



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EISSN 2181-2187

8 (94) 2026

Сопредседатели редакционной коллегии:

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:
М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
У.О. АБИДОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОМОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Д.Т. АШУРОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЪЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОЕВ
С.А. ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Б.Б. ХАСАНОВ
Д.А. ХАСАНОВА
Б.З. ХАМДАМОВ
Э.Б. ХАККУЛОВ
Г.С. ХОДЖИЕВА
Г.У. НУРОВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
С.Н. ГУСЕЙНОВА (Азербайджан)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ NEW DAY IN MEDICINE

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

8 (94)

2026

Август

www.bsmi.uz
https://newdaymedicine.com
E: ndmuz@mail.ru
Тел: +99890 8061882

УДК 616.248:575.174.015.3

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА NR3C1 ASN363SER С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ: ИССЛЕДОВАНИЕ «СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ»

¹Рахимов Мирголиб Мансурович <https://orcid.org/0009-0003-7147-1870>

E-mail: mirgolibrakhimov@mail.ru

²Рузибакиева Малика Руслановна <https://orcid.org/0000-0002-5982-9459>

E-mail: malika-ruz@hotmail.com

³Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич <https://orcid.org/0000-0002-9309-3933> E-mail: ziyadullayev@mail.ru

⁴Суяров Акрам Амиркулович <https://orcid.org/0000-0002-2909-9820>

E-mail: suyarovakram5@gmail.com

¹Медицинского центра «Сентрал Кардиосервис».

²Института иммунологии и геномики человека Академии наук Республики

³Самаркандского филиала Международного Университета Кимё в Ташкенте

⁴Института иммунологии и геномики человека АН РУз.

✓ Резюме

Цель исследования: оценить распределение генотипов и аллелей NR3C1 Asn363Ser у больных бронхиальной астмой в сравнении со здоровыми лицами контрольной группы, а также изучить возможную связь с тяжестью заболевания.

Материал и методы: В настоящее исследование «случай-контроль» были включены 56 больных с клинически установленным диагнозом бронхиальной астмы (III–IV степень терапии по классификации Глобальной инициативы по борьбе с бронхиальной астмой, GINA) и 97 неродственных здоровых лиц контрольной группы. Генотипирование полиморфизма NR3C1 Asn363Ser выполнялось на образцах периферической венозной крови. Сравнение частот генотипов и аллелей проводилось с использованием критерия хи-квадрат и, где это было уместно, точного критерия Фишера; рассчитывались отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ). В обеих группах оценивалось соответствие распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга (HWE).

Результаты: Распределение генотипов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга как у больных ($\chi^2=0,81$, $p=0,369$), так и в контрольной группе ($\chi^2=0,59$, $p=0,444$). Статистически значимых различий в распределении генотипов или аллелей между больными и контролем выявлено не было. Генотип Asn/Asn был выявлен у 78,57% больных против 85,57% в контроле (ОШ=0,62, 95% ДИ 0,26–1,45, $p=0,267$); генотип Asn/Ser - у 21,43% больных против 14,43% в контроле (ОШ=1,62, 95% ДИ 0,69–3,80, $p=0,267$). Генотип Ser/Ser не был выявлен ни в одной из групп. На уровне аллелей частота Ser-аллеля составила 10,71% у больных против 7,22% в контроле (ОШ=1,54, 95% ДИ 0,69–3,46, $p=0,290$). Поисковый анализ, стратифицированный по степени терапии, также не выявил значимого различия в частоте генотипа Asn/Ser между больными III и IV степени (23,1% против 20,0%; ОШ=1,20, 95% ДИ 0,33–4,31, $p=1,000$).

Заключение: статистически значимой ассоциации между полиморфизмом NR3C1 Asn363Ser и бронхиальной астмой, а также между данным полиморфизмом и тяжестью заболевания, в настоящей когорте выявлено не было. Данные результаты следует интерпретировать с учётом низкой частоты Ser-аллеля и связанной с этим ограниченной статистической мощности исследования; они не исключают наличия умеренного эффекта, который мог бы быть выявлен на большей выборке.

Ключевые слова: бронхиальная астма; NR3C1; глюкокортикоидный рецептор; Asn363Ser; N363S; rs6195; генетический полиморфизм

ASSOCIATION OF THE NR3C1 ASN363SER POLYMORPHISM WITH BRONCHIAL ASTHMA: A CASE-CONTROL STUDY

¹ Rakhimov Mirgolib Mansurovich <https://orcid.org/0009-0003-7147-1870>
E-mail: mirgolibrakhimov@mail.ru

² Malika Ruslanovna Ruzibakieva <https://orcid.org/0000-0002-5982-945X>
E-mail: malika-ruz@hotmail.com

³ Shukhrat Khudayberdiyevich Ziyadullaev <https://orcid.org/0000-0002-9309-3933>
E-mail: ziyadullayev@mail.ru

⁴ Akram Amirkulovich Suyarov <https://orcid.org/0000-0002-2909-9820>,
E-mail: suyarovakram5@gmail.com

¹ Central Cardioservice Medical Center.

² Institute of Immunology and Human Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan

³ Samarkand Branch of the Kimyo International University in Tashkent

⁴ Institute of Immunology and Human Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan

✓ Resume

Objective: To evaluate genotype and allele distribution of NR3C1 Asn363Ser in patients with bronchial asthma compared with healthy controls, and to explore a possible association with disease severity.

Methods: This case-control study included 56 patients with physician-diagnosed bronchial asthma (Global Initiative for Asthma treatment steps III–IV) and 97 unrelated healthy controls. Genotyping of the NR3C1 Asn363Ser polymorphism was performed on peripheral venous blood samples. Genotype and allele frequencies were compared using the chi-square test and Fisher's exact test where appropriate; odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI) were calculated. Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) was assessed in both groups.

Results: Genotype distributions conformed to HWE in both cases ($\chi^2=0.81$, $p=0.369$) and controls ($\chi^2=0.59$, $p=0.444$). No statistically significant differences in genotype or allele distribution were observed between patients and controls. The Asn/Asn genotype was present in 78.57% of cases versus 85.57% of controls (OR=0.62, 95% CI 0.26–1.45, $p=0.267$); the Asn/Ser genotype was present in 21.43% of cases versus 14.43% of controls (OR=1.62, 95% CI 0.69–3.80, $p=0.267$). The Ser/Ser genotype was not observed in either group. At the allele level, the Ser allele frequency was 10.71% in cases versus 7.22% in controls (OR=1.54, 95% CI 0.69–3.46, $p=0.290$). An exploratory analysis stratified by treatment step likewise showed no meaningful difference in Asn/Ser genotype frequency between step III and step IV patients (23.1% vs. 20.0%; OR=1.20, 95% CI 0.33–4.31, $p=1.000$).

Conclusion: No statistically significant association between the NR3C1 Asn363Ser polymorphism and bronchial asthma, or between this polymorphism and disease severity, was identified in this cohort. These findings should be interpreted in the context of the low frequency of the Ser allele and the resulting limited statistical power, and do not exclude a modest effect that a larger sample might detect.

Keywords: bronchial asthma; NR3C1; glucocorticoid receptor; Asn363Ser; N363S; rs6195; genetic polymorphism

БРОНХИАЛ АСТМАДА NR3C1 ASN363SER ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ АССОЦИАЦИЯСИ: «ХОЛИТ-НАЗОРАТ» ТАДҚИҚОТИ

¹ Раҳимов Мирғолиб Мансурович <https://orcid.org/0009-0003-7147-1870>
E-mail: mirgolibrakhimov@mail.ru

² Рузубакиева Малика Руслановна <https://orcid.org/0000-0002-5982-945X>
E-mail: malika-ruz@hotmail.com

³ Зиядуллаев Шухрат Худойбердиевич <https://orcid.org/0000-0002-9309-3933>
E-mail: ziyadullayev@mail.ru

⁴ Суяров Акрам Амиркулович <https://orcid.org/0000-0002-2909-9820>
E-mail: suyarovakram5@gmail.com

¹ Central Cardioservice Medical Center

² Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси Иммунология ва инсон геномикаси институти

³ Тошкент Кимё халқаро университети Самарқанд филиали

⁴ Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси Инсон иммунологияси ва геномикаси институти

✓ **Резюме**

Тадқиқот мақсади: бронхиал астма билан касалланган беморларда NR3C1 Asn363Ser полиморфизмининг генотиплари ва аллеллари тақсимланишини соғлом назорат гуруҳи шахслари билан солиштириш, шунингдек, мазкур полиморфизмнинг касаллик оғирлиги билан эҳтимолий боғлиқлигини ўрганиш.

Материал ва усуллар: Мазкур «case-control» тадқиқотида бронхиал астма таъхиси қўйилган 56 нафар бемор (Бронхиал астмага қарши глобал таъаббус - GINA таснифи бўйича III–IV босқич терапияси) ва 97 нафар соғлом назорат гуруҳи шахслари жалб қилинди. NR3C1 Asn363Ser полиморфизмини генотиплаш периферик веноз қон намуналари асосида амалга оширилди. Генотиплар ва аллеллар частоталари хи-квадрат мезони ҳамда тегишли ҳолларда Фишернинг аниқ мезони ёрдамида солиштирилди; 95% ишонч оралиғи (ИО) билан нисбий имкониятлар нисбати (ОШ) ҳисобланди. Ҳар икки гуруҳда генотиплар тақсимотиниң Харди–Вайнберг мувозанатида (HWE) мувофиқлиги баҳоланди.

Натижалар: Генотиплар тақсимооти беморлар гуруҳида ($\chi^2=0,81$, $p=0,369$) ҳам, назорат гуруҳида ($\chi^2=0,59$, $p=0,444$) ҳам Харди–Вайнберг мувозанатида мос келди. Беморлар ва назорат гуруҳи ўртасида генотиплар ёки аллеллар тақсимоотида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар аниқланмади. Asn/Asn генотипи беморларнинг 78,57%ида, назорат гуруҳининг 85,57%ида аниқланди (ОШ=0,62; 95% ИО 0,26–1,45; $p=0,267$); Asn/Ser генотипи эса мос равишда 21,43% ва 14,43% ҳолатларда қайд этилди (ОШ=1,62; 95% ИО 0,69–3,80; $p=0,267$). Ser/Ser генотипи ҳар икки гуруҳда ҳам аниқланмади. Аллеллар даражасида Ser-аллелининг частотаси беморларда 10,71%ни, назорат гуруҳида эса 7,22%ни ташкил этди (ОШ=1,54; 95% ИО 0,69–3,46; $p=0,290$). Терапия босқичи бўйича стратификация қилинган қидирув таҳлилида ҳам III ва IV босқичдаги беморлар ўртасида Asn/Ser генотипи частотасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ аниқланмади (23,1% га нисбатан 20,0%; ОШ=1,20; 95% ИО 0,33–4,31; $p=1,000$).

Хулоса: Мазкур когортада NR3C1 Asn363Ser полиморфизми билан бронхиал астма ўртасида, шунингдек, ушбу полиморфизм билан касаллик оғирлиги ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли ассоциация аниқланмади. Олинган натижалар Ser-аллелининг паст частотаси ва шу билан боғлиқ тадқиқотнинг статистик қуввати чекланганлигини ҳисобга олган ҳолда талқин қилиниши лозим; мазкур натижалар каттароқ танланмада аниқланиши мумкин бўлган ўртача даражадаги таъсир мавжудлигини истисно этмайди.

Калит сўзлар: бронхиал астма; NR3C1; глюкокортикоид рецептори; Asn363Ser; N363S; rs6195; генетик полиморфизм.

Актуальность

Бронхиальная астма является одним из наиболее распространённых хронических неинфекционных заболеваний дыхательных путей, поражающим, по оценкам, 260 миллионов человек во всём мире [1], при этом бремя заболевания непропорционально сосредоточено среди популяций с ограниченным доступом к диагностическим и терапевтическим ресурсам [2]. Ведение заболевания преимущественно осуществляется с помощью ингаляционных кортикостероидов, которые остаются основой терапии на каждой ступени лечения согласно действующим международным рекомендациям [3]. Несмотря на доказанную эффективность данного класса препаратов на популяционном уровне, отдельные больные существенно различаются по степени достигаемого контроля симптомов, улучшения лёгочной функции и снижения частоты обострений на фоне стандартного режима кортикостероидной терапии, и в настоящее время признано, что значительная часть данной вариабельности генетически детерминирована [4].

Глюкокортикоидный рецептор (ГР), кодируемый геном NR3C1, расположенным на хромосоме 5q31.3, представляет собой единственную молекулярную мишень, через которую как эндогенный кортизол, так и синтетические кортикостероиды реализуют своё противовоспалительное и иммуномодулирующее действие. Ген ГР состоит из девяти экзонов и даёт начало множественным белковым изоформам за счёт альтернативного сплайсинга и альтернативной инициации трансляции, из которых лишь α -изоформа транскрипционно активна; β -изоформа, напротив, действует как доминантно-негативный ингибитор

сигнализации GR α , а относительный баланс между этими и иными изоформами вносит вклад в тканеспецифичную и индивидуальную вариабельность чувствительности к глюкокортикостероидам [5]. После связывания с лигандом рецептор транслоцируется в ядро, где связывается с элементами глюкокортикоидного ответа в промоторах чувствительных генов и модулирует активность иных транскрипционных факторов, занимая центральное положение в транскрипционной программе, опосредующей терапевтический эффект кортикостероидов при астме [5].

Учитывая данное центральное регуляторное положение, генетическая вариабельность в пределах NR3C1 изучалась как детерминанта восприимчивости к заболеванию, так и чувствительности к кортикостероидам. Полиморфизм Asn363Ser (N363S, rs6195) - миссенс-замена, локализованная в трансактивационном (τ 1) домене рецептора, - был впервые охарактеризован в когорте лиц пожилого возраста, у которых гетерозиготные носители продемонстрировали повышенную чувствительность к глюкокортикостероидам *in vivo* [6]. Данная функциональная характеристика заложила биологическую предпосылку, которая впоследствии обусловила изучение Asn363Ser применительно к широкому спектру глюкокортикоид-зависимых фенотипов и заболеваний, включая ожирение, сердечно-сосудистый риск и токсичность, связанную с кортикостероидной терапией иных заболеваний, хотя клиническая воспроизводимость данной предпосылки оказалась заметно непоследовательной в различных нозологических контекстах [7].

Прямые данные по Asn363Ser при бронхиальной астме получены преимущественно польской исследовательской группой, которая сообщила о статистически значимо более высокой частоте вариантов A и G данного полиморфизма среди больных неконтролируемой среднетяжёлой и тяжёлой астмой по сравнению со здоровой популяцией, заключив, что полиморфизм ассоциирован с повышенной чувствительностью к глюкокортикостероидам *in vivo* и предрасположенностью к среднетяжёлой-тяжёлой неконтролируемой форме заболевания [8]. Смежное исследование той же группы, изучавшее полиморфизмы NR3C1 более широко у польских больных астмой, аналогичным образом сообщило о статистически значимо различающемся распределении генотипов Asn363Ser между больными и контролем [9], тогда как последующее исследование тех же авторов, изучавшее полиморфизмы Tth111I, BclI и ER22/23EK на частично пересекающейся когорте, не выявило значимых различий по данным трём локусам между лёгкой, среднетяжёлой и тяжёлой астмой, при этом только Tth111I продемонстрировал значимую ассоциацию, ограниченную конкретной подгруппой по статусу контроля заболевания [10]. Помимо астмы, полиморфизм BclI гена NR3C1 - самостоятельный локус, часто изучаемый наряду с Asn363Ser в рамках той же функциональной модели чувствительности к глюкокортикостероидам, - был ассоциирован с тяжестью астмы и глюкокортикоидной резистентностью в популяциях Украины и Египта [11, 12], а недавнее механистическое исследование связало рисковый генотип BclI с нарушением апоптоза и аутофагии лимфоцитов на фоне воздействия дексаметазона, предоставив правдоподобный клеточный механизм глюкокортикоидной резистентности при atopической астме [13]. Наиболее недавно крупное бразильское исследование «случай-контроль» выявило варианты NR3C1, ассоциированные со среднетяжёлой-тяжёлой астмой, контролем заболевания и профилем сывороточных цитокинов на фоне средних-высоких доз ингаляционных кортикостероидов [14], а полигенная шкала риска, включающая BclI гена NR3C1 наряду с вариантами иных генов лекарственных путей, была оценена в волго-уральской российской когорте смешанной русской, татарской и башкирской этнической принадлежности [15].

Несмотря на данный объём накопленных данных, существующая литература по NR3C1 Asn363Ser при бронхиальной астме остаётся географически узкой, при этом два основных ассоциативных исследования происходят из частично пересекающихся польских когорт, изученных одной исследовательской группой. На сегодняшний день ни одно исследование не изучало данный полиморфизм в центральноазиатской популяции, и генетические данные по NR3C1 Asn363Ser у лиц узбекской этнической принадлежности отсутствуют.

В связи с этим цель исследования: оценить распределения генотипов и аллелей полиморфизма NR3C1 Asn363Ser у больных бронхиальной астмой в сравнении со здоровыми лицами контрольной группы в узбекской популяции, а также для изучения, на поисковой

основе, различий в распределении генотипов в зависимости от тяжести заболевания, классифицированной по ступени терапии.

Материал и методы

Дизайн исследования и участники. Настоящее исследование «случай-контроль» было выполнено на выборке пациентов из 56 человек с диагнозом бронхиальной астмы, установленным согласно стандартным клиническим критериям и классифицированным по ступени терапии в соответствии с классификацией Глобальной инициативы по борьбе с бронхиальной астмой (GINA) [3]: 30 больных соответствовали III ступени терапии (среднетяжёлое персистирующее течение) и 26 больных - IV ступени терапии (тяжёлое персистирующее течение), при этом все пациенты обследовались в фазе обострения. У части больных, согласно данным клинической документации, отмечались сопутствующие аллергические состояния (аллергический ринит и/или конъюнктивит) и дыхательная недостаточность I степени. Контрольную группу составили 97 неродственных, практически здоровых лиц без личного анамнеза астмы или иного хронического респираторного заболевания, набранных из той же общей популяции и географического региона, что и группа больных.

У всех участников были получены образцы венозной крови для последующего молекулярно-генетического анализа. От всех участников (либо их законных представителей, где это применимо) было получено письменное информированное согласие до включения в исследование, а само исследование проводилось в соответствии с этическими стандартами ответственного институционального комитета по этике.

Генотипирование. Геномная ДНК была выделена из образцов периферической венозной крови всех больных и лиц контрольной группы. Полиморфизм NR3C1 Asn363Ser был генотипирован у всех 56 больных и всех 97 лиц контрольной группы, что позволило установить один из трёх возможных генотипов (Asn/Asn, Asn/Ser или Ser/Ser) по данному локусу для каждого участника, включённого в анализ.

Статистический анализ. Частоты генотипов и аллелей рассчитывались отдельно для группы больных и группы контроля. Сравнение распределения генотипов между группами проводилось с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) для каждого генотипа по отдельности в сравнении с объединёнными остальными генотипами; точный критерий Фишера применялся там, где ожидаемые значения ячеек были малыми, включая генотип Ser/Ser, отсутствовавший в обеих группах. Частоты аллелей сравнивались с использованием критерия хи-квадрат. Для каждого сравнения рассчитывались отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Соответствие распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга (HWE) оценивалось отдельно в группе больных и группе контроля с использованием критерия хи-квадрат согласия. Для поискового анализа распределения генотипов в зависимости от тяжести заболевания (III против IV ступени терапии) применялся точный критерий Фишера, учитывая малый объём подгрупп. Двусторонний уровень значимости $p < 0,05$ считался статистически значимым.

Результат и обсуждения

Группа больных ($n=56$) имела средний возраст $42,4 \pm 13,8$ года и включала 40 женщин (71,4%) и 16 мужчин (28,6%). Группа контроля ($n=97$) имела средний возраст $41,0 \pm 15,1$ года и включала 82 женщины (84,5%) и 15 мужчин (15,5%). Возраст статистически значимо не различался между группами (t-критерий Уэлча, $p=0,578$). Доля женщин была несколько выше в группе контроля по сравнению с группой больных - различие, приближавшееся к уровню статистической значимости, но не достигшее его ($\chi^2=3,78$, $p=0,052$); данный дисбаланс рассматривается как ограничение в разделе «Обсуждение».

Распределение генотипов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах (больные: $\chi^2=0,81$, $p=0,369$; контроль: $\chi^2=0,59$, $p=0,444$), что подтверждает надёжность данных генотипирования и отсутствие грубых артефактов популяционной стратификации в каждой из групп.

В таблице 1 представлено распределение генотипов NR3C1 Asn363Ser у больных и в контрольной группе. Генотип Asn/Asn был выявлен у 44 из 56 больных (78,57%) по сравнению с 83 из 97 лиц контрольной группы (85,57%) - незначимое различие (ОШ=0,62, 95% ДИ 0,26–1,45, $\chi^2=1,23$, $p=0,267$). Генотип Asn/Ser был выявлен у 12 из 56 больных (21,43%) по сравнению с 14 из 97 лиц контрольной группы (14,43%) - также незначимо (ОШ=1,62, 95% ДИ 0,69–3,80, $\chi^2=1,23$, $p=0,267$). Генотип Ser/Ser не был выявлен ни в одной из групп (0/56 больных, 0/97 контроль; точный критерий Фишера $p=1,000$).

В таблице 2 представлено соответствующее распределение аллелей. Аллель Asn присутствовал у 89,29% больных против 92,78% в контроле (ОШ=0,65, 95% ДИ 0,29–1,45, $\chi^2=1,12$, $p=0,290$); аллель Ser присутствовал у 10,71% больных против 7,22% в контроле (ОШ=1,54, 95% ДИ 0,69–3,46, $\chi^2=1,12$, $p=0,290$). Ни одно из сравнений на уровне аллелей не достигло статистической значимости.

Таблица 1. Распределение генотипов NR3C1 Asn363Ser у больных бронхиальной астмой и в контрольной группе

Генотип	Больные, n (%)	Контроль, n (%)	ОШ	95% ДИ	χ^2 (df=1)	p-значение
Asn/Asn	44 (78,57)	83 (85,57)	0,62	0,26–1,45	1,23	0,267
Asn/Ser	12 (21,43)	14 (14,43)	1,62	0,69–3,80		
Ser/Ser	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-	1,000*
Всего	56 (100)	97 (100)	-	-	-	-

*точный критерий Фишера.

Таблица 2.

Распределение аллелей NR3C1 Asn363Ser у больных бронхиальной астмой и в контрольной группе

Аллель	Больные, n (%)	Контроль, n (%)	ОШ	95% ДИ	χ^2	p-значение
Asn	100 (89,29)	180 (92,78)	0,65	0,29–1,45	1,12	0,290
Ser	12 (10,71)	14 (7,22)	1,54	0,69–3,46		
Всего аллелей	112	194	-	-	-	-

Поисковый стратифицированный анализ сравнивал распределение генотипов между больными, отнесёнными к III ступени терапии GINA ($n=30$, среднетяжёлое персистирующее течение), и больными, отнесёнными к IV ступени ($n=26$, тяжёлое персистирующее течение). Генотип Asn/Ser был выявлен у 6 из 26 больных IV ступени (23,1%) по сравнению с 6 из 30 больных III ступени (20,0%) - незначительное и статистически незначимое различие (ОШ=1,20, 95% ДИ 0,33–4,31, точный критерий Фишера $p=1,000$). Соответствующая частота Ser-аллеля составила 11,5% среди больных IV ступени (6/52 аллелей) против 10,0% среди больных III ступени (6/60 аллелей), также не демонстрируя значимого различия (ОШ=1,17, 95% ДИ 0,35–3,89, точный критерий Фишера $p=1,000$). Гомозиготы Ser/Ser отсутствовали в обеих подгруппах по степени тяжести. В отличие от закономерности, наблюдавшейся для иного гена-кандидата, изученного в рамках параллельного анализа данной когорты, настоящие данные не дают абсолютно никаких указаний на тенденцию, связанную с тяжестью заболевания, применительно к NR3C1 Asn363Ser.

Таблица 3. Распределение генотипов и аллелей NR3C1 Asn363Ser в зависимости от тяжести астмы (ступень терапии GINA)

	III ступень (n=30)	IV ступень (n=26)	ОШ	95% ДИ	p- значение
Asn/Asn	24 (80,0%)	20 (76,9%)	0,83	0,23–3,03	1,000
Asn/Ser	6 (20,0%)	6 (23,1%)	1,20	0,33–4,31	
Ser/Ser	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-	-
Ser-аллель	6/60 (10,0%)	6/52 (11,5%)	1,17	0,35–3,89	1,000
Asn-аллель	54/60 (90,0%)	46/52 (88,5%)			

Обсуждение

Настоящее исследование «случай-контроль» не выявило статистически значимой ассоциации между полиморфизмом NR3C1 Asn363Ser и бронхиальной астмой в узбекской популяции ни на уровне генотипов (Asn/Asn, Asn/Ser), ни на уровне аллелей, а также не выявило данных о различии распределения генотипов, связанном с тяжестью заболевания, между больными, отнесёнными к III и IV ступени терапии GINA. Насколько нам известно, настоящая работа является первым сообщением, изучающим данный полиморфизм в центральноазиатской популяции, и, в частности, у лиц узбекской этнической принадлежности.

Биологическое обоснование изучения Asn363Ser при бронхиальной астме опирается на хорошо установленные данные относительно функционального следствия данного варианта. Полиморфизм был первоначально охарактеризован в когорте пожилых голландцев, у которых гетерозиготные носители продемонстрировали повышенную чувствительность к глюкокортикоидам *in vivo* [6] - находка, согласующаяся с локализацией варианта в пределах трансактивационного ($\tau 1$) домена рецептора, области, значимой для способности рецептора активировать транскрипцию глюкокортикоид-чувствительных генов [5]. На этом основании от носителей Asn/Ser теоретически ожидался бы либо более выраженный противовоспалительный ответ на кортикостероидную терапию, либо, в качестве альтернативы, изменённая восприимчивость к фенотипам заболеваний, при которых глюкокортикоидная сигнализация играет регуляторную роль - гипотеза, обусловившая изучение данного локуса применительно к широкому спектру глюкокортикоид-зависимых состояний, значительно выходящих за рамки бронхиальной астмы [7].

Отсутствие ассоциации в настоящей когорте контрастирует с двумя основными предшествующими сообщениями, напрямую изучавшими Asn363Ser при бронхиальной астме, оба происходящими из польской исследовательской группы, которая обнаружила статистически значимо более высокую частоту вариантных аллелей среди больных неконтролируемой среднетяжёлой-тяжёлой астмой по сравнению со здоровым контролем [8, 9]. Несколько соображений могут объяснять данное расхождение, не являясь при этом прямым опровержением лежащей в основе биологии. Во-первых, Ser-аллель по своей природе является редким в большинстве изученных к настоящему времени популяций - особенность, уже очевидная в исходной функциональной характеристике варианта и впоследствии подтверждённая сообщениями о заметно сниженной распространённости Asn363Ser среди лиц южноазиатского происхождения по сравнению с европейскими популяциями [6, 16]. В настоящей когорте частота Ser-аллеля также была низкой (10,71% у больных, 7,22% в контроле), а исследования «случай-контроль» сопоставимого с настоящим и с польскими сообщениями объёма обладают ограниченной статистической мощностью для выявления ассоциации умеренной величины при подобной частоте аллеля; широкие доверительные интервалы, окружающие как генотипические, так и аллельные отношения шансов в настоящем анализе (например, 0,69–3,46 для Ser-аллеля), напрямую иллюстрируют данное ограничение. Во-вторых, этнические и популяционно-специфичные различия в частоте аллелей и в геномном фоне, на котором наследуется данный вариант, могут модифицировать как величину, так и обнаруживаемость любой истинной ассоциации - феномен, хорошо документированный для иных функциональных полиморфизмов NR3C1 и несвязанных фармакогенетически значимых генов, изученных в различных популяциях. В-третьих, фенотипическая гетерогенность в определении «неконтролируемой» или «тяжёлой» астмы между польскими когортами, которые целенаправленно обогащались неконтролируемым заболеванием с использованием показателей Asthma Control Test, и настоящей когортой, стратифицированной по ступени терапии GINA, могла внести вклад в различия эффективного изучаемого фенотипа, даже несмотря на то что оба подхода направлены на выявление более тяжёлого или трудно контролируемого заболевания.

Более широкая литература по Asn363Ser за пределами бронхиальной астмы предоставляет дополнительный контекст для интерпретации нулевого результата подобного рода. Противоречивые находки относительно ассоциации данного полиморфизма с фенотипами, связанными с ожирением, документировались обширно, что в итоге привело к мета-анализу, объединившему как ранее опубликованные данные, так и новые случай-контроль когорты в

попытке разрешить данную несогласованность [7]. Данная закономерность - изначально правдоподобный, механистически обоснованный ген-кандидат, впоследствии порождающий гетерогенный и лишь частично воспроизводимый массив ассоциативных данных в различных заболеваниях и популяциях - тесно перекликается с траекторией, наблюдавшейся для иных функциональных полиморфизмов NR3C1, изучавшихся при бронхиальной астме, включая BclI, который продемонстрировал значимую ассоциацию с тяжестью астмы и глюкокортикоидной резистентностью в украинской и египетской когортах [11, 12], с правдоподобным молекулярным механизмом, недавно предложенным через нарушение апоптоза и аутофагии лимфоцитов у носителей рискованного генотипа глюкокортикоидного рецептора [13], однако не изученным в настоящей когорте и остающимся за рамками настоящей рукописи. В совокупности данный массив данных предполагает, что функциональные следствия полиморфизмов NR3C1 являются реальными и биологически обоснованными на молекулярном и клеточном уровне, даже там, где конкретное исследование «случай-контроль» - включая настоящее - не выявляет популяционного уровня ассоциации со статусом заболевания.

Недавние крупномасштабные исследования NR3C1 при астме подкрепляют точку зрения о том, что клинически информативный генетический сигнал в пределах данного гена может располагаться более широко, охватывая множественные варианты и эндофенотипы, нежели изолированно рассматриваемый Asn363Ser. Крупное бразильское исследование «случай-контроль» выявило самостоятельные варианты NR3C1, ассоциированные со среднетяжёлой-тяжёлой астмой, контролем заболевания на фоне средних-высоких доз ингаляционных кортикостероидов, обратимостью бронходилатации и профилями сывороточных цитокинов, при этом рискованные аллели данных локусов были ассоциированы с более низкими концентрациями интерлейкина-8 и интерлейкина-13, а не с самим Asn363Ser [14]. Подход на основе полигенной шкалы, включающей BclI гена NR3C1 наряду с вариантами иных генов лекарственных путей, был аналогичным образом предложен для волго-уральской российской когорты смешанной русской, татарской и башкирской этнической принадлежности, что отражает более широкую тенденцию к мультилокусному, а не однолокусному моделированию генетического риска в фармакогенетике астмы [15]. Данные разработки предполагают, что отсутствие обнаруживаемой ассоциации Asn363Ser в настоящей когорте не исключает значимого вклада генетической вариативности NR3C1 в восприимчивость к астме или чувствительность к кортикостероидам в данной популяции; скорее, это может указывать на то, что именно Asn363Ser не является наиболее информативным изолированным маркером данного локуса для изученной популяции, и что иные варианты NR3C1, либо их сочетания, заслуживают изучения в дальнейшей работе на данной когорте.

Ряд ограничений настоящего исследования заслуживает явного признания. Во-первых, объём выборки, будучи сопоставимым с таковым в предшествующих исследованиях Asn363Ser при бронхиальной астме, обеспечивает ограниченную статистическую мощность для выявления ассоциации умеренной величины с учётом низкой частоты Ser-аллеля в данной популяции; полное отсутствие гомозигот Ser/Ser в обеих группах дополнительно ограничивает спектр генетических моделей, которые могли бы быть содержательно проверены, и исключило возможность какого-либо сравнения, включающего данный генотип, помимо нулевого точного критерия Фишера. Во-вторых, дизайн «случай-контроль» не позволяет делать причинно-следственные выводы, а нулевой результат не может интерпретироваться как окончательное доказательство против какой-либо роли данного полиморфизма в восприимчивости к астме, учитывая возможность истинного, но не обнаруженного при данном объёме выборки эффекта. В-третьих, в группе контроля отмечалась численно более высокая доля женщин по сравнению с группой больных - различие, приближавшееся к статистической значимости, но не достигшее её ($p=0,052$); данный дисбаланс отмечается в целях прозрачности и в идеале должен быть устранён посредством подобранного набора участников в будущих исследованиях. В-четвёртых, настоящее исследование оценивало исключительно распределение генотипов и аллелей; оно не включало прямой фармакогенетический исход, такой как измеренный ответ на кортикостероиды, изменение функции лёгких или частота обострений, стратифицированные по генотипу, и обсуждение фармакогенетических следствий в настоящей рукописи, соответственно, опирается на биологическую правдоподобность, вытекающую из более

широкой литературы, а не на данные об исходах, собранные в рамках настоящего исследования. Наконец, поисковый анализ по тяжести заболевания, как и основное сравнение «случай-контроль», почти наверняка обладал недостаточной статистической мощностью с учётом редкости Ser-аллеля в пределах подгрупп численностью 26 и 30 больных, и соответствующие широкие доверительные интервалы следует интерпретировать соответствующим образом.

Клиническую значимость нулевой находки по NR3C1 Asn363Ser в данной популяции не следует переоценивать. Вместо исключения роли гена глюкокортикоидного рецептора в восприимчивости к астме или чувствительности к кортикостероидам в данной популяции, настоящие результаты наиболее уместно интерпретировать как указание на то, что именно данный, сравнительно редкий вариант не демонстрирует обнаруживаемой ассоциации при изученном объёме выборки, что согласуется с более широкой литературой, демонстрирующей непоследовательную воспроизводимость Asn363Ser в различных заболеваниях и популяциях. Учитывая выявленную низкую частоту аллеля, дальнейшие исследования в данной и соседних центральноазиатских популяциях выиграли бы от существенно больших объёмов выборки, а также от параллельного изучения иных функциональных вариантов NR3C1 - включая BclI и ER22/23EK, - которые продемонстрировали более последовательные, хотя и по-прежнему популяционно-зависимые, ассоциации с фенотипами астмы в предшествующей литературе. Прямые фармакогенетические исследования, связывающие генотип NR3C1 с измеренным ответом на кортикостероиды, также существенно укрепили бы интерпретируемость любой будущей генетической ассоциации, выявленной по данному локусу в данной популяции.

Заключение

В настоящем исследовании «случай-контроль», выполненном в узбекской популяции, не было выявлено статистически значимой ассоциации между полиморфизмом NR3C1 Asn363Ser и бронхиальной астмой ни на уровне генотипов, ни на уровне аллелей, а также не было выявлено ассоциации с тяжестью заболевания в поисковом анализе. Данные результаты, полученные в популяции, ранее не изученной применительно к данному полиморфизму, следует интерпретировать в свете низкой частоты Ser-аллеля и связанной с этим ограниченной статистической мощности когорты подобного объёма, а не как окончательное доказательство против какой-либо роли NR3C1 в патофизиологии бронхиальной астмы в данной популяции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Mao Z, Zhu X, Zheng P, Wang L, Zhang F, Chen L, et al. Global, regional, and national burden of asthma from 1990 to 2021: A systematic analysis of the global burden of disease study 2021. Chin Med J Pulm Crit Care Med. 2025;3(1):50-59. doi:10.1016/j.pccm.2025.02.005.
2. Tabyshova A, Emilov B, Postma MJ, Chavannes NH, Sooronbaev T, van Boven JFM. Prevalence and economic burden of respiratory diseases in Central Asia and Russia: A systematic review. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(20):7483. doi:10.3390/ijerph17207483.
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2024 Report. Fontana, WI, USA: Global Initiative for Asthma; 2024.
4. Perez-Garcia J, Cardenas A, Lorenzo-Diaz F, Pino-Yanes M. Precision medicine for asthma treatment: Unlocking the potential of the epigenome and microbiome. J Allergy Clin Immunol. 2025;155(2):298-315. doi:10.1016/j.jaci.2024.06.010.
5. Lockett J, Inder WJ, Clifton VL. The glucocorticoid receptor: Isoforms, functions, and contribution to glucocorticoid sensitivity. Endocr Rev. 2024;45(4):593-624. doi:10.1210/endrev/bnae008.
6. Huizenga NAM, Koper JW, de Lange P, Pols HAP, Stolk RP, Burger H, et al. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with increased sensitivity to glucocorticoids in vivo. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83(1):144-151. doi:10.1210/jcem.83.1.4490.

7. Marti A, Ochoa MC, Sánchez-Villegas A, Martínez JA, Martínez-González MA, Hebebrand J, et al. Meta-analysis on the effect of the N363S polymorphism of the glucocorticoid receptor gene (GRL) on human obesity. *BMC Med Genet.* 2006;7:50. doi:10.1186/1471-2350-7-50.
8. Panek M, Pietras T, Antczak A, Fabijan A, Przemęcka M, Górski P, et al. The N363S and I559N single nucleotide polymorphisms of the h-GR/NR3C1 gene in patients with bronchial asthma. *Int J Mol Med.* 2012;30(1):142-150. doi:10.3892/ijmm.2012.956.
9. Panek M, Pietras T, Antczak A, Górski P, Kuna P, Szemraj J. The role of functional single nucleotide polymorphisms of the human glucocorticoid receptor gene NR3C1 in Polish patients with bronchial asthma. *Mol Biol Rep.* 2012;39(4):4749-4757. doi:10.1007/s11033-011-1267-3.
10. Panek M, Pietras T, Fabijan A, Miłanowski M, Wieteska L, Górski P, et al. Effect of glucocorticoid receptor gene polymorphisms on asthma phenotypes. *Exp Ther Med.* 2013;5(2):572-580. doi:10.3892/etm.2012.809.
11. Kmyta V, Prystupa L. Influence of Bcl-1 gene polymorphism of glucocorticoid receptor on phenotypic expressions of bronchial asthma. *Clin Transl Allergy.* 2015;5(Suppl 2):P10. doi:10.1186/2045-7022-5-S2-P10.
12. Osman HM, Abd El-Kader Moustafa KA, Riad NM, Shaaban HH, Mohamed NR. The effect of BclI polymorphism of NR3C1 gene on asthma phenotypes in Egyptian children. *Egypt J Pediatr Allergy Immunol.* 2020;18(2):71-77. doi:10.21608/ejpa.2020.31274.1008.
13. Богомазова АА, Решетникова ИД, Скибо ЮВ, Абрамова ЗИ. Association of NR3C1 Bcl1 gene polymorphism with impaired programmed cell death of lymphocytes in patients with atopic bronchial asthma. *Med Immunol (Russia).* 2025.

Поступила 20.08.2026