

# Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов факторов роста с риском развития бронхиальной астмы у детей

А.А.Лебеденко<sup>1</sup>, Т.П.Шкурат<sup>2</sup>, Е.В.Машкина<sup>2</sup>, О.Е.Семерник<sup>1</sup>, Т.К.Дрейзина<sup>2</sup>

1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 344022, Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29;

2 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южный федеральный университет»: 344006, Ростов-на-Дону, ул. Большая Садовая, 105 / 42

## Информация об авторах

**Лебеденко Александр Анатольевич** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней № 2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (863) 250-40-43; e-mail: leb.rost@rambler.ru

**Шкурат Татьяна Павловна** – д. б. н., профессор, заведующая кафедрой генетики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южный федеральный университет»; тел.: (863) 297-50-70; e-mail: tshkurat@yandex.ru

**Машкина Елена Владимировна** – д. б. н., доцент кафедры генетики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южный федеральный университет»; тел.: (863) 297-50-70; e-mail: lenmash@mail.ru

**Семерник Ольга Евгеньевна** – к. м. н., ассистент кафедры детских болезней № 2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (918) 569-26-81; e-mail: semernick@mail.ru

**Дрейзина Татьяна Константиновна** – магистрант кафедры генетики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южный федеральный университет»; тел.: (906) 184-73-53; e-mail: taniad95@mail.ru

## Резюме

**Целью** данного исследования явилась оценка вовлеченности генов факторов роста в патогенез бронхиальной астмы (БА). Для этого проведен анализ ассоциации полиморфных локусов *Arg25Pro* – гена трансформирующего фактора роста- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ), *A2073T* – гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и *C634G* – гена фактора роста эндотелия сосудов (*VEGFA*) с риском развития заболевания у детей. **Материалы и методы.** Из лейкоцитов периферической крови детей, страдающих БА ( $n = 30$ ), и здоровых ( $n = 27$ ), сопоставимых по полу и возрасту, выделены образцы ДНК. Верификация диагноза у детей с БА проводилась в соответствии с Национальной программой «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2016). Определение полиморфных вариантов исследуемых генов проводилось методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции с использованием наборов реагентов SNP-экспресс. **Результаты.** В исследовании выявлена ассоциация полиморфизмов *Arg25Pro* гена *TGF $\beta_1$*  и полиморфизма *C634G* гена *VEGFA* с повышенным риском развития БА у детей. Установлено, что большинство больных являются гомозиготами по аллели *2073T* гена *EGFR* и носителями *ArgArg* генотипа гена *TGF $\beta_1$* , а риск развития БА значительно повышен у детей, являющихся носителями *ArgArg* генотипа гена *TGF $\beta_1$*  и гомозиготами по аллели *634C* или гетерозиготами *C634G* гена *VEGFA*. **Заключение.** Полученные данные позволяют не только диагностировать предрасположенность к БА, но и разработать комплекс профилактических мероприятий с учетом индивидуальных особенностей каждого больного.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, генетика, полиморфизм, трансформирующий фактор роста- $\beta_1$ , рецептор эпидермального фактора роста, фактор роста эндотелия сосудов.

Для цитирования: Лебеденко А.А., Шкурат Т.П., Машкина Е.В., Семерник О.Е., Дрейзина Т.К. Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов факторов роста с риском развития бронхиальной астмы у детей. *Пульмонология*. 2018; 28 (1): 7–12. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-7-12

## An analysis of association between growth factor gene polymorphisms and a risk of bronchial asthma in children

Aleksandr A. Lebedenko<sup>1</sup>, Tat'yana P. Shkurat<sup>2</sup>, Elena V. Mashkina<sup>2</sup>, Ol'ga E. Semernik<sup>1</sup>, Tat'yana K. Dreyzina<sup>2</sup>

1 – Rostov State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; pereulok Nakhichevanskiy 29, Rostov-na-Donu, 344022, Russia;

2 – Federal Southern University; ul. Bol'shaya Sadovaya 105/42, Rostov-na-Donu, 344006, Russia

## Author information

**Aleksandr A. Lebedenko**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pediatric Diseases No.2, Rostov State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (863) 250-40-43; e-mail: leb.rost@rambler.ru

**Tat'yana P. Shkurat**, Doctor of Biology, Professor, Head of Department of Genetics, Federal Southern University; tel.: (863) 297-50-70; e-mail: tshkurat@yandex.ru

**Elena V. Mashkina**, Doctor of Biology, Associate Professor, Department of Genetics, Federal Southern University; tel.: (863) 297-50-70; e-mail: lenmash@mail.ru

**Ol'ga E. Semernik**, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Pediatric Diseases No.2, Rostov State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (918) 569-26-81; e-mail: semernick@mail.ru

**Tat'yana K. Dreyzina**, graduate student, Department of Genetics, Federal Southern University; tel.: (906) 184-73-53; e-mail: taniad95@mail.ru

## Abstract

**The aim** of this study was to assess growth factor genes involvement in the pathogenesis of asthma. **Methods.** Associations between *Arg25Pro* polymorphic loci of transforming growth factor  $\beta$  growth (TGF  $\beta_1$ ) gene, *A2073T* epidermal growth factor receptor (EGFR) gene, *C634G* vascular endothelial growth factor (VEGFA) gene and a risk of bronchial asthma development were analyzed. DNA samples were isolated from peripheral blood

leukocytes of 30 children with asthma and 27 healthy subjects. Gene polymorphisms were determined by the allele-specific polymerase chain reaction. **Results.** The study revealed an association between *Arg25Pro* polymorphism of *TGFβ<sub>1</sub>* gene, *C634G* polymorphism of *VEGFA* gene and increased risk of asthma in children. The majority of patients were homozygous for 2073T allele of *EGFR* gene or carriers of *ArgArg* genotype of *TGFβ<sub>1</sub>* gene. Frequencies of *C634G* polymorphism of *VEGFA* gene did not differ significantly between healthy children and asthma patients. **Conclusion.** The results of this study could help to select patients predisposed to asthma and to develop preventive measures taking into account individual characteristics of each patient.

**Key words:** bronchial asthma, genetics, polymorphism, *TGFβ<sub>1</sub>*, *EGFR*, *VEGFA*.

For citation: Lebedenko A.A., Shkurat T.P., Mashkina E.V., Semernik O.E., Dreyzina T.K. An analysis of association between growth factor gene polymorphisms and a risk of bronchial asthma in children. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (1): 7–12 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-7-12

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных, тяжелых и инвалидизирующих многофакторных заболеваний, развивающихся при тесном взаимодействии генетических и средовых факторов риска. По данным многочисленных генетических исследований, проводимых во всем мире, идентифицировано > 150 генов, связанных с развитием БА и атопии в целом [1]. Высокая фенотипическая вариабельность клинической картины БА указывает на существование эффекта взаимодействия многих генов, что предполагает наличие определенных комбинаций генетических вариантов у заболевших, а также влияние внешних факторов на формирование особенностей клинической картины [2]. При этом существует несколько классификаций генов БА. Так, согласно одной из них, гены-кандидаты БА можно условно разделить на 4 группы:

- гены врожденного иммунного ответа и иммунорегуляции;
- гены, связанные с дифференцировкой и функционированием Т-хелперов 2-го типа;
- гены иммунитета слизистых оболочек и физиологии эпителия;
- гены, ассоциированные с легочной функцией, ремоделированием дыхательных путей и бронхиальной гиперреактивностью [3].

Учитывая, что в основе патогенеза БА лежит хроническое аллергическое воспаление, главными составляющими которого являются цитокины, изучение кодирующих их генов, а также полиморфизмов, является важной задачей при исследовании механизмов развития, течения заболевания и выявления предрасположенности к данной патологии. Особого внимания при этом заслуживают гены факторов роста, такие как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), трансформирующий фактор роста-β<sub>1</sub> (TGF-β<sub>1</sub>) и эпидермальный фактор роста. Именно они принимают участие не только в поддержании воспаления в бронхах, процессах хронизации воспаления, но и в ремоделировании дыхательных путей.

Целью настоящей работы явился анализ ассоциации полиморфных вариантов генов факторов роста с риском развития БА у детей.

## Материалы и методы

Обследованы дети с установленным диагнозом БА (*n* = 30). Верификация диагноза проводилась в соответствии с Национальной программой «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профи-

лактика» (2016) [4]. Средний возраст больных составил 11,2 ± 2,7 года. Легкое течение БА зарегистрировано у 23 (76,67 %) детей, среднетяжелое – у 7 (23,33 %). В подавляющем большинстве случаев выявлена сопутствующая аллергопатология: аллергический ринит – у 93,33 %, атопический дерматит – у 36,36 %, крапивница – у 23,33 % больных.

Обследованные являлись пациентами педиатрического отделения клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Критериями включения пациентов в исследование являлись наличие подтвержденного диагноза БА, установленного не ранее чем за 6 мес. до обследования, и отсутствие сопутствующей хронической патологии со стороны других органов и систем. Критерии исключения – неуточненный диагноз БА, наличие других хронических и острых заболеваний легких (туберкулез, острый трахеобронхит, пневмония и т. п.), возраст старше 18 лет.

В группу контроля были включены дети (*n* = 27) I и II групп здоровья, сопоставимых по полу и возрасту.

Материалом для генетического исследования послужили 57 образцов ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической крови больных БА и здоровых. ДНК из лейкоцитов периферической крови детей выделялась термокоагуляционным методом с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» («Литех», Россия). Определение полиморфных вариантов исследуемых генов проводилось методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции с использованием наборов реагентов SNP-экспресс («Литех», Россия). В анализ были включены полиморфные локусы *A2073T* гена *EGFR*, *Arg25Pro* гена *TGFβ<sub>1</sub>* и *C634G* гена *VEGFA*. Распределение частот генотипов и аллелей по всем исследуемым полиморфизмам соответствовало равновесию Харди–Вайнберга в обеих группах детей.

**Этическая экспертиза.** Исследование проводилось с соблюдением этических норм Всемирной ассоциации медицинских редакторов (*The World Association of Medical Editors* – WAME). От всех родителей детей и подростков старше 15 лет было получено информированное письменное согласие на участие в исследовании, одобренное Локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования

«Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Математическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ *Microsoft Office Excel* (2003), *Statistica 6.0 for Windows*. Частота аллелей и генотипов полиморфных локусов, соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга ( $\chi^2$ ) определялись по стандартным формулам [5]. Достоверность различий в распределении частот аллелей и генотипов между группами больных и здоровых лиц оценивалась в соответствии с критерием  $\chi^2$ . Ассоциация определенных генотипов изученных генов с развитием БА выявлялась путем сравнения выборки больных и здоровых индивидов по частоте 1 признака с использованием критерия  $\chi^2$ . Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ . Сила ассоциаций оценивалась в значениях показателя отношения шансов (ОШ).

## Результаты и обсуждение

Несмотря на многочисленные генетические исследования БА, многие гены до сих пор остаются малоизученными. К таким генам можно отнести ген трансформирующего ростового фактора- $\beta_1$  (*TGF $\beta_1$* ). Данный ген отвечает за синтез белка TGF- $\beta_1$ , который представляет собой многофункциональный пептид, принимающий активное участие в процессе аллергического воспаления при БА. Он может не только ингибировать секрецию и активность многих цитокинов (включая интерферон- $\gamma$ , фактор некроза опухоли- $\alpha$ ), различных интерлейкинов, но и усиливает пролиферацию, синтез коллагена и фибробластов, способствуя тем самым хронизации заболевания. В ряде исследований показана ассоциация *rs1800470* гена *TGF $\beta_1$*  с atopической БА. У лиц-носителей T-аллеля (*C-509T*) отмечается повышенный риск развития БА [6]. Также установлено, что *TGF $\beta_1$*  относится к генам, регулирующим врожденный иммунный ответ и иммунорегуляцию при БА. А сам белок TGF- $\beta_1$  имеет значение при росте и дифференцировке клеток дыхательных путей во время воспалительного процесса при БА, т. е. участвует в патогенезе БА [7]. По некоторым данным, полиморфизм *rs1800470* гена *TGF $\beta_1$*  способствует развитию БА, ока-

зывает влияние на реактивность и ремоделирование дыхательных путей [8]. Также показана взаимосвязь данного гена с тяжестью БА [9]. Однако до конца участие гена *TGF $\beta_1$*  в патогенезе БА остается неясным. В представленном исследовании предпринята попытка установить ассоциацию *Arg25Pro* гена *TGF $\beta_1$*  с риском развития БА (табл. 1).

По результатам данного исследования показано, что частоты аллелей и генотипов *Arg25Pro* гена *TGF $\beta_1$*  среди больных БА статистически значимо отличаются от группы здоровых детей ( $\chi^2 > 0,05$ ). При этом среди обследованных преобладают гомозиготы по аллели *Arg25*. Частота гетерозигот *Arg25Pro* среди группы детей, страдающих БА, в 3,08 раза ниже по сравнению с пациентами контрольной группы. Частота гомозигот по аллели *25Pro* среди здоровых детей составляет 3,7 %, а среди больных частота генотипа *ProPro* составляет 13,3 %. По результатам проведенных исследований показано, что генотип *ArgArg* гена *TGF $\beta_1$*  ассоциирован с повышенным риском развития БА у детей (ОШ – 5,38). В то же время аллель *Pro* оказывает протективный эффект. Вероятнее всего, у детей с генотипом *ArgArg* по сравнению с носителями генотипа *ProPro*, будут наблюдаться более быстрые и существенные изменения структуры тканей бронхов в ответ на действие аллергена, и, следовательно, более тяжелое течение заболевания.

Принимая во внимание, что активность факторов роста зависит от экспрессии рецепторного аппарата, также проведено исследование полиморфизма *A2073T* гена рецептора эпидермального фактора роста (*EGFR*) (табл. 2). *EGFR* обнаружен во многих тканях взрослого организма, в т. ч. бронхолегочной системе. Его молекулярная масса составляет 170 000 и состоит из длинного внеклеточного домена с 2 богатыми цистеином областями, трансмембранного домена и внутриклеточного домена, обладающего тирозинкиназной активностью. Активность *EGFR* важна для осуществления большинства его функций, включая изменение подвижности клеток и инициацию синтеза ДНК [10]. Так, например, *EGFR* связывает не только эпидермальный фактор роста, но и TGF- $\beta_1$ , стимулируя тем самым процессы клеточной пролиферации и репарации.

При генетическом исследовании полиморфизма *A2073T* гена *EGFR* статистически значимых разли-

Таблица 1  
Частота встречаемости генотипа по полиморфизму *Arg25Pro* гена *TGF $\beta_1$*  среди больных бронхиальной астмой и здоровых детей

Table 1  
Frequencies of *Arg25Pro* polymorphism of *TGF $\beta_1$*  gene in asthmatic patients and in healthy subjects

Генотип, аллель	Больные	Здоровые	$\chi^2$	$p$	ОШ	
	$n = 30$	$n = 27$			значение	95%-ный ДИ
Аллель 1(Arg)	0,900	0,722	5,98	0,01	3,46	1,23–9,72
Аллель 2(Pro)	0,100	0,278	5,98	0,01	0,29	0,10–0,81
Arg/Arg	0,833	0,481	8,42	0,01	5,38	1,59–18,3
Arg/Pro	0,133	0,481	8,42	0,01	0,17	0,05–0,61
Pro/Pro	0,033	0,037	8,42	0,01	0,90	0,05–15,1

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

**Таблица 2**  
**Частота встречаемости генотипа по полиморфизму A2073T гена EGFR**  
**среди больных бронхиальной астмой и здоровых детей**

**Table 2**  
**Frequencies of A2073T polymorphism of EGFR gene in asthmatic patients and in healthy subjects**

Генотип, аллель	Больные	Здоровые	X <sup>2</sup>	p	ОШ	
	n = 30	n = 27			значение	95%-ный ДИ
Аллель 1(A)	0,300	0,407	1,44	0,23	0,62	0,29–1,35
Аллель 2(T)	0,700	0,593	1,44	0,23	1,60	0,74–3,48
A/A	0,133	0,111	4,05	0,13	1,23	0,25–6,07
A/T	0,333	0,593	4,05	0,13	0,34	0,12–1,01
T/T	0,533	0,296	4,05	0,13	2,71	0,91–8,11

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

чий в частоте генотипов и аллелей между группами здоровых и больных детей не выявлено (см. табл. 2). Установлено, что в группе пациентов, страдающих БА, преобладают гомозиготы по аллели 2073T гена EGFR (их частота составляет 52,6 %), в то время как в группе контроля чаще (61,5 %) встречаются гетерозиготы A2073T. Также у детей, являющихся гомозиготами по аллели 2073T гена EGFR, гораздо чаще регистрировались среднетяжелое течение заболевания и поливалентная сенсibilизация.

Особое внимание ученых в последнее время привлекает фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). VEGF – это сигнальный белок, который активирует процессы неоангиогенеза в бронхолегочной системе, а также способствует повышению проницаемости сосудов, поддерживая тем самым процесс аллергического воспаления [11]. В многочисленных исследованиях показана сопряженность некоторых полиморфных вариантов гена VEGF с клиническими проявлениями БА [12, 13]. Так, установлено, что полиморфизмы rs3025020 и rs3025039 гена VEGF ассоциированы с повышенным риском развития БА ( $p = 0,001$  и  $p = 0,011$  соответственно). При этом T-аллели данных полиморфизмов значительно чаще встречаются среди больных БА по сравнению со здоровыми людьми ( $p = 0,001$ ) [14]. В работе S.Espósito et al. [15] установлена ассоциация полиморфизма VEGFA-rs833058CT с риском возникновения БА ( $p = 0,05$ ) и рецидивирующей обструкции верхних дыхательных путей ( $p = 0,04$ ). В данной работе проведено исследование ассоциации C634G полиморфизма гена VEGFA с риском развития БА у детей (табл. 3).

Установлено, что среди обследованных пациентов по полиморфизму C634G гена VEGF преобладают гомозиготы по аллели G. Частота данного генотипа среди детей, страдающих БА, составила 60 %, тогда как в контрольной группе – 59 %. При этом 33,33 % больных являются гетерозиготами по полиморфизму C634G гена VEGFA. Однако статистически значимых различий в частотах генотипов и аллелей по полиморфизму C634G гена VEGFA между группами здоровых и больных БА детей не выявлено. Следует отметить, что среди гетерозигот C634G по гену VEGFA достоверно чаще зарегистрировано среднетяжелое течение заболевания (56,67 %). Так, среднее количество перенесенных обострений за последний год у носителей данного генотипа составило  $3,09 \pm 0,41$  случая, в то время как у детей с БА, гомозиготных по аллелю 634G, – лишь  $2,8 \pm 0,37$ . Несмотря на выявленную сопряженность между клиническими проявлениями БА и отдельными генотипами, ассоциации между полиморфизмом C634G гена VEGFA и риском развития БА не установлено.

БА является мультифакторным заболеванием, поэтому не столь большое значение имеет отдельные аллели генов, как их сочетание. В данной работе исследование отдельных полиморфизмов генов VEGFA и EGFR не дало статистически значимых различий при сравнении больных БА детей с группой контроля. Однако обнаружены статистически значимые различия в частотах генотипов и аллелей по полиморфизму гена TGFβ<sub>1</sub> в группах детей, больных БА, и здоровых. Для анализа сочетанного вклада аллельных вариантов исследуемых генов проведен анализ

**Таблица 3**  
**Частота встречаемости генотипа по полиморфизму C634G гена VEGFA**  
**среди больных бронхиальной астмой и здоровых детей**

**Table 3**  
**Frequencies of C634G polymorphism of VEGFA gene in asthmatic patients and in healthy subjects**

Генотип, аллель	Больные	Здоровые	X <sup>2</sup>	p	ОШ	
	n = 30	n = 27			значение	95%-ный ДИ
Аллель 1(C)	0,233	0,259	0,10	0,75	0,87	0,37–2,04
Аллель 2(G)	0,767	0,741	0,10	0,75	1,15	0,49–2,70
C/C	0,067	0,111	0,38	0,83	0,57	0,09–3,71
C/G	0,333	0,296	0,38	0,83	1,19	0,39–3,65
G/G	0,600	0,593	0,38	0,83	1,03	0,36–2,98

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 4  
 Модель межгенных взаимодействий при бронхиальной астме, рассчитанная с помощью программы MDR  
 Table 4  
 A model of intergenic interactions in bronchial asthma estimated by the MDR software

Комбинации генов в модели	Тестируемое взаимодействие генов	Воспроизводимость модели	$\chi^2$ (p)	ОШ (95%-ный ДИ)
<i>TGFβ<sub>1</sub></i> ( <i>Arg25Pro</i> ), <i>VEGFA</i> ( <i>C634G</i> )	0,74	10 / 10	18,2 (0,0001)	16 (3,9–66,2)

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

межгенных взаимодействий с помощью алгоритма снижения размерности (*Multifactor Dimensionality Reduction* – MDR). Модель межгенных взаимодействий считалась валидной, если согласованность (*Cross Validation Consistency*) составляла  $\geq 9 / 10$ . Полученные модели характеризуются коэффициентом перекрестной проверки CV (*cross-validation*) и степенью взаимодействия генов.

В результате анализа межгенных взаимодействий полиморфных вариантов генов *TGFβ<sub>1</sub>* и *VEGFA* в развитии БА выявлена статистически значимая модель (табл. 4).

Как видно из табл. 4, двухлокусная модель *TGFβ<sub>1</sub>* (*Arg25Pro*), *VEGFA* (*C634G*) характеризуется максимальной воспроизводимостью.

На рисунке показано распределение частот генотипов для двухлокусного взаимодействия генов *TGFβ<sub>1</sub>* и *VEGFA*.

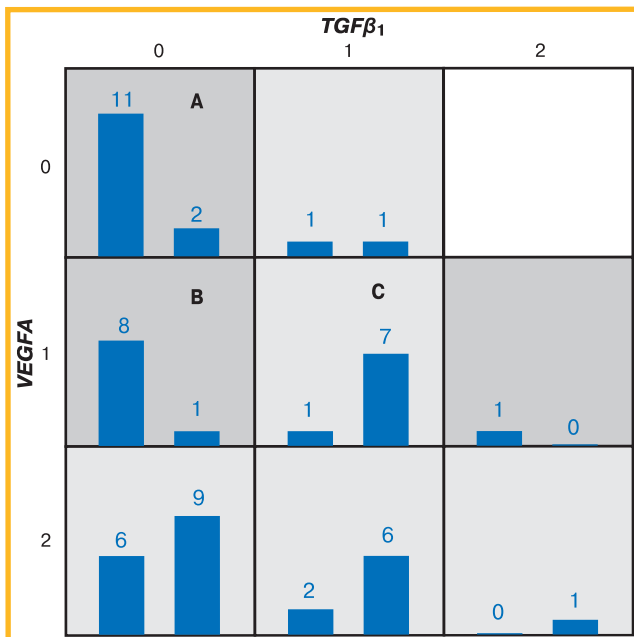


Рисунок. Распределение частот двухлокусных сочетаний генотипов генов *TGFβ<sub>1</sub>* и *VEGFA* среди детей, больных бронхиальной астмой (темно-серые ячейки – генотипы повышенного риска, светло-серые ячейки – генотипы пониженного риска, белые ячейки – отсутствие данного генотипа, левые столбики в ячейках – дети с бронхиальной астмой, правые столбики в ячейках – контроль; 0 – гомозиготы по аллели 1, 1 – гетерозиготы, 2 – гомозиготы по аллели 2; А, В – примеры генотипов повышенного риска; С – пример генотипа пониженного риска)

Figure. Frequency distribution of bi-local combinations of *TGFβ<sub>1</sub>* and *VEGFA* genes in children with asthma (dark grey cells: high-risk genotypes; light-grey cells: low-risk genotypes; white cells: the given genotype is absent; left columns: asthmatic children; right columns: control children; 0: allele 1 homozygotes; 1: heterozygotes; 2: allele 2 homozygotes; A and B: examples of high-risk genotypes; C: examples of low-risk genotypes)

Согласно данной модели повышенный риск развития БА характерен для детей со следующими генотипами:

- гомозиготы по аллели 25Arg гена *TGFβ<sub>1</sub>*, гомозиготы по аллели 634C гена *VEGFA* (см. рисунок, А). Относительный риск (ОР) развития БА у детей с данным генотипом составляет 7,2 (1,4–36,6);
- гомозиготы по аллели 25Arg гена *TGFβ<sub>1</sub>*, гетерозиготы по полиморфизму *C634G* гена *VEGFA* (см. рисунок, В). ОР развития БА у детей с данным генотипом составляет 9,5 (1,1–81,6);

Согласно данной модели пониженный риск развития БА характерен для детей, являющихся гетерозиготами по 2 исследуемым полиморфизмам генов *TGFβ<sub>1</sub>*, *VEGFA* (см. рисунок, С). ОР развития БА у детей с данным генотипом составляет 0,09 (0,01–0,9).

Взаимодействие аллельных вариантов 2 данных генов может влиять на степень изменения в структуре бронхов (роль гена *TGFβ<sub>1</sub>*), а также на интенсивность процессов ангиогенеза (роль гена *VEGFA*) в ответ на попадание аллергена. Следовательно, в случае сочетания в генотипе человека аллельных вариантов генов *TGFβ<sub>1</sub>* и *VEGFA* изменяется ОР.

## Заключение

Несмотря на огромное внимание к проблеме БА во всем мире, меры эффективной профилактики данной патологии разработаны недостаточно, что затрудняет прогнозирование индивидуальной предрасположенности, тяжести течения и исхода заболевания. Поэтому поиск информативных генетических маркеров, контролируемых ключевые звенья патогенеза БА, несомненно, является одной из актуальных и перспективных задач медицинской генетики. В данном исследовании показано, что полиморфные локусы *Arg25Pro* гена *TGFβ<sub>1</sub>* и *C634G* гена *VEGFA* вносят вклад в формирование генетической предрасположенности к БА. Установлено, что риск развития БА значительно повышен и для детей-носителей *ArgArg* генотипа гена *TGFβ<sub>1</sub>* и одновременно являющихся гомозиготами по аллели 634C или гетерозиготами *C634G* гена *VEGFA*. Полученные результаты могут быть использованы для выявления предрасположенности к развитию заболевания, а также профилактики развития осложнений у детей, страдающих БА.

## Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

## Conflict of interest.

The authors declare no conflict of interest. This study was not sponsored.

## Литература

1. Чучалин А.Г., ред. Глобальная стратегия по лечению и профилактике бронхиальной астмы. Пересмотр 2006 г. Пер. с англ. М.: Атмосфера; 2007.
2. Карунас А.С., Федорова Ю.Ю., Рамазанова Н.Н. и др. Исследование роли полиморфных вариантов генов цитокинов в развитии бронхиальной астмы в Республике Башкортостан. *Пульмонология*. 2012; (5): 37–40. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-5-37-40.
3. Смольникова М.В., Смирнова С.В., Тютина О.С. Полиморфизм генов цитокинов при atopической бронхиальной астме. *Сибирское медицинское обозрение*. 2013; (2): 3–9.
4. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд., испр. и доп. М.: Оригинал-макет; 2017.
5. Rodriguez S., Gaunt T.R., Day I.N.M. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies. *Am. J. Epidemiol.* 2009; 169 (4): 505–514. DOI 10.1093/aje/kwn359.
6. Li H., Romieu I., Wu H. et al. Genetic polymorphisms in transforming growth factor beta-1 (TGFB<sub>1</sub>) and childhood asthma and atopy. *Hum. Genet.* 2007; 121 (5): 529–538. DOI: 10.1007/s00439-007-0337-z.
7. Sharma S., Raby B. A., Hunninghake G. M. et al. Variants in TGFB<sub>1</sub>, dust mite exposure, and disease severity in children with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179 (5): 356–362. DOI: 10.1164/rccm.200808-1268OC.
8. Heinzmann A., Bauer E., Ganter K. et al. Polymorphisms of the TGF-beta1 gene are not associated with bronchial asthma in Caucasian children. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2005; 16 (4): 310–314. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2005.00287.x.
9. Freimuth J., Clermont F.F., Huang X. et al. Epistatic interactions between Tgfb1 and genetic loci, Tgfbm2 and Tgfbm3, determine susceptibility to an asthmatic stimulus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012; 109 (44): 18042–18047. DOI: 10.1073/pnas.1205374109.
10. Boonstra J., Rijken P., Humbel B. et al. The epidermal growth factor. *Cell Biol. Int.* 1995; 19 (5): 413–430. DOI: 10.1006/cbir.1995.1086.
11. Лебеденко А.А., Семерник О.Е., Аванесян А.А. Роль фактора роста эндотелия сосудов в генезе хронического аллергического воспаления у детей с бронхиальной астмой. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2014; (3): 24–28.
12. Shkurat T.P., Lebedenko A.A., Mashkina E.V. et al. Vascular Endothelial Growth Factor: Genetic Aspects in Children with Asthma in the Rostov Region. *Online J. Health Allied Scs.* 2016; 15 (4): 7. Available at: <http://www.ojhas.org/issue60/2016-4-7.html>
13. Лебеденко А.А., Шкурят Т.П., Машкина Е.В. и др. Полиморфизм гена фактора роста эндотелия сосудов у детей Ростовской области, страдающих бронхиальной астмой. *Валеология*. 2016; (4): 20–25. DOI: 10.18522/2218-2268-2016-4-20-25.
14. Lu H.Y., Zhao G.L., Fu M.F. Polymorphisms in the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene associated with asthma. *Genet. Mol. Res.* 2016; 15 (2): gmr.15027880. DOI: 10.4238/gmr.15027880.
15. Esposito S., Ierardi V., Daleno C. et al. Genetic polymorphisms and risk of recurrent wheezing in pediatric age. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 162. DOI: 10.1186/1471-2466-14-162.

Поступила 02.09.17

## References

1. Chuchalin A.G., ed. Global Strategy on Treatment and Prevention of Asthma. Updated 2006. Translated from English. Moscow: Atmosfera; 2007 (in Russian).
2. Karunas A.S., Fedorova Yu.Yu., Ramazanova N.N. et al. An investigation of a role of cytokine gene polymorphism for development of bronchial asthma in Bashkortostan Republic. *Pul'monologiya*. 2012; (5): 37–40. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-5-37-40 (in Russian).
3. Smol'nikova M.V., Smirnova S.V., Tyutina O.S. Cytokine gene polymorphism in atopical bronchial asthma. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2013; (2): 3–9 (in Russian).
4. Bronchial Asthma in Children. Strategy of Treatment and Prevention. The National Programme. The 5<sup>th</sup> revised and corrected edition. Moscow: Original-maket; 2017 (in Russian).
5. Rodriguez S., Gaunt T.R., Day I.N.M. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies. *Am. J. Epidemiol.* 2009; 169 (4): 505–514. DOI 10.1093/aje/kwn359.
6. Li H., Romieu I., Wu H. et al. Genetic polymorphisms in transforming growth factor beta-1 (TGFB<sub>1</sub>) and childhood asthma and atopy. *Hum. Genet.* 2007; 121 (5): 529–538. DOI: 10.1007/s00439-007-0337-z.
7. Sharma S., Raby B. A., Hunninghake G. M. et al. Variants in TGFB<sub>1</sub>, dust mite exposure, and disease severity in children with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179 (5): 356–362. DOI: 10.1164/rccm.200808-1268OC.
8. Heinzmann A., Bauer E., Ganter K. et al. Polymorphisms of the TGF-beta1 gene are not associated with bronchial asthma in Caucasian children. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2005; 16 (4): 310–314. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2005.00287.x.
9. Freimuth J., Clermont F.F., Huang X. et al. Epistatic interactions between Tgfb1 and genetic loci, Tgfbm2 and Tgfbm3, determine susceptibility to an asthmatic stimulus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012; 109 (44): 18042–18047. DOI: 10.1073/pnas.1205374109.
10. Boonstra J., Rijken P., Humbel B. et al. The epidermal growth factor. *Cell Biol. Int.* 1995; 19 (5): 413–430. DOI: 10.1006/cbir.1995.1086.
11. Lebedenko A.A., Semernik O.E., and Avanesyan A.A. Arole of vascular endothelial growth factor for pathogenesis of chronic allergic inflammation in asthmatic children. *Zhurnal fundamental'noy meditsiny i biologii*. 2014; (3): 24–28 (in Russian).
12. Shkurat T.P., Lebedenko A.A., Mashkina E.V. et al. Vascular Endothelial Growth Factor: Genetic Aspects in Children with Asthma in the Rostov Region. *Online J. Health Allied Scs.* 2016; 15 (4): 7. Available at: <http://www.ojhas.org/issue60/2016-4-7.html>
13. Lebedenko A.A., Shkurat T.P., Mashkina E.V. et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphism in children at Rostov region. *Valeologiya*. 2016; (4): 20–25. DOI: 10.18522/2218-2268-2016-4-20-25 (in Russian).
14. Lu H.Y., Zhao G.L., Fu M.F. Polymorphisms in the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene associated with asthma. *Genet. Mol. Res.* 2016; 15 (2): gmr.15027880. DOI: 10.4238/gmr.15027880.
15. Esposito S., Ierardi V., Daleno C. et al. Genetic polymorphisms and risk of recurrent wheezing in pediatric age. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 162. DOI: 10.1186/1471-2466-14-162.

Received September 02, 2017