

doi 10.18699/vjgb-26-79

Анализ распределения гаплотипов генов *IL13* и *ADAM33* у русских, хакасов и тувинцев в связи с риском развития бронхиальной астмы

М.В. Смольникова , К.В. Афоничева , А.Г. Милейко 

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение Федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск, Россия

 smarinv@yandex.ru

Аннотация. Несмотря на значительные успехи в исследованиях молекулярных механизмов бронхиальной астмы (БА), остаются малоизученными популяционно-генетические особенности, особенно в мультиэтнических регионах России. Актуальность изучения патогенеза астмы определяется необходимостью выявления этноспецифичных генетических маркеров для совершенствования подходов к персонализированному прогнозированию риска развития и тяжести течения БА. Целью работы был сравнительный анализ гаплотипических комбинаций в генах *IL13* (rs20541, rs1800925, rs1295686) и *ADAM33* (rs2280090, rs2787094, rs44707) между этническими группами для выявления потенциальных популяционно-специфичных генетических маркеров в локусах, ассоциированных с БА. В исследовании приняли участие 524 подростка в возрасте от 12 до 18 лет из Красноярска, Кызыла и Абакана, с верифицированной национальной принадлежностью (русские – 293, тувинцы – 158, хакасы – 73). ДНК выделяли из образцов слюны с последующим генотипированием полиморфных локусов генов *IL13* (rs20541, rs1800925, rs1295686) и *ADAM33* (rs2280090, rs2787094, rs44707) методом ПЦР в реальном времени. Установлено, что у русских редкие варианты полиморфизмов *IL13* встречаются чаще по сравнению с тувинцами и хакасами. У хакасов и тувинцев в два-три раза чаще относительно русских встречается гаплотип АТС *IL13*. В русской популяции значимо чаще выявлялся гаплотип GAC гена *ADAM33*, содержащий редкие аллели всех исследованных полиморфизмов. Полученные данные подчеркивают актуальность анализа гаплотипов и важность учета этногеографических особенностей при оценке генетических рисков развития БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма; генетический полиморфизм; гаплотипы; популяции; *IL13*; *ADAM33*

Для цитирования: Смольникова М.В., Афоничева К.В., Милейко А.Г. Анализ распределения гаплотипов генов *IL13* и *ADAM33* у русских, хакасов и тувинцев в связи с риском развития бронхиальной астмы. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2026;30(5):782-791. doi 10.18699/vjgb-26-79

Финансирование. Исследование выполнено в рамках темы государственного задания НИИ МПС № 124020100065-3 «Исследование молекулярно-клеточных механизмов регуляции иммунного ответа и взаимодействия иммунной системы с другими системами организма у жителей Восточной Сибири».

Analysis of distribution of *IL13* and *ADAM33* gene haplotypes in Russians, Khakass, Tuvans in relation to the risk of developing bronchial asthma

M.V. Smolnikova , K.V. Afonicheva , A.G. Mileyko 

Scientific Research Institute of Medical Problems of the North – a separate division of the Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russia

 smarinv@yandex.ru

Abstract. Bronchial asthma (BA) is a heterogeneous disease, the development of which is determined by a complex interaction of genetic factors and environmental factors. Despite significant progress in understanding the molecular mechanisms of the disease, population-specific genetic characteristics, especially in multi-ethnic regions of Russia, remain understudied. The relevance of this study is determined by the need to identify ethnicity-specific genetic markers to improve approaches for personalized prediction of the risk of developing BA and its severity. The aim of the work was to conduct a comparative analysis of haplotypic combinations in the *IL13* (rs20541, rs1800925, rs1295686) and *ADAM33* (rs2280090, rs2787094, rs44707) genes between ethnic groups to identify potential population-specific genetic markers at BA-associated loci. The study involved 524 adolescents aged 12 to 18 years from Krasnoyarsk, Kyzyl and Abakan with verified ethnicity (Slavs – 293, Tuvans – 158, Khakass – 73). DNA was isolated from saliva samples followed by genotyping of polymorphic loci of the *IL13* (rs20541, rs1800925, rs1295686) and *ADAM33* (rs2280090, rs2787094, rs44707) genes using real-time PCR. It was found that rare variants of *IL13* polymorphisms were more common in Russians than in Tuvans and the Khakass. The ATC

haplotype of *IL13* is 2–3 times more common among the Khakass and Tuvans than in Russians. In the Russian population, the GAC haplotype of the *ADAM33* gene, containing rare alleles of all the polymorphisms studied, is detected significantly more often. The data obtained emphasize the relevance of haplotype analysis and the importance of taking into account ethnogeographical features when assessing the genetic risks of BA.

Key words: bronchial asthma; gene polymorphism; haplotypes; populations; *IL13*; *ADAM33*

For citation: Smolnikova M.V., Afonicheva K.V., Mileyko A.G. Analysis of distribution of *IL13* and *ADAM33* gene haplotypes in Russians, Khakass, Tuvans in relation to the risk of developing bronchial asthma. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii* = *Vavilov J Genet Breed.* 2026;30(5):782-791. doi 10.18699/vjgb-26-79

Введение

Генетическая предрасположенность, реализация которой зависит от влияния факторов окружающей среды, лежит в основе развития бронхиальной астмы (БА). Гетерогенность БА проявляется в разнообразии эндотипов (атопическая, неатопическая, аспирин-индуцированная, ассоциированная с ожирением БА, тяжелая стероид-зависимая астма, стероид-нечувствительная эозинофильная, нейтрофильная, эозинофильная и др.), вариативности ответа на лекарственную терапию, множественных патогенетических механизмах.

По информации Министерства здравоохранения России, эпидемиологические данные показывают высокую распространенность БА: на 2019 г. в мире насчитывалось более 350 млн больных, из них 10 % дети. В Российской Федерации в 2022 г. с диагнозом БА числилось 1.591 млн больных, из них подростков (15–17 лет) – 84 тыс., детей (0–14 лет) – 229 тыс. В 2019 г. показатель общей заболеваемости БА в Сибирском федеральном округе превышал среднероссийский (1507.1 на 100 тыс. всего населения) (Быстрицкая, Биличенко, 2022). Общая заболеваемость БА в Республиках Хакасия и Тыва соответствует среднероссийским тенденциям, однако точных данных в доступных официальных источниках не представлено. По информации из СМИ, в Республике Хакасия на 2022 г. зарегистрировано около 6500 случаев БА. Министерство здравоохранения Хакасии отмечает рост распространенности БА тяжелой степени. В Республике Тыва по состоянию на 2023 г. насчитывалось примерно 1000 случаев БА.

Роль генетических факторов в развитии БА подтверждается высоким коэффициентом наследуемости: до 70 % случаев БА вызвано именно генетическими причинами, а коэффициент наследуемости оценивается до 74 % у взрослых и до 90 % у детей (Hernandez-Pacheco et al., 2019). Доля фенотипической дисперсии признака, объясняемая общими однонуклеотидными полиморфизмами, оцененная в рамках модели подразумеваемой предрасположенности (h_g^2), выше для БА, проявившейся в детском возрасте (от 0 до 19 лет, $h_g^2 = 25.6$ %), чем для БА, начало которой зафиксировано в возрасте от 20 до 60 лет ($h_g^2 = 10.6$ %) (Ferreira et al., 2019). Кроме того, полногеномные ассоциативные исследования (genome-wide association study, GWAS) выявили более 150 локусов риска развития БА, в том числе *IL13*, *IL33*, *IL1RL1*, *ADAM33*, *ORMDL3*, *ADRB2*, *FLG* (Pividori et al., 2019). Также стоит отметить наличие этнической специфичности генетических ассоциаций. К примеру, значимая связь между полиморфизмом rs2243250 *IL4* и БА при анализе подгрупп

по этнической принадлежности установлена среди азиатов и европеоидов, но отсутствует у афроамериканцев (Nie et al., 2013). Помимо генов, кодирующих провоспалительные цитокины, значительный вклад в развитие и контроль БА вносят полиморфизмы генов, регулирующих метаболизм базисной терапии. Так, в татарской популяции России с неконтролируемым течением астмы и снижением показателей функции внешнего дыхания ассоциирован аллель G полиморфизма rs37973 *GLCCII*, а у башкир – аллель T rs2305089 *TBX1* (Федорова и др., 2019).

Для населения Российской Федерации идентифицировано 167 генов, причем 11 полиморфных вариантов продемонстрировали достоверную ассоциацию с БА. Эти данные, полученные на масштабной выборке ФМБА России, свидетельствуют, что определенные генетические варианты могут как увеличивать, так и снижать вероятность развития заболевания, что важно для разработки методов превентивной диагностики (Akhmerova et al., 2023). Недостаточная изученность распределения частот значимых полиморфизмов в европейских и азиатских популяциях подчеркивает важность этнического фактора, что особенно актуально для коренных народностей Российской Федерации, среди которых выявляются существенные различия в генетическом профиле, ассоциированные с предрасположенностью к заболеваниям и поведенческими особенностями (Смольникова, Терещенко, 2020; Смольникова и др., 2022; Малярчук, 2024; Малярчук и др., 2024; Малярчук, Литвинов, 2025; Gusareva et al., 2025).

Поиск по ключевым словам “bronchial asthma AND gene AND ethnic group AND nationality” в базе данных PubMed выдал 12950 результатов за последние пять лет (2020–2025). Поиск по аналогичному запросу «бронхиальная астма, ген, этническая группа, национальность» в научной электронной библиотеке eLibrary за тот же период показал 125 публикаций, что говорит об исследовательском интересе к данной теме, однако также подчеркивает дисбаланс в мировых популяциях, поскольку большинство публикаций сосредоточено на крупных этнических группах, в то время как коренные народы России, в том числе популяции Ангаро-Енисейского региона, остаются недостаточно изученными, что ограничивает возможность разработки для них персонализированных подходов к диагностике и лечению заболеваний.

В отличие от расчета частоты распространенности генотипов и аллелей изолированных полиморфизмов генов, расчет гаплотипов полиморфизмов генов предрасположенности к бронхиальной астме важен для выявления синергетических эффектов, так как комбинации аллелей в гап-

типе часто воздействуют на функцию белка неаддитивным образом (Беляева, 2020), а также для персонализации терапии, поскольку учет гаплотипа позволяет оптимизировать прогноз ответа на лечение (Ouyang, Krontiris, 2006). Кроме того, определение гаплотипов как этноспецифичных профилей риска позволяет характеризовать региональные особенности заболеваемости и ее профилактики (Терещенко, Смольникова, 2020).

Одними из ключевых генов предрасположенности к БА являются *IL13* и *ADAM33*.

Интерлейкин-13 (IL-13) – центральный медиатор синтеза иммуноглобулина Е (IgE); он регулирует степень аллергического воспаления и способствует избыточному образованию слизи, в том числе при БА (Gao et al., 2017). Периостин, индуцируемый IL-13 (Krasilnikova et al., 2020), модулирует воспаление и ремоделирование дыхательных путей (Izuhara et al., 2016), способствуя эпителиально-мезенхимальному переходу и фиброзу (Sidhu et al., 2010). При повышенной экспрессии IL-13 увеличивается риск развития аллергической БА, что показано на популяциях азиатов и европеоидов (Resende et al., 2017; Смольникова и др., 2023), однако в саудовской популяции, например, значимой связи не выявлено (Halwani et al., 2018).

Минорный аллель А полиморфизма rs20541 (G>A), расположенный в 4-м экзоне гена *IL13* (5q31), ассоциирован с повышенным уровнем общего IgE в сыворотке крови, увеличением концентрации сывороточного IL-13 и белка периостина (Hafez et al., 2022). Значимость этого полиморфизма гена *IL13* подтверждена в популяционных исследованиях населения РФ. Так, в республике Башкортостан полиморфные варианты *IL13*, *IL4* и *CCL11* показаны как значимые факторы риска развития БА (Карунас и др., 2012). Аллель G rs20541 *IL13* чаще встречается у детей с астмой казахской национальности и этнической группы хань (Китай) (Bai et al., 2023). Носители аллеля G данного полиморфизма лучше отвечают на комбинированную терапию будесонид/флутиказон пропионат при лечении умеренной и тяжелой астмы (Liu et al., 2020). У корейских детей – носителей аллеля A rs20541 *IL13* выявлен повышенный уровень общего IgE и больший показатель максимального падения ОФВ₁ (maximum percent fall in FEV₁) при бронхоспазме, индуцированном физическими упражнениями (exercise-induced bronchoconstriction, EIB), по сравнению с гомозиготами GG.

Редкий аллель Т полиморфизма rs1295686 *IL13* ассоциирован с повышенным риском развития бронхиальной астмы, однако точный молекулярный механизм не полностью изучен (Halwani et al., 2018). В саудовской популяции генотипы СТ и ТТ повышают риск развития астмы в доминантной модели наследования (Halwani et al., 2018).

Однонуклеотидный полиморфизм rs1800925 (C>T) расположен в области промотора гена *IL13*. Наличие аллеля Т rs1800925 обуславливает сверхэкспрессию интерлейкина-13, вероятно, вследствие усиления связывания ядерных белков в этом сайте (van der Pouw Kraan et al., 1999; Gaceja et al., 2023). Выявлена ассоциация аллеля Т rs1800925 *IL13* с лучшим ответом на лечение лекарственным препаратом монтелукаст (Kang et al., 2008).

Показано, что гаплотип СТА, состоящий из рискованных аллелей полиморфизмов *IL13* (rs1881457-C, rs1800925-T, rs20541-A), чаще наблюдается у лиц, не ответивших на лечение монтелукастом (Kang et al., 2008). Носители гаплотипа CGTG *IL13* (rs762534, rs20541, rs1295686, rs1800925) имеют низкий риск развития БА в саудовской популяции, тогда как CATG и CATA – более высокий, хотя данный результат не имеет статистической значимости (Halwani et al., 2018).

Белок ADAM33 принадлежит к семейству металлопротеиназ, содержащих домены дезинтегрин и металлопротеиназы. Он играет критическую роль в ремоделировании дыхательных путей за счет протеазной активности (осуществляет расщепление белков внеклеточного матрикса, что влияет на структуру бронхов), адгезивной функции (участвует в клеточно-матриксных взаимодействиях через домен дезинтегрин) и особой локализации в фибробластах легких и гладкомышечных клетках бронхов (Camoretti-Mercado, Lockey, 2021). Изменения активности белка ADAM33, который кодируется полиморфным геном *ADAM33*, приводят к ремоделированию дыхательных путей и значительно увеличивают риск развития БА у детей (Lambrecht, Hammad, 2012; Sun et al., 2017). Помимо этого, ADAM33 принимает участие в активации цитокинов, продуцируемых Th2-клетками (Zheng et al., 2015). Повышенная экспрессия ADAM33 способствует формированию эозинофильного/типа 2 воспалительного эндотипа астмы, являющегося наиболее тяжелым и устойчивым к лечению (Sunadome et al., 2017). Экспрессия ADAM увеличивается в человеческих фибробластах *in vitro* у пациентов с астмой при воздействии интерлейкина 4 (IL-4) и IL-13 в зависимости от времени и концентрации. У больных астмой IL-4 и IL-13 могут значительно повышать экспрессию мРНК ADAM33 в фибробластах человека в зависимости от концентрации и времени (Jie et al., 2009).

Аллельный вариант А полиморфизма rs44707 (G>A) *ADAM33* (20p13) изменяет конформацию дезинтегринового домена, нарушая адгезивные свойства белка ADAM33 (Van Eerdewegh et al., 2002). Для популяции ли (Китай) показано, что аллель А rs44707 *ADAM33* значительно чаще встречается среди пациентов с БА по сравнению с контрольной группой (Shen et al., 2017). В метаанализе (4096 пациентов с БА и 3767 лиц контрольной группы) не выявлено значимой ассоциации между полиморфизмом rs44707 *ADAM33* и риском развития БА как в общей группе, так и при анализе подгрупп по этнической принадлежности. При этом анализ по возрасту показал, что аллель А и генотипы AA+GA ассоциированы с астмой у детей (Li et al., 2019).

Редкий аллель А полиморфизма rs2280090 *ADAM33* (G>A) связан с повышенным риском развития БА и ускоренным снижением функции легких у детей в Китае (Li et al., 2019), эта ассоциация подтверждена в метаанализе (Sun et al., 2017). В бенгальской популяции (Индия) носители генотипа GG rs2280090 *ADAM33* и гаплотипа GGA (rs2280090, rs44707, rs3918396) имеют повышенный риск развития астмы (Sultana et al., 2023), тогда как, например, в популяции пенджабцев (Пакистан) значимых ассоциаций

не выявлено, при этом показано уникальное сильное сцепленное аллельное совместное наследование в популяции (Ghani et al., 2019).

Аллель G полиморфизма rs2787094 (G>C) *ADAM33* усиливает связывание транскрипционных факторов и экспрессию *ADAM33* в бронхиальной стенке (Holgate et al., 2006; Li et al., 2019). У китайских пациентов с БА генотипы CG и GG rs2787094 *ADAM33* ассоциированы почти с двукратным увеличением риска развития астмы у детей (Qu et al., 2011) и в популяции ли (о. Хайнань, Китай) (Shen et al., 2017). Такая же ассоциация выявлена в иранской когорте (Shahhosseini, Zare, 2023). В индонезийской популяции связи rs2787094 с БА не показано (Viyati et al., 2023). В метаанализе (7109 пациентов с БА и 7794 лица контрольной группы) не обнаружено значимой связи между полиморфизмом rs2787094 *ADAM33* и БА, однако при анализе подгрупп по этнической принадлежности риск развития астмы существует у европеоидов, а по возрасту – у взрослых (Li et al., 2019).

При анализе гаплотипов выявлено, что гаплотипы с кодировкой H1 (rs511898-T, rs2280089-G, rs2280090-G, rs2280091-A, rs2787094-G, rs612709-G), H3 (rs511898-C, rs2280089-G, rs2280090-G, rs2280091-A, rs2787094-G, rs612709-G), H5 (rs511898-T, rs2280089-A, rs2280090-G, rs2280091-A, rs2787094-C, rs612709-G) и H8 (rs511898-C, rs2280089-G, rs2280090-G, rs2280091-A, rs2787094-C, rs612709-G), содержащие рисковые аллели полиморфизмов гена *ADAM33*, повышают риск развития детской астмы в два раза (Китай) (Qu et al., 2011).

Учитывая ограниченность данных по гаплотипам и их роли в предрасположенности к БА в мировых и российских популяциях, анализ комбинаций аллелей генов, регулирующих иммунный ответ (*IL13*) и ремоделирование дыхательных путей (*ADAM33*), является перспективным направлением исследований. В связи с этим, а также с учетом выраженной этнической специфичности ассоциаций полиморфизмов генов с заболеваниями, целью настоящей работы был сравнительный анализ гаплотипических комбинаций в генах *IL13* (rs20541, rs1800925, rs1295686) и *ADAM33* (rs2280090, rs2787094, rs44707) между этническими группами для выявления потенциальных популяционно-специфичных генетических маркеров в локусах, ассоциированных с бронхиальной астмой.

Материал и методы

Проведено генетическое исследование подростков Восточной Сибири в возрасте от 12 до 18 лет. Национальность подростков верифицировалась по национальности обоих родителей и определялась как русские ($n = 293$), тувинцы ($n = 158$), хакасы ($n = 73$). Демографические данные (возраст, пол и национальность родителей) были взяты из опросных листов, собранных в рамках темы государственного задания НИИ медицинских проблем Севера (2018–2020 гг.).

Предметом исследования служила ДНК, выделенная из слюны. Образцы слюны забирали в «Устройства для сбора и сохранения ДНК слюны» (Norgen Biotek, Канада). Экстракция ДНК выполнена с использованием набора

реагентов DIAtom™ DNA Prep 100 (ООО «Лаборатория Изоген», Россия). Концентрацию ДНК измеряли на флуориметре Qubit 4.0 (Thermo Fisher Scientific, США). Генотипирование полиморфизмов *IL13* (rs20541, rs1800925, rs1295686) и *ADAM33* (rs2280090, rs2787094, rs44707) произведено методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) с использованием олигонуклеотидных праймеров, флуоресцентно-меченых зондов TaqMan (ООО «ДНК-синтез», Россия) и прибора RotorGene Q 6plex (QIAGEN, Германия).

Исследование одобрено этическим комитетом ФИЦ «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (протокол № 6 от 06.12.2012). Получено письменное информированное согласие на проведение исследования от родителей.

Частоту встречаемости анализируемых признаков выражали в абсолютных и относительных величинах. Статистически значимыми считались различия на уровне $p < 0.05$. Статистическую обработку данных осуществляли в программной среде RStudio 4.3.2 (Posit, США). Частоты генотипов анализировали при помощи специализированного пакета “SNPassoc”. Анализ гаплотипов и оценку наличия неравновесия по сцеплению между исследованными полиморфизмами генов проводили в пакете “haplo.stats” для R. Применяли EM-анализ (expectation-maximization – поиск оценок максимума правдоподобия) с расчетом LR (likelihood ratio test – тест отношений правдоподобия), df (degrees of freedom – число степеней свободы), D' (D prime, стандартизированный коэффициент неравновесия по сцеплению) и r^2 (квадрат коэффициента корреляции Пирсона). Распределение генотипов по полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга с помощью критерия χ^2 . Популяционно-генетический анализ распределения изучаемых в работе гаплотипов с мировыми выполняли путем сравнения с данными проекта 1000 геномов (1000 Genomes). Эталонные частоты гаплотипов для локусов *IL13* и *ADAM33* были загружены с использованием ресурса LDlink (LDhap) (<https://ldlink.nih.gov/ldhap?ref=82878>) для когорт CEU (Utah residents from North and West Europe) и CHB (Han Chinese in Beijing, China).

Результаты

В результате анализа показано распределение частот гаплотипов полиморфных генов *IL13* и *ADAM33* в популяциях русских, тувинцев и хакасов. В гаплотипическую комбинацию гена *IL13* включены полиморфизмы rs20541, rs1295686 и rs1800925, *ADAM33* – rs44707, rs2280090 и rs2787094.

Данные о распределении частот гаплотипов полиморфизмов гена *IL13* (rs20541, rs1295686 и rs1800925) представлены в табл. 1. У всех обследованных групп самым распространенным был гаплотип GCC (русские – 37.5 %, тувинцы – 49.4 %, хакасы – 31.5 %). Этот гаплотип состоит из диких аллельных вариантов трех изученных полиморфизмов. Вторым по распространенности у русских был гаплотип ATT (29.4 %), тогда как у тувинцев и хакасов таким гаплотипом являлся ATC (21.5 и 31.5 % соответственно).

Таблица 1. Распределение частот гаплотипов для гена *IL13* (rs20541, rs1295686 и rs1800925), % (n)

Порядок SNP в комбинации и нуклеотидные замены	Гаплотип	Группы сравнения			p
		Русские (n = 293) (1)	Тувинцы (n = 158) (2)	Хакасы (n = 73) (3)	
rs20541 (G>A) + rs1295686 (C>T) + rs1800925 (C>T)	ATT	29.4 (86)	17.1 (27)	23.3 (17)	1.2 < 0.001
	ATC	11.9 (35)	21.5 (34)	31.5 (23)	1.3 < 0.001
	ACT	2.4 (7)	0.6 (1)	0.0 (0)	2.3 < 0.001
	ACC	3.4 (10)	7.6 (12)	1.4 (1)	
	GTT	4.1 (12)	0.0 (0)	1.4 (1)	
	GTC	2.0 (6)	3.2 (5)	2.7 (2)	
	GCT	9.2 (27)	0.6 (1)	8.2 (6)	
	GCC	37.5 (110)	49.4 (78)	31.5 (23)	

Примечание. Нулевые значения частот встречаемости гаплотипов в таблице не приведены.

Гаплотип ATT, состоящий из редких аллельных вариантов rs20541 + rs1295686 + rs1800925 *IL13*, значимо чаще встречается среди русских по сравнению с тувинцами и хакасами (29.4 % против 17.1 и 23.3 % соответственно).

Для оценки наличия неравновесия по сцеплению между исследованными локусами был использован ЕМ-анализ, по результатам которого выявлено статистически достоверное наличие неравновесия по сцеплению между полиморфизмами rs1295686, rs1800925 и rs20541 *IL13* (табл. 2).

Показано значимое отклонение от равновесия по сцеплению во всех трех популяциях ($p < 0.0001$). Наиболее выраженное общее неравновесие наблюдается у русских ($LR = 345.81$), тогда как у хакасов данный показатель почти в 3.5 раза ниже, что говорит о популяционных различиях в структуре гаплотипов. Наибольшие межэтнические различия выявлены для пары rs20541 и rs1800925. Так, у тувинцев наблюдается сильное сцепление ($D' = 0.90$), указывающее на формирование устойчивого гаплотипного блока, у хакасов этот показатель ниже ($D' = 0.36$), что свидетельствует о частичной утрате связи между аллелями. Противоположная картина получена для пары rs1295686 и rs1800925, где максимальное значение D' выявлено у тувинцев ($D' = 0.86$). Показано, что только у хакасов в паре rs20541 и rs1295686 коэффициент корреляции ($r^2 = 0.82$) превышает порог сильной корреляции ($r^2 > 0.8$), что позволяет рассматривать эти полиморфизмы как взаимозаменяемые маркеры в исследованиях. У русских и тувинцев данный показатель находится на уровне умеренной корреляции (0.63 и 0.69 соответственно), что не позволяет полностью замещать один полиморфизм другим. У хакасов выявлен низкий коэффициент корреляции для пар полиморфизмов с участием rs1800925 (0.06 и 0.07), что ограничивает возможность использования этого локуса как взаимозаменяемого маркера риска других полиморфизмов в данной популяции. При этом у тувинцев полиморфизм rs1800925 демонстрирует сильное сцепление с другими полиморфизмами, что свидетельствует о формировании гаплотипного блока, включающего все исследованные полиморфизмы *IL13*.

Таблица 2. Анализ неравновесия по сцеплению полиморфизмов гена *IL13* у русских, тувинцев и хакасов

Показатель	Русские	Тувинцы	Хакасы
LR	345.81	204.21	94.76
df	4.0	3.0	4.0
p	<0.0001	<0.0001	<0.0001
rs20541 против rs1295686			
D'	0.80	0.89	0.93
r ²	0.63	0.69	0.82
p	<0.0001	<0.0001	<0.0001
rs20541 против rs1800925			
D'	0.52	0.90	0.36
r ²	0.23	0.25	0.06
p	<0.0001	<0.0001	0.0046
rs1295686 против rs1800925			
D'	0.58	0.86	0.41
r ²	0.29	0.26	0.07
p	<0.0001	<0.0001	0.0015

В табл. 3 представлены частоты гаплотипов *ADAM33* (rs44707, rs2280090 и rs2787094). Среди русских наиболее часто встречаются гаплотипы GGG (24.9 %) и GGC (22.2 %), тогда как у тувинцев и хакасов – только гаплотип GGC (42.4 и 35.6 % соответственно). Вторым по распространенности у тувинцев и хакасов является гаплотип TGG (27.8 и 24.7 % соответственно). Распространенность гаплотипа TGC у русских ниже относительно тувинцев и хакасов (8.5 % против 14.6 и 13.7 % соответственно). И наоборот, комбинация TAG в популяции русских встречается чаще по сравнению с тувинцами и хакасами (11.3 % против 3.8 и 6.8 % соответственно). Гаплотип GAC значимо чаще встречается среди русских (4.8 %) по сравнению с хакасами и тувинцами (1.4 и 0.0 %).

Таблица 3. Распределение частот гаплотипов для гена *ADAM33* (rs44707, rs2280090 и rs2787094), % (n)

Порядок SNP в комбинации и нуклеотидные замены	Гаплотип	Группы сравнения			p
		Русские (n = 293) (1)	Тувинцы (n = 158) (2)	Хакасы (n = 73) (3)	
rs44707 (T>G) + rs2280090 (G>A) + rs2787094 (G>C)	GAC	4.8 (14)	0.0 (0)	1.4 (1)	1.2 < 0.001
	GAG	5.5 (16)	1.9 (3)	1.4 (1)	1.3 < 0.001
	GGC	22.2 (65)	42.4 (67)	35.6 (26)	2.3 < 0.001
	GGG	24.9 (73)	8.9 (14)	12.3 (9)	
	TAC	2.0 (6)	0.6 (1)	4.1 (3)	
	TAG	11.3 (33)	3.8 (6)	6.8 (5)	
	TGC	8.5 (25)	14.6 (23)	13.7 (10)	
	TGG	20.8 (61)	27.8 (44)	24.7 (18)	

Примечание. Нулевые значения частот встречаемости гаплотипов в таблице не приведены.

Таблица 4. Анализ неравновесия по сцеплению полиморфизмов гена *ADAM33* у русских, тувинцев и хакасов

Показатель	Русские	Тувинцы	Хакасы
LR	59.43	50.80	22.21
df	3.0	2.0	3.0
p	<0.0001	<0.0001	<0.0001
rs44707 против rs2280090			
D'	0.92	1.0	1.0
r ²	0.07	0.02	0.03
p	<0.0001	0.02	0.04
rs44707 против rs2787094			
D'	0.43	0.53	0.51
r ²	0.09	0.23	0.26
p	<0.0001	<0.0001	<0.0001
rs2280090 против rs2787094			
D'	1.0	1.0	1.0
r ²	0.04	0.02	0.03
p	<0.0001	0.0111	0.0349

Для оценки наличия неравновесия по сцеплению между исследованными локусами применяли ЕМ-анализ, по результатам которого было выявлено статистически достоверное наличие неравновесия по сцеплению между полиморфизмами rs44707, rs2280090 и rs2787094 *ADAM33* (табл. 4).

Выявлено значимое отклонение от равновесия по сцеплению во всех исследованных популяциях ($p < 0.0001$). Наиболее выраженное общее неравновесие наблюдается у русских (LR = 59.43), у хакасов данный показатель почти в 2.7 раза ниже. Для пары полиморфизмов rs2280090 и rs2787094 во всех популяциях зафиксировано полное неравновесие по сцеплению ($D' = 1.0$). Соответственно, аллели этих локусов всегда наследуются вместе, что свидетельствует о формировании устойчивого гаплотипного

блока. Аналогичные результаты показаны для пары полиморфизмов rs44707 и rs2280090 (у русских $D' = 0.92$, у тувинцев и хакасов $D' = 1.0$). Иные результаты получены для полиморфизмов rs44707 и rs2787094: значения D' находятся в диапазоне умеренного сцепления (русские – 0.43, тувинцы – 0.53, хакасы – 0.51), указывая на частичную рекомбинацию между этими локусами. Стоит отметить соотношение показателей D' и r^2 . Несмотря на полное сцепление rs2280090 и rs2787094, значения r^2 ниже порога умеренной корреляции ($r^2 > 0.33$), что не позволяет в исследованиях использовать эти маркеры риска как взаимозаменяемые. Наиболее высокие значения r^2 для пары rs44707 и rs2787094 выявлены у хакасов (0.26) и тувинцев (0.23), тогда как у русских этот показатель существенно ниже (0.09), что свидетельствует о популяционных различиях в сбалансированности частот аллелей полиморфизмов гена *ADAM33*.

Распределение частот гаплотипов *IL13* и *ADAM33* в выборках русских, тувинцев и хакасов существенно отличалось от представленных для эталонных популяций CEU и CHB. Исследованные в нашей работе популяции не показали полного соответствия с европейским (CEU) или восточноазиатским (CHB) профилем (табл. 5).

Обсуждение

В настоящей работе проведен сравнительный анализ частоты распространенности гаплотипов полиморфных генов *IL13* (rs20541, rs1295686 и rs1800925) и *ADAM33* (rs44707, rs2280090 и rs2787094) в популяциях русских, тувинцев и хакасов.

Гаплотип АТТ («рисковый») объединяет редкие аллели полиморфизмов rs20541-А, rs1295686-Т и rs1800925-Т гена *IL13*. Данный гаплотип состоит из функционально значимых вариантов, которые опосредуют усиление воспаления, а также способствуют гиперпродукции слизи (Gaceja et al., 2023). В частности, наличие аллеля Т rs20541 обуславливает повышение аффинности лиганда IL-13 к рецептору, что, в свою очередь, приводит к гиперпродукции IgE и периостина (Halwani et al., 2018; Hafez et al., 2022). В то же время аллель Т rs1295686 ассоциирован с увели-

Таблица 5. Распределение частот гаплотипов *IL13* (rs20541, rs1295686 и rs1800925) и *ADAM33* (rs44707, rs2280090 и rs2787094) в европейской (CEU) и восточноазиатской (CHB) популяциях, % (n)

<i>IL13</i>				<i>ADAM33</i>			
CEU		CHB		CEU		CHB	
CCG	72.3 (143)	CCG	66.5 (137)	GGT	38.9 (77)	CGG	35.4 (73)
TTA	12.6 (25)	CTA	16.5 (34)	GGG	25.8 (51)	GGT	30.1 (62)
CTA	10.1 (20)	TTA	15 (31)	CGG	14.1 (28)	GGG	20.8 (43)
TCG	5.0 (10)	TCG	1.5 (3)	GAT	12.1 (24)	GAT	7.7 (16)
		CCA	0.5 (1)	CGT	8.6 (17)	CGT	3.0 (6)
				CAT	0.5 (1)	GAG	1.5 (3)
						CAT	1.0 (2)
						CAG	0.5 (1)

чением синтеза IL-13 за счет повышения транскрипционной активности гена *IL13* (Halwani et al., 2018). Наличие аллеля T rs1800925 связывают со снижением аффинности IL-13 к рецептору и повышением концентрации IL-13 в крови (Arima et al., 2002). Таким образом, рисковый гаплотип АТТ характеризуется сочетанием повышенной экспрессии гена *IL13* с высоким сродством к рецептору, что приводит к гиперреактивности бронхов и эозинофильному воспалению.

Согласно полученным нами данным, существуют статистически значимые отличия в частоте распространенности рискового гаплотипа АТТ у русских (29.4 %), тувинцев (17.1 %) и хакасов (23.3 %), что согласуется с известными популяционными особенностями распределения отдельных аллелей *IL13*. Так, в саудовской популяции пациентов с БА тоже преобладают редкие аллели полиморфизмов rs20541 и rs1295686, однако их низкая частота встречаемости в общей популяции ограничивает статистическую мощность исследования (Halwani et al., 2018). Кроме того, гаплотипы CATG и CATA (rs762534, rs20541, rs1295686, rs1800925) гена *IL13*, содержащие в себе гаплотипы АТС и АТТ изученных нами полиморфизмов, демонстрируют тенденцию к ассоциации с повышенным риском развития БА в саудовской популяции (Halwani et al., 2018). Гаплотип CGTG (rs762534, rs20541, rs1295686, rs1800925) показывает протективный эффект развития БА в саудовской популяции (Halwani et al., 2018).

Важно отметить, что хотя CGTG гаплотип содержит минорный рисковый аллель Т полиморфизма rs1295686, ассоциированный с воспалением дыхательных путей, его сочетание с аллелем G rs20541 нивелирует риск, что подчеркивает эпистатическое действие локусов, при котором происходит модулирование последствий аллеля T rs1295686 аллелем G rs20541. Следует отметить, что гаплотип CTA (rs1881457, rs1800925, rs20541) гена *IL13* у корейских детей с БА ассоциирован с резистентностью к терапии монтелукастом (антагонист лейкотриеновых рецепторов) (Kang et al., 2008). Ключевым фактором в этом сочетании выступает рисковый аллель Т полиморфизма rs1800925, вызывающий сверхэкспрессию IL-13. В китайской популяции носители гаплотипов, которые включали

аллель Т rs20541 и аллель Т rs1800925, обладали значительно повышенной концентрацией IgE в пуповинной крови, что прогнозирует развитие астмы в детском возрасте (Hua et al., 2021).

Таким образом, в русской популяции отмечается более высокая частота гаплотипов, включающих редкие аллели исследованных полиморфизмов гена *IL13*, что может указывать на повышенную генетическую предрасположенность к развитию БА в этой группе по сравнению с тувинцами и хакасами. Интересно, что у хакасов и тувинцев частота гаплотипа АТС гена *IL13*, содержащего два из трех изученных аллелей, ассоциированных, по данным литературы, с БА, в два-три раза выше, чем у русских. Отсутствие в составе этого гаплотипа аллеля T rs1800925, который в ряде исследований рассматривается как один из ключевых маркеров риска БА, позволяет предположить, что функциональное значение гаплотипа может быть иным. Вопрос о его вкладе в предрасположенность к заболеванию требует дальнейшего изучения в рамках исследований типа «случай-контроль» с участием больных БА из данных этнических групп.

Гаплотип GAC (rs44707-G, rs2280090-A, rs2787094-C) гена *ADAM33* сочетает рисковые редкие аллельные варианты изученных полиморфизмов, ассоциированные с изменением структурных и функциональных свойств белка ADAM33. В частности, наличие аллеля G rs44707 обуславливает повышенную транскрипционную активность, что приводит к гиперпродукции ADAM33 в клетках тканей дыхательных путей (Xue et al., 2013). В свою очередь, аллель А rs2280090 влияет на процессы фосфорилирования белка ADAM33, изменяя его протеолитическую активность и способность опосредовать процессы ремоделирования дыхательных путей. Аллель С rs2787094 ассоциирован с усилением экспрессии *ADAM33*, что способствует процессам гипертрофии гладких мышц бронхов (Li et al., 2019). По результатам нашего исследования, рисковый гаплотип GAC *ADAM33* статистически значимо чаще встречается у русских (4.8 %) по сравнению с хакасами (1.4 %) и тувинцами (0.0 %). Полученные данные согласуются с известными литературными источниками. Так, в исследовании (Zhou et al., 2012) другой гаплотип (H5) гена

ADAM33, также включающий редкие аллели в локусах rs2280090 и rs44707 (в иной комбинации), ассоциирован с двукратным повышением риска БА у детей популяции хань в Китае. Учитывая более высокую частоту выявленного нами гаплотипа GAC в русской популяции, можно предположить, что особенности распределения вариантов гена *ADAM33* потенциально могут вносить вклад в межэтнические различия в распространенности БА, ранее отмеченные для населения Восточной Сибири (Коноплева и др., 2017; Афоничева и др., 2025a).

Согласно полученным нами данным, гаплотип GGG гена *ADAM33* чаще встречается у русских (24.9 %), чем у тувинцев и хакасов (8.9 и 12.3 %). Этот гаплотип, закодированный как "H1" (rs2280090-G + rs2787094-G + rs44707-G), в северокитайской популяции ассоциирован с тяжелой степенью астмы у детей (Qu et al., 2011). Поскольку носители редких аллелей G полиморфизма rs44707 и A полиморфизма rs2787094 *ADAM33* имеют большую чувствительность к аллергенам, выраженное снижение функции легких (Sleziak et al., 2024; Афоничева и др., 2025b), мы предполагаем, что риск развития обострений БА у русских определенно выше, чем у остальных исследованных в работе популяций. Необходимо учесть, что низкая частота встречаемости гаплотипа GGG *ADAM33* в популяциях тувинцев и хакасов ограничивает статистическую мощность анализа их ассоциации с заболеванием.

У тувинцев и хакасов гаплотип GGC, содержащий два из трех изученных рисков вариантов полиморфизмов генов *ADAM33*, встречается значимо чаще, чем у русских. Ввиду отсутствия в составе данного гаплотипа аллеля A rs2280090 *ADAM33*, который рассматривается в литературе как маркер предрасположенности к БА, мы предполагаем, что функциональные эффекты гаплотипа GGC могут отличаться от эффектов гаплотипов с полным набором «рисковых» аллелей. Тем не менее остается открытым вопрос о клинической значимости этого гаплотипа и его вкладе в предрасположенность к развитию БА у тувинцев и хакасов.

Установленное нами сильное неравновесие по сцеплению между изученными локусами генов *IL13* и *ADAM33* подтверждает, что аллельные варианты исследованных полиморфизмов генов наследуются в виде гаплотипических блоков. Данный результат обосновывает рассмотрение комбинаций вариантов полиморфизмов в виде гаплотипов. В нашей работе показаны популяционные различия в распределении частот гаплотипов, что свидетельствует как о разном уровне LD у русских, тувинцев и хакасов, так и о наличии дрейфа генов.

Расхождение в распределении гаплотипов локусов *IL13* и *ADAM33* между данными наших выборок и популяциями CEU и CHB указывает на уникальную генетическую структуру исследованных этнических групп.

Заключение

В результате проведенного анализа впервые определены особенности распределения гаплотипов генов *IL13* и *ADAM33* в популяциях русских, тувинцев и хакасов. Выявлены статистически значимые различия в частотах га-

плотипов, включающих аллели полиморфизмов, которые, по данным литературы, ассоциированы с предрасположенностью к БА. Установлено, что гаплотипы гена *IL13*, содержащие редкие («рисковые») аллели, встречаются в русской популяции с более высокой частотой по сравнению с тувинцами и хакасами. Также нами показано, что «рисковый» гаплотип GAC гена *ADAM33* значимо чаще встречается у русских, чем у хакасов и тувинцев.

Выявленные в ходе работы различия в распределении гаплотипов могут отражать генетические особенности изучаемых нами популяций, потенциально влияющие на межпопуляционные различия в распространенности БА, однако для подтверждения этой гипотезы необходимы исследования с дизайном «случай-контроль» в каждой из анализируемых этнических групп. Полученные данные подчеркивают многофакторность БА и необходимость учета этногеографических особенностей при изучении генетической подверженности к заболеванию. Для подтверждения наших выводов и уточнения роли выявленных гаплотипов в развитии БА необходимы функциональные эксперименты с расширением выборок.

Список литературы / References

- 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. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2025a;45(3):53-60. doi 10.18699/SSMJ20250305
- [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*. 2025a;45(3):53-60. doi 10.18699/SSMJ20250305 (in Russian)]
- Афоничева К.В., Терещенко С.Ю., Смольникова М.В. Распространенность аллельных вариантов *ADAM33* (rs2280090) и *ADRB2* (rs1042714) в популяциях Сибири. *Генетика*. 2025b;61(7):100-105. doi 10.31857/S0016675825070089
- [Afonicheva K.V., Tereshchenko S.Yu., Smolnikova M.V. Prevalence of allele variants of *ADAM33* (rs2280090) and *ADRB2* (rs1042714) in Siberian populations. *Russ J Genet*. 2025b;61(7):885-890. doi 10.1134/S1022795425700401]
- Беляева Т.М. Изучение ассоциаций гаплотипов полиморфизма гена *FLG* с развитием хронической истинной экземы у мужчин. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2020; 6(2):160-171. doi 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-2
- [Belyaeva T.M. Study of associations of haplotypes of *FLG* gene polymorphism with the development of chronic true eczema in men. *Res Results Biomed*. 2020;6(2):160-171. doi 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-2 (in Russian)]
- 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. *Pulmonologiya*. 2022;32(5):651-660. doi 10.18093/0869-0189-2022-32-5-651-660 (in Russian)]
- Карунас А.С., Федорова Ю.Ю., Рамазанова Н.Н., Галимова Е.С., Гималова Г.Ф., Гурьева Л.Л., Левашева С.В., Бикташева А.Р., Мухтарова Л.А., Загидуллин Ш.З., Эткина Э.И., Хуснутдинова Э.К. 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

- [Karunas A.S., Fedorova Yu.Yu., Ramazanov N.N., Galimova E.S., Gimalova G.F., Guryeva L.L., Levasheva S.V., Biktasheva A.R., Mukhtarova L.A., Zagidullin Sh.Z., Etkina E.I., Khushnutdinova E.K. Evaluation of a role of cytokine gene polymorphisms in development of bronchial asthma in the Republic of Bashkortostan. *Pulmonologiya*. 2012;5:37-40. doi 10.18093/0869-0189-2012-0-5-37-40 (in Russian)]
- Коноплева О.С., Смольникова М.В., Смирнова С.В., Горбачева Н.Н., Терещенко С.Ю. Гены иммунного ответа в патогенезе атопической бронхиальной астмы у детей Восточно-Сибирского региона. *Цитокины и воспаление*. 2017;16(3):39-41
- [Konopleva O.S., Smolnikova M.V., Smirnova S.V., Gorbacheva N.N., Tereshchenko S.Yu. Genes of the immune response in the pathogenesis of atopic bronchial asthma in children of the East Siberian region. *Cytokines and Inflammation*. 2017;16(3):39-41 (in Russian)]
- Малярчук Б.А. Генетические особенности метаболизма липидов и углеводов у арктических народов. *Биохимия*. 2024;89(7):1184-1193. doi 10.31857/S0320972524070032
- [Malyarchuk B.A. Genetic features of lipid and carbohydrate metabolism in Arctic populations. *Biochemistry (Moscow)*. 2024;89(7):1192-1201. doi 10.1134/S0006297924070034]
- Малярчук Б.А., Литвинов А.Н. Полиморфизм локуса rs1421085 гена *FTO* в популяциях человека: геногеографический аспект. *Генетика*. 2025;61(4):86-93. doi 10.31857/S0016675825040098
- [Malyarchuk B.A., Litvinov A.N. Polymorphism of the rs1421085 locus of the *FTO* gene in human populations: genogeographic aspect. *Russ J Genet*. 2025;61(4):453-459. doi 10.1134/S1022795424701850]
- Малярчук Б.А., Деренко М.В., Денисова Г.А., Литвинов А.Н., Дамбуева И.К. Полиморфизм генов *FADS* и история формирования коренного населения Сибири. *Генетика*. 2024;60(2):70-77. doi 10.31857/S0016675824020073
- [Malyarchuk B.A., Derenko M.V., Denisova G.A., Litvinov A.N., Dambueva I.K. *FADS* gene polymorphism and the history of the formation of the indigenous populations of Siberia. *Russ J Genet*. 2024;60(2):199-209. doi 10.1134/S1022795424020091]
- Смольникова М.В., Терещенко С.Ю. Интернет-зависимость у подростков: поиск генетических ассоциаций. *Медицинская генетика*. 2020;19(4):46-48. doi 10.25557/2073-7998.2020.04.46-48
- [Smolnikova M.V., Tereshchenko S.Yu. Internet addiction in adolescents: the search for genetic associations. *Med Genet*. 2020;19(4):46-48. doi 10.25557/2073-7998.2020.04.46-48 (in Russian)]
- Смольникова М.В., Малинчик М.А., Терещенко С.Ю. Полиморфизм гена маннозосвязывающей лектин-ассоциированной сериновой протеазы (*MASP2*) у коренных популяций российских арктических территорий. *Инфекция и иммунитет*. 2022;12(3):543-550. doi 10.15789/2220-7619-GPO-1712
- [Smolnikova M.V., Malinchik M.A., Tereshchenko S.Y. Gene polymorphism of mannose-binding lectin-associated serine protease (*MASP2*) in indigenous populations of the Russian Arctic Territories. *Russ J Infect Immun*. 2022;12(3):543-550. doi 10.15789/2220-7619-GPO-1712 (in Russian)]
- Смольникова М.В., Каспаров Э.В., Малинчик М.А., Копылова К.В. Генетические маркеры бронхиальной астмы у детей: предрасположенность к вариантам течения заболевания. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2023;27(4):393-400. doi 10.18699/VJGB-23-47
- [Smolnikova M.V., Kasparov E.W., Malinchik M.A., Kopylova K.V. Genetic markers of children asthma: predisposition to disease course variants. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii* = *Vavilov J Genet Breed*. 2023;27(4):393-400. doi 10.18699/VJGB-23-47]
- Терещенко С.Ю., Смольникова М.В. Полиморфизм гена маннозосвязывающего лектина у коренных популяций территорий Арктической зоны Российской Федерации. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2020;24(8):868-875. doi 10.18699/VJ20.685
- [Tereshchenko S.Yu., Smolnikova M.V. Polymorphism of the mannose-binding lectin gene in the Arctic indigenous populations of the Russian Federation. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii* = *Vavilov J Genet Breed*. 2020;24(8):868-875. doi 10.18699/VJ20.685 (in Russian)]
- Федорова Ю.Ю., Карунас А.С., Мурзина Р.Р., Савельева О.Н., Гималова Г.Ф., Гатиятуллин Р.Ф., Эткина Э.И., Хуснутдинова Э.К. Ассоциация аллельных вариантов генов, участвующих в метаболизме глюкокортикостероидов, с развитием бронхиальной астмы. *Генетика*. 2019;55(12):1424-1432. doi 10.1134/S001667581912004X
- [Fedorova Y.Y., Karunas A.S., Murzina R.R., Savelieva O.N., Gimalova G.F., Gatiyatullin R.F., Etkina E.I., Khushnutdinova E.K. Association between allelic variants of the genes involved in glucocorticoids metabolism and asthma. *Russ J Genet*. 2019;55(12):1520-1527. doi 10.1134/S1022795419120044]
- Akhmerova Y.N., Shpakova T.A., Grammatikati K.S., Mitrofanov S.I., Kazakova P.G., Mkrtchian A.A., Zemsky P.Y., ... Yudin V.S., Keskinnov A.A., Kraevoy S.A., Yudin S.M., Skvortsova V.I. Genetic variants associated with bronchial asthma specific to the population of the Russian Federation. *Acta Naturae*. 2023;15(1):31-41. doi 10.32607/actanaturae.11853
- Arima K., Umeshita-Suyama R., Sakata Y., Akaiwa M., Mao X.-Q., Enomoto T., Dake Y., ... Adra C.N., Hamasaki N., Hopkin J.M., Shirakawa T., Izuhara K. Upregulation of IL-13 concentration in vivo by the *IL13* variant associated with bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(6):980-987. doi 10.1067/mai.2002.124656
- Bai S., Lu J., Hua L., Liu Q., Chen M., Gu Y., Zhang J., Ma D., Bao Y. Prediction of asthma using a four-locus gene model including *IL13*, *IL4*, *FCER1B*, and *ADRB2* in children of Kazak nationality. *Ital J Pediatr*. 2023;49(1):162. doi 10.1186/s13052-023-01564-y
- Camoretti-Mercado B., Lockey R.F. Airway smooth muscle pathophysiology in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(6):1983-1995. doi 10.1016/j.jaci.2021.03.035
- Ferreira M.A.R., Mathur R., Vonk J.M., Szwajda A., Brumpton B., Granell R., Brew B.K., ... Karlsson R., Hinds D.A., Paternoster L., Koppelman G.H., Almquist C. Genetic architectures of childhood- and adult-onset asthma are partly distinct. *Am J Hum Genet*. 2019;104(4):665-684. doi 10.1016/j.ajhg.2019.02.022
- Gaceja K.V., Ancheta Z.F.R., Buna A.C.A., Clarendio 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.000000000000119
- Gao M., Liu L.-X., Wu F.-L., Zhang X., Li Y.-Y., Shi T., Li D.-Z., Han T.-T. The changes of Th17/Treg and related cytokines: IL-17, IL-23, IL-10, and TGF- β in respiratory syncytial virus bronchiolitis rat model. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2017;16(5):386-395
- Ghani M.U., Sabar M.F., Bano I., Shahid M., Akram M., Khalid I., Maryam A., Khan M.U. Inheritance pattern of rs2280089, rs2280090, rs2280091 SNP variants in Punjabi population and association with asthma disease. *CHEST*. 2019;155(4):168A. doi 10.1016/j.chest.2019.02.162
- Gusareva E.S., Ghosh A.G., Kharkov V.N., Khor S.-S., Zarubin A., Moshkov N., Kalsi N., ... Nakagome S., Tatarinova T.V., Stepanov V.A., Schuster S.C., Kim H.L. From North Asia to South America: tracing the longest human migration through genomic sequencing. *Science*. 2025;388(6748):eadk5081. doi 10.1126/science.adk5081
- Hafez R.A., Hassan M.E., Haggag M.G., Atef N., Abdallah A.L., Gerages M.A. Association of interleukin 13 rs20541 gene polymorphism and serum periostin with asthma and allergic conjunctivitis among Egyptian patients. *J Asthma Allergy*. 2022;15:971-982. doi 10.2147/JAA.S373098
- Halwani R., Vazquez-Tello A., Kenana R., Al-Otaibi M., Alhasan K.A., Shakoor Z., Al-Muhsen S. Association of IL-13 rs20541 and rs1295686 variants with symptomatic asthma in a Saudi Ara-

- bian population. *J Asthma*. 2018;55(10):1157-1165. doi 10.1080/02770903.2017.1400047
- Hernandez-Pacheco N., Pino-Yanes M., Flores C. Genomic predictors of asthma phenotypes and treatment response. *Front Pediatr*. 2019;7:6. doi 10.3389/fped.2019.00006
- Holgate S.T., Yang Y., Haitchi H.-M., Powell R.M., Holloway J.W., Yoshisue H., Pang Y.Y., Cakebread J., Davies D.E. The genetics of asthma: *ADAM33* as an example of a susceptibility gene. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(5):440-443. doi 10.1513/pats.200603-026AW
- Hua L., Liu Q., Li J., Zuo X., Chen Q., Li J., Wang Y., ... Chen Y., Zhong W., Zhang J., Zhang J., Bao Y. Gene-gene and gene-environment interactions on cord blood total IgE in Chinese Han children. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021;17(1):69. doi 10.1186/s13223-021-00571-0
- Izuhara K., Conway S.J., Moore B.B., Matsumoto H., Holweg C.T.J., Matthews J.G., Arron J.R. Roles of periostin in respiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(9):949-956. doi 10.1164/rccm.201510-2032PP
- Jie Z., Jin M., Cai Y., Bai C., Shen Y., Yuan Z., Hu Y., Holgate S. The effects of Th2 cytokines on the expression of *ADAM33* in allergen-induced chronic airway inflammation. *Respir Physiol Neurobiol*. 2009;168(3):289-294. doi 10.1016/j.resp.2009.07.019
- Kang M.-J., Lee S.-Y., Kim H.-B., Yu J., Kim B.-J., Choi W.-A., Jang S.-O., Hong S.-J. Association of IL-13 polymorphisms with leukotriene receptor antagonist drug responsiveness in Korean children with exercise-induced bronchoconstriction. *Pharmacogenet Genomics*. 2008;18(7):551-558. doi 10.1097/FPC.0b013e3282fe94c5
- Krasilnikova S.V., Tush E.V., Frolov P.A., Ovsyannikov D.Y., Terentyeva A.B., Kubysheva N.I., Eliseeva T.I. Periostin as a biomarker of allergic inflammation in atopic bronchial asthma and allergic rhinitis (a pilot study). *Mod Technol Med*. 2020;12(5):37-44. doi 10.17691/stm2020.12.5.04
- Lambrecht B.N., Hammad H. The airway epithelium in asthma. *Nat Med*. 2012;18(5):684-692. doi 10.1038/nm.2737
- Li H., Yan L., Wang K., Li X., Liu H., Tan W. Association between *ADAM33* polymorphisms and asthma risk: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2019;20(1):38. doi 10.1186/s12931-019-1006-1
- Liu L., Yue D., Hu L., Wang F., Huang Y., Liao Y. Relationship between interleukin-13 rs20541 single nucleotide polymorphisms and therapeutic efficacy in children with asthma. *J Int Med Res*. 2020;48(6):030006052092917. doi 10.1177/0300060520929179
- Nie W., Zhu Z., Pan X., Xiu Q. The interleukin-4-589C/T polymorphism and the risk of asthma: a meta-analysis including 7,345 cases and 7,819 controls. *Gene*. 2013;520(2):22-29. doi 10.1016/j.gene.2013.02.027
- Ouyang C., Krontiris T.G. Identification and functional significance of SNPs underlying conserved haplotype frameworks across ethnic populations. *Pharmacogenet Genomics*. 2006;16(9):667-682. doi 10.1097/01.fpc.0000220569.82842.9b
- Pividori M., Schoettler N., Nicolae D.L., Ober C., Im H.K. Shared and distinct genetic risk factors for childhood-onset and adult-onset asthma: genome-wide and transcriptome-wide studies. *Lancet Respir Med*. 2019;7(6):509-522. doi 10.1016/S2213-2600(19)30055-4
- Qu S., Sun D., Wang Y., Zhang C., Lv Y., Yao L. Association of *ADAM33* polymorphisms with childhood asthma in a northern Chinese population. *Exp Mol Pathol*. 2011;91(3):775-779. doi 10.1016/j.yexmp.2011.09.001
- Resende E.P., Todo-Bom A., Loureiro C., Mota Pinto A., Oliveiros B., Mesquita L., Silva H.C. Asthma and rhinitis have different genetic profiles for *IL13*, *IL17A* and *GSTP1* polymorphisms. *Rev Port Pneumol*. 2017;23(1):10-16. doi 10.1016/j.rppnen.2016.06.009
- Shahhosseini S., Zare M. Association of rs2787094 in *ADAM33* and rs11650354 in *TBX21* gene polymorphisms with asthma in Iranian patients. *Iran South Med J*. 2023;25(6):489-504. doi 10.61186/ismj.25.6.489
- Shen B., Lin R., Wang C.-C., Rei J., Sun Y., Yang Y.-L., Lin Y.-Y. *ADAM33* gene polymorphisms identified to be associated with asthma in a Chinese Li population. *Biomed Rep*. 2017;6(3):323-328. doi 10.3892/br.2017.854
- Sidhu S.S., Yuan S., Innes A.L., Kerr S., Woodruff P.G., Hou L., Muller S.J., Fahy J.V. Roles of epithelial cell-derived periostin in TGF- β activation, collagen production, and collagen gel elasticity in asthma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(32):14170-14175. doi 10.1073/pnas.1009426107
- Sleziak J., Gawor A., Błażejewska M., Antosz K., Gomułka K. *ADAM33*'s role in asthma pathogenesis: an overview. *Int J Mol Sci*. 2024;25(4):2318. doi 10.3390/ijms25042318
- Sultana S., Banerjee P., Ganai I., Laha A., Sultana N., Biswas H., Saha N.C., Moitra S., Podder S. Polymorphism in *ADAM33* gene associated with asthmatics in West Bengal, India – an investigation by in-silico analysis. *World Allergy Organ J*. 2023;16(11):100834. doi 10.1016/j.waojou.2023.100834
- Sun F.J., Zou L.Y., Tong D.M., Lu X.Y., Li J., Deng C.B. Association between *ADAM* metalloproteinase domain 33 gene polymorphism and risk of childhood asthma: a meta-analysis. *Braz J Med Biol Res*. 2017;50(10):e6148. doi 10.1590/1414-431X20176148
- Sunadome H., Matsumoto H., Petrova G., Kanemitsu Y., Tohda Y., Horiguchi T., Kita H., ... Tamari M., Yokoyama T., Niimi A., Izuhara K., Mishima M. *IL4Ra* and *ADAM33* as genetic markers in asthma exacerbations and type-2 inflammatory endotype. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(8):998-1006. doi 10.1111/cea.12927
- van der Pouw Kraan T., van Veen A., Boeijs L.C.M., van Tuyl S.A.P., de Groot E.R., Stapel S.O., Bakker A., Verweij C.L., Aarden L.A., van der Zee J.S. An IL-13 promoter polymorphism associated with increased risk of allergic asthma. *Genes Immun*. 1999;1(1):61-65. doi 10.1038/sj.gene.6363630
- Van Eerdewegh P., Little R.D., Dupuis J., Del Mastro R.G., Falls K., Simon J., Torrey D., ... Rorke S., Clough J.B., Holloway J.W., Holgate S.T., Keith T.P. Association of the *ADAM33* gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Nature*. 2002;418(6896):426-430. doi 10.1038/nature00878
- Viyati K., Prayuni K., Zulhamidah Y., Razari I., Yuliwulandari R. Association between rs2787094 genetic variants in *ADAM33* gene and asthma in Indonesian population: preliminary study. *Makara J Health Res*. 2023;27(3):149-153. doi 10.7454/msk.v27i2.1431
- Xue W., Han W., Zhou Z.-S. *ADAM33* polymorphisms are associated with asthma and a distinctive palm dermatoglyphic pattern. *Mol Med Rep*. 2013;8(6):1795-1800. doi 10.3892/mmr.2013.1733
- Zheng W., Wang L., Su X., Hu X.F. Association between V4 polymorphism in the *ADAM33* gene and asthma risk: a meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2015;14(1):989-999. doi 10.4238/2015.February.6.2
- Zhou J., Sun D., Xu L., Sun L., Fu S., Li Y. *ADAM33* as a psoriasis susceptibility gene in the Han population of northeastern China. *Dermatology*. 2012;223(4):356-362. doi 10.1159/000335417

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 01.12.2025. После доработки 20.03.2026. Принята к публикации 21.04.2026.