



## Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфизма rs2227983 гена *EGFR* у пациентов с аллергической бронхиальной астмой с разным уровнем контроля

И. И. ЧЕРКАШИНА, С. Ю. НИКУЛИНА, А. Б. АВЕРЬЯНОВ, Е. Ю. КУЗНЕЦОВА, Л. В. НИКОЛАЕВА

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

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучение частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs2227983 гена *EGFR* у пациентов с аллергической бронхиальной астмой с разным уровнем контроля.

**Материалы и методы.** В исследование включены взрослые лица ( $n = 396$ ), которые распределены в 2 группы: группа АБА с аллергической бронхиальной астмой (АБА), группа сравнения (ГС) – лица без АБА. Группа АБА составила 179 человек (118 женщин и 61 мужчина), средний возраст  $37,4 \pm 14,2$  года. В ГС было 217 человек (110 женщин и 107 мужчин) средний возраст  $30,0 \pm 9,1$  года. У всех лиц, включенных в группы АБА и ГС, проводилось молекулярно-генетическое исследование полиморфизма rs2227983 гена *EGFR* с помощью метода полимеразной цепной реакции.

**Результаты.** Сопоставление данных по распределению генотипов гена *EGFR* показало статистически значимое преобладание носителей генотипа AG в группе АБА (48,6%), чем в ГС (36,9%);  $p < 0,05$ . Помимо этого, определено большее число носителей гетерозиготного генотипа AG гена *EGFR* среди больных АБА (57,7%) с контролирующим течением заболевания, чем в ГС (36,9%);  $p < 0,05$ . Также обнаружено, что генотип rs2227983 гена *EGFR* значимо чаще встречался среди женщин с контролируемой АБА (67,4%) по сравнению с женщинами из ГС (32,7%);  $p < 0,05$ .

**Заключение.** Оценена связь однонуклеотидного полиморфизма rs2227983 гена *EGFR* с АБА, в том числе и с разным уровнем контроля течения заболевания. Генотип AG однонуклеотидного полиморфизма rs2227983 гена *EGFR* повышает риск развития АБА. Наряду с этим, генотип AG гена *EGFR* взаимосвязан с контролирующим течением АБА.

**Ключевые слова:** аллергическая бронхиальная астма, гена *EGFR*, генетический полиморфизм, генетическая предрасположенность

**Для цитирования:** Черкашина И. И., Никулина С. Ю., Аверьянов А. Б., Кузнецова Е. Ю., Николаева Л. В. Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфизма rs2227983 гена *EGFR* у пациентов с аллергической бронхиальной астмой с разным уровнем контроля // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 5. – С. 48-54. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-48-54>

## Analysis of Frequency of Genotypes and Alleles of rs2227983 Polymorphism of *EGFR* Gene among Patients with Allergic Bronchial Asthma with Various Levels of Control

I. I. CHERKASHINA, S. YU. NIKULINA, A. B. AVERYANOV, E. YU. KUZNETSOVA, L. V. NIKOLAEVA

V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

ABSTRACT

**The objective:** exploring the frequency of circulation of genotypes and alleles of rs2227983 polymorphism of *EGFR* gene among patients with allergic bronchial asthma with various levels of control.

**Subjects and Methods.** The study includes adult individuals ( $n = 396$ ) divided into two groups:

Group 1 (main) – individuals with allergic bronchial asthma (ABA), Group 2 is a control one. ABA Group consisted of 179 individuals (118 women and 61 men) aged  $37.4 \pm 14.2$  years. Control Group consisted of 217 individuals (110 women and 107 men) aged  $30.0 \pm 9.1$  years. All subject included in ABA Group and Control Group underwent molecular genetic tests for rs2227983 polymorphism of *EGFR* gene using polymerase chain reaction.

**Results.** The comparison of distribution of gene *EGFR* genotypes showed statistically significant predominance of genotype AG carriers in the group of patients with ABA (48.6%), versus Control Group (36.9%);  $p < 0.05$ . Besides that, there is a predominance of number of carriers of heterozygote genotype AG of *EGFR* gene among patients with ABA (57.7%) with a controlled course of the disease versus Control Group (36.9%);  $p < 0.05$ . Also, it has been found out that rs2227983 genotype of *EGFR* gene was more frequent in women with controlled ABA (67.4%) compared to women from Control Group (32.7%);  $p < 0.05$ .

**Conclusion.** The results of the conducted study allowed analyzing the connection of single nucleotide rs2227983 polymorphism of *EGFR* gene with ABA including various levels of control of the course of the disease. Genotype AG of single nucleotide polymorphism rs2227983 of *EGFR* gene increases the risk of developing ABA. Alongside this, AG genotype of *EGFR* gene is correlated with the controlled course of ABA.

**Key words:** allergic bronchial asthma, *EGFR* gene, genetic polymorphism, genetic predisposition

**For citations:** Cherkashina I. I., Nikulina S. Yu., Averyanov A. B., Kuznetsova E. Yu., Nikolaeva L. V. Analysis of frequency of genotypes and alleles of rs2227983 polymorphism of *EGFR* gene among patients with allergic bronchial asthma with various levels of control. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 5, P. 48-54 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-48-54>

Для корреспонденции:  
Черкашина Ирина Ивановна  
E-mail: Cherkashina@list.ru

Correspondence:  
Irina I. Cherkashina  
Email: Cherkashina@list.ru

Бронхиальная астма (БА) – заболевание с выраженной наследственной предрасположенностью. Большинство выполненных молекулярно-генетических исследований направлено на изучение вклада отдельных генов в развитие БА, ее определенных фенотипов и степени тяжести болезни [4, 5]. Поиск генов проводится также для раннего выявления БА у ближайших родственников пробанда. Кроме того, в последнее время активно ведутся исследования, посвященные выявлению вариантов генов, которые могут предсказать ответ на терапию, прогнозировать течение и уровень контроля данной патологии [8, 10].

Интерес представляет изучение влияния однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) rs2227983 гена рецептора эпидермального фактора роста (*EGFR*). Данный ген *EGFR* кодирует трансмембранный рецептор эпидермального фактора роста (*EGFR*), который является в основном регулятором клеточной пролиферации и участвует в жизненно важных процессах [11, 13, 17]. Согласно базе данных dbSNP, частота генотипов полиморфизма rs2227983 гена *EGFR* в европеоидной популяции составляет: AA – 8,1%, AG – 40,5%, G – 51,4% [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs2227983>].

Анализ данных литературы свидетельствует о влиянии белка *EGFR* на возникновение различных заболеваний и иммунных нарушений [3, 13, 15].

В ряде публикаций показана ассоциация гена *EGFR* с ремоделированием [18] и гиперреактивностью дыхательных путей при повышенной концентрации *EGFR* у мышей с БА [14]. Согласно исследованию Le Cras T. D., Acciani T. H., Mushaben E. M. et al. (2011), передача сигналов *EGFR* в эпителиальные клетки дыхательных путей регулирует ключевые механизмы аллергического воспаления дыхательных путей [14]. У мышей с установленным аллергическим заболеванием дыхательных путей ингибирование *EGFR* снижало уровни гранулоцитарно-макрофагального колоние-стимулирующего фактора (GM-CSF) и фактора некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ), а также гиперреактивность дыхательных путей, клеточное воспаление, утолщение гладкой мускулатуры и метаплазию бокаловидных клеток без изменений концентрации IgE и цитокинов Th1, Th2 и Th17 [14]. Было высказано предположение, что нарушения свойств эпителиального барьера дыхательных путей являются центральными факторами многих заболеваний легких, включая БА [14].

В исследовании Petecchia L., Sabatini F., Usai C. et al. (2012) показано, что передача сигналов *EGFR* способствует дисфункции эпителиального барьера, вызванной клещами домашней пыли [16]. Эти данные подтверждают участие гена *EGFR* в развитии БА. Однако, несмотря на факты, свидетель-

ствующие о вовлечении гена *EGFR* в механизм формирования БА, исследования эти немногочисленны [2, 6, 14, 16, 18], а работы по изучению связи ОНП rs2227983 гена *EGFR* с уровнем контроля аллергической БА в отечественных источниках отсутствуют.

Цель исследования: изучение частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs2227983 гена *EGFR* у пациентов с аллергической БА с разным уровнем ее контроля.

### Материалы и методы

В исследование включены взрослые пациенты ( $n = 396$ ), которые на распределены в 2 группы: пациенты с аллергической бронхиальной астмой (АБА) включены в группу АБА, в группу сравнения (ГС) – лица без АБА, по возрасту и полу соответствующие пациентам группы АБА. Критерии включения были: в группу АБА – наличие подтвержденного диагноза АБА; в ГС – отсутствие АБА; в группы АБА и ГС – лица европеоидного происхождения, проживающие в г. Красноярске; способные выполнять необходимые процедуры; наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании, отсутствие хронических и острых заболеваний легких (хроническая обструктивная болезнь легких, рак легких, туберкулез, пневмония, тромбоэмболия легочной артерии и др.); отсутствие тяжелой сопутствующей и сочетанной патологии. Группа АБА составила 179 человек (118 женщин и 61 мужчина), средний возраст 37,0 [24,0-48,0] года. В качестве ГС отобраны 217 человек (110 женщин и 107 мужчин), средний возраст 25,0 [24,0-45,0]. По полу и возрасту пациенты групп АБА и ГС были сравнимы. Данная работа была утверждена этическим комитетом КрасГМУ (протокол № 73/2016 от 16.12.2016 г.).

Верификация диагноза АБА, степень тяжести заболевания, фенотип БА, оценка уровня контроля БА устанавливались в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями и международными согласительными документами [9, 12].

Давность заболевания у пациентов группы АБА составила 7,0 [4,0; 14,0] года. Дебют развития АБА в возрасте до 18 лет был выявлен у 29,1%. У наибольшего числа пациентов (у 66,5%) дебют заболевания проявлялся в возрасте от 18 до 56 лет. Начало заболевания в возрасте более 56 лет отмечено у 4,4%.

Так как у 10 пациентов диагноз АБА был установлен впервые, то степень тяжести и уровень контроля АБА во время первичного осмотра для них не выставлены. В группе АБА было следующее распределение по тяжести течения БА: легкое – у 116 (68,64%) пациентов, среднетяжелое – у 45 (26,63%), тяжелое – у 8 (4,73%). Контролируемая АБА опре-

делена у 71 (42,0%) пациента, частично контролируемая АБА – у 57 (33,7%) и неконтролируемая АБА – у 41 (24,3%).

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%).

Сенсибилизация к бытовым и эпидермальным аллергенам составила 25,6%, к бытовым и пыльцевым аллергенам – 20,7%, к бытовым, эпидермальным и пыльцевым аллергенам – 18,1%. Таким образом, в группе АБА в основном встречалась полисенсибилизация. Уровень общего IgE в сыворотке крови в группе АБА составил 133 [41,65; 286,55] МЕ/мл.

Все пациенты группы АБА получали соответствующую терапию БА согласно степени тяжести заболевания. Ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) в виде монотерапии получали 116 (68,6%) человек и в виде комбинации иГКС с длительно действующими  $\beta$ 2-агонистами – 53 (31,4%) человека.

Наряду с оценкой симптомов, анамнеза, физикальных данных, у всех пациентов группы АБА выполнялось обследование, которое включало клинический анализ крови, определение концентрации общего иммуноглобулина (Ig) E, спирометрию, сбор аллергологического анамнеза и скарификационные кожные пробы с использованием диагностических аллергенов.

У всех обследованных лиц была взята кровь на генетический анализ. Для анализа использовали геномную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), выделенную из 5 мл крови стандартным методом фенол-хлороформной экстракции [7].

Перед началом работы приготавливался стоковый раствор протеиназы К. Для дальнейшей работы и хранения полученный раствор разливался на аликвоты меньшего объема по 20-40 мкл. Затем в полипропиленовую пробирку, вмещающую объем 1,5 мл, добавляли 50 мкл заранее размороженной венозной крови, 50 мкл деионизованной 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 в 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 часа 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 заданной скорости 10 000-12 000 об/мин (10 000-13 000 g). Далее в другую полипропиленовую пробирку на 1,5 мл вносилась отобранная верхняя (водная) фаза центрифугированного образца и в

нее добавлялся равный объем (200 мкл) раствора хлороформа. Затем 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 следующую полипропиленовую пробирку объемом на 1,5 мл вносилась отобранная верхняя (водная) фаза и к ней добавляли 40 мкл (1/5 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 15 мин со скоростью 12 000 об/мин (13 000 g). Далее супернатант удаляли, добавляли 100 мкл раствора этанола 75% и вновь центрифугировали в течение 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 проверялось на спектрофотометре (NanoVue Plus). Амплификация необходимого фрагмента исследуемого гена проводилась с помощью набора реактивов для постановки ПЦР («PRIMETECH», Беларусь). Расчет объема необходимой смеси для требуемого количества проб производился с учетом погрешности используемых пипеток и, соответственно, с увеличением объема итоговой смеси на 10% от требуемого количества проб. Для амплификации на 1 пробу (объем 25 мкл) смесь готовилась из расчета (в порядке добавления компонентов в пробирку): 15,35 мкл деионизованной воды, 2,5 мкл буфера A 10X, 1 мкл 50 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 мкл 2,5 mM раствора dNTPs, по 1 мкл прямого и обратного праймеров, в последнюю очередь добавлялось 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 в течение 3-5 с при комнатной температуре. Для проведения амплификации использовался 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°C в течение 24-48 ч. Полученные продукты амплификации проверялись методом горизонтального электрофореза. Для полиморфизма rs2227983 гена *EGFR* (имелся дополнительный сайт рестрикции) генотип AA определялся как 2 фрагмента размером 117 и 38 п. н., генотип GG – как 3 фрагмента размером 38, 50 и 67 п. н., генотип GA – как 4 фрагмента размером 117, 38, 50 и 67 п. н.

Статистический анализ данных проводился при помощи пакета статистических программ Statistica для Windows 7.0. Межгрупповое сравнение частот

аллелей/генотипов изученного полиморфизма рассчитывали с использованием точного критерия Фишера. Относительный риск БА по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как отношение шансов (ОШ) с использованием точного двухстороннего критерия Фишера и критерия  $\chi^2$  Пирсона. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Проведен анализ распределения частот генотипов и аллелей ОНП rs2227983 гена *EGFR* в группе АБА и в ГС. Результаты анализа представлены в табл. 1. При сравнении групп АБА и ГС по частотам генотипов полиморфизма rs2227983 гена *EGFR* найдены статистически значимые различия. В группе АБА

частота носителей генотипа AG была статистически значимо чаще (48,6%), чем в ГС (36,9%);  $p < 0,05$ . В то же время различий в распределении генотипов AA и GG и по частоте аллелей полиморфизма rs2227983 гена *EGFR* между группами не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Ранее нами были отмечены различия распределения генотипов гена *EGFR* в зависимости от степени тяжести АБА и получены данные о взаимосвязи полиморфизма rs2227983 гена *EGFR* с легким течением АБА [1]. Поэтому, принимая во внимание полученные нами ранее данные [1], а также учитывая сведения литературы о возможном влиянии генетических факторов на уровень контроля БА, мы провели оценку распределения генотипов и аллелей данного гена среди лиц с АБА с различным уровнем контроля. Результаты исследования приведены в табл. 2.

**Таблица 1. Распределение частот генотипов и аллелей rs2227983 гена *EGFR* в группах**

**Table 1. Frequency distribution of rs2227983 genotypes and alleles of *EGFR* gene in the groups**

ОНП; генотип/аллель	Частота генотипа/аллеля, % (абс.)		p
	Группа АБА, n = 179	Группа сравнения, n = 217	
AA	5,0 (9)	9,2(20)	> 0,05
AG	48,6 (87)	36,9(80)	< 0,05
GG	46,4 (83)	53,9(117)	> 0,05
A	29,3 (105)	27,65(120)	> 0,05
G	70,7 (253)	72,35(314)	> 0,05
AA	5,0 (9)	9,2(20)	> 0,05
AG + GG	95,0 (170)	90,8(197)	> 0,05
ОШ; 95%-ный ДИ	0,521; 0,231-1,176		
AA + AG	53,6 (96)	46,1 (100)	> 0,05
GG	46,4 (83)	53,9 (117)	> 0,05
ОШ; 95%-ный ДИ	1,353; 0,910-2,013		

*Примечание:* абс – абсолютные значения; n – размер выборки; p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов и аллелей с показателями ГК по критерию  $\chi^2$

**Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей rs2227983 гена *EGFR* среди больных АБА при разном уровне контроля и лиц группы сравнения**

**Table 2. Frequency distribution of rs2227983 genotypes and alleles of *EGFR* gene among patients with АВА and different levels of asthma control and individuals from the comparison group**

Генотипы	Группа сравнения (n = 217) % (абс.)	Группа АБА, % (абс.)		
		хорошо контролируемая АБА (n = 71) % (абс.)	частично контролируемая АБА (n = 57) % (абс.)	неконтролируемая АБА (n = 41) % (абс.)
AA	9,2 (20)	2,8 (2) *	8,8 (5)	4,9 (2)
AG	36,9 (80)	57,7 (41) *	43,9 (25)	34,1 (14)
GG	53,9 (117)	39,4 (28)	47,4 (27)	61,0 (25)
Аллели: А	27,6 (120)	31,7 (45)	30,7 (35)	21,9 (18)
G	72,4 (314)	68,3 (97)	69,3 (79)	78,1 (64)
Генотип AA	9,2 (20)	2,8 (2)	8,8 (5)	4,9 (2)
Генотип AG + GG	90,8 (197)	97,2 (69)	91,2 (52)	95,1 (39)
Генотип AA + AG	46,1 (100)	60,6 (43) *	52,6 (30)	39,0 (16)
Генотип GG	53,9 (117)	39,4 (28)	47,4 (27)	61,0 (25)

*Примечание:* здесь и в табл. 3\* – статистически значимые различия исследуемых показателей, рассчитанные с использованием критерия  $\chi^2$ , между данными подгруппами и группой сравнения

Среди лиц с контролируемым течением АБА носителей гетерозиготного генотипа AG было статистически значительно больше (57,7%), чем в ГС (36,9%);  $p < 0,05$ , а носителей гомозиготного генотипа AA было статистически меньше (2,8%), чем в ГС (9,2%);  $p < 0,05$  (табл. 2). Вероятность наличия аллеля А в гомозиготном и гетерозиготном вариантах была выше среди больных с контролируемой аллергической БА (60,6%) в сравнении с ГС (46,1%) (ОШ = 1,797; 95%-ный ДИ = 1,041-3,101;  $p < 0,05$ ). Статистически значимых различий в распределении частот генотипов и аллелей rs2227983 гена

*EGFR* среди пациентов с частично контролируемым и неконтролируемым течением аллергической БА и лицами группы сравнения не получено (табл. 2).

Анализ распределения генотипов rs2227983 гена *EGFR* среди мужчин с аллергической БА и здоровых мужчин из ГС статистически значимого преобладания ни по одному генотипу не установил.

Среди женщин с контролируемой АБА наблюдалось статистически значимое преобладание носителей гетерозиготного генотипа AG (67,4%) по сравнению с женщинами из ГС (32,7%) (табл. 3). Частота гомозиготного генотипа AA среди женщин с контро-

**Таблица 3. Распределение частот генотипов и аллелей rs2227983 гена *EGFR* среди женщин из группы АБА при разном уровне контроля и женщин из группы сравнения**

**Table 3. Frequency distribution of rs6737848 genotypes and alleles of *EGFR* gene among women from АВА Group with different levels of asthma control and women from the comparison group**

Генотипы	Группа сравнения (женщины) (n = 110) % (абс.)	Группа АБА (женщины) % (абс.)		
		хорошо контролируемая АБА (n = 46) % (абс.)	частично контролируемая АБА (n = 39) % (абс.)	неконтролируемая АБА (n = 26) % (абс.)
AA	11,8 (13)	4,3 (2) *	7,7 (3)	0,0 (0)
AG	32,7 (36)	67,4 (31) *	43,6 (17)	42,3 (11)
GG	55,5 (61)	28,3 (13)	48,7 (19)	57,7 (15)
Аллели: А	28,2(62)	38,0 (35)	29,5 (23)	21,15 (11)
Г	71,8 (158)	62,0 (57)	70,5 (55)	78,85 (41)
Генотип AA	11,8 (13)	4,3 (2)	7,7 (3)	0,0 (0)
Генотип AG + GG	88,2 (97)	95,7 (44)	92,3 (36)	100,0 (26)
Генотип AA + AG	44,5 (49)	71,7 (33) *	51,2 (20)	42,3 (11)
Генотип GG	55,5 (61)	28,3 (13)	48,7 (19)	55,5 (61)

лируемой АБА была меньше (4,3%), чем у женщин из ГС (11,8%). Данные различия также достигали уровня статистической значимости (табл. 3). Вероятность наличия аллеля А в гомозиготном и гетерозиготном вариантах была выше среди женщин с контролируемой аллергической БА (71,7%) в сравнении с женщинами из ГС (44,5%) (ОШ = 3,160; 95% ДИ = 1,502-6,649;  $p < 0,05$ ) (табл. 3).

В подгруппе женщин с частично контролируемым и неконтролируемым течением АБА по сравнению со здоровыми женщинами из ГС статистически значимого преобладания ни по одному генотипу также не установлено (табл. 3).

Результаты проведенного исследования позволили оценить связь ОНП rs2227983 гена *EGFR* с АБА, в том числе и с разным уровнем контроля течения заболевания. Сопоставление данных по распределению генотипов гена *EGFR* выявило статистически значимое превышение числа носителей гетерозиготного генотипа AG гена *EGFR* среди группы АБА

в отличие от ГС. В нашем исследовании выявлено преобладание числа носителей гетерозиготного генотипа AG гена *EGFR* среди женщин с контролируемым течением аллергической БА по сравнению с ГС. Наше исследование подтверждает предположение, высказанное другими исследователями, о влиянии того или иного аллельного варианта в генах, участвующих в патогенезе заболевания, на уровень контроля АБА [8].

### Заключение

Полученные данные подтверждают генетическую связь между ОНП rs2227983 гена *EGFR* и АБА. Генотип AG ОНП rs2227983 гена *EGFR* повышает риск развития АБА. Наряду с этим, генотип AG гена *EGFR* связан с контролируемым течением АБА среди женщин, его можно рассматривать как прогностический признак контролируемого течения заболевания.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Аверьянов А. Б., Черкашина И. И., Никулина С. Ю. и др. Оценка роли полиморфизма rs2227983 гена *EGFR* в развитии аллергической бронхиальной астмы // Туб. и болезни легких. - 2021. - Т. 99, № 12. - С. 38-43. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-12-38-43>.
2. Лебеденко А. А., Шкурат Т. П., Машкина Е. В. и др. Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов факторов роста с риском развития бронхиальной астмы у детей // Пульмонология. - 2018. - Т. 28, № 1. - С. 7-12. DOI: [org/10.18093/0869-0189-2018-28-1-7-12](https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-1-7-12).
3. Мироманов А. М., Гусев К. А., Усков С. А. Полиморфизм гена *TGFβ1* (Arg25pro) и гена *EGFR* (A2073T) у больных с нарушением консолидации переломов в Забайкальском крае // Фундаментальные исследования. - 2014. - Т. 10, № 7. - С. 1360-1364. URL <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=36120>.
4. Потапова Н. Л., Гаймоленко И. Н., Страмбовская Н. Н. Ассоциация полиморфизма гена *VDR* и вентиляционного баланса при бронхиальной астме // Сибирское медицинское обозрение. - 2020. - № 1. - С. 20-26. DOI: [10.20333/2500136-2020-1-20-26](https://doi.org/10.20333/2500136-2020-1-20-26).
5. Савельева О. Н., Карунас А. С., Федорова Ю. Ю. и др. Роль полиморфных вариантов гена β2-адренергического рецептора (ADRB2) в развитии и течении бронхиальной астмы // Медицинский вестник Башкортостана. - 2018. - Т. 13, № 5. - С. 69-75.
6. Семерник О. Е., Лебеденко А. А., Шкурат Т. П. и др. Роль мутаций генов металлопротеиназ и рецептора эпителиального фактора роста в патогенезе бронхиальной астмы у детей // Пульмонология. - 2020. - Т. 30, № 1. - С. 17-22. DOI: [org/10.18093/0869-0189-2020-30-1-17-22](https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-1-17-22).
7. Смит К., Калко С., Кантор Ч. Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК. Анализ генома / под ред. К. Дэйвиса. - М.: Мир, 1990. - С. 58-94.
8. 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.
9. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. - 2016. - 62 с.
10. Черкашина И. И., Аверьянов А. Б., Никулина С. Ю. и др. Анализ связи полиморфизма гена *socs5* с аллергической бронхиальной астмой и уровнем ее контроля // Туб. и болезни легких. - 2021. - Т. 99, № 4. - С. 14-20. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-4-14-21>.
11. Bai J., Guo X. G., Bai X. P. Epidermal growth factor receptor-related DNA repair and radiationresistance regulatory mechanisms: a mini-review // Asia Pac. J. Cancer Prevent. - 2012. - № 13. - P. 4879-4881. DOI: [10.7314/apjcp.2012.13.10.4879](https://doi.org/10.7314/apjcp.2012.13.10.4879).
12. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2016. Accessed 2016. Available: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
13. Huang C. M., Chen H. H., Chen D. C. et al. Rheumatoid arthritis is associated with rs17337023 polymorphism and increased serum level of the *EGFR* protein // PLoS One. - 2017. - Vol. 12, № 7. - P. 180604.
14. Le Cras T. D., Acciani T. H., Mushaben E. M. et al. Epithelial EGF receptor signaling mediates airway hyperreactivity and remodeling in a mouse model of chronic asthma // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., 2011. - № 300 (3). - P. 414-421. DOI: [10.1152/ajplung.00346.2010](https://doi.org/10.1152/ajplung.00346.2010).
15. Li C., Wei R., Jones-Hall Y. L. et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) pathway genes and interstitial lung disease: an association study // Sci. Reports. - 2014. - № 4. - P. 4893. DOI: [10.1038/srep04893](https://doi.org/10.1038/srep04893).
16. Petecchia L., Sabatini F., Usai C. et al. *Laboratory Invest.* 2012; 92 (8). - P. 1140-1148. doi: [10.1038/labinvest.2012.67](https://doi.org/10.1038/labinvest.2012.67). PMID: 22584669.
17. Wee P., Wang Z. Epidermal growth factor receptor cell proliferation signaling pathways // *Cancers (Basel)*. - 2017. - Vol. 9, № 5. - P. 52. DOI: [10.3390/cancers9050052](https://doi.org/10.3390/cancers9050052). PMID: 28513565.
18. Yoshikawa T., Kanazawa H. Integrated effect of *EGFR* and PAR-1 signaling crosstalk on airway hyperresponsiveness // *Int. J. Mol. Med.* - 2012. - Vol. 30, № 1. - P. 41-48. DOI: [10.3892/ijmm.2012.981](https://doi.org/10.3892/ijmm.2012.981).
1. Averyanov A.B., Cherkashina I.I., Nikulina S.Yu. et al. Evaluation of the role of rs2227983 polymorphism of *EGFR* gene in the development of allergic asthma. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 12, pp. 38-43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-12-38-43>.
2. Lebedenko A.A., Shkurat T.P., Mashkina E.V. et al. An analysis of association between growth factor gene polymorphisms and the risk of bronchial asthma in children. *Pulmonologiya*, 2018, vol. 28, no. 1, pp. 7-12. (In Russ.) doi: [org/10.18093/0869-0189-2018-28-1-7-12](https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-1-7-12).
3. Miromanov A.M., Gusev K.A., Uskov S.A. *TGFβ1* (Arg25pro) gene polymorphism and *EGFR* (A2073T) gene in patients with impaired fracture consolidation in Zabaikalian Kray. *Fundamentalnye Issledovaniya*, 2014, vol. 10, no. 7, pp. 1360-1364. (In Russ.) Available: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=36120>.
4. Potapova N.L., Gaymolenko I.N., Strambovskaya N.N. Association of *VDR* gene polymorphism and ventilation balance in bronchial asthma. *Sibirskoye Meditsinskoye Obozreniye*, 2020, no. 1, pp. 20-26. (In Russ.) doi: [10.20333/2500136-2020-1-20-26](https://doi.org/10.20333/2500136-2020-1-20-26).
5. Savelieva O.N., Karunas A.S., Fedorova Yu.Yu. et al. The role of polymorphic variants of the β2-adrenergic receptor (ADRB2) gene in the development and course of bronchial asthma. *Meditsinsky Vestnik Bashkortostana*, 2018, vol. 13, no. 5, pp. 69-75. (In Russ.)
6. Semernik O.E., Lebedenko A.A., Shkurat T.P. et al. The role of mutations in metalloproteinases and the epithelial growth factor receptor genes in the pathogenesis of children bronchial asthma. *Pulmonologiya*, 2020, vol. 30, no. 1, pp. 17-22. (In Russ.) doi: [org/10.18093/0869-0189-2020-30-1-17-22](https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-1-17-22).
7. 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. A practical approach by K.E. Davies). Moscow, Mir Publ., 1990, pp. 58-94.
8. 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 atopic bronchial asthma in children. *Sibirskiy Nauchny Meditsinsky Journal*, 2015, vol. 35, no. 3, pp. 4-8. (In Russ.)
9. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bronkhialnoy astmy*. [Federal clinical recommendations for diagnostics and treatment of bronchial asthma]. 2016, 62 p.
10. Cherkashina I.I., Averyanov A.B., Nikulina S.Yu. et al. 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, pp. 14-20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-4-14-21>.
11. Bai J., Guo X. G., Bai X.P. Epidermal growth factor receptor-related DNA repair and radiationresistance regulatory mechanisms: a mini-review. *Asian Pac. J. Cancer Prevent.*, 2012, no. 13, pp. 4879-4881. doi: [10.7314/apjcp.2012.13.10.4879](https://doi.org/10.7314/apjcp.2012.13.10.4879).
12. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2016. Accessed 2016. Available: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
13. Huang C.M., Chen H.H., Chen D.C. et al. Rheumatoid arthritis is associated with rs17337023 polymorphism and increased serum level of the *EGFR* protein. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 7, pp. 180604.
14. Le Cras T.D., Acciani T.H., Mushaben E.M. et al. Epithelial EGF receptor signaling mediates airway hyperreactivity and remodeling in a mouse model of chronic asthma. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 2011, no. 300 (3), pp. 414-421. doi: [10.1152/ajplung.00346.2010](https://doi.org/10.1152/ajplung.00346.2010).
15. Li C., Wei R., Jones-Hall Y.L. et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) pathway genes and interstitial lung disease: an association study. *Sci., Reports*, 2014, no. 4, pp. 4893. doi: [10.1038/srep04893](https://doi.org/10.1038/srep04893).
16. Petecchia L., Sabatini F., Usai C. et al. *Laboratory Invest.*, 2012, 92 (8), pp. 1140-1148. doi: [10.1038/labinvest.2012.67](https://doi.org/10.1038/labinvest.2012.67). PMID: 22584669.
17. Wee P., Wang Z. Epidermal growth factor receptor cell proliferation signaling pathways. *Cancers (Basel)*, 2017, vol. 9, no. 5, pp. 52. doi: [10.3390/cancers9050052](https://doi.org/10.3390/cancers9050052). PMID: 28513565.
18. Yoshikawa T., Kanazawa H. Integrated effect of *EGFR* and PAR-1 signaling crosstalk on airway hyperresponsiveness. *Int. J. Mol. Med.*, 2012, vol. 30, no. 1, pp. 41-48. doi: [10.3892/ijmm.2012.981](https://doi.org/10.3892/ijmm.2012.981).

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  
и кафедры терапии ИПО.  
E-mail: Cherkashina@list.ru  
ORCID: 0000-0003-3825-3946

**Никулина Светлана Юрьевна**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой факультетской терапии.  
E-mail: nicoulina@mail.ru  
ORCID: 0000-0002-6968-7627

**Аверьянов Анатолий Борисович**

ассистент кафедры факультетской терапии.  
E-mail: Averyanov\_a007@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-6568>

**Кузнецова Елена Юрьевна**

кандидат медицинских наук,  
доцент кафедры факультетской терапии.  
E-mail: elenaK002@mail.ru  
ORCID: 0000-0002-8877-0805

**Николаева Людмила Викторовна**

кандидат медицинских наук,  
доцент кафедры факультетской терапии.  
E-mail: nikola4310@mail.ru  
ORCID: 0000-0002-2560-253X

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

**Irina I. Cherkashina**

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

**Svetlana Yu. Nikulina**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Faculty Therapy Department.  
Email: nicoulina@mail.ru  
ORCID: 0000-0002-6968-7627

**Anatoliy B. Averyanov**

Assistant of Faculty Therapy Department.  
Email: Averyanov\_a007@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-6568>

**Elena Yu. Kuznetsova**

Candidate of Medical Sciences,  
Associate Professor of Faculty Therapy Department.  
Email: elenaK002@mail.ru  
ORCID: 0000-0002-8877-0805

**Ljudmila V. Nikolaeva**

Candidate of Medical Sciences,  
Associate Professor of Faculty Therapy Department.  
Email: nikola4310@mail.ru  
ORCID: 0000-0002-2560-253X

Поступила 23.01.2022

Submitted as of 23.01.2022