

удмуртской республике: эпидемиологические особенности / Т.В. Коваленко, М.А. Ларионова // Сахарный диабет - пандемия XXI: сборник тезисов VIII (XXV) Всероссийского диабетологического конгресса с международным участием; ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; ООО «Российская ассоциация эндокринологов». 2018. С. 137-138.

Kovalenko T.V. Obesity in children in the Udmurt Republic: epidemiological features / T.V. Kovalenko, M.A. Larionova // Diabetes mellitus - pandemic XXI: collection of abstracts of the VIII (XXV) All-Russian Diabetological Congress with international participation; FSBI "National Medical Research Center of Endocrinology" of the Ministry of Health of Russia; NGO "Russian Association of Endocrinologists". - 2018. - P. 137-138.

5. Ожирение у детей: состояние проблемы / Д.А. Безрукова [и др.] // Астраханский медицинский журнал. - 2017. - Т.12, № 3. - С.13-21.

Obesity in children: the state of the problem / D.A. Bezrukova, A.A. Dzhumagaziev, M.V. Bogdan'yank [et al.] // Astrakhan medical journal. - 2017-12 (3) - P.13-21.

6. Do LM, T.T., Eriksson B, Petzold M, Nguyen CTK, Ascher H. Preschool overweight and obesity in urban and rural Vietnam: differences in prevalence and associated factors. Global Health Action. 2015;8:28615.

7. Đỗ Thị Phương Hà, Lê Bạch Mai. Thực trạng thừa cân béo phì ở người trưởng thành giai đoạn 2011-2015. Chiến lược quốc gia dinh dưỡng giai đoạn 2011-2015. (2015).

8. Ek A, S.K., Eli K, et al. Associations between Parental Concerns about Preschoolers' Weight and Eating and Parental Feeding Practices: Results from Analyses of the Child Eating Behavior Questionnaire, the Child Feeding Questionnaire, and the Lifestyle Behavior Checklist. PLoS One. 2016;11(1):e0147257-e0147257.

9. Fryar CD, C.M., Afful J. Prevalence of overweight, obesity, and severe obesity among U.S. children and adolescents aged 2-19 years: United States, and H.E.-S. 2020.

10. Hill, J.L., You, W., & Zoellner, J. M. (2014). Disparities in obesity among rural and urban residents in a health disparate region. BMC public health, 14, 1051. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-1051>.

11. Jensen MD, R.D., Apovian CM, et al, for the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. J Am Coll Cardiol. 2014 ;63(25 Pt B):2985-3023. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.004.

12. Kenney EL, G.S.U.S.A.T., Computer, Videogame, Smartphone, and Tablet Use: Associations with Sugary Drinks, Sleep, Physical Activity, and Obesity. J Pediatr. 2017;182:144-149.

13. Lampard AM, F.R., Davison KK. Maternal depression and childhood obesity: a systematic review. Prev Med. 2014;59:60-67.

14. Le TT, L.T., Do NK, Nadezhda VS, Andrej MG, Nguyen TTT, Nguyen TTM, Vu TT, Le TH, Nguyen TTL, Duong TAD. Ethnic Variations

in Nutritional Status among Preschool Children in Northern Vietnam: A Cross-Sectional Study. Int J Environ Res Public Health. 2019 Oct 23;16(21):4060. doi: 10.3390/ijerph16214060. PMID: 31652691; PMCID: PMC6862071.

15. Masukume G, K.A., Morton SMB, Baker PN, Kenny LC, McCarthy FP. Caesarean section delivery and childhood obesity in a British longitudinal cohort study. PLoS One. 2019;14(10):e0223856.

16. Masukume G, M.F., Baker PN, et al. Association between caesarean section delivery and obesity in childhood: a longitudinal cohort study in Ireland. BMJ Open. 2019;9(3):e025051.

17. Sonoda C, F.H., Kitamura M, et al. Associations among Obesity, Eating Speed, and Oral Health. Obes Facts. 2018;11(2):165-175.

18. Tuyet LT, N.B., Dao DTA, Hanh NTH, Tuyen LD, Binh TQ, Thuc VTM. The Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met Polymorphism, Delivery Method, Birth Weight, and Night Sleep Duration as Determinants of Obesity in Vietnamese Children of Primary School Age. Child Obes. 2017 Oct;13(5):392-399. doi: 10.1089/chi.2017.0007. Epub 2017 May 4. PMID: 28471701.

19. Vettori A, P.G., Paolini B, Del Ciondolo I, Bressan S, Dundar M, Kenanoğlu S, Unfer V, Bertelli M, Genetic background, nutrition and obesity: a review. Eur Rev Med Pharmacol Sci. Feb;23(4):1751-1761. doi: 10.26355/eur-rev_201902_17137. PMID: 30840300., 2019

20. Voerman E, S.S., Patro Golab B, et al. Maternal body mass index, gestational weight gain, and the risk of overweight and obesity across childhood: An individual participant data meta-analysis. PLoS Med. 2019;16(2):e1002744.

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.05

УДК 575:599.9

Г.Ф. Корытина, Ш.Р. Зулкарнеев, Ю.Г. Азнабаева,
О.В. Кочетова, Н.Н. Хуснутдинова, Т.Т. Ахметкиреева,
Н.Ш. Загидуллин, Т.В. Викторова

ВКЛАД ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ IL12A, IL12B, IL13 И IL12RB2 В РАЗВИТИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В ЭТНИЧЕСКОЙ ГРУППЕ ТАТАР

КОРЫТИНА Гульназ Фаритовна – д.б.н., доцент, гл.н.с. ИБГ УФИЦ РАН, г. Уфа, проф. Башкирского ГМУ, Guly_Kory@mail.ru, ORCID <http://orcid.org/0000-0002-1695-5173>; **ЗУЛКАРНЕЕВ Шамиль Рустэмович** – студент 3 курса Башкирского ГМУ, zulkarneev.shamil@gmail.com; **АЗНАБАЕВА Юлия Геннадиевна** – к.м.н., доцент, завуч Башкирского ГМУ, 3251251@gmail.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1518-774X>; **КОЧЕТОВА Ольга Владимировна** – к.б.н., н.с. ИБГ УФИЦ РАН, olga_mk78@mail.ru, ORCID <http://orcid.org/0000-0002-2944-4428>; **ХУСНУТДИНОВА Наталья Николаевна** – к.б.н., н.с. ИБГ УФИЦ РАН, ecolab_203@mail.ru; **АХМЕТКИРЕЕВА Тансулпан Тимерхановна** – м.н.с. ИБГ УФИЦ РАН, tansulpan.ufa@gmail.com; **ЗАГИДУЛЛИН Науфаль Шамилович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Башкирского ГМУ, znaufal@mail.ru, ORCID <http://orcid.org/0000-0003-2386-6707>; **ВИКТОРОВА Татьяна Викторовна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Башкирского ГМУ, t_vict@mail.ru, ORCID <http://orcid.org/0000-0001-8900-2480>.

Проведен анализ ассоциации полиморфных вариантов генов IL12A (rs568408, rs2243115), IL12B (rs3212227), IL13 (rs20541), IL12RB2 (rs3762317) с развитием хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), проанализирован вклад аллельных вариантов исследованных локусов генов-кандидатов в вариативность показателей, характеризующих прогрессирование обструкции дыхательных путей, интенсивность и стаж курения. Установлена ассоциация полиморфных вариантов генов IL12A (rs568408, rs2243115) и IL13 (rs20541) с развитием ХОБЛ, показателями функции внешнего дыхания и индекса курения. Полученные данные подтверждают предположение о существенной роли генов, ответственных за синтез α- и β-субъединиц IL12, структурных α-спиралей IL13 в формировании предрасположенности к ХОБЛ и прогрессировании заболевания.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, воспаление, интерлейкины 12 и 13.

The analysis of the association of polymorphic variants of the genes IL12A (rs568408, rs2243115), IL12B (rs3212227), IL13 (rs20541), IL12RB2 (rs3762317) with the development of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was carried out as well as the influence of allelic variants of the studied candidate loci on the variability of indicators characterizing the progression of airway obstruction, the intensity and experience of smoking. An association of polymorphic variants of genes IL12A (rs568408, rs2243115) and IL13 (rs20541) with the development of COPD, indicators of respiratory function and smoking index was established. The data obtained

confirm the assumption about the essential role of genes responsible for the synthesis of α - and β -subunits of IL12, structural α -helices of IL13 in the formation of a predisposition to COPD and the progression of the disease.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, inflammation, interleukins 12 and 13.

Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – многофакторное респираторное заболевание, характеризующееся персистирующей обструкцией и воспалением дистальных отделов бронхиального дерева, что влечет за собой снижение их вентиляции [15]. На сегодняшний день общее количество страдающих данным заболеванием исчисляется 251 млн чел. ХОБЛ является третьей по распространенности причиной летальных исходов в мире, что обуславливает высокую востребованность исследований механизмов патогенеза, новых методов терапии и ранней диагностики заболевания [15]. Основой патогенеза ХОБЛ является воспалительная реакция легочной ткани, индуцируемая химическими, биологическими, механическими раздражителями. При этом важнейшей частью механизма ее развития являются медиаторы воспаления, хемокины и интерлейкины, в частности IL12 и IL13 и их рецепторы [7,15]. IL12 представляет собой гетеродимер, состоящий из белковых α - (IL-12p35) и β - (IL-12p40) субъединиц, соединенных ковалентной дисульфидной связью [1]. α -субъединица кодируется геном IL12A, расположенным в локусе 3q25.33 и состоящим из 7185 пар оснований [12], в то время как β -субъединица кодируется геном IL12B, находящимся в локусе 5q33.3 и включающим в себя 15708 пар оснований [12]. Главной функцией IL12 является индуцирование иммунных и иммунообусловленных воспалительных реакций на патогенные микроорганизмы и внутриклеточные патогены путем активации дифференцировки незрелых Т-лимфоцитов в Т-клетки памяти и Th1, Th17 эффекторные клетки с их дальнейшей пролиферацией. Также IL12 повышают цитотоксичность цитотоксических Т-клеток и естественных киллерных клеток, стимулируют синтез последними γ -ИФН [1]. Доказана ассоциация секреции IL12 и развития хронического прогрессирующего воспаления при ХОБЛ, в том числе по причине активации Т-клеточного иммунитета [9]. Рецептор IL12 является гетеродимерным белковым комплексом, включающим в себя β 1- и β 2-субъединицы (IL-12R β 1; IL-12R β 2) [1]. Ген β 1-субъединицы локализован в участке 19p13.11 19-й хромосомы, ген β 1-субъединицы – в участке 1p31.3;

их размер составляет около 91000 и 40000 пар оснований соответственно [14]. IL13 является белковой молекулой массой 13 кДа, имеющей в своей структуре 4 α -спирали [1]. Данный белок кодируется геном IL13, расположенным в локусе 5q31.1 и имеющим 4848 пар оснований [12]. IL13 продуцируется Th2, эозинофилами, натуральными киллерами, Т-лимфоцитами и ответствен за развитие гиперреактивности дыхательных путей, альтернативную активацию тканевых макрофагов с последующим развитием субэпителиального фиброза дыхательных путей и эмфиземы, гиперсекрецию слизи, синтез IgE, играет большую роль при развитии бронхиальной астмы, рака легких, ХОБЛ и фиброза легких [1, 6, 7].

Целью настоящего исследования является выявление ассоциации полиморфных вариантов генов IL12A (rs568408, rs2243115), IL12B (rs3212227), IL13 (rs20541), IL12RB2 (rs3762317) с ХОБЛ в этнической группе татар, проживающих в Республике Башкортостан.

Материалы и методы. Использовали образцы ДНК неродственных индивидов, татар по этнической принадлежности, проживающих на территории Республики Башкортостан.

Диагноз ХОБЛ устанавливался врачами-пульмонологами отделения пульмонологии городской клинической больницы №21 г. Уфы (Республика Башкортостан) согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра и с учетом рекомендаций рабочей группы по «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких». Группа больных включала 601 индивида (из них 522 мужчин (86,85%) и 79 женщин (13,15%)), средний возраст составил 63,38 $\pm$ 11,81 лет. Среди больных ХОБЛ курильщиков и бывших курильщиков 484 чел. (80,53%), некурящих 117 (19,47%); индекс курения составил 44,58 $\pm$ 25,92 пачек/лет. У всех больных исследовали функцию внешнего дыхания методом спирометрии, оценивали жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), соотношение объема форсированного выдоха в 1с и жизненной

емкости легких (ОФВ₁/ЖЕЛ). В группе больных показатели (в % от нормы) составляли: ОФВ₁=41,68 $\pm$ 19,32, ФЖЕЛ=44,22 $\pm$ 17,88, ЖЕЛ=49,02 $\pm$ 15,54, ОФВ₁/ФЖЕЛ=58,66 $\pm$ 13,66. Группа контроля включала 617 индивидов (из них 548 мужчин (88,88%) и 69 женщин (11,12%)), средний возраст составил 58,44 $\pm$ 14,79, курильщики и бывшие курильщики – 517 (83,79%) и некурящие – 100 (16,21%); индекс курения 38,54 $\pm$ 23,12 пачек/лет. Критерии включения и исключения из группы ХОБЛ и контроля описаны нами ранее [13]. Исследование одобрено локальным комитетом по этике ИБГ УНЦ РАН, протокол №17 от 07.12.2010 (г. Уфа, Россия). От всех участников исследования получали информированное добровольное согласие на использование биологического материала в планируемых исследованиях.

ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с использованием фенольно-хлороформной экстракции. Для нашего исследования были выбраны следующие полиморфные локусы: IL12A (rs568408, с.*121G>A; rs2243115, с.*564T>G), IL12B (rs3212227, с.*159A>C), IL13 (rs20541, с.236A>G, p.Gln79Arg), IL12RB2 (rs3762317, с.-1105A>G). Полиморфные варианты генов анализировали при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени коммерческими наборами с флуоресцентной детекцией (<https://www.oligos.ru>, ООО "ДНК-Синтез", Россия) на приборе BioRad CFX96™ («Bio-Rad Laboratories», Inc, USA). Подробно методы анализа описаны нами ранее [13]. Статистическую обработку данных проводили, используя пакеты прикладных программ Statistica v. 6.0 (StatSoft Inc., USA) и PLINK v. 1.07. Подробное описание методов статистического анализа приведено нами ранее [13].

Результаты и обсуждение. Прежде чем приступить к анализу ассоциации аллельных вариантов генов-кандидатов с развитием ХОБЛ была проведена проверка соответствия распределения частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга. Для группы контроля были получены следующие результаты: IL12A (rs568408) (P_{x-B} =0,24), IL12A (rs2243115) (P_{x-B} =0,81), IL12B (rs3212227) (P_{x-B} =0,07), IL13 (rs20541) (P_{x-B} =0,43), IL12RB2 (rs3762317) (P_{x-B} =0,14).

Между группами больных ХОБЛ и контролем были выявлены статистически значимые различия по распределению частоты генотипов и аллелей полиморфного локуса гена *IL12A* (rs568408G>A) ($P=0,001$ и $P=0,00001$) (табл. 1). Частота редкого аллеля А гена *IL12A* (rs568408G>A) была значимо выше в группе больных ХОБЛ (OR=1,38 95%CI 1,16-1,64). Ассоциа-

ция с развитием ХОБЛ и локусом *IL12A* (rs568408G>A) была установлена в доминантной ($P=0,00001$, $P_{\text{cor-FDR}}=0,00002$, OR=2,31 95%CI 1,62-3,28), рецессивной ($P=0,0014$, $P_{\text{cor-FDR}}=0,0022$, OR=2,87 95%CI 1,49-5,5) и аддитивной модели ($P=0,00001$, $P_{\text{cor-FDR}}=0,00002$, OR=2,07 95%CI 1,56-2,75). Группа больных ХОБЛ статистически значимо отличалась по распределению частоты гено-

типов и аллелей полиморфного локуса гена *IL12A* (rs2243115T>G) от группы контроля ($P=0,00001$ и $P=0,00001$). Частота редкого аллеля G гена *IL12A* (rs2243115T>G) была значимо выше в группе больных ХОБЛ (21,31% против 9,97% в контроле OR=2,45 95% CI 1,94-3,08). Локус *IL12A* (rs2243115T>G) ассоциировал с развитием ХОБЛ в доминантной ($P=0,00001$, $P_{\text{cor-FDR}}=0,00002$,

Таблица 1

Ассоциация полиморфных локусов генов-кандидатов с развитием ХОБЛ
(лог-регрессионный анализ)

Ген, полиморфный локус	Редкий аллель	Генотипы, аллели, модель	ХОБЛ n (%) (N=601)	Контроль n (%) (N=617)	P / P _{adj}	OR (95% CI)
<i>IL12A</i> rs568408 G>A	A	GG/GA/AA	280/273/57 (45,90/44,75/9,34)	339/245/33 (54,94/39,71/5,35)	0,001	-
		G/A	833/387 (68,28/31,72)	923/311 (74,80/25,20)	0,00001	1,38 (1,16-1,64)
		GG GA+AA доминантная	280 (45,90) 330 (54,1)	339 (54,94) 278 (45,06)	0,00001	1,00 2,31 (1,62-3,28)
		GG+GA AA рецессивная	544 (90,66) 57 (9,34)	584 (94,5) 33 (5,35)	0,0014	1,00 2,87 (1,49-5,5)
		аддитивная	-	-	0,00001	2,07 (1,56-2,75)
<i>IL12A</i> rs2243115 T>G	G	TT/TG/GG	406/148/56 (66,56/24,26/9,18)	499/113/5 (80,88/18,31/0,81)	0,00001	-
		T/G	960/260 (78,69/21,31)	1 111/123 (90,03/9,97)	0,00001	2,45 (1,94-3,08)
		TT TG+GG доминантная	406 (66,56) 154 (33,44)	499 (80,88) 118 (21,12)	0,00001	1,00 2,93 (2,00-4,30)
		TT+TG GG рецессивная	554 (90,82) 56 (9,18)	612 (99,19) 5 (0,81)	0,00001	1,00 16,3 (5,09-52,17)
		аддитивная	-	-	0,00001	2,85 (2,05-3,95)
<i>IL12B</i> rs3212227 A>C	C	AA/AC/CC	459/129/22 (75,25/21,15/3,61)	436/156/25 (70,66/25,28/4,05)	0,192	-
		A/C	1 047/173 (85,82/14,18)	1 028/ 206 (83,31/16,69)	0,096	0,82 (0,66-1,03)
<i>IL13</i> rs20541 A>G	A	GG/GA/AA	235/254/121 (38,52/41,64/19,84)	270/269/78 (43,76/43,60/12,64)	0,002	-
		G/A	724/496 (59,34/40,66)	809/425 (65,56/34,44)	0,002	1,30 (1,11-1,54)
		GG GA+AA доминантная	235 (38,52) 375 (61,48)	270 (43,76) 347 (56,24)	0,012	1,00 1,56 (1,10-2,20)
		GG+GA AA рецессивная	489 (80,16) 121 (19,84)	539 (87,36) 78 (12,64)	0,00001	1,00 2,54 (1,60-4,03)
		аддитивная	-	-	0,00001	1,58 (1,24-2,01)
<i>IL12RB2</i> rs3762317 A>G	G	AA/AG/GG	419/155/36 (68,69/25,41/5,90)	400/186/31 (64,83/30,15/5,02)	0,166	-
		A/G	993/227 (81,39/18,61)	986/248 (79,90/20,10)	0,377	0,91 (0,74-1,11)

Примечание. P – значимость различий между группами по частоте аллелей и генотипов (тест χ^2 на гомогенность выборок). OR – показатель отношения шансов для редкого аллеля (базовый аллельный тест) или регрессионной модели; CI95% – 95% доверительный интервал для OR; P_{adj} – значимость для теста отношения правдоподобия лог-регрессионной модели с учетом возраста, статуса и индекса курения, индекса массы тела, пола.

Таблица 2

Вклад генотипов полиморфных локусов генов-кандидатов в вариабельность количественных признаков, характеризующих функцию внешнего дыхания и интенсивность курения

Ген, полиморфный локус	Генотип	M± S.E	P	beta (CI 95%)
Индекс курения (пачки/лет) в общей группе курильщиков (N=1001)				
<i>IL12A</i> rs568408 G>A	GG GA+AA	32,87 (1,34) 28,87 (1,12)	0,027	0,00 -3,90 (-7,35 – (-0,44))
	GG+AA AG	32,39 (1,23) 28,73 (1,2)	0,042	0,00 -3,66 (-7,18 – (-0,14))
<i>IL12A</i> rs2243115 T>G	TT+TG GG	31,08 (0,87) 43,97 (5,39)	0,0038	0,00 12,93 (4,19-21,68)
ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) (N=601)				
<i>IL12A</i> rs568408 G>A	GG GA+AA	57,02 (1,74) 52,41 (1,51)	0,045	0,00 -4,61 (-9,11 – (-0,11))
	TT TG+GG	57,04 (1,44) 47,8 (2,65)	0,0001	0,00 -9,24 (-13,78- (-4,7))
<i>IL12A</i> rs2243115 T>G	TT+TG GG	54,81 (1,21) 45,84 (2,65)	0,013	0,00 -8,97 (-16,04- (-1,9))
<i>IL13</i> rs20541 A>G	GG+GA AA	55,29(1,33) 47,16 (2,14)	0,0051	0,00 -8,13 (-13,78- (-2,48))
ЖЕЛ (жизненная емкость легких) (N=601)				
<i>IL12A</i> rs2243115 T>G	TT+GG TG	56,62 (1,33) 48,41 (1,84)	0,0012	0,00 -8,20 (-13,11- (-3,29))

Примечание. M± S.E - средние значения и стандартная ошибка среднего, P - уровень значимости для уравнения регрессии, beta (CI 95%) - коэффициент регрессии и 95% доверительный интервал для коэффициента.

OR=2,93 95%CI 2,00-4,30), рецессивной ($P=0,00001$, $P_{\text{cor-FDR}}=0,00002$, OR=16,3 95%CI 5,09-52,17) и аддитивной модели ($P=0,00001$, $P_{\text{cor-FDR}}=0,00002$, OR=2,85 95% CI 2,05-3,95), что было связано с увеличением доли гетеро- и гомозигот по редкому аллелю G в группе больных. Выявлены значимые различия по распределению частоты генотипов и аллелей полиморфного локуса *IL13* (rs20541A>G) между исследованными группами ($P=0,002$ и $P=0,002$).

Значимые ассоциации с развитием ХОБЛ и локусом *IL13* (rs20541A>G) были получены в доминантной ($P=0,012$, $P_{\text{cor-FDR}}=0,0152$, OR=1,56 95%CI 1,10-2,20), рецессивной ($P=0,00001$, $P_{\text{cor-FDR}}=0,00002$, OR=2,54 95% CI 1,60-4,03) и аддитивной модели ($P=0,00001$, $P_{\text{cor-FDR}}=0,00002$, OR=1,58 95%CI 1,24-2,01), которые были связаны с увеличением частоты генотипа AA в группе больных. Сравнительный анализ распределения частоты генотипов и аллелей между группами больных ХОБЛ и контроля по полиморфным вариантам генов *IL12B* (rs3212227), *IL12RB2* (rs3762317) статистически значимых различий не дал (табл.1).

Проведен анализ количественных показателей функции внешнего дыхания, отражающих прогрессирование обструкции дыхательных путей у больных ХОБЛ (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁) и индекса курения, характеризующего интенсивность и стаж курения в зависимости от полиморфных вариантов изученных генов-кандидатов (табл. 2). Генотипы GG гена *IL12A* (rs568408G>A) и GG гена *IL12A* (rs2243115T>G) ассоциированы с более высокими показателями индекса курения ($P=0,027$ и $P=0,0038$). Значимое снижение показателя ФЖЕЛ было отмечено у носителей редкого аллеля A гена *IL12A* (rs568408G>A) ($P=0,045$), генотипа GG гена *IL12A* (rs2243115T>G) ($P=0,013$) и генотипа AA гена *IL13* (rs20541A>G) ($P=0,0051$). Для индивидов с генотипом TG гена *IL12A* (rs2243115T>G) характерны более низкие показатели ЖЕЛ ($P=0,0019$).

Проведен анализ ассоциации полиморфных вариантов генов *IL12A*, *IL12B*, *IL13* и *IL12RB2* с развитием ХОБЛ в этнической группе татар, проанализирован вклад аллельных

вариантов исследованных локусов генов-кандидатов в вариабельность показателей, характеризующих прогрессирование обструкции дыхательных путей, интенсивность и стаж курения. Риск развития ХОБЛ в нашем исследовании был связан с аллелем A гена *IL12A* (rs568408). Дальнейший анализ показал, что у носителей редкого аллеля A снижен показатель форсированной жизненной емкости легких. Вместе с тем, у носителей редкого аллеля A отмечен более низкий индекс курения, что может указывать на то, что развитие заболевания у данных индивидов не связано с длительным воздействием сигаретного дыма. В ряде исследований и данных метаанализа показано, что аллель A локуса *IL12A* (rs568408) ассоциируется с развитием бронхиальной астмы и тяжестью течения заболевания [3, 4] и раком легких [8, 10, 11] в популяциях Китая, Тайваня, Италии, Туниса, Великобритании, США.

В нашей выборке ассоциация с ХОБЛ была установлена для локуса *IL12A* (rs2243115), риск развития заболевания был связан с редким аллелем G. Полученные нами результаты подтверждают данные по ассоциации локуса *IL12A* (rs2243115) с ХОБЛ в популяции китайцев, где риск также был связан с редким аллелем G [16].

Нами показано, что у носителей редкого аллеля G значимо снижены показатели форсированной жизненной емкости легких и жизненной емкости легких, а у гомозигот GG увеличен индекс курения, что указывает на возможное взаимодействие фактора среды (курения) и локуса *IL12A* (rs2243115) при развитии ХОБЛ.

Редкий аллель A локуса *IL13* (rs20541) является маркером риска развития ХОБЛ, наибольший риск выявлен у гомозигот AA. Более того, у гомозигот по редкому аллелю A значимо снижен показатель форсированной жизненной емкости легких, что указывает на роль данного локуса в прогрессировании обструкции дыхательных путей у больных ХОБЛ. Наши результаты согласуются с данными, полученными другими исследователями: так, аллель A локуса *IL13* (rs20541) ассоциировался с развитием бронхиальной астмы, ХОБЛ в популяциях монголоидов и европеоидов [2, 5].

В заключение следует отметить, что полученные нами данные подтверждают предположение о существенной роли генов, ответственных за

синтез α - и β -субъединиц IL12, структурных α -спиралей IL13 в формировании предрасположенности к ХОБЛ и прогрессировании заболевания. Установлено, что полиморфные варианты генов IL12A (rs568408, rs2243115) и IL13 (rs20541) являются маркерами риска развития ХОБЛ в популяции татар, а также ассоциированы с показателями функции внешнего дыхания, отражающими прогрессирование обструкции дыхательных путей при ХОБЛ.

Исследование проведено в рамках НИР № АААА-А21-121011990119-1 «Молекулярная организация генома человека, технологии его исследования и механизмы фармакологической регуляции функционирования в норме и при патологии»; исследование частично поддержано мегагрантом Правительства Российской Федерации № 075-15-2021-595 «Разработка высокопроизводительных вычислительных инструментов для комплексного анализа мультиомиксных данных и развития персонализированной медицины», биологический материал (ДНК) для исследования взят из коллекции «Коллекция биологических материалов человека ИБГ УНЦ РАН» ИБГ УНЦ РАН, поддержанной программой биоресурсных коллекций ФАНО России; работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Биомика» и УНУ «КОДИНК» (ИБГ УФИЦ РАН).

Литература

1. Ярилин А.А. Иммунология: учебник / А.А. Ярилин. - М: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 752 с.
2. A.A. Yarilin. Immunology [Student's Book] / A.A. Yarilin. - GEOTAR-Media, 2010. - 752 p.
3. Association between the interleukin-13 gene and development of chronic obstructive pulmonary disease in southern Chinese Han population: a case-control study / Y. Gong, G.C. Shi, H.Y. Wan [et al.] // Chin. Med. J. (Engl). - 2013. - V. 126, No. 23. - P. 4403-4408. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20130225
4. Association of Interleukin-12A rs568408 with Susceptibility to Asthma in Taiwan/ T.C. Shen, C.W. Tsai, W.S. Chang [et al.] // Sci. Rep. - 2017. - V. 7, No. - P. 3199. doi: 10.1038/s41598-017-03523-0.
5. Association of single nucleotide polymorphisms in interleukin 12 (IL-12A and -B) with asthma in a Chinese population/ T. Chen, W. Liang, L. Gao [et al.] // Hum. Immunol. - 2011. - V. 72, No. 7. - P.603-606. doi: 10.1016/j.humimm.2011.03.018.
6. Association of the IL-13 polymorphisms rs1800925 and rs20541 with chronic obstructive pulmonary disease risk: An updated meta-analysis/ N. Liao, H. Zhao, M.L. Chen [et al.] // Medicine (Baltimore). - 2017. - V. 96, No. 47. - P. e8556. doi: 10.1097/MD.0000000000008556.
7. Bieber T. Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis / T. Bieber // Allergy. - 2020. - V. 75. - No. 1. - P. 54-62. doi: 10.1111/all.13954.
8. Eosinophil-derived IL-13 promotes emphysema/ A.D. Doyle, M. Mukherjee, W.E. LeSuer [et al.] // Eur. Respir. J. - 2019. - V. 53. - No. 5. - P.1801291. doi: 10.1183/13993003.01291-2018.
9. Functional polymorphisms in the interleukin-12 gene contribute to cancer risk: evidence from a meta-analysis of 18 case-control studies/ L. Zhou, F. Yao, H. Luan [et al.] // Gene. - 2012. - V. 510, No. 1. - P. 71-77. doi: 10.1016/j.gene.2012.08.019.
10. Polymorphisms in IL13 pathway genes in asthma and chronic obstructive pulmonary disease/ B. Beghé, I.P. Hall, S.G. Parker [et al.] // Allergy. - 2010. - V. 65, No. 4. P. 474-481. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02167.x.
11. Role of interleukin-12 gene polymorphisms in the onset risk of cancer: a meta-analysis/ Y. Zheng, M. Wang, T. Tian [et al.] // Oncotarget. - 2017. - V. 8, No. 18. - P.29795-29807. doi: 10.18632/oncotarget.16080.
12. The Contribution of Interleukin-12 Genetic Variations to Taiwanese Lung Cancer/ M.F. Wu, Y.C. Wang, H.T. Li [et al.] // Anticancer Res. - 2018. - V. 38, No. 11. - P. 6321-6327. doi: 10.21873/anticancerres.12989.
13. The National Center for Biotechnology Information advances science and health by providing access to biomedical and genomic information (US) [Электронный ресурс] / - Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>.
14. The Relationship Between Chemokine and Chemokine Receptor Genes Polymorphisms and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Susceptibility in Tatar Population from Russia: A Case Control Study/ G.F. Korytina, Y.G. Aznabaeva, L.Z. Akhmadishina [et al.] // Biochem Genet. - 2021. - Jun 6. doi: 10.1007/s10528-021-10087-2. Epub ahead of print.
15. Vignali D.A. IL-12 family cytokines: immunological playmakers/ D.A. Vignali, V.K. Kuchroo // Nat Immunol. - 2012. - V.13, No. 8. P. 722-728. doi: 10.1038/ni.2366.
16. Vitenberga Z. An Insight into COPD Morphopathogenesis: Chronic Inflammation, Remodeling, and Antimicrobial Defense/ Z. Vitenberga, M. Pilmane, A. Babjoniševa // Medicina (Kaunas). - 2019. - V. 55, No. 8. - P. 496. doi: 10.3390/medicina55080496.
17. Wang E.Y. Association between single-nucleotide polymorphisms in interleukin-12A and risk of chronic obstructive pulmonary disease / E.Y. Wang, W.B. Liang, L. Zhang // DNA Cell Biol. - 2012. - V. 31, No. 9. - P. 1475-1479. doi: 10.1089/dna.2012.1719.

В.М. Николаев, Е.К. Румянцев, С.И. Софронова,
А.А. Григорьева, С.А. Федорова

ПОИСК АССОЦИАЦИЙ ДЕЛЕЦИОННЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ФЕРМЕНТА ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗЫ *GSTM1* И *GSTT1* С РИСКОМ РАЗВИТИЯ РАКА ЛЕГКИХ В ПОПУЛЯЦИИ ЯКУТОВ

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.06

УДК 616-006;575

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: **НИКОЛАЕВ Вячеслав Михайлович** – к.б.н., руковод. отдела, Nikolaev1126@mail.ru, **РУМЯНЦЕВ Егор Константинович** – м.н.с., tzeentch1993@mail.ru, **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., руковод. отдела, sara2208@mail.ru, **ГРИГОРЬЕВА Анастасия Анатольевна** – н.с., nastiagrigoryeva@gmail.com, **ФЕДОРОВА Сардаана Аркадьевна** – д.б.н., зав. науч.-иссл. лаб. СВФУ им. М.К. Аммосова, sa.fedorova@s-vfu.ru.

Проведен поиск ассоциаций делеционных полиморфизмов фермента глутатион-S-трансферазы *GSTM1* и *GSTT1* с риском развития рака легких в популяции якутов. Анализ полиморфных вариантов специфических участков генов *GSTM1*, *GSTT1* был проведен в выборках больных раком легкого и контроля. В популяции якутов нами не было найдено статистически значимой связи между нулевыми генотипами *GSTT1* и *GSTM1* и их комбинациями с риском развития рака легкого. Впервые установлено, что генотип *GSTM1**+/ *GSTT1**0 в группе больных немелкоклеточным раком легкого в якутской популяции встречался в 3,7 раза реже по сравнению с группой контроля.

Ключевые слова: глутатион-S-трансфераза, гены биотрансформации ксенобиотиков, ферменты детоксикации ксенобиотиков, рак легких, изоферменты, делеция.

The search for associations of deletion polymorphisms of the enzyme glutathione-S-transferase *GSTM1* and *GSTT1* with the risk of developing lung cancer in the Yakut population was carried out. The analysis of polymorphic variants of specific regions of genes *GSTM1*, *GSTT1*