

Варианты генов *IL4* (rs2243250, rs2070874) и *IL13* (rs1800925) в этнических группах Восточной Сибири

К.В. Афоничева, А.Г. Милейко, С.Ю. Терещенко, М.В. Смольникова

НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ «Красноярский научный центр СО РАН»
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г

Резюме

Актуальность исследования обусловлена ролью цитокинов IL-4 и IL-13 в патогенезе заболеваний дыхательной системы, включая бронхиальную астму. Изменения в генах *IL4* и *IL13* могут влиять на уровень их экспрессии и, соответственно, на предрасположенность к астме. Целью работы был анализ распространенности полиморфных вариантов генов *IL4* rs2243250, rs2070874 и *IL13* rs1800925 в популяциях русских, хакасов и тувинцев. **Материал и методы.** Проведено исследование обучающихся общеобразовательных учреждений Красноярска, Абакана и Кызыла в возрасте 12–18 лет, национальность верифицировалась по национальности обоих родителей и определялась как русские ($n = 293$), хакасы ($n = 73$), тувинцы ($n = 158$). Определение вариантов полиморфизмов rs2243250 *IL4*, rs2070874 *IL4* и rs1800925 *IL13* проведено с помощью ПЦР в реальном времени. **Результаты и их обсуждение.** Показано, что генотип CC полиморфизма rs2243250 *IL4* чаще встречается у русских (57,7 %) по сравнению с хакасами (34,3 %) и тувинцами (17,1 %) ($p < 0,05$), аллель T – у тувинцев (56,6 %) по сравнению с европейскими (16,8 %) и южноазиатскими популяциями (18,4 %) ($p < 0,05$). У русской популяции наблюдается преобладание генотипа CC rs2070874 *IL4* (54,3 %) по сравнению с другими исследованными группами. Частота аллеля T выше среди тувинцев (54,7 %), чем среди русских (26,8 %), хакасов (41,1 %), в европейских (16,8 %) и южноазиатских популяциях (18,6 %), но меньше, чем в восточноазиатских популяциях (77,9 %) ($p < 0,05$). Генотип CC rs1800925 *IL13* чаще встречается у тувинских подростков (81,6 %) по сравнению с русскими (55,0 %) и хакасами (67,1 %) ($p < 0,05$). У тувинцев (81,6 %) этот генотип также преобладает над восточноазиатскими (66,3 %) и южноазиатскими (63,8 %) популяциями ($p < 0,05$). Аллель T реже встречается у тувинцев (10,1 %), чем в европейских (17,8 %), восточно- (17,8 %) и южноазиатских (20,0 %) популяциях ($p < 0,05$). **Заключение.** Редкие аллели T полиморфизмов rs2243250 и rs2070874 *IL4*, ассоциированные с развитием бронхиальной астмы, чаще встречаются среди хакасов и тувинцев по сравнению с русскими. Гомозиготный генотип TT полиморфизма rs1800925 *IL13*, ассоциированный с гиперчувствительностью бронхов и повышением уровня общего IgE, чаще встречается среди русских по сравнению с тувинцами.

Ключевые слова: бронхиальная астма, цитокины, генетический полиморфизм, *IL4*, *IL13*.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках плановой темы № 124020100065-3 государственного задания для НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ «Красноярский научный центр СО РАН».

Автор для переписки. Смольникова М.В., e-mail: smarinv@yandex.ru

Для цитирования. Афоничева К.В., Милейко А.Г., Терещенко С.Ю., Смольникова М.В. Варианты генов *IL4* (rs2243250, rs2070874) и *IL13* (rs1800925) в этнических группах Восточной Сибири. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(3):53–60. doi: 10.18699/SSMJ20250305

Variants of *IL4* (rs2243250, rs2070874) and *IL13* (rs1800925) genes in ethnic groups of Eastern Siberia

K.V. Afonicheva, A.G. Mileyko, S.Yu. Tereshchenko, M.V. Smolnikova

Research Institute of Medical Problems of the North of Krasnoyarsk Scientific Center of SB RAS
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka st., 3g

Abstract

The relevance of the study is due to the role of IL-4 and IL-13 cytokines in the pathogenesis of diseases of the respiratory system, including bronchial asthma. Changes in the *IL4* and *IL13* genes can affect their expression levels and, consequently, predisposition to asthma. The aim of the work was to analyze the prevalence of polymorphic variants of the *IL4* rs2243250, rs2070874 and *IL13* rs1800925 genes in populations of Russians, Khakas and Tuvans. **Materials and methods.** School students from Krasnoyarsk, Abakan, Kyzyl at the age of 12–18 years were studied, their nationality was verified by the nationality of both parents and was determined as Russians ($n = 293$), Khakas ($n = 73$), Tuvans ($n = 158$). Polymorphisms rs2243250 *IL4*, rs2070874 *IL4*, and rs1800925 *IL13* were determined using real-time PCR. **Results and discussion.** It was shown that the CC genotype of the rs2243250 *IL4* is more common in Russians (57.7 %) compared with Khakas (34.3 %) and Tuvans (17.1 %) ($p < 0.05$), allele T – in Tuvans (56.6 %) compared to European (16.8 %) and South Asian populations (18.4 %) ($p < 0.05$). The Russian population has a predominance of the CC rs2070874 *IL4* (54.3 %) compared with other studied groups. The frequency of the allele T is higher among Tuvans (54.7 %) than in Russians (26.8 %), Khakas (41.1 %), European (16.8 %) and South Asian populations (18.6 %), but less than in East Asian populations (77.9 %) ($p < 0.05$). The CC rs1800925 *IL13* is significantly more common in Tuvan (81.6 %) compared with Russians (55.0 %) and Khakas (67.1 %) ($p < 0.05$). Among Tuvans (81.6 %), this genotype also prevails over East Asian (66.3 %) and South Asian (63.8 %) populations, $p < 0.05$. Allele T is significantly less common in Tuvans (10.1 %) than in European (17.8 %), East Asian (17.8 %) and South Asian (20.0 %) populations ($p < 0.05$). **Conclusions.** Rare alleles of the polymorphisms rs2243250 and rs2070874 *IL4*, associated with the development of bronchial asthma, are more common among Khakas and Tuvans compared with Russians. Genotype TT of the rs1800925 *IL13*, associated with bronchial hypersensitivity and increased total IgE level, is more common among Russians compared with Tuvans.

Key words: bronchial asthma, cytokines, genetic polymorphism, *IL4*, *IL13*.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The work was carried out within the framework of the planned topic No. 124020100065-3 of the state task for the Research Institute of Medical Problems of the North of FRC “Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”.

Correspondence author. Smolnikova M.V., e-mail: smarinva@yandex.ru

Citation. Afonicheva K.V., Mileyko A.G., Tereshchenko S.Yu., Smolnikova M.V. Variants of *IL4* (rs2243250, rs2070874) and *IL13* (rs1800925) genes in ethnic groups of Eastern Siberia. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(3):53–60. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250305

Введение

Одним из самых распространенных бронхолегочных заболеваний в мире является бронхиальная астма (БА). По данным Министерства здравоохранения, в 2019 г. в РФ зарегистрировано 1 592 596 пациентов с этим диагнозом, самые высокие показатели, начиная с 2014 г., фиксируются в Сибирском федеральном округе [1]. В Красноярском крае в 2023 г. заболеваемость БА составила 36 123 случая [2], в 2022 г. в Республике Хакасия – более 6 500 [3], в Республике Тыва – около 1000 [4].

В патогенезе БА значительную роль играют цитокины, их повышенная экспрессия приводит к активации Th2-клеток и нарушению регуляции иммунного ответа. IL-4 и IL-13 играют центральную роль в переключении иммунного ответа на Th2-тип, что приводит к продукции IgE и последующей аллергической реакции. У пациентов с астмой наблюдается повышенный уровень этих цитокинов, что способствует развитию гиперреактивности бронхов [5]. IL-4 увеличивает проницаемость сосудов, а также вызывает эозинофильное воспаление дыхательных путей, способствуя

их ремоделированию, что усугубляет дыхательную дисфункцию у больных астмой [6]. Уровень IL-4 в крови ассоциирован с полиморфизмами гена *IL4* (5q31.1), поскольку изменения в последовательности нуклеотидов обуславливают изменение его экспрессии и, соответственно, продукции цитокина. Показана ассоциация полиморфных участков rs2243250 и rs2070874 с БА; так, в популяции уйгурских детей, больных астмой, чаще выявлялись носители аллеля T rs2243250 гена *IL4*, а у носителей генотипа TT наблюдался повышенный уровень IgE [7]; носительство аллеля T rs2243250 *IL4* ассоциируется с предрасположенностью к БА у детей-европеоидов (г. Владивосток) [8] и азиатов (по результатам метаанализа) [9]. У китайцев выявлена высокая частота встречаемости генотипа CC полиморфизма rs2070874 *IL4* среди больных атопической астмой [10]. В голландской популяции (г. Гронинген) у детей с БА и повышенным уровнем сывороточного IgE показана достоверная связь между наличием заболевания и кластером полиморфизмов *IL4*, в том числе rs2070874 [11]. У больных БА (г. Сеул) с гиперчувствительностью к аспирину редкий ал-

лель С полиморфизма rs2070874 встречается чаще [12]. В метаанализе выявлено, что полиморфизмы rs2243250 и rs2070874 в гене *IL4* ассоциированы с БА у представителей европеоидной расы [13]. Напротив, в популяции мексиканских метисов отсутствует значимая ассоциация полиморфизма rs2070874 с уровнем IL-4 в плазме, а также с подверженностью к заболеванию астмой [14].

IL-13 оказывает сходное действие с IL-4, включая активацию и рекрутирование эозинофилов из периферической крови к месту воспаления [15]. Данный цитокин усиливает пролиферацию и сокращение гладкомышечных клеток, а также синтез коллагена в фибробластах, способствуя ремоделированию дыхательных путей [15]. Показано, что при астме повышается продукция IL-13, вследствие чего развивается аллергическое воспаление, наблюдается гиперсекреция слизи и гиперреактивность дыхательных путей [16]. Ген *IL13* располагается на хромосоме 5q31.1, на уровень его экспрессии также влияют однонуклеотидные полиморфизмы [17]. Локализованные в четвертом экзоне (rs20541) и в области промотора (rs1881457 и rs1800925) однонуклеотидные полиморфизмы гена *IL13* ассоциированы с гиперчувствительностью бронхов, атопической и неатопической астмой, а также с повышенным уровнем общего IgE [11]. Полиморфизм *IL13* rs20541 (110G>A) обуславливает замену аргинина на глицин. В метаанализе проведено сравнение подгрупп, разделенных по этнической принадлежности, на наличие связи между полиморфизмами гена *IL13* и астмой: выявлена ассоциация rs20541 и rs1800925 гена *IL13* с риском развития астмы в европейской и азиатской популяциях [18]. Статистически значимая ассоциация между наличием данного полиморфизма, атопией и астмой наблюдалась также в пакистанской и итальянской популяциях [19]. У мексиканских метисов связи между полиморфизмом, диагностированной БА и концентрацией цитокина в крови не обнаружено [14]. По результатам другого метаанализа генотип ТТ полиморфизма rs1800925 (-1055C >T) гена *IL13* связан с повышенным риском развития аллергической астмы у представителей азиатских популяций (иранцы, саудовцы, китайцы, японцы) как среди взрослых, так и среди детей [20]. Однако результаты исследований неоднозначны, поскольку в работе [21] показан повышенный риск развития БА у европеоидов по сравнению с монголоидами.

Учитывая неоднородность популяций, а также разрозненные результаты исследований, актуально исследовать молекулярно-генетические аспекты патогенеза БА в разных этнических группах, что позволит выявить маркеры, связанные с

развитием заболевания, и предотвратить неэффективные реакции на противоастматическую терапию. Таким образом, важным является определение факторов риска, способствующих развитию астмы, посредством сравнительного анализа вариантов полиморфизмов генов в различных популяциях. Целью данной работы являлся анализ распределения полиморфных вариантов генов *IL4* и *IL13*, ассоциированных с риском развития БА, в популяциях русских, хакасов и тувинцев, проживающих в городах Красноярск, Абакан и Кызыл.

Материал и методы

Проведено обследование обучающихся общеобразовательных учреждений городов Сибири (Красноярск, Абакан, Кызыл) (12–18 лет, средний возраст 14,1 года), их национальность верифицировалась по национальности обоих родителей и определялась как русские ($n = 293$), хакасы ($n = 73$), тувинцы ($n = 158$). Демографические данные (возраст, пол и национальность родителей) заимствованы из опросных листов, полученных в рамках темы Государственного задания № 124020100064-6 «Психосоматические расстройства у подростков Центральной Сибири: распространенность, структура, психологические факторы риска и нейрогенетические предикторы». Исследование одобрено этическим комитетом ФИЦ «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (протокол № 6 от 06.11.2012). Получено письменное информированное согласие на его проведение от родителей.

Для исследования использовались образцы ДНК, выделенные из слюны с использованием набора реагентов D1Atom™ DNA Prep 100 (ООО «Лаборатория Изоген», Россия). Анализ полиморфизмов rs2243250 и rs2070874 *IL4*, rs1800925 *IL13* производился с использованием метода ПЦР в реальном времени. Последовательность используемых праймеров и зондов была синтезирована и верифицирована компанией ООО «ДНК-Синтез» (Россия), для rs2243250 *IL4*: прямой (F) – CCTGATACGACCTGTCCTTC, обратный (R) – AGGCAGAATAACAGGCAGAC, FAM-C – FAM-CATTGTCCCCCAGTG-BHQ1, VIC-T – VIC-CATTGTTCCCCCAGTG-BHQ1; для rs2070874 *IL4*: F – CATTGCATCGTTAGCTTCTCC, R – GAAGCAGTTGGGAGGTGAG, FAM-Crev – FAM-GTGAG+GCAAT+TAGTT+TATC-BHQ1, VIC-Trev – VIC-TGTGAG+ACAAT+TAGTT+TATC-BHQ1, и rs1800925 *IL13*: F – CAACACCCAACAGGCAAA, R – GCAGAATGAGTGCTGTGGA, FAM-Crev – FAM-CTTCCCTC+GTTTTCC-BHQ1, VIC-Trev – VIC-CTTCCCTC+ATTTTCC-BHQ1.

Частоту аллелей и генотипов рассчитывали с помощью онлайн-калькулятора (<https://>

medstatistic.ru/). Статистически значимыми считались различия на уровне значимости $p < 0,05$. Распределение генотипов по полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди – Вайнберга с помощью критерия χ^2 .

Результаты

В настоящем исследовании проведен сравнительный анализ частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов *IL4* и *IL13*. Установлено, что гомозиготный генотип СС полиморфизма rs2243250 гена *IL4* встречается чаще среди русских по сравнению с хакасами и тувинцами, гомозиготный генотип по редкому аллелю ТТ преобладает среди тувинских подростков относительно русских и хакасов (таблица). Аллель Т данного полиморфизма значимо чаще встречается у тувинцев относительно европейских и южноазиатских популяций и реже по сравнению с восточноазиатскими популяциями. При сравнении частоты встречаемости генотипов полиморфизма rs2070874 гена *IL4* показано преобладание генотипа СС среди русской популяции относительно других исследованных групп, при этом редкий аллель Т чаще обнаруживается у тувинцев, чем у русских и хакасов, причем преимущественно в гетерозиготном состоянии СТ. При сравнении частоты распространенности аллелей с мировыми популяциями получены результаты, схожие с полученными для rs2243250 *IL4*. Так, аллель Т rs2070874 гена *IL4* чаще встречается у тувинцев относительно европейских и южноазиатских по-

пуляций и реже по сравнению с восточноазиатскими популяциями (см. таблицу).

Сравнительный анализ распространенности вариантов полиморфизма rs1800925 гена *IL13* показал, что генотип СС значимо чаще встречается среди тувинских подростков относительно русских и хакасов (см. таблицу), а также относительно восточноазиатских и южноазиатских популяций (81,6 % против 66,3 %, 63,8 %, соответственно, $p < 0,05$). При этом генотип ТТ в 2,5 раза чаще встречается среди русских относительно тувинцев, а генотип СТ – среди хакасов относительно тувинцев. Аллель Т значимо реже встречается у тувинцев, чем у представителей европейских, восточноазиатских и южноазиатских популяций (см. таблицу).

Обсуждение

В нашем исследовании выявлены межпопуляционные различия в распределении частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов *IL4* и *IL13*. Согласно полученным результатам, аллель Т rs2243250 и rs2070874 *IL4* статистически значимо чаще встречается среди хакасов и тувинцев по сравнению с русскими, при этом у тувинцев частота встречаемости данного аллеля выше, чем у хакасов. Ранее показано, что аллельный вариант Т rs2243250 *IL4* ассоциирован с повышенной продукцией гена *IL4*, при этом в исследованиях «случай–контроль» и метаанализе сообщается о более высокой частоте распространенности аллеля Т и генотипа ТТ у пациентов с

Частота генотипов и аллельных вариантов генов в исследуемых и мировых популяциях, % (n)

Frequencies of genotypes and alleles genes in the studied and global populations, % (n)

Генотип / аллель	Русские, n = 293 (1)	Хакасы, n = 73 (2)	Тувинцы, n = 158 (3)	Европейские популяции, n = 503 (4)	Восточноазиатские популяции, n = 504 (5)	Южноазиатские популяции, n = 489 (6)	p	χ^2
1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>IL4</i> (rs2243250)								
СС	57,7 (169)	34,3 (25)	17,1 (27)	70,2 (353)	4,2 (21)	68,1 (333)	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{1,3} < 0,001$	$p_{1,2} = 19,856$ $p_{1,3} = 85,231$
СТ	35,8 (105)	45,2 (33)	52,5 (83)	26,0 (131)	35,9 (181)	27,0 (132)	$p_{2,3} = 0,013$ $p_{1,4} = 0,002$	$p_{2,3} = 8,833$ $p_{1,4} = 13,242$
ТТ	6,5 (19)	20,5 (15)	30,4 (48)	3,8 (19)	59,9 (302)	4,9 (24)	$p_{1,5} < 0,001$ $p_{1,6} = 0,014$ $p_{2,4} < 0,001$ $p_{2,5} < 0,001$ $p_{2,c} < 0,001$ $p_{3,4} < 0,001$ $p_{3,5} < 0,001$ $p_{3,6} < 0,001$	$p_{1,5} = 353,924$ $p_{1,6} = 8,653$ $p_{2,4} = 51,137$ $p_{2,5} = 91,845$ $p_{2,c} = 40,991$ $p_{3,4} = 9,21$ $p_{3,5} = 55,887$ $p_{3,6} = 148,902$

1	2	3	4	5	6	7	8	9
C	75,6 (443)	56,9 (83)	43,4 (137)	83,2 (837)	22,1 (223)	81,6 (798)	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{1,3} < 0,001$	$p_{1,2} = 20,315$ $p_{1,3} = 92,977$
T	24,4 (143)	43,1 (63)	56,6 (179)	16,8 (169)	77,9 (785)	18,4 (180)	$p_{2,3} = 0,007$ $p_{1,4} < 0,001$ $p_{1,5} < 0,001$ $p_{1,6} = 0,005$ $p_{2,4} < 0,001$ $p_{2,5} < 0,001$ $p_{2,6} < 0,001$ $p_{3,4} < 0,001$ $p_{3,5} < 0,001$ $p_{3,6} < 0,001$	$p_{2,3} = 7,291$ $p_{1,4} = 13,586$ $p_{1,5} = 435,626$ $p_{1,6} = 8,044$ $p_{2,4} = 55,047$ $p_{2,5} = 78,926$ $p_{2,6} = 45,907$ $p_{3,4} = 196,859$ $p_{3,5} = 54,779$ $p_{3,6} = 174,223$
IL4 (rs2070874)								
CC	54,3 (159)	37,0 (27)	18,4 (29)	70,2 (353)	4,2 (21)	67,9 (332)	$p_{1,2} = 0,003$ $p_{1,3} < 0,001$	$p_{1,2} = 11,38$ $p_{1,3} = 65,37$
CT	37,9 (111)	43,8 (32)	53,8 (85)	26,0 (131)	35,9 (181)	27,0 (132)	$p_{2,3} = 0,008$ $p_{1,4} < 0,001$ $p_{1,5} < 0,001$ $p_{1,6} < 0,001$ $p_{2,4} < 0,001$ $p_{2,5} < 0,001$ $p_{2,6} < 0,001$ $p_{3,4} < 0,001$ $p_{3,5} < 0,001$ $p_{3,6} < 0,001$	$p_{2,3} = 9,62$ $p_{1,4} = 21,646$ $p_{1,5} = 329,312$ $p_{1,6} = 14,648$ $p_{2,4} = 44,168$ $p_{2,5} = 102,973$ $p_{2,6} = 33,781$ $p_{3,4} = 157,309$ $p_{3,5} = 65,309$ $p_{3,6} = 135,984$
TT	7,8 (23)	19,2 (14)	27,8 (44)	3,8 (19)	59,9 (302)	5,1 (25)		
C	73,2 (429)	58,9 (86)	45,3 (143)	83,2 (837)	21,1 (223)	81,4 (796)	$p_{1,2} = 0,0007$ $p_{1,3} < 0,001$	$p_{1,2} = 11,47$ $p_{1,3} = 69,15$
T	26,8 (157)	41,1 (60)	54,7 (173)	16,8 (169)	77,9 (785)	18,6 (182)	$p_{2,3} = 0,006$ $p_{1,4} < 0,001$ $p_{1,5} < 0,001$ $p_{1,6} < 0,001$ $p_{2,4} < 0,001$ $p_{2,5} < 0,001$ $p_{2,6} < 0,001$ $p_{3,4} < 0,001$ $p_{3,5} < 0,001$ $p_{3,6} < 0,001$	$p_{2,3} = 7,44$ $p_{1,4} = 22,706$ $p_{1,5} = 400,072$ $p_{1,6} = 14,451$ $p_{2,4} = 47,256$ $p_{2,5} = 87,994$ $p_{2,6} = 38,020$ $p_{3,4} = 180,565$ $p_{3,5} = 64,350$ $p_{3,6} = 156,668$
IL13 (rs1800925)								
CC	55,0 (161)	67,1 (49)	81,6 (129)	68,4 (344)	66,3 (334)	63,8 (312)	$p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,034$	$p_{1,3} = 31,887$ $p_{2,3} = 6,780$
CT	39,9 (117)	31,5 (23)	16,5 (26)	27,6 (139)	31,9 (161)	32,3 (158)	$p_{1,4} < 0,001$ $p_{1,5} < 0,001$ $p_{1,6} = 0,049$ $p_{3,4} = 0,006$ $p_{3,5} < 0,001$ $p_{3,6} < 0,001$	$p_{1,4} = 14,529$ $p_{1,5} = 14,051$ $p_{1,6} = 6,043$ $p_{3,4} = 10,462$ $p_{3,5} = 14,291$ $p_{3,6} = 17,519$
TT	5,1 (15)	1,4 (1)	1,9 (3)	4,0 (20)	1,8 (9)	3,9 (19)		
C	74,9 (439)	82,9 (121)	89,9 (284)	82,2 (827)	82,2 (829)	80,0 (782)	$p_{1,2} = 0,043$ $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,034$ $p_{1,4} < 0,001$ $p_{1,5} < 0,001$ $p_{1,6} = 0,020$ $p_{3,4} = 0,002$ $p_{3,5} = 0,002$ $p_{3,6} < 0,001$	$p_{1,2} = 4,122$ $p_{1,3} = 28,880$ $p_{2,3} = 4,520$ $p_{1,4} = 12,092$ $p_{1,5} = 12,229$ $p_{1,6} = 5,446$ $p_{3,4} = 10,537$ $p_{3,5} = 10,458$ $p_{3,6} = 16,173$
T	25,1 (147)	17,1 (25)	10,1 (32)	17,8 (179)	17,8 (179)	20,0 (196)		

Примечание. Знаками (1), (2), (3) обозначены группы сравнения настоящего исследования – соответственно русские, хакасы, тувинцы, знаками (4), (5), (6) – группы сравнения мировых популяций по данным ресурса ensembl.org – соответственно европейских, восточноазиатских, южноазиатских. Показаны результаты со значением $p < 0,05$.

бронхиальной астмой [7, 22, 23]. В базах данных о распределении вариантов генов в популяциях указано, что аллельные варианты Т изучаемых нами однонуклеотидных полиморфизмов у европеоидов обнаруживаются реже, чем у азиатов [24, 25]. Также известно, что азиатские популяции, к которым относятся хакасы и тувинцы, потенциально склонны к аллергическим заболеваниям и БА [26]. Таким образом, высокая частота распространенности редкого аллеля данных полиморфизмов у хакасов и тувинцев может указывать на предрасположенность данных этнических групп к развитию БА.

Частота встречаемости аллеля Т rs18009254 *IL13* достоверно выше у русских по сравнению с хакасами и тувинцами, при этом у хакасов этот аллельный вариант обнаруживается чаще, чем у тувинцев. Известно, что аллельный вариант Т rs1800925 *IL13* обуславливает избыточную продукцию цитокина IL-13, что играет роль в том числе в развитии аллергических реакций и хронических воспалительных заболеваний. Сообщается об ассоциации rs1800925 *IL13* с тяжестью астмы и изменениями в уровне сывороточного IL-13 в азиатской и некоторых европейских популяциях [27]. Таким образом, преобладание у русских и хакасов аллеля Т rs1800925 *IL13* может указывать на высокую вероятность развития БА у представителей этих этнических групп.

Заключение

Установлена частота распространения полиморфных вариантов rs2243250 и rs2070874 *IL4*, а также rs1800925 *IL13*. Показано, что редкие аллельные варианты Т полиморфизмов rs2243250 и rs2070874 гена *IL4*, ассоциированные с астмой, чаще встречаются у тувинцев и хакасов относительно русских. Гомозиготный генотип ТТ полиморфизма rs1800925 гена *IL13*, ассоциированный с гиперчувствительностью бронхов и повышением уровня общего IgE, у русских выявляется чаще, чем у тувинцев. Результаты настоящего исследования соответствуют полученным ранее данным о распределении изучаемых полиморфизмов в европеоидных и азиатских популяциях мира, что подчеркивает актуальность анализа частоты распространенности генетических полиморфизмов в разных этнических группах с целью получения точных генетических маркеров наследственной предрасположенности к развитию бронхолегочных заболеваний, в том числе БА.

Список литературы / References

1. Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. Обзор общей заболеваемости населения Российской

Федерации бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2022;32(5):651–660. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-651-660

Bystritskaya E.V., Bilichenko T.N. The review of the bronchial asthma morbidity in the population of the Russian Federation. *Pul'monologiya = Pulmonology*. 2022;32(5):651–660. [In Russian]. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-651-660

2. Министерство Здравоохранения Красноярского края. Государственный доклад за 2023 год. Режим доступа: clck.ru/3M5LsH

Ministry of Health of Krasnoyarsk region. State report for 2023. Available at: clck.ru/3M5LsH [In Russian].

3. Врачи Хакасии рассказали о бронхиальной астме. Режим доступа: clck.ru/3M5Lum

Doctors of Khakassia told about bronchial asthma. Available at: clck.ru/3M5Lum [In Russian].

4. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Республики Тыва за 2022 год. Режим доступа: clck.ru/3M5LvV

State report on the state of health of the population of the Republic of Tyva for 2022. Available at: clck.ru/3M5LvV [In Russian].

5. Yang M., Hogan S.P., Henry P.J., Matthaei K.I., McKenzie A.N., Young I.G., Rothenberg M.E., Foster P.S. Interleukin-13 mediates airways hyperreactivity through the IL-4 receptor-alpha chain and STAT-6 independently of IL-5 and eotaxin. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2001;25(4):522–530. doi: 10.1165/ajrcmb.25.4.4620

6. Nakagome K., Nagata M. The Possible roles of IL-4/IL-13 in the development of eosinophil-predominant severe asthma. *Biomolecules*. 2024;14(5):546. doi: 10.3390/biom14050546

7. Zhang J.H., Zhang M., Wang Y.N., Zhang X.Y. Correlation between IL-4 and IL-13 gene polymorphisms and asthma in Uygur children in Xinjiang. *Exp. Ther. Med.* 2019;17(2):1374–1382. doi: 10.3892/etm.2018.7096

8. Просекова Е.В., Долгополов М.С., Сабыныч В.А. Полиморфизм генов, спонтанная и индуцированная продукция клетками периферической крови интерлейкина 4 и интерферона гамма при бронхиальной астме у детей. *PMЖ. Мед. обоз.* 2020;4(1):10–14. doi: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-10-14

Prosekova E.V., Dolgoplov M.S., Sabynych V.A. Gene polymorphism, spontaneous and induced production of interleukin 4 and interferon gamma by peripheral blood cells in children with asthma. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoye obozreniye = Russian Medical Journal. Medical Review*. 2020;4(1):10–14. [In Russian]. doi: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-10-14

9. Nie W., Zhu Z., Pan X., Xiu Q. The interleukin-4 – 589C/T polymorphism and the risk of asth-

- ma: a meta-analysis including 7345 cases and 7819 controls. *Gene*. 2013;520(1):22–29. doi: 10.1016/j.gene.2013.02.027
10. Yang X.X., Li F.X., Wu Y.S., Wu D., Tan J.Y., Li M. Association of TGF-beta1, IL-4 and IL-13 gene polymorphisms with asthma in a Chinese population. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2011;29(3):273–277.
11. Pelaia C., Heffler E., Crimi C., Maglio A., Vatrella A., Pelaia G., Canonica G.W. Interleukins 4 and 13 in asthma: key pathophysiologic cytokines and druggable molecular targets. *Front. Pharmacol.* 2022;13:851940. doi: 10.3389/fphar.2022.851940
12. Kim B.S., Park S.M., Uhm T.G., Kang J.H., Park J.S., Jang A.S., Uh S.T., Kim M.K., Choi I.S., Cho S.H., ... Park C.S. Effect of single nucleotide polymorphisms within the interleukin-4 promoter on aspirin intolerance in asthmatics and interleukin-4 promoter activity. *Pharmacogenet. Genom.* 2010;20(12):748–758. doi: 10.1097/FPC.0b013e3283402155
13. Tang L., Lin H.G., Chen B.F. Association of IL-4 promoter polymorphisms with asthma: a meta-analysis. *Genet. Mol. Res.* 2014;13(1):1383–1394. doi: 10.4238/2014.February.28.11
14. Ambrocio-Ortiz E., Galicia-Negrete G., Pérez-Rubio G., Escobar-Morales A.J., Abarca-Rojano E., Del Angel-Pablo A.D., Castillejos-López M.D.J., Falfán-Valencia R. Single nucleotide and copy-number variants in IL4 and IL13 are not associated with asthma susceptibility or inflammatory markers: a case-control study in a Mexican-mestizo population. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(5):273. doi: 10.3390/diagnostics10050273
15. Marone G., Granata F., Pucino V., Pecoraro A., Heffler E., Loffredo S., Scadding G.W., Varricchi G. The intriguing role of Interleukin 13 in the pathophysiology of asthma. *Front. Pharmacol.* 2019;10:1387. doi: 10.3389/fphar.2019.01387
16. Терещенко С.Ю., Смольникова М.В., Каспаров Э.В., Шахтшнейдер Е.В., Малинчик М.А., Коноплева О.С., Смирнова С.В. Роль генетического полиморфизма IL13 в развитии бронхиальной астмы у детей. *Мед. иммунол.* 2020;22(5):907–914. doi: 10.15789/1563-0625-ROI-1986
- Tereshchenko S.Yu., Smolnikova M.V., Kasparov E.V., Shakhtshneider E.V., Malinchik M.A., Konopleva O.S., Smirnova S.V. Role of IL13 genetic polymorphism in the development of bronchial asthma in children. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology*. 2020;22(5):907–914. [In Russian]. doi:10.15789/1563-0625-ROI-1986
17. Howard T.D., Whittaker P.A., Zaiman A.L., Koppelman G.H., Xu J., Hanley M.T., Meyers D.A., Postma D.S., Bleeker E.R. Identification and association of polymorphisms in the interleukin-13 gene with asthma and atopy in a Dutch population. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2001;25(3):377–384. doi: 10.1165/ajrcmb.25.3.4483
18. Omraninava M., Eslami M.M., Aslani S., Razi B., Imani D., Feyzinia S. Interleukin 13 gene polymorphism and susceptibility to asthma: a meta-regression and meta-analysis. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2022;54(4):50–167. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.180
19. Micheal S., Minhas K., Ishaque M., Ahmed F., Ahmed A. IL-4 gene polymorphisms and their association with atopic asthma and allergic rhinitis in Pakistani patients. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2013;23(2):107–111.
20. Gaceja K.V., Ancheta Z.F.R., Buna A.C.A., Clarencio S.M.S., Garrido M.A.R., Ramos J.D.A. Association of interleukin-13 gene single nucleotide polymorphism rs1800925 with allergic asthma in Asian population: a meta-analysis. *Asia Pac. Allergy*. 2023;13(4):148–157. doi: 10.5415/apallergy.0000000000000119
21. Liu Z., Li P., Wang J., Fan Q., Yan P., Zhang X., Han B. A meta-analysis of IL-13 polymorphisms and pediatric asthma risk. *Med. Sci. Monit.* 2014;20:2617–2623. doi: 10.12659/MSM.891017
22. Razaghian A., Parvaneh N., Amirzargar A.A., Nirouei M., Gharagozlou M. Association between IL-10 (at position -592) and IL-4 (at position -589) genotype polymorphism with atopic and non-atopic asthma in children. *Am. J. Clin. Exp. Immuno.* 2023;12(5):98–106.
23. Kousha A., Mahdavi Gorabi A., Forouzesh M., Hosseini M., Alexander M., Imani D., Razi B., Mousavi M.J., Aslani S., Mikaeili H. Interleukin 4 gene polymorphism (–589C/T) and the risk of asthma: a meta-analysis and met-regression based on 55 studies. *BMC Immunology*. 2020;21(1):55. doi: 10.1186/s12865-020-00384-7
24. Ensembl – a genome browser for vertebrate genomes. Available at: clck.ru/3M5LyL
25. Genome Aggregation Database Consortium. The Genome Aggregation Database (gnomAD). Available at: clck.ru/3M5LzJ
26. Ramphul K., Lv J., Hua L., Liu Q.H., Fang D.Z., Ji R.X., Bao Y.X. Single nucleotide polymorphisms predisposing to asthma in children of Mauritian Indian and Chinese Han ethnicity. *Braz. J. Med. Biol.* 2014;47(5):394–397. doi: 10.1590/1414-431x20143751
27. Li J., Lin L., Wang J., Peng X., Dai H., Xiao H., Li F., Wang Y., Yang Z., Li L. Interleukin-4 and interleukin-13 pathway genetics affect disease susceptibility, serum immunoglobulin E levels, and gene expression in asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2014;113(2):173–179.e1. doi: 10.1016/j.anai.2014.05.004

Сведения об авторах:

Афоничева Ксения Васильевна, ORCID: 0000-0002-5006-0429, e-mail: kseniya.kopylova@yandex.ru

Милейко Александра Геннадьевна, ORCID: 0009-0003-2623-0074, e-mail: sashamileiko@mail.ru

Терещенко Сергей Юрьевич, д.м.н, проф., ORCID: 0000-0002-1605-7859, e-mail: legise@mail.ru

Смольникова Марина Викторовна, к.б.н., ORCID: 0000-0001-9984-2029, e-mail: smarinv@ya.ru

Information about the authors:

Kseniya V. Afonicheva, ORCID: 0000-0002-5006-0429, e-mail: kseniya.kopylova@yandex.ru

Alexandra G. Mileyko, ORCID: 0009-0003-2623-0074, e-mail: sashamileiko@mail.ru

Sergey Yu. Tereshchenko, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-1605-7859, e-mail: legise@mail.ru

Marina V. Smolnikova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-9984-2029, e-mail: smarinv@ya.ru

Поступила в редакцию 27.12.2024

После доработки 16.03.2025

Принята к публикации 26.04.2025

Received 27.12.2024

Revision received 16.03.2025

Accepted 26.04.2025