



Анализ связи полиморфизма гена *socs5* с аллергической бронхиальной астмой и уровнем ее контроля

И. И. ЧЕРКАШИНА¹, А. Б. АВЕРЬЯНОВ¹, С. Ю. НИКУЛИНА¹, В. Н. МАКСИМОВ²

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, г. Красноярск, РФ

²НИИТПМ – филиал Института цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: анализ частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs6737848 гена *socs5* у больных аллергической бронхиальной астмой (БА) и оценка взаимосвязи изучаемого полиморфизма с различным уровнем контроля этого заболевания.

Материалы и методы. Субъектами исследования были 179 человек европеоидного происхождения с подтвержденным диагнозом аллергической БА. Диагноз, степень тяжести, уровень контроля за заболеванием устанавливали в соответствии с рекомендациями GINA. Группа сравнения – практически здоровые индивиды ($n = 217$).

Результаты исследования. При исследовании rs6737848 гена *socs5* выявлены статистически значимые различия частот генотипов и аллелей в группе больных аллергической БА по сравнению с группой здоровых лиц. Среди больных аллергической БА преобладала частота генотипа CC и аллеля C. Носители генотипа CG и аллеля G встречались чаще среди здоровых лиц, чем среди больных аллергической БА. Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфизма rs6737848 гена *socs5* показал статистически значимое преобладание генотипа CC и аллеля C в выборке больных аллергической астмой с контролируемым и частично контролируемым течением.

Заключение. CC и аллель C гена *socs5* можно рассматривать у женщин как генетический фактор риска развития аллергической БА и прогностический маркер контролируемого и частично контролируемого уровня заболевания. Генотип CG и аллель G гена *socs5* оказывают условно протективное влияние в отношении развития аллергической БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, уровень контроля, однонуклеотидный полиморфизм генов, rs6737848 гена *socs5*

Для цитирования: Черкашина И. И., Аверьянов А. Б., Никулина С. Ю., Максимов В. Н. Анализ связи полиморфизма гена *socs5* с аллергической бронхиальной астмой и уровнем ее контроля // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 4. – С. 14-21. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-4-14-21>

Analysis of association of *socs5* gene polymorphism with allergic bronchial asthma and the level of its control

I. I. CHERKASHINA¹, A. B. AVERYANOV¹, S. YU. NIKULINA¹, V. N. MAKSIMOV²

¹V. F. Voyno-Yasenyetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

²Institute of Internal and Preventive Medicine, the Branch of Institute of Cytology and Genetics, the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to analyze the frequency of genotypes and alleles of the rs6737848 polymorphism of the *socs5* gene in patients with allergic bronchial asthma (BA) and to assess the association of this polymorphism with different levels of control over this disease.

Subjects and methods. 179 people of the Caucasian race were the subjects of the study, and they all had the confirmed diagnosis of allergic asthma. The diagnosis, severity, and level of disease control were assessed in accordance with the GINA recommendations. The comparison group included apparently healthy individuals ($n = 217$).

Results. The study of rs6737848 of the *socs5* gene revealed statistically significant differences in the frequencies of genotypes and alleles in the group of patients with allergic asthma versus the group of healthy individuals. Among patients with allergic asthma, the frequency of the CC genotype and C allele was the highest. Carriers of the CG genotype and G allele prevailed among healthy individuals versus allergic asthma patients. Analysis of frequency distribution of genotypes and alleles of the rs6737848 polymorphism of the *socs5* gene showed statistically significant predominance of the CC genotype and C allele in the sample of patients with allergic asthma that was fully or partially controlled.

Conclusion. In women, the CC genotype and allele C of the *socs5* gene can be considered as a genetic risk factor for the development of allergic asthma and a prognostic marker of controlled and partially controlled course of the disease. The CG genotype and G allele of the *socs5* gene have a conditionally protective effect on the development of allergic asthma.

Key words: bronchial asthma, control level, single nucleotide gene polymorphism, rs6737848 of the *socs5* gene

For citations: Cherkashina I. I., Averyanov A. B., Nikulina S. Yu., Maksimov V. N. Analysis of association of *socs5* gene polymorphism with allergic bronchial asthma and the level of its control. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 4, P. 14-21. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-4-14-21>

Для корреспонденции:

Черкашина Ирина Ивановна
E-mail: cherkashina@list.ru

Correspondence:

Irina I. Cherkashina
Email: cherkashina@list.ru

Бронхиальная астма (БА) остается серьезной проблемой здравоохранения во всем мире [1, 21]. Согласно эпидемиологическим данным, в РФ распространенность БА среди взрослых составляет 6,9% [18], а среди детей и

подростков – около 10% [2, 8]. Большинство пациентов, страдающих БА, хорошо отвечают на терапию, достигая контроля заболевания. Однако 20-30% больных могут быть рефрактерны к традиционной терапии [2].

БА признана классическим примером мультифакториального заболевания. Это означает, что она развивается под действием факторов внешней среды при наличии генетической предрасположенности человека. Постоянный прирост заболеваемости БА во всем мире делает актуальными исследования по изучению генетических факторов, способствующих формированию этого заболевания [21]. На сегодняшний день описана роль множества генов в развитии БА [7, 10, 11]. Известно, что существуют гены, отвечающие только за предрасположенность к астме, есть гены, отвечающие только за тяжесть течения болезни [9]. Генетические факторы риска развития БА могут влиять на фенотип заболевания и степень контроля его течения [3, 14-16]. Предполагается, что степень контроля заболевания является генно-опосредованным процессом и во многом зависит от наличия того или иного аллельного варианта в генах медиаторов, участвующих в патогенезе БА [15].

Среди большого числа генов, которые могут принимать участие в формировании предрасположенности к развитию БА, относительно мало изученным остается ген супрессора цитокиновых сигналов 5-го типа (*socs5*) [12]. Ген *socs5* расположен на коротком плече 2-й хромосомы, локус 21 (2p21) кодирует белок SOCS5, который содержит в себе SH2-домен и SOCS BOX-домен. Белок SOCS5 входит в семейство супрессоров цитокиновых сигналов (SOCS), известных также как белковое семейство STAT-индуцированных (STAT) ингибиторов (SSI). В свою очередь, представители семейства SOCS известны как цитокин-индуцируемые негативные регуляторы передачи сигналов цитокинов [20]. Их участие в регуляции функционирования иммунной системы и роль в патогенезе других иммуноопосредованных заболеваний дали основание предполагать вклад генов семейства *socs* в предрасположенность к БА [12]. Механизм вовлеченности *socs5* в развитие БА неясен, однако существует мнение, что белок SOCS5 участвует в Th-клеточной дифференцировке и влияет на баланс Th1-/Th2-клеток. При этом SOCS5 является потенциальным регулятором сигнального каскада IL-4, так как способен ингибировать Th2-иммунный ответ путем связывания с α -субъединицей рецептора этого цитокина [4]. В интроне гена *socs5* находится ОНП rs6737848, который приводит к замене нуклеотида С нуклеотидом G.

Работ по изучению роли полиморфизма rs6737848 гена *socs5* в формировании предрасположенности к развитию БА крайне мало, и их результаты противоречивы. Так, в исследовании Daegelmann C. et al. (2008) сделано заключение о том, что *socs5* не связан с аллергическим статусом на основании данных отсутствия корреляции экспрессии SOCS5 с аллергической сенсibilизацией у 248 детей [19]. Напротив, Ohshima M., Yokoyama A., Ohnishi H. et al. (2007) на модели астмы у мышей доказали наличие гиперэкспрессии SOCS5, связан-

ной с повышением уровня экспрессии IL-5 и IL-13 в бронхолегочном лаваже, эозинофилией и повышенной бронхолегочной реактивностью [22]. При этом авторы предположили, что гиперэкспрессия SOCS5 не ингибирует Th2-иммунный ответ и способствует поддержанию симптомов астмы в модели *in vivo*. Салтыковой И. В. и др. (2013) впервые в РФ установлена ассоциация полиморфизма rs6737848 гена *socs5* с БА [12]. При этом авторы предположили, что *socs5* реализует свой вклад в развитие БА независимо от IgE-опосредованных механизмов поддержания аллергического воспаления, так как в исследовании не показана ассоциация полиморфизма гена *socs5* с уровнем общего IgE [12, 23].

Учитывая немногочисленные и противоречивые сведения об ассоциации rs6737848 гена *socs5* с БА, а также данные литературы о влиянии генетических факторов на степень контроля течения заболевания, представляет интерес изучение полиморфизма rs6737848 гена *socs5* у больных БА жителей г. Красноярска, а также оценка взаимосвязи изучаемого полиморфизма с различным уровнем контроля заболевания.

Цель исследования: анализ частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs6737848 гена *socs5* у больных аллергической БА и оценка взаимосвязи изучаемого полиморфизма с различным уровнем контроля этого заболевания.

Материалы и методы

Проведено обследование 179 человек с аллергической БА, которые составили группу АБА. Критериями включения были: пациенты европеоидного происхождения, проживающие в г. Красноярске, с подтвержденным диагнозом аллергической БА; способные выполнять необходимые процедуры обследования и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения служили: наличие у пациентов, кроме аллергической БА, любых других хронических и острых заболеваний легких (хроническая обструктивная болезнь легких, рак легких, туберкулез, пневмония и др.) и/или любой тяжелой сочетанной патологии.

Для участия в исследовании все пациенты подписали добровольное информированное согласие. Исследование одобрено этическим комитетом КрасГМУ (выписка из протокола № 73/2016 от 16.12.2016 г.).

Набор пациентов в группу АБА проводили на базе пульмонологического отделения Красноярской межрайонной клинической больницы № 20 им. И. С. Берзона, поликлиники № 3 Федерального Сибирского научно-клинического центра ФМБА России г. Красноярска в период с 2016 по 2019 г. Верификация диагноза аллергической БА, степень тяжести заболевания, фенотип БА, оценка уровня контроля БА устанавливались

в соответствии с федеральными стандартами и международными согласительными документами [17, 21].

В качестве группы сравнения (ГС) была взята выборка из здоровых 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). Данные генотипирования предоставил ФГБНУ «НИИТПМ» (г. Новосибирск) в рамках договора о сотрудничестве.

В группе АБА из 179 пациентов диагноз у 169 был установлен ранее, о чем свидетельствовала представленная медицинская документация, у 10 – диагноз был установлен впервые. Медиана возраста в группе составила 37 [24,00-48,00] лет, среди 61 мужчины – 28 [20,00-41,00] лет и среди 118 женщин – 41 [27,00-49,00] год. Медиана давности заболевания – 7 [4,00; 14,00] лет.

В ГС было 217 человек, медиана возраста – 25 [24,00-45,00] лет, среди 107 мужчин – 25 [21,00-53,00] лет и среди 110 женщин – 42 [24,00-45,00] года.

По полу и возрасту пациентов группы АБА и ГС были сравнимы.

В группе АБА было следующее распределение по тяжести течения БА: легкое – у 116 (68,2%) пациентов, среднетяжелое – у 45 (26,6%), тяжелое – у 8 (4,7%).

Так как у 10 пациентов диагноз БА был установлен впервые, то уровень контроля БА во время первичного осмотра для них не выставлен. У остальных 169 пациентов распределение по уровню контроля БА было следующим: у 71 (42,0%) – контролируемая БА, у 57 (33,7%) – частично контролируемая БА, у 41 (24,3%) – неконтролируемая БА. У 35 больных группы АБА на момент первичного осмотра имелось обострение БА, из них у 15 (42,9%) – легкой степени тяжести, у 20 (57,1%) – средней степени тяжести. У 33/179 (18,4%) больных группы АБА имелись другие аллергические заболевания: аллергический ринит – у 30/179 (16,8%) пациентов, аллергический дерматит – у 2/179 (1,1%), аллергический конъюнктивит – у 1/179 (0,6%). Также имелись следующие сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца – у 6/179 (3,4%) пациентов, гипертоническая болезнь – у 21/179 (11,7%), заболевания желудочно-кишечного тракта – у 3/179 (1,7%).

Молекулярно-генетическое исследование было проведено на базе российско-итальянской лаборатории медицинской генетики «MAGI» КрасГМУ, а также на базе лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний «Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины» – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» в г. Новосибирске.

Выделение ДНК из лейкоцитов крови проводили с помощью метода фенол-хлороформной экстракции [13] с применением комплекта реагентов для выделения ДНК (ExtraPhen) (ООО НПФ «АТГ-Биотех», Россия). Перед началом работы приготавливался стоковый раствор протеиназы К. Для этого в пробирку, содержащую 15 мг протеиназы К, добавлялось 750 мкл деионизированной воды, содержимое перемешивалось до полного растворения фермента. Для дальнейшей работы и хранения полученный раствор делили на аликвоты меньшего объема по 20-40 мкл. Затем в полипропиленовую пробирку объемом 1,5 мл добавляли 50 мкл заранее размороженной венозной крови, 50 мкл охлажденной во льду деионизированной воды и перемешивали на вихревом смесителе (Multi-Vortex V-32, bioSan) 3-5 с. Далее в пробирку вносили 100 мкл 2-кратного лизирующего буфера и 4 мкл стокового раствора протеиназы К до итоговой концентрации 200 мкг/мл, после чего перемешивали смесь на вихревом смесителе 3-5 с и инкубировали в термостате при температуре 55°C в течение 1 ч. По истечении 1 ч в пробирку добавляли равный объем (200 мкл) раствора фенол-хлороформа, перемешивали образец на вихревом смесителе 10 с и помещали в центрифугу (Heal Force, Model: Neofuge 13R) при комнатной температуре на 5 мин при скорости 10 000-12 000 об/мин (10 000-13 000 g). Далее в новую полипропиленовую пробирку объемом 1,5 мл вносилась отобранная верхняя (водная) фаза центрифугированного образца и в нее добавлялся равный объем (200 мкл) раствора хлороформа. Далее содержимое пробирки перемешивали на вихревом смесителе 3-5 с и центрифугировали при комнатной температуре в течение 2 мин со скоростью 10 000-12 000 об/мин (10 000-13 000 g). Далее в новую полипропиленовую пробирку объемом 1,5 мл вносили отобранную верхнюю (водную) фазу и к ней добавляли 40 мкл (1/3 объема) раствора ацетата аммония 5М и 720 мкл (3 объема) раствора этанола 96%. Полученная смесь перемешивалась на вихревом смесителе 3-5 с и помещалась на инкубацию при -20°C на 40 мин. После инкубирования образцы центрифугировали при комнатной температуре 15 мин со скоростью 12 000 об/мин (13 000 g). Далее полученный супернатант удаляли, в пробирку вносили 100 мкл раствора этанола 75% и вновь центрифугировали 1 мин при комнатной температуре со скоростью 12 000 об/мин (13 000 g). Полученный супернатант вновь удаляли, осадок подсушивали на воздухе 15 мин, после чего растворяли его в 50 мкл ТЕ-буфера. Качество полученных образцов ДНК проверяли на спектрофотометре (NanoVue Plus). Амплификация необходимого фрагмента исследуемого гена проводилась с помощью набора реактивов для постановки ПЦР («PRIMETECH», Беларусь). Расчет объема смеси, необходимого для требуемого количества проб, производили с учетом погрешности используемых пипеток и, соответственно,

увеличивали объем итоговой смеси на 10% от требуемого количества проб. Для амплификации на 1 пробу (объем 25 мкл) смесь готовили из расчета (в порядке добавления компонентов в пробирку): 15,35 мкл деионизованной воды, 2,5 мкл буфера А 10X, 1 мкл 50 mM MgCl₂, 2 мкл 2,5 mM раствора dNTPs, по 1 мкл прямого и обратного праймеров, в последнюю очередь добавляли 0,15 мкл Taq-полимеразы. Полученную смесь перемешивали с помощью вихревого смесителя 3-5 с при комнатной температуре. Далее смесь разносили в пробирки с добавлением 2 мкл исследуемой ДНК. Полученные образцы перемешивали с помощью вихревого смесителя 3-5 с при комнатной температуре. Для проведения амплификации использовали программируемый термостат (BIOER, Model TC-EA) с функцией «горячая крышка». Условия проведения реакции: 95°C – 5 мин, 95°C – 30 с, 62°C – 30 с, 72°C – 30 с (35 циклов), 72°C – 7 мин. Полученные образцы после завершения процесса амплификации могли храниться при температуре +4°... +8° С в течение 24-48 ч. Полученные продукты амплификации проверяли методом горизонтального электрофореза с использованием 2%-ного агарозного геля и окраски ZUBER GREEN. После проверки к полученным ПЦР продуктам добавлялась эндонуклеаза рестрикции BstDEI («Сибэнзим», Россия) (сайт узнавания: 5' ...C↓TNAG ...3'; 3' ...GANT↑C ...5') для гена *socs5* и образцы оставались на 16 ч в термостате при 37,0°C. Результат оценивался после электрофореза в 2%-ном агарозном геле и окраски ZUBER GREEN. Для полиморфизма rs6737848 гена *socs5* генотип CG определялся как 3 фрагмента размером 204, 132 и 72 п. н., генотип CC – как 2 фрагмента размером 132 и 72 п. н., генотип GG – как продукт размером 204 п. н.

Статистическую обработку материала осуществляли с использованием пакета прикладных программ Statistica для Windows 7.0. Для определения характера распределения количественных пока-

зателей применяли критерий Шапиро – Уилкса. При отсутствии нормального распределения описательная статистика представлена 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). Качественные критерии представлены в виде процентных долей. Расчет ошибок для 0% производили по методике А. М. Меркова [6]. При сравнении качественных показателей для оценки статистической значимости различий между группами использовали метод хи-квадрат (χ^2) с поправкой на непрерывность. При значениях признака 5 и менее в таблицах «2 × 2» использовали точный критерий Фишера. Различия во всех случаях оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$. Для определения вклада молекулярно-генетических факторов в формирование БА рассчитывали отношение шансов (ОШ – odd ratio) по стандартной формуле. ОШ указано с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ) [5].

Результаты исследования

Для изучения роли полиморфизма rs6737848 гена *socs5* в развитии аллергической БА было прогенотипировано 179 больных группы АБА и 217 здоровых лиц группы сравнения (табл. 1).

Как видно из табл. 1, были получены статистически значимые различия по распределению генотипов CC и CG полиморфизма rs6737848 гена *socs5* между группами АБА и ГС. Частота носителей гомозиготного генотипа CC (84,9%) статистически

Таблица 1. Распределение частот генотипов и аллелей rs6737848 гена *socs5* в группах

Table 1. Frequency distribution of rs6737848 genotypes and alleles of the *socs5* gene in the groups

Полиморфизм гена <i>socs5</i>	АБА (n = 179)		ГС (n = 217)		p_{χ^2}	
	абс.	%	абс.	%		
Генотип CC	152	84,9	158	72,8	< 0,05	< 0,05
Генотип CG	25	14,0	56	25,8	< 0,05	
Генотип GG	2	1,1	3	1,4	> 0,05	
Алель С	329	-	372			< 0,05
Алель G	29	-	62			
Генотип CC	152	84,9	158	72,8	< 0,05	< 0,05
Генотип CG + GG	27	15,1	59	27,2	< 0,05	
ОШ; 95%-ный ДИ	2,102; 1,266-3,490					
Генотип CC+CG	177	98,9	214	98,6	> 0,05	> 0,05
Генотип GG	2	1,1	3	1,4	> 0,05	
ОШ; 95%-ный ДИ	1,241; 0,205-7,507					

значимо преобладала среди пациентов группы АБА по сравнению с ГС (72,8%). Частота гетерозиготного генотипа CG в группе АБА была статистически значимо меньше (14,0%), чем в ГС (25,8%).

Учитывая данные литературы о возможном влиянии генетических факторов на уровень контроля БА, нами изучено распределение частот генотипов и аллелей rs6737848 гена *socs5* среди больных группы АБА в зависимости от уровня контроля БА (табл. 2). Среди больных **подгруппы контролируемой БА** наблюдалось статистически значимое преобладание носителей гомозиготного генотипа CC по распространенному аллелю С (90,1%) по сравнению с ГС (72,8%). Частота гетерозиготного генотипа CG (7,0%) была статистически значимо меньше, чем в ГС (25,8%). Частота гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю G (2,8%) существенно не отличалась от ГС (1,4%). Частота носителей распространенного аллеля С гена *socs5* (93,7%) статистически значимо преобладала над таковой (85,7%) в ГС; $p < 0,05$. Частота аллеля G (6,3%) была статистически значимо ниже, чем в ГС (14,3%). Вероятность наличия распространенного аллеля С в гомозиготном варианте в подгруппе контролируемой БА (90,1%) группы АБА статистически значимо преобладала в сравнении с ГС (72,8%) (ОШ = 3,414; 95%-ный ДИ = 1,480-7,874; $p < 0,05$).

Среди пациентов из **подгруппы с частично контролируемой БА** (табл. 2) также наблюдалось статистически значимое преобладание носителей гомозиготного генотипа CC (86,0%) по сравнению с ГС (72,8%). Частота гетерозиготного генотипа CG (14,0%) была меньше, чем в ГС (25,8%), но различия не достигали уровня статистической значимости. Частота распространенного аллеля С гена *socs5* 106/114 (93,0%) статистически значимо преобладала над таковой в ГС 372/434 (85,7%). Частота аллеля G 8/114 (7,0%) была статистически значимо

ниже в сравнении с ГС 62/434 (14,3%). Вероятность наличия распространенного аллеля С в гомозиготном варианте (86,0%) была статистически значимо выше, чем в группе ГС (72,8%) (ОШ = 2,287; 95%-ный ДИ = 1,023-5,116) (табл. 2).

Среди пациентов **подгруппы неконтролируемой БА** не выявлено статистически значимых отличий по частоте встречаемости каких-либо данных по сравнению с ГС (табл. 2).

Среди мужчин с разным уровнем контроля БА в сравнении со здоровыми мужчинами (из ГС) статистически значимого преобладания ни по одному генотипу не установлено.

Среди женщин с контролируемой БА (табл. 3) наблюдалось статистически значимое преобладание (93,5%) носителей гомозиготного генотипа CC по распространенному аллелю С по сравнению с женщинами из ГС (67,3%). Частота гетерозиготного генотипа CG была статистически значимо меньше (4,3%), чем в ГС (31,8%). Среди женщин с контролируемой БА распространенность аллеля С rs6737848 составила 88/92 (95,65%), статистически значимо преобладала над ГС 183/220 (83,2%). Частота аллеля G (4,35%) была статистически значимо меньше, чем в ГС (16,8%). Вероятность наличия аллеля С в гомозиготном варианте 43/46 (93,5%) была статистически значимо выше, чем в ГС 74/110 (67,3%) (ОШ = 6,973; 95%-ный ДИ 2,025-24,007).

В подгруппе женщин с частично контролируемой БА наблюдалось статистически значимое преобладание частоты носителей гомозиготного генотипа CC (84,6%) по сравнению с ГС (67,3%). При этом частота гетерозиготного генотипа CG была статистически значимо меньше (15,4%), чем в ГС (31,8%) (табл. 3). Частота встречаемости распространенного аллеля С гена *socs5* 72/78 (92,3%) была статистически значимо выше, чем в ГС 183/220 (83,2%), $p < 0,05$. Частота аллеля G 6/78 (7,7%) статисти-

Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей rs6737848 гена *socs5* среди пациентов группы АБА при разном уровне контроля БА и лиц группы сравнения

Table 2. Frequency distribution of rs6737848 genotypes and alleles of the *socs5* gene among patients in the allergic asthma group with different levels of asthma control and individuals in the comparison group

Генотипы	Подгруппы группы АБА			Группа сравнения (n = 217) % (абс.)
	контролируемая БА (n = 71) % (абс.)	частично контролируемая БА (n = 57) % (абс.)	неконтролируемая БА (n = 41) % (абс.)	
CC	90,1 (64)*	86,0 (49) *	78,0 (32)	72,8 (158)
CG	7,0 (5) *	14,0 (8)	22,0 (9)	25,8 (56)
GG	2,8 (2)	0,0(0)	0,0 (0)	1,4 (3)
Аллели: С	133*	106*	73	372
G	9*	8*	9	62
Генотип CC	90,1 (64)*	86,0 (49)*	78,0 (32)	72,8 (158)
Генотип CG + GG	9,9 (7)	14,0 (8)	22,0 (9)	27,2 (59)
Генотип CC + CG	97,2 (69)	100,0 (57)	100,0 (41)	98,6 (214)
Генотип GG	2,8 (2)	0,0 (0)	0,0 (0)	1,4 (3)

Примечание: * статистически значимые различия исследуемых показателей, рассчитанные с использованием критерия χ^2 , между данной подгруппой и ГС

Таблица 3. Распределение частот генотипов и аллелей rs6737848 гена *socs5* среди женщин подгрупп разного уровня контроля БА группы АБА и здоровых женщин ГСTable 3. Frequency distribution of rs6737848 genotypes and alleles of the *socs5* gene among women of subgroups of different levels of asthma control in the allergic asthma group and healthy women in the comparison group

Генотипы	Женщины подгрупп группы АБА (n = 111)			Женщины ГС (n = 110) % (абс.)
	контролируемая БА (n = 46) % (абс.)	частично контролируемая БА (n = 39) % (абс.)	неконтролируемая БА (n = 26) % (абс.)	
CC	93,5 (43)*	84,6 (33)*	73,1 (19)	67,3 (74)
CG	4,3 (2)*	15,4 (6)*	26,9 (7)	31,8 (35)
GG	2,2 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,9 (1)
Аллели: С	88*	72*	45	183
Г	4*	6*	7	37
Генотип CC	93,5 (43)*	84,6 (33)*	73,1 (19)	67,3 (74)
Генотип CG + GG	6,5 (3)	15,4 (6)	26,9 (7)	32,7 (36)
Генотип CC + CG	2,2 (45)	100,0 (39)	100,0 (26)	99,1 (109)
Генотип GG	97,8 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,9 (1)

Примечание: * различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия χ^2 между указанной подгруппой и ГС

чески значимо меньше, чем в ГС 37/220 (16,8%). Вероятность наличия распространенного аллеля С в гомозиготном варианте (84,6%) была статистически значимо выше в сравнении с ГС (67,3%) (ОШ = 2,676; 95%-ный ДИ 1,028-6,965).

В подгруппе женщин с неконтролируемой аллергической БА анализ распределения частот генотипов изучаемого полиморфизма гена *socs5* по сравнению с женщинами ГС статистически значимых различий не выявил. Не установлено также статистически значимых различий по аллелям гена *socs5* (табл. 3).

Заключение

В результате проведенного исследования однонуклеотидных полиморфизмов rs6737848 гена *socs5* выявлены статистически значимые различия частот генотипов и аллелей среди больных аллергической БА и здоровыми лицами. Среди больных аллергической БА преобладала частота генотипа CC и ал-

леля С. Носители гетерозиготного генотипа CG и аллеля G встречались чаще среди здоровых лиц, чем среди больных аллергической БА, различия статистически значимы.

Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфизма rs6737848 гена *socs5* показал статистически значимое преобладание генотипа CC и аллеля С в выборке больных контролируемой и частично контролируемой аллергической БА по сравнению со здоровыми лицами. Эти результаты согласуются с данными Салтыковой И. В., Фрейдина М. Б., Брагиной Е. Ю. и др. (2013 г.) [12]. Полученные нами результаты позволяют сделать вывод, что генотип CC и аллель С гена *socs5* можно рассматривать как генетический фактор риска развития аллергической БА и прогностический маркер контролируемого и частично контролируемого течения заболевания у женщин. Генотип CG и аллель G гена *socs5* оказывают условно протективное влияние в отношении развития аллергической БА.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Агафонова О. В., Гриценко Т. А., Богданова Ю. В., Булгакова С. В., Косякова Ю. А., Давыдкин И., Данилова О. Е., Дзюбайло А. В., Дьячков В. А., Захарова Н. О., Золотовская И. А., Колсанов А. В., Котельников Г. П., Кривова С. П., Кудлай Д. А., Кулаев В. И., Куртов И. В., Лебедева Е. А., Мензул Е. В., Назаркина И. М. и др. Поликлиническая терапия: учебник / под ред. Давыдкина И. Л., Шукина Ю. В. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 840 с. - ISBN 978-5-9704-5545-6.
- Бронхиальная астма. Федеральные клинические рекомендации. - 2019. - 97 с.
- Епанешникова В. Б., Смольникова М. В., Смирнова С. В. Анализ полиморфизма генов регуляции иммунного ответа у больных атопической бронхиальной астмой // Медицинская генетика. - 2016. - Т. 15, № 4. - С. 36-38.

REFERENCES

- Agafonova O.V., Gritsenko T.A., Bogdanova Yu.V., Bulgakova S.V., Kosyakova Yu.A., Davydkin I., Danilova O.E., Dzyubaylo A.V., Dyachkov V.A., Zakharova N.O., Zolotovskaya I.A., Kolsanov A.V., Kotelnikov G.P., Krivova S.P., Kudlay D.A., Kupaev V.I., Kurtov I.V., Lebedeva E.A., Menzul E.V., Nazarkina I.M. et al. *Poliklinicheskaya Terapiya. Uchebnik*. [Polyclinic therapy. Handbook]. Davydkin I.L., Schukin Yu.V., eds., 2nd Edition, reviewed and supplemented, Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2020, 840 p. ISBN 978-5-9704-5545-6.
- Bronkhialnaya astma. Federalnye klinicheskie rekomendatsii*. [Asthma. Federal guidelines]. 2019, 97 p.
- Epaneshnikova V.B., Smolnikova M.V., Smirnova S.V. Analysis of polymorphisms of genes regulating the immune response in patients with atopic asthma. *Meditinskaya Genetika*, 2016, vol. 15, no. 4, pp. 36-38. (In Russ.)

4. Лим В. В., Сорокина Л. Н., Минеев В. Н. и др. Экспрессия негативных регуляторов транскрипции генов *socs3* и *socs5* в мононуклеарных клетках периферической крови больных бронхиальной астмой // Медицинская иммунология. - 2014. - Т. 16, № 2. - С. 149-154. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2014-2-149-154>.
5. Мамаев А. Н., Кудлай Д. А. Статистические методы в медицине. - М.: Практическая медицина, 2021. - 136 с. ISBN 978-5-98811-635-6.
6. Мерков А. М., Поляков Л. Е. Санитарная статистика. - Л.: Медицина. Ленингр. отд-ние, 1974. - С. 82-92.
7. Миронова Ж. А., Трофимов В. И., Бабаджанова Г. Ю. Генетика бронхиальной астмы. Респираторная медицина. Руководство / под ред. ак. РАН А. Г. Чучалина, 2-е издание, переработанное и дополненное. - 2017. - Т. 1. - С. 439-446.
8. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», IV издание. - М., 2012. - 182 с.
9. Ненартович И. А. Эпигенетика бронхиальной астмы: обзор литературы // Вестник ВГМУ. - 2017. - Т. 16, № 2. - С. 7-14. DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2017.2.7>.
10. Разводовская А. В., Черкашина И. И., Никулина С. Ю. и др. Изучение ассоциации однонуклеотидного полиморфизма *rsl800470* гена трансформирующего фактора роста бета 1 (*tgf- β 1*) с риском развития бронхиальной астмы // Сиб. мед. обозрение. - 2014. - № 2. - С. 17-22. DOI: [10.20333/25000136-2014-2-17-22](https://doi.org/10.20333/25000136-2014-2-17-22).
11. Савельева О. Н., Карунас А. С., Федорова Ю. Ю., Хуснутдинова Э. К. Роль полиморфных вариантов гена β 2-адренергического рецептора (*adrb2*) в развитии и течении бронхиальной астмы // Медицинский вестник Башкортостана. - 2018. - Т. 13, № 5. - С. 69-75.
12. Салтыкова И. В., Фрейдин М. Б., Брагина Е. Ю. и др. Ассоциация полиморфизма *rs6737848* гена *socs5* с бронхиальной астмой // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2013. - № 7. - С. 53-56. DOI: [10.15690/vramn.v68i7.713](https://doi.org/10.15690/vramn.v68i7.713).
13. Смит К., Калко С., Кантор Ч. Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК. Анализ генома / под ред. К. Дейвиса. - М.: Мир, 1990. - С. 58-94.
14. Смольникова М. В., Смирнова С. В., Коноплева О. С. Цитокины и полиморфизм промоторных регионов генов (*C-590T IL4*, *C-597A IL10*) как маркеры неконтролируемого течения atopической бронхиальной астмы у детей // Сибирский научный медицинский журнал. - 2015. - Т. 35, № 3. - С. 4-8.
15. Смольникова М. В., Терещенко С. Ю., Коноплева О. С., Смирнова С. В. Генетический полиморфизм *IL17A/F* в патогенезе бронхиальной астмы у детей // Сибирское медицинское обозрение. - 2019. - № 1. - С. 51-62. DOI: [10.20333/2500136-2019-1-54-62](https://doi.org/10.20333/2500136-2019-1-54-62).
16. Смольникова М. В., Фрейдин М. Б., Смирнова С. В. Гены цитокинов как генетические маркеры atopической бронхиальной астмы с контролируемым и неконтролируемым течением // Медицинская иммунология. - 2017. - Т. 19, № 5. - С. 605-614. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-5-605-614>.
17. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. - 2016. - 62 с.
18. Chuchalin A. G., Khaltayev N., Antonov N. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // Intern. J. COPD. - 2014. - № 9. - P. 963-974. DOI: [10.2147/COPD.S67283](https://doi.org/10.2147/COPD.S67283).
19. Daegelmann C., Herberth G., Ruder S. et al. Association between suppressors of cytokine signalling, T-helper type 1/T-helper type 2 balance and allergic sensitization in children // Clin. Exp. Allergy. - 2008. - Vol. 38, № 3. - P. 438-448.
20. Feng Z. P., Chandrashekar I. R., Low A. et al. The N-terminal domains of SOCS proteins: a conserved region in the disordered N-termini of SOCS4 and 5 // Proteins. - 2012. - Vol. 80, № 3. - P. 946-957. DOI: [10.1002/prot.23252](https://doi.org/10.1002/prot.23252).
21. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2016 [Accessed 2016]. Available on www.ginasthma.org.
22. Ohshima M., Yokoyama A., Ohnishi H. et al. Overexpression of suppressor of cytokine signalling-5 augments eosinophilic airway inflammation in mice // Clin. Exp. Allergy. - 2007. - Vol. 37, № 5. - P. 735-742. DOI: [10.1111/j.1365-2222.2007.02707.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02707.x).
23. Saltykova I. V., Ogorodova L. M., Bragina E. Y. Opisthorchis felinus liver fluke invasion is an environmental factor modifying genetic risk of atopical bronchial asthma // Acta Tropica. - 2014. - № 139. - P. 53-56. DOI: [10.1016/j.actatropica.2014.07.004](https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2014.07.004).
4. Lim V.V., Sorokina L.N., Mineev V.N. et al. Expression of *socs3* and *socs5* mrnas in peripheral blood mononuclears from the patients with bronchial asthma. *Meditsinskaya Immunologiya*, 2014, vol. 16, no. 2, pp. 149-154. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2014-2-149-154>.
5. Mamaev A.N., Kudlay D.A. *Statisticheskiye metody v meditsine*. [Statistical methods in medicine]. Moscow, Prakticheskaya Meditsina Publ., 2021, 136 p. ISBN 978-5-98811-635-6.
6. Merkov A.M., Polyakov L.E. *Sanitarnaya statistika*. [Sanitary statistics]. Leningrad, Meditsina Publ., Leningrad Branch, 1974, pp. 82-92.
7. Mironova Zh.A., Trofimov V.I., Babadzhanova G.Yu. *Genetika bronkhialnoy astmy. Respiratornaya meditsina. Rukovodstvo*. [The genetics of bronchial asthma. Respiratory Medicine. Guidelines]. Chuchalin A.G., RAMS Ac., eds., 2nd edition, reviewed and supplemented. 2017, vol. 1, pp. 439-446.
8. *Natsionalnaya programma Bronkhialnaya astma u detey. Strategiya lecheniya i profilaktika*. [National program on bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention]. Ed. 4, Moscow, 2012, 182 p.
9. Nenartovich I.A. Epigenetics of bronchial asthma: literature review. *Vestnik VGMU*, 2017, vol. 16, no. 2, pp. 7-14. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2017.2.7>.
10. Razvodovskaya A.V., Cherkashina I.I., Nikulina S.Yu. et al. The study of association SNP *rsl800470* gene transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1) with the risk of asthma. *Sib. Med. Obozreniye*, 2014, no. 2, pp. 17-22. (In Russ.) doi: [10.20333/25000136-2014-2-17-22](https://doi.org/10.20333/25000136-2014-2-17-22).
11. Savelieva O.N., Karunas A.S., Fedorova Yu.Yu., Khusnutdinova E.K. The role of polymorphic variants of the β 2-adrenergic receptor (*adrb2*) gene in the development and course of bronchial asthma. *Meditsinskiy Vestnik Bashkortostana*, 2018, vol. 13, no. 5, pp. 69-75. (In Russ.)
12. Saltykova I.V., Freyidin M.B., Bragina E.Yu. et al. Association of *rs6737848* polymorphism of the *socs5* gene with bronchial asthma. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*, 2013, no. 7, pp. 53-56. (In Russ.) doi: [10.15690/vramn.v68i7.713](https://doi.org/10.15690/vramn.v68i7.713).
13. Smith K., Calko S., Cantor Ch. *Puls-elektroforez i metody raboty s bolshimi molekulami DNK. Analiz genoma*. (Russ. Ed.: Smith K., Calko S., Cantor Ch. Pulse electrophoresis and methods for working with large DNA molecules. In: Genome analysis by K.E. Davies). Moscow, Mir Publ., 1990, pp. 58-94.
14. Smolnikova M.V., Smirnova S.V., Konopleva O.S. Cytokines and polymorphism of gene promoter regions (*C-590T IL4*, *C-597A IL10*) as markers of uncontrolled course of atopical bronchial asthma in children. *Sibirskiy Nauchny Meditsinskiy Journal*, 2015, vol. 35, no. 3, pp. 4-8. (In Russ.)
15. Smolnikova M.V., Tereshchenko S.Yu., Konopleva O.S., Smirnova S.V. Genetic *IL17A/F* polymorphism in the pathogenesis of bronchial asthma in children. *Sibirskoye Meditsinskoye Obozreniye*, 2019, no. 1, pp. 51-62. (In Russ.) doi: [10.20333/2500136-2019-1-54-62](https://doi.org/10.20333/2500136-2019-1-54-62).
16. Smolnikova M.V., Freyidin M.B., Smirnova S.V. Cytokine genes as genetic markers of controlled and uncontrolled atopical bronchial asthma. *Meditsinskaya Immunologiya*, 2017, vol. 19, no. 5, pp. 605-614. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-5-605-614>.
17. *Federalnyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bronkhialnoy astmy*. [Federal clinical recommendations for diagnostics and treatment of bronchial asthma]. 2016, 62 p.
18. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Intern. J. COPD*, 2014, no. 9, pp. 963-974. doi: [10.2147/COPD.S67283](https://doi.org/10.2147/COPD.S67283).
19. Daegelmann C., Herberth G., Ruder S. et al. Association between suppressors of cytokine signalling, T-helper type 1/T-helper type 2 balance and allergic sensitization in children. *Clin. Exp. Allergy*, 2008, vol. 38, no. 3, pp. 438-448.
20. Feng Z.P., Chandrashekar I.R., Low A. et al. The N-terminal domains of SOCS proteins: a conserved region in the disordered N-termini of SOCS4 and 5. *Proteins*, 2012, vol. 80, no. 3, pp. 946-957. doi: [10.1002/prot.23252](https://doi.org/10.1002/prot.23252).
21. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2016. Accessed 2016. Available: www.ginasthma.org.
22. Bacher M., Meihardt A., Lan H.Y. et al. Overexpression of suppressor of cytokine signalling-5 augments eosinophilic airway inflammation in mice. *Clin. Exp. Allergy*, 2007, vol. 37, no. 5, pp. 735-742. doi: [10.1111/j.1365-2222.2007.02707.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02707.x).
23. Saltykova I.V., Ogorodova L.M., Bragina E.Y. Opisthorchis felinus liver fluke invasion is an environmental factor modifying genetic risk of atopical bronchial asthma. *Acta Tropica*, 2014, no. 139, pp. 53-56. doi: [10.1016/j.actatropica.2014.07.004](https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2014.07.004).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1.

Черкашина Ирина Ивановна

доктор медицинских наук,
профессор кафедры факультетской терапии с курсом ПО.
E-mail: cherkashina@list.ru
ORCID: 0000-0003-3825-3946

Аверьянов Анатолий Борисович

ассистент кафедры факультетской
терапии с курсом ПО.
E-mail: Averyanov_a007@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-6568>

Никулина Светлана Юрьевна

доктор медицинских наук, профессор, заведующая
кафедрой факультетской терапии с курсом ПО.
Тел.: 8 (391) 220-04-95.
E-mail: nikulina@mail.ru
ORCID: 0000-0002-6968-7627

Максимов Владимир Николаевич

НИИТМ – филиал института цитологии и генетики
СО РАН,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
лабораторией молекулярно-генетических исследований
терапевтических заболеваний.
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова д. 175/1.
Тел.: 8 (383) 264-25-16.
E-mail: medik11@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University,
1, Partizana Zheleznyaka St.,
Krasnoyarsk, 660022.

Irina I. Cherkashina

Doctor of Medical Sciences, Professor of Faculty Therapy
Department with Professional Development Training.
Email: cherkashina@list.ru
ORCID: 0000-0003-3825-3946

Anatoliy B. Averyanov

Assistant of Faculty Therapy Department with Professional
Development Training.
Email: Averyanov_a007@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-6568>

Svetlana Yu. Nikulina

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Faculty
Therapy Department with Professional Development Training.
Phone: +7 (391) 220-04-95.
Email: nikulina@mail.ru
ORCID: 0000-0002-6968-7627

Vladimir N. Maksimov

Institute of Internal and Preventive Medicine,
the Branch of Institute of Cytology and Genetics, the Siberian
Branch of the Russian Academy of Sciences,
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Laboratory
for Molecular Genetic Research of Therapeutic Diseases.
175/1, Borisa Bogatkova St., Novosibirsk, 630089.
Phone: +7 (383) 264-25-16.
Email: medik11@mail.ru

Поступила 12.10.2020

Submitted as of 12.10.2020