

ОСОБЕННОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

И. И. ЧЕРКАШИНА¹, А. В. РАЗВОДОВСКАЯ², С. Ю. НИКУЛИНА¹, В. Н. МАКСИМОВ³, А. Б. АВЕРЬЯНОВ¹

¹ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск

²КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 4», г. Красноярск

³ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины», г. Новосибирск

Цель исследования: оценка вклада однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) *rs4129267* гена рецептора интерлейкина 6 (*IL6R*), *rs1051730* гена никотинового рецептора 3 (*CHRNA3*) в формирование предрасположенности к развитию бронхиальной астмы (БА) среди жителей г. Красноярска.

Материалы и методы. Группа больных БА – 100 человек, контрольная группа – 290 человек. В качестве контроля использовали популяционную выборку относительно здоровых лиц без бронхолегочной патологии – жителей 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).

Результаты исследования. Выявлена ассоциация с неаллергической БА ОНП *rs4129267* гена *IL6R*. Не подтверждена ассоциация с БА ОНП *rs1051730* гена *CHRNA3*.

Ключевые слова: бронхиальная астма, аллели, генотипы, однонуклеотидные полиморфизмы, *rs4129267* гена *IL6R*, *rs1051730* гена *CHRNA3*.

SPECIFIC FEATURES OF GENETIC PREDISPOSITION TO ASTHMA

I. I. CHERKASHINA¹, A. V. RAZVODOVSKAYA², S. YU. NIKULINA¹, V. N. MAKSIMOV³, A. B. AVERIANOV¹

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

²Krasnoyarsk Inter-Regional Clinical Hospital no. 4, Krasnoyarsk, Russia

³Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia

Goal of the study: evaluation of the impact of single nucleotide polymorphism (SNP) of *rs4129267* gene of interleukin 6 receptor, (*IL6R*), *rs1051730* gene of nicotine receptor 3 (*CHRNA3*) in the formation of predisposition to asthma among citizens of Krasnoyarsk.

Materials and methods. Group of asthma patients included 100 persons while control group included 290 persons. The control group included population sample of relatively healthy people without broncho-pulmonary disorders, residing in Novosibirsk and examined within framework of the international projects of MONICA (Multinational MONItoring of trends and determinants in CArdiovascular disease) and HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe).

Results of the study. The association was detected between non-allergic asthma and SNP *rs4129267* of gene *IL6R*. The association of asthma with *rs1051730* of gene *CHRNA3* has not been confirmed.

Key words: asthma, alleles, genotypes, single nucleotide polymorphism, *rs4129267* of gene *IL6R*, *rs1051730* of gene *CHRNA3*.

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее часто встречаемых бронхолегочных заболеваний, при котором заболеваемость и смертность продолжают расти [2, 9]. Эти факты определяют пристальное внимание исследователей к проблеме профилактики БА, установления значимости различных факторов в развитии этого заболевания [7, 11]. В последние годы активно обсуждается проблема генетической предрасположенности к развитию БА. В результате многочисленных исследований было выяснено, что предполагаемый общий генетический вклад в развитие БА составляет 50-60% [12, 15, 18]. Количество изученных генетических предикторов постоянно возрастает [4, 8], что дает право говорить о генетическом полиморфизме БА. Тем не менее до полного понимания генетических основ БА достаточно далеко. Остается неясным, какие гены и их сочетание способствуют развитию БА, в том числе в различных этнических группах [1].

В настоящее время внимание исследователей обращено на ассоциацию БА с однонуклеотидными полиморфизмами (ОНП) генов *rs4129267* рецептора интерлейкина 6 (*IL6R*) и *rs1051730* никотинового рецептора 3 (*CHRNA3*). Полиморфизм гена *rs4129267* *IL6R* воспроизведен на популяции жителей США и среди лиц европейского происхождения [9, 16]. Данные литературы об ассоциации БА с геном *rs1051730* *CHRNA3* отсутствуют, поэтому представляется актуальным изучение влияния полиморфизмов генов *IL6R* и *CHRNA3* на развитие БА. По современным представлениям, основным морфологическим признаком БА, определяющим ее клинико-функциональные проявления, является воспаление дыхательных путей [1]. Воспалительный процесс при БА регулируют цитокины. Многие исследователи указывают на повышенное содержание в сыворотке крови больных БА различных цитокинов, в том числе и интерлейкина-6 (IL-6) [18, 19]. Действие IL-6 в воспалении связано с его участием в качестве

кофактора при дифференцировке В-лимфоцитов, их созревании и преобразовании в плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулины. IL-6 регулирует продукцию провоспалительных и противовоспалительных факторов [3, 6]. IL-6 сообщает клетке свою биологическую активность через два типа белков. Один из них является рецептором IL-6, белком, связывающим лиганды, к которому присоединяется IL-6. Другой белок представляет собой мембраносвязанный белок gp130, который вовлечен в передачу сигнала без связывания лигандов. IL-6 и рецептор IL-6 образуют комплекс IL-6/рецептор IL-6, который после связывания с gp130 передает клетке биологически активный сигнал от IL-6 [21]. Ген рецептора интерлейкина 6 (*IL6R*) кодирует IL-6 [13]. ОНП *rs4129267* гена *IL6R* располагается на длинном плече 1-й хромосомы (1q21.3). Генетические маркеры *rs4129267* и *rs2228145* (*Asp358Ala*) гена *IL6R* показали свое влияние на предрасположенность к развитию БА у лиц европейского происхождения. Рядом авторов доказано участие ОНП гена *IL6R* в развитии и функционировании регуляторных Т-клеток, ассоциированных с атопией и БА [11]. Показано, что комплекс IL-6/рецептор IL-6 играет роль при воспалении в дыхательных путях и замена Asp(358)Ala в аминокислотной последовательности белка *IL6R* влияет на его функциональные свойства у больных БА [14].

ОНП *rs1051730* гена никотинового рецептора 3 (*CHRNA3*) располагается на длинном плече 15-й хромосомы (15q25.1). Ген *CHRNA3* определяет строение альфа-3 субъединицы, одного из белков в составе никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. В гене есть участок *rs1051730*, в котором у людей часто встречается мутация – замена одной из букв генетического кода (в норме на этом месте должен стоять цитозин, а при мутации он меняется на тимин). Этой замене посвящены сотни исследований, проведенных на десятках тысяч участников, и везде обнаруживается несомненная статистическая связь с интенсивностью никотиновой зависимости. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>.

Ген *CHRNA3* относится к генетическому фактору риска бронхиальной обструкции [22]. Полиморфизм *rs1051730* гена *CHRNA3* связан со снижением функции легких и увеличением тяжести хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [16]. Среди имеющихся доступных данных литературы отсутствует информация об участии полиморфизма *rs1051730* гена *CHRNA3* в развитии БА. Однако предположить влияние полиморфизма данного гена на развитие БА можно, так как известно, что рефлекторные триггеры в дыхательных путях могут активировать холинергические нервы, вызывая бронхоспазм и секрецию слизи [1].

Цель исследования: оценка вклада ОНП *rs4129267* гена *IL6R* и *rs1051730* гена *CHRNA3* в формирование предрасположенности к развитию БА среди жителей г. Красноярска.

Проведено обследование 100 человек с БА, которые составили основную группу исследования. Критериями включения являлись: наличие подтвержденного диагноза БА; больные БА европеоидного происхождения, проживающие в г. Красноярске; способность больных выполнять необходимые процедуры; согласие больных на исследование.

Критериями исключения служили: больные с неуточненным диагнозом БА; больные БА с другими хроническими и острыми заболеваниями легких (ХОБЛ, рак легких, туберкулез, пневмония, тромбоэмболия легочных артерий и др.); больные БА с тяжелой сопутствующей и сочетанной патологией (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, застойная сердечная недостаточность и др.); больные, не способные правильно выполнять дыхательный маневр при определении функции внешнего дыхания (ФВД). Всеми больными подписано информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования № 36/2011 от 22.12.2011 г. был одобрен этическим комитетом КрасГМУ. Больные БА обследованы в 2011-2012 гг. на базе МБУЗ «Городская поликлиника № 6» (г. Красноярск).

Верификация диагноза БА, степень тяжести заболевания, фенотип БА, оценка уровня контроля устанавливались в соответствии с федеральными стандартами и международными согласительными документами [GINA, 2011] [1]. Диагноз БА у всех больных был установлен ранее, о чем свидетельствовала представленная медицинская документация. Больные БА при включении в исследование находились вне обострения заболевания. Все больные БА были подразделены на 2 подгруппы: 1-ю подгруппу составили больные аллергической БА (68 человек); 2-ю подгруппу – больные неаллергической БА (32 человека). Среди обследованных больных 1-й подгруппы было 17 (25,0 ± 5,3%) мужчин и 51 (75,0 ± 5,3%) женщины, медиана возраста составила 47 [30,25; 56,00] лет. Из 32 больных 2-й подгруппы было 8 (25,0 ± 7,7%) мужчин и 24 (75,0 ± 7,7%) женщины, медиана возраста составила 55 [48,00; 60,00] лет. Длительность заболевания у больных БА составила: с аллергической БА – 7 [4; 14,5] лет; с неаллергической БА – 8 [4; 12,5] лет. В зависимости от тяжести течения БА больные распределились следующим образом: легкая БА диагностирована у 43 (43,0 ± 5,0%) человек, среднетяжелая БА – у 48 (48,0 ± 5,0%) человек и тяжелая БА – у 9 (9,0 ± 2,9%) человек. Распределение по уровню контроля показало, что среди больных аллергической и неаллергической БА: у 22 (22,0 ± 4,1%) больных наблюдалось контролируемое течение астмы, у 65 (65,0 ± 4,8%) – частично контролируемое течение, у 13 (13,0 ± 3,4%) – контроль за заболеванием отсутствовал. У больных БА имелись следующие сопутствующие заболевания: внелегочные аллергические заболевания –

у 25 (25,7%) человек, ишемическая болезнь сердца – у 6 (6,2%), гипертоническая болезнь – у 21 (21,6%), заболевания желудочно-кишечного тракта – у 3 ($2,8 \pm 1,6\%$) человек.

При оценке полиморфных аллельных вариантов изучаемых генов у больных БА в качестве контроля использовали популяционную выборку относительно здоровых лиц без бронхолегочной патологии – жителей 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). В контрольной группе было 290 человек, медиана возраста – 51 [30,01; 60,0] год. Данные генотипирования предоставлены ФГБНУ «НИИТПМ» (г. Новосибирск) в рамках договора о сотрудничестве от 01.12.2008 г. Больные основной и контрольной групп по полу и возрасту были сопоставимы.

Всем больным БА было проведено клинико-инструментальное обследование по следующей программе: клинический осмотр, оценка атопического статуса, оценка ФВД и молекулярно-генетическое исследование. Молекулярно-генетическое исследование проведено в ФГБНУ «НИИТПМ» г. Новосибирска. ДНК из образцов крови выделяли стандартным фенолхлороформным методом. Генотипирование выполняли с помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием праймеров и зондов фирмы Applied Biosystems (США) в соответствии с протоколом фирмы-производителя на приборе АВ 7900НТ [5].

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

Для определения характера распределения количественных показателей применяли критерий Шапиро – Уилка. При отсутствии нормального распределения описательную статистику представляли 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. Статистическую значимость различий нормально распределенных показателей в сравниваемых группах определяли с использованием критерия Стьюдента (t-критерия). Качественные критерии представлены в виде процентных долей со стандартной ошибкой доли. При сравнении качественных показателей между группами использовали метод хи-квадрат (χ^2) с поправкой на непрерывность. При ожидаемых 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 – oddratio) по стандартной формуле $ОШ = (a \times d) / (b \times c)$, где a – частота аллеля (генотипа) в выборке больных, b – частота аллеля (генотипа) в контрольной группе, c – сумма частот остальных аллелей (генотипов) в выборке больных, d – сумма частот остальных аллелей (генотипов) в контрольной выборке. ОШ указан с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ).

Результаты исследования

С целью изучения роли полиморфизма *rs4129267* гена *IL6R* в развитии БА прогенотипировано 100 больных БА и 290 человек контрольной группы. Анализ частот генотипов полиморфизма *rs4129267* гена *IL6R* среди больных БА и в контрольной группе не выявил статистически значимых различий (табл. 1).

Среди больных БА наблюдалось увеличение носителей гомозиготного генотипа СС ($54,0 \pm 5,0\%$) по сравнению с группой контроля ($46,2 \pm 2,9\%$). Также наблюдалось снижение носителей гетерозиготного генотипа СТ ($39,0 \pm 4,9\%$) по сравнению с группой контроля ($42,8 \pm 2,9\%$). Частота гомозиготного генотипа ТТ у больных данной категории ($7,0 \pm 2,6\%$) не превышала таковую у больных контрольной группы ($11,0 \pm 1,8\%$), $p > 0,05$ (табл. 1).

Из представленных в табл. 2 данных видно, что частота гомозиготного генотипа СС по распространенному аллелю среди больных аллергической БА

Таблица 1. Распределение частот генотипов *rs4129267* гена *IL6R* среди больных бронхиальной астмой и лиц контрольной группы

Table 1. Frequency distribution of *rs4129267* genotypes of *IL6R* gene among asthma patients and control group

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

Примечание: здесь и далее p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию χ^2 .

составила $54,4 \pm 6,0\%$, частота гетерозиготного генотипа СТ – $38,2 \pm 5,9\%$ и частота гомозиготного генотипа ТТ по редкому аллелю – $7,4 \pm 3,2\%$. В контрольной группе частоты генотипов полиморфизма *rs4129267* гена *IL6R* распределились следующим образом: частота гомозиготного генотипа СС по распространенному аллелю – $46,2 \pm 2,9\%$, частота гетерозиготного генотипа СТ – $42,8 \pm 2,9\%$, а частота гомозиготного генотипа ТТ по редкому аллелю – $11,0 \pm 1,8\%$. Данные различия не достигали уровня статистической значимости, $p > 0,05$.

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

Таким образом, не установлено статистически значимых различий у больных аллергической БА и лиц контрольной группы по полиморфному аллельному варианту *rs4129267* гена *IL6R* (табл. 2).

Частота гомозиготного генотипа СС среди больных неаллергической БА ($53,1 \pm 8,8\%$) была чуть выше, чем в группе контроля ($46,2 \pm 2,9\%$). Частота носителей гетерозиготного генотипа СТ ($40,6 \pm 8,7\%$) и гомозиготного генотипа ТТ ($6,3 \pm 4,3\%$) среди больных неаллергической БА была ниже, чем среди лиц

контрольной группы ($42,8 \pm 2,9$ и $11,0 \pm 1,8\%$ соответственно). Полученные данные не являлись статистически значимыми ($p > 0,05$). Различий между группами не получено (табл. 3).

Изучение распределения частот аллелей у больных с разными вариантами БА показало значимое преобладание частоты носителей аллеля С гена *IL6R* среди больных неаллергической БА ($73,4 \pm 5,5\%$) по сравнению с группой контроля ($67,6 \pm 1,9\%$) (табл. 3). Частота носителей аллеля Т была статистически значимо ниже среди больных неаллергической БА ($26,6 \pm 5,5\%$) в сравнении с группой контроля ($32,4 \pm 1,9\%$) (ОШ = 1,918; 95%-ный ДИ = 1,097-3,356). Учитывая статистически значимое повышение носительства аллеля С гена *IL6R* в группе больных неаллергической БА, можно предположить его участие в формировании развития БА неаллергического генеза. В свою очередь, преобладание аллеля Т гена *IL6R* в группе контроля, в сравнении с группой больных неаллергической БА, с нашей точки зрения, свидетельствует о его протективной роли в отношении развития данной патологии.

Исследовано распределение частот генотипов и аллелей гена *IL6R* у больных с аллергической и неаллергической БА и лиц контрольной группы в зависимости от пола.

Частота носителей аллеля С *rs4129267* гена *IL6R* среди мужчин с неаллергической БА ($75,0 \pm 10,8\%$)

Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей *rs4129267* гена *IL6R* среди больных аллергической бронхиальной астмой и лиц контрольной группы

Table 2. Frequency distribution of *rs4129267* genotypes and alleles of *IL6R* gene among allergic asthma patients and control group

Полиморфизм гена <i>IL6R</i>	Аллергическая БА (n = 68)			Контрольная группа (n = 290)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
СС	37	54,4	6,0	134	46,2	2,9	> 0,05
СТ	26	38,2	5,9	124	42,8	2,9	
ТТ	5	7,4	3,2	32	11,0	1,8	
Итого	68	100,0		290	100,0		
Аллель С	100	73,5	3,8	392	67,6	1,9	> 0,05
Аллель Т	36	26,5	3,8	188	32,4	1,9	
Итого	136	100,0		580	100,0		
ОШ; 95%-ный ДИ	1,332; 0,876-2,025						

Таблица 3. Распределение частот генотипов и аллелей *rs4129267* гена *IL6R* среди больных неаллергической бронхиальной астмой и лиц контрольной группы

Table 3. Frequency distribution of *rs4129267* genotypes and alleles of *IL6R* gene among non-allergic asthma patients and control group

Полиморфизм гена <i>IL6R</i>	Неаллергическая БА (n = 32)			Контрольная группа (n = 290)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
СС	17	53,1	8,8	134	46,2	2,9	> 0,05
СТ	13	40,6	8,7	124	42,8	2,9	
ТТ	2	6,3	4,3	32	11,0	1,8	
Итого	32	100,0		290	100,0		
Аллель С	47	73,4	5,5	392	67,6	1,9	< 0,05
Аллель Т	17	26,6	5,5	188	32,4	1,9	
Итого	64	100,0		580	100,0		
ОШ; 95%-ный ДИ	1,918; 1,097-3,356						

была выше, чем в группе контроля ($68,3 \pm 3,1\%$), $p < 0,05$, а частота носителей аллеля Т была статистически значимо ниже среди мужчин с неаллергической БА ($25,0 \pm 10,8\%$) в сравнении с группой

контроля ($31,7 \pm 3,1\%$). Данные различия достигали уровня статистической значимости (табл. 4).

Частота носителей аллеля С *rs4129267* гена *IL6R* среди женщин с неаллергической БА ($72,9 \pm 6,4\%$)

Таблица 4. Частота встречаемости аллелей *rs4129267* гена *IL6R* среди мужчин и женщин с неаллергической бронхиальной астмой и контрольной группой

Table 4. Frequency of *rs4129267* alleles of gene *IL6R* among men and women suffering from non-allergic asthma and control group

Полиморфизм гена <i>IL6R</i>	Мужчины с НАБА ($n = 8$)			Контроль, мужчины ($n = 115$)			p
	абс.	%	$\pm m$	абс.	%	$\pm m$	
Аллель С	12	75,0	10,8	157	68,3	3,1	< 0,05
Аллель Т	4	25,0	10,8	73	31,7	3,1	
Итого	16	100,0		230	100,0		
ОШ; 95%-ный ДИ	7,904; 2,777-22,496						
Полиморфизм гена <i>IL6R</i>	Женщины с НАБА ($n = 8$)			Контроль, женщины ($n = 115$)			p
	абс.	%	$\pm m$	абс.	%	$\pm m$	
Аллель С	35	72,9	6,4	235	67,1	2,5	< 0,05
Аллель Т	13	27,1	6,4	115	32,9	2,5	
Итого	48	100,0		350	100,0		
ОШ; 95%-ный ДИ	2,560; 1,358-4,825						

была выше, чем в группе контроля ($67,1 \pm 2,5\%$), $p < 0,05$. А частота носителей аллеля Т была статистически значимо ниже среди женщин с неаллергической БА ($27,1 \pm 6,4\%$) в сравнении с группой контроля ($32,9 \pm 2,5\%$). Данные различия также достигали уровня статистической значимости (табл. 4).

Учитывая полученные данные, носительство аллеля С полиморфизма *rs4129267* гена *IL6R* можно рассматривать предиктором развития неаллергической БА как среди общего числа больных, так и среди мужчин и женщин. А носительство аллеля Т полиморфизма *rs4129267* гена *IL6R* носит протективный характер в отношении неаллергической БА вне зависимости от пола. Таким образом, в результате исследования выявлена ассоциация ОНП *rs4129267* гена *IL6R* с неаллергической БА. Полученные данные не противоречат результатам проведенных ранее исследований, свидетельствующих об участии гена *IL6R* в развитии БА. В нашей работе удалось подтвердить данные зарубежных исследований по гену *IL6R*.

Изучен полиморфизм *rs1051730* гена *CHRNA3* у 97 больных БА и 289 человек контрольной группы (табл. 5).

Результаты данного исследования не выявили различий в распределении генотипов и аллелей

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

При изучении распространения генотипов данного гена в зависимости от пола также не выявлено статистически значимых различий. Протективную и предикторную роль данного гена в отношении БА на примере выборки жителей г. Красноярск установить не удалось.

Выводы

1. Риск развития неаллергической БА возрастает при носительстве аллеля С *rs4129267* гена *IL6R* [ОШ = 1,918].
2. Не подтверждена ассоциация с БА ОНП *rs1051730* гена *CHRNA3*.

Таблица 5. Распределение частот генотипов и аллелей *rs1051730* гена *CHRNA3* среди больных бронхиальной астмой и лиц контрольной группы

Table 5. Frequency distribution of *rs1051730* genotypes and alleles of *CHRNA3* gene among asthma patients and control group

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

Продолжение табл. 5

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). Пересмотр 2011 г.: пер с англ. / под ред. А. Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2011. – С. 17.
2. Демко И. В., Данилова Л. И., Петрова М. М. Эпидемиология хронических заболеваний органов дыхания у жителей сельской местности юга Красноярского края. – Красноярск: Офисная планета, 2012. – 176 с.
3. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. Цитокины. – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.
4. Смирнова А. Ю., Гноевых В. В., Портнова Ю. А. Генетические аспекты мультифакторных бронхообструктивных заболеваний // Ульяновск. мед.-биол. журн. – 2014. – № 1. – С. 8-18.
5. Смит К., Калко С., Кантор Ч. Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК. – М.: Мир, 1990. – С. 58-94.
6. Смольникова М. В., Смирнова С. В., Тютинина О. С. Полиморфизм генов цитокинов при atopической бронхиальной астме // Сиб. мед. обозрение. – 2013. – № 2. – С. 3-9.
7. Федосеев Г. Б., Трофимов В. И., Шайлиева Л. О. и др. Многоликая бронхиальная астма – фенотипы и клинико-патогенетические варианты // Рос. аллерголог. журн. – 2012. – № 1. – С. 50-57.
8. Черкашина И. И., Никулина С. Ю., Шестовицкий В. А. и др. Особенности полиморфизма гена хемокинового рецептора CCR2 у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких // Сиб. мед. обозрение. – 2013. – № 3. – С. 17-21.
9. Bartolomei-Diaz J. A., Amill-Rosario A., Claudio L. et al. Asthma mortality in Puerto Rico: 1980-2007 // J. Asthma. – 2011. – Vol. 48, № 2. – P. 202-209.
10. Bottema R. W., Kerkhof M., Reijmerink N. E. et al. Gene-gene interaction in regulatory T-cell function in atopandasthma development in childhood // J. Allergy Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 126, № 2. – P. 338-346.
11. Bunyavanich S., Schadt E. E. Systems biology of asthma and allergic diseases: a multiscale approach // J. Allergy Clin. Immunol. – 2015. – Vol. 135, № 1. – P. 31-42.
12. Duru S., Kurt E. B. Asthma, environment and epigenetic // Tuberk. Toraks. – 2014. – Vol. 62, № 2. – P. 165-169.
13. Ferreira M. A., Matheson M. C., Duffy D. L. et al. Identification of IL6Rand chromosome 11q13.5 as risk loci for asthma // Lancet. – 2011. – Vol. 378, № 9795. – P. 1006-1014.
14. Hawkins G. A., Robinson M. B., Hastie A. T. et al. The IL6R variation Asp(358) Ala is a potential modifier of lung function in subjects with asthma // J. Allergy Clin. Immunol. – 2012. – Vol. 130, № 2. – P. 510-515.
15. Holloway J. W., Arshad S. H., Holgate S. T. Using genetics to predict the natural history of asthma? // J. Allergy Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 126, № 2. – P. 200-209.
16. Kaur-Knudsen D., Nordestgaard B. G., Bojesen S. E. CHRNA3 genotype, nicotine dependence, lung function and disease in the general population // Eur. Respir. J. – 2012. – Vol. 40, № 6. – P. 1538-1544.
17. Li X., Hawkins G. A., Ampleford E. J. et al. Genome-wide association study identifies TH1 pathway genes associated with lung function in asthmatic patients // J. Allergy Clin. Immunol. – 2013. – Vol. 132, № 2. – P. 313-320.e15.
18. Mathias R. A. Introduction to genetics and genomics in asthma: genetics of asthma // Adv. Exp. Med. Biol. – 2014. – Vol. 795. – P. 125-155.

REFERENCES

1. Globalnaya strategiya lecheniya i profilaktiki bronkhialnoy astmy (GINA) [Global strategy for treatment and prevention of asthma]. Revision as of 2011, ed. by A.G. Chuchalin, Moscow, Atmoshera Publ., 2011, pp. 17.
2. Demko I.V., Danilova L.I., Petrova M.M. Epidemiologiya khronicheskikh zabolevaniy organov dykhaniya u zhiteley selskoy mestnosti yuga Krasnoyarskogo kraya. [Epidemiology of chronic respiratory diseases in rural citizens in the southern regions of Krasnoyarsky Krai]. Krasnoyarsk, Ofisnaya Planeta Publ., 2012, 176 p.
3. Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. Tsitokiny. [Cytokines]. St. Petersburg, Foliant Publ., 2008, 552 p.
4. Smirnova A.Yu., Gnoevykh V.V., Portnova Yu.A. Genetic aspects of multi-factorial bronchial obstructive diseases. Ulyanovsk. Med.-Biol. Journ., 2014, no. 1, pp. 8-18. (In Russ.)
5. Smith C., Calco C., Cantor C. Puls-elektroforez i metody raboty s bolshimi molekulami DNK. (Russ. Ed.: Smith C., Calco C., Cantor C. PULSED-FIELD GEL ELECTROPHORESIS OF VERY LARGE DNA MOLECULES.) Moscow, Mir Publ., 1990, pp. 58-94.
6. Smolnikova M.V., Smirnova S.V., Tyutina O.S. Polymorphism of cytokine genes in allergic asthma. Sib. Med. Obozreniye, 2013, no. 2, pp. 3-9. (In Russ.)
7. Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Shaylieva L.O. et al. Multifaced asthma - phenotypes and clinical pathogenic variants. Ros. Allergogol. Journ., 2012, no. 1, pp. 50-57. (In Russ.)
8. Cherkashina I.I., Nikulina S.Yu., Shestovitskiy V.A. et al. Specific polymorphism of CCR2 chemokine receptor gene in those suffering from asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Sib. Med. Obozreniye, 2013, no. 3, pp. 17-21. (In Russ.)
9. Bartolomei-Diaz J.A., Amill-Rosario A., Claudio L. et al. Asthma mortality in Puerto Rico: 1980-2007. J. Asthma, 2011, vol. 48, no. 2, pp. 202-209.
10. Bottema R.W., Kerkhof M., Reijmerink N.E. et al. Gene-gene interaction in regulatory T-cell function in atopandasthma development in childhood. J. Allergy Clin. Immunol., 2010, vol. 126, no. 2, pp. 338-346.
11. Bunyavanich S., Schadt E.E. Systems biology of asthma and allergic diseases: a multiscale approach. J. Allergy Clin. Immunol., 2015, vol. 135, no. 1, pp. 31-42.
12. Duru S., Kurt E.B. Asthma, environment and epigenetic. Tuberk. Toraks., 2014, vol. 62, no. 2, pp. 165-169.
13. Ferreira M.A., Matheson M.C., Duffy D.L. et al. Identification of IL6Rand chromosome 11q13.5 as risk loci for asthma. Lancet, 2011, vol. 378, no. 9795, pp. 1006-1014.
14. Hawkins G.A., Robinson M.B., Hastie A.T. et al. The IL6R variation Asp(358) Ala is a potential modifier of lung function in subjects with asthma. J. Allergy Clin. Immunol., 2012, vol. 130, no. 2, pp. 510-515.
15. Holloway J.W., Arshad S.H., Holgate S.T. Using genetics to predict the natural history of asthma? J. Allergy Clin. Immunol., 2010, vol. 126, no. 2, pp. 200-209.
16. Kaur-Knudsen D., Nordestgaard B.G., Bojesen S.E. CHRNA3 genotype, nicotine dependence, lung function and disease in the general population. Eur. Respir. J., 2012, vol. 40, no. 6, pp. 1538-1544.
17. Li X., Hawkins G.A., Ampleford E.J. et al. Genome-wide association study identifies TH1 pathway genes associated with lung function in asthmatic patients. J. Allergy Clin. Immunol., 2013, vol. 132, no. 2, pp. 313-320.e15.
18. Mathias R.A. Introduction to genetics and genomics in asthma: genetics of asthma. Adv. Exp. Med. Biol., 2014, vol. 795, pp. 125-155.

19. Padrón-Morales J, García-Solaesa V, Isidoro-García M. et al. Implications of cytokine genes in allergic asthma // *Allergol. Immunopathol. (Madr)*. – 2014. – Vol. 42, № 6. – P. 603-608.
20. Revez J.A., Bain L., Powell J.E. et al. A new regulatory variant in the interleukin-6 receptor gene associates with asthma risk // *Genes Immun.* – 2013. – Vol. 14, № 7. – P. 441-446.
21. Taga T., Hibi M., Hirata Y. et al. Interleukin-6 triggers the association of its receptor with a possible signal transducer, gp130 // *Cell.* – 1989. – Vol. 58, № 3. – P. 573-581.
22. Wilk J.B., Shrine N.R., Loehr L.R. et al. Genome-wide association studies identify CHRNA5/3 and HTR4 in the development of airflow obstruction // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 186, № 7. – P. 622-632.
19. Padrón-Morales J, García-Solaesa V, Isidoro-García M. et al. Implications of cytokine genes in allergic asthma. *Allergol. Immunopathol. (Madr)*, 2014, vol. 42, no. 6, pp. 603-608.
20. Revez J.A., Bain L., Powell J.E. et al. A new regulatory variant in the interleukin-6 receptor gene associates with asthma risk. *Genes Immun.*, 2013, vol. 14, no. 7, pp. 441-446.
21. Taga T., Hibi M., Hirata Y. et al. Interleukin-6 triggers the association of its receptor with a possible signal transducer, gp130. *Cell*, 1989, vol. 58, no. 3, pp. 573-581.
22. Wilk J.B., Shrine N.R., Loehr L.R. et al. Genome-wide association studies identify CHRNA5/3 and HTR4 in the development of airflow obstruction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2012, vol. 186, no. 7, pp. 622-632.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1.
Тел.: 8 (391) 220-09-14.

Черкашина Ирина Ивановна

доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней № 1.

E-mail: cherkashina@list.ru

Никulina Светлана Юрьевна

доктор медицинских наук, профессор, проректор по учебной работе.

E-mail: nikulina@mail.ru

Аверьянов Анатолий Борисович

клинический ординатор кафедры внутренних болезней № 1.

E-mail: Averyanov_a007@mail.ru

Разводовская Анастасия Владимировна

КГБУЗ «Красноярская межрайонная

клиническая больница № 4»,

врач-терапевт.

660094, г. Красноярск, ул. Кутузова, д. 71.

Тел.: 8 (391) 218-09-89.

E-mail: asenochek@bk.ru

Максимов Владимир Николаевич

ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины»,

доктор медицинских наук, старший научный сотрудник.

630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1.

Тел.: 8 (383) 264-25-16.

E-mail: medik11@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022.
Phone: +7 (391) 220-09-14.

Irina I. Cherkashina

Doctor of Medical Sciences, Professor of General Medicine Department no. 1.

E-mail: cherkashina@list.ru

Svetlana Yu. Nikulina

Doctor of Medical Sciences, Professor, Vice Principal on Training Activities.

E-mail: nikulina@mail.ru

Anatoly B. Averyanov

Resident of General Medicine Department no. 1.

E-mail: Averyanov_a007@mail.ru

Anastasiya V. Razvodovskaya

Krasnoyarsk Inter-Regional

Clinical Hospital no. 4,

General Practitioner.

71, Kutuzov St., Krasnoyarsk, 660094.

Phone: +7 (391) 218-09-89.

E-mail: asenochek@bk.ru

Vladimir N. Maksimov

Research Institute of Therapy and Preventive Medicine,

Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher.

175/1, Borisa Bogatkova St., Novosibirsk, 630089

Phone: +7 (383) 264-25-16.

E-mail: medik11@mail.ru

Поступила 10.05.2016

Submitted as of 10.05.2016