

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА *IL13* В РАЗВИТИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Терещенко С.Ю.¹, Смольникова М.В.¹, Каспаров Э.В.¹,
Шахтшнейдер Е.В.², Малинчик М.А.¹, Коноплева О.С.^{1,3},
Смирнова С.В.¹

¹ Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр „Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук“, г. Красноярск, Россия

² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФИЦ «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук, г. Красноярск, Россия

³ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск, Россия

Резюме. Бронхиальная астма – многофакторное заболевание, на его развитие влияют как факторы окружающей среды, так и генетическая предрасположенность человека. Получен ряд ассоциативных связей полиморфизма генов цитокинов, продуцируемых разными видами клеток иммунной системы, с развитием бронхиальной астмы. Интерлейкин-13 участвует в аллергическом воспалении, повышении гиперчувствительности бронхов, уровня эозинофилов и продукции IgE В-клетками, что делает перспективным изучение полиморфизмов *IL13* при бронхиальной астме в зависимости от характера развития заболевания. В работе проведено исследование возможной ассоциации между астмой и полиморфизмом *IL13* rs1800925 у детей европеоидного происхождения Восточной Сибири. Обследовано 4 группы больных астмой (средний возраст 12,8±1,2 лет): с контролируемым (n = 95) и неконтролируемым течением (n = 107), с тяжелой (n = 71) и среднетяжелой степенью тяжести (n = 131) заболевания. Контрольную группу составили практически здоровые индивиды: дети (n = 33) и взрослые (n = 102). Выделение ДНК проводилось сорбентным методом, генотипирование осуществлялось при помощи метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием специфических олигонуклеотидных праймеров и флуоресцентно-меченых зондов (TagMan). Сравнение частот аллелей и генотипов проводили с помощью online-калькулятора, теста χ-квадрат. Отношение шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ) проводилось для связи генетических маркеров с фенотипами патологии. Показано, что генотип СТ *IL13* rs1800925 ассоциирован с бронхиальной астмой среднетяжелой степени и астмой с неконтролируемым течением заболевания, а генотип ТТ ассоциирован с астмой тяжелой степени тяжести. Таким образом, функциональный полиморфизм *IL13* rs1800925 (аллельный вариант Т* ассоциирован с повышенной экспрессией IL-13) ассоциирован с астмой у детей. Полученные нами данные согласуются с результатами других авторов. Так, Liu Z. и соавт. выявили ассоциацию между rs1800925 *IL13* и риском развития астмы у детей, так как генотипы СТ и ТТ встречались чаще в группе больных. Radhakrishnan A. и соавт., исследовав

Адрес для переписки:

Смольникова Марина Викторовна
Научно-исследовательский институт медицинских
проблем Севера
660022, Россия, г. Красноярск,
ул. Партизана Железняка, 3г.
Тел./факс: 8 (391) 228-06-81.
E-mail: smarinv@yandex.ru

Address for correspondence:

Smolnikova Marina V.
Research Institute of Medical Problems of the North
660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, Partizan
Zheleznyak str., 3g.
Phone/fax: 7 (391) 228-06-81.
E-mail: smarinv@yandex.ru

Образец цитирования:

С.Ю. Терещенко, М.В. Смольникова, Э.В. Каспаров,
Е.В. Шахтшнейдер, М.А. Малинчик, О.С. Коноплева,
С.В. Смирнова «Роль генетического полиморфизма
IL13 в развитии бронхиальной астмы у детей»
// Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 5.
С. 907-914.
doi: 10.15789/1563-0625-ROI-1986
© Терещенко С.Ю. и соавт., 2020

For citation:

S. Yu. Tereshchenko, M. V. Smolnikova, E. V. Kasparov,
E. V. Shakhshneider, M. A. Malinchik, O. S. Konopleva,
S. V. Smirnova "Role of *IL13* gene polymorphism in
development of bronchial asthma in children", *Medical
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2020,
Vol. 22, no. 5, pp. 907-914.
doi: 10.15789/1563-0625-ROI-1986
DOI: 10.15789/1563-0625-ROI-1986

rs1800925 *IL13* у взрослого населения Малайзии, выяснили, что частота аллеля T* в группе больных значительно превышает частоту этого аллеля в контрольной группе. Таким образом, результаты нашего исследования показали, что полиморфизм *IL13* rs1800925 ассоциирован с бронхиальной астмой у детей, а также уровнем ее контроля и степени тяжести заболевания.

Ключевые слова: бронхиальная астма, *IL13*, контроль заболевания, полиморфизм, степень тяжести заболевания, цитокины

ROLE OF *IL13* GENE POLYMORPHISM IN DEVELOPMENT OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

Tereshchenko S.Yu.^a, Smolnikova M.V.^a, Kasparov E.V.^a,
Shakhtshneider E.V.^b, Malinchik M.A.^a, Konopleva O.S.^{a,c},
Smirnova S.V.^a

^a Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Scientific Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

^b Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

^c Krasnoyarsk State V. Voyno-Yasenetsky Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

Abstract. Bronchial asthma is a multifactorial disease, with both environmental factors and genetic predisposal affecting its development. A number of gene associations have been obtained between polymorphisms of cytokine genes produced by different types of immune cells and asthma development. Interleukin-13 is involved in allergic inflammation, increased bronchial hypersensitivity, regulation of eosinophil levels and IgE production by B cells, thus making it promising for studying *IL13* gene polymorphisms in bronchial asthma coupled to development of the disease. The aim of this study was to investigate possible association between asthma and *IL13* rs1800925 polymorphism in the children of Caucasian origin in Eastern Siberia. Four groups of patients with asthma were examined (mean age 12.8±1.2 years): with a controlled (n = 95) and uncontrolled course (n = 107), with severe (n = 71) and moderate severity (n = 131) diseases. The control group consisted of healthy individuals: children (n = 33) and adults (n = 102). DNA was isolated with sorbent method; genotyping was carried out using RT-PCR using specific oligonucleotide primers and fluorescent TaqMan probes. The allele and genotype frequencies were compared by the χ -square test using an online calculator. The odds ratio (OR) with a 95% confidence interval (CI) was performed to link genetic markers with pathological phenotypes. The CT *IL13* rs1800925 genotype was shown to be associated with moderate asthma and cases of uncontrollable clinical course, whereas the TT genotype was associated with severe asthma. Thus, rs1800925 polymorphism of *IL13* gene (the T* variant is known to be associated with increased IL-13 expression) may be associated with bronchial asthma in children. Our data are consistent with results of other authors. E.g., Liu Z. et al. revealed an association between rs1800925 *IL13* and the risk of developing asthma in children, with CT and TT genotypes being more common in the patient group. Radhakrishnan A. et al., was studied rs1800925 *IL13* in adult population of Malaysia and found that the T* allele frequency in the group of patients significantly exceeds the frequency of this allele in the control group. Thus, the results of our study showed that *IL13* rs1800925 polymorphism is associated with bronchial asthma in children, especially, with level of its control and severity of the disease.

Keywords: bronchial asthma, *IL13*, polymorphism, disease control, degree of severity, cytokines

Введение

Бронхиальная астма — хроническое воспалительное заболевание респираторного тракта, характеризующееся воспалением слизистой оболочки дыхательных путей, гиперпродукцией слизи, а также одышкой, хрипами и ремоделированием дыхательных путей [11]. Это одно из наиболее распространенных респираторных заболеваний. По данным Всемирной организации

здравоохранения, в настоящее время во всем мире от астмы страдают 235–330 миллионов человек, и примерно от 250 000 до 345 000 человек ежегодно умирают. Распространенность заболевания среди взрослого населения колеблется от 2,2 до 5–7%, а в детской популяции этот показатель составляет около 10% [2]. Бронхиальная астма является глобальной медико-социальной проблемой, которая нуждается в дальнейшем изучении механизмов

формирования ее тяжелых форм, а также поиска методов для контролирования течения заболевания.

Бронхиальная астма является многофакторным заболеванием, поскольку его развитию способствуют как факторы окружающей среды, так и генетическая предрасположенность человека [3, 11]. На март 2020 года, согласно системе Phenopedia (<https://phgkb.cdc.gov/PHGKB/startPagePhenoPedia.action>), в отношении бронхиальной астмы исследовано более 1400 генов, в том числе цитокинов и их рецепторов. Получен ряд ассоциативных связей полиморфизма генов цитокинов, продуцируемых различными иммунокомпетентными клетками с развитием бронхиальной астмы [6].

Интерлейкин 13 (IL-13) является центральным медиатором, участвующим в патогенезе бронхиальной астмы. Это белок, имеющий массу 13 кДа, его конформация представляет собой 4 альфа-спиральных пучка [13]. Рецептор IL-13 имеет в своем составе несколько субъединиц: IL4R α и субъединицу IL13R α 1 с низкой аффинностью, либо же субъединицу IL13R α 2 с высокой аффинностью. Продуцентами IL-13 являются множество клеток, к ним относятся тучные клетки, базофилы, эозинофилы, Th2 CD4⁺, Th1 CD4⁺, CD8⁺ клетки [13, 14]. Важнейшими функциями IL-13 являются увеличение дифференцировки бокаловидных клеток, активация фибробластов, повышение гиперчувствительности бронхов и продукция IgE B-клетками. Таким образом, были выявлены потенциальные биомаркеры активности IL-13, которые включают повышение уровней эозинофилов крови и мокроты, общего сывороточного IgE, белков, полученных из эпителия бронхов и выдыхаемого оксида азота [4]. В тканях бронхов у больных бронхиальной астмой происходит увеличение количества клеток, экспрессирующих мРНК IL-13, а гиперэкспрессия IL-13 в легких сопровождается развитием аллергического воспаления, гиперсекрецией слизи и гиперреактивностью дыхательных путей, субэпителиальным фиброзом и продукцией эотаксина [15]. В настоящее время в терапии бронхиальной астмы используется анти-IL-13 (коммерческое название «Лебрикизумаб»), представляющий из себя моноклональные антитела, блокирующие активность IL-13. При применении Лебрикизумаба у пациентов наблюдается значительное улучшение объема фиксированного выдоха за первую секунду маневра (ОФВ1) [4]. Таким образом, было установлено, что лечение Лебрикизумабом способствует улучшению функций легких.

Ген *IL13* располагается на хромосоме 5q31, состоит из 4589 пар нуклеотидов и содержит 6 экзо-

нов и 5 интронов. Этот ген, а также гены *IL3*, *IL4*, *IL5* и *CSF2* образуют кластер генов цитокинов на хромосоме 5q (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3596>). К тому же, ген *IL13* довольно тесно связан с геном *IL4*, а IL-13 имеет с IL-4 схожесть в аминокислотной последовательности до 30%. Помимо этого, оба этих интерлейкина способны вызывать одинаковые биологические ответы, поскольку они содержат общий компонент рецептора – IL4R α [14].

Ранее была изучена ассоциация бронхиальной астмы с некоторыми однонуклеотидными полиморфизмами гена *IL13*: rs1881457 (промоторный регион), rs1800925 (промоторный регион), rs2066960 (интрон 1), rs1295686 (интрон 3), rs20541 (экзон 4). Но особый интерес представляет изучение полиморфизма rs1800925 в связи с его локализацией в промоторной области гена *IL13*, а также выявленной ассоциации между этим однонуклеотидным полиморфизмом (ОНП) с бронхиальной астмой как у взрослого, так и детского населения [5, 7]. Однонуклеотидные замены в промоторном регионе гена могут модифицировать связывание фактора транскрипции и тем самым влиять на скорость транскрипции и экспрессию белка. У носителей гомозиготного варианта по минорному аллелю этого полиморфизма наблюдается ассоциация с повышенной продукцией IL-13, гиперреактивностью дыхательных путей и положительной реакцией кожного теста на аллерген, а гетерозиготы и гомозиготы по минорному аллелю связаны с повышенной концентрацией IgE. При одновременном носительстве у пациентов нескольких минорных аллелей ОНП в гене *IL13*, например, сочетания минорных аллелей rs20541 и rs1800925, может наблюдаться синергический эффект, в результате чего возникает гиперэкспрессия IL-13 в Th2 CD4⁺ клетках и его сверхактивность [3, 5].

Изучение полиморфизма *IL13*, в контексте участия в патогенезе БА с позиции контроля над заболеванием, представляется перспективным, так как IL-13 является одним из ключевых регуляторов иммунного ответа при аллергическом воспалении.

Цель настоящего исследования направлена на оценку ассоциации между полиморфизмом rs1800925 гена *IL13* и бронхиальной астмой с различным уровнем контроля и степенью тяжести заболевания у детей европеоидного происхождения Восточной Сибири.

Материалы и методы

Группу обследуемых составили дети, страдающие бронхиальной астмой (n = 202, средний возраст 12,8 \pm 1,2 лет) и практически здоровые дети и взрослые (n = 135) г. Красноярск. В контроль-

ную группу вошли дети ($n = 33$, средний возраст $13,6 \pm 2,5$ лет) и взрослые с отсутствием БА и аллергии в анамнезе ($n = 102$, средний возраст $38,3 \pm 5,4$ года). Был проведен сравнительный анализ частоты аллелей в контрольных группах разного возраста, статистически значимых отличий выявлено не было, что позволило объединить лица разного возраста в одну контрольную группу (см. табл. 1). Все больные дети были расформированы по группам: тяжелая/среднетяжелая БА с неконтролируемым течением заболевания (НБА, $n = 107$) и среднетяжелая БА с контролируемым течением заболевания (КБА, $n = 95$). Все участники или их родители дали письменное информированное согласие на проведение исследования. Протокол обследования больных и практически здоровых людей отвечал этическим нормам и был разрешен комитетом биомедицинской этики НИИ МПС (Протокол № 12 от 10.12.2013). Диагноз, степень тяжести и уровень контроля над течением заболевания установлен в соответствии с рекомендациями рабочей группы GINA (Global Initiative for Asthma, updated, 2018). Был использован тест по контролю над астмой (ACTm).

Все обследованные больные соответствовали общим критериям включения в исследование: диагноз «БА», тяжелое/среднетяжелое течение, отсутствие ОРВИ и других острых заболеваний на момент обследования, европеоидное происхождение (3 поколения). Критерии включения в группу контроля: практически здоровые индивиды, отрицательный аллергологический анамнез, уровень общего IgE < 100 МЕ/мл, европеоидное происхождение (3 поколения).

Материалом исследования послужила ДНК, выделенная из периферической крови с использованием набора DIAtom DNAPrep100 (ООО «Лаборатория Изоген», Россия). Генотипирование *IL13* (rs1800925) осуществлено при помощи метода ПЦР в режиме реального времени с использованием специфических олигонуклеотидных праймеров и флуоресцентно-меченых зон-

дов (TagMan) (ООО «ДНК-синтез», Россия) по протоколу производителя.

Частота встречаемости качественных признаков выражена в абсолютных и относительных значениях. Статистически значимыми считались различия на уровне значимости $p < 0,05$. Сравнение частоты аллелей и генотипов между группами проводили с помощью online-калькулятора, теста χ^2 -квадрат (http://gen-exp.ru/calculator_or.php). Отношение шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ) проводилось для ассоциации генетических маркеров с фенотипами патологии.

Результаты и обсуждение

Однонуклеотидные полиморфизмы в генах цитокинов ассоциированы с уровнем их концентрации в сыворотке крови, а это в свою очередь коррелирует с формированием контролируемого или неконтролируемого течения бронхиальной астмы, а также со степенью тяжести заболевания. Исходя из особенностей развития бронхиальной астмы у детей, важными для исследований являются гены, ответственные за гипериндукцию синтеза IgE, поскольку он является основным маркером атопии. Центральную роль в аллергическом воспалении играет IL-13, секретируемый Th2-лимфоцитами. Ключевыми свойствами IL-13 являются синтез В-лимфоцитами IgE, индукция бронхиальной гиперреактивности и гиперсекреции слизи, активация эозинофилов и привлечение их в очаг воспаления.

В данном исследовании изучена частота генотипов и аллелей rs1800925 гена *IL13* в сформированных клинических группах больных и в контрольной группе.

Полученная в ходе исследования частота аллелей rs1800925 гена *IL13* в контрольной группе соответствует распределению в европеоидных популяциях: частота аллеля С* – 75%, аллеля Т* – 25% (согласно ресурсу <http://www.ensembl.org>). Сравнение частоты аллелей и генотипов проведено между группой контроля, общей группой больных БА, группами, выделенными с уче-

ТАБЛИЦА 1. ЧАСТОТА ГЕНОТИПОВ *IL13* (rs1800925) В РАЗНОВОЗРАСТНОЙ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ, %

TABLE 1. FREQUENCIES OF GENOTYPES OF THE *IL13* (rs1800925) IN DIFFERENT AGES CONTROL GROUP, %

Генотип Genotypes	Группы Groups		ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)	p
	Дети – контроль Children, control (n = 33)	Взрослые – контроль Adults, control (n = 102)		
CC	45,5	60,8	1,45 (0,78-2,69)	p = 0,24
CT	48,5	32,4		
TT	6,0	6,8		

ТАБЛИЦА 2. ЧАСТОТА ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ *IL13* (rs1800925) У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ КОНТРОЛЯ И СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ, %

TABLE 2. FREQUENCIES OF GENOTYPES AND ALLELES OF THE *IL13* (rs1800925) IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA WITH DIFFERENT LEVELS OF CONTROL AND SEVERITY OF DISEASE, %

	Группы Groups						ОШ (95 % ДИ) OR (95% CI)	p
	БА (1) BA (1) n = 202	НБА (2) Uncontrolled BA (2) n = 107	КБА (3) Controlled BA (3) n = 95	Тяжелая БА (4) Severe BA (4) n = 71	Среднетяжелая БА (5) Moderate BA (5) n = 131	Контроль (6) Control (6) n = 135		
Генотипы Genotypes								
СС	44,6	42,1	47,4	45,1	43,5	57,0	1,60 = 1,53 (1,08-2,15) 2,6 = 1,7 (1,15-2,52) 3,60 = 1,37 (0,90-2,06) 4,60 = 1,65 (1,06-2,56) 5,60 = 1,51 (1,03-2,19)	p _{1,6} = 0,02 p _{2,6} = 0,008 p _{3,6} = 0,14 p _{4,6} = 0,027 p _{5,6} = 0,033
СТ	43,6	43,9	43,2	39,4	46,6	36,3		
ТТ	11,8	14,0	9,4	15,5	9,9	6,7		
Аллели Alleles								
С	66,4	64,1	68,9	64,8	66,8	75,2		
Т	33,6	35,9	31,1	35,2	33,2	24,8		

том степени контроля над заболеванием (КБА и НБА) и между группами, выделенными с учетом степени тяжести заболевания (см. табл. 2).

При сравнении частоты генотипов rs1800925 нами было показано статистически значимое отличие частоты генотипов между больными БА и контрольной группой. Генотипы с аллелем Т* встречаются чаще у больных по отношению к контролю (ОШ 1,53 (1,08-2,15)), что может говорить о том, что генотипы СТ и ТТ являются факторами риска развития БА. Сравнительный анализ частоты генотипов между группами КБА и группой контроля не показал статистически значимых отличий, несмотря на то что в группе с контролируемым течением заболевания частота генотипов с минорным аллелем выше по сравнению с контролем. При сравнении частоты генотипов между больными НБА со среднетяжелой степенью (n = 44) и НБА с тяжелой степенью заболевания (n = 64) не выявлено статистически значимых отличий.

Частота генотипа СТ у больных неконтролируемой формой и среднетяжелой степенью тяжести БА статистически значимо выше, чем в контрольной группе (46,93 и 46,6% против 36,3%, p = 0,008, p = 0,033 соответственно). Можно предположить, что этот генотип ассоциирован с БА среднетяжелой степени и БА с неконтролиру-

емым течением заболевания. Мы также получили статистически значимые отличия при сравнении частоты генотипа ТТ между группой контроля и группой с тяжелой степенью тяжести БА. Так, в группе с тяжелой степенью тяжести БА значительно чаще встречается гомозиготный генотип ТТ (15,49% против 6,7%, p = 0,027). Следовательно, этот генотип ассоциирован с прогрессированием патологии – развития бронхиальной астмы тяжелой степени тяжести.

В целом наши результаты соответствуют результатам предыдущих исследований об ассоциации бронхиальной астмы с полиморфизмом rs1800925 гена *IL13*. По данным Zhigang L. и соавт., была выявлена ассоциация между полиморфизмом rs1800925 *IL13* и риском развития астмы у детей, поскольку генотипы СТ и ТТ по сравнению с генотипом СС, а также повышенный уровень экспрессии IL-13 в сыворотке крови, встречались чаще в группе больных. При дальнейшей стратификации исследования по этнической принадлежности, показан повышенный риск развития БА у европеоидов по сравнению с монголоидами [8]. Radhakrishnan и соавт. изучали влияние полиморфизма rs1800925 на риск развития БА у взрослого населения Малайзии. Оказалось, что процент минорного аллеля Т* в группе больных превышает процент того же аллеля в

контроле, к тому же у пациентов с БА, гомозиготных по минорному аллелю или носителей гетерозиготного генотипа, наблюдался повышенный уровень сывороточного IL-13 по сравнению с теми же генотипами в контроле [12].

Эти и другие исследования подтверждают тот факт, что аллель T* полиморфизма rs1800925 является аллелем, ассоциированным с риском развития бронхиальной астмы у детей и взрослых в различных популяциях мира.

В развитии БА было отмечено участие и других полиморфизмов *IL13*. Так, например, Mei и соавт. провели мета-анализ, который показал ассоциацию rs20541 и риска развития БА. Результаты данного исследования показали, что данный полиморфизм в значительной степени ассоциирован с риском развития БА, у взрослых и детей с atopическим статусом в различных этнических группах Азии [10]. Проведенное Moffatt и соавт. в 2010 году исследование полногеномного поиска ассоциаций (GWAS), выявило, что полиморфизм *IL13* rs1295686 связан с риском развития астмы и общей концентрацией IgE в сыворотке крови [11]. В частности Maier и соавт. указали, что аллель T* был ассоциирован с более высоким уровнем IgE, чем аллель C*. Эти результаты указывают на критическую роль полиморфизма *IL13* rs1295686 в регуляции уровня IgE [9]. Поскольку IgE-зависимые механизмы играют важную роль в развитии и поддержании аллергического воспаления дыхательных путей при БА, вероятно, что этот полиморфизм, влияющий на уровень IgE, может влиять и на восприимчивость к БА.

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод о том, что ген *IL13* содержит функциональные полиморфизмы, способные влиять на его экспрессию, тем самым влияя на предрасположенность к многофакторным заболеваниям. Поэтому в многочисленных исследованиях изучалась возможная роль полиморфизмов гена *IL13* относительно риска развития бронхиальной астмы [11, 15]. Ранее нами была установлена ассоциация полиморфизмов генов *IL2*, *IL4*, *IL17F*, *TNFA* с контролируемым и неконтролируемым течением БА [1]. Изучение функциональной значимости однонуклеотидного полиморфизма *IL13* rs1800925 показывает его ассоциацию с риском развития бронхиальной астмы, степени тяжести и контроля над заболеванием у детей.

Бронхиальная астма является классическим примером мультифакториального заболевания. Это подразумевает то, что она развивается под воздействием разнообразных факторов окружающей среды при наличии генетической предрасположенности человека.

Гены, играющие важную роль в развитии бронхиальной астмы, разделяют на несколько групп: гены атопии или гуморального иммунного ответа (*IL4*, *IL5*, *IL13*, *IL3*); гены рецепторных молекул (*IL4Rα*, *ADRβ2*); гены-модификаторы (*GSTM1*, *GSTT1*, *NAT2*); гены факторов транскрипции (*STAT6*, *JAK1*, *JAK2*); гены, связанные с воспалением (*IL18*, *TNFα*); гены-эффекторы (*IL17*); гены, связанные с ремоделированием дыхательных путей (*ADAM33*, *DENND1B*); гены, связанные с чувствительностью к факторам окружающей среды (*GSMB*, *NOS3*).

В настоящем исследовании мы показали распределение частоты генотипов и аллелей полиморфизма *IL13* rs1800925 у больных БА детей г. Красноярск. Полиморфизм rs1800925 расположен в промоторной зоне гена *IL13*, а минорный аллель T* ассоциирован с уровнем экспрессии IL-13, а также с повышенным количеством IgE в сыворотке крови. Частота аллелей изученного полиморфизма совпадает с частотой в других европеоидных популяциях мира. В ходе исследования было установлено, что у больных БА частота генотипов полиморфизма rs1800925 соответствует частоте генотипов у больных БА в европейских популяциях и имеет статистически значимые отличия от группы контроля. Показано, что генотип СТ ассоциирован с БА среднетяжелой степени и БА с неконтролируемым течением заболевания. Также установлено, что у детей, больных тяжелой БА, гомозиготный генотип ТТ встречается значительно чаще, чем у практически здоровых, и может быть ассоциирован с риском развития бронхиальной астмы тяжелой степени.

Таким образом, полученные данные подтверждают тот факт, что цитокины, продуцируемые различными иммунокомпетентными клетками, играют важнейшую роль в патогенезе бронхиальной астмы, а некоторые однонуклеотидные варианты гена *IL13* ассоциированы с риском развития, течения и прогрессирования патологии.

Список литературы / References

1. Смольникова М.В., Фрейдin М.Б., Смирнова С.В. Гены цитокинов как генетические маркеры atopической бронхиальной астмы с контролируемым и неконтролируемым течением // Медицинская иммунология, 2017. Т. 5, № 19. С. 597-604. [Smolnikova M.V., Freidin M.B., Smirnova S.V. Cytokine genes as genetic markers of atopical bronchial asthma with a controlled and uncontrolled course. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2017, Vol. 5, no. 19, pp. 597-604. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2017-5-605-614.

2. Черняк Б.А., Воржева И.И. Агонисты beta2-адренергических рецепторов в терапии бронхиальной астмы: вопросы эффективности и безопасности // Consilium Medicum, 2006. Т. 8, № 10. С. 66-72. [Chernyak B.A., Vorzheva I.I. Agonists of beta2-adrenergic receptors in the treatment of bronchial asthma: issues of efficacy and safety. *Consilium Medicum*, 2006, Vol. 8, no. 10, pp. 66-72. (In Russ.)]
3. Beghe B., Hall I.P., Parker S.G., Moffatt M.F., Wardlaw A., Connolly M.J., Fabbri L.M., Ruse C., Sayers I. Polymorphisms in IL13 pathway genes in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Allergy*, 2010, Vol. 65, no. 4, pp. 474-481.
4. Corren J. Role of interleukin-13 in asthma. *Curr. Allergy Asthma Rep.*, 2013, Vol. 13, no. 5, pp. 415-420.
5. Cui L., Jia J., Ma C.F., Li S.Y., Wang Y.P., Guo X.M., Li Q., Yu H.B., Liu W.H., Gao L.B. IL-13 polymorphisms contribute to the risk of asthma: a meta-analysis. *Clin. Biochem.*, 2012, Vol. 45, no. 4-5, pp. 285-288.
6. Georas S.N., Gue J., Fanis U.D., Casolaro V. T-helper cell type-2 regulation in allergic disease. *Eur. Respir. J.*, 2005, Vol. 26, no. 6, pp. 933-947.
7. Hunninghake G.M., Soto-Quiros M.E., Avila L., Su J., Murphy A., Demeo D.L., Ly N.P., Liang C., Sylvia J.S., Klanderman B.J., Lange C., Raby B.A., Silverman E.K., Celedon J.C. Polymorphisms in IL13, total IgE, eosinophilia, and asthma exacerbations in childhood. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2007, Vol. 120, no. 1, pp. 84-90.
8. Liu Z., Li P., Wang J., Fan Q., Yan P., Zhang X., Han B. A meta-analysis of IL-13 polymorphisms and pediatric asthma risk. *Med. Sci. Monit.*, 2014, Vol. 20, pp. 2617-2623.
9. Maier L.M., Howson J.M., Walker N., Spickett G.P., Jones R.W., Ring S.M., McArdle W.L., Lowe C.E., Bailey R., Payne F., Todd J.A., Strachan D.P. Association of IL13 with total IgE: evidence against an inverse association of atopy and diabetes. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2006, Vol. 117, no. 6, pp. 1306-1313.
10. Mei Q., Qu J. Interleukin-13 +2044 G/A and +1923C/T polymorphisms are associated with asthma susceptibility in Asians: a meta-analysis. *Medicine*, 2017, Vol. 96, no. 51, e9203. doi: 10.1097/MD.00000000000009203.
11. Moffatt M.F., Gut I.G., Demenais F., Strachan D.P., Bouzigon E., Heath S., von Mutius E., Farrall M., Lathrop M. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N. Engl. J. Med.*, 2010, Vol. 363, no. 13, pp. 1211-1221.
12. Radhakrishnan A.K., Raj V.L., Tan L.K., Liam C.K. Single nucleotide polymorphism in the promoter of the human interleukin-13 gene is associated with asthma in Malaysian adults. *Biomed Res. Int.*, 2013, Vol. 2013, 981012. doi: 10.1155/2013/981012.
13. Rael E.L., Lockey R.F. Interleukin-13 signaling and its role in asthma. *World Allergy Organ. J.*, 2011, Vol. 4, no. 3, pp. 54-64.
14. Wills-Karp M. Interleukin-13 in asthma pathogenesis. *Immunol. Rev.*, 2004, Vol. 202, pp. 175-190.
15. Zhu Z., Homer R., Wang Z., Chen Q., Geba G., Wang J., Zhang Y., Elias J. Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. *J. Clin. Invest.*, 1999, Vol. 103, no. 6, pp. 779-788.

Авторы:

Терещенко С.Ю. — д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением соматического и психического здоровья детей, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр „Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук“», г. Красноярск, Россия

Смольникова М.В. — к.б.н., ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр „Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук“», г. Красноярск, Россия

Authors:

Tereshchenko S. Yu., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Clinical Department of Somatic and Mental Health in Children, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Scientific Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Smolnikova M.V., PhD (Biology), Leading Research Associate, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Scientific Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Каспаров Э.В. — д.м.н., профессор, директор, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр „Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук“», г. Красноярск, Россия

Шахтшнейдер Е.В. — к.м.н., заместитель руководителя по научной работе, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФИЦ «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук, г. Красноярск, Россия

Малинчик М.А. — аспирант, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр „Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук“», г. Красноярск, Россия

Конopleва О.С. — к.м.н., младший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр „Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук“»; ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск, Россия

Смирнова С.В. — д.м.н., профессор, руководитель научного направления, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр „Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук“», г. Красноярск, Россия

Kasparov E.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Director, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Scientific Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Shakhtshneider E.V., PhD (Medicine), Deputy Director For Research, Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Malinchik M.A., Graduate Student, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Scientific Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Konopleva O.S., PhD (Medicine), Junior Research Associate, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Scientific Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences; Krasnoyarsk State V. Voyno-Yasenetsky Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

Smirnova S.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Scientific Direction, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Scientific Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Поступила 27.03.2020
Отправлена на доработку 06.05.2020
Принята к печати 11.05.2020

Received 27.03.2020
Revision received 06.05.2020
Accepted 11.05.2020