

Полиморфизмы некоторых генов у больных бронхиальной астмой жителей Красноярска

И.И. Черкашина¹, А.В. Разводовская², С.Ю. Никулина¹, В.А. Шестовицкий¹, М.И. Воевода³, В.Н. Максимов³, А.Б. Аверьянов¹, А.А. Чернова¹

1 – ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

2 – КГБУЗ «Красноярская городская поликлиника № 6»: 660019, Красноярск, ул. Волжская, 19;

3 – ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины»: 630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175 / 1

Резюме

Цель. Оценка вклада однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) *rs1800470* гена трансформирующего фактора роста- β_1 (*TGF- β_1*), *rs231775* гена цитотоксического Т-лимфоцит-связанного иммуноглобулина-4 (*CTLA4*) и *rs1828591* белкового гена регуляции тканей (*HHIP*) в формирование предрасположенности к развитию бронхиальной астмы (БА) среди жителей Красноярска. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие больные БА ($n = 100$), а также популяционная выборка относительно здоровых жителей Новосибирска ($n = 338$) без бронхолегочной патологии, 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) в качестве контроля. **Результаты.** Выявлены существенные отличия в распределении частот генотипов и аллелей по гену *TGF- β_1* у больных неаллергической БА (НБА) в сравнении с контролем. У носителей аллеля А в гомозиготном (АА) и гетерозиготном (АГ) вариантах полиморфизма *rs1800470* гена *TGF- β_1* повышен риск развития НБА. При изучении полиморфизма *rs231775* гена *CTLA4* выявлено повышение частоты генотипа GG в группе больных аллергической БА (АБА), в т. ч. у женщин, по сравнению с группой контроля. Наличие генотипа GG *rs231775* гена *CTLA4* обуславливает повышенный риск развития АБА (отношение шансов – 2,036; 95%-ный доверительный интервал – 1,16–3,58; $p_{1-3} = 0,012$). Не выявлено значимых различий в распределении частот генотипов и аллелей *rs1828591* гена *HHIP* у больных БА в сравнении с контролем. **Заключение.** Выявлена ассоциация с БА ОНП *rs1800470* гена *TGF- β_1* и ОНП *rs231775* гена *CTLA4*, ассоциация с БА ОНП *rs1828591* гена *HHIP* не подтверждена.

Ключевые слова: бронхиальная астма, аллели, генотипы, однонуклеотидные полиморфизмы *rs1800470* гена трансформирующего фактора роста- β_1 , *rs231775* гена *CTLA4*, *rs1828591* гена *HHIP*.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-293-302

Genetic polymorphisms in asthmatic patients living at Krasnoyarsk

I.I. Cherkashina¹, A.V. Razvodovskaya², S.Yu. Nikulina¹, V.A. Shestovitskiy¹, M.I. Voevoda³, V.N. Maksimov³, A.B. Aver'yanov¹, A.A. Chernova¹

1 – V.F. Voyno-Yasenevskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 1, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russia;

2 – Krasnoyarsk City Outpatient Clinic No.6: 19, Volzhskaya str., Krasnoyarsk, 660019, Russia;

3 – Federal Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Northern Department of Russian Academy of Medical Science: 175/1, Borisa Bogatkova str., Novosibirsk, 630089, Russia

Summary

The aim of the study was to evaluate a role of transforming growth factor- β_1 (*TGF- β_1*) gene *rs1800470* single nucleotide polymorphisms (SNPs), cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (*CTLA4*) gene *rs231775* SNPs and hedgehog-interacting protein (*HHIP*) gene *rs1828591* SNP for predisposition to bronchial asthma (BA) in Krasnoyarsk residents. **Methods.** The study involved 100 asthma patients and 338 control subjects. The control group included a representative population sample of Siberian urban residents without respiratory diseases who had participated in the WHO MONICA (Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) and the HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) projects. **Results.** There was a significant difference in genotype and allele frequency distribution of the *TGF- β_1* gene in patients with non-allergic BA vs controls. Therefore, A allele carriers with heterozygous genotype AG and homozygous genotype AA of *rs1800470* polymorphism of the *TGF- β_1* gene were at high risk of non-allergic BA. We also found an increase in the GG genotype frequency in BA group compared to the control group. The GG genotype of *CTLA4* gene *rs231775* polymorphism was associated with high risk of allergic BA (OR = 2.036; 95% CI = 1.16–3.58; $p = 0.012$). Genotype and allele frequency distribution of *HHIP* gene *rs1828591* polymorphism did not differ significantly between BA patients and the control group. **Conclusion.** An association was revealed between BA, *TGF- β_1* gene *rs1800470* SNPs and *CTLA4* gene *rs231775* SNPs. An association between BA and *HHIP* gene *rs1828591* SNPs was not found.

Key words: bronchial asthma, alleles, genotypes, transforming growth factor β_1 gene *rs1800470* single nucleotide polymorphism, *rs231775* gene *CTLA4*, *rs1828591* gene *HHIP*.

В последние годы активно обсуждается проблема генетической предрасположенности к развитию бронхиальной астмы (БА). Для практического здравоохранения исследование генетической предрасположенности обуславливает возможность как ранней диагностики, так и оценки риска развития заболева-

ния еще до появления симптомов болезни, при этом существенно улучшится профилактическая работа. Полиморфизмы генов, контролирующих иммунное распознавание и иммунорегуляцию, кодирующих медиаторы воспаления, различные белки и процессы, связанные с ремоделированием дыхательных пу-

тей и бронхиальной гиперреактивностью, рассматриваются в качестве внутренних факторов риска развития БА. В настоящее время известно достаточно большое число генов, ассоциированных с БА [1]. Тем не менее до полного понимания генетических основ БА достаточно далеко. Многие гены имеют статус генов-кандидатов, их значимость в развитии БА еще требует уточнения, в т. ч. в различных этнических группах.

В настоящее время внимание исследователей обращено на ассоциацию БА с однонуклеотидными полиморфизмами (ОНП) генов *rs1804470* трансформирующего фактора роста β_1 (*TGF- β_1*), *rs231775* цитотоксического Т-лимфоцит-связанного иммуноглобулина (*Ig*)-4 (*CTLA4*), *rs1828591* белкового гена регуляции тканей (*HHIP*). Данные литературы об ассоциации *rs1804470* гена *TGF- β_1* и *rs231775* гена *CTLA4* с риском заболевания БА немногочисленны и противоречивы [2–5]. В то же время данные об ассоциации БА с геном *HHIP* отсутствуют. Поэтому представляется актуальным изучение влияния полиморфизмов генов *TGF- β_1* , *CTLA4*, *HHIP* на развитие БА.

Ген *TGF- β_1* расположен на 19-й хромосоме и отвечает за синтез белка трансформирующего фактора роста- β_1 (*TGF- β_1*), который представляет собой многофункциональный пептид, контролирующий пролиферацию, дифференцировку и другие функции во многих типах клеток. Кроме того, *TGF- β_1* может ингибировать секрецию и активность многих цитокинов, включая интерферон- γ , фактор некроза опухоли- α и различные интерлейкины. *TGF- β_1* усиливает пролиферацию, синтез коллагена и фибробластов [6, 7]. В ряде работ показано повышение содержания и активности цитокина *TGF- β_1* у больных БА, особенно после контакта с аллергеном, что ведет к увеличению количества воспалительных клеток в бронхах. Имеются сообщения о влиянии *TGF- β_1* на рост и дифференцировку клеток дыхательных путей при воспалительном процессе БА, т. е. *TGF- β_1* участвует в патогенезе БА [4]. Считается, что цитокин *TGF- β_1* связан с эпителиальными клетками, дегрануляцией эозинофилов, эозинофильным катионным белком, тучными клетками и протеазами. Это ведет к нарушению эпителия бронхиального дерева. *TGF- β_1* действует также на фибробласты, эндотелиальные клетки и гладкую мускулатуру дыхательных путей и способствует формированию ремоделирования дыхательных путей при БА. Существует мнение, что *TGF- β_1* выступает в качестве противовоспалительного цитокина, т. е. подавляет аллергическое воспаление. *TGF- β_1* косвенно ингибирует активацию Т-клеток, предотвращает развитие аллергического воспаления через способность ингибировать синтез *IgE* и за счет ингибирования пролиферации клеток [8]. В ряде работ показано повышение цитокина *TGF- β_1* при аллергической БА (АБА), а также приведены доказательства повышения содержания цитокина *TGF- β_1* при неаллергической БА (НБА) [3, 4]. ОНП *rs1804470* располагается на длинном плече 19-й хромосомы (19q13.2). Замена Т на С в положении 918

нуклеотидной последовательности приводит к замене L [Leu] на P [Pro] в положении 10 аминокислотной последовательности CCG \rightarrow CTG, P [Pro] на L [Leu]. Частота генотипов гена *TGF- β_1* в европеоидной популяции: AA – 15,0 %, AG – 45,0 %, GG – 40,0 % (URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>).

Найдена ассоциация *rs1800470* гена *TGF- β_1* с atopической БА [3, 9]. Имеется мнение, что ген *TGF- β_1* относится к генам, регулирующим врожденный иммунный ответ и иммунорегуляцию при БА.

Ген цитотоксического Т-лимфоцит-связанного *Ig*-4 (*CTLA4*) кодирует *Ig CD152*, 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 atopические заболевания [10]. ОНП *rs231775* гена *CTLA4* располагается на длинном плече 2-й хромосомы (2q33.2). 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]. Частота генотипов гена *CTLA4* в европеоидной популяции: AA – 33,3 %, AG – 58,3 %, GG – 8,3 % (URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>).

В исследовании среди корейского населения показано влияние полиморфизма +49A/G гена *CTLA4* на выработку *IgE* и на предрасположенность к развитию БА [11].

По результатам метаанализа работ, выполненных при участии китайского населения, также подтверждено значение полиморфизма +49A/G гена *CTLA4* для риска развития БА [5].

В литературе имеются сообщения о связи полиморфизмов в промоторе гена *CTLA4* (–318C/T) Т-аллеля с развитием тяжелой БА и 1-м экзоне (+49A/G) с гиперреактивностью бронхов дыхательных путей [8].

По мнению некоторых зарубежных авторов, белковый ген регуляции тканей (*HHIP*) связан с регуляцией легочной функции [12]. ОНП *rs1828591* гена *HHIP* располагается на длинном плече 4-й хромосомы (4q31.21). Частота генотипов гена *HHIP* в европеоидной популяции: AA – 38,4 %, AG – 44,6 %, GG – 17,0 % (URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>).

HHIP представляет собой белковую молекулу, которая играет важную роль во многих процессах эмбрионального развития организма и в регуляции тканевого гомеостаза [13]. *HHIP* является сигнальным белком, необходимым в процессе роста легких. *HHIP* влияет на развитие легких через фактор роста фибробластов [14]. Определена связь *rs1828591 HHIP* с предрасположенностью к формированию хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [15].

Целью работы является оценка вклада ОНП *rs1800470* гена *TGF- β_1* , *rs231775* гена цитотоксического Т-лимфоцит-связанного *Ig4* (*CTLA4*) и *rs1051730* гена никотинового рецептора-3 (*CHRNA3*) в формирование предрасположенности к развитию БА среди жителей Красноярска.

Материалы и методы

Проведено обследование больных БА ($n = 100$), составивших основную группу. Критерии включения: наличие подтвержденного диагноза БА; европеоидное происхождение; проживание в Красноярске; способность больных выполнять необходимые процедуры; наличие информированного согласия на исследование.

Критерии исключения: неуточненный диагноз БА; наличие других хронических и острых заболеваний легких (ХОБЛ, рак легких, туберкулез, пневмония, тромбоэмболия легочной артерии и т. п.), а также тяжелой сопутствующей и сочетанной патологии (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, застойная сердечная недостаточность и т. п.); неспособность больного правильно выполнять дыхательный маневр при определении функции внешнего дыхания.

Всеми больными подписано информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования от 22.12.11 № 36 / 2011 был одобрен этическим комитетом ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Больные БА обследованы в период 2011–2012 гг. на базе КГБУЗ «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) [16]. Диагноз БА у всех пациентов был установлен ранее, чем свидетельствовали данные представленной медицинской документации. Больные БА при включении в исследование находились в стабильном состоянии, вне обострения заболевания. Все пациенты с БА были подразделены на 2 подгруппы: 1-ю составили лица с АБА ($n = 68$: 17 ($25,0 \pm 5,3$ %) мужчин и 51 ($75,0 \pm 5,3$ %) женщины; медиана возраста – 47 (30,25; 56,00) лет); 2-ю – с НБА ($n = 32$: 8 ($25,0 \pm 7,7$ %) мужчин и 24 ($75,0 \pm 7,7$ %) женщины; медиана возраста – 55 (48,0; 60,0) лет). Длительность заболевания у больных БА составила: АБА – 7 (4,0; 14,5) лет, с НБА – 8 (4; 12,5) лет. В зависимости от тяжести течения БА пациенты были распределены следующим образом: легкая БА диагностирована у 43 ($43,0 \pm 5,0$ %), среднетяжелая БА – у 48 ($48,0 \pm 5,0$ %) и тяжелая БА – у 9 ($9,0 \pm 2,9$ %). При распределении по уровню контроля показано, что среди больных АБА и НБА у 22 ($22,0 \pm 4,1$ %) наблюдалось контролируемое течение БА, у 65 ($65,0 \pm 4,8$ %) – частично контролируемое течение, у 13 ($13 \pm 3,4$ %) контроль над заболеванием отсутствовал.

Статистически значимых различий между лицами с АБА и НБА в зависимости от степени тяжести болезни и уровня контроля не получено. У больных БА отмечены следующие сопутствующие заболевания: внелегочные аллергические заболевания – у 25 (25,7 %), ишемическая болезнь сердца – у 6 (6,2 %), гипертоническая болезнь – у 21 (21,6 %), заболева-

ния желудочно-кишечного тракта – у 3 ($2,8 \pm 1,6$ %), заболевания суставов – у 2 (3,1 %).

При оценке полиморфных аллельных вариантов изучаемых генов у больных БА в качестве контроля использована популяционная выборка относительно здоровых лиц ($n = 338$; медиана возраста – 51 (30,01; 60,0) год) – жителей Новосибирска без бронхолегочной патологии, 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*). Данные генотипирования предоставлены ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» (Новосибирск) в рамках договора о сотрудничестве от 01.12.08. Больные основной и контрольной групп были сопоставимы по полу и возрасту.

Всем больным БА было проведено клинико-инструментальное исследование по следующей программе: клинический осмотр, оценка атопического статуса, оценка функции внешнего дыхания и молекулярно-генетические исследования. Молекулярно-генетическое исследование проводилось в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» (Новосибирск). ДНК из образцов крови выделены стандартным фенолхлороформным методом [17]. Генотипирование выполнено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием праймеров и зондов (*Applied Biosystems*, США) в соответствии с протоколом фирмы-производителя на приборе AB 7900HT.

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием пакета программ для статистической обработки данных *Excel 2010*, *Statistica for Windows 7.0* и *SPSS* версии 19.0.

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 использовался критерий Краскела–Уоллиса для парных сравнений – критерий Манна–Уитни. При нормальном распределении показателей описательная статистика представлена в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения. Статистическая значимость различий нормально распределенных показателей в сравниваемых группах определялась с использованием критерия Стьюдента (t-критерия). Качественные критерии представлены в виде процентных долей со стандартной ошибкой доли. Расчет ошибок для 0 % производился по методике А.М.Меркова [18]. При сравнении качественных показателей с целью оценки статистической значимости различий между группами использован метод χ^2 с поправкой на непрерывность. При ожидаемых значениях признака ≤ 5 в таблицах «2 × 2» использовался точный критерий Фишера. Различия во всех случаях оценивались как статистически значимые при $p < 0,05$. Сила корреляционной

связи между изученными признаками определялась с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Для определения вклада молекулярно-генетических факторов в формирование БА рассчитано отношение шансов (ОШ – *odd ratio*) по стандартной формуле:

$$\text{ОШ} = (a \times d) / (b \times c),$$

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 (ДИ).

Результаты и обсуждение

С целью изучения роли полиморфизма *rs1800470* гена *TGF-β₁* в предрасположенности к развитию БА генотипированы больные БА ($n = 93$) и контрольной группы ($n = 282$). Частоты генотипов и аллелей, изу-

ченных геномных локусов в контрольной популяционной группе, соответствуют данным по другим европеоидным популяциям. По распределению генотипов *rs1800470* гена *TGF-β₁* между всей выборкой основной группы и группой контроля статистически значимых различий не получено (табл. 1).

Носителей гомозиготного генотипа АА по распространенному аллелю среди больных АБА ($33,9 \pm 6,0$ %) было меньше в сравнении с группой контроля ($39,4 \pm 2,9$ %). Однако различия между группами не являлись статистически значимыми. Частоты гетерозиготного генотипа АГ были примерно одинаковы у больных АБА ($45,2 \pm 6,3$ %) и в группе контроля ($46,5 \pm 3,0$ %), а частота гомозиготного генотипа ГГ по редкому аллелю у этих больных ($21,0 \pm 5,2$ %) превышала группу контроля ($14,2 \pm 2,1$ %). Однако различия между группами также не достигали уровня статистической значимости (табл. 2).

В результате проведенного исследования *rs1800470* гена *TGF-β₁* выявлены существенные отли-

Таблица 1
Распределение частоты генотипов *rs1800470* гена *TGF-β₁* среди больных БА и лиц контрольной группы; n (% \pm m)

Table 1
Frequency distribution of *TGF-β₁* gene *rs1800470* genotypes in patients with asthma and controls; n (% \pm m)

Полиморфизм гена <i>TGF-β₁</i>	БА, $n = 93$	Контрольная группа, $n = 282$	p	ОШ	95%-ный ДИ
Генотип АА	38 ($40,9 \pm 5,1$)	111 ($39,4 \pm 2,9$)	$> 0,05$	1,064	0,660–1,716
Генотип АГ + ГГ	55 ($59,1 \pm 5,1$)	171 ($60,6 \pm 2,9$)			
Итого	93 (100,0)	282 (100,0)			
Генотип АА + АГ	80 ($86,0 \pm 3,6$)	242 ($85,8 \pm 2,1$)		1,017	0,518–1,997
Генотип ГГ	13 ($14,0 \pm 3,6$)	40 ($14,2 \pm 2,1$)			
Итого	93 (100,0)	282 (100,0)			

Примечание: p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию χ^2 .
Note. p , significance level for genotype distribution in patients with asthma compared to controls (χ^2 criterion).

Таблица 2
Распределение частот генотипов и аллелей *rs1800470* гена *TGF-β₁* среди больных БА и в контрольной группе; n (% \pm m)

Table 2
Frequency distribution of *TGF-β₁* gene *rs1800470* genotypes and alleles in patients with asthma and controls; n (% \pm m)

Полиморфизм гена <i>TGF-β₁</i>	АБА, $n = 62$	НБА, $n = 31$	Контрольная группа, $n = 282$	p
	1	2	3	
АА	21 ($33,9 \pm 6,0$)	17 ($54,8 \pm 8,9$)	111 ($39,4 \pm 2,9$)	$p_{1-2} = 0,013$
АГ	28 ($45,2 \pm 6,3$)	14 ($45,2 \pm 8,9$)	131 ($46,5 \pm 3,0$)	$p_{1-3} = 0,380$
ГГ	13 ($21,0 \pm 5,2$)	0	40 ($14,2 \pm 2,1$)	$p_{2-3} = 0,049$
Генотип АА	21 ($33,9 \pm 6,0$)	17 ($54,8 \pm 8,9$)	111 ($39,4 \pm 2,9$)	$p_{1-2} = 0,052$
Генотипы АГ + ГГ	41 ($66,1 \pm 6,0$)	14 ($45,2 \pm 8,9$)	171 ($60,6 \pm 2,9$)	$p_{1-3} = 0,421$
ОШ (95%-ный ДИ)		ОШ ₁₋₂ 2,369 (0,98–5,71) ОШ ₁₋₃ 1,267 (0,71–2,25) ОШ ₂₋₃ 1,871 (0,887–3,947)		$p_{2-3} = 0,096$
Генотипы АА + АГ	49 ($79,0 \pm 5,2$)	31 (100,0 \pm 0,0)	242 ($85,8 \pm 2,1$)	$p_{1-2} = 0,006$
Генотип ГГ	13 ($21,0 \pm 5,2$)	0	40 ($14,2 \pm 2,1$)	$p_{1-3} = 0,180$
ОШ (95%-ный ДИ)		ОШ ₁₋₂ 1,631 (1,37–1,94) ОШ ₁₋₃ 1,605 (0,79–3,22) ОШ ₂₋₃ 1,128 (1,08–1,17)		$p_{2-3} = 0,025$

Примечание: p – критерий значимости при сравнении частоты встречаемости генотипов среди АБА и НБА с показателями группы контроля по критерию χ^2 .
Note. p , significance level for genotype distribution in patients with allergic and non-allergic asthma compared to controls (χ^2 criterion).

чия в распределении частот генотипов и аллелей по гену *TGF-β* у больных НБА в сравнении с контролем (см. табл. 2). Среди больных НБА (54,8 ± 8,9 %) генотип АА ОНП *rs1800470* гена *TGF-β* встречался чаще, чем среди лиц группы контроля (39,4 ± 2,9 %). Различия между группами были статистически значимыми ($p = 0,049$). Наряду с этим в группе больных НБА наблюдалось отсутствие редких гомозигот GG (0,0 ± 0,0 %) по сравнению с группой контроля (14,4 ± 2,1 %); (ОШ — 1,128; 95%-ный ДИ — 1,081–1,176; $p < 0,05$). Различия между группами были также статистически значимыми (см. табл. 2).

Развитие НБА статистически значимо ассоциировано с гомозиготным генотипом (АА) и гетерозиготным генотипом (АG) по сравнению как с группой контроля ($p = 0,025$), так и с группой АБА ($p = 0,006$) (см. табл. 2). При наличии данных генотипов риск развития НБА возрастает по сравнению с группой контроля (ОШ = 1,631; 95%-ный ДИ — 1,37–1,94) и с группой больных АБА (ОШ — 1,128; 95%-ный ДИ — 1,08–3,17).

Частота носителей аллеля А гена *TGF-β* среди больных НБА (77,4 ± 5,3 %) была выше, чем в группе контроля (62,6 ± 2,0 %; $p < 0,05$), а частота носителей аллеля G была ниже среди больных НБА (22,6 ± 5,3 %) в сравнении с группой контроля (37,4 ± 2,0 %) (ОШ — 2,049; 95%-ный ДИ — 1,103–3,807) (табл. 3). Следовательно, носительство аллеля А в гомозиготном (АА) и гетерозиготном (АG) вариантах можно считать предиктором развития НБА. Аллель G гена *TGF-β* выполняет протективную функцию в отношении риска развития НБА.

При изучении распределения генотипов полиморфизма *rs1800470* гена *TGF-β* среди мужчин и женщин, больных АБА и НБА, и лицами контрольной группы статистически значимых различий не выяв-

лено. При сравнительном анализе распределения частот генотипов гена *TGF-β* у больных АБА и НБА в зависимости от степени тяжести и уровня контроля статистически достоверных различий ($p > 0,05$) также не установлено.

Проведен корреляционный анализ полиморфных аллельных вариантов гена *TGF-β* (АА, АG, GG) с клиническими проявлениями и лабораторными показателями у больных БА. В корреляционный анализ были включены показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), отношения ОФВ₁ / форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и IgE. Обнаружить коррелятивную связь между полиморфными аллельными вариантами гена *TGF-β*, клиническими проявлениями и лабораторными показателями не удалось.

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

С целью изучения влияния полиморфизма *rs231775* гена *CTLA4* на развитие БА генотипированы больные БА ($n = 97$) и лица контрольной группы ($n = 338$). Частоты генотипов и аллелей, изученных геномных локусов в контрольной популяционной группе, соответствуют данным по другим европеоидным популяциям. Среди больных БА носителей гомозиготных генотипов АА (23,7 ± 4,3 %) и GG (32,0 ± 4,7 %) было больше в сравнении с контрольной группой (27,5 ± 2,4 и 21,9 ± 2,2 % соответственно) (табл. 4).

Носителей гетерозиготного генотипа АG среди больных БА (44,3 ± 5,0 %), наоборот, было мень-

Таблица 3
Распределение частот аллелей *rs1800470* гена *TGF-β* среди больных НБА и лиц контрольной группы; n (% ± m)

Table 3
Frequency distribution of *TGF-β* gene *rs1800470* alleles in patients with asthma and controls; n (% ± m)

Полиморфизм гена <i>TGF-β</i>	НБА, $n = 31$	Контрольная группа, $n = 282$	p	ОШ	95%-ный ДИ
Аллель А	48 (77,4 ± 5,3)	353 (62,6 ± 2,0)	$< 0,05$	0,488	0,262–0,906
Аллель G	14 (22,6 ± 5,3)	211 (37,4 ± 2,0)			
Итого	62 (100)	564 (100)			

Примечание: p – уровень значимости при сравнении распределения аллелей с показателями группы контроля по критерию χ^2 .
Note. p , significance level for allele distribution in patients with asthma compared to controls (χ^2 criterion).

Таблица 4
Распределение частот генотипов *rs231775* гена *CTLA4* среди больных БА и лиц контрольной группы; n (% ± m)

Table 4
Frequency distribution of *CTLA4* gene *rs231775* genotypes in patients with asthma and controls

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

Примечание: p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию χ^2 .
Note. p , significance level for genotype distribution in patients with asthma compared to controls (χ^2 criterion).

ше в сравнении с группой контроля ($50,6 \pm 2,7 \%$). Статистически значимых различий по распределению генотипов гена *CTLA4* среди больных БА и лицами контрольной группы не получено ($p > 0,05$) (см. табл. 4).

Результаты анализа частот генотипов и аллелей полиморфизма *rs231775* гена *CTLA4* среди больных АБА, НБА и в контрольной группе представлены в табл. 5.

Носителей гомозиготного генотипа АА по распространенному аллелю ($18,2 \pm 4,7 \%$) и гетерозиготного генотипа АГ ($45,5 \pm 6,1 \%$) среди больных АБА было меньше в сравнении с группой контроля ($27,5 \pm 2,4$ и $50,6 \pm 2,7 \%$ соответственно), что имело статистически значимое различие. Частота гомозиготного генотипа GG ($36,4 \pm 5,9 \%$) у этих больных была выше, чем в группе контроля ($21,9 \pm 2,2 \%$; $p = 0,032$) (табл. 5). Частота носителей аллеля А гена *CTLA4* среди больных АБА ($40,9 \pm 4,3 \%$) была ниже, чем в группе контроля ($52,8 \pm 1,9 \%$; $p < 0,05$), частота носителей аллеля G была статистически значимо

выше среди больных АБА ($59,1 \pm 4,3 \%$) в сравнении с группой контроля ($47,2 \pm 1,9 \%$) (ОШ — 1,615; 95%-ный ДИ — 1,107–2,358; $p < 0,05$) (табл. 6). При сравнении распределения частот генотипов и аллелей *rs231775* гена *CTLA4* среди больных НБА и лицами контрольной группы статистически значимых различий не получено (см. табл. 5, 6).

Следовательно, гомозиготный генотип GG и носительство аллеля G можно рассматривать как фактор риска развития АБА, а носительство аллеля А в гомозиготном и гетерозиготном вариантах — как протективный фактор в отношении развития данного заболевания.

Изучено распределение частот генотипов и аллелей А и G гена *CTLA4* среди мужчин и женщин с АБА и НБА и лиц контрольной группы. Среди женщин с АБА наблюдалось снижение числа носителей как гомозиготного генотипа АА по распространенному аллелю ($20,4 \pm 5,8 \%$), так и гетерозиготного генотипа АГ ($40,8 \pm 7,0 \%$), по сравнению с группой контроля ($26,2 \pm 2,9$ и $48,9 \pm 3,3 \%$ соот-

Таблица 5
Распределение частот генотипов *rs231775* гена *CTLA4* среди больных БА и контрольной группы; n (% \pm m)
Table 5
Frequency distribution of *CTLA4* gene *rs231775* genotypes in patients with asthma and controls; n (% \pm m)

Полиморфизм гена <i>CTLA4</i>	АБА, $n = 66$	НБА, $n = 31$	Контрольная группа, $n = 338$	p
	1	2	3	
АА	12 ($18,2 \pm 4,7$)	11 ($35,5 \pm 8,6$)	93 ($27,5 \pm 2,4$)	$p_{1-2} = 0,137$
АГ	30 ($45,5 \pm 6,1$)	13 ($41,9 \pm 8,9$)	171 ($50,6 \pm 2,7$)	$p_{1-3} = 0,032$
GG	24 ($36,4 \pm 5,9$)	7 ($22,6 \pm 7,5$)	74 ($21,9 \pm 2,2$)	$p_{2-3} = 0,585$
Генотип АА	12 ($18,2 \pm 4,7$)	11 ($35,5 \pm 8,6$)	93 ($27,5 \pm 2,4$)	$p_{1-2} = 0,062$
Генотипы АГ + GG	54 ($81,8 \pm 4,7$)	20 ($64,5 \pm 8,6$)	245 ($72,5 \pm 2,1$)	$p_{1-3} = 0,114$ $p_{2-3} = 0,345$
ОШ (95%-ный ДИ)	ОШ ₁₋₂ 2,475 (0,94–6,49) ОШ ₁₋₃ 1,709 (0,87–3,33) ОШ ₂₋₃ 1,449 (0,669–3,140)			
Генотипы АА + АГ	42 ($63,6 \pm 5,9$)	24 ($77,4 \pm 7,5$)	242 ($71,6 \pm 2,1$)	$p_{1-2} = 0,175$
Генотип GG	24 ($36,4 \pm 5,9$)	7 ($22,6 \pm 7,5$)	40 ($11,8 \pm 2,1$)	$p_{1-3} = 0,012$ $p_{2-3} = 0,930$
ОШ (95%-ный ДИ)	ОШ ₁₋₂ 1,960 (0,73–5,20) ОШ ₁₋₃ 2,036 (1,16–3,58) ОШ ₂₋₃ 1,040 (0,43–2,51)			

Примечание: p – критерий значимости при сравнении частоты встречаемости генотипов среди АБА и НБА с показателями группы контроля по критерию χ^2 .
Note. p , significance level for genotype distribution in patients with allergic and non-allergic asthma compared to controls (χ^2 criterion).

Таблица 6
Распределение частот аллелей *rs231775* гена *CTLA4* среди больных разными фенотипами БА и лиц контрольной группы; n (% \pm m)
Table 6
Frequency distribution of *CTLA4* gene *rs231775* alleles in patients with different phenotypes of asthma and controls; n (% \pm m)

Полиморфизм гена <i>CTLA4</i>	АБА, $n = 66$	НБА, $n = 31$	Контрольная группа, $n = 338$	p	ОШ	95%-ный ДИ
	1	2	3			
Аллель А	54 ($40,9 \pm 4,3$)	35 ($56,5 \pm 6,3$)	357 ($52,8 \pm 1,9$)	$p_{1-3} < 0,05$	1,615	1,107–2,358
Аллель G	78 ($59,1 \pm 4,3$)	27 ($43,5 \pm 6,3$)	319 ($47,2 \pm 1,9$)	$p_{2-3} > 0,05$		
Итого	132 (100)	62 (100)	676 (100)			

Примечание: p – уровень значимости при сравнении распределения аллелей с показателями группы контроля по критерию χ^2 .
Note. p , significance level for allele distribution in patients with asthma compared to controls (χ^2 criterion).

Таблица 7

Распределение частот генотипов и rs231775 гена CTLA4 среди женщин с АБА и контрольной группы; n (% ± m)

Table 7

Frequency distribution of CTLA4 gene rs231775 genotypes in female patients with allergic asthma and controls;

n (% ± m)

Полиморфизм гена CTLA4	Женщины с АБА, n = 49	Женщины контрольной группы, n = 233	p	ОШ	95%-ный ДИ
Аллель А	40 (40,8 ± 5,0)	236 (50,6 ± 2,3)	> 0,05	1,488	0,956–2,314
Аллель G	58 (59,2 ± 5,0)	230 (49,4 ± 2,3)			
Итого	98 (100)	–			
Генотип AA + AG	30 (61,2 ± 7,0)	175 (75,1 ± 2,8)		1,912	1,001–3,649
Генотип GG	19 (38,8 ± 7,0)	58 (24,9 ± 2,8)			
Итого	49 (100)	233 (100)			

Примечание: p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию χ^2 .
 Note. p, significance level for genotype distribution in patients with asthma compared to controls (χ^2 criterion).

ветственно). Частота гомозиготного генотипа GG у данной категории больных (38,8 ± 7,0 %) превышала таковые значения в контрольной группе (24,9 ± 2,8 %); $p < 0,05$, достигая таким образом уровня статистической значимости (табл. 7).

Среди мужчин с АБА и НБА и женщин с НБА статистически значимых различий в распределении частот генотипов и аллелей гена CTLA4 в сравнении с группой контроля не выявлено. При сравнении распределения частот генотипов гена CTLA4 между выборками больных БА разной степени тяжести и разного уровня контроля статистически значимых различий также не получено.

Таким образом, при изучении полиморфизма rs231775 гена CTLA4 выявлено повышение частоты генотипа GG в группе больных АБА, в т. ч. у женщин. Учитывая полученные результаты, сделан вывод, что наличие генотипа GG обуславливает повышенный риск развития АБА (ОШ – 2,036; 95%-ный ДИ – 1,16–3,58; $p_{1-3} = 0,012$) (см. табл. 5, 7).

У больных БА проведен корреляционный анализ полиморфных аллельных вариантов гена CTLA4 (генотипы AA, AG, GG) с клиническими проявлениями и лабораторными показателями. В корреляционный анализ были включены показатели ОФВ₁, ОФВ₁ / ФЖЕЛ и IgE. В группе больных БА установлена положительная взаимосвязь (слабой силы) между повышенным уровнем в сыворотке крови IgE и наличием гомозиготного генотипа GG гена CTLA4 ($r = 0,216$; $p = 0,034$). Также обнаружена прямая коррелятивная связь (средней силы) между отношением ОФВ₁ / ФЖЕЛ и присутствием гомозиготного генотипа GG гена CTLA4 ($r = 0,349$; $p = 0,000$). Таким образом, носительство гомозиготного генотипа GG гена CTLA4 коррелирует с повышенным уровнем IgE в сыворотке крови и показателем ОФВ₁ / ФЖЕЛ.

С целью изучения роли полиморфизма rs1828591 гена HHIP в развитии БА генотипированы больные БА ($n = 99$) и лица контрольной группы ($n = 290$). Результаты анализа частот генотипов полиморфизма rs1828591 гена HHIP среди больных БА и в контрольной группе представлены в табл. 8. Частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs1828591 гена HHIP в контрольной популяционной группе соответствуют данным по другим европеоидным популяциям.

Таблица 8

Распределение частот генотипов rs1828591 гена HHIP среди больных БА и лиц контрольной группы;

n (% ± m)

Table 8

Frequency distribution of HHIP gene rs1828591 genotypes

in patients with asthma and controls; n (% ± m)

Полиморфизм гена HHIP	БА, n = 99	Контрольная группа, n = 290	p
AA	25 (25,3 ± 4,4)	55 (19,0 ± 2,3)	> 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)	290 (100)	

Примечание: p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию χ^2 .
 Note. p, significance level for genotype distribution in patients with asthma compared to controls (χ^2 criterion).

Статистически значимых различий у больных БА и лиц контрольной группы по полиморфному аллельному варианту rs1828591 гена HHIP не установлено (см. табл. 8).

Изучено также распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1828591 гена HHIP у больных АБА и НБА и лиц контрольной группы (табл. 9). Среди больных АБА наблюдалось более редкая частота встречаемости носителей гомозиготного генотипа AA (25,4 ± 5,3 %) и носителей гетерозиготного генотипа AG (52,2 ± 6,1 %) гена HHIP по сравнению с группой контроля (19,0 ± 2,3 %). 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 выявлено. Частота носителей аллеля А гена HHIP среди больных АБА (51,5 ± 4,3 %) была несколько выше, чем в группе контроля (48,6 ± 2,1 %); $p > 0,05$. Частота носителей аллеля G была немного ниже среди больных АБА (48,5 ± 4,3 %) в сравнении с группой контроля (51,4 ± 2,1 %) (ОШ – 0,891; 95%-ный ДИ – 0,611–1,298).

Для больных как АБА, так и НБА уровень статистической значимости не был достигнут в сравнении с контролем ($p > 0,05$) (см. табл. 9).

Таким образом, при анализе полиморфизма rs1828591 гена HHIP статистически значимых различий в зависимости от генеза БА не выявлено.

Таблица 9

Распределение частот генотипов и аллелей rs1828591 гена HHIP среди больных разными фенотипами БА и лиц контрольной группы; n (% ± m)

Table 9

Frequency distribution of HHIP gene rs1828591 genotypes and alleles in patients with different phenotypes of asthma and controls; n (% ± m)

Полиморфизм гена HHIP	АБА, n = 67	НБА, n = 32	Контрольная группа, n = 290	p
	1	2	3	
АА	17 (25,4 ± 5,3)	8 (25,0 ± 7,7)	5 (19,0 ± 2,3)	$p_{1-3} > 0,05$
AG	35 (52,2 ± 6,1)	14 (43,8 ± 8,8)	172 (59,3 ± 2,9)	
GG	15 (22,4 ± 5,1)	10 (31,3 ± 8,2)	63 (21,7 ± 2,4)	
Итого	67 (100)	32 (100)	290 (100,0 ± 2,1)	$p_{2-3} > 0,05$
Аллель А	69 (51,5 ± 4,3)	30 (46,9 ± 6,2)	282 (48,6 ± 2,1)	$p_{1-3} > 0,05$
Аллель G	65 (48,5 ± 4,3)	34 (53,1 ± 6,2)	292 (51,4)	
Итого	134 (100)	64 (100)	580 (100)	
ОШ (95%-ный ДИ)	0,891 (0,611–1,298)	1,072 (0,639–1,798)	–	
Генотип АА	17 (25,4 ± 5,3)	8 (25,0 ± 7,7)	55 (19,0 ± 2,3)	$p_{1-3} > 0,05$
Генотип AG + GG	50 (74,6 ± 5,3)	24 (75,0 ± 7,7)	235 (81,0 ± 2,3)	
Итого	67 (100)	32 (100)	290 (100)	
ОШ (95%-ный ДИ)	0,688 (0,369–1,283)	0,702 (0,299–1,647)	–	
Генотип АА + AG	52 (77,6 ± 5,1)	22 (68,7 ± 8,2)	227 (78,3 ± 2,4)	$p_{1-3} > 0,05$
Генотип GG	15 (22,4 ± 5,1)	10 (31,3 ± 8,2)	63 (21,7 ± 2,4)	
Итого	67 (100)	32 (100)	290 (100)	
ОШ (95%-ный ДИ)	1,039 (0,548–1,968)	1,636 (0,737–3,636)	–	

Примечание: p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию χ^2 .
 Note. p, significance level for genotype distribution in patients with asthma compared to controls (χ^2 criterion).

Известно, что БА является мультифакторным заболеванием и в ее развитии существенную роль играет наследственная предрасположенность. Учитывая нарастание тенденции к персонализированной медицине, увеличивается необходимость в знаниях о механизмах взаимодействия средовых и наследственных факторов возникновения и развития БА. Многочисленными исследованиями установлено отсутствие конкретного и единственного «гена БА». В настоящее время остается неясным, какое количество генов способствует развитию БА, в т. ч. 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.

Исследованные гены-кандидаты предрасположенности к БА кодируют белки, участвующие в различных звеньях патогенеза БА [3, 5, 8, 9, 11]. Рассмотрено участие полиморфизма rs1800470 гена *TGF-β₁* в формировании предрасположенности к БА. По результатам данного исследования показаны существенные отличия в распределении частот генотипов и аллелей по гену *TGF-β₁* у больных НБА в сравнении с контролем. Среди больных НБА генотип АА ОНП rs1800470 гена *TGF-β₁* встречался чаще, чем среди лиц группы контроля, достигая уровня статистической значимости ($p < 0,05$). Поэтому носительство аллеля А в гомозиготном (АА) и гетерозиготном (AG) вариантах можно считать предиктором развития НБА. Редкое носительство гомозиготного генотипа GG среди лиц с НБА в сравнении с контроль-

ной группой свидетельствует о протективной роли в отношении НБА. Результаты данного исследования свидетельствуют об ассоциации полиморфизма rs1800470 гена *TGF-β₁* с НБА, согласуясь с данными некоторых зарубежных работ [3, 4] и не совпадая с данными H.Li, I.Romieu, H.Wu (2007), в работах которых определена связь гена *TGF-β₁* с предрасположенностью к развитию атопической БА [9].

При изучении распределения частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs231775 гена *CTLA4* среди больных БА и контрольной группы выявлено, что гомозиготный генотип GG и носительство аллеля G является фактором риска развития АБА, а носительство аллеля А в гомозиготном и гетерозиготном вариантах играет протективную роль в отношении данного заболевания. По результатам корреляционного анализа выявлена связь между генотипом GG, показателями отношения ОФВ₁ / ФЖЕЛ и уровня IgE. Изучена и доказана роль полиморфизма 49A/G гена *CTLA4* в развитии аллергического ринита и БА [5, 11]. Так, W.Nie показана ассоциация данного гена с риском развития БА среди китайского населения [5]. K.Y.Oh показано влияние полиморфизма данного гена на выработку IgE и предрасположенность к развитию БА среди корейского населения. По результатам настоящего исследования показана взаимосвязь полиморфизма rs231775 гена *CTLA4* с риском развития АБА, хотя по данным литературы четкого разделения на БА аллергического и неаллергического генеза и участие этого гена не отмечено [5].

В доступной литературе имелись данные о том, что HHIP представляет собой сигнальный белок,

необходимый в процессе роста легких [12–14]. 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. Исследовано распределение частот генотипов и аллелей гена *HNIP* у больных БА и лиц контрольной группы. По результатам исследования различий в распределении генотипов и аллелей у больных БА, в т. ч. у больных АБА и НБА в сравнении с контролем, не выявлено.

Таким образом, выявлена ассоциация с БА ОНП *rs1800470* гена *TGF-β₁* и ОНП *rs231775* гена *CTLA4*. Ассоциация с БА ОНП *rs1828591* гена *HNIP* не подтверждена.

Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- предикторами развития АБА являются гомозиготный генотип GG и аллель G *rs231775* гена *CTLA4* (ОШ – 1,615);
- риск развития НБА возрастает при носительстве аллеля A *rs1800470* гена *TGF-β₁* в гомозиготном и гетерозиготном вариантах (ОШ – 1,128);
- носительство аллеля A *rs231775* в гомозиготном и гетерозиготном вариантах гена *CTLA4* (ОШ – 2,036) играет протективную роль в отношении развития АБА;
- гомозиготный генотип GG и аллель G *rs1800470* гена *TGF-β₁* (ОШ – 1,128) выполняют протективную функцию в отношении формирования НБА.

Конфликт интересов отсутствует.

Исследование проводилось без участия спонсоров.

There is no conflict of interest.

The study was performed without any sponsorship.

Литература

1. Фрейдин М.Б., Огородова Л.М., Цой А.Н. и др. Генетика бронхиальной астмы. В кн.: Пузырев В.П., Огородова Л.М., ред. Генетика бронхолегочных заболеваний. М.: Атмосфера; 2010: 78–104.
2. Oh K.Y., Kang M.J., Choi W.A. et al. Association between serum IgE levels and the CTLA4 +49A/G and FCER1B -654C/T polymorphisms in Korean children with asthma. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2010; 2 (2): 127–133.
3. Wu H., Romieu I., Shi M. et al. Evaluation of candidate genes in a genome-wide association study of childhood asthma in Mexicans. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125: 321–327.e13.
4. Yucsoy G.B., Kashon M.L., Johnson V.J. et al. Genetic variants in TNF-α, TGFB1, PTGS1 and PTGS2 genes are associated with diisocyanate-induced asthma. *J. Immunotoxicol.* 2015; 27: 1–8.
5. Nie W., Chen J., Xiu O. Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 polymorphisms and asthma risk: a meta-analysis. *PLoS One.* 2012; 7 (7): e42062.
6. Gordon E.D., Sidhu S.S., Wang Z.E. et al. A protective role for periostin and TGF-β in IgE-mediated allergy and airway hyperresponsiveness. *Clin. Exp. Allergy.* 2012; 42 (1): 144–155.

7. Sidhu S.S., Yuan S., Innes A.L. et al. Roles of epithelial cell-derived periostin in TGF-β activation, collagen production, and collagen gel elasticity in asthma. *PNAS.* 2010; 107 (32): 14170–14175.
8. Bosse Y., Rola-Pleszczynski M. Controversy surrounding the increased expression of TGF beta 1 in asthma. *Respir. Res.* 2007; 8: 66.
9. Li H., Romieu I., Wu H. et al. Genetic polymorphisms in transforming growth factor beta-1 (TGFB1) and childhood asthma and atopy. *Hum. Genet.* 2007; 121 (5): 529–538.
10. Botturi K., Lacoëuille Y., Cavaillès A. et al. Differences in allergen-induced T cell activation between allergic asthma and rhinitis: Role of CD28, ICOS and CTLA-4. *Respir. Res.* 2011; 12 (1): 25.
11. Wang C., Jiang T., Wei L. et al. Association of CTLA4 gene polymorphisms with susceptibility and pathology correlation to pulmonary tuberculosis in Southern Han Chinese. *Int. J. Biol. Sci.* 2012; 8 (7): 945–952.
12. Li X., Howard T.D., Moore W.C. et al. Importance of hedgehog interacting protein and other lung function genes in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127 (6): 1457–1465.
13. Whalen D.M., Malinauskas T., Gilbert R.J.C. et al. Structural insights into proteoglycan-shaped Hedgehog signaling. *PNAS.* 2013; 110 (41): 16420–16425.
14. Collins S.A., Lucas J.S., Inskip H.M. et al. HNIP, HDAC4, NCR3 and RARB polymorphisms affect fetal, childhood and adult lung function. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (3): 756–757.
15. Шпагин И.С., Воевода М.И., Котова О.С. и др. Генетические аспекты профессиональной хронической обструктивной болезни легких при действии различных факторов риска. *Медицина труда и промышленная экология.* 2014; 3: 40–44.
16. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). Пересмотр 2011 г.: пер с англ. под ред. А.Г.Чучалина. М.: Атмосфера; 2011: 17.
17. Смит К., Калко С., Кантор Ч. Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК. В кн.: Дейвис К., ред. Анализ генома. М.: Мир; 1990: 58–94.
18. Мерков А.М., Поляков Л.Е. Санитарная статистика. Л.: Медицина; 1974: 82–92.

Поступила 02.02.16
УДК 616.248-056.7(571.51)

References

1. Freydin M.B., Ogorodova L.M., Tsoy A.N. et al. Genetics of bronchial asthma. In: Puzyrev V.P., Ogorodova L.M., eds. Genetics of pulmonary diseases. Moscow: Atmosfera; 2010: 78–104 (in Russian).
2. Oh K.Y., Kang M.J., Choi W.A. et al. Association between serum IgE levels and the CTLA4 +49A/G and FCER1B -654C/T polymorphisms in Korean children with asthma. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2010; 2 (2): 127–133.
3. Wu H., Romieu I., Shi M. et al. Evaluation of candidate genes in a genome-wide association study of childhood asthma in Mexicans. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125: 321–327.e13.
4. Yucsoy G.B., Kashon M.L., Johnson V.J. et al. Genetic variants in TNF-α, TGFB1, PTGS1 and PTGS2 genes are associated with diisocyanate-induced asthma. *J. Immunotoxicol.* 2015; 27: 1–8.
5. Nie W., Chen J., Xiu O. Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 polymorphisms and asthma risk: a meta-analysis. *PLoS One.* 2012; 7 (7): e42062.

6. Gordon E.D., Sidhu S.S., Wang Z.E. et al. A protective role for periostin and TGF- β in IgE-mediated allergy and airway hyperresponsiveness. *Clin. Exp. Allergy*. 2012; 42 (1): 144–155.
7. Sidhu S.S., Yuan S., Innes A.L. et al. Roles of epithelial cell-derived periostin in TGF- β activation, collagen production, and collagen gel elasticity in asthma. *PNAS*. 2010; 107 (32): 14170–14175.
8. Bosse Y., Rola-Pleszczynski M. Controversy surrounding the increased expression of TGF beta 1 in asthma. *Respir. Res.* 2007; 8: 66.
9. Li H., Romieu I., Wu H. et al. Genetic polymorphisms in transforming growth factor beta-1 (TGFB1) and childhood asthma and atopy. *Hum. Genet.* 2007; 121 (5): 529–538.
10. Botturi K., Lacoëuille Y., Cavailles A. et al. Differences in allergen-induced T-cell activation between allergic asthma and rhinitis: Role of CD28, ICOS and CTLA-4. *Respir. Res.* 2011; 12 (1): 25.
11. Wang C., Jiang T., Wei L. et al. Association of CTLA4 gene polymorphisms with susceptibility and pathology correlation to pulmonary tuberculosis in Southern Han Chinese. *Int. J. Biol. Sci.* 2012; 8 (7): 945–952.
12. Li X., Howard T.D., Moore W.C. et al. Importance of hedgehog interacting protein and other lung function genes in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127 (6): 1457–1465.
13. Whalen D.M., Malinauskas T., Gilbert R.J.C. et al. Structural insights into proteoglycan-shaped Hedgehog signaling. *PNAS*. 2013; 110 (41): 16420–16425.
14. Collins S.A., Lucas J.S., Inskip H.M. et al. HHIP, HDAC4, NCR3 and RARB polymorphisms affect fetal, childhood and adult lung function. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (3): 756–757.
15. Shpagin I.S., Voevoda M.I., Kotova O.S. et al. Genetic aspects of occupational chronic obstructive pulmonary disease related to different risk factors. *Meditsina truda i promyshlennaya ecologia*. 2014; 3: 40–44 (in Russian).
16. Global Initiative for Asthma Management and Prevention. Updated 2011. Translated from English (ed. by A.G.Chuchalin). Moscow: Atmosfera, 2011: 17 (in Russian).
17. Smith C., Klko S., Cantor C. Pulsed-field gel electrophoresis and the technology of large DNA molecules. In: Davies K. ed. *Genome Analysis*. Moscow: Mir; 1990: 58–94 (in Russian).
18. Merkov A.M., Polyakov L.E. Sanitary Statistics. Leningrad: Meditsina; 1974: 82–92 (in Russian).

Received February 02, 2016
UDC 616.248-056.7(571.51)

Информация об авторах

Черкашина Ирина Ивановна – д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней № 1 ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России; тел.: (391) 264-29-80; e-mail: cherkashina@list.ru
Разводовская Анастасия Владимировна – врач-терапевт КГБУЗ «Красноярская городская поликлиника № 6»; тел.: (391) 267-63-65; e-mail: asenochek@bk.ru

Никулина Светлана Юрьевна – д. м. н., профессор, проректор по учебной работе ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России; тел.: (391) 220-09-14; e-mail: nikulina@mail.ru

Максимов Владимир Николаевич – д. м. н., старший научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины»; тел.: (383) 264-25-16; e-mail: medik11@mail.ru

Воевода Михаил Иванович – д. м. н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины»; тел.: (383) 264-25-16; e-mail: Mvoevola@ya.ru

Шестовицкий Владимир Андреевич – д. м. н., профессор кафедры терапии ИПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России; тел.: (391) 264-29-80; e-mail: chestovitzkij@yandex.ru

Аверьянов Анатолий Борисович – клинический ординатор кафедры внутренних болезней № 1 ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России; тел.: (391) 220-09-14; e-mail: Averyanov_a007@mail.ru

Чернова Анна Александровна – д. м. н., доцент кафедры внутренних болезней № 1 ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России; тел.: (908) 221-56-96; e-mail: Anechkachernova@yandex.ru

Author information

Cherkashina Irina Ivanovna, MD, Professor at Department No.1 of Internal Medicine, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (391) 264-29-80; e-mail: cherkashina@list.ru

Razvodovskaya Anastasiya Vladimirovna, physician at Krasnoyarsk City Outpatient Clinic No.6; tel.: (391) 267-63-65; e-mail: asenochek@bk.ru

Nikulina Svetlana Yur'evna, MD, Professor, Vice-rector for Education, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (391) 220-09-14; e-mail: nikulina@mail.ru

Voevoda Mikhail Ivanovich, MD, Professor at Federal Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Northern Department of Russian Academy of Medical Science; tel.: (383) 264-25-16; e-mail: Mvoevola@ya.ru

Maksimov Vladimir Nikolaevich, MD, Senior Researcher at Federal Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Northern Department of Russian Academy of Medical Science; tel.: (383) 264-25-16; e-mail: medik11@mail.ru

Shestovitskiy Vladimir Andreevich, MD, Professor at Department of Therapy, Institute of Postgraduate Physician Training, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (391) 264-29-80; e-mail: chestovitzkij@yandex.ru

Aver'yanov Anatoliy Borisovich, Resident Physician at Department No.1 of Internal Medicine, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (391) 220-09-14; e-mail: Averyanov_a007@mail.ru

Chernova Anna Aleksandrovna, MD, Associate Professor at Department No.1 of Internal Medicine, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (908) 221-56-96; e-mail: Anechkachernova@yandex.ru