1,9	
Итого	136	100,0		580	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,332; 0,876-2,025						
Генотип СС	37	54,4	6,0	134	46,2	2,9	p>0,05
Генотип СТ+ТТ	31	45,6	6,0	156	53,8	2,9	
Итого	68	100,0		290	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,563; 0,585-4,172						
Генотип СС+СТ	63	92,6	3,2	258	89,0	1,8	p>0,05
Генотип ТТ	5	7,4	3,2	32	11,0	1,8	
Итого	68	100,0		290	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,390; 0,818-2,361						

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию  $\chi^2$ .

В таблице 4.4.3 показано распределение генотипов гена *IL6R* среди больных неаллергической БА и лиц контрольной группы. Частота гомозиготного генотипа СС среди больных неаллергической БА (53,1%±8,8) была чуть выше, чем в группе контроля (46,2%±2,9). Частота носителей гетерозиготного генотипа СТ (40,6%±8,7) и гомозиготного генотипа ТТ (6,3%±4,3) среди больных неаллергической БА была ниже, чем среди лиц контрольной группы (42,8%±2,9) и (11,0%±1,8) соответственно. Полученные данные не являлись статистически



значимыми ( $p > 0,05$ ). Различий не было получено между группами (таблица 4.4.3).

Изучение распределения частот аллелей у больных с разными вариантами БА показало значимое преобладание частоты носителей аллеля С гена *IL6R* среди больных неаллергической БА ( $73,4\% \pm 5,5$ ), чем в группе контроля ( $67,6\% \pm 1,9$ ) (таблица 4.4.3). Частота носителей аллеля Т была статистически значимо ниже среди больных неаллергической БА ( $26,6\% \pm 5,5$ ) в сравнении с группой контроля ( $32,4\% \pm 1,9$ ) (ОШ=1,918; 95% ДИ=1,097-3,356).

Таблица 4.4.3

Распределение частот генотипов и аллелей *rs4129267* гена *IL6R* среди больных неаллергической бронхиальной астмой и лиц контрольной группы

Полиморфизм гена <i>IL6R</i>	НАБА (n=32)			Контрольная группа (n=290)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
СС	17	53,1	8,8	134	46,2	2,9	p>0,05
СТ	13	40,6	8,7	124	42,8	2,9	
ТТ	2	6,3	4,3	32	11,0	1,8	
Итого	32	100,0		290	100,0		

Полиморфизм гена <i>IL6R</i>	НАБА (n=32)			Контрольная группа (n=290)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
Аллель С	47	73,4	5,5	392	67,6	1,9	p<0,05
Аллель Т	17	26,6	5,5	188	32,4	1,9	
Итого	64	100,0		580	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,918; 1,097-3,356						
Генотип СС	17	53,1	8,8	134	46,2	2,9	p>0,05
Генотип СТ+ТТ	15	46,9	8,8	156	53,8	2,9	
Итого	32	100,0		290	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,319; 0,635-2,742						
Генотип СС+СТ	30	93,8	4,3	258	89,0	1,8	p>0,05
Генотип ТТ	2	6,3	4,3	32	11,0	1,8	
Итого	32	100,0		290	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,860; 0,424-8,154						

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

Учитывая статистически значимое повышение носительства аллеля С гена *IL6R* в группе больных неаллергической БА, можно предположить его участие в формировании развития БА неаллергического генеза. В свою очередь, преобладание аллеля Т гена *IL6R* в группе контроля, в сравнении с группой больных неаллергической БА, свидетельствует о его протективной роли в отношении развития данной патологии.

Нами было исследовано распределение частот генотипов и аллелей гена *IL6R* у больных с аллергической и неаллергической БА и лиц контрольной группы в зависимости от пола (таблицы 4.4.4, 4.4.5, 4.4.6, 4.4.7).

В таблице 4.4.4 показано распределение генотипов гена *IL6R* среди мужчин с аллергической БА и лиц контрольной группы. Частота гомозиготного генотипа СС среди мужчин с аллергической БА ( $58,8\% \pm 11,9$ ) была выше, чем в группе контроля ( $47,8\% \pm 4,7$ ). Частота носителей гетерозиготного генотипа СТ ( $35,3\% \pm 11,6$ ) и гомозиготного генотипа ТТ ( $5,9\% \pm 5,7$ ) среди мужчин с аллергической БА была ниже, чем в группе контроля ( $40,9\% \pm 4,6$ ) и ( $11,3\% \pm 3,0$ ) соответственно. Полученные данные не являлись статистически значимыми ( $p > 0,05$ ).

Частота носителей аллеля С *rs4129267* гена *IL6R* среди мужчин аллергической БА ( $76,5\% \pm 7,3$ ) была выше, чем в группе контроля ( $68,3\% \pm 3,1$ ). А частота носителей аллеля Т была ниже среди мужчин с аллергической БА ( $23,5\% \pm 7,3$ ) в сравнении с группой контроля ( $31,7\% \pm 3,1$ ) (ОШ=1,511; 95% ДИ=0,653-3,499) (таблица 4.4.4). Данные различия не достигали уровня статистической значимости ( $p > 0,05$ ).

Таблица 4.4.4

Распределение частот генотипов и аллелей *rs4129267* гена *IL6R* среди мужчин с аллергической бронхиальной астмой и лиц контрольной группы

Полиморфизм гена <i>IL6R</i>	Мужчины с АБА (n=17)			Контрольная группа (n=115)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
СС	10	58,8	11,9	55	47,8	4,7	p>0,05
СТ	6	35,3	11,6	47	40,9	4,6	
ТТ	1	5,9	5,7	13	11,3	3,0	
Итого	17	100,0		115	100,0		

Полиморфизм гена <i>IL6R</i>	Мужчины с АБА (n=17)			Контрольная группа (n=115)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
Аллель С	26	76,5	7,3	157	68,3	3,1	p>0,05
Аллель Т	8	23,5	7,3	73	31,7	3,1	
Итого	34	100,0		230	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,511; 0,653-3,499						
Генотип СС	10	58,8	11,9	55	47,8	4,7	p>0,05
Генотип СТ+ТТ	7	41,2	11,9	60	52,2	4,7	
Итого	17	100,0		115	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,558; 0,55-4,378						
Генотип СС+СТ	16	94,1	5,7	102	88,7	3,0	p>0,05
Генотип ТТ	1	5,9	5,7	13	11,3	3,0	
Итого	17	100,0		115	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	2,039; 0,249-16,671						

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию  $\chi^2$ .

В таблице 4.4.5 показано распределение генотипов гена *IL6R* среди мужчин с неаллергической БА и лиц контрольной группы. Частота встречаемости гомозиготного генотипа СС (50,0%±17,7) и частота встречаемости гетерозиготного генотипа СТ (50,0%±17,7) среди мужчин с неаллергической БА была выше, чем в группе контроля (47,8%±4,7), (40,9%±4,6) соответственно. Частота носителей гомозиготного генотипа ТТ (0,0%±0,0) среди

мужчин с неаллергической БА была ниже, чем в группе контроля (11,3%±3,0). Полученные данные не являлись статистически значимыми ( $p > 0,05$ ).

Частота носителей аллеля С *rs4129267* гена *IL6R* среди мужчин с неаллергической БА (75,0%±10,8) была выше, чем в группе контроля (68,3%±3,1),  $p < 0,05$ . Частота носителей аллеля Т была ниже, среди мужчин с неаллергической БА (25,0%±10,8) в сравнении с группой контроля (31,7%±3,1) (таблица 4.4.5). Различия были статистически значимыми между группами.

Таблица 4.4.5

Распределение частот генотипов и аллелей *rs4129267* гена *IL6R* среди мужчин с неаллергической бронхиальной астмой и лиц контрольной группы

Полиморфизм гена <i>IL6R</i>	Мужчины с НАБА (n=8)			Контрольная группа (n=115)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
СС	4	50,0	17,7	55	47,8	4,7	p>0,05
СТ	4	50,0	17,7	47	40,9	4,6	
ТТ	0	0,0	0,0	13	11,3	3,0	
Итого	8	100,0		115	100,0		

Полиморфизм гена <i>IL6R</i>	Мужчины с НАБА (n=8)			Контрольная группа (n=115)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
Аллель С	12	75,0	10,8	157	68,3	3,1	p<0,05
Аллель Т	4	25,0	10,8	73	31,7	3,1	
Итого	16	100,0		230	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	7,904; 2,777-22,496						
Генотип СС	4	50,0	17,7	55	47,8	4,7	p>0,05
Генотип СТ+ТТ	4	50,0	17,7	60	52,2	4,7	
Итого	8	100,0		115	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,091; 0,260-4,574						
Генотип СС+СТ	8	100,0	33,3	102	88,7	3,0	p>0,05
Генотип ТТ	0	0	0,0	13	11,3	3,0	
Итого	8	100,0		115	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,078; 1,023-1,136						

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию  $\chi^2$ .

Из представленных в таблице 4.4.6 данных видно, что частота носителей гомозиготного генотипа СС (52,9%±7,0) среди женщин с аллергической БА была выше, чем в группе контроля (45,1%±3,8). Частота встречаемости гетерозиготного генотипа СТ (39,2%±6,8) и частота встречаемости гомозиготного генотипа ТТ (7,8%±3,8) среди женщин с аллергической БА была ниже, чем в группе контроля (44,0%±3,8), (10,9%±2,4) соответственно. Полученные данные не являлись статистически значимыми (p>0,05).

Распределение частот аллелей гена *IL6R* среди женщин с аллергической БА показало, что частота носителей аллеля С гена *IL6R* ( $72,5\% \pm 4,4$ ) была выше, чем в группе контроля ( $67,1\% \pm 2,5$ ),  $p > 0,05$ . Частота носителей аллеля Т была ниже, среди женщин с аллергической БА ( $27,5\% \pm 4,4$ ) в сравнении с группой контроля ( $32,9\% \pm 2,5$ ) (таблица 4.4.6).

Среди женщин с аллергической БА по распространенности аллелей и генотипов гена *IL6R* статистически значимых различий не было получено.

Таблица 4.4.6

Распределение частот генотипов и аллелей *rs4129267* гена *IL6R* среди женщин с аллергической бронхиальной астмой и лиц контрольной группы

Полиморфизм гена <i>IL6R</i>	Женщины с АБА (n=51)			Контрольная группа (n=175)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
СС	27	52,9	7,0	79	45,1	3,8	p>0,05
СТ	20	39,2	6,8	77	44,0	3,8	
ТТ	4	7,8	3,8	19	10,9	2,4	
Итого	51	100,0		175	100,0		

Полиморфизм гена <i>IL6R</i>	Женщины с АБА (n=51)			Контрольная группа (n=175)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
Аллель С	74	72,5	4,4	235	67,1	2,5	p>0,05
Аллель Т	28	27,5	4,4	115	32,9	2,5	
Итого	102	100,0		350	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,293; 0,793-2,108						
Генотип СС	27	52,9	7,0	55	47,8	4,7	p>0,05
Генотип СТ+ТТ	24	47,1	7,0	60	52,2	4,7	
Итого	51	100,0		115	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,367; 0,732-2,555						
Генотип СС+СТ	47	92,2	3,8	156	89,1	2,4	p>0,05
Генотип ТТ	4	7,8	3,8	19	10,9	2,4	
Итого	51	100,0		175	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,431; 0,464-4,414						

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию  $\chi^2$ .

В таблице 4.4.7 показано распределение генотипов гена *IL6R* среди женщин с неаллергической БА и лиц контрольной группы. Частота гомозиготного генотипа СС среди женщин с неаллергической БА составила 54,2%±10,2 (13 человек), частота гетерозиготного генотипа СТ составила 37,5%±9,9 (9 человек) и частота гомозиготного генотипа ТТ – 8,3%±5,6 (2 человека). В контрольной группе частоты генотипов полиморфизма *rs4129267* гена *IL6R* распределились следующим образом: частота гомозиготного генотипа СС – 45,1%±3,8 (79 человек), частота гетерозиготного генотипа СТ– 44,0%±3,8



(77 человек), а частота гомозиготного генотипа ТТ –  $10,9\% \pm 2,4$  (19 человек). Полученные данные не являлись статистически значимыми ( $p > 0,05$ ).

Частота носителей аллеля С *rs4129267* гена *IL6R* среди женщин с неаллергической БА ( $72,9\% \pm 6,4$ ) была выше, чем в группе контроля ( $67,1\% \pm 2,5$ );  $p < 0,05$  (таблица 4.4.7). Частота носителей аллеля Т данного гена была ниже среди женщин с неаллергической БА ( $27,1\% \pm 6,4$ ) в сравнении с группой контроля ( $32,9\% \pm 2,5$ ), тем самым достигая уровня статистической значимости.

Установлены статистически значимые различия частот носителей аллеля С полиморфизма *rs4129267* гена *IL6R* среди мужчин с неаллергической БА в сравнении с контрольной группой (ОШ=7,904; 95% ДИ=2,777-22,496,  $p < 0,05$ ), а также среди женщин с неаллергической БА в сравнении с контрольной группой (ОШ=2,560; 95% ДИ=1,358-4,825,  $p < 0,05$ ).

Таблица 4.4.7

Распределение частот генотипов и аллелей *rs4129267* гена *IL6R* среди женщин с неаллергической бронхиальной астмой и лиц контрольной группы

Полиморфизм гена <i>IL6R</i>	Женщины с НАБА (n=24)			Контрольная группа (n=175)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
СС	13	54,2	10,2	79	45,1	3,8	p>0,05
СТ	9	37,5	9,9	77	44,0	3,8	
ТТ	2	8,3	5,6	19	10,9	2,4	
Итого	24	100,0		175	100,0		

Полиморфизм гена <i>IL6R</i>	Женщины с НАБА (n=24)			Контрольная группа (n=175)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
Аллель С	35	72,9	6,4	235	67,1	2,5	p<0,05
Аллель Т	13	27,1	6,4	115	32,9	2,5	
Итого	48	100,0		350	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	2,560; 1,358-4,825						
Генотип СС	13	54,2	10,2	79	45,1	3,8	p>0,05
Генотип СТ+ТТ	11	45,8	10,2	96	54,9	3,8	
Итого	24	100,0		175	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,496; 0,610-3,382						
Генотип СС+СТ	22	91,7	5,6	156	89,1	2,4	p>0,05
Генотип ТТ	2	8,3	5,6	19	10,9	2,4	
Итого	24	100,0		175	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,340; 0,292-6,149						

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию  $\chi^2$ .

Таким образом, носительство аллеля С полиморфизма *rs4129267* гена *IL6R* является предиктором развития неаллергической БА независимо от пола. А носительство аллеля Т полиморфизма *rs4129267* гена *IL6R* носит протективный характер в отношении неаллергической БА независимо от пола.

## Корреляционный анализ

Нами проведен корреляционный анализ полиморфных аллельных вариантов гена *IL6R* (СС, СТ, ТТ) с клиническими проявлениями и лабораторными показателями у больных БА.

В корреляционный анализ были включены следующие показатели: ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ и IgE.

Обнаружить коррелятивную связь между полиморфными аллельными вариантами гена *IL6R* и клиническими проявлениями, лабораторными показателями не удалось.

#### **4.5. Полиморфизм *rs1051730* гена никотинового рецептора 3 (*CHRNA3*) у больных бронхиальной астмой и лиц контрольной группы**

С целью изучения роли полиморфизма *rs1051730* гена *CHRNA3* в развитии БА прогенотипировано 97 больных БА и 289 человек из контрольной группы. Результаты анализа частот генотипов полиморфизма *rs1051730* гена *CHRNA3* среди больных БА и в контрольной группе представлены в таблице 4.5.1.

Среди общего числа больных БА наблюдалось снижение носителей, как гетерозиготного генотипа AG (41,2%±5,0), так и гомозиготного генотипа GG (45,4%±5,1), по сравнению с группой контроля (42,9%±2,9 и 47,1%±2,6 соответственно) (таблица 4.5.1). Частота гомозиготного генотипа AA у данной категории больных (13,4%±3,5) превышала контрольную группу (10,0%±1,8),  $p > 0,05$ , не достигая уровня статистической значимости (таблица 4.5.1).

Частоты генотипов, изученных геномных локусов, в контрольной популяционной группе, соответствуют данным по другим европеоидным популяциям.

Таблица 4.5.1

**Распределение частот генотипов и аллелей *rs1051730* гена *CHRNA3* среди больных бронхиальной астмой и лиц контрольной группы**

Полиморфизм гена <i>CHRNA3</i>	БА (n= 97)			Контрольная группа (n=289)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
AA	13	13,4	3,5	29	10,0	1,8	p>0,05
AG	40	41,2	5,0	124	42,9	2,9	
GG	44	45,4	5,1	136	47,1	2,9	
Итого	97	100,0		289	100,0		

Полиморфизм гена <i>CHRNA3</i>	БА (n=97)			Контрольная группа (n= 289)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
Генотип AA	13	13,4	3,5	29	10,0	1,8	p>0,05
Генотип AG+GG	84	86,6	3,5	260	90,0	1,8	
Итого	97	100,0		289	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,388; 0,690-2,791						
Генотип AA+AG	53	54,6	5,1	153	52,9	2,9	p>0,05
Генотип GG	44	45,4	5,1	136	47,1	2,9	
Итого	97	100,0		289	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,071; 0,675-1,699						

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию  $\chi^2$ .

Как видно из представленных в таблице 4.5.2 данных, частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю среди больных аллергической БА составила 16,4%±4,5 (11 человек), частота гетерозиготного генотипа AG – 37,3%±5,9 (25 человек), а частота гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю – 46,3%±6,1 (31 человек). Генотипы среди лиц контрольной группы были распределены следующим образом: AA – 10,0%±1,8 (29 человек), AG – 42,9%±2,9 (124 человека), GG – 47,1%±2,9 (136 человек).

Частота встречаемости гомозиготного генотипа AA гена *CHRNA3* среди больных аллергической БА (16,4%±4,5) была выше, чем в группе контроля (10,0%±1,8) (таблица 4.5.2). Среди данной группы больных наблюдалось снижение носителей гетерозиготного генотипа AG (37,3%±5,9) по сравнению с группой контроля (42,9%±2,9), не достигая уровня статистической значимости

( $p > 0,05$ ). Также наблюдалось снижение частоты носителей гомозиготного генотипа GG ( $46,3\% \pm 6,1$ ) среди больных аллергической БА, по сравнению с группой контроля ( $47,1\% \pm 2,9$ ), но различия не являлись статистически значимыми.

Частота носителей аллеля А гена *CHRNA3* среди больных аллергической БА ( $35,1\% \pm 4,1$ ) была выше, чем в группе контроля ( $31,5\% \pm 1,9$ ),  $p > 0,05$ . Частота носителей аллеля G была ниже среди больных аллергической БА ( $64,9\% \pm 4,1$ ) в сравнении с группой контроля ( $68,5\% \pm 1,9$ ) (ОШ=1,436; 95% ДИ=0,981-2,105). При этом достоверных различий между группами не было получено ( $p > 0,05$ ) (таблица 4.5.2).

Таблица 4.5.2

Распределение частот генотипов и аллелей *rs1051730* гена *CHRNA3* среди больных аллергической бронхиальной астмой и лиц контрольной группы

Полиморфизм гена <i>CHRNA3</i>	АБА (n= 67)			Контрольная группа (n=289)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
АА	11	16,4	4,5	29	10,0	1,8	p>0,05
АG	25	37,3	5,9	124	42,9	2,9	
GG	31	46,3	6,1	136	47,1	2,9	
Итого	67	100,0		289	100,0		

Полиморфизм гена <i>CHRNA3</i>	АБА (n=67)			Контрольная группа (n= 289)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
Аллель А	47	35,1	4,1	182	31,5	1,9	p>0,05
Аллель G	87	64,9	4,1	396	68,5	1,9	
Итого	134	100,0		578	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,475; 0,791-1,746						
Генотип АА	11	16,4	4,5	29	10,0	11,8	p>0,05
Генотип АG+GG	56	83,6	4,5	260	90,0	11,8	
Итого	67	100,0		289	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,761; 0,830-3,735						
Генотип АА+АG	36	53,7	6,1	153	52,9	2,9	p>0,05
Генотип GG	31	46,3	6,1	136	47,1	2,9	
Итого	67	100,0		289	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,032; 0,606-1,759						

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию  $\chi^2$ .

В таблице 4.5.3 показано распределение генотипов и аллелей гена *CHRNA3* среди больных неаллергической БА и лиц контрольной группы. Частота гомозиготного генотипа АА среди больных неаллергической БА составила 6,7%±4,6 (2 человека), частота гетерозиготного генотипа АG составила 50,0%±9,1 (15 человек) и частота гомозиготного генотипа GG – 43,3%±9,0 (13 человек). В контрольной группе частоты генотипов полиморфизма *rs1051730* гена *CHRNA3* распределились следующим образом: частота гомозиготного генотипа АА – 10,0%±1,8 (29 человек), частота гетерозиготного генотипа АG – 42,9%±2,9 (124 человека), а частота гомозиготного генотипа GG – 47,1%±2,9

(136 человек). Полученные данные не являлись статистически значимыми ( $p > 0,05$ ).

Частота носителей аллеля А гена *CHRNA3* среди больных с неаллергической БА ( $31,7\% \pm 6,0$ ) была чуть выше, чем в группе контроля ( $31,5\% \pm 1,9$ ). Частота носителей аллеля G была чуть ниже среди больных неаллергической БА ( $68,3\% \pm 6,0$ ) в сравнении с группой контроля ( $68,5\% \pm 1,9$ ),  $p > 0,05$  (таблица 4.5.3). Статистически значимые различия не были получены.

**Таблица 4.5.3**

**Распределение частот генотипов и аллелей *rs1051730* гена *CHRNA3* среди больных неаллергической бронхиальной астмой и лиц контрольной группы**

Полиморфизм гена <i>CHRNA3</i>	НАБА (n= 30)			Контрольная группа (n=289)			p
	абс.	%	$\pm m$	абс.	%	$\pm m$	
AA	2	6,7	4,6	29	10,0	1,8	p>0,05
AG	15	50,0	9,1	124	42,9	2,9	
GG	13	43,3	9,0	136	47,1	2,9	
Итого	30	100,0		289	100,0		

Полиморфизм гена <i>CHRNA3</i>	НАБА (n=30)			Контрольная группа (n= 289)			p
	абс.	%	$\pm m$	абс.	%	$\pm m$	
Аллель А	19	31,7	6,0	182	31,5	1,9	p>0,05
Аллель G	41	68,3	6,0	396	68,5	1,9	
Итого	60	100,0		578	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,008; 0,569-1,786						
Генотип AA	2	6,7	4,6	29	10,0	1,8	p>0,05
Генотип AG+GG	28	93,3	4,6	260	90,0	1,8	
Итого	30	100,0		289	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,562; 0,353-6,896						
Генотип AA+AG	17	56,7	9,0	153	52,9	2,9	p>0,05
Генотип GG	13	43,3	9,0	136	47,1	2,9	
Итого	30	100,0		289	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,162; 0,545-2,481						

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию  $\chi^2$ .



Далее нами было исследовано распределение частот генотипов и аллелей гена *CHRNA3* среди больных аллергической и неаллергической БА и лиц контрольной группы в зависимости от пола (таблицы 4.5.4, 4.5.5, 4.5.6, 4.5.7).

Среди мужчин с аллергической БА (таблица 4.5.4) наблюдалось снижение носителей, как и гетерозиготного генотипа AG (41,2%±11,9), так и гомозиготного генотипа GG (35,3%±11,6), по сравнению с группой контроля соответственно (44,3%±4,6) и (43,5%±4,6). Частота гомозиготного генотипа AA у данной категории больных (23,5%±10,3) превышала контрольную группу (12,2%±3,0),  $p>0,05$ , не достигая уровня статистической значимости.

Среди мужчин с неаллергической БА наблюдалось повышение носителей, как гетерозиготного генотипа AG (50,0%±20,4), так и гомозиготного генотипа GG (50,0%±20,4), по сравнению с группой контроля соответственно (44,3%±4,6) и (43,5%±4,6) (таблица 4.5.5). Частота гомозиготного генотипа AA у данной категории больных (0,0%±0,0) была ниже, чем среди лиц контрольной группы (12,2%±3,0),  $p>0,05$ , не достигая уровня статистической значимости.

Частота носителей аллеля А гена *CHRNA3* среди мужчин с аллергической БА (44,1%±8,5) была выше, чем в группе контроля (34,3%±3,1). Частота носителей аллеля G была ниже среди мужчин с аллергической БА (55,9%±8,5), чем в группе контроля (65,7%±3,1),  $p>0,05$  (таблицы 4.5.4).

Частота носителей аллеля А гена *CHRNA3* среди мужчин с неаллергической БА (25,0%±12,5) была ниже, чем в группе контроля (34,3%±3,1). Частота носителей аллеля G была выше среди мужчин с неаллергической БА (75,0%±12,5), чем в группе контроля (65,7%±3,1),  $p>0,05$  (таблицы 4.5.5).

Таблица 4.5.4

Распределение частот генотипов и аллелей *rs1051730* гена *CHRNA3* среди мужчин с аллергической бронхиальной астмой и лиц контрольной группы

Полиморфизм гена <i>CHRNA3</i>	Мужчины с АБА (n= 17)			Контрольная группа (n=115)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
AA	4	23,5	10,3	14	12,2	3,0	p>0,05
AG	7	41,2	11,9	51	44,3	4,6	
GG	6	35,3	11,6	50	43,5	4,6	
Итого	17	100,0		115	100,0		

Полиморфизм гена <i>CHRNA3</i>	Мужчины с АБА (n=17)			Контрольная группа (n= 115)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
Аллель А	15	44,1	8,5	79	34,3	3,1	p>0,05
Аллель G	19	55,9	8,5	151	65,7	3,1	
Итого	34	100,0		230	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,509; 0,727-3,130						
Генотип AA	4	23,5	10,3	14	12,2	3,0	p>0,05
Генотип AG+GG	13	76,5	10,3	101	87,8	3,0	
Итого	17	100,0		115	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	2,220; 0,635-7,766						
Генотип AA+AG	11	64,7	11,6	65	56,5	4,6	p>0,05
Генотип GG	6	35,3	11,6	50	43,5	4,6	
Итого	17	100,0		115	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,410; 0,488-4,074						

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию  $\chi^2$ .

Таблица 4.5.5

Распределение частот генотипов и аллелей *rs1051730* гена *CHRNA3* среди мужчин с неаллергической бронхиальной астмой и лиц контрольной группы

Полиморфизм гена <i>CHRNA3</i>	Мужчины с НАБА (n= 6)			Контрольная группа (n=115)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
AA	0	0,0	0,0	14	12,2	3,0	p>0,05
AG	3	50,0	20,4	51	44,3	4,6	
GG	3	50,0	20,4	50	43,5	4,6	
Итого	6	100,0		115	100,0		

Полиморфизм гена <i>CHRNA3</i>	Мужчины с НАБА (n=6)			Контрольная группа (n=115)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
Аллель А	3	25,0	12,5	79	34,3	3,1	p>0,05
Аллель G	9	75,0	12,5	151	65,7	3,1	
Итого	12	100,0		230	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,569; 0,413-5,952						
Генотип AA	0	0	0,0	14	12,2	3,0	p>0,05
Генотип AG+GG	6	100	40,0	101	87,8	3,0	
Итого	6	100,0		115	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,059; 1,012-1,109						
Генотип AA+AG	3	50,0	20,4	65	56,5	4,6	p>0,05
Генотип GG	3	50,0	20,4	50	43,5	4,6	
Итого	6	100,0		115	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,300; 0,251-6,711						

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию  $\chi^2$ .

Установить статистически значимые различия частот носителей генотипов и аллелей гена *CHRNA3* среди мужчин с аллергической и неаллергической БА не удалось.

Среди женщин с аллергической БА наблюдалось снижение носителей гетерозиготного генотипа AG (36,0%±6,8), в сравнении с группой контроля (42,0%±3,7). Частота гомозиготного генотипа AA у данной категории больных (14,0%±4,9) превышала контрольную группу (8,6%±2,1). Частота носителей

гомозиготного генотипа GG ( $50,0\% \pm 7,1$ ) была чуть выше среди женщин с аллергической БА, по сравнению с группой контроля ( $49,4\% \pm 3,8$ ),  $p > 0,05$ , не достигая уровня статистической значимости (таблица 4.5.6).

Среди женщин с неаллергической БА (таблица 4.5.7) наблюдалось повышение носителей гетерозиготного генотипа AG ( $50,0\% \pm 10,2$ ), по сравнению с группой контроля ( $42,0\% \pm 3,7$ ). Частота гомозиготного генотипа AA у данной категории больных ( $8,3\% \pm 5,6$ ) и гомозиготного генотипа GG ( $41,7\% \pm 10,1$ ) была ниже, чем среди лиц контрольной группы ( $8,6\% \pm 2,1$ ), ( $49,4\% \pm 3,8$ ) соответственно,  $p > 0,05$ , не достигая уровня статистической значимости.

Частота носителей аллеля А гена *CHRNA3* среди женщин с аллергической БА ( $32,0\% \pm 4,7$ ) была выше, чем в группе контроля ( $29,6\% \pm 2,4$ ). Частота носителей аллеля G была ниже среди женщин с аллергической БА ( $68,0\% \pm 4,7$ ), чем в группе контроля ( $70,4\% \pm 2,4$ ),  $p > 0,05$  (таблицы 4.5.6).

Частота носителей аллеля А гена *CHRNA3* среди женщин с неаллергической БА ( $33,3\% \pm 6,8$ ) была выше, чем в группе контроля ( $29,6\% \pm 2,4$ ). Частота носителей аллеля G была ниже среди женщин с неаллергической БА ( $66,7\% \pm 6,8$ ), чем в группе контроля ( $70,4\% \pm 2,4$ ),  $p > 0,05$  (таблицы 4.5.7).

Таблица 4.5.6

Распределение частот генотипов и аллелей *rs1051730* гена *CHRNA3* среди женщин с аллергической бронхиальной астмой и лиц контрольной группы

Полиморфизм гена <i>CHRNA3</i>	Женщины с АБА (n=50)			Контрольная группа (n=174)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
AA	7	14,0	4,9	15	8,6	2,1	p>0,05
AG	18	36,0	6,8	73	42,0	3,7	
GG	25	50,0	7,1	86	49,4	3,8	
Итого	50	100,0		174	100,0		

Полиморфизм гена <i>CHRNA3</i>	Женщины с АБА (n=50)			Контрольная группа (n=174)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
Аллель А	32	32,0	4,7	103	29,6	2,4	p>0,05
Аллель G	68	68,0	4,7	245	70,4	2,4	
Итого	100	100,0		348	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,119; 0,693-1,807						
Генотип AA	7	14,0	4,9	15	8,6	2,1	p>0,05
Генотип AG+GG	43	86,0	4,9	159	91,4	2,1	
Итого	50	100,0		174	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,726; 0,662-4,499						
Генотип AA+AG	25	50,0	7,1	88	50,6	3,8	p>0,05
Генотип GG	25	50,0	7,1	86	49,4	3,8	
Итого	50	100,0		174	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,023; 0,545-1,919						

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию  $\chi^2$ .

Таблица 4.5.7

Распределение частот генотипов и аллелей *rs1051730* гена *CHRNA3* среди женщин с неаллергической бронхиальной астмой и лиц контрольной группы

Полиморфизм гена <i>CHRNA3</i>	Женщины с НАБА (n=24)			Контрольная группа (n=174)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
AA	2	8,3	5,6	15	8,6	2,1	p>0,05
AG	12	50,0	10,2	73	42,0	3,7	
GG	10	41,7	10,1	86	49,4	3,8	
Итого	24	100,0		174	100,0		

Полиморфизм гена <i>CHRNA3</i>	Женщины с НАБА (n=24)			Контрольная группа (n=174)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
Аллель А	16	33,3	6,8	103	29,6	2,4	p>0,05
Аллель G	32	66,7	6,8	245	70,4	2,4	
Итого	48	100,0		348	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,189; 0,625-2,262						
Генотип AA	2	8,3	5,6	15	8,6	2,1	p>0,05
Генотип AG+GG	22	91,7	5,6	159	91,4	2,1	
Итого	24	100,0		174	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,037; 0,222-4,854						
Генотип AA+AG	14	58,3	10,1	88	50,6	3,8	p>0,05
Генотип GG	10	41,7	10,1	86	49,4	3,8	
Итого	24	100,0		174	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,368; 0,577-3,247						

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию  $\chi^2$ .

При изучении распределения частот носительства генотипов и аллелей гена *CHRNA3* среди женщин с аллергической и неаллергической БА не были получены статистически значимые различия (таблицы 4.5.6, 4.5.7).

Таким образом, по результатам нашего исследования, статистически значимых различий в частотах генотипов и аллелей полиморфизма *rs1051730* гена *CHRNA3* между контрольной группой и больными БА в зависимости от пола не получено.

## Корреляционный анализ

Нами проведен корреляционный анализ полиморфных аллельных вариантов гена *CHRNA3* (AA, AG, GG) с клиническими проявлениями и лабораторными показателями у больных БА.

В корреляционный анализ были включены следующие показатели: ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ и IgE.

Обнаружить коррелятивную связь между полиморфными аллельными вариантами гена *CHRNA3* и клиническими проявлениями, лабораторными показателями не удалось.

#### 4.6. Полиморфизм *rs1799895* гена внеклеточной супероксиддисмутазы (*SOD3*) у больных БА и лиц контрольной группы

С целью изучения роли полиморфизма *rs1799895* гена *SOD3* в развитии БА прогенотипировано 97 больных БА и 105 человек из контрольной группы. Результаты анализа частот генотипов полиморфизма *rs1799895* гена *SOD3* среди больных БА и в контрольной группе представлены в таблице 4.6.1.

Среди общего числа больных БА (таблица 4.6.1.) наблюдалось снижение носителей гомозиготного генотипа *CC* ( $96,9\% \pm 1,8$ ), по сравнению с группой контроля ( $100,0\% \pm 0,0$ ). Частота гетерозиготного генотипа *CG* у больных бронхиальной астмой была выше ( $3,1\% \pm 1,8$ ), чем в группе контроля ( $0,0\% \pm 0,0$ ). Статистически значимых различий между группами не было выявлено ( $p > 0,05$ ).

Таблица 4.6.1

##### Распределение частот генотипов *rs1799895* гена *SOD3* среди больных бронхиальной астмой и лиц контрольной группы

Полиморфизм гена <i>SOD3</i>	БА (n=97)			Контрольная группа (n=105)			p
	абс.	%	$\pm m$	абс.	%	$\pm m$	
<i>CC</i>	94	96,9	1,8	105	100,0	0,0	p>0,05
<i>CG</i>	3	3,1	1,8	0	0,0	0,0	
Итого	97	100,0		105	100,0		

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию  $\chi^2$ .

Частота гомозиготного генотипа *CC* по распространенному аллелю среди больных аллергической БА составила  $96,9\% \pm 2,1$  (63 человека), частота гетерозиготного генотипа *CG* составила  $3,1\% \pm 2,1$  (2 человека). В группе контроля носители генотипа *CC* составили  $100,0\% \pm 0,0$  (105 человек). Лиц с генотипом *CG* гена *SOD3* в контрольной группе не отмечено (таблица 4.6.2).



Таблица 4.6.2

**Распределение частот генотипов *rs1799895* гена *SOD3* среди больных аллергической бронхиальной астмой и лиц контрольной группы**

Полиморфизм гена <i>SOD3</i>	АБА (n=65)			Контрольная группа (n=105)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
CC	63	96,9	2,1	105	100,0	0,0	p>0,05
CG	2	3,1	2,1	0	0,0	0,0	
Итого	65	100,0		105	100,0		

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию  $\chi^2$ .

Частота гомозиготного генотипа CC по распространенному аллелю среди больных неаллергической БА составила 96,9%±3,1 (31 человека), частота гетерозиготного генотипа CG составила 3,1%±3,1 (1 человека) (таблица 4.6.3).

Таблица 4.6.3

**Распределение частот генотипов *rs1799895* гена *SOD3* среди больных неаллергической БА и лиц контрольной группы**

Полиморфизм гена <i>SOD3</i>	НАБА (n=32)			Контрольная группа (n=105)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
CC	31	96,9	3,1	105	100,0	0,0	p>0,05
CG	1	3,1	3,1	0	0,0	0,0	
Итого	32	100,0		105	100,0		

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию  $\chi^2$ .

Нами было исследовано распределение частот генотипов и аллелей гена *SOD3* у больных аллергической и неаллергической БА и лиц контрольной группы в зависимости от пола (таблицы 4.6.4, 4.6.5, 4.6.6, 4.6.7).

Таблица 4.6.4

**Распределение частот генотипов *rs1799895* гена *SOD3* среди мужчин с аллергической бронхиальной астмой и лиц контрольной группы**

Полиморфизм гена <i>SOD3</i>	Мужчины с АБА (n=17)			Контрольная группа (n=94)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
СС	17	100,0	0,0	94	100,0	0,0	p>0,05
Итого	17	100,0		94	100,0		

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию  $\chi^2$ .

Как видно из представленных таблице 4.6.5 данных, частота гомозиготного генотипа СС по распространенному аллелю среди мужчин с неаллергической БА была ниже 87,5%±11,7 (7 человек), чем в группе контроля 100,0%±0,0 (94 человека). При этом, статистически значимых различий между группами по носительству данного генотипа не выявлено. Частота гетерозиготного генотипа СG составила 12,5%±11,7 (1 человек), в группе контроля лиц с генотипом СG не было (0,0%±0,0).

Таблица 4.6.5

**Распределение частот генотипов *rs1799895* гена *SOD3* среди мужчин с неаллергической БА и лиц контрольной группы**

Полиморфизм гена <i>SOD3</i>	Мужчины с НАБА (n=8)			Контрольная группа (n=94)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
СС	7	87,5	11,7	94	100,0	0,0	p>0,05
СG	1	12,5	11,7	0	0	0,0	
Итого	8	100,0		94	100,0		

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию  $\chi^2$ .

В представленной таблице 4.6.6, частота гомозиготного генотипа СС по распространенному аллелю среди женщин с аллергической БА была ниже 95,8%±2,9 (46 человек), чем в группе контроля 100,0%±0,0 (11 человек). Частота

гетерозиготного генотипа CG составила  $4,2\% \pm 2,9$  (2 человека), в сравнении с группой контроля была ниже ( $0,0\% \pm 0,0$ ) (таблица 4.6.6).

**Таблица 4.6.6**

**Распределение частот генотипов *rs1799895* гена *SOD3* среди женщин с аллергической бронхиальной астмой и лиц контрольной группы**

Полиморфизм гена <i>SOD3</i>	Женщины с АБА (n=48)			Контрольная группа (n=11)			P
	абс.	%	$\pm m$	абс.	%	$\pm m$	
CC	46	95,8	2,9	11	100,0	0,0	p>0,05
CG	2	4,2	2,9	0	0	0,0	
Итого	48	100,0		11	100,0		

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию  $\chi^2$ .

**Таблица 4.6.7**

**Распределение частот генотипов *rs1799895* гена *SOD3* среди женщин с неаллергической бронхиальной астмой и лиц контрольной группы**

Полиморфизм гена <i>SOD3</i>	Женщины с НАБА (n=24)			Контрольная группа (n=11)			P
	Абс.	%	$\pm m$	абс.	%	$\pm m$	
CC	24	100,0	0,0	11	100,0	0,0	p>0,05
Итого	24	100,0		11	100,0		

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию  $\chi^2$ .

Таким образом, ОНП *rs1799895* оказался непригоден для использования в качестве маркера на нашей популяции в связи с низкой частотой патогенного аллеля.

## ГЛАВА 5

### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что БА является мультифакториальным заболеванием и в ее развитии существенную роль играет наследственная предрасположенность [22].

Учитывая нарастание тенденции к персонализированной медицине, увеличивается необходимость в знаниях о механизмах взаимодействия средовых и наследственных факторов возникновения и развития БА [2, 30, 55, 115, 126, 153, 231].

Многочисленными исследованиями установлено, что отсутствует конкретный и единственный «ген-астмы». В настоящее время, остается неясным, какое количество генов способствует развитию БА, в том числе в различных этнических группах. Вместе с тем, имеются расхождения между результатами проведенных исследований. Они могут быть частично объяснены анализом различных фенотипов БА, этническими различиями обследованных популяций и наличием ложноположительных взаимосвязей [174].

Среди большого количества генов, принимающих участие в формировании предрасположенности к развитию БА, нами изучены следующие: трансформирующий ростовой фактор, бета-1 (*rs1800470 TGF-β1*), ген внеклеточной супероксиддисмутазы (*rs1799895 SOD3*), белковый ген регуляции тканей (*rs1828591 HHIP*), ген рецептора интерлейкина 6 (*rs4129267 IL6R*), ген никотинового рецептора 3 (*rs1051730 CHRNA3*) и ген цитотоксического Т-лимфоцит – связанного иммуноглобулина 4 (*rs231775 CTLA4*). Данные гены кодируют белки, которые влияют на воспалительный процесс в бронхиальном дереве, принимают участие в росте и дифференцировке клеток дыхательных путей и регулируют врожденный иммунный ответ [225]. Об участии полиморфизмов указанных генов в механизмах развития БА послужили данные из базы HuGenet, которая постоянно обновляется и поддерживается международной группой исследователей.

URL:<http://64.29.163.162:8080/HuGENavigator/phenoPedia.do?firstQuery=Asthma&cuiID=C0004096&typeSubmit=GO&check=y&which=2&pubOrderType=pubD>.

Целью работы было изучение влияния полиморфизмов генов *TGF-β1*, *CTLA4*, *HHIP*, *IL6R*, *CHRNA3*, *SOD3* на формирование предрасположенности к БА для осуществления генетического прогноза и оптимизации первичной профилактики данной патологии.

Для достижения поставленной цели согласно критериям включения и исключения было обследовано 100 человек с БА европейского происхождения. Все больные БА были разделены на две подгруппы: 1-ю подгруппу составили 68 больных аллергической БА, во 2-ю подгруппу вошли 32 больных неаллергической БА.

Среди обследованных больных 1-ой подгруппы было 17 (25,0%±5,3) мужчин и 51 (75,0%±5,3) женщина, медиана возраста составила 47,00 [31,00; 57,00] лет, медиана давности заболевания - 6,00 [4,00; 14,00] лет.

Из 32 больных 2-й подгруппы было 8 (25,0%±7,7) мужчин и 24 (75,0%±7,7) женщины, медиана возраста составила 53,00 [45,50; 58,50] лет, медиана давности заболевания - 9,5 [4,00; 13,75] лет.

В зависимости от тяжести течения БА больные распределились следующим образом: легкая БА диагностирована у 43 (43,0%±5,0) человек, среднетяжелая БА - у 48 (48,0%±5,0) человек и тяжелая БА - у 9 (9,0%±2,9) человек.

Распределение по уровню контроля показало, что среди больных с аллергической и неаллергической БА: у 22 (22,0%±4,1) больных наблюдалось контролируемое течение астмы, у 65 (65,0%±4,8) больных - частично контролируемое течение, у 13 (13%±3,4) больных - контроль над заболеванием отсутствовал.

При анализе индекса массы тела (ИМТ) у больных БА диагностировано: ожирение I ст. - у 31 (47,7%±6,2) человек, ожирение II ст. - у 30 (46,2%±6,2) человек, ожирение III ст. у 4-х (6,2%±3,0) человек.

У 33 больных аллергической БА выявлены другие аллергические заболевания: аллергический ринит, аллергический дерматит и аллергический конъюнктивит. Сердечно-сосудистая патология среди больных, как аллергической БА, так и неаллергической БА была представлена в виде ГБ и ИБС. У 5 больных БА была диагностирована патология ЖКТ в стадии ремиссии.

Мы рассмотрели участие полиморфизма *rs1800470* гена трансформирующего фактора роста -  $\beta 1$  (*TGF- $\beta 1$* ) в формировании предрасположенности к БА. На сегодняшний день существует достаточно противоречивая информация о роли *rs1800470* гена *TGF- $\beta 1$*  в отношении развития БА.

Известно, что данный ген отвечает за синтез белка трансформирующего фактора роста- $\beta 1$  (*TGF $\beta 1$* ), который представляет собой многофункциональный пептид, контролирующий пролиферацию, дифференцировку и другие функции во многих типах клеток и может ингибировать секрецию и активность многих цитокинов, включая интерферон- $\gamma$ , *TNF- $\alpha$*  и различные интерлейкины. Установлено, что *TGF- $\beta 1$*  усиливает пролиферацию, синтез коллагена и фибробластов [95, 100, 103, 128, 198, 236, 241, 252].

В ряде работ было показано повышение содержания и активности цитокина *TGF $\beta 1$*  у больных БА, особенно после контакта с аллергеном, что ведет к увеличению количества воспалительных клеток в бронхах [197]. Имеются сообщения о влиянии *TGF- $\beta 1$*  на рост и дифференцировку клеток дыхательных путей при воспалительном процессе БА, то есть *TGF- $\beta 1$*  участвует в патогенезе астмы [128]. Считают, что цитокин *TGF $\beta 1$*  связан с эпителиальными клетками, дегрануляцией эозинофилов, эозинофильным катионным белком, тучными клетками и с протеазами. Это ведет к нарушению эпителия бронхиального дерева. *TGF $\beta 1$*  действует также на фибробласты, эндотелиальные клетки и гладкую мускулатуру дыхательных путей и способствует формированию ремоделирования дыхательных путей при БА. Наряду с этим, существует мнение, что *TGF- $\beta 1$*  выступает в качестве противовоспалительного цитокина, то есть подавляет аллергическое воспаление. *TGF- $\beta 1$*  косвенно ингибирует

активацию Т-клеток, предотвращает развитие аллергического воспаления через способность ингибировать синтез IgE и за счет ингибирования пролиферации клеток. Имеются ряд работ, в которых показано повышение цитокина TGF- $\beta$ 1 при аллергической БА, в то же время есть исследования, доказывающие повышение цитокина TGF- $\beta$ 1 при неаллергической БА.

Ряд исследователей считает, что ген *TGF- $\beta$ 1* относится к генам, регулирующим врожденный иммунный ответ и иммунорегуляцию при БА [20].

Для изучения роли полиморфизма *rs1800470* гена *TGF- $\beta$ 1* было прогенотипировано 93 больных БА и 282 человека из контрольной группы. Результаты исследования показали, что статистически значимых различий по распределению генотипов *rs1800470* гена *TGF- $\beta$ 1* между всей выборкой больных БА и лицами контрольной группы нет. В то же время, показаны существенные отличия в распределении частот генотипов и аллелей по гену *TGF- $\beta$ 1* у больных неаллергической БА в сравнении с контролем. Среди больных неаллергической БА генотип AA ОНП *rs1800470* гена *TGF- $\beta$ 1* встречался чаще, чем среди лиц группы контроля, достигая уровня статистической значимости,  $p < 0,05$ . В группе больных неаллерической БА наблюдалось отсутствие редких гомозигот GG ( $0\% \pm 0,0$ ) в сравнении с группой контроля ( $14,4\% \pm 2,1$ )  $p < 0,05$ . По результатам нашего проведенного исследования, носительство аллеля А в гомозиготном (AA) и гетерозиготном (AG) вариантах можно считать предиктором развития неаллергической БА. Редкое носительство гомозиготного генотипа GG среди лиц с неаллергической БА, в сравнении с контрольной группой, свидетельствует о протективной роли в отношении неаллергической БА.

Результаты нашего исследования, свидетельствующие об ассоциации полиморфизма *rs1800470* гена *TGF- $\beta$ 1* с неаллергической БА, согласуются с данными некоторых зарубежных авторов [150, 162] и не совпадают с данными Sheena D. (2012) и Che Z. (2014), которые в своих исследованиях определили связь полиморфизмов *C-509T* и *T869C* гена *TGF- $\beta$ 1* с предрасположенностью к развитию БА, где генотип AA данного гена показал протективную роль в отношении развития БА [101, 253].

Ген цитотоксического Т-лимфоцит - связанного иммуноглобулина 4 (*CTLA4*) кодирует иммуноглобулин *CD152* (гомодимер, соединенный дисульфидной связью), который блокирует активацию Т-клеток, связываясь с рецепторами его антагониста (CD28) и, таким образом, регулирует баланс Th1- и Th2-типов иммунного ответа. При нарушении данного баланса иммунной регуляции увеличивается риск развития атопических заболеваний [143, 225].

При попадании аллергена в организм запускается воспалительный процесс. Дендритные клетки захватывают аллергены с поверхности слизистой бронхов и приносят их в региональные лимфатические узлы, где взаимодействуя с регуляторными Т-клетками стимулируют дифференцировку Т-лимфоцитов в Th2-клетки. Т-лимфоциты синтезируют цитокины (IL-4,-5,-9,-13), которые регулируют синтез IgE В-лимфоцитами. Далее, синтезированный IgE связывается с FcεR1 – Fc-рецептором, специфичным для IgE (Fc-эпсилон рецептор 1 типа), что приводит к активации тучных клеток. Механизм развития БА связан с Th1/Th2 иммунным ответом. Дисбаланс Th1/Th2 с нарушением в системе цитокинов является иницирующим механизмом хронического воспаления. Определяющее значение при БА имеет нарушение баланса между противовоспалительными и воспалительными цитокинами с преобладанием последних. При БА Th2-клетки доминируют над Th1-клетками [225].

При этом, высвобождаются многочисленные медиаторы воспаления, цитокины и хемокины, такие как гистамин, простагландины, лейкотриены, фактор активации тромбоцитов, дегранулированные протеазы, колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF) и др [225].

При изучении распределения частот встречаемости генотипов полиморфизма *rs231775* гена *CTLA4* было прогенотипировано 97 больных БА и 338 человек из контрольной группы. В результате проведенного исследования отмечено, что в группе больных аллергической БА наблюдалось снижение носителей гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю (18,2%±4,7) по сравнению с лицами контрольной группы (27,5%±2,4), при этом



различия между группами достигали уровня статистической значимости. Среди больных аллергической БА ( $45,5\% \pm 6,1$ ) частота гетерозиготного генотипа AG была ниже, чем в группе контроля ( $50,6\% \pm 2,7$ ), получены статистически значимые различия между группами, а частота гомозиготного генотипа GG у этой группы больных ( $36,4\% \pm 5,9$ ) значимо превышало таковую в контроле ( $21,9\% \pm 2,2$ ),  $p < 0,05$ . Частота носителей аллеля А гена *CTLA4* среди больных аллергической БА ( $40,9\% \pm 4,3$ ) была ниже, чем в группе контроля ( $52,8\% \pm 1,9$ ), а носительство аллеля G было статистически значимо выше среди больных аллергической БА ( $59,1\% \pm 4,3$ ) в сравнении с группой контроля ( $47,2\% \pm 1,9$ ) (ОШ=1,615; 95% ДИ = 1,107-2,358;  $p < 0,05$ ). Наличие аллеля А в гомозиготном и гетерозиготном варианте статистически значимо ниже у больных аллергической БА ( $63,6\% \pm 5,9$ ) в сравнении с группой контроля ( $78,1\% \pm 2,2$ ); (ОШ=2,036; 95% ДИ = 1,160-3,584;  $p < 0,05$ ).

При изучении частот встречаемости, среди больных неаллергической БА, как среди мужчин, так и среди женщин, полиморфизма *rs231775* гена *CTLA4*, статистически значимых различий не было получено.

На основании полученных данных доказано, что гомозиготный генотип GG и носительство аллеля G является фактором риска развития аллергической БА, а носительство аллеля А в гомозиготном и гетерозиготном вариантах играет протективную роль в отношении данного заболевания. Проведенный корреляционный анализ выявил связь между генотипом GG и уровнем IgE. Наличие гомозиготного генотипа GG полиморфизма *rs231775* гена *CTLA4* коррелирует на прямую с повышенным риском уровня иммуноглобулина IgE в сыворотке крови.

Ранее рядом авторов была изучена и доказана роль полиморфизма *49A/G* гена *CTLA4* в развитии аллергического ринита и БА [3, 109, 219]. Так, Nie W. показал ассоциацию данного гена с риском развития БА среди китайского населения. К.У. Oh удалось показать влияние полиморфизма данного гена на выработку IgE и на предрасположенность к развитию БА среди корейского населения.

Результаты нашего исследования показали взаимосвязь полиморфизма *rs231775* гена *CTLA4* с риском развития аллергической БА. Хотя по данным литературы, четкого деления на БА аллергического и неаллергического генеза и участие этого гена не отмечено [109].

Среди российского населения изучение влияния данного гена к предрасположенности к БА не проводилось.

В доступной нам литературе имелась информация о том, что *HNIP* представляет собой белковую молекулу, которая играет определенную роль во многих процессах эмбрионального развития организма, влияет на развитие легких через фактор роста фибробластов [99, 181, 247]. Фактор роста фибробластов стимулирует пролиферацию, перемещение и дифференцировку эпителиальных клеток. Как только нарушается работа фибробластов, усиливается пролиферация, синтез коллагена, что ведет к фиброзу и ремоделированию дыхательных путей.

Согласно данным литературы информации об участии данного гена белковой регуляции тканей (*HNIP*) в развитии предрасположенности к БА нет.

Нами было исследовано распределение частот генотипов и аллелей гена *HNIP* у больных БА и лиц контрольной группы, для этого было прогенотипировано 99 больных БА и 290 человек из контрольной группы.

Результаты нашего исследования не выявили различий в распределении генотипов и аллелей у больных БА, в том числе у больных аллергической и неаллергической БА в сравнении с контролем. Далее мы изучали распространение генотипов данного гена в зависимости от пола. Также не было выявлено статистически значимых различий.

Таким образом, на популяции жителей г. Красноярска, показать роль гена *HNIP* ни в качестве предиктора, ни в качестве протектора к БА нам не удалось.

БА представляет собой хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в развитии и поддержании которого значительную роль играют цитокины, в том числе *IL-6* [25].

IL-6 является одним из наиболее активных цитокинов, участвующих в реализации иммунного ответа и воспалительной реакции. Этот цитокин обладает провоспалительным и противовоспалительным действием, что определяет его двойственную роль в развитии воспаления. Действие IL-6 связано с его участием в качестве кофактора при дифференцировке В-лимфоцитов, их созревании и преобразовании в плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулины [187].

IL-6 сообщает клетке свою биологическую активность через два типа белков. Один из них является рецептором IL-6, белком, связывающим лиганды, с молекулярной массой около 80 кДа, к которому присоединяется IL-6. Рецептор IL-6 обнаружен не только в мембрано-связанной форме, которая проникает и экспрессируется в клеточной мембране, но также и в форме растворимого IL-6 рецептора, обнаруживаемого в большинстве экстраклеточных областей. Другой белок представляет собой мембрано-связанный белок gp130, имеющий молекулярную массу около 130 кДа, который вовлечен в передачу сигнала без связывания лигандов. IL-6 и рецептор IL-6 образуют комплекс IL-6/рецептор IL-6, который после связывания с gp130 передает клетке биологически активный сигнал от IL-6 [196].

Ген рецептора интерлейкина-6 (*IL6R*) кодирует цитокин рецептора интерлейкина-6 (*IL6R*).

Revez J.A. et al. в 2013 году показали возможное влияние гена *IL6R* на развитие БА [94]. Значимость полиморфизма *rs4129267* гена *IL6R* в формировании БА на популяции РФ не изучалась.

Нами было прогенотипировано 100 больных БА и 290 человек из контрольной группы для изучения участия полиморфизма *rs4129267* гена *IL6R* в развитии БА. По результатам исследования установлено, что частота носителей аллеля С гена *IL6R* среди больных неаллергической БА ( $73,4\% \pm 5,5$ ) была выше, чем в группе контроля ( $67,6\% \pm 1,9$ ),  $p < 0,05$ . При изучении распределения частот встречаемости аллелей С и Т гена *IL6R* по полу было выявлено, что среди мужчин с неаллергической БА частота носителей аллеля С *rs4129267* гена *IL6R*

была выше ( $75,0\% \pm 10,8$ ), чем в группе контроля ( $68,3\% \pm 3,1$ ),  $p < 0,05$ . Частота носителей аллеля Т в этой же группе была ниже ( $25,0\% \pm 10,8$ ) в сравнении контролем ( $31,7\% \pm 3,1$ ),  $p < 0,05$ . Частота носителей аллеля С *rs4129267* гена *IL6R* среди женщин с неаллергической БА ( $72,9\% \pm 6,4$ ) была выше, чем в группе контроля ( $67,1\% \pm 2,5$ ),  $p < 0,05$ . А частота носителей аллеля Т была статистически значимо ниже среди женщин с неаллергической БА ( $27,1\% \pm 6,4$ ) в сравнении с группой контроля ( $32,9\% \pm 2,5$ ). Во всех случаях был достигнут уровень статистической значимости ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, результаты исследования показали, что носительство аллеля С полиморфизма *rs4129267* гена *IL6R* является предиктором развития неаллергической БА независимо от пола. А носительство аллеля Т полиморфизма *rs4129267* гена *IL6R* носит протективный характер в отношении неаллергической БА независимо от пола. Полученные данные не противоречат результатам проведенных ранее исследований, свидетельствующих об участии гена *IL6R* в развитии БА. В нашей работе удалось подтвердить данные зарубежных исследований по гену *IL6R*.

Ген никотинового рецептора 3 (*CHRNA3*) определяет строение одного из белков в составе никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Этот ген в норме определяет строение альфа-3 субъединицы, одного из белков в составе никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. В гене есть участок *rs1051730*, в котором у людей часто встречается мутация — замена одной из букв генетического кода (в норме на этом месте должен стоять цитозин, а при мутации он меняется на тимин). Этой замене посвящено значительное число исследований, проведенных на десятках тысяч участников, и везде обнаруживалась несомненная статистическая связь с интенсивностью никотиновой зависимости. Данный ген *CHRNA3* рассматривается как генетический фактор риска бронхиальной обструкции [167].

Согласно литературным данным, ген *CHRNA3* взаимосвязан с тяжестью ХОБЛ, за счет снижения функции легких [200]. Среди имеющихся доступных

литературных данных отсутствует информация об участии полиморфизма *rs1051730* гена *CHRNA3* в развитии БА.

Однако, предположить влияние полиморфизма данного гена на развитие БА можно, так как известно, что рефлекторные триггеры в дыхательных путях могут активировать холинергические нервы, вызывая бронхоспазм и секрецию слизи [25].

Нами исследован полиморфизм *rs1051730* гена *CHRNA3* у больных БА. Для этого было прогенотипировано 97 больных БА и 289 человек из контрольной группы.

Результаты нашего исследования не выявили различий в распределении генотипов и аллелей у больных БА, в том числе у больных аллергической и неаллергической БА в сравнении с контролем. При изучении распространения генотипов данного гена в зависимости от пола также не было выявлено статистически значимых различий.

Нам не удалось показать протективную и предикторную роль данного гена в отношении БА на примере выборки жителей г. Красноярска.

Супероксиддисмутаза 3 (СОД3, SOD3; внеклеточная супероксиддисмутаза, ВК-СОД, ЕС-SOD) – антиоксидантный фермент, одна из трех супероксиддисмутаз, кодируемая геном *SOD3*. Как SOD1 и SOD2, этот фермент защищает организм от супероксид-анионов, катализируя их превращение в молекулярный кислород и пероксид водорода, однако местом его локализации является не цитозоль или митохондрии, а внеклеточное пространство [209].

По данным литературы, функциональные полиморфизмы в генах, кодирующих супероксид- дисмутазу 3, играют важную роль в развитии воспаления при БА [261].

Для определения роли гена *SOD3* в развитии БА среди населения г. Красноярска, было прогенотипировано 97 больных БА и 105 человек контрольной группы.

Нами показано, что различий в распределении частот генотипов гена *SOD3* среди больных аллергической и неаллергической БА, как среди мужчин, так и

среди женщин, нет, поэтому ОНП *rs1799895* гена *SOD3* оказался непригоден для использования в качестве маркера на нашей популяции в связи с низкой частотой патогенного аллеля.

Подводя итоги полученным результатам исследования, следует отметить, что в данной работе впервые у больных БА жителей г. Красноярска изучена частота встречаемости генотипов и аллелей ряда генов (трансформирующего фактора роста бета-1 (*rs1800470 TGF-β1*), цитотоксического Т-лимфоцит – связанного иммуноглобулина 4 (*rs231775 CTLA4*), рецептора интерлейкина 6 (*rs4129267 IL6R*) и никотинового рецептора 3 (*rs1051730 CHRNA3*). Впервые показано защитное действие и вклад в развитие БА различных полиморфизмов указанных генов (таблица 5.1, 5.2).

**Таблица 5.1**

**Генетические предикторы аллергической и неаллергической бронхиальной астмы**

<b>Ген</b>	<b>АБА</b>	<b>НАБА</b>
<i>rs231775 CTLA4</i>	гомозиготный генотип GG и аллель G <i>rs231775</i> гена <i>CTLA4</i>	
<i>rs1800470 TGF-β1</i>		аллель А <i>rs1800470</i> гена <i>TGFB1</i> в гомозиготном и гетерозиготном вариантах
<i>rs4129267 IL6R</i>		аллель С <i>rs4129267</i> гена <i>IL6R</i>

Таблица 5.2

**Гены, обладающие условно протективным влиянием на развитие  
бронхиальной астмы**

<b>Ген</b>	<b>АБА</b>	<b>НАБА</b>
<i>rs231775</i> <i>CTLA4</i>	гомозиготный генотип AA и гетерозиготный генотип AG <i>rs231775</i> гена <i>CTLA4</i>	
<i>rs1800470</i> <i>TGF-β1</i>		гомозиготный генотип GG и аллель G <i>rs1800470</i> гена <i>TGF-β1</i>
<i>rs4129267</i> <i>IL6R</i>		аллель T <i>rs4129267</i> гена <i>IL6R</i> независимо от пола

В нашем исследовании показана функциональная роль некоторых генов с риском развития БА различного генеза, что позволит осуществлять меры первичной профилактики и принципы персонафицированной медицины.

## ВЫВОДЫ

1. Анализ клинического течения при аллергической БА и неаллергической БА продемонстрировал статистически значимые различия между подгруппами по дебюту болезни и причинам, способствующим обострению заболевания. Отмечено преобладание раннего дебюта (до 18 лет) заболевания у больных аллергической БА (13,2%) и более позднего начала заболевания среди лиц с неаллергической БА (28,1%). Наиболее значимыми факторами, способствующими развитию обострения заболевания, у больных аллергической БА, явились аллергический компонент в сочетании с инфекционным (48,5%), а у больных неаллергической БА - инфекционный компонент (100,0%).
2. Предикторами развития аллергической бронхиальной астмы являются: гомозиготный генотип GG и аллель G *rs231775* гена *CTLA4* [ОШ=1,615].
3. Гомозиготный генотип GG гена *CTLA4* у больных аллергической бронхиальной астмой коррелирует с повышенным уровнем иммуноглобулина E в сыворотке крови и показателем ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ.
4. Риск развития неаллергической бронхиальной астмы возрастает при носительстве: аллеля А *rs1800470* гена *TGF-β1* в гомозиготном и гетерозиготном вариантах [ОШ=1,128] и аллеля С *rs4129267* гена *IL6R* [ОШ=1,918].
5. Носительство аллеля А *rs231775* в гомозиготном и гетерозиготном вариантах гена *CTLA4* [ОШ=2,036] играет протективную роль в отношении развития аллергической бронхиальной астмы.
6. Гомозиготный генотип GG и аллель G *rs1800470* гена *TGF-β1* [ОШ=1,128] и аллель Т *rs4129267* гена *IL6R* [ОШ=7,904; 2,560] независимо от пола выполняют протективную функцию в отношении формирования неаллергической бронхиальной астмы.



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Выявленные генетические факторы риска развития бронхиальной астмы (носители аллеля А *rs1800470* гена *TGF-β1* в гомозиготном и гетерозиготном вариантах, гомозиготного генотипа GG и аллеля G *rs231775* гена *CTLA4*, аллеля С *rs4129267* гена *IL6R*) необходимо учитывать при составлении индивидуальных профилактических программ, что позволит достичь лучших результатов в диагностике и профилактике данного заболевания у подверженных лиц.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеева, Н. В. Фармакоэкономика базисной терапии бронхиальной астмы (обзор литературы) / Н. В. Авдеева, А. Г. Приходько // Бюл. физиологии и патологии дыхания. – 2009. – № 33. – С. 39-43.
2. Акильжанова, А. Р. Персонализированная медицина: перспективы и возможности для здравоохранения Казахстана / А. Р. Акильжанова // Наука и здравоохранение. – 2011. – № 2. – С. 5-8.
3. Анализ ассоциации полиморфизма 49A/G гена CTLA4 с развитием аллергического ринита / V. S. Alieva, K. Karimov, A. A. Nazarov [et al.] // Цитология и генетика. – 2010. – Т. 44, № 3. – Р. 16-20.
4. Анализ ассоциации полиморфных маркеров генов медиаторов воспаления (IL1B, TNFA, LTA, IL8, IL6, IL1RN, IL10, TGFb, TLR4, DBP) с развитием хронических заболеваний респираторной системы у детей / Г. Ф. Корытина, О. С. Целоусова, Л. З. Ахмадишина [и др.] // Мед. генетика. – 2008. – № 2. – С. 17-25.
5. Анализ полиморфных вариантов генов ферментов антиоксидантной защиты и их связь с развитием хронической обструктивной болезни легких у жителей республики Башкортостан / Г. Ф. Корытина, Л. З. Ахмадишина, О. С. Целоусова [и др.] // Генетика. – 2009. – Т. 45, № 7. – С. 967-976.
6. Антонов, Н. С. Эпидемиология бронхолегочных заболеваний в России / Н. С. Антонов // Пульмонология. – 2006. – № 4. – С. 83-88.
7. Ассоциации трех полиморфных генов: TGFB1, IGFI и IGFI с заболеваемостью идиопатическим сколиозом, а также с особенностями телосложения и темпами скелетного созревания у детей и подростков / В. А. Спицын, М. П. Райгородская, И. И. Рыжков [и др.] // Вестн. Московск. ун-та. Сер. 23. Антропология. – 2012. – № 3. – С. 121-128.
8. Ассоциация полиморфных маркеров ряда генов-кандидатов с атопической бронхиальной астмой в бурятской популяции / М. В. Габаева,

- Е. В. Дмитриева-Здорова, С. В. Лемза [и др.] / Мед. генетика. – 2011. – № 9. – С. 41-47.
9. Афифи, А. Статистический анализ: подход с использованием ЭВМ : пер. с англ / А. Афифи, С. Эйзен. – М.: Мир, 1982. – 488 с.
10. Балаболкин, И. И. Бронхиальная астма у детей / И. И. Балаболкин. – М.: Медицина, 2003. – С. 5-7.
11. Баранов, В. С. Геном человека, эпигенетика многофакторных болезней и персонифицированная медицина / В.С. Баранов, Е.В. Баранова // Биосфера. – 2012. – Т. 4, № 1. – С. 76-85.
12. Баранов, В. С. Проблемы системной генетики некоторых частных многофакторных заболеваний / В. С. Баранов // Мед. генетика. – 2014. – № 3. – С. 3-9.
13. Баранов, В. С. Геном человека, недостающая наследственность и генетический паспорт / В. С. Баранов // Мед. генетика. – 2011. – Т. 10, № 9. – С. 3-10.
14. Баранов, В. С. Персонифицированная медицина: ожидания, разочарования, надежды / В. С. Баранов // Вестн. РАМН. – 2011. – № 9. – С. 27-35.
15. Боровиков, В.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере / В.П. Боровиков. – СПб. : Питер, 2001. – 650 с. – (Для профессионалов).
16. Бронхиальная астма / под ред. А. Г. Чучалина.– М.: Агар, 1997. – Т. 1. – С. 10.
17. Бронхиальная астма: иммунологические аспекты, уровень контроля симптомов и качество жизни пациентов / О.С. Козлова, А.В. Жестков, В.В. Кулагина [и др.] // Рос. аллерголог. журн. – 2011. – № 1. – С. 40-44.
18. Будчанов, Ю. И. Генетика бронхиальной астмы / Ю. И. Будчанов, В. М. Делягин // Практ. медицина. – 2010. – Т. 6, № 45. – С. 19-21.

19. Вейр, Б. Анализ генетических данных: дискрет. генет. признаки / Б. Вейр ; пер. с англ. Д. В. Зайкина [и др.]; под ред. Л. А. Животовского, А. И. Пудовкина. – М.: Мир, 1995. – 400 с.
20. Генетика бронхолегочных заболеваний / под ред. В. П. Пузырева, Л. М. Огородовой. – М.: Атмосфера, 2010. – 160 с., ил.
21. Генетические аспекты профессиональной хронической обструктивной болезни легких при действии различных факторов риска / И. С. Шпагин, М. И. Воевода, О. С. Котова [и др.] // Медицина труда и пром. экология. – 2014. – № 3. – С. 40-44.
22. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / под ред. В. С. Баранова. – СПб.: Н-Л, 2009. – 528 с.
23. Геном человека и гены «предрасположенности» : (введение в предиктив. медицину) / В. С. Баранов, Е. В. Баранова, Т. Э. Иващенко [и др.]. – СПб. : Интермедика, 2000. – 272 с.
24. Герасимов, Г. А. Персонализированная медицина – это фантастика? / Г. А. Герасимов / Клин. и эксперимент. тиреоидология. – 2012. – Т. 8, № 3. – С. 4-8.
25. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). Пересмотр 2011 г. : пер с англ. / под ред. А. Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2011. – С. 17.
26. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2011 г. / под ред. А. С. Белевского. – М.: Рос. респиратор. об-во, 2012. – 108 с.
27. Горбунова, В. Н. Молекулярная генетика – путь к индивидуальной персонализированной медицине / В. Н. Горбунова // Педиатр. – 2013. – Т. 4, № 1. – С. 115-121.
28. Гринев, В. В. Картирование 3-конца искусственных микрорнк человека / В. В. Гринев, Д. В. Посредник // Генетика. – 2012. – Т. 48, № 7. – С. 894.

29. Демко, И. В. Эпидемиология хронических заболеваний органов дыхания у жителей сельской местности юга Красноярского края / И. В. Демко, Л. И. Данилова, М. М. Петрова. – Красноярск : Офисная планета, 2012. – 176 с.
30. Донников, А. Е. Генетические исследования – путь к персонализированной медицине / А. Е. Донников // Мед. алфавит. Лаборатория. – 2010. – № 4. – С. 10-12.
31. Дробик, О. С. Бронхиальная астма / О. С. Дробик, Д. В. Битеева // Мед. совет. – 2014. – № 16. – С. 12-16.
32. Заболеваемость хроническими бронхолегочными болезнями взрослого населения в республике Башкортостан / Ю. Г. Азнабаева, Ш. З. Загидуллин, Р. З. Тимашева [и др.] // Мед. вестн. Башкортостана. – 2010. – Т. 5, № 4. – С. 10-15.
33. Зайцев, В. М. Прикладная медицинская статистика : учеб. пособие для студентов мед. вузов / В. М. Зайцев, В. Г. Лимфлянский, В. И. Маринкин. – СПб.: Фолиант, 2003. – 432 с.
34. Изучение полиморфизма генов цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17А и ТНФА у больных с инфекционно-зависимой бронхиальной астмой / Е. М. Костина, Б. А. Молотилов, О. А. Левашова [и др.] // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2013. – № 1. – С. 53-58.
35. Исследование сочетаний полиморфных вариантов генов *tp53* и *tgfb1* у больных с инфильтрирующим протоковым раком молочной железы / Н. Н. Бабышкина, Е. А. Малиновская, В. В. Волкоморов [и др.] // Сиб. онколог. журн. – 2009. – № S2. – С. 20-21.
36. Исследования ассоциации полиморфных вариантов генов глутатион – S – трансфераз (*GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1*) с бронхиальной астмой в республике Башкортостан / А. У. Шагалина, Л. И. Селезнева, С. Г. Хамидуллина [и др.] // Мед. вестн. Башкортостана. – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 98-102.

37. Кетлинский, С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.
38. Клинико-генетические предикторы бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких / И. И. Черкашина, С. Ю. Никулина, Н. И. Логвиненко [и др.]. – Красноярск: КрасГМУ, 2010. – 165 с.
39. Клинико-генетический анализ больных бронхиальной астмой / И. И. Черкашина, С. Ю. Никулина, Н. И. Логвиненко [и др.] // Пульмонология. – 2009. – № 2. – С. 77-81.
40. Колесникова, Л. И. Этногенетические маркеры антиоксидантной системы (обзор литературы) / Л. И. Колесникова, Т. А. Баирова, О. А. Первушина // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 4 (92). – С. 166-171.
41. Конева, Л. А. Метод для анализа межгенных и ген-средовых взаимодействий / Л. А. Конева // Генетика человека и патология. Актуальные проблемы современной цитогенетики. – Томск, 2011. – С. 171-178.
42. Маниатис, Т. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование: пер. с англ. / Т. Маниатис, Э. Фрич, Дж. Сэмбрук. – М.: Мир, 1984. – 357с.
43. Маниатис, Т. Молекулярное клонирование : пер. с англ. / Т. Маниатис, Э. Фрич, Дж. Сэмбрук. – М.: Мир, 1984. – 480 с.
44. Математические методы в изучении генетики мультифакториальных заболеваний / под ред. В. Н. Шабалина. – М., 1994. – 69 с.
45. Мерков, А. М. Санитарная статистика / А. М. Мерков, Л. Е. Поляков. – Л. : Медицина. Ленингр. отд-ние, 1974. – С. 82-92. – (Пособие для врачей).
46. Миронова, Ж. А. Аллельные варианты R130Q гена интерлейкина 13, С590Т гена интерлейкина 4, С3435Т гена множественной лекарственной устойчивости – маркеры развития риска и степени тяжести бронхиальной астмы / Ж. А. Миронова // Учен. записки Петрозаводск. гос. ун-та. – 2011. – № 6. – С. 54-57.

47. Многоликая бронхиальная астма – фенотипы и клинко-патогенетические варианты / Г. Б. Федосеев, В. И. Трофимов, Л. О. Шайлиева [и др.] // Рос. аллерголог. журн. – 2012. – №1. – С. 50-57.
48. Мукерия, А. Ф. Эпидемиология и профилактика рака легкого / А. Ф. Мукерия, Д. Г. Заридзе // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2010. – Т. 21, №3. – С. 3-13.
49. Наследственность и болезни легких (Наследственность и здоровье): учеб. пособие / Г. Н. Сеитова, С. В. Буйкин, А. А. Рудко [и др.] ; под ред. В. П. Пузырева. – Томск, 2007. – С. 79.
50. Некоторые молекулярно-генетические аспекты этиопатогенеза атопической бронхиальной астмы / В. С. Баранов, Т. Э Иващенко, О. В. Лаврова [и др.] // Мед. генетика. – 2008. – № 10. – С. 3-13.
51. Ненашева, Н. М. Бронхиальная астма : карман. рук. для практ. врачей / Н. М. Ненашева. – М.: Атмосфера, 2011. – С. 9.
52. Особенности полиморфизма гена хемокинового рецептора CCR2 у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких / И. И. Черкашина, С. Ю. Никулина, В. А. Шестовицкий [и др.] // Сиб. мед. обозрение. – 2013. – № 3. – С. 17-21.
53. Особенности полиморфизма гена хемокинового рецептора CCR5 морфологической конституции у больных бронхиальной астмой / И. И. Черкашина, С. Ю. Никулина, В. Н. Максимов [и др.] // Сиб. мед. обозрение. – 2013. – № 2. – С. 19-23.
54. Особенности полиморфизма генов цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17А и ФНО $\alpha$  у больных с различными клинко-патогенетическими вариантами инфекционно- зависимой бронхиальной астмы / Е. М. Костина, Б. А. Молотиллов, Н. И. Баранова [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2013. – Т. 14, № 1. – С. 5-10.
55. Персонализированная медицина и лечение редких болезней – новая парадигма современной медицины / А. А. Соколов, М. Н. Гусева,

- А. А. Ацапкина [и др.] // Вопр. гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 6-12.
56. Персонализированная медицина: Современное состояние и перспективы / И. И. Дедов, А. Н. Тюльпаков, В. П. Чехонин [и др.] // Вестн. РАМН. – 2012. – № 12. – С. 4-12.
57. Полиморфизм А 49 G гена цитотоксического Т-лимфоцит-связанного иммуноглобулина 4 (CTLA 4), связь с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы в популяции Новосибирска / Ю. П. Никитин, О. Д. Рымар, В. Н. Максимов [и др.] // Клинич. и эксперимент. тиреоидология. – 2008. – № 4. – С. 41-45.
58. Полиморфизм генов предрасположенности при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией у лиц геронтологического возраста / Л. А. Шпагина, М. И. Воевода, В. Н. Максимов [и др.] // Рос. кардиолог. журн. – 2014. – № 4 (108). – С. 65-74.
59. Полиморфные варианты гена хемокинового рецептора CCR5 и особенности морфологической конституции как маркеры предрасположенности к бронхиальной астме / И. И. Черкашина, С. Ю. Никулина, Н. И. Логвиненко [и др.] // Пульмонология. – 2013. – № 2. – С. 33-39.
60. Поллард, Д. Справочник по вычислительным методам статистики / Д. Поллард ; пер. с англ. В. С. Занадворова. – М.: Финансы и статистика, 1982. – 344 с.
61. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких с позиций молекулярно-генетических исследований / Л. А. Шпагина, М. И. Воевода, О. С. Котова [и др.] // Бюл. физиологии и патологии дыхания. – 2013. – № 49. – С. 8-15.
62. Пузырев, В. П. Вольности генома и медицинская патогенетика / В.П. Пузырев // Бюл. сиб. медицины (Томск). – 2002. – Т. 1, № 2. – С. 16-27.



63. Пузырев, В. П. Геномная медицина – настоящее и будущее / В.П. Пузырев // Молекулярно–биологические технологии в медицинской практике. – Новосибирск : Альфа Виста, 2003. – Вып. 3. – С. 3-26.
64. Пульмонология : нац. рук. Крат. изд. / под ред. А. Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2013. – 768 с.
65. Репина, Е. А. Общие генетические маркеры сахарного диабета 1 типа и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы / Е. А. Репина // Генетика. – 2011. – № 2. – С. 23-31.
66. Роль генетических факторов в развитии профессиональной хронической обструктивной болезни легких / Л. А. Паначева, Л. А. Шпагина, К. О. Баженова [и др.] // Медицина труда и пром. экология. – 2014. – № 3. – С. 35-39.
67. Саркисян, Л. К. Генетика бронхиальной астмы / Л. К. Саркисян // Вестн. РУДН. – 2003. – № 5. – С. 47-49.
68. Семейный анализ сцепления и ассоциации полиморфизма генов DRB1, CTLA4, TGFB1, IL4, CCR5, RANTES, MMP9 и TIMP1 с рассеянным склерозом / О. Ю. Макарычева, Е. Ю. Царева, М. А. Судомоина [и др.] // Acta Naturae (рус. версия). – 2011. – Т. 3, № 1. – С. 91-98.
69. Смирнова, А. Ю. Генетические аспекты мультифакторных бронхообструктивных заболеваний / А. Ю. Смирнова, В. В. Гноевых, Ю. А. Портнова // Ульяновск. мед.-биол. журн. – 2014. – № 1. – С. 8-18.
70. Смит, К. Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК / К. Смит, С. Калко, Ч. Кантор // Анализ генома / Г. Бантинг, Ч. Кантор, Ф. Коллинз [и др.] ; под ред. К. Дейвиса. – М.: Мир, 1990. – С. 58-94.
71. Смольникова, М. В. Полиморфизм генов цитокинов при атопической бронхиальной астме / М. В. Смольникова, С. В. Смирнова, О. С. Тютинина // Сиб. мед. обозрение. – 2013. – № 2. – С. 3-9.

72. Стадник, В. Сигнальный путь hedgehog не влияет на функционирование гемопоэтических стволовых клеток / В. Стадник // Гены и клетки. – 2009. – Т. 4, № 3. – С. 24-25.
73. Трунцова, Е. С. Проблемы хронических бронхолегочных заболеваний у подростков / Е. С. Трунцова, Г. Р. Сагитова, Э. А. Хасьянова // Вестн. соврем. клин. медицины. – 2009. – Т. 2, № 3. – С. 37-39.
74. Участие гена TGFB1 в формировании предрасположенности к инфаркту миокарда / Р. М. Барсова, Б. В. Титов, Н. А. Матвеева [и др.] // Acta Naturae (рус. версия). – 2012. – Т. 4, № 2. – С. 76-82.
75. Фармакогенетические аспекты тяжелой астмы / В. И. Трофимов, Ж. А. Миронова, Е. Д. Янчина [и др.] // Пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 111-116.
76. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита [Электронный ресурс] / Российская ассоциация аллергологов и иммунологов. – М., 2013. – 19 с. – Режим доступа: [http://nrcii.ru/docs/2.allergic\\_rhinitis.pdf](http://nrcii.ru/docs/2.allergic_rhinitis.pdf)
77. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению атопического дерматита [Электронный ресурс] / Российская ассоциация аллергологов и иммунологов. – М., 2013. – 27 с. – Режим доступа: [http://www.volgmed.ru/uploads/files/2014-11/34197-federalnye\\_klinicheskie\\_rekomendacii\\_po\\_diagnostike\\_i\\_lecheniyu\\_atopicheskogo\\_dermatita\\_2013\\_http\\_www\\_raaci\\_ru.pdf](http://www.volgmed.ru/uploads/files/2014-11/34197-federalnye_klinicheskie_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_atopicheskogo_dermatita_2013_http_www_raaci_ru.pdf)
78. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению крапивницы [Электронный ресурс] / Российская ассоциация аллергологов и иммунологов. – М., 2013. – 26 с. – Режим доступа: [http://www.volgmed.ru/uploads/files/2014-11/34198-federalnye\\_klinicheskie\\_rekomendacii\\_po\\_diagnostike\\_i\\_lecheniyu\\_krapivnicy\\_2013\\_http\\_www\\_raaci\\_ru.pdf](http://www.volgmed.ru/uploads/files/2014-11/34198-federalnye_klinicheskie_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_krapivnicy_2013_http_www_raaci_ru.pdf)

79. Федорова, Ю. Ю. Молекулярно-генетические аспекты бронхиальной астмы: научное издание / Ю. Ю. Федорова, А. С. Карунас, Э. К. Хуснутдинова // Молекуляр. медицина. – 2010. – №1. – С. 8-16.
80. Флейс, Дж. Статистические методы для изучения таблиц долей и пропорций: пер. с англ. / Дж. Флейс ; пер. с англ. И. Л. Легостаевой, А. М. Никифорова ; под ред. и с предисл. Ю. Н. Благовещенского. – М.: Финансы и статистика, 1989. – 319 с.
81. Частоты аллелей риска некоторых генов, контролирующих развитие аутоиммунных патологий, в Белорусской популяции / Е. А. Аксенова, Т. Н. Покладок, Д. В. Бойко [и др.] // Эколог. генетика. – 2010. – Т. VIII, №1. – С. 50-58.
82. Чучалин, А. Г. Генетические аспекты бронхиальной астмы / А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 1999. – №4. – С. 6-10.
83. Чучалин, А. Г. Персонализированная терапия, основанная на генотипировании / А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2014. – № 4. – С. 5-12.
84. Щербо, Д. С. Биомаркеры персонализированной медицины / Д. С. Щербо, М. Ю. Кралин, С. Н. Щербо // Мед. алфавит. – 2014. – Т. 1, № 2. – С. 8-10.
85. Щербо, С. Н. Персонализированная медицина / С. Н. Щербо // Мед. алфавит. – 2012. – Т. 3, № 14. – С. 2-3.
86. [Epigenetics, environment and asthma] / G. Rico-Rosillo, G. B. Vega-Robledo, R. Silva-García [et al.] // Rev. Alerg. Mex. – 2014. – Vol. 61, № 2. – P. 99-109.
87. [Genetic and environmental factors of asthma and allergy: Results of the EGEA study] / E. Bouzigon, R. Nadif, N. Le Moual [et al.] // Rev. Mal. Respir. – 2015. – Mar. 17. doi: 10.1016/j.rmr.2014.12.005. [Epub ahead of print].
88. [Single nucleotide polymorphisms of CTLA4 gene and their association with human cervical cancer] / L. Jiang, R. Y. Luo, W. Zhang [et al.] // Zhonghua Yi. Xue Yi. Chuan Xue Za Zhi. – 2011. – Vol. 28, № 3. – P. 313-317.

89. A disease module in the interactome explains disease heterogeneity, drug response and captures novel pathways and genes in asthma / A. Sharma, J. Menche, C. C. Huang [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 2015. – Vol. 24, № 11. – P. 3005-3020.
90. A Functional Single-Nucleotide Polymorphism in the Promoter of the Gene Encoding Interleukin 6 Is Associated With Susceptibility to Tuberculosis / G. Zhang, B. Zhou, W. Wang [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 205. – P. 1697-1704.
91. A genome-wide association study on African-ancestry populations for asthma / R. A. Mathias, A. V. Grant, N. Rafaels [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 125, № 2. – P. 336-346.e4.
92. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma / M. F. Moffatt, I. G. Gut, F. Demenais [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363, № 13. – P. 1211-1221.
93. A new look at the pathogenesis of asthma / S. T. Holgate, H. S. Arshad, G. C. Roberts [et al.] // *Clin. Sci. (Lond).* – 2010. – Vol. 118, № 7. – P. 439-450.
94. A new regulatory variant in the interleukin-6 receptor gene associates with asthma risk / J. A. Revez, L. Bain, J. E. Powell [et al.] // *Genes Immun.* – 2013. – Vol. 14, № 7. – P. 441-446.
95. A protective role for periostin and TGF- $\beta$  in IgE-mediated allergy and airway hyperresponsiveness / E. D. Gordon, S. S. Sidhu, Z. E. Wang [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2012. – Vol. 42, № 1. – P. 144-155.
96. A Strong Association of rs1800796 of IL6 and rs4845617 of IL6R In Korean Patients With Dry Eye Disease / R. C. Rho, K.-S. Na, J.-W. Mok. [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2012. – Vol. 53. – P. 541.
97. Abstract 1331: Ethnic-specific polymorphisms in CHRNA3 and CHRNA9 genes / A. Chikova, S. Grando // *Cancer Res.* – 2013. – Vol. 73. – P. 1331.

98. ADEPT-derived, U-BIOPRED validated asthma clinical clusters with Th2 and non-Th2 phenotypes / M. Loza, P. Silkoff, V. Susilic [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 44. – P. 4859.
99. Aikin, R. A. The role of kinases in the Hedgehog signaling pathway / R. A. Aikin, K. L. Ayers, P. P. Therond // *EMBO Rep.* – 2008. – Vol. 9, №4. – P. 330-336.
100. Airway fibroblasts in asthma manifest an invasive phenotype / J. L. Ingram, M. J. Huggins, T. D. Church [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 183, № 12. – P. 1625-1632.
101. Airway TGF $\beta_1$  and oxidant stress in children with severe asthma: Association with airflow limitation / D. Sheena, M. Katherine, S. Baxter [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 129, № 2. – P. 388-396. e1-8.
102. Akinbami, L. J. Asthma prevalence, health care use, and mortality: United States, 2005-2009 / L. J. Akinbami, J. E. Moorman, X. Liu // *Natl. Health Stat. Report.* – 2011. – Vol. 32. – P. 1-14.
103. Amphiregulin, an Epidermal Growth Factor Receptor Ligand, Plays an Essential Role in the Pathogenesis of Transforming Growth Factor- $\beta$ -induced Pulmonary Fibrosis / Y. Zhou, J.-Y. Lee, C.-M. Lee [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2012. – Vol. 287. – P. 41991-42000.
104. Analysis of CTLA4 gene variant in infertile Brazilian women with and without endometriosis / T. G. Lerner, B. Bianco, J. S. Teles [et al.] // *Int. J. Immunogenet.* – 2011. – Vol. 38, № 3. – P. 259-262.
105. Application of 'omics technologies to biomarker discovery in inflammatory lung diseases / C. E. Wheelock, V. M. Goss, D. Balgoma [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 42. – P. 802-825.
106. Assessing the reproducibility of asthma candidate gene associations, using genome-wide data / A. J. Rogers, B. A. Raby, J. A. Lasky-Su [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 179, № 12. – P. 1084-1090.
107. Association between CHRNA3 rs1051730 genotype and lung cancer risk in Chinese Han population: a case-control study / J. H. Ren, M. Jin, W. S. He [et

al.] // J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci. – 2013. – Vol. 33, № 6. – P. 897-901.

108. Association between reduced copy-number at T-cell receptor gamma (TCRgamma) and childhood allergic asthma: A possible role for somatic mosaicism / K. M. Walsh, M. B. Bracken, W. K. Murk [et al.] // *Mutat. Res.* – 2010. – Vol. 690, №1-2. – P. 89-94.

109. Association between Serum IgE Levels and the CTLA4 +49A/G and FCER1B -654C/T Polymorphisms in Korean Children With Asthma / K. Y. Oh, M. J. Kang, W. A. Choi [et al.] // *Allergy Asthma Immunol. Res.* – 2010. – Vol. 2, № 2. – P. 127-133.

110. Association of CTLA4 Gene Polymorphisms with Susceptibility and Pathology Correlation to Pulmonary Tuberculosis in Southern Han Chinese / C. Wang, T. Jiang, L. Wei [et al.] // *Int. J. Biol. Sci.* – 2012. – Vol.8, № 7. – P. 945-952.

111. Association of superoxide dismutases and NAD(P)H quinone oxidoreductases with prognosis of patients with breast carcinomas / M. Hubackova, R. Vaclavikova, M. Ehrlichova [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2012. – Vol. 130, № 2. – P. 338-348.

112. Asthma mortality in Australia in the 21st century: a case series analysis / D. P. Goeman, M. J. Abramson, E. A. McCarthy [et al.] // *BMJ Open.* – 2013. – Vol. 3, № 5. – P. e002539.

113. Asthma mortality in Puerto Rico: 1980-2007 / J. A. Bartolomei-Diaz, A. Amill-Rosario, L. Claudio [et al.] // *J. Asthma.* – 2011. – Vol. 48, № 2. – P. 202-209.

114. Asthma mortality in Serbia: a 30-year analysis / D. P. Pesut, M. V. Bulajic, L. M. Nagomi-Obradovic [et al.] // *Respir. Med.* – 2011. – Vol. 105, suppl. 1. – P. 50-53.

115. Asthma genetics and personalised medicine / D. A. Meyers, E. R. Bleecker, J. W. Holloway [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2014. – Vol. 2, № 5. – P. 405-415.

116. Asthma, airflow limitation and mortality risk in the general population / S. Huang, M. M. Vasquez, M. Halonen [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2015. – Vol. 45, № 2. – P. 338-346.
117. Asthma-susceptibility variants identified using probands in case-control and family-based analyses / B. E. Himes, J. Lasky-Su, A. C. Wu [et al.] / *BMC Med. Genet.* – 2010. – Vol. 11. – P. 122.
118. Auffray, C. Systems medicine: the future of medical genomics and healthcare / C. Auffray, Z. Chen, L. Hood // *Genome Med.* – 2009. – Vol. 1, №1. – P. 2.
119. Barnes, K. C. Genetic studies of the etiology of asthma / K. C. Barnes // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2011. – Vol. 8, № 2. – P. 143-148.
120. Barnes, P. J. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease / P. J. Barnes // *Nat. Rev. Immunol.* – 2008. – Vol. 8, № 3. – P. 183-192.
121. Barrett, N. A. Innate cells and T helper 2 cell immunity in airway inflammation / N. A. Barrett, K. F. Austen // *Immunity.* – 2009. – Vol. 31, № 3. – P. 425-437.
122. Beasley, R. International trends in asthma mortality / R. Beasley, N. Pearce, J. Crane // *Ciba Found Symp.* – 1997. – Vol. 206. – P. 140-150.
123. Berce, V. Functional polymorphism in CTLA4 gene influences the response to therapy with inhaled corticosteroids in Slovenian children with atopic asthma / V. Berce, U. Potocnik // *Biomarkers.* – 2010. – Vol. 15, № 2. – P.158-166.
124. Berndt, A. Emerging genetics of COPD / A. Berndt, A. S. Leme, S. D. Shapiro // *EMBO Mol. Med.* – 2012. – Vol. 4, № 11. – P. 1144-1155.
125. Bloom, B. R. Public-health priorities in the industrialised world / B. R. Bloom // *Lancet.* – 2000. – Vol. 356, suppl. – P. s50.
126. Bloom, B. R. The future of public health / B. R. Bloom // *Nature.* – 1999. – Vol. 402, № 6761, suppl. – P. s63-s64.

127. Bloom, D. E. Policy forum: public health. The health and wealth of nations / D. E. Bloom, D. Canning // *Science*. – 2000. – Vol. 287, № 5456. – P. 1207, 1209.
128. Bosse, Y. Controversy surrounding the increased expression of TGF beta 1 in asthma / Y. Bosse, M. Rola-Pleszczynski // *Respir. Res.* – 2007. – Vol. 8. – P. 66.
129. Bosse, Y. Updates on the COPD gene list / Y. Bosse // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2012. – Vol. 7. – P. 607-631.
130. Bunyavanich, S. Systems biology of asthma and allergic diseases: a multiscale approach / S. Bunyavanich, E. E. Schadt // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 135, № 1. – P. 31-42.
131. Candidate genes controlling pulmonary function in mice: transcript profiling and predicted protein structure / K. Ganguly, T. Stoeger, S. C. Wesselkamper [et al.] // *Physiol. Genomics*. – 2007. – Vol. 31, № 3. – P. 410-421.
132. Clinical assessment incorporating a personal genome / E. A. Ashley, A. J. Butte, M. T. Wheeler [et al.] // *The Lancet*. – 2010. – Vol. 375, № 9725. – P. 1525-1535.
133. Clustering analysis of clinical variables in U-BIOPRED adult asthma cohort / D. Lefaudeux, B. De Meulder, K. F. Chung [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 44. – P. 225.
134. Combined analysis of gene expression and clinical data in the severe asthma U-BIOPRED cohorts / B. De Meulder, D. Lefaudeux, M. Saqi [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 44. – P. 399.
135. Comprehensive genetic assessment of a functional TLR9 promoter polymorphism: no replicable association with asthma or asthma-related phenotypes / N. E. Lange, X. Zhou, J. Lasky-Su [et al.] // *BMC Med. Genet.* – 2011. – Vol. 12. – P. 1-9.



136. CTLA4 and CD86 gene polymorphisms and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease / Y. Liu, W. B. Liang, L. B. Gao [et al.] // *Hum. Immunol.* – 2010. – Vol. 1, № 11. – P. 1141-1146.
137. CTLA-4 gene polymorphisms and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease / L. Deng, H. Zhou, J. Yang [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2013. – Vol. 6, № 11. – P. 2548-2553.
138. de Souza-Machado, C. Asthma mortality inequalities in Brazil: tolerating the unbearable / C. de Souza-Machado, A. Souza-Machado, A. A. Cruz // *Scientific World J.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 625829.
139. Detrimental effects of environmental tobacco smoke in relation to asthma severity / S. A. Comhair, B. M. Gaston, K. S. Ricci [et al.] // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, № 5. – P. e18574.
140. Development of a large-scale de-identified DNA biobank to enable personalized medicine / D. M. Roden, J. M. Pulley, M. A. Basford [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol. 84, № 3. – P. 362-369.
141. Devries, A. Epigenetics of human asthma and allergy: promises to keep / A. Devries, D. Vercelli // *Asian. Pac. J. Allergy Immunol.* – 2013. – Vol. 31, № 3. – P. 183-189.
142. Diaz-Guzman, E. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and mortality in the U.S. population / E. Diaz-Guzman, M. Khosravi, D. M. Mannino // *COPD.* – 2011. – Vol. 8, № 6. – P. 400-407.
143. Differences in allergen-induced T cell activation between allergic asthma and rhinitis: Role of CD28, ICOS and CTLA-4 / K. Botturi, Y. Lacoeyille, A. Cavailles [et al.] // *Respir. Res.* – 2011. – Vol. 12, № 1. – P. 25.
144. DNA methylation of the allergy regulatory gene interferon gamma varies by age, sex, and tissue type in asthmatics / S. Lovinsky-Desir, T. Ridder, D. Torrone [et al.] // *Clin. Epigenetics.* – 2014. – Vol. 6, № 1. – P. 9.
145. Duru, S. [Asthma, environment and epigenetic] / S. Duru, E. B. Kurt // *Tuberk. Toraks.* – 2014. – Vol. 62, № 2. – P. 165-169.

146. Early-life origins of chronic respiratory diseases: understanding and promoting healthy ageing / S. Carraro, N. Scheltema, L. Bont [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 44, № 6. – P. 1682-1696.
147. Environment and asthma in adults / N. Le Moual, B. Jacquemin, R. Varraso [et al.] // *Presse Med.* – 2013. – Vol. 42, № 9, pt. 2. – P. e317-e333.
148. Epigenetic mechanisms and models in the origins of asthma / W. Karmaus, A. H. Ziyab, T. Everson [et al.] // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 63-69.
149. Epistatic interactions between *Tgfb1* and genetic loci, *Tgfbm2* and *Tgfbm3*, determine susceptibility to an asthmatic stimulus / J. Freimuth, F. F. Clermonta, X. Huangc [et al.] // *PNAS. USA.* – 2012. – Vol. 109, № 44. – P. 18042-18047.
150. Evaluation of candidate genes in a genome-wide association study of childhood asthma in Mexicans / H. Wu, I. Romieu, M. Shi [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 125. – P. 321-327.e13.
151. Expression of genes associated with neurogenic inflammation in pediatric asthma / A. Szczepankiewicz, P. Sobkowiak, A. Hoffmann [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 42. – P. 1110.
152. Faiz, A. How can microarrays unlock asthma? / A. Faiz, J. K. Burgess // *J. Allergy (Cairo).* – 2012. – Vol. 2012. – P. 241314.
153. Fajt, M. L. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: the next steps toward personalized care / M. L. Fajt, S. E. Wenzel // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 135, № 2. – P. 299-310.
154. Family history is a risk factor for COPD / C. P. Hersh, J. E. Hokanson, D. A. Lynch [et al.] // *Chest.* – 2011. – Vol. 140, № 2. – P. 343-350.
155. Finding the missing heritability of complex diseases / T. A. Manolio, F. S. Collins, N. J. Cox [et al.] // *Nature.* – 2009. – Vol. 461, № 7265. – P. 747-753.

156. Fine mapping of an IgE-controlling gene on chromosome 2q: Analysis of CTLA4 and CD28 / T. D. Howard, D. S. Postma, G. A. Hawkins [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2002. – Vol. 110, № 5. – P. 743-751.
157. Foreman, G. Genes and chronic obstructive pulmonary disease / G. Foreman, M. Campos, J. C. Celedon // *Med. Clin. North. Am.* – 2012. – Vol. 96, № 4. – P. 699-711.
158. Gene-environment interaction for childhood asthma and exposure to farming in Central Europe / M. J. Ege, D. P. Strachan, W. O. Cookson [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 127, № 1. – P. 138-144.
159. Gene-gene interaction in regulatory T-cell function in atopy and asthma development in childhood / R. W. Bottema, M. Kerkhof, N. E. Reijmerink [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 126, № 2. – P. 338-346.
160. Genetic heterogeneity of asthma phenotypes identified by a clustering approach / V. Siroux, J. R. González, E. Bouzigon [et al.] // *Eur. Respir J.* – 2014. – Vol. 43, № 2. – P. 439-452.
161. Genetic polymorphisms in transforming growth factor beta-1 (TGFB1) and childhood asthma and atopy / H. Li, I. Romieu, H. Wu [et al.] // *Hum. Genet.* – 2007. – Vol. 121, № 5. – P. 529-538.
162. Genetic variants in TNF $\alpha$ , TGFB1, PTGS1 and PTGS2 genes are associated with diisocyanate-induced asthma / B. Yucesoy, M. L. Kashon, V. J. Johnson [et al.] // *J. Immunotoxicol.* – 2015. – Feb 27. – P. 1-8. [Epub ahead of print]
163. Genetic variation in the 15q25 nicotinic acetylcholine receptor gene cluster (CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4) interacts with maternal self-reported smoking status during pregnancy to influence birth weight / J. Tyrrell, V. Huikari, J. T. Christie [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 2012. – Vol. 21, № 24. – P. 5344-5358.
164. Genetics of asthma susceptibility and severity / R. E. Slager, G. A. Hawkins, X. Li [et al.] // *Clin. Chest Med.* – 2012. – Vol. 33, № 3. – P. 431-443.

165. Genome-wide association analysis identifies PDE4D as an asthma-susceptibility gene / B. E. Himes, G. M. Hunninghake, J. W. Baurley [et al.] // *Am. J. Hum Genet.* – 2009. – Vol. 84, № 5. – P. 581-593.
166. Genome-wide association studies (GWAS) and their importance in asthma / A. García-Sánchez, M. Isidoro-García, V. García-Solaesa [et al.] // *Allergol. Immunopathol. (Madr).* – 2014. – Nov 26. doi: 10.1016/j.aller.2014.07.004. [Epub ahead of print]
167. Genome-wide association studies identify CHRNA5/3 and HTR4 in the development of airflow obstruction. / J. B. Wilk, N. R. Shrine, L. R. Loehr [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2012. – Vol. 186, № 7. – P. 622-632.
168. Genome-wide association study identifies HLA-DP as a susceptibility gene for pediatric asthma in Asian populations / E. Noguchi, H. Sakamoto, T. Hirota [et al.] // *PLoS Genet.* – 2011. – Vol. 7, № 7. – P. e1002170.
169. Genome-wide association study identifies TH1 pathway genes associated with lung function in asthmatic patients / X. Li, G. A. Hawkins, E. J. Ampleford [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 132, № 2. – P. 313-320.e15.
170. Genome-wide association study of lung function decline in adults with and without asthma / M. Imboden, E. Bouzigon, I. Curjuric [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 129, № 5. – P. 1218-1228.
171. Genome-wide interaction studies reveal sex-specific asthma risk alleles / R. A. Myers, N. M. Scott, W. J. Gauderman [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 2014. – Vol. 23, № 19. – P. 5251-5259.
172. Global Atlas of Asthma / eds. C. A. Akdis, I. Agache ; *Eur. Acad. Allergy Clin. Immunol.* – Zurich (Switzerland), 2013. – C. 42-44.
173. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary / E. D. Bateman, S. S. Hurd, P. J. Barnes [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 31, № 1. – P. 143-178.
174. Gu, M. L. Mapping and localization of susceptible genes in asthma / M. L. Gu, J. Zhao // *Chin. Med. J. (Engl).* – 2011. – Vol. 124, № 1. – P. 132-143.

175. Hall, I. P. Genetics and pulmonary medicine 8: asthma / I. P. Hall // *Thorax*. – 1999. – Vol. 54, № 1. – P. 65-69.
176. Hamburg, F. The path to personalized medicine / F. Hamburg, F. Collins // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363, № 4. – P. 301-304.
177. Hamid, Q Immunobiology of asthma / Q. Hamid, M. Tulic // *Annu. Rev. Physiol.* – 2009. – Vol. 71. – P. 489-507.
178. Handbook of epigenetics. The new molecular and medical genetics / ed. Tr. Tolefsbol. – Amsterdam : Elsevier, 2011. – 630 p.
179. Harb, H. Update on epigenetics in allergic disease / H. Harb, H. Renz // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 135, № 1. – P. 15-24.
180. Hedgehog-interacting protein is a COPD susceptibility gene: the Rotterdam Study / Y. M. Van Durme, M. Eijgelsheim, G. F. Joos [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2010. – Vol. 36, № 1. – P. 89-95.
181. Heretsch, P. Modulators of the hedgehog signaling pathway / P. Heretsch, L. Tzagkaroulaki, A. Giannis // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 18, № 18. – P. 6613-6624.
182. HHIP, HDAC4, NCR3 and RARB polymorphisms affect fetal, childhood and adult lung function / S. A. Collins, J. S. Lucas, H. M. Inskip [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 41, № 3. – P. 756-757.
183. Holgate, S. T. Pathogenesis of asthma / S.T. Holgate // *Clin. Exp. Allergy*. – 2008. – Vol. 38, № 6. – P. 872-897.
184. Holloway, J. W. Interpatient variability in rates of asthma progression: can genetics provide an answer? / J. W. Holloway, I. A. Yang, S. T. Holgate // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 121, № 3. – P. 573-579.
185. Holloway, J. W. Using genetics to predict the natural history of asthma? / J. W. Holloway, S. H. Arshad, S. T. Holgate // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 126, № 2. – P. 200-209.
186. Holtzman, M. J. Asthma as a chronic disease of the innate and adaptive immune systems responding to viruses and allergens / M. J. Holtzman // *J. Clin. Invest.* – 2012. – Vol. 122, № 8. – P. 2741-2748.

187. Identification of IL6R and chromosome 11q13.5 as risk loci for asthma / M. A. Ferreira, M. C. Matheson, D. L. Duffy [et al.] // *Lancet*. – 2011. – Vol. 378, № 9795. – P. 1006-1014.
188. IL-6 pathway-driven investigation of response to IL-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis / J. Wang, A. Platt, R. Upmanyu [et al.] // *BMJ Open*. – 2013. – Vol. 3, № 8. – P. e3199.
189. Iles, R. IS-016 Asthma Deaths / R. Iles // *Arch. Dis. Child*. – 2014. – Vol. 99. – P. A6.
190. Impact of smoking in patients with and without history of asthma / I. Palma, P. Fescina, R. Aguirre [et al.] // *Eur. Respir. J*. – 2011. – Vol. 38. – P. 531.
191. Implications of cytokine genes in allergic asthma / J. Padrón-Morales, V. García-Solaesa, M. Isidoro-García [et al.] // *Allergol. Immunopathol. (Madr)*. – 2014. – Vol. 42, № 6. – P. 603-608.
192. Importance of hedgehog interacting protein and other lung function genes in asthma / X. Li, T. D. Howard, W. C. Moore [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol*. – 2011. – Vol. 127, № 6. – P. 1457-1465.
193. Increased expression of plasma and cell surface co-stimulatory molecules CTLA-4, CD28 and CD86 in adult patients with allergic asthma / C. K. Wong, S. W. Lun, F. W. Ko [et al.] // *Clin. Exp. Immunol*. – 2005. – Vol. 141, № 1. – P. 122-129.
194. Inpatient asthma mortality in a tertiary referral hospital from 2000 to 2010 / H. Chantaphakul, T. Luangdilok, K. Ruxrungtham [et al.] // *Asian Pac. J. Allergy Immunol*. – 2012. – Vol. 30, № 3. – P. 193-196.
195. Interaction between CTLA4 gene and IBD5 locus in Hungarian Crohn's disease patients / V. Csongei, L. Jaromi, E. Safrany [et al.] // *Int. J. Colorectal. Dis*. – 2011. – Vol. 26, № 9. – P. 1119-1125.
196. Interleukin-6 triggers the association of its receptor with a possible signal transducer, gp130 / T. Taga, M. Hibi, Y. Hirata [et al.] // *Cell*. – 1989. – Vol. 58, № 3. – P. 573-581.

197. Intron-exon structure of the human transforming growth factor- $\beta$  precursor gene / R. Derynck, L. Rhee, Chen E. Y. [et al.] // *Nucleic Acids Res.* – 1987. – Vol. 15, № 7. – P. 3188-3189.
198. Ishmael, F. T. The Inflammatory Response in the Pathogenesis of Asthma / F. T. Ishmael // *J. Am. Osteopath. Assoc.* – 2011. – Vol. 111, № 11, suppl. 7. – P. S11-S17.
199. Kabesch, M. Epigenetic mechanisms and the relationship to childhood asthma / M. Kabesch, S. Michel, J. Tost // *Eur. Respir. J.* – 2010. – Vol. 36, № 4. – P. 950-961.
200. Kaur-Knudsen, D. CHRNA3 genotype, nicotine dependence, lung function and disease in the general population / D. Kaur-Knudsen, B. G. Nordestgaard, S. E. Bojesen // *Eur. Respir. J.* – 2012. – Vol. 40, № 6. – P.1538-1544.
201. Knudson, C. J. The Relationship Between Respiratory Syncytial Virus and Asthma / C. J. Knudson, S. M. Varga // *Vet. Pathol.* – 2015. – Vol. 52, № 1. – P. 97-106.
202. Koppelman, G. H. Evidence of a genetic contribution to lung function decline in asthma / G. H. Koppelman, I. Sayers // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 128, № 3. – P. 479-484.
203. Koppelman, G. H. Genetic testing for asthma / G. H. Koppelman, G. J. te Meerman, D. S. Postma // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 32, № 2. – P. 775-782.
204. Lemanske, R. F. Asthma: clinical expression and molecular mechanisms / R. F. Lemanske, W. W. Busse // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 125, № 2, suppl. 2. – P. S95-S102.
205. Loci identified by Genome-wide Association Studies influence Different Disease-related Phenotypes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / S. G. Pillal, X. Kong, L. D. Edwards [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 182, № 12. – P. 1498-1505.



206. Lombardi, V. The role of costimulatory molecules in allergic disease and asthma / V. Lombardi, A. K. Singh, O. Akbari // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2010. – Vol. 151, № 3. – P. 179-189.
207. Lovinsky-Desir, S. Epigenetics, asthma, and allergic diseases: a review of the latest advancements / S. Lovinsky-Desir, R. L. Miller // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2012. – Vol. 12, № 3. – P. 211-220.
208. Manolio, T. A. Genomewide association studies and assessment of the risk of disease / T. A. Manolio // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363, № 2. – P. 166-176.
209. Marklund, S. L. Human copper – containing superoxide dismutase of high molecular weight / S. L. Marklund // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 1982. – Vol. 79, № 24. – P. 7634-7638.
210. Martinez, F. D. Asthma / F. D. Martinez, D. Vercelli // *Lancet.* – 2013. – Vol. 382, № 9901. – P. 1360-1372.
211. Mathias, R. A. Introduction to genetics and genomics in asthma: genetics of asthma / R. A. Mathias // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2014. – Vol. 795. – P. 125-155.
212. McFadden, E. R. Observations on asthma mortality / E. R. McFadden, E. L. Warren // *Ann. Intern. Med.* – 1997. – Vol. 127, № 2. – P. 142-147.
213. Meta-analyses of genome-wide association studies identify multiple loci associated with pulmonary function / D. B. Hancock, M. Eijgelsheim, J. B. Wilk [et al.] // *Nat. Genet.* – 2010. – Vol. 42, № 1. – P. 45-52.
214. Meta-analysis of 20 genome-wide linkage studies evidenced new regions linked to asthma and atopy / E. Bouzigon, P. Forabosco, G. H. Koppelman [et al.] // *Eur J. Hum Genet.* – 2010. – Vol. 18, № 6. – P. 700-706.
215. Mortality among subjects with chronic obstructive pulmonary disease or asthma at two respiratory disease clinics in Ontario / M. M. Finkelstein, K. R. Chapman, R. A. McIvor [et al.] // *Can. Respir. J.* – 2011. – Vol. 18, № 6. – P. 327-332.



216. Mortality, Asthma, Smoking and Acute Chest Syndrome in Young Adults with Sickle Cell Disease / J. M. Knight-Madden, A. Barton-Gooden, S. R. Weaver [et al.] // *Lung*. – 2013. – Vol. 191, № 1. – P. 95-100.
217. Mukherjee, A. B. Allergic Asthma: influence of genetic and environmental factors // A. B. Mukherjee, Z. Zhang // *J. Biol. Chem.* – 2011. – Vol. 286, № 38. – P. 32883-32889.
218. Murdoch, J. R. Chronic inflammation and asthma / J. R. Murdoch, C. M. Lloyd // *Mutat. Res.* – 2010. – Vol. 690, № 1-2. – P. 24-39.
219. Nie, W. Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Antigen 4 Polymorphisms and Asthma Risk: A Meta-Analysis / W. Nie, J. Chen, O. Xiu // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, № 7. – P. e42062.
220. Ober, C. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective / C. Ober, T. C. Yao // *Immunol. Rev.* – 2011. – Vol. 242, № 1. – P. 10-30.
221. Olena, A. F. Genomic organization of microRNAs / A. F. Olena, J. G. Patton // *J. Cell. Physiol.* – 2010. – Vol. 222, № 3. – P. 540-545.
222. Operational implementation of prospective genotyping for personalized medicine: the design of the Vanderbilt PREDICT project / J. M. Pulley, J. C. Denny, J. F. Peterson [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 92, № 1. – P. 87-95.
223. Ortega, V. E. Implications of population structure and ancestry on asthma genetic studies / V. E. Ortega, D. A. Meyers // *Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 14, № 5. – P.381-389.
224. Ortiz, R. A. Genetics of allergic diseases / R. A. Ortiz, K. C. Barnes // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* – 2015. – Vol. 35, № 1. – P. 19-44.
225. Overexpression of the CTLA-4 Isoform Lacking Exons 2 and 3 Causes Autoimmunity Sue / M. Liu, A. P. R. Sutherland, Z. Zhang [et al.] // *J. Immunol.* – 2012. – Vol. 188, № 1. – P. 155-162.

226. Perry, M. M. Role of microRNAs in allergic asthma: present and future / M. M. Perry, I. M. Adcock, K. F. Chung // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 15, № 2. – P. 156-162.
227. Pharmacogenetics of asthma / J. J. Lima, K. V. Blake, K. G. Tantisira [et al.] // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2009. – Vol. 15, № 1. – P. 57-62.
228. Pijnenburg, M. W. Personalized medicine in children with asthma / M. W. Pijnenburg, S. Szeffler // *Paediatr Respir. Rev.* – 2015. – Vol. 16, № 2. – P. 101-107.
229. Pooled genome-wide analysis to identify novel risk loci for pediatric allergic asthma / G. Ricci, A. Astolfi, D. Remondini [et al.] // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, № 2. – P. e16912.
230. Portelli, M. A. Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome-wide association / M. A. Portelli, E. Hodge, I. Sayers // *Clin. Exp. Allergy.* – 2015. – Vol. 45, № 1. – P. 21-31.
231. Portelli, M. Genetic basis for personalized medicine in asthma / M. Portelli, I. Sayers // *Expert Rev. Respir. Med.* – 2012. – Vol. 6, № 2. – P. 223-236.
232. Qi, L. Interleukin-6 receptor gene, plasma C-reactive protein, and diabetes risk in women / L. Qi, N. Rifai, F. B. Hu // *Diabetes.* – 2009. – Vol. 58, № 1. – P. 275-278.
233. Quality of life and asthma control: A UK population survey / E. Humphreys, J. Upton, S. Walker [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 44. – P. 4090.
234. Ray, A. Emerging molecular phenotypes of asthma / A. Ray, T. B. Oriss, S. E. Wenzel // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2015. – Vol. 308, № 2. – P. L130-L140.
235. Rebane, A. MicroRNAs in allergy and asthma / A. Rebane, C. A. Akdis // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2014. – Vol. 14, № 4. – P. 424.

236. Regulation of a disintegrin and metalloprotease-33 expression by transforming growth factor- $\beta$  / Y. Yang, J. Wicks, H. M. Haitchi [et al.] // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 2012. – Vol. 46, № 5. – P. 633-640.
237. Regulation of cytotoxic T lymphocyte antigen 4 by cyclic AMP / J. Li, K.-W. Lin, F. Murray [et al.] // *Am. J. Cell. Mol. Biol.* – 2013. – Vol. 48, № 1. – P. 63-70.
238. Resequencing candidate genes implicates rare variants in asthma susceptibility / D. G. Torgerson, D. Capurso, R. A. Mathias [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2012. – Vol. 90, № 2. – P. 273-281.
239. Ritchie, M. D. Using biological knowledge to uncover the mystery in the search for epistasis in genome-wide association studies / M. D. Ritchie // *Ann. Hum. Genet.* – 2011. – Vol. 75, № 1. – P. 172-182.
240. Roden, D. M. Personalized medicine and the genotype-phenotype dilemma / D. M. Roden // *J. Interv. Card. Electrophysiol.* – 2011. – Vol. 31, № 1. – P. 17-23.
241. Roles of epithelial cell-derived periostin in TGF- $\beta$  activation, collagen production, and collagen gel elasticity in asthma / S. S. Sidhu, S. Yuan, A. L. Innes [et al.] // *PNAS.* – 2010. – Vol. 107, № 32. – P. 14170-14175.
242. Silverman, E. K. Genetics and genomics of chronic obstructive pulmonary disease / E. K. Silverman, A. Spira, P. D. Pare // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2009. – Vol. 6, № 6. – P. 539-542.
243. Smithers, H. Routine asthma review / H. Smithers // *InnovAiT: RCGP J. Associates in Training.* – 2014. – Vol. 7. – P. 609-615.
244. Soler Artigas, M. Genome-wide association studies in lung disease / M. Soler Artigas, L. V. Wain, M. D. Tobin // *Thorax.* – 2012. – Vol. 67, № 3. – P. 271-273, 280.
245. Sterling, Y. M. Impact of the environment on asthma control / Y. M. Sterling // *J. Community Health Nurs.* – 2012. – Vol. 29, № 3. – P. 143-153.

246. Strategies for personalized medicine-based research and implementation in the clinical workflow / W. Lieb, H. Volzke, J. M. Pulley [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 92, № 4. – P. 443-445.
247. Structural insights into proteoglycan-shaped Hedgehog signaling / D. M. Whalen, T. Malinauskas, R. J. C. Gilbert [et al.] // *PNAS*. – 2013. – Vol. 110, № 41. – P. 16420-16425.
248. Subbarao, P. Asthma: epidemiology and risk factors / P. Subbarao, P. J. Mandhane, M. R. Sears // *Can. Med. Assoc. J.* – 2009. – Vol. 181, № 9. – P. e181-e190.
249. Superoxide dismutase 3, extracellular (SOD3) variants and lung function / K. Ganguly, M. Depner, C. Fattman [et al.] // *Physiol. Genomics*. – 2009. – Vol. 37, № 3. – P. 260-267.
250. Superoxide dismutases, lung function and bronchial responsiveness in a general population / M. Siedlinski, C. C. van Diemen, D. S. Postma [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 33, № 5. – P. 986-992.
251. Swan, M. Multigenetic condition risk assessment in direct-to consumer genomic service / M. Swan // *Genet. Med.* – 2010. – Vol. 12, № 5. – P. 279-288.
252. Tgf-Beta isoform specific regulation of airway inflammation and remodeling in a murine model of asthma / S. E. Bottoms, J. E. Howell, A. K. Reinhardt [et al.] // *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5, № 3. – P. e9674.
253. The association between the C-509T and T869C polymorphisms of TGF- $\beta$ 1 gene and the risk of asthma: a meta-analysis / Z. Che, X. Zhu, C. Yao [et al.] // *Hum Immunol.* – 2014. – Vol. 75, № 2. – P. 141-150.
254. The Breathe-Easy Home: the impact of asthma-friendly home construction on clinical outcomes and trigger exposure / T. K. Takaro, J. Krieger, L. Song [et al.] // *Am. J. Public. Health*. – 2011. – Vol. 101, № 1. – P. 55-62.
255. The comparison of early and late onset asthma among elderly asthmatics / B. Bozkurt, H. Sahin, D. Özol [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 38. – P. 4164.

256. The COPD genetic association compendium: a comprehensive online database of COPD genetic associations / P. J. Castaldi, M. H. Cho, M. Cohn [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 2010. – Vol. 19, № 3. – P. 526-534.
257. The IL6R variation Asp(358)Ala is a potential modifier of lung function in subjects with asthma / G. A. Hawkins, M. B. Robinson, A. T. Hastie [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 130, № 2. – P. 510-515.
258. The impact of rs231775 (+49AG) CTLA4 gene polymorphism on transplanted kidney function / L. Domanski, K. Bobrek-Lesiakowska, K. Kloda [et al.] // *Ann. Transplant.* – 2012. – Vol. 17, № 3. – P. 29-35.
259. The Next PAGE in Understanding Complex Traits: Design for the Analysis of Population Architecture Using Genetics and Epidemiology (PAGE) Study / T. C. Matise, J. L. Ambite, S. Buyske [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2011. – Vol. 174, № 7. – P. 849-859.
260. Transforming growth factor- $\beta$  gene polymorphisms in different phenotypes of sarcoidosis / S. Pabst, T. Fränken, J. Schönau [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 38, № 1. – P. 169-175.
261. Two functional variants of the superoxide dismutase genes in Finnish families with asthma / V. L. Kinnula, S. Lehtonen, P. Koistinen [et al.] // *Thorax.* – 2004. – Vol. 59, № 2. – P. 116-119.
262. Variants in TGFB1, dust mite exposure, and disease severity in children with asthma / S. Sharma, B. A. Raby, G. M. Hunninghake [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 179, № 5. – P. 356-362.
263. Varmus, H. Ten years on -the human genome and medicine / H. Varmus // *New Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 2028-2029.
264. Vercelli, D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy / D. Vercelli // *Nat. Rev. Immunol.* – 2008. – Vol. 8, № 3. – P. 169-182.
265. Viral infections and asthma: an inflammatory interface? / B. G. Oliver, P. Robinson, M. Peters [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 44, № 6. – P. 1666-1681.

266. Wehby, G. L. Genetic instrumental variable studies of effects of prenatal risk factors / G. L. Wehby, Sv. Scholder // *Biodemography Soc. Biol.* – 2013. – Vol. 59, № 1. – P. 4-36.
267. Weiss, S. T. What genes tell us about the pathogenesis of asthma and chronic obstructive pulmonary disease / S. T. Weiss // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 181, № 11. – P. 1170-1173.
268. Wesolowska-Andersen, A. Airway molecular endotypes of asthma: dissecting the heterogeneity / A. Wesolowska-Andersen, M. A. Seibold // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 15, № 2. – P. 163-168.
269. Wysocki, K. Epigenome variation in severe asthma / K. Wysocki, Y. Conley, S. Wenzel // *Biol Res Nurs.* – 2015. – Vol. 17, № 3. – P. 263-269.