<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-92-98>
УДК 575.174.015.3:616.248](571.14)

Поиск ассоциаций полиморфных вариантов гена кислой хитиназы человека с бронхиальной астмой у детей г. Новосибирска

С.И. Макарова¹, Д.В. Митрофанов¹, А.Б. Шиндяпина¹, Е.Г. Комова³,
В.В. Зеленская², Т.В. Карцева², Е.Г. Кондюрина², В.А. Вавилин¹

¹ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Институт молекулярной биологии и биофизики,
630117, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации,
630091, Российская Федерация, Новосибирск, Красный пр., 52

³ АО «Вектор-Бест»,
630117, Российская Федерация, Новосибирск, а/я 492

Аннотация

Высокая распространенность бронхиальной астмы (БА) среди населения (около 300 млн чел. во всем мире) делает актуальным поиск кандидатных генов заболевания. Кислая хитиназа человека (CHIA (AMCase)), кодируемая геном *CHIA*, участвует в деградации хитина, компонента клеточных стенок грибов и экзоскелета членистоногих, присутствие которых в пище или домашней пыли является провоцирующим фактором развития БА. Функционально значимые мутации в гене *CHIA* могут, по-видимому, усиливать риск подверженности БА.

Цель исследования: оценка ассоциации однонуклеотидных замен (SNP) rs12033184 и rs3806448 в гене *CHIA* с БА у детей г. Новосибирска.

Материал и методы. Исследование было организовано как «случай – контроль». В работе были использованы 537 образцов крови. SNP определяли методом ПЦР с детекцией в реальном времени. Ассоциацию полиморфных вариантов с заболеванием оценивали по отношению шансов (odds ratio – OR).

Результаты. Не обнаружено ассоциации rs12033184 и rs3806448 с БА. Эти результаты приводят к выводу, что роль гена кислой хитиназы в развитии БА в популяции жителей г. Новосибирска менее существенна, чем в индийской популяции, где ранее была показана ее связь с заболеванием.

Ключевые слова:	ген кислой хитиназы человека, бронхиальная астма, rs12033184, rs3806448.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	работа выполнена в рамках бюджетного проекта АААА-А18-118012490236-3 с использованием оборудования ЦКП «Протеомный анализ», реестровый № 201716.
Для цитирования:	Макарова С.И., Митрофанов Д.В., Шиндяпина А.Б., Комова Е.Г., Зеленская В.В., Карцева Т.В., Кондюрина Е.Г., Вавилин В.А. Поиск ассоциаций полиморфных вариантов гена кислой хитиназы человека с бронхиальной астмой у детей г. Новосибирска. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2021;36(4):92–98. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-92-98 .

Search for associations between polymorphic variants of human acid chitinase gene and bronchial asthma in children of Novosibirsk

Svetlana I. Makarova¹, Dmitry V. Mitrofanov¹, Alexandra B. Shintyapina¹,
Elena G. Komova³, Vera V. Zelenskaya², Tatyana V. Kartseva²,
Elena G. Kondyurina², Valentin A. Vavilin¹

¹ Institute of Molecular Biology and Biophysics of Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine,
2, Timakov str., Novosibirsk, 630117, Russian Federation

² Novosibirsk State Medical University,
52, Krasny pr., Novosibirsk, 630091, Russian Federation

³ JSC Vector-Best,
mailbox 492, Novosibirsk, 630117, Russian Federation

Abstract

High prevalence of bronchial asthma among the population (about 300 million people all over the world) provides rationale for the search for candidate genes of disease. Human acidic chitinase (CHIA (AMCase)), encoded by the *CHIA* gene, is involved in the degradation of chitin, a component of the fungal cell wall and arthropod exoskeleton, which, if present in food or house dust, is a provoking factor for the bronchial asthma (BA) development. Functionally significant mutations in the *CHIA* gene may apparently increase the risk of susceptibility to BA.

Aim. The aim of the study was to assess the associations of single nucleotide polymorphisms (SNPs) rs12033184 and rs3806448 in the *CHIA* gene with bronchial asthma in children in Novosibirsk.

Material and Methods. The study was organized as case-control. A total of 537 blood samples were used. SNPs were determined by real-time PCR. The associations of polymorphic variants with the disease were assessed by the odds ratio.

Results. No associations of rs12033184 and rs3806448 with BA were found.

Conclusion. The role of acidic chitinase gene in the development of BA in residents of Novosibirsk was found to be less significant than in the Indian population where it was previously shown to be associated with the disease.

Keywords:	gene of human acidic mammalian chitinase, bronchial asthma, rs12033184, rs3806448.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the work was carried out within the framework of the AAAA-A18-118012490236-3 budget project using the equipment of the Proteomic Analysis Center for Collective Use, registry number 201716.
For citation:	Makarova S.I., Mitrofanov D.V., Shintyapina A.B., Komova E.G., Zelenskaya V.V., Kartseva T.V., Kondyurina E.G., Vavilin V.A. Search for associations between polymorphic variants of human acid chitinase gene and bronchial asthma in children of Novosibirsk. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2021;36(4):92–98. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-92-98 .

Введение

Бронхиальная астма (БА) – это хроническое воспалительное заболевание легких, характеризующееся воспалением дыхательных путей, обструкцией и ремоделированием. Воздействие аллергенов приводит к адаптивным и врожденным иммунным реакциям и усилению провоспалительных и профибротических факторов. В результате происходит реконструкция дыхательных путей. Тем не менее механизмы, лежащие в основе воспалительных и структурных изменений при астме, до сих пор до конца неясны [1].

Поиск кандидатных генов для различных заболеваний продолжается по сей день. Ген кислой хитиназы (*CHIA*)

привлекает внимание в качестве кандидатного гена для БА по нескольким причинам: во-первых, он располагается на первой хромосоме в районе 1p13.2, который ассоциирован с астмой в полногеномных исследованиях (Genome-wide Association Studies – GWAS) [2, 3]. Во-вторых, этот ген кодирует белок, деградирующий хитин, содержащийся в клеточных стенках большинства грибов и насекомых (в частности клещей), которые часто являются провоцирующими агентами для развития астмы [4, 5]. Кроме того, этот белок играет роль в иммунном ответе Т-хелперных клеток 2-го типа (Th2), способствует ответу на IL-13 и воспалению в ответ на IL-13, стимулирует выработку хемокинов эпителиальными клетками легких,

защищает эпителиальные клетки легких от апоптоза и способствует фосфорилированию AKT1 [5]. Ген *CHIA* полиморфен [6].

В некоторых работах [7–9] показана ассоциация полиморфизмов *CHIA* с предрасположенностью к БА, тогда как в работе [10] не выявлено ассоциаций полиморфных вариантов этого гена с заболеванием астмой. В российских популяциях ген *CHIA* не изучен ни в отношении распространения полиморфных вариантов, ни в отношении их связи с БА. Необходимость таких исследований обусловлена значительной генетической дифференциацией популяций по генам, ассоциированным с различными заболеваниями [11, 12]. Мы оценили два варианта этого гена: rs12033184 (C/A) и rs3806448 (G/A), которые находятся в промоторной области гена и для которых показано, что rs12033184 снижает транскрипцию гена, а rs3806448 не влияет на нее [7].

Материал и методы

В работе использовались 537 образцов цельной крови от двух групп населения г. Новосибирска. Группу I составили больные atopической БА, установленной в рамках исследования по протоколу Международного исследования астмы и аллергии у детей (International Study of Asthma and Allergy in Childhood – ISAAC) ($n = 92$, возраст от 7 до 14 лет, средний возраст – 10,2 года, 64,8% мальчиков и 35,2% девочек). Дети были отобраны в ходе эпидемиологического исследования, проведенного по программе ISAAC, в результате которого были выявлены школьники с врачом-установленным диагнозом БА. Диагноз был подтвержден в соответствии с критериями, обозначенными в международных и российских согласи-

тельных документах; факторы риска изучены на основании опросника 2-й фазы программы ISAAC. Всем детям было проведено исследование функции внешнего дыхания, в том числе с выполнением провокационных (физическая нагрузка) и бронходилатационных тестов, аллергологическое обследование методом прик-тестирования со стандартным набором аллергенов. У всех детей выявлено персистирующее течение БА: у 66 детей – легкой и у 26 – среднетяжелой степени.

Группа II – популяционная выборка жителей г. Новосибирска, предоставленная АО «Вектор-Бест» ($n = 445$).

Информированное согласие на исследование детей подписывали их родители.

Выделение ДНК осуществлялось при помощи набора «РеалБест экстракция 100» (АО «Вектор-Бест», Новосибирск) согласно рекомендациям производителя. Предварительно размороженная кровь обрабатывалась гемолитическим реагентом «РеалБестГемолитик» той же фирмы.

Оценка полиморфных вариантов гена *CHIA* проводилась ПЦР с детекцией в реальном времени с использованием «БиоМастер HS-qPCR SYBR Blue(2x)» компании «Биолабмикс». Условия проведения реакции для rs12033184: первичная денатурация и активация Taq-полимеразы при 95 °C 3 мин; затем 44 цикла (95 °C – 10 с, 59 °C – 30 с). Для rs3806448: 95 °C – 3 мин; затем последующие 44 цикла (95 °C – 10 с, 61 °C – 30 с). Праймеры для аллель-специфичной ПЦР в реальном времени подбирали с использованием программы PrimerBlast. Для каждого полиморфного варианта предложено по три праймера (два прямых и один обратный), таблица 1.

Таблица 1. Праймеры для аллель-специфичной ПЦР

Table 1. Primers for allele-specific Real-Time PCR

Варианты Variants	Название Primer title	Последовательность праймера Primer sequence	Tm, °C
rs12033184 (A/C)	CHIA-184FC	5'- TCATAAAGACATCATGGTTGATGC	60,3
	CHIA-184FA	5'- TCATAAAGACATCATGGTTGACGA	60,3
	CHIA-184R	5'- AACAACTTAAGTCCAGTGTCGG	60,1
rs3806448 (G/A)	CHIA-448FG	5'- GATACTGCGTAGTTAAGATCAACG	62,0
	CHIA-448FA	5'- GATACTGCGTAGTTAAGATCACCA	62,0
	CHIA-448R	5'- TTGATCCTGCTTGGATAAGACCAT	62,0

На рисунках 1, 2 показан метод оценки генотипа пациента. В зависимости от генотипа различалось пороговое число циклов: если в геноме пациента присутствуют оба аллеля rs12033184 – А и С, то пороговое значение было примерно 25 циклов. Если генотип гомозиготный, то наблюдаются два пороговых значения цикла: 25 – для комплементарного данному аллелю праймера и 32 – для отсутствующего rs12033184 А или 36 – для rs12033184 С (см. рис. 1). Для гетерозиготного генотипа rs3806448 пороговое значение также составляло 25 циклов. В случае гомозиготного генотипа наблюдается два пороговых значения цикла: 25 – для комплементарного аллелю праймера и 29 – для отсутствующего rs3806448G или 33 для rs3806448A (см. рис. 2).

Статистическая обработка результатов проводилась в программе Epi_Info6. На этапе планирования были рассчитаны величины выборок, достаточных для получения достоверных величин отношения шансов (odds ratio – OR) при статистической значимости 0,05 и мощности 80% при известных частотах встречаемости мутации. Для OR = 2 достаточной является численность 360 в контрольной группе и 90 – в группе пациентов при организации исследования «случай – контроль» при частоте встречаемости SNP в контрольной группе 44–47%, которая и сообщается для европеоидов [13, 14]. Таким образом, размер наших выборок был достаточным для того, чтобы заметить ассоциации полиморфных вариантов гена кислой хитиназы человека с БА.

Рис. 1. Генотипирование rs12033181
Fig. 1. Genotyping of rs12033181

Рис. 2. Генотипирование rs3806448
Fig. 2. Genotyping of rs3806448

Результаты

Мы оценили частоты встречаемости в гене *CHIA* (rs3806448(G→A) и rs12033184 (C→A)) в 445 образцах крови жителей г. Новосибирска (популяционный контроль) и в 91 образце крови детей с признаками астмы, выявленной по опроснику ISAAC. Частоты встречаемости полиморфных вариантов составили для rs3806448 G – 0,5272; A – 0,4728 – для популяционного контроля и G – 0,5055; A – 0,4945 – для детей с признаками астмы. Соответственно для rs12033184 G – 0,5528; A – 0,4472 – для популяционного контроля и G – 0,5281; A – 0,4719 – для детей с признаками астмы. Частоты встречаемости этих вариантов соответствуют данным по другим выборкам европеоидов [13, 14]. Расчеты величин отношения шансов показали отсутствие ассоциации исследованных полиморфных вариантов с заболеванием (OR = 0,92 для rs3806448 G; OR = 0,91 для rs12033184), таблица 2.

Таблица 2. Ассоциация полиморфных вариантов гена *CHIA* с бронхиальной астмой

Table 2. Associations between polymorphic variants of the *CHIA* gene and bronchial asthma

Показатель	Популяционный контроль Population control	БА Asthma	OR (95% ДИ)	p
<i>CHIA</i> rs3806448				
GG	116	23	–	–
AG	233	46	–	–
AA	92	22	–	–
G	465	92	0,92 (0,66–1,28)	0,5933
A	417	90	1,09 (0,78–1,52)	0,5933
<i>CHIA</i> rs12033184				
CC	133	23	–	–
AC	226	48	–	–
AA	86	18	1,1 (0,79–1,54)	0,5452
C	492	94	0,91 (0,65–1,27)	0,5452
A	398	84	–	–

Обсуждение

Для защиты от хитинсодержащих патогенов у человека экспрессируются хитиназы (*CHIT1* и *CHIA*) и хитиназоподобные белки, включая *CHI3L1* (хитиназа 3-like 1), *CHI3L2* (хитиназа 3-like 2), *OVGP1* (специфичный для яйцевода гликопротеин) и *CHID1* (стабилизин-1 – взаимодействующий хитиназоподобный белок). Хитин поступает в дыхательные пути с частичками пылевых клещей и других организмов. В стенке дыхательных путей эти частицы инициируют врожденный иммунный ответ, стимулируя, в том числе, выработку цитокинов, хитиназ (*CHIT1* и *CHIA* и *CHI3L1*) в макрофагах, нейтрофилах и эозинофилах.

Литература

- Grayson M.H., Feldman S., Prince B.T., Patel P.J., Matsui E.C., Apter A.J. Advances in asthma in 2017: Mechanisms, biologics, and genetics. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018;142(5):1423–1436. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.08.033.
- García-Sánchez A., Isidoro-García M., García-Solaesa V., Sanz C., Hernández-Hernández L., Padrón-Morales J. et al. Genome-wide

Хитиназы, продуцируемые в стенке дыхательных путей, расщепляют хитины (полимеры) на фрагменты, или хитины связываются с хитиназоподобными белками, такими как *CHI3L2*, которые изменяют биологические эффекты фрагментов хитина на иммунный ответ [15, 16]. Они также индуцируют Th2-доминантные иммунные ответы, которые связаны с аллергическим воспалением, включая повышенную выработку провоспалительных цитокинов, сывороточного IgE и выраженную эозинофилию ткани. Эти цитокины и профибротические факторы, в свою очередь, управляют воспалением и ремоделированием в стенках бронхов [17]. Несмотря на столь многообещающие свойства хитиназ и хитиназоподобных белков для изучения их в качестве кандидатных генов для БА, работ по исследованию ассоциации полиморфных вариантов *CHIA* с астмой немного, хотя интерес к этим белкам наблюдается с начала 2000-х гг. В настоящее время известно множество полиморфных вариантов гена *CHIA* [6].

В нескольких работах показана ассоциация вариантов этих генов с астмой в индийской [7] и китайской [8] популяциях при значительно меньших выборках, чем в нашем исследовании. Противоречивые результаты получены в европеоидных выборках [9, 10]. Ассоциация с БА именно тех вариантов, что мы исследовали в своей работе, наблюдалась в работах [7, 10]. Указанные различия могут объясняться, по-видимому, как этническими особенностями изученных выборок, так и средовыми различиями и гетерогенностью факторов риска БА в нашем и цитируемых исследованиях. В пользу наличия связи между функциональной активностью хитиназ и астмой говорят результаты работы [18], в которой исследовано влияние на госпитализацию с приступами астмы пациентов с разными генотипами хитиназ и разным уровнем пыли от плесневых грибов в их домах.

Показано, что роль полиморфных вариантов хитиназ способна меняться в зависимости от экспозиции плесневыми грибами. Поскольку в нашей работе и в работах [7, 10, 18] выборки составлены из европеоидов, и мы не видим значимых различий в частотах изученных SNP между этими выборками, этнические особенности не имели существенного значения. Наши результаты имеют определенные ограничения, так как в анализ вошли дети только с легкой и среднетяжелой персистирующей БА, что не исключает возможной связи полиморфных вариантов гена кислой хитиназы человека с тяжелой формой патологии и может быть предметом дальнейших исследований, в том числе с учетом характера и степени сенсibilизации к определенным аллергенам, в частности к клещам-дерматофагоидам. В то же время эти результаты отражают, по-видимому, тот факт, что в условиях больших городов, к числу которых относится и г. Новосибирск, относительно большой вклад в развитие БА вносят присущие им антропогенные загрязнители, что подтверждается высокими показателями ассоциаций с этим заболеванием полиморфных вариантов генов метаболизма ксенобиотиков [19, 20].

- association studies (GWAS) and their importance in asthma. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. 2015;43(6):601–608. DOI: 10.1016/j.al-ler.2014.07.004.
- Ober C. Asthma genetics in the Post-GWAS Era. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016;13(1):S85–S90. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201507-459MG.
 - Masaki K., Fukunaga K., Matsusaka M., Kabata H., Tanosaki T., Mochimaru T. et al. Characteristics of severe asthma with fungal sensitization. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2017;119(3):253–257. DOI: 10.1016/j.anai.2017.07.008.

- Agache I., Lau S., Akdis C.A., Smolinska S., Bonini M., Cavkaytar O.J. et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. *Allergy*. 2019;74(5):855–873. DOI: 10.1111/all.13749.
- dbSNP. CHIA. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=CHIA>
- Chatterjee R., Batra J., Das S., Sharma S.K., Ghosh B. Genetic association of acidic mammalian chitinase with atopic asthma and serum total IgE levels. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008;122 (1):202–208. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.04.030.
- Zhu Y., Yan X., Zhai C., Yang L., Li M. Association between risk of asthma and gene polymorphisms in *CHI3L1* and *CHIA*: A systematic meta-analysis. *BMC Pulm. Med.* 2017;17(1):193. DOI: 10.1186/s12890-017-0515-2.
- Bierbaum S., Nickel R., Koch A., Lau S., Deichmann K.A., Wahn U. et al. Polymorphisms and haplotypes of acid mammalian chitinase are associated with bronchial asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005;172(12):1505–1509. DOI: 10.1164/rccm.200506-890OC.
- Wu A.C., Lasky-Su J., Rogers C.A., Klanderman B.J., Litonjua A. Polymorphisms of chitinases are not associated with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010;125(3):754–757. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.12.995.
- Пузырев В.П., Кучер А.Н. Эволюционно-онтогенетические аспекты патогенетики хронических болезней человека. *Генетика*. 2011;47(12):1573–1585.
- Степанов В.А. Геномы, популяции, болезни: этническая геномика и персонализированная медицина. *Acta Naturae*. 2010;2(4):18–34.
- dbSNP. rs3806448. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs3806448#frequency_tab
- dbSNP. rs12033184. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs12033184#frequency_tab
- Tjoelker L.W., Gosting L., Frey S., Hunter C.L., Trong H.L., Steiner B. et al. Structural and functional definition of the human chitinase chitin-binding domain. *J. Biol. Chem.* 2000;275(1):514–520. DOI: 10.1074/jbc.275.1.514.
- Ober C., Chupp G.L. The chitinase and chitinase-like proteins: A review of genetic and functional studies in asthma and immune-mediated diseases. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2009;9(5):401–408. DOI: 10.1097/ACI.0b013e3283306533.
- Van Eijk M., van Roemen C.P., Renkema G.H., Bussink A.P., Andrews L., Blommaert E.F. et al. Characterization of human phagocyte-derived chitotriosidase, a component of innate immunity. *Int. Immunol.* 2005;17(11):1505–1512. DOI: 10.1093/intimm/dxh328.
- Wu A.C., Lasky-Su J., Rogers C.A., Klanderman B.J., Litonjua A. Fungal exposure modulates the effect of polymorphisms of chitinases on emergency department visits and hospitalizations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010;182(7):884–889. DOI: 10.1164/rccm.201003-0322OC.
- Вавилин В.А., Макарова С.И., Ляхович В.В., Гавалов С.М. Ассоциация полиморфных генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с предрасположенностью к бронхиальной астме у детей с наследственной отягощенностью и без таковой. *Генетика*. 2002;38(4):539–545.
- Карунас А.С., Юнусбаев Б.Б., Федорова Ю.Ю., Гималова Г.Ф., Рамзанова Н.Н., Гурьева Л.Л. и др. Полногеномный анализ ассоциации бронхиальной астмы в Волго-Уральском регионе России. *Молекулярная биология*. 2011;45(6):992–1003.

References

- Grayson M.H., Feldman S., Prince B.T., Patel P.J., Matsui E.C., Apter A.J. Advances in asthma in 2017: Mechanisms, biologics, and genetics. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018;142(5):1423–1436. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.08.033.
- García-Sánchez A., Isidoro-García M., García-Solaesa V., Sanz C., Hernández-Hernández L., Padrón-Morales J. et al. Genome-wide association studies (GWAS) and their importance in asthma. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. 2015;43(6):601–608. DOI: 10.1016/j.aller.2014.07.004.
- Ober C. Asthma genetics in the Post-GWAS Era. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016;13(1):S85–S90. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201507-459MG.
- Masaki K., Fukunaga K., Matsusaka M., Kabata H., Tanosaki T., Mochimaru T. et al. Characteristics of severe asthma with fungal sensitization. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2017;119(3):253–257. DOI: 10.1016/j.anai.2017.07.008.
- Agache I., Lau S., Akdis C.A., Smolinska S., Bonini M., Cavkaytar O.J. et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. *Allergy*. 2019;74(5):855–873. DOI: 10.1111/all.13749.
- dbSNP. CHIA. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=CHIA>
- Chatterjee R., Batra J., Das S., Sharma S.K., Ghosh B. Genetic association of acidic mammalian chitinase with atopic asthma and serum total IgE levels. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008;122 (1):202–208. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.04.030.
- Zhu Y., Yan X., Zhai C., Yang L., Li M. Association between risk of asthma and gene polymorphisms in *CHI3L1* and *CHIA*: A systematic meta-analysis. *BMC Pulm. Med.* 2017;17(1):193. DOI: 10.1186/s12890-017-0515-2.
- Bierbaum S., Nickel R., Koch A., Lau S., Deichmann K.A., Wahn U. et al. Polymorphisms and haplotypes of acid mammalian chitinase are associated with bronchial asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005;172(12):1505–1509. DOI: 10.1164/rccm.200506-890OC.
- Wu A.C., Lasky-Su J., Rogers C.A., Klanderman B.J., Litonjua A. Polymorphisms of chitinases are not associated with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010;125(3):754–757. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.12.995.
- Пузырев В.П., Кучер А.Н. Evolutionary ontogenetic aspects of pathogenetics of chronic human diseases. *Genetics*. 2011;47(12):1573–1585 (In Russ.).
- Stepanov V.A. Genomes, populations, diseases: Ethnic genomics and personalized medicine. *Acta Naturae*. 2010;2(4):18–34 (In Russ.).
- dbSNP. rs3806448. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs3806448#frequency_tab
- dbSNP. rs12033184. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs12033184#frequency_tab
- Tjoelker L.W., Gosting L., Frey S., Hunter C.L., Trong H.L., Steiner B. et al. Structural and functional definition of the human chitinase chitin-binding domain. *J. Biol. Chem.* 2000;275(1):514–520. DOI: 10.1074/jbc.275.1.514.
- Ober C., Chupp G.L. The chitinase and chitinase-like proteins: A review of genetic and functional studies in asthma and immune-mediated diseases. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2009;9(5):401–408. DOI: 10.1097/ACI.0b013e3283306533.
- Van Eijk M., van Roemen C.P., Renkema G.H., Bussink A.P., Andrews L., Blommaert E.F. et al. Characterization of human phagocyte-derived chitotriosidase, a component of innate immunity. *Int. Immunol.* 2005;17(11):1505–1512. DOI: 10.1093/intimm/dxh328.
- Wu A.C., Lasky-Su J., Rogers C.A., Klanderman B.J., Litonjua A. Fungal exposure modulates the effect of polymorphisms of chitinases on emergency department visits and hospitalizations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010;182(7):884–889. DOI: 10.1164/rccm.201003-0322OC.
- Vavilin V.A., Makarova S.I., Lyakhovich V.V., Gavalov S.M. Association of polymorphic genes of xenobiotic biotransformation enzymes with predisposition to bronchial asthma in children with and without hereditary burden. *Genetics*. 2002;38(4):539–545 (In Russ.).
- Karunas A.S., Yunusbayev B.B., Fedorova Yu.Yu., Himalova G.F., Ramzanova N.N., Guryeva L.L. et al. Genome-wide analysis of the association of bronchial asthma in the Volga-Ural region of Russia. *Molecular Biology*. 2011;45(6):992–1003 (In Russ.).

Информация о вкладе авторов

Макарова С.И., Шинтяпина А.Б. – концепция исследования, разработка его протокола.

Комова Е.Г. – формирование популяционной выборки жителей г. Новосибирска.

Кондюрина Е.Г., Зеленская В.В., Карцева Т.В. – планирование и организация исследования по программе ISAAC, формирование группы детей, больных бронхиальной астмой.

Information on author contributions

Makarova S.I. and Shintyapina A.B. – study concept and development of study protocol.

Komova E.G. – formation of population sample of Novosibirsk residents.

Kondyurina E.G., Zelenskaya V.V., and Kartseva T.V. – planning and organization of the study under the ISAAC program and formation of a group of children with BA.

Митрофанов Д.В. – дизайн праймеров, отработка условий ПЦР-анализа, генотипирование образцов.

Макарова С.И. – анализ и интерпретация полученных результатов, подготовка первой версии рукописи.

Вавилин В.А. – обсуждение и доработка исходного варианта рукописи в целом.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Mitrofanov D.V. – primer design, Adjusting PCR conditions, and genotyping of samples.

Makarova S.I. – analysis and interpretation of the results and preparation of the first version of the manuscript.

Vavilin V.A. – discussion and revision of the original version of the manuscript.

All authors have given their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and integrity.

Сведения об авторах

Макарова Светлана Ивановна, д-р биол. наук, доцент, старший научный сотрудник, лаборатория метаболизма лекарств и фармакокинетики, Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины. ORCID 0000-0001-9531-2717.

E-mail: makar@niimbb.ru.

Митрофанов Дмитрий Владиславович, младший научный сотрудник, лаборатория метаболизма лекарств и фармакокинетики, Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины. ORCID 0000-0002-9162-0584.

E-mail: mitro@ngs.ru.

Шинтыпина Александра Борисовна, канд. биол. наук, старший научный сотрудник, лаборатория метаболизма лекарств и фармакокинетики, Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины. ORCID 0000-0001-6253-6490.

E-mail: shintyapina@yandex.ru.

Комова Елена Георгиевна, канд. биол. наук, научный сотрудник, лаборатория ПЦР, АО «Вектор-Бест». ORCID 0000-0003-2886-513X.

E-mail: cytoch@yandex.ru.

Зеленская Вера Викторовна, д-р мед. наук, профессор кафедры педиатрии, факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-0344-9412.

E-mail: v.zelenskaya@mail.ru.

Карцева Татьяна Валерьевна, д-р мед. наук, профессор, декан педиатрического факультета, Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-7007-1996.

E-mail: kartseva-t@mail.ru.

Кондюрина Елена Геннадьевна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии, факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, проректор по последипломному образованию, Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-3250-3107.

E-mail: condur@ngs.ru.

Вавилин Валентин Андреевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, руководитель лаборатории метаболизма лекарств и фармакокинетики, и.о. директора Института молекулярной биологии и биофизики, Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины. ORCID 0000-0002-9769-6512.

E-mail: drugsmet@niimbb.ru.

Вавилин Валентин Андреевич, e-mail: drugsmet@niimbb.ru.

Information about the authors

Svetlana I. Makarova, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Senior Research Scientist, Laboratory of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, Institute of Molecular Biology and Biophysics of Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine. ORCID 0000-0001-9531-2717.

E-mail: makar@niimbb.ru.

Dmitry V. Mitrofanov, Junior Research Scientist, Laboratory of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, Institute of Molecular Biology and Biophysics of Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine. ORCID 0000-0002-9162-0584.

E-mail: mitro@ngs.ru.

Alexandra B. Shintyapina, Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Scientist, Laboratory of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, Institute of Molecular Biology and Biophysics of Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine. ORCID 0000-0001-6253-6490.

E-mail: shintyapina@yandex.ru.

Elena G. Komova, Cand. Sci. (Biol.), Research Scientist, PCR Laboratory, JSC Vector-Best. ORCID 0000-0003-2886-513X.

E-mail: cytoch@yandex.ru.

Vera V. Zelenskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pediatrics, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Medical Doctors, Novosibirsk State Medical University. ORCID 0000-0003-0344-9412.

E-mail: v.zelenskaya@mail.ru.

Tatyana V. Kartseva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Dean of the Faculty of Pediatrics, Novosibirsk State Medical University. ORCID 0000-0001-7007-1996.

E-mail: kartseva-t@mail.ru.

Elena G. Kondyurina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Pro-Rector for Postgraduate Education, Novosibirsk State Medical University. ORCID 0000-0003-3250-3107.

E-mail: condur@ngs.ru.

Valentin A. Vavilin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, acting Head of the Institute of Molecular Biology and Biophysics of Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine. ORCID 0000-0002-9769-6512.

E-mail: drugsmet@niimbb.ru.

Valentin A. Vavilin, e-mail: drugsmet@niimbb.ru.

Received May 31, 2021

Поступила 31.05.2021