

© ЧЕРКАШИНА И. И., РАЗВОДОВСКАЯ А. В., НИКУЛИНА С. Ю., ШЕСТОВИЦКИЙ В. А.,  
 ВОЕВОДА М. И., МАКСИМОВ В. Н., АВЕРЬЯНОВ А. Б.

УДК 575.174.015.3:616.248

## ИЗУЧЕНИЕ АССОЦИИ ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО ПОЛИМОРФИЗМА RS 231775 ГЕНА CTLA4 С РИСКОМ РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

И. И. Черкашина<sup>1</sup>, А. В. Разводовская<sup>2</sup>, С. Ю. Никулина<sup>1</sup>,  
 В. А. Шестовицкий<sup>1</sup>, М. И. Воевода<sup>3</sup>, В. Н. Максимов<sup>3</sup>, А. Б. Аверьянов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого  
 Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра внутренних болезней № 1,  
 зав. — д. м. н., проф. С. Ю. Никулина; кафедра терапии ИПО, зав. — д. м. н., проф. Ю. И. Гринштейн;

<sup>2</sup>КГБУЗ Красноярская городская поликлиника № 6, Красноярск, гл. врач — Н. Д. Павлова; <sup>3</sup>ФГБНУ НИИ  
 терапии и профилактической медицины, Новосибирск, директор — член-корр. РАН М. И. Воевода.

**Цель исследования.** Анализ частоты носительства генотипов полиморфизма rs231775 гена CTLA4 у больных БА жителей г. Красноярска, а также оценка взаимосвязи изучаемого полиморфизма и БА.

**Материалы и методы.** Геномную ДНК выделяли из 10 мл венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. ДНК тестирование проведено с помощью полимеразной цепной реакцией в реальном времени. Группа больных бронхиальной астмой — 100 человек, контрольная группа — 338 человек.

**Результаты.** Нами изучена частота встречаемости полиморфизма rs231775 гена CTLA4 отдельно у больных аллергической и неаллергической бронхиальной астмой (БА). При сравнительном анализе установлено, что в группе больных аллергической БА частота носительства генотипа G/G была в 1,7 раз выше по сравнению с контрольной группой и составила у больных аллергической БА — 36,4%, в контроле — 21,9% ( $p = 0,031$ ). Частота носительства генотипов G/G и A/A + A/G полиморфизма rs231775 гена CTLA4 в группе больных БА составила 36,4% и 63,6%, а в группе контроля — 21,9% и 78,1% соответственно.

**Заключение.** При изучении частоты носительства полиморфизма rs231775 гена CTLA4 выявлено повышение частоты генотипа G/G в группе больных аллергической БА. Учитывая полученные результаты, можно сделать вывод, что носительство генотипа G/G (ОШ = 2,036; 95%-ный ДИ — 1,16-3,58,  $p_{1-3} = 0,012$ ) обуславливает повышенный риск развития аллергической БА.

**Ключевые слова:** однонуклеотидный полиморфизм (ОНП), rs231775 гена CTLA4, бронхиальная астма.

## THE STUDY OF THE ASSOCIATION SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS RS 231775 GENE CTLA4 WITH THE RISK OF ASTHMA

I. I. Cherkashina<sup>1</sup>, A. V. Razvodovskaya<sup>2</sup>, S. Yu. Nikulina<sup>1</sup>, V. A. Shestovitsky<sup>1</sup>,  
 M. I. Voevoda<sup>3</sup>, V. N. Maksimov<sup>3</sup>, A. B. Averiyanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voino-Yasenetsky,

<sup>2</sup>Krasnoyarsk City Polyclinic №6, <sup>3</sup>Research Institute of therapy and preventive medicine, Novosibirsk.

**The aim of the research.** Analysis of the frequency of genotype polymorphism rs231775 gene STLA4 in patients with asthma, residents of Krasnoyarsk, as well as assessing the relationship of the studied polymorphisms and asthma.

**Materials and methods.** Genomic DNA was isolated from 10 ml of venous blood by phenol-chloroform extraction. DNA testing was conducted using the polymerase chain reaction in real time. A group of patients with bronchial asthma - 100 persons, the control group - 338 persons.

**Results.** It was studied the frequency of polymorphism rs231775 gene CTLA4 separately in patients with allergic and nonallergic bronchial asthma (BA). A comparative analysis revealed that in patients with allergic asthma the frequency of genotype G / G was 1.7 times higher as compared with the control group and was amounted in allergic asthma patients - 36.4% in the control group - 21.9% ( $p = 0.031$ ). Frequency of genotype G / G and A / A + A / G polymorphism rs231775 CTLA4 gene in AD patients was 36.4% and 63.6%, while in the control group - 21.9% and 78.1% respectively.

**Conclusion.** In the study of frequency polymorphism rs231775 gene CTLA4 was revealed the increasing the frequency of genotype G / G in the group of patients with allergic asthma. Considering these results, we can conclude that the genotype G / G (OR = 2.036; 95% CI - 1,16-3,58,  $r_{1-3} = 0.012$ ) determine increased risk of allergic asthma.

**Key words:** single nucleotide polymorphisms (SNPs), rs231775 gene CTLA4, bronchial asthma.

## Введение

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний и представляет собой значительную медико-социальную проблему, касающуюся и детей, и взрослых. Результаты эпидемиологических исследований подтверждают, что за последние 20 лет распространенность этого заболевания заметно возросла [10]. По данным Российского респираторного общества, в России распространенность БА среди детей составляет от 5,6 до 12,1%, а среди взрослых — 5,6-7,3% [3].

Постоянный прирост заболеваемости БА во всем мире делает актуальными исследования по изучению факторов, способствующих формированию этого заболевания. Молекулярно-генетические исследования показали вовлечение генетических факторов в патогенез БА [6]. К настоящему времени получены данные о связи БА и полиморфизмов примерно 80 генов [5].

С помощью позиционного клонирования идентифицированы гены-кандидаты, которые могут участвовать в совершенно новых механизмах БА, относящихся к сигналам трансдукции, механизмам толерантности и ремоделирования бронхиальной стенки [3].

При изучении патогенеза БА представляет интерес исследование возможного участия полиморфизма тех генов-кандидатов, продукты которых принимают участие в формировании как бронхиальной гиперреактивности, так и аллергического воспаления [11].

Среди большого числа генов, которые могут принимать участие в формировании предрасположенности к развитию БА, относительно мало изученным остается ген *CTLA4* (cytotoxic T-lymphocyte associated antigen-4, поверхностный антиген цитотоксических Т-лимфоцитов). Проведено 25 исследований, 2 мета-анализа.

Ген *CTLA4* расположен на хромосоме 2q33 [9] и содержит 4 экзона и 3 интрона. Синоним названия гена: *CD152*.

Ген кодирует иммуноглобулин *CD152*, который блокирует активацию Т-клеток, связываясь с рецепторами его антагониста (*CD28*) и, таким образом, регулирует баланс Th1- и Th2-типов иммунного ответа. При нарушении данного баланса иммунной регуляции формируются аутоиммунные или атопические заболевания.

Один из наиболее изученных полиморфизмов — это однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) +49A/G в первом экзоне (замена аденина на гуанин в 49 позиции последовательности первого экзона, приводящая к замене треонина на аланин в 17 позиции аминокислотной последовательности белка). Частота встречаемости ОНП составляет 44-56%. Проведен ряд работ, показавших ассоциацию этого ОНП гена *CTLA4* с предрасположенностью ко многим аутоиммунным заболеваниям, туберкулезу легких среди южного китайского населения [15], к повышенному риску замедленной функции трансплантата после пересадки почки [8], сахарному диабету, у детей с аутоиммунным заболеванием щитовидной железы в популяции Новосибирска [4].

Недавно появились данные о связи полиморфизмов -318C/T (*rs5742909*) и +49A/G (*rs231775*) гена *CTLA4*

с риском развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в популяции Китая [12]. Как известно, ХОБЛ характеризуется хроническим воспалением, которое опосредуется иммунной системой, и его патогенез включает активацию Т-клеток и пролиферацию. Поверхностный антиген цитотоксических Т-лимфоцитов, кодируемый геном *CTLA4*, является важным медиатором активации Т-клеток в иммунной реакции. Частота носительства Т аллеля гена *CTLA4* была выше среди больных ХОБЛ, чем в группе контроля, что свидетельствовало о связи данного ОНП с ХОБЛ. Результаты показали, что полиморфизм (-318C/T) гена *CTLA4* может быть важным генетическим фактором, связанным с риском или защитой от ХОБЛ у населения Китая.

Изучена роль полиморфизма +49A/G гена *CTLA4* в развитии аллергического ринита. У больных с круглогодичной формой аллергического ринита частота носительства функционально «неблагоприятного аллеля» +49A/G гена *CTLA4* почти в 1,3 раза превышала аналогичный показатель в группе с сезонной формой и незначительно — в контрольной группе.

В исследовании среди корейского населения было показано влияние полиморфизма +49A/G гена *CTLA4* на выработку IgE и на предрасположенность к развитию БА [14].

Мета-анализ работ, выполненных среди китайского населения, также подтвердил значение полиморфизма +49A/G гена *CTLA4* для риска развития БА [13].

В литературе имеются сообщения о связи полиморфизмов в промоторе гена *CTLA4* (-318C/T) Т аллеля с развитием тяжелой БА и 1-м экзоне (+49A/G) — с гиперреактивностью бронхов дыхательных путей, а также ОНП *CT60* (*rs3087243*) гена *CTLA4* с ответом на лечение ингаляционными глюкокортикостероидами у детей с атопической БА [7].

Целью работы явился анализ частоты носительства генотипов полиморфизма *rs231775* гена *CTLA4* у больных БА жителей г. Красноярск, а также оценка взаимосвязи изучаемого полиморфизма и БА.

## Материалы и методы

В исследование включены больные БА в возрасте от 16 до 70 лет. Всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования № 36/2011 от 22.12.2011г. был одобрен Локальным этическим комитетом КрасГМУ. Больные БА обследованы в период 2011-2012 гг. на базе МБУЗ Городская поликлиника № 6 (г. Красноярск).

Критерии включения:

1. Наличие подтвержденного диагноза БА;
2. Способность больного выполнять необходимые процедуры;
3. Согласие на исследование.

Критерии исключения:

1. Больные с неуточненным диагнозом БА;
2. Больные БА с другими хроническими и острыми заболеваниями легких (ХОБЛ, рак легких, туберкулез, пневмония и др.);
3. Больные БА в сочетании с ХОБЛ;
4. Больные БА с тяжелой сопутствующей и сочетанной патологией (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, застойная сердечная недостаточность и др.).

Всем обследуемым было проведено клинико-инструментальное исследование: клинический осмотр, спирометрия с бронходилатационной пробой, аллергологическое обследование.

Обследовано 100 больных БА жителей г. Красноярск (75 – женщин, 25 – мужчин). Они составили основную группу. Медиана возраста больных составила 50,0 (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub> – 37;57) лет.

Диагноз БА у всех пациентов был ранее установлен. Степень тяжести, уровень контроля, форма заболевания определены в соответствии с рекомендациями, изложенными в документе «Глобальная стратегия лечения и профилактики БА» [1].

Среди наблюдавшихся больных диагностированы следующие формы БА: аллергическая – у 68 чел. (68%) и неаллергическая – у 32 чел. (32%).

Медиана длительности заболевания у больных БА составила: с аллергической БА – 7,0 (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub> – 4;14,5) лет; с неаллергической БА – 8,0 (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub> – 4;12,5) лет. Среди сопутствующих заболеваний у больных БА выделены: внегочные аллергические заболевания – 25 чел. (23,1±4,1%), ишемическая болезнь сердца – 6 чел. (5,6±2,2%), гипертоническая болезнь – 21 чел. (19,4±3,8%), заболевания желудочно-кишечного тракта – 3 чел. (2,8±1,6%), заболевания суставов – 2 чел. (1,9±1,3%), заболевания эндокринной системы – 3 чел. (2,8±1,6%).

В качестве контроля использовали популяционную выборку жителей г. Новосибирск в количестве 338 человек. Медиана возраста данной группы составила 49,0 (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub> – 15;61) лет. Группы были сопоставимы по полу и возрасту (p>0,05).

Молекулярно-генетическое исследование больных БА проводилось в лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины» (г. Новосибирск). Выделение ДНК проводили стандартным методом с помощью фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), используя структуру праймеров и параметры температурных циклов, описанных в литературе [5].

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи лицензионной программы SPSS, версии 19.0. Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных признаков в виде процентных долей и стандартной ошибки доли. Расчет ошибок для 0% производился по методике А.М. Меркова (1974) [2]. Для количественных нормально распределенных (по критерию Шапиро-Уилкса) признаков в описательной статистике использовались средние арифметические (M), стандартные отклонения (σ), в остальных случаях медианы и перцентили Me (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>). Значимость различий качественных признаков в группах наблюдения оценивали при помощи непараметрического критерия χ<sup>2</sup> Пирсона с поправкой на непрерывность.

При частоте встречаемости признака 5 и менее использовался точный критерий Фишера. Различия во всех случаях оценивали, как статистически значимые при p<0,05.

Для оценки риска развития БА или по конкретному аллелю или генотипу производили оценку отношения шансов (ОШ) в таблицах сопряженности 2x2 с расчетом доверительных интервалов. Отношение шансов считали статистически значимым, если в его доверительный интервал не попадала единица.

**Результаты и обсуждение**

По полиморфизму rs231775 гена CTLA4 были протипированы 97 больных с диагнозом БА и 338 – лица контрольной группы.

При исследовании частоты носительства rs231775 гена CTLA4 не выявлено статистически значимых различий между всей группой больных БА и группой контроля (p = 0,124) (табл. 1).

Нами изучена частота носительства полиморфизма rs231775 гена CTLA4 у больных аллергической и неаллергической БА (табл. 2).

Таблица 1

**Распределение частоты носительства генотипов по ОНП rs231775 гена CTLA4 среди больных бронхиальной астмой и контрольной группы**

Генотипы	Основная группа (n = 97)		Контрольная группа (n = 338)		
	Абс.ч.	%±m	Абс. ч.	%±m	p
A/A	23	23,0±4,3	93	27,5±2,4	0,124
A/G	43	44,3±5,0	171	50,6±2,7	0,124
G/G	31	32,0±4,7	74	21,9±2,2	0,124

Примечание: p – критерий значимости при сравнении частоты носительства генотипов среди больных БА с показателями группы контроля.

Таблица 2

**Распределение частоты носительства генотипов по ОНП rs231775 гена CTLA4 среди больных аллергической и неаллергической бронхиальной астмой и в контрольной группе**

Генотипы	Аллергическая БА (n=66)		Неаллергической БА (31)		Контрольная группа (n=338)	
	1		2		3	
	Абс.ч.	%±m	Абс.ч.	%±m	Абс.ч.	%±m
A/A	12	18,2±4,7	11	35,5±8,6	93	27,5±2,4
A/G	30	45,5±6,1	13	41,9±8,9	171	50,6±2,7
G/G	24	36,4±5,9*	7	22,6±7,5	74	21,9±2,2
p	p <sub>1,2</sub> = 0,137; p <sub>1,3</sub> = 0,032*; p <sub>2,3</sub> = 0,585					
Генотип A/A+A/G	42	63,6±5,9	24	77,4±7,5	264	78,1±2,2
Генотипы G/G	24	36,4±5,9*	7	22,6±7,5	74	21,9±2,2
p	p <sub>1,2</sub> = 0,175; p <sub>1,3</sub> = 0,012*; p <sub>2,3</sub> = 0,930					
ОШ; 95% ДИ	ОШ <sub>(1-2)</sub> : 1,960 [0,73; 5,20] ОШ <sub>(1-3)</sub> : 2,036 [1,16; 3,58] ОШ <sub>(2-3)</sub> : 1,040 [0,43; 2,51]					

Примечание: p – критерий значимости при сравнении частоты носительства генотипов среди аллергической и неаллергической БА с показателями группы контроля; \* – значимые различия с контролем.

При сравнительном анализе установлено, что в группе больных аллергической БА частота носительства генотипа G/G была в 1,7 раз выше по сравнению с контрольной группой и составила у больных аллергической БА – 36,4%, в контроле – 21,9% ( $p = 0,031$ ). Частота носительства генотипов G/G и A/A + A/G полиморфизма rs231775 гена CTLA4 в группе больных БА составила 36,4% и 63,6%, а в группе контроля – 21,9% и 78,1% соответственно. Таким образом, риск развития аллергической БА среди жителей г. Красноярска оказался связан с носительством генотипа G/G (ОШ = 2,036; 95% ДИ = 1,16-3,58;  $p_{1,3} = 0,012$ ) полиморфизма rs231775 гена CTLA4.

Статистически значимые различия в распределении частот генотипов между группами больных неаллергической БА и контрольной группой по полиморфному локусу rs231775 гена CTLA4 не выявлены (табл. 2). Частота редкого гомозиготного генотипа G/G в группе больных неаллергической БА (22,6%) была выше, чем у лиц контрольной группы (21,9%), но различия не достигали статистического уровня значимости ( $p = 0,585$ ) (табл. 2).

Результаты нашего исследования, свидетельствующие о более высокой частоте носительства генотипа G/G гена CTLA4 среди больных аллергической БА по сравнению с популяционным контролем, согласуются с данными ряда зарубежных исследований [13, 14]. Так, W. Nie et al. [13] подтвердили значение полиморфизма +49A/G гена CTLA4 для риска развития БА. В исследовании K.Y. Oh. et al. [14] среди корейского населения также было показано влияние полиморфизма +49A/G гена CTLA4 на выработку IgE и на предрасположенность к развитию БА.

#### Заключение

Таким образом, при изучении частоты носительства полиморфизма rs231775 гена CTLA4 выявлено повышение частоты генотипа G/G в группе больных аллергической БА. Учитывая полученные результаты, можно сделать вывод, что носительство генотипа G/G (ОШ = 2,036; 95% ДИ = 1,16-3,58;  $p_{1,3} = 0,012$ ) повышает риск развития аллергической БА.

#### Литература

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011г.) / Под ред. А. С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2012. – 108 с.
2. Мерков А. М., Поляков Л. Е. Санитарная статистика (пособие для врачей). – 1974. – С. 82-92.
3. Ненашева Н.М. Бронхиальная астма: карманное руководство для практических врачей / Под ред. Н.М. Ненашева. – М.: Издательский холдинг «Атмосфера», 2011. – С. 8-17.
4. Никитин Ю.П., Рымар О.Д., Максимов В.Н., Симонова Г.И., Занкина М.А., Мустафина С.В., Щербакова Л.В., Чернова Н.Н., Воевода М.И. Полиморфизм A 49 G гена цитотоксического Т-лимфоцит – связанного иммуноглобулина 4 (CTLA 4), связь с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы в популяции Новосибирска // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2008. – № 4. – С. 41-45.

5. Смит К., Калко С., Кантор Ч. Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК // Анализ генома / Под ред. К. Дейвиса, пер. с англ. – М.: Мир. 1990. – С. 58-94.

6. Фрейдин М. Б., Огородова Л. М., Цой А. Н., Бердникова Н. Г. Генетика бронхиальной астмы // Генетика бронхолегочных заболеваний / Под ред. В.П. Пузырев, Л.М. Огородова. – М.: Издательский холдинг «Атмосфера». – 2010. – С. 78-104.

7. Berce V., Potocnik U. Functional polymorphism in CTLA4 gene influences the response to therapy with inhaled corticosteroids in Slovenian children with atopic asthma // Biomarkers. – 2010. – Vol. 15, № 2. – P. 158-166.

8. Domanski L., Bobrek-Lesiakowska K., Kloda K., Pawlik A., Safranow K., Wisniewska M., Romanowski M., Ciechanowski K. The impact of rs231775 (+49AG) CTLA4 gene polymorphism on transplanted kidney function // Ann. Transplant. – 2012. – Vol. 17, № 3. – P. 29-35.

9. Howard T.D., Postma D.S., Hawkins G.A., Koppelman G.H., Zheng S.L., Wysong A.K., Xu J., Meyers D.A., Bleecker E.R. Fine mapping of an IgE-controlling gene on chromosome 2q: Analysis of CTLA4 and CD28 // J. Allergy Clin. Immunol. – 2002. – Vol. 110, №5. – P. 743-751.

10. Lai C.K.W., Beasley R., Crane J., Foliaki S., Shah J, Weiland S., the ISAAC Phase Three Study Group. International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three Study Group // Thorax. – 2009. – Vol. 64, № 6. – P. 476-483.

11. Lee S.Y., Lee Y.H., Shin C., Shim J.J., Kang K.H., Yoo S.H., In K.H. Association of asthma severity and bronchial hyperresponsiveness with a polymorphism in the cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 gene // Chest. – 2002. – Vol. 122, № 1. – P. 171-176.

12. Liu Y., Liang W.B., Gao L.B., Pan X.M., Chen T.Y., Wang Y.Y., Xue H., Zhang L.S., Zhang L. CTLA4 and CD86 gene polymorphisms and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease // Hum. Immunol. – 2010. – Vol. 71, № 11. – P. 1141-1146.

13. Nie W., Chen J., Xiu O. Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Antigen 4 Polymorphisms and Asthma Risk: A Meta-Analysis // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, №7. – P.e42062

14. Oh K.Y., Kang M.J., Choi W.A., Kwon J.W., Kim B.J., Yu J., Hong S.J. Association Between Serum IgE Levels and the CTLA4 +49A/G and FCER1B -654C/T Polymorphisms in Korean Children With Asthma // Allergy Asthma Immunol. Res. – 2010. – Vol. 2, № 2. – P.127-133.

15. Wang C., Jiang T., Wei L., Li F., Sun X., Fan D., Liu J., Zhang X., Xu D., Chen Z., Li Z., Fu X., Ji-Cheng Li. Association of CTLA4 Gene Polymorphisms with Susceptibility and Pathology Correlation to Pulmonary Tuberculosis in Southern Han Chinese // Int. J. Biol. Sci. – 2012. – Vol. 8, № 7. – P. 945-952.

#### References

1. Global strategy for the treatment and prevention of asthma (revision 2011) / Ed. A.S. Belevskiy. – М.: Russian Respiratory Society, 2012. – 108 p.

2. Merkov A.M., Polyakov L.E. Sanitary statistics (the Guide for Physicians). — 1974. — P. 82-92.

3. Nenasheva N.M. Bronchial Asthma: Pocket Guide for practitioners / Ed. N.M. Nenasheva. — M.: Publishing Holding "Atmosphere", 2011. — P. 8-17.

4. Nikitin Yu.P., Rymar O.D., Maksimov V.N., Simonova G.I., Zankina M.A., Mustafina S.V., Shcherbakova L.V., Chernova N.N., Voevoda M.I. A 49 G polymorphism of the gene cytotoxic T lymphocyte-associated immunoglobulin 4 (CTLA 4), due to autoimmune thyroid disease in the population of Novosibirsk // *Clinical and Experimental Thyroidology*. — 2008. — № 4. — P. 41-45.

5. Smith K., Kalko C., Cantor Ch. Pulse-electrophoresis and methods of work with large DNA molecules // *Genome Analysis* / Ed. K. Davis, transl. from English. — M.: Mir. 1990. — P. 58-94.

6. Freidin M.B., Ogorodova L.M., Tsoi A.N., Berdnikova N.G. Genetics of bronchial asthma // *Genetics of bronchopulmonary diseases* / ed. V.P. Puzyrev, L.M. Ogorodova. — M.: Publishing Holding «Atmosphere». — 2010. — P. 78-104.

7. Berce V., Potocnik U. Functional polymorphism in CTLA4 gene influences the response to therapy with inhaled corticosteroids in Slovenian children with atopic asthma // *Biomarkers*. — 2010. — Vol. 15, № 2. — P. 158-166.

8. Domanski L., Bobrek-Lesiakowska K., Kloda K., Pawlik A., Safranow K., Wisniewska M., Romanowski M., Ciechanowski K. The impact of rs231775 (+49AG) CTLA4 gene polymorphism on transplanted kidney function // *Ann. Transplant.* — 2012. — Vol. 17, № 3. — P. 29-35.

9. Howard T.D., Postma D.S., Hawkins G.A., Koppelman G.H., Zheng S.L., Wysong A.K., Xu J., Meyers D.A., Bleeker E.R. Fine mapping of an IgE-controlling gene on chromosome 2q: Analysis of CTLA4 and CD28 // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2002. — Vol. 110, № 5. — P. 743-751.

10. Lai C.K.W., Beasley R., Crane J., Foliaki S., Shah J, Weiland S., the ISAAC Phase Three Study Group. International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three Study Group // *Thorax*. — 2009. — Vol. 64, № 6. — P. 476-483.

11. Lee S.Y., Lee Y.H., Shin C., Shim J.J., Kang K.H., Yoo S.H., In K.H. Association of asthma severity and bronchial hyperresponsiveness with a polymorphism in the cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 gene // *Chest*. — 2002. — Vol. 122, № 1. — P. 171-176.

12. Liu Y., Liang W.B., Gao L.B., Pan X.M., Chen T.Y., Wang Y.Y., Xue H., Zhang L.S., Zhang L. CTLA4 and CD86 gene polymorphisms and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease // *Hum. Immunol.* — 2010. — Vol. 71, № 11. — P. 1141-1146.

13. Nie W., Chen J., Xiu O. Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Antigen 4 Polymorphisms and Asthma Risk: A Meta-Analysis // *PLoS One*. — 2012. — Vol. 7, № 7. — P. e42062

14. Oh K.Y., Kang M.J., Choi W.A., Kwon J.W., Kim B.J., Yu J., Hong S.J. Association Between Serum IgE Levels and the CTLA4 +49A/G and FCER1B -654C/T Polymorphisms in Korean Children With Asthma // *Allergy Asthma Immunol. Res.* — 2010. — Vol. 2, № 2. — P. 127-133.

15. Wang C., Jiang T., Wei L., Li F., Sun X., Fan D., Liu J., Zhang X., Xu D., Chen Z., Li Z., Fu X., Ji-Cheng Li. Association of CTLA4 Gene Polymorphisms with Susceptibility and Pathology Correlation to Pulmonary Tuberculosis in Southern Han Chinese // *Int. J. Biol. Sci.* — 2012. — Vol. 8, № 7. — P. 945-952.

### Сведения об авторах

*Черкашина Ирина Ивановна* — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней № 1, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2642980; e-mail: cherkashina@list.ru.

*Разводовская Анастасия Владимировна* — врач-терапевт, КГБУЗ Красноярская городская поликлиника № 6.

Адрес: 660019, г. Красноярск, ул. Волжская г. 19; тел. 8(391)2676365; e-mail: asenochek@bk.ru.

*Никулина Светлана Юрьевна* — доктор медицинских наук, профессор, проректор по учебной работе, заведующая кафедрой внутренних болезней № 1, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2200914; e-mail: nikulina@mail.ru.

*Шестовицкий Владимир Андреевич* — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии ИПО, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2642516; e-mail: chestovitzkij@yandex.ru.

*Воевода Михаил Иванович* — член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБНУ НИИ терапии и профилактической медицины.

Адрес: 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, г. 175/1; тел. 8(383) 2642516; e-mail: Mvoevola@ya.ru.

*Максимов Николай Николаевич* — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБНУ НИИ терапии и профилактической медицины.

Адрес: 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, г. 175/1; тел. 8(383) 2642516; e-mail: medik11@mail.ru.

*Аверьянов Анатолий Борисович* — клинический ординатор кафедры внутренних болезней № 1, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2200914; e-mail: Averyanov\_a007@mail.ru.

### Authors

*Cherkashina Irina Ivanovna* — Dr.Med.Sc., Professor of Department of Internal Diseases №1, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F.Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 1, Partizan Zheleznyak Str. Krasnoyarsk, Russia, 660022; Phone: 8(391) 2200914; e-mail: cherkashina@list.ru.

*Razvodovskaya Anastasiya Vladimirovna* — Therapists, Krasnoyarsk City Polyclinic № 6. Address: 191, Volzhskaya Str., Krasnoyarsk, Russia, 660019; Phone: 8(391) 2200914; e-mail: asenochek@bk.ru.

*Nikulina Svetlana Yurievna* — Dr.Med.Sc., Professor, Head of Department of Internal Diseases №1, Vice Rector for Academic Affairs, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F.Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russia, 660022; Phone: 8(391) 2200914; e-mail: nikulina@mail.ru.

*Shestovitsky Vladimir Andreevich* — Dr.Med.Sc., Professor of the Department of Therapy PGE, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F.Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation».

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russia, 660022; Phone: 8(391) 2200914; e-mail: chestovitzkij@yandex.ru.

*Voevoda Michail Ivanovich* - Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr.Med.Sc., Professor, Director of the Federal State Budgetary Institution "Institute of Internal Medicine" of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Science.

Address: 175/1, Boris Bogatkov Str., Novosibirsk, Russia, 630089; Phone: 8(383) 2642516; e-mail: Mvoevola@ya.ru.

*Maksimov Vladimir Nikolaevich* — Dr.Med.Sc., Senior Researcher of Inner Diseases Research Institute of Russian Academy of Medical Sciences. Address: 175/1, Boris Bogatkov Str., Novosibirsk, Russia, 630089; Phone: 8(383) 2642516; e-mail: medik11@mail.ru.

*Averyanov Anatoliy Borisovich* — Ordinator of Department of Internal Diseases №1, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F.Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russia, 660022; Phone: 8(391) 2200914; e-mail: averyanov\_a007@mail.ru.