

УДК 575.162

Генетические варианты, ассоциированные с бронхиальной астмой, специфичные для населения РФ

Ю. Н. Ахмерова^{1#}, Т. А. Шпакова^{1#}, К. С. Грамматикати^{1#}, С. И. Митрофанов^{1#}, П. Г. Казакова¹, А. А. Мкртчян¹, П. Ю. Земский¹, М. Н. Пилипенко¹, Н. В. Фелиз¹, Л. В. Фролова¹, А. А. Фроловская¹, В. С. Юдин¹, А. А. Кескинов¹, С. А. Краевой¹, С. М. Юдин¹, В. И. Скворцова²

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ «ЦСП» ФМБА России), Москва, 119121 Россия

²Федеральное медико-биологическое агентство (ФМБА России), Москва, 123182 Россия

Вклад этих авторов в работу равнозначный.

*E-mail: YUAhmerova@cspfmbaru

Поступила в редакцию 07.11.2022

Принята к печати 09.01.2023

DOI: 10.32607/actanaturae.11853

РЕФЕРАТ Бронхиальная астма (БА) – хроническое заболевание, до сих пор не имеющее исчерпывающего протокола лечения. В связи с этим особое внимание привлекает поиск генетических предпосылок возникновения данного заболевания. Широкое распространение получило изучение ассоциаций генетических полиморфизмов ряда генов с бронхиальной астмой. В результате анализа литературы нами отобраны 167 генов, ассоциированных с развитием бронхиальной астмы. С целью биоинформатической проверки ассоциаций известных полиморфизмов генов с развитием бронхиальной астмы и поиска новых была сформирована группа из 7303 человек, добровольно предоставивших свой биоматериал (венозную кровь) для исследований. Эту группу разбили на две когорты, состоящие из лиц с бронхиальной астмой в анамнезе и условно здоровых доноров. Каждую когорту разделили в свою очередь в соответствии с их гендерной принадлежностью. В каждой когорте проанализировали полиморфные варианты отобранных генов и выявили те, встречаемость которых в разных когортах различалась статистически значимо (уровень значимости менее 0.0001). В ходе исследования обнаружено 11 полиморфизмов, влияющих на развитие БА: четыре генетических варианта (rs869106717, rs1461555098, rs189649077, rs1199362453), которые чаще встречаются у мужчин, болеющих бронхиальной астмой, чем у условно здоровых мужчин; пять генетических вариантов (rs1923038536, rs181066119, rs143247175, rs140597386, rs762042586), которые чаще встречаются у женщин с бронхиальной астмой в анамнезе, чем у условно здоровых женщин; два генетических варианта (rs1219244986, rs2291651), редко встречающихся у женщин с бронхиальной астмой в анамнезе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА бронхиальная астма, полиморфизм, фенотип-генотипические ассоциации, генетические варианты.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ БА – бронхиальная астма; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; ГДП – гиперактивность дыхательных путей; ГК – глюкокортикостероиды; ИГК – ингаляционные глюкокортикостероиды; ОФВ – объем форсированного выдоха; SNP – однонуклеотидный полиморфизм (single-nucleotide polymorphism); PAF – фактор активации тромбоцитов (platelet-activating factor).

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) – хроническое рецидивирующее заболевание, патогенез которого связан с измененной реактивностью бронхов, обусловленной как специфическими иммунологическими, так и неспецифическими механизмами. Основной (обязательный) клинический признак БА – прису-

пы удушья, возникающие вследствие бронхоспазма, гиперсекреции слизи и отека слизистой оболочки бронхов [1].

ВОЗ считает бронхиальную астму одним из самых серьезных неинфекционных заболеваний с хроническим течением. Большинство летальных исходов, вызванных БА, наблюдается в странах

с низким и средним уровнем доходов населения, где выявление и лечение этого заболевания, как и здравоохранение в целом, находятся на недостаточно высоком уровне [2]. В настоящее время до 350 млн человек в мире страдают БА [1], к 2025 году этот показатель может увеличиться до 450 млн [3].

В Российской Федерации, по официальным данным, зарегистрировано 1.3 млн больных БА. Это означает, что распространенность данного заболевания в РФ составляет менее 1%, а доля болеющих БА не достигает 0.4% от всех астматиков в мире. При этом, по данным Европейского общества пульмонологов, распространенность БА в ряде европейских стран составляет 5% среди взрослого населения и более 7% среди детей. Во многих странах отмечена тенденция к росту инвалидизации и смертности в результате БА. Так, в Великобритании смертность от БА за последние 20 лет увеличилась в 7 раз, в Северной Америке – в 2–3 раза. В США от БА ежегодно умирает более 5000 человек.

Возникновение БА обусловлено рядом факторов, в том числе интенсивностью экспозиции аллергенов, разрушением среды обитания, иммунной реактивностью и генетическими особенностями [3]. Показано, что у ребенка, один из родителей которого болен бронхиальной астмой, вероятность развития этого заболевания составляет 25%. Если больны оба родителя, то риск развития БА у ребенка возрастает до 50% [4]. Также доказана связь увеличения частоты БА с повышением загрязнения почвы, воздуха и воды [5].

В 2018 году прямые затраты российского здравоохранения на лечение БА составили около 8.5 млрд рублей, две трети из которых пришлось на оплату стационарного лечения. Кроме того, значительные средства требуются на выплаты по листкам нетрудоспособности и пособиям по инвалидности [6]. Ранняя диагностика и предупреждение развития БА помогут не только снизить эти затраты, но и уменьшить распространенность бронхиальной астмы в России.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Формирование когорт

Манифестация и характер течения БА у женщин и мужчин существенно различаются, что в значительной мере обусловлено разной вовлеченностью половых гормонов в патогенез БА [7]. В связи с этим участники данного исследования были разделены на когорты, выделенные как по наличию БА в анамнезе, так и по половому признаку.

Из 7303 участников группы были сформированы четыре когорты:

1А – женщины с подтвержденным диагнозом БА (средний возраст 52 ± 10 лет), 218 человек;

2А – мужчины с подтвержденным диагнозом БА (средний возраст 41 ± 12 лет), 70 человек;

3Н – условно здоровые женщины, в анамнезе которых отсутствует БА, а также иные диагнозы со сходной клинической картиной (средний возраст 52 ± 8 лет), 4015 человек;

4Н – условно здоровые мужчины, в анамнезе которых отсутствует БА, а также иные диагнозы со смежной клинической картиной (средний возраст 44 ± 6 лет), 3000 человек.

Критерием включения в группы 1А и 2А служил диагноз бронхиальная астма в анамнезе. В группы 3Н и 4Н вошли условно здоровые женщины и мужчины, критериями не включения в эти когорты служили записи в анамнезе о заболеваниях, симптомы которых сходны с такими проявлениями БА, как острый бронхит, эмфизема легких, аллергический ринит, гастроэзофагеальный рефлюкс, пищеводно-трахеальный свищ, врожденный порок сердца, трахео- и бронхомаляция, муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия, бронхоэктазы другой этиологии, туберкулез, злокачественные новообразования легкого, сосудистое кольцо, саркоидоз, увеличение внутригрудных лимфоузлов, бронхолегочная дисплазия, аллергический бронхолегочный аспергиллез, системная анафилаксия, первичный иммунодефицит, дисфункция голосовых связок, психогенный кашель, аффективно-респираторные приступы [8].

Сбор биоматериала и данные участников исследования

В данном исследовании использовали образцы из ранее собранных коллекций ФГБУ «ЦСП» ФМБА России. Во всех случаях соблюдены заданные методикой условия: наличие и корректность данных каждого донора, а именно: пол, возраст, регион проживания, национальность, анамнез; подписанное донором добровольное информированное согласие на забор, обработку, транспортировку и хранение биоматериала, а также использование его личных данных; обеспечение правильного забора, обработки, транспортировки и хранения биоматериала (венозная кровь) в соответствии с ГОСТ Р53079.4-2008.

Все образцы, попавшие в финальную выборку исследования, прошли проверку на уникальность идентификационного кода донора и зашифрованной в этом коде информации, а также проверку на отсутствие признаков гемолиза и хилеза в биоматериале. Транспортировка образцов осуществлена при постоянном контроле температурного режима.

Формирование перечня генов-кандидатов

В настоящее время описано более 150 генов, ассоциированных с развитием БА. Среди них особый интерес представляют три условные группы генов:

гены атопии. К ним относятся *IL4*, *IL5*, *IL13*, *IL4RA*, *CHI3L1*, *RAD50* и др., определяющие уровень общего и специфических IgE в крови, а также наличие аллергических реакций;

гены бронхиальной гиперактивности, в том числе *ADRB2*, *TNF*, *IL5*, *IL9*, *NOS1*, *NPSR1*, *TAC1*, *TACR2*, *TACR1*, *TACR3*, *ADAM33*, *ACE* и др., определяющие повышенную реактивность бронхов, которая тесно связана с уровнем IgE в крови и воспалительными процессами;

гены воспаления, такие, как *TNF*, *IL4*, *IL5*, *IL13*, *ORMDL3*, *SCGB3A2*, *CCL11*, *IRAK3*, *CSF2*, *ALOX5*, *CYSLTR1*, *CYSLTR2*, *LTC4S*, *STAT3*, *STAT6* и др., определяющие количество медиаторов воспаления за счет регуляции иммунного ответа и поведения клеток воспаления в биологических жидкостях [8].

На основании 107 источников сформирован перечень из 167 генов-кандидатов для поиска фенотип-генотипических ассоциаций. Перечень этих генов с кратким указанием функций кодируемых ими белков представлен в разделе «Обсуждение».

Выделение ДНК, подготовка геномных библиотек и секвенирование

ДНК из образцов цельной крови выделяли с помощью набора MagAttract HMW DNA Kit (Qiagen, Германия). Протокол выделения ДНК автоматизирован на Tecan Freedom EVO (Tecan, Швейцария). Концентрацию и чистоту выделенной ДНК измеряли с помощью микропланшетного ридера Tecan Infinite® F Nano Plus (Tecan, Швейцария).

Геномные библиотеки для секвенирования подготовлены с использованием набора Nextera DNA Flex (Illumina, США) в соответствии с рекомендациями производителя. При этом каждый образец в проточной кювете метили с помощью индексов из набора IDT-ILMN Nextera DNA UD (Illumina, США).

Концентрации геномных библиотек измеряли на спектрофотометре Tecan Infinite® F Nano Plus. Размер геномных библиотек определяли с помощью системы Agilent TapeStation 4200 с использованием набора Agilent DNA 1000 (Agilent, США). Библиотечные пулы, состоящие из 24 образцов, объединяли с использованием автоматизированной станции Tecan Freedom EVO.

Полногеномное секвенирование проведено с использованием секвенатора NovaSeq 6000 и комплекта реагентов S4 (300 циклов) (Illumina, США) для парноконцевых прочтений 2 × 150 п.н.

Биоинформатическая обработка данных полногеномного секвенирования

На первом этапе обработки первичных данных секвенирования осуществляли демультипликацию, при которой исходная выдача секвенатора NovaSeq 6000 конвертирована из формата BCL в формат FASTQ с использованием программного обеспечения bcl2fastq v2.20 [9]. Качество секвенирования всей ячейки в целом контролировали с помощью программы Illumina Sequencing Analysis Viewer v2.4.7 [10]. Качество отдельных прочтений контролировали с использованием биоинформатического инструмента FastQC v0.11.9 [11].

В финальную выборку попали образцы крови, прошедшие контроль качества по показателю равномерности распределения нуклеотидов в рядах и по GC-составу.

На втором этапе биоинформатической обработки с помощью DRAGEN [12] проведено выравнивание на референсный геном. В качестве референсного генома использовали последовательность GRCh38.d1.vd1. Образцы крови, среднее покрытие которых по геному составляло менее ×30, из исследования исключали.

Наличие дубликатов в выборке проверяли с помощью программы CrossCheck [13]. Все дубликаты образцов из исследования исключали.

Поиск малых генетических вариантов

Для обработки VCF-файлов и поиска малых вариантов (SNP, индели до 50 п.н.) использовали программное обеспечение Strelka [14].

В 167 генах-кандидатах (7303 образца) обнаружено 380 564 малых генетических варианта, из которых 253 628 встретились более одного раза.

Для выявления полиморфизмов, ассоциированных с развитием БА, использовали методику поиска генетических вариантов, встречаемость которых статистически значимо различается в разных когортах. Для определения степени значимости различий использовали точный тест Фишера.

За нулевую гипотезу принят случай, при котором встречаемость «нулевого» варианта во всех четырех когортах одна и та же. Уровень значимости, при котором отвергалась нулевая гипотеза, принят равным 10^{-4} . Расчеты проведены на языке R.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнение мужских когорт

В результате проведенного нами анализа в интронах генов *TACR3*, *ZNF257*, *FOXP1* и *EGFR* выявлены четыре генетических варианта, встречаемость которых статистически значимо различается (величина

p не превышает уровень значимости 10^{-4}) в когорте мужчин с подтвержденным диагнозом БА и в когорте условно здоровых мужчин. Эти генетические варианты в когорте 2А встречаются значимо чаще (более чем в 5 раз) (табл. 1), чем в когорте 4Н.

В гене *TACR3*, кодирующем рецепторы тахикинов и косвенно влияющем на тонус бронхов [15, 16], обнаружена делеция rs1461555098 (chr4:g.103629850_103629861del). По нашим расчетам, относительный риск развития БА при наличии этой делеции равен 6.9, тогда как в норме этот показатель составляет 1.0. Как оказалось, делеция rs1461555098 (chr4:g.103629850_103629861del) встречается в когорте 2А 6.2 раза чаще, чем в 4Н.

В гене *ZNF257*, кодирующем фактор транскрипции (белок с мотивом цинковых пальцев) [17], выявлен генетический вариант rs1199362453 (chr19:g.22076863T>C), который в когорте 2А встречается 3 раза и отсутствует в когорте 4Н.

В гене *FOXP1*, кодирующем фактор транскрипции и экспрессирующемся в проксимальном эпителии дыхательных путей [18], выявлен генетический вариант rs869106717 (chr3:g.71465326del), который в когорте 2А встречается в 33.6 раза чаще, чем в когорте 4Н. Относительный риск развития БА у носителей данной мутации равен 36.0.

В гене *EGFR*, кодирующем трансмембранный рецептор, связывающий внеклеточные лиганды из группы эпидермальных факторов роста [19], генетический вариант rs189649077 (chr7:g.55168296G>T)

в когорте 2А встречается в 143 раза чаще, чем в когорте 4Н. Относительный риск развития БА при данной мутации составляет 34.3.

Сравнение женских когорт

Показано, что в когорте женщин с подтвержденным диагнозом БА пять генетических вариантов встречаются более чем в 6 раз чаще, чем в когорте условно здоровых женщин (величина *p* не превышает уровень значимости 10^{-4}). Эти генетические варианты расположены в генах *CYSLTR1*, *IL5RA*, *NRG1*, *HDC* и *DPP10* (табл. 2).

В гене *CYSLTR1*, кодирующем белок, влияющий на выработку медиаторов воспаления – лейкотриенов [16, 20], выявлен вариант rs1923038536 (chrX:g.78306516G>A), который в когорте 1А встречается в 45.8 раза чаще, чем в когорте 3Н. При этом относительный риск развития БА при наличии данной мутации равен 14.2.

В гене *IL5RA*, кодирующем субъединицу гетеродимерного рецептора интерлейкина 5 – цитокина, играющего важную роль в дифференцировке эозинофилов [21], найден генетический вариант rs181066119 (chr3:g.3102851A>G), который в когорте 1А встречается в 36.6 раза чаще, чем в когорте 3Н. При этом относительный риск развития астмы при данной мутации составляет 13.2.

В гене *NRG1*, кодирующем белок, индуцирующий продукцию муцинов клетками бокаловидного эпителия дыхательных путей [22], выявлен генети-

Таблица 1. Полиморфизмы, связанные с развитием бронхиальной астмы у мужчин

Хромосома	Идентификатор полиморфизма	Ген	Встречаемость		<i>p</i>
			когорта 2А, %	когорта 4Н, %	
chr3	rs869106717 (del)	<i>FOXP1</i>	5.71	0.17	1.1×10^{-5}
chr4	rs1461555098 (del)	<i>TACR3</i>	12.86	2.07	2.9×10^{-5}
chr7	rs189649077 (G>T)	<i>EGFR</i>	4.29	0.03	2.4×10^{-5}
chr19	rs1199362453 (T>C)	<i>ZNF257</i>	4.29	0.00	4.5×10^{-5}

Таблица 2. Полиморфизмы, связанные с развитием бронхиальной астмы у женщин

Хромосома	Идентификатор полиморфизма	Ген	Встречаемость		<i>p</i>
			когорта 1А, %	когорта 3Н, %	
chrX	rs1923038536(G>A)	<i>CYSLTR1</i>	2.29	0.05	6.7×10^{-6}
chr1	rs1219244986(T>C)	<i>MUC1</i>	1.83	9.46	1.5×10^{-5}
chr3	rs2291651(G>C)	<i>MUC4</i>	83.03	91.88	5.0×10^{-5}
chr3	rs181066119(A>G)	<i>IL5RA</i>	1.83	0.05	9.5×10^{-5}
chr8	rs143247175(T>A)	<i>NRG1</i>	1.83	0.05	9.5×10^{-5}
chr15	rs140597386(dup)	<i>HDC</i>	4.13	0.67	6.0×10^{-5}
chr2	rs762042586(del)	<i>DPP10</i>	1.83	0.05	9.5×10^{-5}

ческий вариант rs143247175 (chr8:g.32692193T>A), который, как и предыдущий вариант, встречается в когорте 1А в 36.6 раза чаще, чем в когорте 3Н. Относительный риск развития БА при этой мутации также равен 13.2.

Ген *HDC* кодирует фермент, катализирующий синтез гистамина из L-гистидина [23]. В этом гене выявлен генетический вариант rs140597386 (chr15:g.50261726dup), который в когорте 1А встречается в 6.2 раза чаще, чем в когорте 3Н. Относительный риск развития БА у носителей данной мутации равен 5.0.

В гене *DPP10*, кодирующем мембранный белок семейства сериновых протеаз [16], выявлен генетический вариант rs762042586 (chr2:g.115490670del), который в когорте 1А встречается в 36.6 раза чаще, чем в когорте 3Н. Относительный риск развития БА при наличии данной мутации равен 13.2.

Генетические варианты rs2291651 (chr3:g.195751141G>C) и rs1219244986 (chr1:g.155189991T>C) в генах *MUC1* и *MUC4* у женщин-астматиков встречаются существенно реже, чем у условно здоровых женщин. Это значит, что выявленные варианты можно рассматривать как протективные при БА [24]. Гены *MUC1* и *MUC4* кодируют муцины. При этом ген *MUC1* оказывает противовоспалительное действие при бронхолегочных заболеваниях. *MUC4* опосредованно влияет на пролиферацию клеток эпителия дыхательных путей [25]. Генетический вариант rs2291651 (chr3:g.195751141G>C) в гене *MUC4* в когорте 1А встречается несколько реже, чем в когорте 3Н. При этом относительный риск развития БА при наличии данной мутации равен 0.5, тогда как в норме этот показатель равен 1.0. Это свидетельствует о снижении риска развития бронхиальной астмы у женщин, имеющих генетический вариант rs2291651, в 2 раза. Относительный риск развития БА у женщин с генетическим вариантом rs1219244986 (chr1:g.155189991T>C) равен 0.2, т.е. ниже единицы, что соответствует снижению вероятности развития заболевания в 5 раз.

Однако необходимо принять во внимание тот факт, что обнаруженные варианты в генах *MUC1* и *MUC4* находятся в GC-богатых регионах. Такое расположение негативно влияет на качество секвенирования и, соответственно, определения генетических вариантов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами проведен анализ генов, которые рассматриваются как ассоциированные с БА. Выявлены 11 полиморфизмов, встречаемость которых существенно различается у лиц с диагнозом БА и без такого диа-

гноза. При этом девять выявленных генетических вариантов увеличивают риск развития БА, тогда как два варианта снижают его. Эти девять вариантов увеличивают риск БА в 5 раз и более. Данные варианты свойственны населению Российской Федерации.

Согласно [26], до 45% женщин, болеющих бронхиальной астмой, испытывают ухудшение состояния в предменструальный период. В 2020 году полиморфизм rs2291651 в гене *MUC4* был описан как один из сопутствующих признаков эндометриоза у женщин в Южной Корее [27]. В этой работе анализировали взаимосвязь между однонуклеотидными полиморфизмами в генах *MUC1* и *MUC4* и риском развития эндометриоза. Проведение скрининга выявило восемь генетических вариантов *MUC4*, в том числе rs2291651, присутствие которых коррелировало с развитием эндометриоза. Более легкие приступы БА отмечены у женщин репродуктивного возраста, которые использовали некоторые оральные контрацептивы [28]. В ряде исследований [29, 30] также показано, что колебания уровней эстрадиола и прогестерона в ходе менструального цикла влияют на выраженность симптомов бронхиальной астмы. Это означает, что при изучении генетической предрасположенности к тяжелому течению БА у женщин особое внимание следует уделять генам, связанным с женскими половыми гормонами.

В ходе исследования нами рассмотрено 167 генов-кандидатов, ассоциированных с бронхиальной астмой. В число этих генов входят *HNMT*, *MS4A2*, *HRH1*, *HRH2*, *HRH3*, *HRH4*, *AOC1*, *HDC*, кодирующие гистаминовые рецепторы, которые участвуют в процессе регуляции высвобождения гистамина [16, 23, 31–33].

Ген *HDC* кодирует фермент гистидиндекарбоксилазу, который катализирует образование гистамина из L-гистидина, а уровень мРНК *HDC* повышен у больных астмой [23];

IL3, *IL4*, *IL4R*, *IL5*, *IL9*, *IL13*, *IL17*, *IL21R*, *IL18*, *IL18R1*, *IL2RB*, *IL1RL1*, *IL5RA*, *IL33*, *SCGB3A2*, *TNF*, *CCL11*, *IRAK3*, *CSF2*, *TSLP* кодируют цитокины, которые участвуют в воспалительных процессах. Например, *IL5* стимулирует высвобождение эозинофилов в кровотоки, а *IL5RA* регулирует их активность. Воздействие аллергенов на дыхательные пути увеличивает локальную концентрацию *IL5*, что коррелирует со степенью эозинофилии дыхательных путей, а *IL4RA* кодирует альфа-цепь рецептора *IL4*, который может связывать *IL4* и *IL13* для регуляции выработки IgE [4, 16, 21, 23, 34–40];

IL17F кодирует провоспалительный цитокин, который участвует в патофизиологических проявлениях астмы. Исследования *in vivo* и *in vitro* по-

казали, что IL17F участвует в патогенезе аллергического воспаления дыхательных путей [41];

ADRB2 кодирует бета-2-адренорецепторы, играющие важную роль в контрактильности дыхательных путей. Бета-2-адренорецепторы являются мишенью для β 2-агонистов, обладающих выраженной бронходилатирующей и бронхопротективной активностью, что имеет значение для оценки эффективности терапии БА [16];

PLA2G7 кодирует ацетилгидролазу фактора активации тромбоцитов. Этот фермент катализирует расщепление PAF путем гидролиза ацетильной группы до биологически неактивных продуктов [31];

ALOX5, *CYSLTR1*, *CYSLTR2*, *LTC4S* кодируют белки, влияющие на выработку медиаторов воспаления – лейкотриенов, способствующих развитию различных аллергических реакций и реакций гиперчувствительности. Показано, что изменение экспрессии некоторых из них может вызывать бронхоконстрикцию дыхательных путей и гиперреактивность к бронхоконстрикторным агентам, таким, как гистамин, повышенная проницаемость сосудов, отек, повышение уровня эозинофилов и нейтрофилов, пролиферация гладкой мускулатуры, отложение коллагена и фиброз в различных тканевых участках, секреция муцина клетками бокаловидного эпителия, метаплазия бокаловидных клеток и гипертрофия эпителиальных клеток органов дыхательной системы [16, 20, 42];

PTGER2, *PTGDR* кодируют рецепторы простагландинов и участвуют в патогенезе БА [16, 43];

TBX21, *TBX5* кодируют белки – факторы активации транскрипции, экспрессия этих факторов снижена в Т-клетках дыхательных путей больных астмой [16, 44];

STAT6 кодирует фактор активации транскрипции семейства STAT; экспрессия этого гена значительно повышена у больных тяжелой формой БА [16];

ген *STAT3* кодирует фактор активации транскрипции семейства STAT, который опосредует клеточные ответы на интерлейкины и действует как регулятор воспалительного ответа [45, 46];

STAT4 кодирует фактор активации транскрипции семейства STAT, экспрессия этого гена снижена у больных БА [47];

NPSR1 кодирует рецептор нейропептида S, повышение экспрессии этого гена в эпителии дыхательных путей вызывает активацию матриксных металлопротеиназ, которые участвуют в патогенезе БА [16, 48];

TAC1, *TACR2*, *TACR1*, *TACR3* кодируют рецепторы тахикининов, которые содержатся в чувствительных нервных окончаниях, активируются под влиянием медиаторов воспаления (гистамина, фактора актива-

ции тромбоцитов, лейкотриенов) и включают в патогенез астмы механизм аксон-рефлекс, тем самым увеличивая и распространяя первоначальное воспаление. Тахикинины влияют на тонус бронхов и проницаемость кровеносных сосудов [16];

CHI3L1 кодирует гликопротеин семейства гликозилгидролаз, играет роль в развитии воспалительной реакции по T_H2 -типу [16, 49];

DENND1B кодирует белок, взаимодействующий с фактором некроза опухоли и играющий важную роль в подавлении Т-клеточных рецепторов на T_H2 -клетках [50, 51];

ADAM33 кодирует металлопротеазу. *ADAM33* экспрессируется в различных типах клеток дыхательных путей. Экспрессия гена *ADAM33* повышена у пациентов с БА, а нарушение функций этой металлопротеазы может быть связано с гиперреактивностью бронхов и ремоделированием стенки дыхательных путей, что способствует ранней манифестации бронхиальной астмы [52];

ORMDL1, *ORMDL2*, *ORMDL3* кодируют ORM-подобные белки – ключевые регуляторы серинпальмитойлтрансферазы, которая катализирует начальный этап биосинтеза сфинголипидов. Сфинголипиды играют важную роль в передаче сигналов в ответ на стресс, а также влияют на механические свойства клеточных мембран. Нарушение регуляции биосинтеза сфинголипидов связано с некоторыми заболеваниями, включая аллергические и воспалительные реакции, а также астму [53, 54];

VIP кодирует вазоактивный пептид, расслабляющий гладкую мускулатуру [55];

гены семейства *NOS* кодируют синтетазы оксида азота. Мутации в гене *NOS1* приводят к снижению концентрации оксида азота при неэозинофильном фенотипе, что является маркером бронхиальной астмы, и к бронхиальной гиперактивности [56–58];

ACE кодирует ангиотензин, который превращает ангиотензин I в вазоактивный ангиотензин II, участвует в патогенезе БА, вызывая пролиферацию и повышенную сократимость гладких мышц, вызывая обструкцию легких [59];

белок *RAD50*, кодируемый геном *RAD50*, участвует в репарации двухцепочечных разрывов ДНК. На трансгенных мышцах показано, что фрагмент 3'-концевой области этого гена является LCR (locus control region) T_H2 , регулирующим экспрессию генов цитокинов [60];

PTAFR кодирует рецептор фактора активации тромбоцитов – хемотаксического фосфолипидного медиатора, который обладает сильной воспалительной, сократительной и гипотензивной активностью в отношении гладких мышц. Рецептор PAF участвует в различных патологических процессах, таких,

как аллергия, астма, септический шок, артериальный тромбоз и воспалительные процессы [16];

OPN3 кодирует рецептор, связанный с G-белком. Повышенная экспрессия *OPN3* выявлена в эпителии бронхов, а также в иммунных клетках. Мутации в гене *OPN3* повышают риск развития бронхиальной астмы [20, 61];

GSDMB кодирует белок, сверхэкспрессия которого в клетках бронхиального эпителия увеличивает экспрессию генов, важных как для ремоделирования дыхательных путей, так и для их гиперреактивности [16, 62];

PKN2 кодирует серин/треониновую протеинкиназу, регулирует формирование апикального соединения в бронхиальном эпителии человека [63];

PTK2 кодирует тирозиновую протеинкиназу, играет важную роль в гиперреактивности и ремоделировании дыхательных путей [63];

ALPP кодирует плацентарную щелочную фосфатазу, катализирующую гидролиз моноэфиров фосфорной кислоты, уровень экспрессии этого гена ассоциирован с детской БА [63];

PTEN кодирует фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат-3-фосфатазу [20]. Низкая экспрессия гена *PTEN* рассматривается как один из независимых факторов развития БА [64];

PRMT1 кодирует важный эпигенетический регулятор – белок-аргинин-метилтрансферазу-1, которая способствует воспалению и ремоделированию дыхательных путей при БА [65];

HSPD1 кодирует белок теплового шока, который может модулировать иммунные и воспалительные реакции, участвовать в патогенезе и/или быть маркером риска и прогноза развития некоторых заболеваний, включая БА [66];

TLR2 и *TLR4* кодируют белки, входящие в семейство Toll-подобных рецепторов, необходимые для распознавания патогенов и активации врожденного иммунитета. Некоторые полиморфизмы в этих генах связаны с риском развития БА [67];

ZNF208, *ZNF257*, *ZNF676*, *ZNF729*, *ZNF98*, *ZNF492*, *ZNF99*, *ZNF723*, *ZNF728*, *ZNF730*, *ZNF91* кодируют белки с мотивами «цинковых пальцев», локализованные в области кластера факторов транскрипции, связанных с патогенезом БА [17];

B4GALT1 кодирует бета-1,4-галактозилтрансферазу, связан с атопическими фенотипами и воспалительными состояниями [68];

IGFBP3 кодирует белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста, блокирующий специфические физиологические последствия астмы IGF-независимым образом [69];

гены семейства *MUC* кодируют муцины. *MUC7* кодирует муцин слюны, частота аллеля *MUC7* с пя-

тью tandemными повторами значительно снижена при астме [20, 70]. На поздних стадиях бактериальной инфекции *MUC1* играет противовоспалительную роль в дыхательных путях, которая инициируется и опосредуется подавлением передачи сигналов Toll-подобного рецептора [24]. Муцин *MUC4* идентифицирован как лиганд, активирующий рецепторную тирозинкиназу, которая модулирует пролиферацию эпителиальных клеток дыхательных путей при астме [25], *MUC19* экспрессируется в основном в клетках подслизистых желез трахеи и слюнных желез, при аллергическом рините и хроническом среднем отите этот ген экспрессируется в эпителии. *MUC5AC* экспрессируется в бокаловидных клетках трахеального и бронхиального эпителия. *MUC5B* также экспрессируется в эпителии и протоках подслизистой железы и, в меньшей степени, в бокаловидных клетках как трахеального, так и бронхиального эпителия. У многих индивидов с подтвержденным диагнозом бронхиальная астма повышен уровень мРНК *MUC5AC*, но понижен уровень мРНК *MUC5B* [71];

NRG1 кодирует белок, который индуцирует выработку муцинов *MUC5AC* и *MUC5B* бокаловидными клетками эпителия дыхательных путей человека, поэтому его ингибирование можно рассматривать как новый терапевтический подход к снижению гиперсекреции слизи при респираторных заболеваниях [22];

DACT1, *DACT2* и *DACT3* кодируют белки, участвующие в патогенезе БА. В тканях больных астмой значительно повышены уровни мРНК *DACT1*, *DACT2* и *DACT3* [72];

группа генов *CYP* кодирует белки цитохромов, которые вовлечены в метаболизм многих лекарственных средств, включая нестероидные противовоспалительные средства, пероральные антикоагулянты и антагонисты рецепторов ангиотензина, в синтез холестерина, стероидов и других липидов [20, 70, 73–77];

CHML кодирует Rab геранилгеранилтрансферазу, регулирующую внутриклеточный транспорт мембранных структур. Полиморфизмы в этом гене ассоциированы с развитием БА [61];

GSTT2 и *GSTP1* кодируют глутатион-S-трансферазу тета-2 и глутатион-S-трансферазу P, полиморфизмы в этих генах могут быть факторами риска развития БА [78];

NAT2 кодирует N-ацетилтрансферазу 2, полиморфизмы в этом гене ассоциированы с развитием атопической астмы [79];

PYHIN1 кодирует интерферон-индуцируемый белок HIN-200, который принимает участие в выработке провоспалительных цитокинов в эпителиальных клетках дыхательных путей [80];

промотор гена *SMAD3* значительно гиперметилирован у пациентов, страдающих БА [81];

PGAP3 кодирует гликозилфосфатидилинозитол-специфическую фосфолипазу, которая преимущественно локализуется в аппарате Гольджи. Белки *PGAP3* и *ORMDL3* могут способствовать развитию БА [82];

ERBB2 кодирует рецепторную тирозинкиназу эпидермального фактора роста. Экспрессия *ERBB2* ниже в свежeweыделенных астматических клетках эпителия дыхательных путей, чем в клетках здоровых людей [83];

COL15A1 кодирует альфа-цепь коллагена типа XV, входящего в семейство коллагенов FACIT [16], вовлечен в метаболизм лекарственных средств, применяемых при заболеваниях легких [84];

FOXP1 кодирует фактор транскрипции семейства FOXO, экспрессирующийся в проксимальном эпителии дыхательных путей в легких, снижение экспрессии *FOXP1* ингибирует раннюю дифференцировку секреторных клеток [18];

ACOT7 кодирует белок из семейства ацилкоэнзимов, эпигеномное ассоциативное исследование продемонстрировало связь степени метилирования с развитием бронхиальной астмы [85];

MTHFR кодирует фермент метилентетрагидрофолатредуктазу. Полиморфизмы гена *MTHFR* ассоциированы с предрасположенностью к бронхиальной астме и эффективностью глюкокортикостероидов у людей [86];

DICER1 кодирует РНК-хеликазу, участвующую в продукции цитокинов и передаче сигналов при БА [87];

SERPINC1 кодирует антитромбин III, выступающий ингибитором факторов свертывания крови, изменение уровня которого может приводить к тромбообразованию, легочной эмболии [88];

SYNM кодирует промежуточный филамент, существует предположение об участии уровня метилирования этого гена в развитии БА [89];

GATA3 кодирует транскрипционный фактор семейства GATA. Экспрессия *GATA3* значительно возрастает в дыхательных путях при астме. Увеличение экспрессии *GATA3* коррелирует с изменением экспрессии *IL5* и появлением гиперактивности бронхов [90];

FOXP3 кодирует фактор активации транскрипции, экспрессия этого гена снижена у больных астмой [91];

CCDC80, *DAPK3*, *LOXL1*, *PROC*, *FUCA2*, *SP100*, *ITCH* кодируют белки, связанные с презентацией антигена Т-лимфоцитам. Выявлено повышение уровня метилирования этих генов при астме [76];

ген *VDR* кодирует рецептор витамина D3. У детей с БА часто встречаются генетические вариан-

ты в гене *VDR*, которые отрицательно коррелируют с тяжестью течения астмы [92];

DPP10 кодирует мембранный белок семейства сериновых протеаз. Мутации в этом гене повышают риск развития БА [16, 93];

генетические варианты в генах *PHF11*, *SPP1*, *PLAUR* ассоциированы с повышением уровня IgE [94];

SLC22A5 кодирует переносчик органических катионов, уровень экспрессии этого гена снижен в бронхиальном эпителии больных астмой [95];

EPHX1 кодирует микросомальную эпоксидгидролазу. Высокий уровень экспрессии *EPHX1* связан с повышенным риском развития БА в течение жизни [96];

CTLA4 кодирует один из белков суперсемейства иммуноглобулинов. Результаты проведенного мета-анализа показывают, что некоторые полиморфизмы в этом гене выступают в роли факторов риска развития БА [16, 97];

MMP9 кодирует матриксную металлопротеазу, участвующую в локальном протеолизе внеклеточного матрикса, миграции лейкоцитов и ремоделировании дыхательных путей [98];

SOCS5 кодирует белок, принадлежащий семейству супрессоров цитокиновой сигнализации. Однонуклеотидные полиморфизмы, идентифицированные в этом гене, ассоциированы с развитием БА [99];

полиморфизмы в гене *FCER2*, кодирующем CD23, ассоциированы с атопией, повышенным риском обострений у пациентов с астмой и высокими уровнями IgE в сыворотке [100];

VEGFA кодирует гепаринсвязывающий белок, один из факторов роста PDGF/VEGF. При БА наблюдается повышение экспрессии этого гена [101];

ASB3 кодирует белок, который участвует в пролиферации клеток гладкой мускулатуры и в развитии мышечных клеток. Полногеномное ассоциативное исследование выявило связь между полиморфизмами в этом гене и развитием БА [102];

CRISPLD2 кодирует секреторный белок LCCL, который увеличивает чувствительность к глюкокортикостероидам и регулирует иммунный ответ [103];

по данным полногеномного ассоциативного исследования полиморфизмы в генах *APOBEC3B*, *APOBEC3C*, *EDDM3B* ассоциированы с обострениями БА [104];

полногеномное ассоциативное исследование выявило связь между полиморфизмами в гене *BBS9* с эффективностью терапии астмы у детей [105];

PRKG1 кодирует циклоGMP-зависимую протеинкиназу – ключевого медиатора сигнального пути

оксида азота (NO)/сGMP – и играет роль в расслаблении тонуса гладкой мускулатуры [16];

DNAH5 кодирует белок динеин. Экспрессия *DNAH5* снижена в бронхиальном эпителии больных астмой по сравнению с группой контроля [106];

JAK1 и *JAK2* кодируют тирозинкиназы, участвующие в сигнальных путях воспалительных цитокинов, связанные с увеличенной частотой обострений бронхиальной астмы и повышенной восприимчивостью к аллергической сенсibilизации и антигенам окружающей среды [107, 108];

CHRNA1 и *CHRNA3* кодируют никотиновые ацетилхолиновые рецепторы. Полиморфизмы в этих генах относятся к генетическим факторам риска бронхиальной обструкции [109];

TGF-β кодирует секретируемый лиганд надсемейства белков TGF-β. Изоформы TGF-β играют роль в регуляции воспаления дыхательных путей и процесса их ремоделирования [110];

варианты в гене *HHIP* ассоциированы с хронической обструктивной болезнью легких [111];

SOD3 кодирует супероксид-дисмутаза. Экспрессия *SOD3* повышена у больных БА, а некоторые генетические варианты этого гена влияют на распределение внеклеточной супероксид-дисмутаза в легких и снижают вероятность проявления симптомов БА [112];

EGFR кодирует трансмембранный рецептор, связывающий внеклеточные лиганды из группы эпидермальных факторов роста. В биоптатах больных астмой часто выявляют участки повреждения эпителия, которые иммуноокрашиваются EGFR, по-

вышенная экспрессия *EGFR* наблюдается также в морфологически интактном «астматическом» эпителии [19];

SLC11A1 кодирует белок-переносчик двухвалентного железа и марганца. В ряде исследований установлена связь полиморфизмов в этом гене с развитием заболеваний легких [113];

ZPBP2 кодирует белок, который экспрессируется в железистом эпителии бронхов. Уровни метилирования этого гена различаются у здоровых и больных БА [114].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обнаруженные в ходе исследования генетические варианты ряда генов, повышающие и снижающие относительный риск развития БА, могут помочь в ранней диагностике бронхиальной астмы, а также способствовать правильной постановке диагноза в спорных случаях. В перспективе анализ образцов, полученных от жителей разных регионов, поможет оценить географическое распространение генетических вариантов риска и картировать не только заболеваемость БА, но и адекватно распределить по регионам потоки финансовых и материальных средств, а также квалифицированные медицинские кадры. Заблаговременное, в том числе пренатальное, выявление лиц, склонных к БА, а также корректная постановка диагноза повысят качество медицинской помощи, снизят инвалидизацию и смертность от бронхолегочных событий, уменьшат прямые и косвенные финансовые затраты на борьбу с бронхиальной астмой. ●

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Межрегиональная общественная организация Российское респираторное общество, Всероссийская общественная организация аллергологов и клинических иммунологов, Общероссийская общественная организация Союз педиатров России, Научный совет Министерства здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. М., 2021. С. 7.
- Vos T., Lim S.S., Abbafati, C., Abbas K.M., Abbasi M., Abbasifard M., Abbasi-Kangevari M., Abbastabar, H., Abd-Allah F., Abdelalim A., et al. // *Lancet*. 2020. V. 396. № 10258. P. 1204–1222.
- Заикина М.В. Бронхиальная астма у молодых мужчин: ранние изменения функционального состояния кардиореспираторной системы: Дис. ... канд. мед. наук. Пермь: Пермский гос. мед. ун-т, 2017. 153 с.
- Асанов А.Ю., Намазова Л.С., Пинелис В.Г., Журкова Н.В., Вознесенская Н.И. // *Педиатр. фармакол.* 2008. Т. 5. № 4. С. 31–37.
- The European Community Respiratory Health Survey II // *Eur. Resp. J. Eur. Resp. Soc.* 2002. V. 20. № 5. P. 1071–1079.
- Белевский А.С., Зайцев А.А. // *Мед. совет.* 2018. № 15. С. 60–68.
- Yung J.A., Fuseini H., Newcomb D.C. // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2018. V. 120. № 5. P. 488–494.
- Чучалин А.Г., Абелевич М.М., Архипов В.В., Астафьева Н.Г., Ашерова И.К., Балаболкин И.И., Балева Л.С., Баскакова А.Е., Блохин Б.М., Богорад А.Е. и др. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 4-е изд. М., 2012. С. 11.
- Holtgrewe M., Messerschmidt C., Nieminen M., Beule D. // *Bioinformatics*. 2020. V. 36. № 6. P. 1983–1985.
- Wright M.N., Gola D., Ziegler A. // *Statistical Human Genetics*. 2017. V. 1666. P. 629–647.
- de Sena Brandine G., Smith A.D. // *F1000Res*. 2021. V. 8. P. 1874.
- Miller N.A., Farrow E.G., Gibson M., Willig L.K., Twist G., Yoo B., Marrs T., Corder S., Krivohlavek L., Walter A., et al. // *Genome Medicine*. 2015. V. 7. № 1. P. 100.
- Najafov J., Najafov A. // *Nature*. 2017. V. 7. P. 5855.
- Saunders C.T., Wong W.S.W., Swamy S., Becq J., Murray L.J., Cheetham R.K. // *Bioinformatics*. 2012. V. 28. № 14. P. 1811–1817.
- Ramalho R., Soares R., Couto N., Moreira A. // *BMC Pulm Med*. 2011. V. 11. P. 41–48.
- Stelzer G., Rosen N., Plaschkes I., Zimmerman S., Twik M.,

- Fishilevich S., Stein T.I., Nudel R., Lieder I., Mazor Y., et al. // *Curr. Protoc. Bioinformatics*. 2016. V. 54. P. 1.30.1–1.30.33.
17. Карунас А.С., Юнусбаев Б.Б., Федорова Ю.Ю., Гималова Г.Ф., Рамазанова Н.Н., Гурьева Л.Л., Мухтарова Л.А., Загидуллин Ш.З., Эткина Э.И., Хуснутдинова Э.К. // *Молекуляр. биология*. 2011. Т. 11. № 6. С. 992–1003.
18. Li S., Wang Y., Zhang Y., Lu M.M., DeMayo F.J., Dekker J.D., Tucker P.W., Morrisey E.E. // *Development*. 2012. V. 139. № 14. P. 2500–2509.
19. Puddicombe S.M., Polosa R., Richter A., Krishna M.T., Howarth P.H., Holgate S.T., Davies D.E. // *FASEB J*. 2000. V. 14. № 10. P. 1362–1374.
20. UniProt Consortium. // *Nucl. Acids Res*. 2021. V. 49. P. D480–D489.
21. Cheong H.S., Kim L.H., Park B.L., Choi Y.H., Park H.S., Hong S.J., Choi B.W., Park C.S., Shin H.D. // *J. Hum. Genet.* 2005. V. 50. № 12. P. 628–634.
22. Zuiker R.G., Tribouley C., Diamant Z., Boot J.D., Cohen A.F., van Dyck K., De Lepeleire I., Rivas V.M., Malkov V.A., Burggraaf J., et al. // *Eur. Clin. Respir. J*. 2016. V. 3. P. 31324.
23. Yamauchi K. // *Nihon Rinsho*. 1996. V. 54. № 2. P. 377–388.
24. Kato K., Lillehoj E.P., Lu W., Kim K.C. // *J. Clin. Med*. 2017. V. 6. № 12. P. 110.
25. Damera G., Xia B., Sachdev G.P. // *Respiratory Res*. 2006. V. 7. № 1. P. 39.
26. Arathimos R., Granell R., Haycock P., Richmond R.C., Yarmolinsky J., Relton C.L., Tilling K. // *Thorax*. 2019. V. 74. № 7. P. 633–642.
27. Yen C.-F., Kim M.-R., Lee C.-L. // *Gynecol. Minim. Invasive Ther*. 2019. V. 8. № 1. P. 4–11.
28. Nwaru B.I., Tibble H., Shah S.A., Pillinger R., McLean S., Ryan D.P., Critchley H., Price D.B., Hawrylowicz C.M., Simpson C.R., et al. // *Thorax*. 2021. V. 76. № 2. P. 109–115.
29. Chowdhury N.U., Guntur V.P., Newcomb D.C., Wechsler M.E. // *Eur. Respir. Rev*. 2021. V. 30. № 162. P. 210067.
30. Yung J.A., Fuseini H., Newcomb D.C. // *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2018. V. 120. № 5. P. 488–494.
31. Amberger J.S., Bocchini C.A., Schiettecatte F., Scott A.F., Hamosh A. // *Nucl. Acids Res*. 2015. V. 43. № 7. P. 89–98.
32. Yoshikawa T., Nakamura T., Yanai K. // *Int. J. Mol. Sci*. 2019. V. 20. № 3. P. 737.
33. Szczepankiewicz A., Bręborowicz A., Sobkowiak P., Popiel A. // *Clin. Mol. Allergy*. 2010. V. 8. P. 14.
34. Freihart L.A., Wheeler J.I., Wong A., Turek I., Manallack D.T., Irving H.R. // *Sci. Rep. Nature*. 2019. V. 9. № 1. P. 15468.
35. Matucci A., Bormioli S., Nencini F., Maggi E., Vultaggio A. // *Expert. Rev. Clin. Immunol*. 2021. V. 17. № 1. P. 63–71.
36. Borish L., Steinke J.W. // *Curr. Allergy Asthma Rep*. 2011. V. 11. № 1. P. 7–11.
37. Matera M.G., Rogliani P., Calzetta L., Cazzola M. // *Drugs*. 2020. V. 80. № 5. P. 449–458.
38. Gordon E.D., Palandra J., Wesolowska-Andersen A., Ringel L., Rios C.L., Lachowicz-Scroggins M.E., Sharp L.Z., Everman J.L., MacLeod H.J., et al. // *JCI Insight*. 2016. V. 1. № 14. P. 87871.
39. Zhang Y., Moffatt M.F., Cookson W.O.C. // *Curr. Opin. Pulmonary Med*. 2012. V. 18. № 1. P. 6–13.
40. Elena-Pérez S., Heredero-Jung D.H., García-Sánchez A., Estravís M., Martín M.J., Ramos-González J., Triviño J.C., Isidoro-García M., Sanz C., Dávila I. // *Front. Med. (Lausanne)*. 2021. V. 7. P. 624576.
41. Ota K., Kawaguchi M., Matsukura S., Kurokawa M., Kokubu F., Fujita J., Morishima Y., Huang S.K., Ishii Y., Satoh H., et al. // *J. Immunol. Res*. 2014. V. 2014. P. 602846.
42. Theron A.J., Steel H.C., Tintinger G.R., Gravett C.M., Anderson R., Feldman C. // *J. Immunol. Res*. 2014. V. 2014. P. 608930.
43. García-Solaesa V., Sanz-Lozano C., Padrón-Morales J., Hernández-Hernández L., García-Sánchez A., Rivera-Reigada M.L., Dávila-González I., Lorente-Toledano F., Isidoro-García M. // *Allergol. Immunopathol (Madrid)*. 2014. V. 42. № 1. P. 64–68.
44. Edris A., de Roos E.W., McGeachie M.J., Verhamme K.M.C., Brusselle G.G., Tantisira K.G., Iribarren C., Lu M., Wu A.C., Stricker B.H., Lahousse L. // *Clin. Exp. Allergy*. 2022. V. 52. № 1. P. 33–45.
45. Nikolskii A.A., Shilovskiy I.P., Barvinskaia E.D., Korneev A.V., Sundukova M.S., Khaitov M.R. // *Biochemistry (Moscow)*. 2021. V. 86. № 11. P. 1489–1501.
46. Saik O.V., Demenkov P.S., Ivanisenko T.V., Bragina E.Y., Freidin M.B., Dosenko V.E., Zolotareva O.I., Choynzonov E.L., Hofstaedt R., Ivanisenko V.A. // *J. Integr. Bioinform*. 2018. V. 15. № 4. P. 20180054.
47. Трофимов В.И., Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Нема М.А., Лим В.В., Еремеева А.В. // *Мед. акад. журн*. 2013. Т. 13. № 1. С. 67–72.
48. Pietras C.O., Vendelin J., Anedda F., Bruce S., Adner M., Sundman L., Pulkkinen V., Alenius H., D'Amato M., Söderhäll C., et al. // *BMC Pulm. Med*. 2011. V. 11. P. 39.
49. Komi D.E.A., Kazemi T., Bussink A.P. // *Curr. Allergy Asthma Rep*. 2016. V. 16. № 8. P. 57.
50. Sleiman P.M., Flory J., Imielinski M., Bradfield J.P., Annaiah K., Willis-Owen S.A., Wang K., Rafaels N.M., Michel S., Bonnelykke K., et al. // *N. Engl. J. Med*. 2010. V. 362. № 1. P. 36–44.
51. Fiuzza B.S.D., de Silva M.J., Alcântara-Neves N.M., Barreto M.L., Costa R.D.S., Figueiredo C.A. // *Mol. Immunol*. 2017. V. 90. P. 33–41.
52. Sharma N., Tripathi P., Awasthi S. // *Allergy Rhinol. (Providence)*. 2011. V. 2. № 2. P. 63–70.
53. Paulenda T., Draber P. // *Allergy*. 2016. V. 71. № 7. P. 918–930.
54. Luthers C.R., Dunn T.M., Snow A.L. // *Front. Immunol*. 2020. V. 11. P. 597945.
55. Pavón-Romero G.F., Serrano-Pérez N.H., García-Sánchez L., Ramírez-Jiménez F., Terán L.M. // *Front. Cell. Dev. Biol*. 2021. V. 9. P. 663535.
56. Ferraro V., Carraro S., Bozzetto S., Zanconato S., Baraldi E. // *Asthma Res. Pract*. 2018. V. 4. P. 9.
57. Багожаргалова Б.Ц., Дьякова С.Э., Петрова Н.В., Мизерницкий Ю.Л., Зинченко Р.А. // *Рос. вест. перинатол. педиатр*. 2019. Т. 64. № 5. С. 55–68.
58. Bouzigon E., Monier F., Boussaha M., Le Moual N., Huyvaert H., Matran R., Letort S., Bousquet J., Pin I., Lathrop M., et al. // *PLoS One*. 2012. V. 7. № 5. P. 36672.
59. Сардарян И.С., Желенина Л.А., Галустян А.Н., Коростовцев Д.С., Иващенко Т.Э. // *Рос. вест. перинатол. педиатр*. 2008. Т. 53. № 1. С. 44–48.
60. Li X., Howard T.D., Zheng S.L., Haselkorn T., Peters S.P., Meyers D.A., Bleecker E.R. // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2010. V. 125. № 2. P. 328–335.
61. White J.H., Chiano M., Wigglesworth M., Geske R., Riley J., White N., Hall S., Zhu G., Maurio F., Savage T., et al. // *Hum. Mol. Genet*. 2008. V. 17. № 13. P. 1890–1903.
62. Das S., Miller M., Beppu A.K., Mueller J., McGeough M.D., Vuong C., Karta M.R., Rosenthal P., Chouiali F., Doherty T.A., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2016. V. 113. № 46. P. 13132–13137.
63. Krautenbacher N., Flach N., Böck A., Laubhahn K., Laimighofer M., Theis F.J., Ankerst D.P., Fuchs C., Schaub B.

- // Allergy. 2019. V. 74. № 7. P. 1364–1373.
64. Wen X., Yan J., Han X.-R., Zheng G.-H., Tang R., Liu L.-F., Wu D.-M., Lu J., Zheng Y.-L. // *J. Thorac. Dis.* 2018. V. 10. № 1. P. 202–211.
65. Zhai W., Sun H., Li Z., Li L., Jin A., Li Y., Chen J., Yang X., Sun Q., Lu S., et al. // *J. Immunol.* 2021. V. 206. № 1. P. 11–22.
66. Wancheng T., Weici L. // *Respirology.* 2001. V. 5. P. 227–230.
67. Yang M., Wu T., Cheng L., Wang F., Wei Q., Tanguay R.M. // *Respirat. Res.* 2005. V. 6. № 1. P. 18.
68. Hansel N.N., Diette G.B. // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2007. V. 4. № 1. P. 32–36.
69. Lee Y.-C., Jogie-Brahim S., Lee D.-Y., Han J., Harada A., Murphy L.J., Oh Y. // *J. Biol. Chem.* 2011. V. 286. № 20. P. 17898–17909.
70. McGuckin M., Thornton D., Whitsett J. *Mucosal Immunol.* Cambridge: Acad. Press Books, 2015. V. 1. P. 231–250.
71. Bonser L.R., Erle D.J. // *J. Clin. Med.* 2017. V. 6. № 12. P. 112.
72. Zhang C., Yang P., Chen Y., Liu J., Yuan X. // *Exp. Ther. Med.* 2018. V. 15. № 3. P. 2674–2680.
73. Yildirim Yaroğlu H., Calikoğlu M., Tamer Gümüş L. // *Med. Princ. Pract.* 2011. V. 20. № 1. P. 39–42.
74. Niewiński P., Patkowski J., Orzechowska-Juzwenko K., Hurkacz M., Wolańczyk-Medrala A., Nittner-Marszalska M. // *Adv. Clin. Exp. Med.* 2005. V. 14. P. 1175–1180.
75. Yim E.-Y., Kang H.-R., Jung J.-W., Sohn S.-W., Cho S.-H. // *Asia PacAllergy.* 2013. V. 3. № 4. P. 231–240.
76. Ntontsi P., Photiades A., Zervas E., Xanthou G., Samitas K. // *Internat. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. № 5. P. 2412.
77. Laitinen T. // *Meth. Mol. Biol.* 2007. V. 376. P. 213–234.
78. Liang S., Wei X., Gong C., Wei J., Chen Z., Chen X., Wang Z., Deng J. // *Respirology.* 2013. V. 18. № 5. P. 774–783.
79. Pawlik A., Juzyszyn Z., Gawronska-Szklarz B. // *Arch. Med. Res.* 2009. V. 40. № 4. P. 264–267.
80. Massa D., Baran M., Bengoechea J.A., Bowie A.G. // *J. Biol. Chem.* 2020. V. 295. № 14. P. 4438–4450.
81. DeVries A., Wlasiuk G., Miller S.J., Bosco A., Stern D.A., Lohman I.C., Rothers J., Jones A.C., Nicodemus-Johnson J., Vasquez M.M., et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017. V. 140. № 2. P. 534–542.
82. Stein M.M., Thompson E.E., Schoettler N., Helling B.A., Magnaye K.M., Stanhope C., Igartua C., Morin A., Washington C., Nicolae D., et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018. V. 142. № 3. P. 749–764.
83. Inoue H., Hattori T., Zhou X., Etling E.B., Modena B.D., Trudeau J.B., Holguin F., Wenzel S.E. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019. V. 143. № 6. P. 2075–2085.
84. Maghsoudloo M., Azimzadeh Jamalkandi S., Najafi A., Masoudi-Nejad A. // *Mol. Med.* 2020. V. 26. № 1. P. 9.
85. Cardenas A., Sordillo J.E., Rifas-Shiman S.L., Chung W., Liang L., Coull B.A., Hivert M.-F., Lai P.S., Forno E., Celedón J.C., et al. // *Nat. Commun.* 2019. V. 10. № 1. P. 3095.
86. Li M., Tang Y., Zhao E.-Y., Chen C.-H., Dong L.-L. // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2021. V. 23. № 8. P. 802–808.
87. Hudon Thibeault A.-A., Laprise C. // *Genes (Basel).* 2019. V. 10. № 11. P. 932.
88. Bai J., Zhong J.-Y., Liao W., Hu R., Chen L., Wu X.-J., Liu S.-P. // *Mol. Med. Rep.* 2020. V. 22. № 5. P. 3607–3620.
89. Gunawardhana L.P., Gibson P.G., Simpson J.L., Benton M.C., Lea R.A., Baines K.J. // *Epigenetics.* 2014. V. 9. № 9. P. 1302–1316.
90. Ray A., Cohn L. // *J. Clin. Invest.* 1999. V. 104. № 8. P. 985–993.
91. Vale-Pereira S., Todo-Bom A., Geraldles L., Schmidt-Weber C., Akdis C.A., Mota-Pinto A. // *Clin. Exp. Allergy.* 2011. V. 41. № 4. P. 490–496.
92. Hou C., Zhu X., Chang X. // *Exp. Ther. Med.* 2018. V. 15. № 3. P. 2773–2776.
93. Allen M., Heinzmann A., Noguchi E., Abecasis G., Broxholme J., Ponting C.P., Bhattacharyya S., Tinsley J., Zhang Y., Holt R., et al. // *Nat. Genet.* 2003. V. 35. № 3. P. 258–263.
94. Holloway J.W., Beghe B., Holgate S.T. // *Clin. Exp. Allergy.* 1999. V. 29. P. 1023–1032.
95. Mukherjee M., Brown A., Pritchard D.I., Bosquillon C. // *Physiological Soc.* 2013. V. 30. P. 11.
96. Salam M.T., Lin P.-C., Avol E.L., Gauderman W.J., Gilliland F.D. // *Thorax.* 2007. V. 62. № 12. P. 1050–1057.
97. Zheng Y., Wang H., Luo L., Liao L., You L., Wang J., Li Q. // *Medicine (Baltimore).* 2018. V. 97. № 28. P. 11380.
98. Ohbayashi H., Shimokata K. // *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy.* 2005. V. 4. № 2. P. 177–181.
99. Аверьянов А.Б., Черкашина И.И., Никулина С.Ю., Максимов В.Н., Шестовицкий В.А. // *Терапевтический архив.* 2019. T. 3. С. 27–30.
100. Chan M.A., Gigliotti N.M., Aubin B.G., Rosenwasser L.J. // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2014. V. 50. № 2. P. 263–269.
101. Ding Q., Sun S., Zhang Y., Tang P., Lv C., Ma H., Yu Y., Xu S., Deng Z. // *COPD.* 2020. V. 15. P. 357–365.
102. Israel E., Lasky-Su J., Markezich A., Damask A., Szefer S.J., Schuemann B., Klanderma B., Sylvia J., Kazani S., Wu R., et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015. V. 191. № 5. P. 530.
103. Kachroo P., Hecker J., Chawes B.L., Ahluwalia T.S., Cho M.H., Qiao D., Kelly R.S., Chu S.H., Virkud Y.V., Huang M., et al. // *Nat. Heart, Lung, Blood Inst. Trans-Omics for Precision Med. Consortium.* 2019. V. 156. № 6. P. 1068–1079.
104. Hernandez-Pacheco N., Farzan N., Francis B., Karimi L., Repnik K., Vijverberg S.J., Soares P., Schieck M., Gorenjak M., Forno E., et al. // *Clin. Exp. Allergy.* 2019. V. 49. № 6. P. 789–798.
105. Perez-Garcia J., Espuela-Ortiz A., Lorenzo-Diaz F., Pino-Yanes M. // *Pharmgenomics Pers. Med.* 2020. V. 13. P. 89–103.
106. Lee J.H., McDonald M.-L.N., Cho M.H., Wan E.S., Castaldi P.J., Hunninghake G.M., Marchetti N., Lynch D.A., Crapo J.D., Lomas D.A., et al. // *Respir. Res.* 2014. V. 15. № 1. P. 97.
107. Dengler H.S., Wu X., Peng I., Rinderknecht C.H., Kwon Y., Suto E., Kohli P.B., Liimatta M., Barrett K., Lloyd J., et al. // *Sci. Transl. Med.* 2018. V. 10. № 468. P. 2151.
108. Tabèze L., Marchand-Adam S., Borie R., Justet A., Dupin C., Dombret M.-C., Crestani B., Taillé C. // *Eur. Respir. J.* 2019. V. 53. № 6. P. 1802248.
109. Finsterer J. // *Orphanet. J. Rare Dis.* 2019. V. 14. P. 57.
110. Al-Alawi M., Hassan T., Chotirmall S.H. // *Respir. Med.* 2014. V. 108. № 10. P. 1409–1423.
111. Li X., Howard T.D., Moore W.C., Ampleford E.J., Li H., Busse W.W., Calhoun W.J., Castro M., Chung K.F., Erzurum S.C., et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. V. 127. № 6. P. 1457–1465.
112. Gaurav R., Varasteh J.T., Weaver M.R., Jacobson S.R., Hernandez-Lagunas L., Liu Q., Nozik-Grayck E., Chu H.W., Alam R., Nordestgaard B.G., et al. // *JCI Insight.* 2017. V. 2. № 17. P. 95072.
113. Smit J.J., Folkerts G., Nijkamp F.P. // *Trends Immunol.* 2004. V. 25. № 7. P. 342–347.
114. Moussette S., Al Tuwaijri A., Kohan-Ghadr H.-R., Elzein S., Farias R., Bérubé J., Ho B., Laprise C., Goodyer C.G., Rousseau S., et al. // *PLoS One.* 2017. V. 12. № 2. P. 0172707.