

**На правах рукописи**

**СОЛОВЬЕВА НАТАЛЬЯ АЛЕКСЕЕВНА**

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И ГЕНЕТИЧЕСКАЯ  
ХАРАКТЕРИСТИКА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ ЯКУТОВ**

14.01.08 – педиатрия

03.02.07 – генетика

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Томск – 2010**

Работа выполнена в ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава, Якутском научном центре комплексных медицинских проблем СО РАМН, НИИ медицинской генетики СО РАМН

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук,  
профессор, член-корреспондент РАМН,  
заслуженный деятель науки РФ

Огородова Людмила Михайловна

кандидат медицинских наук

Максимова Надежда Романовна

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор  
доктор медицинских наук, профессор

Нагаева Татьяна Александровна  
Назаренко Людмила Павловна

**Ведущая организация:** Научный центр здоровья детей РАМН

Защита состоится « » \_\_\_\_\_ 2010 г. в \_\_\_\_\_<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава

автореферат разослан « » \_\_\_\_\_ 2010 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета



Тюкалова Л.И.

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность работы

Сравнительные эпидемиологические исследования последних лет постоянно подтверждают высокую распространенность бронхиальной астмы (БА) во всем мире, сопровождающуюся широкой вариабельностью. Так, распространенность БА в разных странах мира колеблется от 1 до 18% [Masoli M., Beasley R., 2004], что связано не только с проблемами в диагностике, но и со структурой подверженности данному заболеванию в различных популяциях. По результатам стандартизованных эпидемиологических исследований проведенных Самсоновой М.И. и др., 2001 в Республике Саха (Якутия) отмечается высокая распространенность БА у детей. Выраженные расовые и этнические различия распространенности БА отражают существующее генетическое разнообразие в структуре подверженности. В настоящее время показано, что в патогенезе БА участвуют многочисленные гены [Holloway J., Wiesch D., 2000]. Принимая во внимание тот факт, что решающая роль в развитии воспаления при БА принадлежит цитокиновой системе, а именно ИЛ4, ИЛ5, ИЛ9, являющимися инициаторами каскада реакций, приводящих к выбросу медиаторов и миграций клеток в очаг атопического воспаления [Laitinen T., 1997, Намазова Л.С., 1998, Hamelmann E., 1999, Tournoy K., 2002,] наиболее активные исследования ведутся в области изучения генов интерлейкинов *IL4*, *IL5*, *IL9* и их рецепторов *IL4RA*, *IL5RA*, осуществляющих трансмиссию сигналов этих лигандов в клетки-мишени. [Hershey G. 1997, Keating V., 2000, Mordvinov V., 2001, Sandford A., 2004, Баранов В.С., 2004, Фрейдин М.Б., 2006, Карунас А.С., 2007].

Интересным фактом является то, что гены этих существенных для БА цитокинов расположены тандемно в одном кластере на хромосоме 5q31 – 33 [Arai K., 1990]. Во многих работах по картированию генов – кандидатов БА показано тесное сцепление заболевания с этим локусом [Marsh D., 1994; Meyers D., 1994; Postma D., 1995, Kruse S., 1999, Settini A., 2008, Castro-Giner F., 2010].

Несмотря на видимые успехи по изучению молекулярных и клеточных механизмов БА, воспроизводимые результаты получены лишь для половины из них. Все большее число публикаций указывает на значение этнической специфики в детерминации аллергопатологии, высказываются предположения, что данная специфика может лежать в основе межпопуляционной вариабельности заболеваемости БА [Mitsuyasu H., 1998, Kruse S., 2000, Keating V., 2000, Adjers K., 2004, Фрейдин М.Б., 2006, Пузырев В.П., 2007].

Несогласованность полученных результатов предполагает необходимость дальнейшего изучения генов интерлейкинов, как предикторов БА с учетом этнической принадлежности. Подобные исследования у якутов отсутствуют. Новые знания в области генетики БА позволят сформулировать молекулярные

предикторы астмы у якутов и обосновать группы риска для осуществления профилактических мероприятий.

### **Цель исследования**

Установить клинико-функциональные особенности бронхиальной астмы у детей якутов, ассоциированные с аллельными вариантами генов интерлейкинов.

### **Задачи**

1. Провести сравнительный анализ клинико-функциональных характеристик бронхиальной астмы у детей якутов и детей, проживающих в Томской области.

2. Изучить внутривнутрипопуляционную распространенность 7 полиморфных вариантов 5 генов интерлейкинов (*C589T*, *G/C3'UTR* гена *IL4*, *Q551R*, *I50V* гена *IL4RA*, *C703T* гена *IL5*, *G80A* гена *IL5RA*, *T113M* гена *IL9*) у детей якутов.

3. Провести анализ ассоциации полиморфизма генов интерлейкинов (*C589T*, *G/C3'UTR* гена *IL4*, *Q551R*, *I50V* гена *IL4RA*, *C703T* гена *IL5*, *G80A* гена *IL5RA*, *T113M* гена *IL9*) с клинико-функциональными показателями бронхиальной астмы у детей якутов.

4. Провести сравнительный анализ межпопуляционных различий распределения частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов интерлейкинов (*C589T*, *G/C3'UTR* гена *IL4*, *Q551R*, *I50V* гена *IL4RA*, *C703T* гена *IL5*, *G80A* гена *IL5RA*, *T113M* гена *IL9*) у якутов, больных бронхиальной астмой и больных бронхиальной астмой Томской области.

5. Определить вклад полиморфизма генов интерлейкинов (*C589T*, *G/C3'UTR* гена *IL4*, *Q551R*, *I50V* гена *IL4RA*, *C703T* гена *IL5*, *G80A* гена *IL5RA*, *T113M* гена *IL9*) в структуру подверженности бронхиальной астмы у детей якутов и русских Томской области и сопоставить ее с данными сравнительного анализа результатов эпидемиологического исследования ISAAC, проведенного на территории Республики Саха (Якутия) и Томской области.

6. На основании анализа результатов исследования сформулировать генетические предикторы риска подверженности и неблагоприятного течения бронхиальной астмы у детей якутов.

### **Научная новизна**

Проведен сравнительный анализ клинико-функциональных характеристик БА у детей якутов и русских Томской области. Установлено, что БА у якутов характеризуется более тяжелым течением, поздней манифестацией симптомов заболевания, более высоким уровнем общего IgE, более низкими показателями функции внешнего дыхания, а также более низким содержанием эозинофилов в носовом секрете по сравнению с БА больных, проживающих в Томской области.

Впервые получены данные внутривнутрипопуляционной распространенности 7 полиморфных вариантов 5 генов интерлейкинов (*C589T*, *G/C3'UTR* гена *IL4*,

*Q551R*, *I50V* гена *IL4RA*, *C703T* гена *IL5*, *G80A* гена *IL5RA*, *T113M* гена *IL9*) у якутов. Установлены значимые различия в распределении частот аллелей и генотипов генов интерлейкинов в группе якутов и русских для полиморфных вариантов *C589T* и *G/C 3'UTR* гена *IL4*, *Q551R* и *I50V* гена *IL4RA*, *C703T* гена *IL5*, *G80A* гена *IL5RA*.

Установлены значимые различия для 6 полиморфных вариантов 5 генов интерлейкинов (*G/C 3'UTR*, *C589T* гена *IL4*, *Q551R*, *I50V* гена *IL4RA*, *G80A* гена *IL5RA*, *T113M* гена *IL9*) для частот аллелей и генотипов в группе больных БА и здоровых детей якутов.

Выявлено, что с БА у якутов ассоциированы полиморфные варианты *G/C 3'UTR*, *C589T* гена *IL4*, *I50V*, *Q551R* гена *IL4RA*, *T113M* гена *IL9*, а также полиморфизм *G80A* гена *IL5RA*.

Отмечена ассоциация полиморфных вариантов генов интерлейкинов с клинико-функциональными особенностями БА у детей якутов. Так, с более высоким уровнем общего IgE в сыворотке крови ассоциированы генотип *CC* полиморфизма *G/C 3'UTR* гена *IL4*, генотип *II* полиморфизма *I50V* гена *IL4RA* и генотип *MM* полиморфизма *T113M* гена *IL9*. С более низкими показателями ОФВ<sub>1</sub> ассоциированы генотип *TT* полиморфизма *C703T* гена *IL5*, генотип *MM* полиморфизма *T113M* гена *IL9* и генотип *QR* полиморфизма *Q551R* гена *IL4RA*.

Выявлены полиморфные варианты генов интерлейкинов, ассоциированные с тяжелой БА, к ним относятся полиморфизм *G/C 3'UTR* гена *IL4*, полиморфизм *G80A* гена рецептора *IL5RA* и полиморфизм *T113M* гена *IL9*.

Таким образом, в исследовании показано, что клинико-функциональные различия астмы связаны с различиями в структуре подверженности по полиморфным вариантам генов интерлейкинов у русских и якутов.

### **Практическая значимость**

Выявление биологических предикторов подверженности БА позволит обоснованно формировать группы риска для реализации в них мероприятий по профилактике развития данного заболевания у якутов. Использование молекулярных предикторов, ассоциированных с клиническими, а также лабораторно-функциональными показателями БА у якутов позволит проводить терапию с учетом этнических и генетических особенностей пациентов.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Клинико-функциональная характеристика бронхиальной астмы у детей якутов отличается тяжестью течения, более поздней манифестацией, низкими показателями ОФВ<sub>1</sub> и эозинофилов носового секрета, высоким уровнем общего IgE в сыворотке крови по сравнению с русскими детьми, проживающими в Томской области, что ассоциировано с полиморфным вариантом *G/C3'UTR* гена *IL4*, полиморфизмами *I50V* и *Q551R* гена *IL4RA*, полиморфным вариантом *C703T* гена *IL5*, полиморфизмом *G80A* гена *IL5RA* и полиморфизмом *T113M* гена *IL9*.

2. Различия в структуре подверженности бронхиальной астмы у детей якутов и русских, обусловлены преобладанием аллеля *T* полиморфизма *C589T* гена *IL4*, аллеля *C* полиморфизма *G/C3'UTR* гена *IL4*, аллеля *R* полиморфизма *Q55R1* гена *IL4RA*, а также аллеля *A* полиморфного варианта *G80A* гена *IL5RA* у якутов.

### **Апробация**

Материалы исследования доложены и обсуждены в рамках международного конгресса по арктической медицине (г. Новосибирск, 2006 г.), на международных конференциях студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (г. Москва 2007, 2009 г.), на межрегиональных научно-практических конференциях «Молекулярно - клеточные аспекты патологии человека на Севере» (г. Якутск, 2007 г.), «Экология и здоровье человека на Севере» (г. Якутск, 2007 г.), «Здоровье детей Севера» (г. Якутск, 2008 г.), на научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицинской генетики на Крайнем Севере» (г. Якутск, 2009 г.), на всероссийской научно-практической конференции «Современные технологии профилактики, диагностики и лечения основных заболеваний человека» (г. Ленинск-Кузнецкий, 2009 г.), на конкурсе молодых ученых XIII Конгресса педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» (г. Томск, 2009 г.), на конкурсе молодых ученых XIV Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», (г. Москва, 2009 г.). Результаты исследования получили высокую оценку и поддержаны грантом Академии наук Республики Саха (Якутия), 2005–06 гг., грантом Президента Республики Саха (Якутия) для молодых ученых, 2007 г., отмечены призовыми местами на конкурсах научных работ молодых ученых XIII Конгресса педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» (г. Томск, 2009 г.) и XIV Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», (г. Москва, 2009 г.).

### **Публикации**

По теме диссертационного исследования опубликованы 16 печатных работ, в том числе 3 полнотекстовых журнальных статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

### **Внедрение**

Полученные результаты используются в работе медико-генетической консультации Перинатального центра НЦМ РБ № 1 Республики Саха (Якутия). Новые научные данные, полученные при выполнении исследования, используются в работе Якутского научного центра комплексных медицинских проблем СО РАМН и НИИ Медицинской генетики СО РАМН. Материалы прове-

денных исследований используются в учебном процессе на кафедре факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета и кафедре медицинской генетики для студентов педиатрического, лечебного и медико-биологического факультетов СибГМУ Росздрави.

### **Объем и структура диссертации**

Работа изложена на 135 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, главы собственных наблюдений, обсуждения, выводов и списка литературы. Работа иллюстрирована 1 рисунком и 49 таблицами. Список источников цитируемой литературы включает 196 работ, 39 отечественных и 157 зарубежных авторов.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Работа выполнена на базе пульмонологического отделения ПЦ НЦМ РБ № 1, г. Якутск (зав. отд. – Николаева Л.Е.), отдела молекулярной генетики Якутского научного центра комплексных медицинских проблем СО РАМН (директор – д. м. н., профессор Томский М.И.), кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ГОУ ВПО СибГМУ Росздрави (ректор – академик РАМН, д. м. н., профессор Новицкий В.В.), НИИ МГ СО РАМН (директор – академик РАМН, д. м. н., профессор Пузырев В.П.) и состояла из одномоментного открытого исследования в сравнительных группах, сформированных по принципу «случай-контроль». В исследование включены 150 пациентов, страдающих БА (группа 1, группа 2 – основные) и 289 человек (группа 3, группа 4 – контрольные). Для дополнительного статистического анализа из группы 1 сформирована группа 5, соответствующая по тяжести БА группе 2 (рис. 1).

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при ЯНЦ КМП СО РАМН 5.02.2008, № 10. Родители (опекуны) всех включенных детей подписали информированное согласие на участие в настоящем исследовании.

В работе использованы по согласованию с авторами данные стандартизованных эпидемиологических исследований распространенности астмоподобных симптомов ISAAC, проведенных в Республике Саха (Якутия) [Самсонова М.И., 2001] и Томской области [Огородова Л.М., 2009] (рис. 2).

### **Клиническая диагностика**

Клиническое обследование проводили на базе пульмонологического отделения Перинатального центра НЦМ РБ №1 (г. Якутск) и областного детского центра клинической иммунологии и аллергологии (г. Томск).

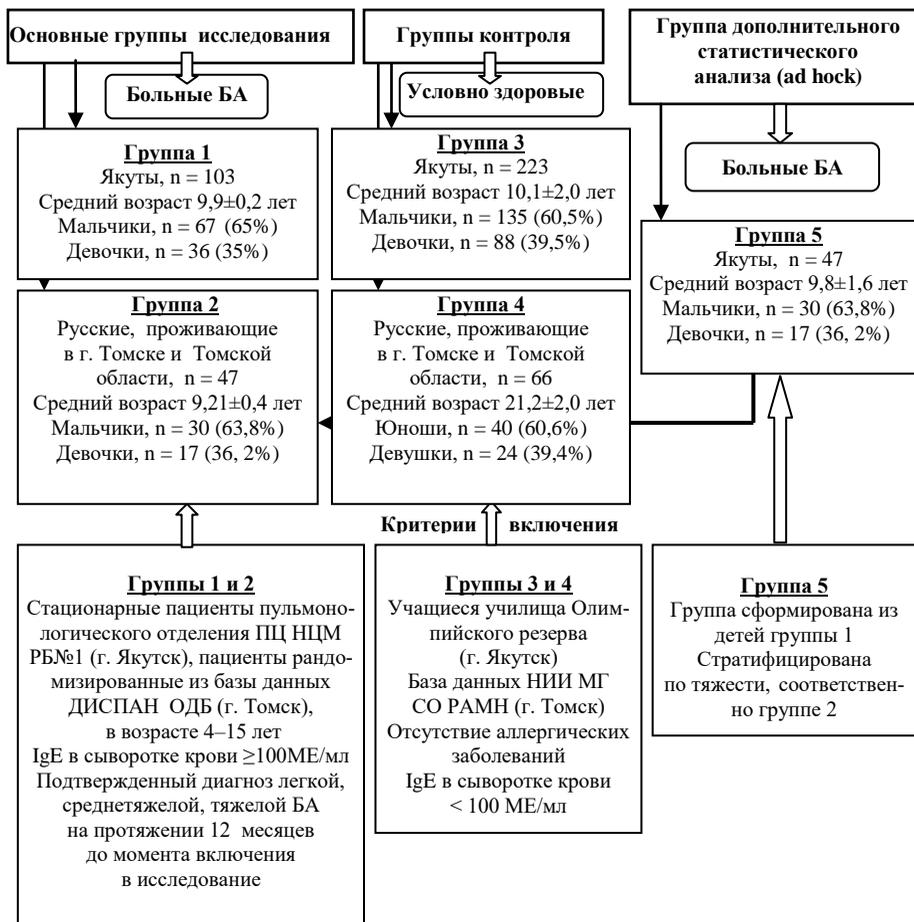


Рис. 1. Клинические группы исследования и критерии включения

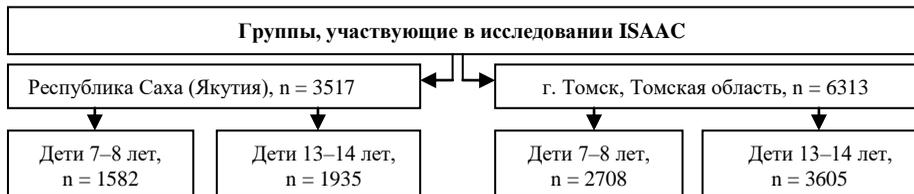


Рис. 2. Группы, участвующие в исследовании ISAAC

Диагноз «бронхиальная астма» верифицировался на основании следующих критериев: наличие анамнеза, характерного для астмы, типичных клинических симптомов заболевания (одышка, кашель, удушье), данных ФВД (доказанная обратимость бронхообструкции), атопии (атопический анамнез, положительные кожные аллергопробы (КАП), уровень общего IgE>100 МЕ/мл). Степень тяжести заболевания устанавливалась в соответствии с классификацией, изложенной в GINA 2008. Всем больным назначена базисная противовоспалительная терапия заболевания с использованием ингаляционных глюкокортикостероидов в соответствии с документом GINA 2008.

Все пациенты получили клиническое обследование с консультацией необходимых специалистов. У них установлены коморбидные и сопутствующие болезни, назначено соответствующее лечение.

На каждого пациента, участвующего в исследовании заполняли индивидуальную регистрационную карту (ИРК) с указанием данных анамнеза, физических данных, а так же результатов проводимого обследования. Результаты клинико-anamnestического и параклинического обследования детей контрольной группы также фиксировали в ИРК.

### **Аллергологическое обследование**

Аллергологическое обследование проводили всем больным в период ремиссии atopических заболеваний для идентификации характера сенсibilизации в соответствии с методическими рекомендациями [Потемкина А.М., 1990]. В исследовании применялись стандартные наборы аллергенов производственного объединения «Биомед» им. И.И.Мечникова (г. Москва). Анализ проводили методом скарификационных кожных проб с экстрактами бытовых, эпидермальных, пыльцевых аллергенов.

### **Иммунологическое обследование**

Определение содержания общего IgE в сыворотки крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных наборов реагентов («Вектор-Best», г.Новосибирск) в соответствии с рекомендациями производителя.

### **Цитологическое исследование**

Оценку содержания эозинофилов в назальном секрете проводили с помощью цитологического анализа по методике Л.А. Матвеевой [Матвеева Л.А., 1993].

### **Функциональное обследование**

Оценку функции внешнего дыхания (ФВД) выполняли по стандартной методике (анализ кривой поток-объем и показателей спирометрии) на аппарате MasterScope, Erih Jaeger GmbH, Германия. Данная методика проводилась для

оценки выраженности обструктивной и рестриктивной дыхательной недостаточности в соответствии с требованиями ATS Standardization of Spirometry.

### Молекулярные методы исследования

Молекулярно-генетический анализ включал исследование 7 полиморфных вариантов 5 генов интерлейкинов (*C589T*, *G/C3'UTR* гена *IL4*, *Q551R*, *I50V* гена *IL4RA*, *C703T* гена *IL5*, *G80A* гена *IL5RA*, *T113M* гена *IL9*). Для генотипирования использовали образцы геномной ДНК, выделенной из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции [Mathew C., 1984]. Генотипирование осуществляли путем анализа полиморфизма длин рестриционных фрагментов (ПДРФ) продуктов амплификации полимеразной цепной реакции (ПЦР) специфических участков генома (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Характеристика исследованных полиморфных вариантов генов интерлейкинов

Ген, полиморфизм	Локализация в гене	Структура праймеров, 5' → 3'	<i>t</i> °C отжига	Продукты рестрикции, п.н.	Ссылки
<i>IL 4</i>	<i>C589T</i>	F: actaggcctcactgatac R: gtgttaatgcagctctcctg	57	252; 192; 60	Borish L. et al., 1994
	<i>G717C</i>	F: ctcagtacaccaatggat R: ccagtgactatcattatattcc	60	601; 332; 269	Shirakawa T. et al., 1996
<i>IL4RA</i>	<i>Q551R</i>	F: gtctcggccaccaccaccgctatc R: acccaagcccaccaccgcaact	59	87; 64; 23	Hershey G. et al., 1997
	<i>I50V</i>	F: ggcaggtgtgaggagcatcc R: gcctccgtgttctcaggtta	60	273; 254; 19	Mitsuyasu H. et al., 1998
<i>IL 5</i>	<i>C703T</i>	F: cagggagagccaatcagt R: atgatgtcagactccaggatct	60	178; 160; 18	Rioux J. et al., 1998
<i>IL5RA</i>	<i>G80A</i>	F: aatggctatctggacgagag R: ttagaggagggtcttcactc	57	206; 154; 52	Kollintza A. et al., 1998
<i>IL 9</i>	<i>T113M</i>	F: actctggctttggcaggtta R: cctatgagcctgagggtctg	57	426; 321; 141	Laitinen T. et al., 1997

### Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку проводили при помощи пакета программ «Statistica for Windows 8.0». Данные представлены в виде  $X \pm x$ , где  $X$  – среднее арифметическое,  $x$  – ошибка среднего. Для оценки различия средних в попарно не связанных выборках применяли U-критерий Манна–Уитни, разницу значений считали значимой при  $p < 0,05$ . Распределение генотипов по исследованным полиморфизмам проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга (РХВ) с помощью точного теста Фишера. Для сравнения частот

аллелей между различными группами использовали критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность. Ожидаемую гетерозиготность рассчитывали по Nei. Для оценки вероятности развития события использован метод отношения шансов с использованием программного продукта «Statcalc».

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Клинико-функциональная характеристика БА у детей якутов

На момент включения в исследование средний возраст детей якутов, больных БА (группа 1), составил  $9,9 \pm 0,19$  лет. Средний возраст детей якутов контрольной группы (группа 3) составил  $10,1 \pm 2,0$  лет (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

Клинико-лабораторная и функциональная характеристика якутов

Исследуемые параметры	Больные БА, (группа 1) n = 103, n, (%)	Контрольная группа (группа 3), n = 223, n, (%)	p
Возраст (лет)	$9,9 \pm 0,19$	$10,1 \pm 2,0$	0,8
Мальчики/ Девочки	67 (65,0) / 36 (35,0)	135 (60,5) / 88 (39,5)	1,0
Возраст манифестации (лет)	$6,1 \pm 0,11$ –	–	–
Отягощенная наследственность	36 (35,0)	–	–
Поллиноз	–	–	–
Сенсибилизация аллергенами			
Бытовыми	94(91,2)	–	–
Эпидермальными	68 (66,0)	–	–
Пыльцевыми	7 (6,8)	–	–
Сопутствующие заболевания			
*ДЖВП	39 (37,8)	21 (9,4)	0,001
*Хронический пиелонефрит	4 (3,9)	–	0,003
*Хронический тонзилит	63 (61,1)	34 (15,2)	0,001
*ВСД	46 (44,0)	38 (17,0)	0,001
*Анемия	15 (14,6)	12 (5,38)	0,003
IgE, (МЕ/мл)	$427 \pm 23,39$	$63,11 \pm 2,25$	0,001
ОФВ <sub>1</sub> , (% к должной)	$102,39 \pm 1,16$	$104,4 \pm 1,8$	0,61
Эозинофилы носов. секрета, (%)	$1,22 \pm 0,03$	$1,3 \pm 0,1$	0,95

*Примечание.* Для оценки различия средних в попарно не связанных выборках применяли U-критерий Манна–Уитни; \* – для оценки различия использовали двусторонний точный критерий Фишера.

При распределении детей с БА и детей контрольной группы по полу значимых различий не выявлено. В группе детей с БА отмечалась поливалентная сенсибилизация, ведущее место занимали бытовые аллергены. Поллиноз не был зарегистрирован. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями у детей якутов являлись хр.тонзилит, ВСД и ДЖВП. Уровень общего IgE в сыворотке крови у детей, больных БА, был достоверно выше, по сравнению с контрольной группой

( $p = 0,001$ ). Показатели  $ОФВ_1$  и эозинофилов носового секрета значимо не различались и не превышали пределов нормы. Это свидетельствует о том, что большинство пациентов имело контролируемое и частично контролируемое течение БА, обусловленное применением базисной терапии.

Результаты анализа сочетания БА с atopическим дерматитом, аллергическим ринитом и аллергическим конъюнктивитом показал, что изолированная БА встречалась лишь у 39,5% пациентов, тогда как в сочетании с вышеперечисленной патологией она встречалась в 1,5 раза чаще ( $p = 0,04$ ) (табл. 3).

В данной выборке среднетяжелая БА отмечалась у 28,2% детей, распределение больных по полу в данной группе не выявило значимых различий ( $p = 0,624$ ). Тяжелая астма встречалась в 10,6% случаев, анализ распределения пациентов по полу значимых различий не выявил ( $p = 0,152$ ).

Первые симптомы БА у пациентов с тяжелой БА регистрировались достоверно позднее ( $6,72 \pm 0,19$  лет), чем у больных легкой астмой ( $5,98 \pm 0,16$  лет).

Т а б л и ц а 3

Сочетание БА с другими аллергическими заболеваниями у детей якутов

Сочетание БА с аллергическими заболеваниями	Якуты, n = 103, n (%)
БА / БА + другие аллергические заболевания.	37 (35,9%) / 66 (64,1%)
БА+АД	13 (19,7)
БА+АК	37 (56,0)
БА+АР	6 (9,1)
БА+АД+АР	4 (6,1)
БА+АР+АК	4 (6,1)
БА+АД+АР+АК	2 (3,0)

*Примечание.* АД – atopический дерматит, АК – аллергический конъюнктивит, АР – аллергический ринит.

Отягощенная наследственность встречалась в 34,9% случаев и чаще регистрировалась у пациентов с тяжелой БА, чем среди больных со среднетяжелой ( $p = 0,037$ ), при легкой БА отягощенный анамнез наблюдался в 33,3% случаев.

Повышенный уровень общего IgE в сыворотке крови отмечался у всех пациентов, при сравнении уровня данного показателя с уровнем контрольной группы выявлены значимые различия ( $p = 0,001$ ). В группе больных БА его минимальное значение составило 141 МЕ/мл, а максимальное 1432 МЕ/мл. Причем, анализ уровня общего IgE в зависимости от тяжести БА выявил значимые различия для пациентов с легкой ( $313,8 \pm 11,34$  МЕ/мл), среднетяжелой ( $507,41 \pm 29,9$  МЕ/мл) и тяжелой астмой ( $872,4 \pm 110,3$  МЕ/мл) ( $p \leq 0,001$ ).

В среднем уровень  $ОФВ_1$  в группе больных составил  $102,39 \pm 1,16$  % от должного, среднее минимальное значение  $ОФВ_1$  отмечалось у пациентов со среднетяжелой астмой ( $98,91 \pm 2,21$  %), а среднее максимальное – при легкой астме ( $104,31 \pm 1,49$  %).

Анализ уровня эозинофилов в носовом секрете пациентов не выявил достоверных различий по сравнению с контрольной группой, а также в зависимости

от тяжести астмы. В среднем он составил  $1,23 \pm 0,03$  % и не превышал пределы нормы.

В соответствии с задачами данного исследования проведен сравнительный анализ результатов стандартизованных эпидемиологических исследований ISAAC, проведенных в Республике Саха (Якутия) [Самсонова М.И., 2001] и Томской области [Огородова Л.М. и соав., 2009]. Установлено, что у детей Якутии как в младшей, так и в старшей возрастной группе значительно чаще регистрировались симптомы БА за последние 12 месяцев, затрудненное ночное дыхание, бронхоспазм при физической нагрузке. Такой симптом БА, как изолированный ночной кашель чаще регистрировался в группе детей 7-8 лет, проживающих в Якутии. Подобное распределение частот симптомов свидетельствует о преобладании тяжелых форм заболевания в популяции детей Якутии (табл. 4).

Т а б л и ц а 4

**Распространенность астмаподобных симптомов Якутии и Томской области, (ISAAC)\***

Критерий	Младшая группа, (7–8 лет)			Старшая группа,(13–14 лет)		
	Томск, Томская область n = 2708, (%)	Якутия, n = 1582, (%)	p <sub>1</sub>	Томск, Томская область, n = 3605, (%)	Якутия, n = 1935, (%)	p <sub>2</sub>
Симптомы БА за последние 12 мес.	9,05	12,1	0,001	12,88	13,4	0,001
Диагноз БА	2,8	2,6	0,523	4,86	5,2	0,551
Симптомы БА более 12 раз в год	0,5	0,5	0,718	0,3	0,6	0,120
Ночные симптомы БА	1,86	2,8	0,02	1,1	3,2	0,001
Бронхоспазм при физической нагрузке	3,3	21,8	0,001	16,2	23,4	0,001
Изолированный ночной кашель	9,35	15,2	0,001	17,	17,8	0,719

*Примечание.* \* – база данных Самсоновой М.И. [Самсонова М.И. и др, GINA, 2008] и Огородовой Л.М. [Огородова Л.М. и др., Сибирский бюллетень, 2009], p<sub>1</sub> – для младшей группы детей, p<sub>2</sub> – для старшей группы детей

Для исключения влияния тяжести БА на различия в структуре генетической подверженности проведен *ad hoc* анализ. Сформирована группа 5, структура тяжести больных которой, соответствовала структуре тяжести группы русских детей, больных БА (группа 2). Группу 2 составили 47 русских детей, проживающих в Томской области, больных БА (средний возраст  $9,21 \pm 0,39$ ). В группу 5 вошли 47 детей якутов (средний возраст  $9,87 \pm 1,6$  лет).

Анализ распределения больных в стратифицированных группах не выявил значимых различий по полу и возрасту детей (табл. 5).

Таблица 5

**Распределение больных якутов и русских в зависимости от пола (ad hoc анализ)**

Этническая принадлежность	Общее количество, n	Мальчики	Девочки	p
		n, (%)	n, (%)	
Якуты (Группа 5)	47	30 (63,8)	17 (36,2)	0,16
Русские (Группа 2)	47	30 (63,8)	17 (36,2)	0,16

*Примечание.* p – уровень различий в зависимости от пола в пределах одной этнической группы.

По результатам ad hoc анализа выявлено, что манифестация БА у детей якутов возникала позже, чем у русских ( $p = 0,001$ ) (табл. 6).

Частота отягощенной наследственности значимо не различалась и встречалась в 30–40% случаев.

Повышенные показатели общего IgE в сыворотке крови отмечались как у якутов, так и у русских больных, но анализ его уровня показал значимые различия. Так, для якутов средний уровень IgE в сыворотке крови составил  $523 \pm 40,36$  МЕ/мл, тогда как для русских он был в 2 раза ниже ( $p = 0,001$ ).

Таблица 6

**Сравнительная клиничко-лабораторная и функциональная характеристика групп дополнительного статистического (ad hoc) анализа**

Исследуемые параметры	Группа 5, n = 47	Группа 2, n = 47	p
Возраст (лет)	$9,87 \pm 0,23$	$9,21 \pm 0,39$	0,161
Возраст манифестации (лет)	$6,16 \pm 0,1$	$3,93 \pm 0,3$	0,001
*Отягощенная наследственность, n (%)	29,8%	38,3%	0,386
IgE <sub>т</sub> (МЕ/мл)	$523 \pm 40,36$	$243 \pm 35,19$	0,001
ОФВ <sub>1</sub> (% к должной)	$99,5 \pm 1,86$	$125 \pm 6,95$	0,002
Эозинофилы носового секрета, (%)	$1,14 \pm 0,06$	$2,8 \pm 0,37$	0,001

*Примечание.* Для оценки различия в попарно не связанных выборках применяли U-критерий Манна–Уитни, \* – для оценки различия использовали двусторонний точный критерий Фишера.

Показатели ОФВ<sub>1</sub> были в пределах нормы как у якутов с БА, так и у русских, что связано с применением базисной терапии и свидетельствует о контролируемом и частично контролируемом течении заболевания. Но при сравнении уровня в пределах двух популяций выявлено, что для якутов характерен более низкий уровень ОФВ<sub>1</sub>, чем для русских ( $p = 0,002$ ).

Несмотря на то, что уровень эозинофилов в носовом секрете пациентов 2 и 5 групп был в пределах нормы, сравнительный анализ уровня эозинофилов между якутами и русскими показал, что у русских больных он был в 2 раза выше, чем у якутов ( $p = 0,001$ ).

Поллиноз у якутов, включенных в исследование, не встречался, у русских он установлен в 6,4% случаев.

Анализа частоты БА, сочетающейся с атопическим дерматитом, аллергическим ринитом и аллергическим конъюнктивитом, не показал различий между якутами и русскими.

Сопоставимые результаты получены при анализе триггеров развития симптомов БА. Так, у якутов преобладала сенсibilизация бытовыми аллергенами (93,6%), среди русских больных она встречалась реже ( $p = 0,001$ ). В числе триггеров для русских больных значимыми были эпидермальные аллергены (53,2%). Достоверные различия получены для сенсibilизации пыльцевыми аллергенами, чаще она встречалась среди русских ( $p = 0,04$ ).

### Генетическая характеристика популяции якутов

Анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма генов интерлейкинов (*C589T*, *G/C3'UTR* гена *IL4*, *Q551R*, *I50V* гена *IL4RA*, *C703T* гена *IL5*, *G80A* гена *IL5RA*, *T113M* гена *IL9*) у детей якутов контрольной группы (группа 3) показал, что для большинства изученных полиморфных вариантов в популяции якутов наблюдаемое распределение генотипов соответствовало ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга (ПХВ). Отклонение установлено лишь для 2 полиморфных вариантов – *I50V* гена рецептора *IL4RA* ( $\chi^2=5,965$ ,  $p<0,01$ ), где наблюдаемая и ожидаемая гетерозиготность составили 0,390 и 0,468 и варианта *T113M* гена *IL9* ( $\chi^2=14,05$ ,  $p<0,01$ ), где наблюдаемая и ожидаемая гетерозиготность составили 0,174 и 0,236 соответственно (табл. 7).

Т а б л и ц а 7

Полиморфизм генов интерлейкинов в контрольной группе якутов

Ген, полиморфизм	n	Генотипы No, %			Частота аллеля	$\chi^2$	<i>Ho</i>	<i>He</i>	D
<i>IL4</i> <i>C589T</i>	223	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>	<i>C</i>	0,002	0,488	0,488	-0,001
		17,9	48,9	33,2	0,424				
<i>IL4</i> <i>G/C3'UTR</i>	223	<i>GG</i>	<i>GC</i>	<i>CC</i>	<i>G</i>	1,220	0,488	0,453	-0,077
		10,3	48,9	40,8	0,348				
<i>IL4RA</i> <i>Q551R</i>	223	<i>QQ</i>	<i>QR</i>	<i>RR</i>	<i>Q</i>	2,887	0,430	0,384	-0,118
		52,5	43,0	4,5	0,740				
<i>IL4RA</i> <i>I50V</i>	223	<i>II</i>	<i>IV</i>	<i>VV</i>	<i>I</i>	5,965	0,390	0,468	0,167
		17,9	39,0	43,1	0,374				
<i>IL5</i> <i>C703T</i>	223	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>	<i>C</i>	3,435	0,493	0,437	-0,128
		7,6	49,3	43,1	0,323				
<i>IL5RA</i> <i>G80A</i>	223	<i>GG</i>	<i>GA</i>	<i>AA</i>	<i>G</i>	3,963	0,408	0,472	0,136
		41,3	40,8	17,9	0,617				
<i>IL9</i> <i>T113M</i>	223	<i>TT</i>	<i>TM</i>	<i>MM</i>	<i>T</i>	14,05	0,174	0,236	0,259
		77,6	17,5	4,9	0,863				

Примечание. n – численность выборки, *Ho*, *He* – наблюдаемая и ожидаемая гетерозиготность, D – относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой.

Анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов *C589T* и *G/C 3'UTR* гена *IL4*, *Q551R* и *I50V* гена *IL4RA*, *C703T* гена *IL5*,

*G80A* гена *IL5RA* и *T113M* гена *IL9* в зависимости от клинико-функциональных показателей детей якутов контрольной группы для большинства исследуемых полиморфизмов значимых различий не выявил. Исключение составили генотипы *CT* полиморфизма *C589T* гена *IL4* и *QQ* гена рецептора *IL4RA*, ассоциированные с максимальным средним значением ( $69,6 \pm 11,69$  МЕ/мл) уровня общего IgE в сыворотке крови ( $p = 0,04$ ). Генотип *CC* полиморфного варианта *C703T* гена *IL5* ( $p = 0,006$ ), ассоциированный с наименьшим количеством ( $0,9 \pm 0,4\%$ ) эозинофилов носового секрета.

### Анализ ассоциации полиморфизма генов интерлейкинов с БА и ее клинико-функциональными характеристиками

Результаты анализа распределения частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов исследуемых генов интерлейкинов у детей якутов, больных БА, и в контрольной группе продемонстрировали значимые различия для 5 полиморфизмов 4 генов интерлейкинов (*C589T*, *G/C3'UTR* гена *IL4*, *Q551R*, *I50V* гена рецептора *IL4RA*, *T113M* гена *IL9*). Для полиморфизма *G80A* гена рецептора *IL5RA* значимые различия были получены для аллелей (табл. 8).

Т а б л и ц а 8

Распределение полиморфизма генов интерлейкинов среди якутов с БА и в контрольной группе

Ген, Полиморфизм	Генотипы	БА, (n=103) абс.(%)	Контроль, (n=223) абс.(%)	p
1	2	3	4	5
<i>IL4</i> <i>C589T</i>	<i>CC</i>	13(12,6)	40 (17,9)	p <sub>1</sub> 0,023 p <sub>2</sub> 0,021
	<i>CT</i>	30 (29,2)	109(48,9)	
	<i>TT</i>	60 (58,2)	74(33,2)	
Мутантный аллель	<i>C</i>	0,272	0,424	
«Дикий» аллель	<i>T</i>	0,728	0,576	
<i>IL4</i> <i>G/C3'UTR</i>	<i>GG</i>	11 (10,6)	23 (10,3)	p <sub>1</sub> 0,001 p <sub>2</sub> 0,014
	<i>GC</i>	29 (28,2)	109 (48,9)	
	<i>CC</i>	63 (61,3)	91 (40,8)	
Мутантный аллель	<i>G</i>	0,248	0,348	
«Дикий» аллель	<i>C</i>	0,752	0,652	
<i>IL4RA</i> <i>Q551R</i>	<i>QQ</i>	42 (40,8)	117 (52,5)	p <sub>1</sub> 0,025 p <sub>2</sub> 0,025
	<i>QR</i>	46 (44,6)	96 (43,0)	
	<i>RR</i>	15 (14,6)	10 (4,5)	
Мутантный аллель	<i>R</i>	0,369	0,26	
«Дикий» аллель	<i>Q</i>	0,631	0,74	
<i>IL4RA</i> <i>I50V</i>	<i>II</i>	22 (21,4)	40 (17,9)	p <sub>1</sub> 0,002 p <sub>2</sub> 0,007
	<i>IV</i>	57 (55,3)	87 (39,0)	
	<i>VV</i>	24 (23,3)	96 (43,1)	
Мутантный аллель	<i>V</i>	0,51	0,626	
«Дикий» аллель	<i>I</i>	0,49	0,374	

1	2	3	4	5
<i>IL5</i> <i>C703T</i>	<i>CC</i>	8(7,8)	17 (7,6)	p <sub>1</sub> 0,927 p <sub>2</sub> 0,829
	<i>CT</i>	53 (51,5)	110 (49,3)	
	<i>TT</i>	42 (40,7)	96 (43,1)	
Мутантный аллель	<i>C</i>	0,335	0,323	
«Дикий» аллель	<i>T</i>	0,665	0,677	
<i>IL5RA</i> <i>G80A</i>	<i>GG</i>	37 (35,9)	(41,2)	p <sub>1</sub> 0,021 p <sub>2</sub> 0,699
	<i>GA</i>	57 (55,3)	91 (40,8)	
	<i>AA</i>	9 (8,8)	40 (18,0)	
Мутантный аллель	<i>A</i>	0,364	0,383	
«Дикий» аллель	<i>G</i>	0,636	0,617	
<i>IL9</i> <i>T113M</i>	<i>TT</i>	60 (58,3)	173 (77,6)	p <sub>1</sub> 0,001 p <sub>2</sub> 0,003
	<i>TM</i>	38 (36,9)	39 (17,5)	
	<i>MM</i>	5(4,8)	11 (4,9)	
Мутантный аллель	<i>M</i>	0,233	0,137	
«Дикий» аллель	<i>T</i>	0,767	0,863	

Примечание. p<sub>1</sub> – для частот генотипов, p<sub>2</sub> – для частот аллелей.

Анализ исследуемых генов интерлейкинов у якутов позволил установить ассоциацию БА и ее клинико-функциональных проявлений со всеми полиморфными вариантами.

Вероятность формирования БА в 3 раза выше у носителей генотипа *TT* полиморфизма *C589T* гена *IL4* (OR = 2,81; CI:95% 1,69-4,68), в 2 раза выше у носителей аллелей *T* полиморфизма *C589T* гена *IL4* (OR = 1,97; CI:95% 1,35–2,87) и *M* полиморфизма *T113M* гена *IL9* (OR = 1,92; CI:95% 1,23 - 2,98), а также генотипа *CC* (OR = 2,28; CI:95% 1,38-3,79), в полтора раза выше у носителей аллелей *C* полиморфизма *G/C 3'UTR* гена *IL4* (OR = 1,62; CI:95% 1,1 - 2,39), *R* полиморфизма *Q551R* гена рецептора *IL4RA* (OR=1,66; CI:95% 1,15 - 2,4) и *I* полиморфизма *I50V* гена рецептора *IL4RA* (OR = 1,61; CI:95% 1,14 - 2,28).

С тяжелой БА ассоциированы генотипы *CC* полиморфизма *C589T* (p = 0,001) гена *IL4*, *GG* (p = 0,012) полиморфизма *G/C 3'UTR* гена *IL4* и *MM* (p = 0,019) полиморфизма *T113M* гена *IL9*.

Более высокий уровень общего IgE отмечался у больных с генотипами *GG* (p = 0,001) полиморфизма *G/C 3'UTR* гена *IL4*, *II* (p = 0,015) полиморфизма *I50V* гена рецептора *IL4RA* и *MM* (p = 0,013) полиморфизма *T113M* гена *IL9*.

Более низкие показатели ОФВ<sub>1</sub> зарегистрированы у носителей генотипов *TT* (p = 0,002) полиморфизма *C703T* гена *IL5*, *QR* (p = 0,03) полиморфизма *Q551R* гена рецептора *IL4RA* и *MM* (p = 0,04) полиморфизма *T113M* гена *IL9*.

Таким образом, данные полученные в этом разделе представлены в виде научной концепции в табл. 9 и характеризуют механизмы формирования и клинико-функциональных проявлений БА с участием полиморфизма генов интерлейкинов у детей якутов.

Таблица 9

**Ассоциация полиморфизма генов интерлейкинов с БА и ее клинико-функциональными проявлениями, механизмы генетического контроля заболевания**

Ген	Полиморфизм	Признак	Клинико-функциональный эффект полиморфизма
<i>IL4</i>	<i>G/C 3'UTR</i>	БА, тяжесть, IgE	Изменение экспрессии ИЛ4
<i>IL4</i>	<i>C589T</i>	БА	Изменение экспрессии ИЛ4
<i>IL4RA</i>	<i>Q551R</i>	БА, ОФВ <sub>1</sub>	Контроль терминации транскрипции гена <i>IL4</i>
	<i>I50V</i>	БА, IgE	Изменение активности STAT6
<i>IL5</i>	<i>C703T</i>	ОФВ <sub>1</sub>	Изменение экспрессии ИЛ5
<i>IL5RA</i>	<i>G80A</i>	Тяжесть	Контроль антиапоптотического действия
<i>IL9</i>	<i>T113M</i>	БА, тяжесть, IgE, ОФВ <sub>1</sub>	Изменение экспрессии ИЛ4 – опосредованного синтеза IgE

**Сравнительная генетическая характеристика якутов и русских**

Для выявления межпопуляционных различий в распределении частот полиморфных вариантов генов интерлейкинов (*C589T*, *G/C3'UTR* гена *IL4*, *Q551R*, *I50V* гена *IL4RA*, *C703T* гена *IL5*, *G80A* гена *IL5RA*, *T113M* гена *IL9*) у якутов и русских, сформирована контрольная группа 4 которую составили русские, проживающие в Томской области (n = 64, средний возраст 21,1 ± 2,0 лет), не имеющие аллергопатологии, уровень общего IgE не превышал 100 МЕ/мл. При формировании группы использованы материалы исследования, проведенного в НИИ Медицинской генетики СО РАМН [Фрейдин М.Б., 2002] (табл. 10).

Таблица 10

**Распределение полиморфизма генов интерлейкинов в контрольных группах якутов и русских**

Ген, полиморфизм	Группы	n	Генотипы, %			Частота аллеля	p
			1	2	3		
	2	3	4			5	6
<i>IL4</i> <i>C589T</i>	4'	64	<i>CC</i> 59,4	<i>CT</i> 31,3	<i>TT</i> 9,3	<i>C</i> 0,75	p <sub>1</sub> 0,001 p <sub>2</sub> 0,001
	3	223	17,9	48,9	33,2	0,424	
<i>IL4</i> <i>G/C 3'UTR</i>	4'	64	<i>GG</i> 46,9	<i>GC</i> 42,2	<i>CC</i> 10,9	<i>G</i> 0,68	p <sub>1</sub> 0,001 p <sub>2</sub> 0,001
	3	223	10,3	48,9	40,8	0,348	
<i>IL4RA</i> <i>Q551R</i>	4'	66	<i>QQ</i> 71,2	<i>QR</i> 24,2	<i>RR</i> 4,6	<i>Q</i> 0,833	p <sub>1</sub> 0,02 p <sub>2</sub> 0,04
	3	223	52,5	43,0	4,5	0,740	
<i>IL4RA</i> <i>I50V</i>	4'	66	<i>II</i> 45,5	<i>IV</i> 45,5	<i>VV</i> 9,0	<i>I</i> 0,682	p <sub>1</sub> 0,001 p <sub>2</sub> 0,001
	3	223	17,9	39,0	43,1	0,374	
<i>IL5</i> <i>C703T</i>	4'	65	<i>CC</i> 52,3	<i>CT</i> 38,5	<i>TT</i> 9,2	<i>C</i> 0,715	p <sub>1</sub> 0,001 p <sub>2</sub> 0,001
	3	223	7,6	49,3	43,1	0,323	
<i>IL5RA</i> <i>G80A</i>	4'	66	<i>GG</i> 57,6	<i>GA</i> 37,9	<i>AA</i> 4,5	<i>G</i> 0,765	p <sub>1</sub> 0,01 p <sub>2</sub> 0,002
	3	223	41,3	40,8	17,9	0,617	

1	2	3	4			5	6
<i>IL9</i> <i>T113M</i>	4'	66	<i>TT</i>	<i>TM</i>	<i>MM</i>	<i>T</i>	p <sub>1</sub> 0,03 p <sub>2</sub> 0,94
			71,2	28,8	0,0	0,856	
	3	223	77,6	17,5	4,9	0,863	

Примечание. ' – Фрейдин М.Б., 2002; p<sub>1</sub> – для частот генотипов, p<sub>2</sub> – для частот аллелей, 3 – группа якутов, 4 – группа русских.

Для большинства изученных полиморфных вариантов в популяции якутов (группа 3) и русских (группа 4) получены значимые различия в частотах генотипов и аллелей. Исключение составил полиморфизм *T113M* гена *IL9*, для которого значимое различие получено по частотам генотипов ( $p = 0,034$ ), но не аллелей ( $p = 0,947$ ).

Для 5 полиморфных вариантов 4 генов интерлейкинов в популяции якутов отмечен более высокий уровень гетерозиготности: *C589T*, *G/C 3'UTR* гена *IL4*, *Q551R* гена *IL4RA*, *C703T* гена *IL5*.

В результате проведенного анализа распределения частот аллелей выявлено, что популяция якутов в сравнении с русскими характеризуется преобладанием аллеля *T* полиморфизма *C589T* и аллеля *C* полиморфизма *G/C 3'UTR* гена *IL4*, а также аллеля *V* полиморфизма *I50V* гена *IL4RA* и аллеля *T* полиморфизма *C703T* гена *IL5*, тогда как в русской популяции преобладают альтернативные аллели данных полиморфных вариантов. Наряду с этим установлено, что по частотам аллелей полиморфных вариантов *Q551R* гена *IL4RA* и *G80A* гена *IL5RA* в группе якутов и русских преобладали одноименные аллели, но с разной частотой. Так, аллель *Q* полиморфизма *Q551R* гена *IL4RA* у якутов встречался с частотой 0,740, а у русских с частотой 0,833 ( $p = 0,04$ ). Частота аллеля *G* полиморфного варианта *G80A* гена *IL5RA* в группе якутов составила 0,617, в группе русских – 0,765 ( $p = 0,002$ ). Для полиморфизма *T113M* гена *IL9* значимых различий частот аллелей не выявлено.

С целью определения вклада полиморфизма генов интерлейкинов в структуру подверженности БА проведен *ad hoc* анализ распределения частот генотипов и аллелей исследуемых генов в стратифицированных группах больных БА (группа 5, якуты и группа 2, русские) (табл. 11).

Анализ распределения аллелей и генотипов исследуемых генов интерлейкинов в группах 5 и 2 выявил значимые различия для полиморфных вариантов *C589T* и *G/C 3'UTR* гена *IL4*, *Q551R* гена *IL4RA* и *G80A* гена *IL5RA*.

Во вновь сформированной группе якутов с БА (группа 5) преобладали носители аллеля *T* полиморфизма *C589T*, аллеля *C* полиморфизма *G/C 3'UTR* гена *IL4*, и аллеля *A* полиморфизма гена *IL5RA*. Аллель *Q* полиморфизма *Q551R* гена *IL4RA* преобладал как у якутов, так и у русских с БА, но с разной частотой.

Таблица 11

**Распределение полиморфизма генов интерлейкинов в группах больных якутов и русских, стратифицированных по тяжести БА**

Ген, полиморфизм	Группы	Генотипы, %			Частота аллеля	p
<i>IL4</i> <i>C589T</i>	2	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>	<i>C</i>	p <sub>1</sub> 0,001 p <sub>2</sub> 0,001
	5	48,9	40,4	10,7	0,691	
<i>IL4</i> <i>G/C 3'UTR</i>	2	<i>GG</i>	<i>GC</i>	<i>CC</i>	<i>G</i>	p <sub>1</sub> 0,003 p <sub>2</sub> 0,003
	5	8,5	59,6	31,9	0,383	
<i>IL4RA</i> <i>Q551R</i>	2	<i>QQ</i>	<i>QR</i>	<i>RR</i>	<i>Q</i>	p <sub>1</sub> 0,02 p <sub>2</sub> 0,04
	5	68,1	31,9	–	0,840	
<i>IL4RA</i> <i>I50V</i>	2	<i>II</i>	<i>IV</i>	<i>VV</i>	<i>I</i>	p <sub>1</sub> 0,603 p <sub>2</sub> 0,661
	5	19,1	63,8	17,1	0,511	
<i>IL5</i> <i>C703T</i>	2	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>	<i>C</i>	p <sub>1</sub> 0,073 p <sub>2</sub> 0,082
	5	55,3	40,4	4,3	0,755	
<i>IL5RA</i> <i>G80A</i>	2	<i>GG</i>	<i>GA</i>	<i>AA</i>	<i>G</i>	p <sub>1</sub> 0,001 p <sub>2</sub> 0,001
	5	61,7	36,2	2,1	0,798	
<i>IL9</i> <i>T113M</i>	2	<i>TT</i>	<i>TM</i>	<i>MM</i>	<i>T</i>	p <sub>1</sub> 0,858 p <sub>2</sub> 0,694
	5	74,5	21,3	4,2	0,851	
	5	70,2	23,4	6,4	0,819	

*Примечание.* p<sub>1</sub> – при сравнении частот генотипов, p<sub>2</sub> – при сравнении частот аллелей, 5 – якуты с БА, 2 – русские с БА.

Таким образом, различия в структуре подверженности БА у детей якутов и русских, проживающих в Томской области, обусловлены преобладанием у якутов аллелей патогенетический эффект которых представлен в табл. 12.

Таблица 12

**Клинико-функциональный эффект преобладающих у якутов аллелей полиморфных вариантов генов интерлейкинов**

Ген, полиморфизм	Аллель	Клинико-функциональный эффект аллелей
<i>IL4 G/C 3'UTR</i>	<i>C</i>	Усиление экспрессии ИЛ4 с последующей гиперпродукцией IgE
<i>IL4 C589T</i>	<i>T</i>	В – клетками, что сопровождается значительным повышением уровня общего IgE у якутов
<i>IL4RA Q551R</i>	<i>R</i>	Обладает пониженным сродством к SHP1, включающей сигнал терминации транскрипции гена ИЛ4, что приводит к потере способности супрессии синтеза ИЛ4 и обуславливает более тяжелое течение БА у якутов
<i>IL5RA G80A</i>	<i>A</i>	Обладает низкой способностью к блокировке антиапоптотического действия, опосредованного ИЛ5, вызывая снижение показателей ФВД и как следствие, формирование более тяжелой БА у якутов

## ВЫВОДЫ

1. Установлены различия в клинико-лабораторной и функциональной характеристике бронхиальной астмы у якутов и русских. Бронхиальная астма у детей якутов отличается более тяжелым течением, поздней манифестацией, более низкими показателями количества эозинофилов носового секрета и  $ОФВ_1$ , более высоким уровнем общего IgE в сыворотке крови. Также установлены значимые различия в структуре сенсibilизации среди детей якутов достоверно чаще наблюдалась бытовая (у 93,6% детей) и эпидермальная сенсibilизация (у 78,7% детей), тогда как среди русских – эпидермальная (у 53,2% детей) и пыльцевая (у 36,2% детей).

2. Выявлены значимые различия между популяционными выборками якутов и русских по распределению частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов *C589T* и *G/C 3'UTR* гена *IL4*, *Q551R* и *I50V* гена *IL4RA*, *C703T* гена *IL5*, *G80A* гена *IL5RA*. Для большинства изученных полиморфных вариантов у якутов отмечен более высокий уровень гетерозиготности.

3. Определена генетическая структура подверженности бронхиальной астмы у детей якутов. Маркерами повышенной вероятности формирования бронхиальной астмы являются генотип *CC* и аллель *C* полиморфизма *G/C 3'UTR* гена *IL4*, генотип *TT* и аллель *T* полиморфизма *C589T* гена *IL4*, аллель *R* полиморфизма *Q551R* гена *IL4RA*, аллель *I* полиморфного варианта *I50V* гена *IL4RA*, аллель *M* полиморфизма *T113M* гена *IL9*.

4. Показана ассоциация некоторых клинико-функциональных признаков бронхиальной астмы у детей якутов с полиморфными вариантами генов *IL4*, *IL4RA*, *IL5*, *IL5RA* и *IL9*. С более высоким уровнем общего IgE в сыворотке крови ассоциирован генотип *CC* полиморфизма *G/C 3'UTR* гена *IL4*, генотип *II* полиморфизма *I50V* гена *IL4RA* и генотип *MM* полиморфизма *T113M* гена *IL9*. С более низким показателем  $ОФВ_1$  ассоциирован генотип *TT* полиморфизма *C703T* гена *IL5*, генотип *MM* полиморфизма *T113M* гена *IL9* и генотип *QR* полиморфизма *Q551R* гена *IL4RA*.

5. Генетическими маркерами повышенной вероятности развития тяжелой бронхиальной астмы у детей якутов является генотип *CC* полиморфизма *G/C 3'UTR* гена *IL4*, генотип *GG* полиморфизма *G80A* гена *IL5RA* и генотип *MM* полиморфизма *T113M* гена *IL9*.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Детям, имеющим отягощенный аллергологический анамнез, симптомы аллергических заболеваний, а также детям, часто болеющим бронхитами рекомендуется проведение молекулярно-генетического тестирования на предмет носительства маркеров повышенного риска формирования бронхиальной астмы, к которым относятся аллели *C* полиморфизма *G/C 3'UTR* и *T* полиморфизма *C589T* гена *IL4*, аллели *I* полиморфизма *I50V* и *R* полиморфизма *Q551R* гена *IL4RA*, аллель *M* полиморфизма *T113M* гена *IL9*, а также генотип *GA* полимор-

физма *G80A* гена *IL5RA* с целью обоснованного проведения профилактических мероприятий, направленных на предотвращение развития данного заболевания.

2. Для индивидуализации и достижения максимального эффекта проводимой терапии рекомендуется учитывать ассоциации лабораторно-функциональных параметров бронхиальной астмы с такими генетическими маркерами, как генотип *CC* полиморфизма *G/C 3'UTR* гена *IL4*, генотип *II* полиморфного варианта *I50V* гена *IL4RA* и генотип *MM* полиморфизма *T113M* гена *IL9*, генотип *TT* полиморфизма *C703T* гена *IL5*, генотип *QR* полиморфизма *Q551R* гена *IL4RA*.

3. С целью прогнозирования течения заболевания и достижения адекватного контроля над его симптомами рекомендуется проводить генетическое тестирование на предмет носительства генетических маркеров тяжести бронхиальной астмы, к ним относятся генотип *CC* полиморфизма *G/C 3'UTR* гена *IL4*, генотип *GG* полиморфизма *G80A* гена *IL5RA* и генотип *MM* полиморфизма *T113M* гена *IL9*.

#### **ПЕРЕЧЕНЬ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Изучение полиморфизма гена *IL4* у детей, больных atopической бронхиальной астмой в якутской популяции [Текст] / Н.А. Соловьева, С.А. Федорова, А.Н. Ноговицына и др. // Якутский медицинский журнал. – 2005. Приложение № 1. – С. 61–62.
2. Соловьева, Н.А. Полиморфизм (*G/C*) гена *IL4* у детей, больных atopической бронхиальной астмой в якутской популяции [Текст] / Н.А. Соловьева, А.Н. Ноговицына, В.П. Пузырев // Материалы XIII международного конгресса по арктической медицине. / Бюллетень СО РАМН. – 2006. – Приложение № 2. – С. 193.
3. Соловьева, Н.А. Полиморфизм гена *IL12B* (*A1188C*) у детей, больных atopической бронхиальной астмой в якутской популяции [Электронный ресурс] / Н.А. Соловьева // Материалы докладов XIV международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов». – Москва, 2007. – М.: МАКС Пресс, 2007.
4. Связь полиморфного маркера *G717C* гена *IL4* со степенью тяжести atopической бронхиальной астмы в якутской популяции [Текст] / Н.А. Соловьева, Н.Р. Максимова, Л.Е. Николаева и др. // Межрегиональная научно-практическая конференция «Молекулярно-клеточные аспекты патологии человека на Севере». – Якутск, 2007. – С. 48–49.
5. Полиморфизм генов интерлейкинов, ассоциированных с atopической бронхиальной астмой в якутской популяции [Текст] / Н.А. Соловьева, Н.Р. Максимова, Л.Е. Николаева и др. // Материалы II межрегиональной научно-практической конференции «Экология и здоровье человека на Севере». – Якутск, 2007. – С. 51–53.
6. Полиморфизм генов-кандидатов atopической бронхиальной астмы в якутской популяции [Текст] / Н.А. Соловьева, Н.Р. Максимова, Л.Е. Николаева и др. // «Генетика человека и патология»: сборник научных трудов / Под ред. В.П. Пузырева. – ГУ НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН. – 2007. – С. 122–123. – Выпуск 8.
7. Роль полиморфизмов гена интерлейкина *IL4* и его рецептора *IL4RA* в развитии atopической бронхиальной астмы у якутских детей [Текст] / Н.А. Соловьева, Л.Е. Николаева, М.Б. Фрейдлин и др. // Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Здоровье детей Севера». – Якутск, 2008. – С. 116–118.
8. Связь полиморфных вариантов гена интерлейкина *IL4* и его рецептора *IL4RA* со степенью тяжести atopической бронхиальной астмы у якутов [Текст] / Н.А. Соловьева

- ва, Л.Е. Николаева, М.Б. Фрейдin и др. // Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Здоровье детей Севера». – Якутск, 2008. – С. 118–121.
9. Соловьева, Н.А. Полиморфизм гена IL4 (3'-UTR 717G/C) у больных с atopической бронхиальной астмой в якутской популяции [Электронный ресурс] / Н.А. Соловьева // Материалы докладов XVI международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов». – Москва, 2009. – М.: МАКС Пресс, 2009.
  10. Соловьева, Н.А. Связь полиморфизма генов интерлейкина 5,  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепи рецептора с atopической бронхиальной астмой у детей республики Саха (Якутия) [Текст] / Н.А. Соловьева, Л.Е. Николаева, Н.Р. Максимова // Материалы II научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицинской генетики на Крайнем Севере». – Якутск, 2009. / Якутский медицинский журнал. – 2009. – № 2 (26). – С. 139–141.
  11. Соловьева, Н.А. Ассоциация полиморфизма гена B2-адренорецептора с atopической бронхиальной астмой в якутской популяции [Текст] / Н.А. Соловьева, Л.Е. Николаева, Н.Р. Максимова // Якутский медицинский журнал. – 2009. – № 3 (27). – С. 41–42.
  12. Соловьева, Н.А. Генетические факторы риска atopической бронхиальной астмы в якутской популяции [Текст] / Н.А. Соловьева // Материалы всероссийской научно-практической конференции «Современные технологии профилактики, диагностики и лечения основных заболеваний человека». – Ленинск-Кузнецкий, 2009. – С. 237.
  13. Соловьева, Н.А. Полиморфизм генов подверженности бронхиальной астме в якутской популяции [Электронный ресурс] / Н.А. Соловьева, Л.Е. Николаева, Л.М. Огородова // Материалы XIII конгресса педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии». – Электрон. дан. – Томск, 2009. – 1CD-ROM. – С. 147.
  14. Связь полиморфизма генов интерлейкина-4 и  $\alpha$ -цепи его рецептора с atopической бронхиальной астмой у детей Республики Саха (Якутия) [Текст] / Н.А. Соловьева, Л.Е. Николаева, Н.Р. Максимова // Медицинская генетика. – 2009. – № 11. – С. 44–49
  15. Полиморфизм генов интерлейкинов при бронхиальной астме в якутской популяции [Текст] / Н.А. Соловьева, Л.Е. Николаева, Е.В. Деева и др. // Педиатрическая фармакология. – 2009. – № 6. – С. 108.
  16. Соловьева, Н.А. Генетические факторы риска atopической бронхиальной астмы в популяциях русских и якутов [Электронный ресурс] / Н.А. Соловьева, Л.Е. Николаева, Л.М. Огородова // Материалы XIV конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». – Электрон. дан. – Москва, 2010. – 1CD-ROM. – С. 744.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

<p>ВСД – вегето-сосудистая дистония</p> <p>IgE – иммуноглобулин E</p> <p>ПЦР – полимеразная цепная реакция</p> <p>ДЖВП – дискинезия желчевыводящих путей</p> <p>ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду</p>	<p>ПДРФ – полиморфизм длин рестрикционных фрагментов</p> <p>OR – отношение шансов</p> <p>CI95% – доверительный интервал</p> <p>ИЛ – интерлейкин</p> <p>IL – ген интерлейкин</p> <p>ILR – ген рецептора интерлейкина</p>
---	---

Отпечатано на участке оперативной полиграфии  
редакционно-издательского отдела ТГУ

Заказ №        от «        » мая 2010 г. Тираж 100 экз.