

УДК 616.248-057-092:612.6.05

РОЛЬ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ TNFA, TSLP В РАЗВИТИИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

© 2017 г. Г. Ф. Мухаммадиева, Т. Г. Кутлина, Д. О. Каримов, А. Б. Бакиров,
А. У. Шагалина, Э. Ф. Идиятуллина

Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека, г. Уфа

Цель работы заключалась в поиске возможных ассоциаций полиморфных вариантов rs1800629 гена TNFA и rs1837253 гена TSLP с развитием профессиональной бронхиальной астмы. Анализ полиморфизма генов цитокинов проведен методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК у 83 больных и 195 лиц контрольной группы. Геномную ДНК выделяли из цельной крови посредством стандартной экстракции фенолом-хлороформом. Статистический анализ проводили с использованием критерия χ^2 с учетом поправки Йетса и отношения шансов с 95 % доверительными интервалами. В результате исследования обнаружено, что у больных профессиональной бронхиальной астмой аллель С и генотип СС полиморфного локуса rs1837253 гена TSLP встречаются чаще (OR = 1,91, 95 % CI 1,11–3,28; $p = 0,026$ и OR = 2,48, 95 % CI 1,29–4,77; $p = 0,010$ соответственно), чем у лиц контрольной группы. Анализ ассоциации полиморфного локуса rs1800629 гена TNFA с развитием профессиональной бронхиальной астмы не выявил статистически значимых результатов. Полученные данные дают основание предполагать возможное участие полиморфного варианта rs1837253 гена TSLP в формировании профессиональной бронхиальной астмы.

Ключевые слова: профессиональная бронхиальная астма, риск, полиморфизм генов

ROLE OF POLYMORPHIC VARIANTS OF THE GENES TNFA, TSLP IN THE OCCUPATIONAL ASTHMA DEVELOPMENT

G. F. Mukhammadiyeva, T. G. Kutlina, D. O. Karimov, A. B. Bakirov,
A. U. Shagalina, E. F. Idiyatullina

Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia

The aim of the study was to find possible associations of polymorphic variants rs1800629 of gene TNFA and rs1837253 of gene TSLP with the development of occupational asthma. The analysis of polymorphism of cytokine genes was carried out by means of polymerase chain reaction of DNA synthesis in 83 patients and 195 control subjects. Genomic DNA was isolated from whole blood samples using standard phenol/chloroform extraction techniques. Statistical analysis was performed using χ^2 test as amended by Yeats and odds ratios with 95 % confidence intervals. As a result, it found that in patients with occupational asthma allele C and genotype CC polymorphic locus rs1837253 TSLP gene occurs more frequently (OR = 1.91, 95 % CI 1.11-3.28; $p = 0,026$ и OR = 2.48, 95 % CI 1.29-4.77; $p = 0.010$ respectively) than in the control group. The analysis of the association of polymorphic locus rs1800629 TNFA gene with occupational asthma did not reveal statistically significant results. The received data suggest the possible involvement of rs1837253 polymorphism TSLP gene in the formation of occupational asthma.

Keywords: occupational asthma, risk, gene polymorphism

Библиографическая ссылка:

Мухаммадиева Г. Ф., Кутлина Т. Г., Каримов Д. О., Бакиров А. Б., Шагалина А. У., Идиятуллина Э. Ф. Роль полиморфных вариантов генов TNFA, TSLP в развитии профессиональной бронхиальной астмы // Экология человека. 2017. № 10. С. 34–38.

Mukhammadiyeva G. F., Kutlina T. G., Karimov D. O., Bakirov A. B., Shagalina A. U., Idiyatullina E. F. Role of Polymorphic Variants of the Genes TNFA, TSLP in the Occupational Asthma Development. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2017, 10, pp. 34-38.

Бронхиальная астма (БА), вызванная условиями труда, в настоящее время является одним из самых распространенных профессиональных бронхолегочных заболеваний во всех развитых странах мира. Профессиональная бронхиальная астма (ПБА) характеризуется как заболевание, этиологически обусловленное воздействием аллергенов на респираторный тракт на рабочем месте [1]. Различные формы БА значительно отличаются друг от друга по клиническому течению, механизмам развития и ответу на проводимую терапию.

В развитии аллергической реакции участвует множество компонентов, одним из которых может являться полиморфизм генов, продукты которых

задействованы в патогенезе развития атопии. Молекулярно-генетические маркеры могут помочь в дифференциальной диагностике аллергических заболеваний, предсказании развития и течения этого заболевания.

Известно, что многофункциональный цитокин TNFA играет важную роль в развитии воспалительного процесса. Он продуцируется макрофагами и Т-клетками и выполняет множество функций в реакции иммунного ответа. Повышенная продукция TNFA ассоциирована с аллелем А полиморфного локуса rs1800629 этого гена. Исследования гена TNFA в качестве гена-кандидата различных мультифакториальных заболеваний активно прово-

дятся учеными многих стран. На сегодняшний день существуют данные об ассоциации полиморфного варианта rs1800629 гена TNFA с развитием таких бронхолегочных заболеваний, как хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, туберкулез легких и др. [3, 10, 21]. По данным метаанализа 54 исследований сообщается о взаимосвязи полиморфного локуса rs1800629 гена TNFA и риска возникновения atopической бронхиальной астмы [12]. Схожие результаты получены в ходе метаанализа, проведенного Y. Zhang с соавторами [22].

В развитии БА принимают участие многообразные патогенетические механизмы, при этом задействованы многие факторы клеточного иммунитета, такие как Т-лимфоциты, тучные клетки, эозинофилы, альвеолярные макрофаги. Воспаление дыхательных путей при БА опосредовано Т-хелперами 2 типа (Th2). Th2 секретируют IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13, стимулируя синтез IgE-антител В-клетками, активируя базофилы и эозинофилы, стимулируют дифференцировку тучных клеток и продукцию слизи [20].

К медиаторам, продуцируемым эпителием дыхательных путей, относится и тимусовый стромальный лимфопоэтин (TSLP). TSLP – интерлейкин-7 – подобный цитокин, который стимулирует дендритные и тучные клетки для активации Т-хелперов 2 типа. Его экспрессия наблюдается в эпителиальных клетках легких, кожи и кишечника. У человека ген TSLP связан с патогенезом астмы, atopического дерматита и эозинофильного эзофагита [13, 20].

До настоящего времени исследований полиморфизма гена TSLP и связи с развитием ПБА в международной рецензируемой литературе не опубликовано.

Цель настоящего исследования заключалась в поиске возможных ассоциаций полиморфных вариантов rs1800629 гена TNFA и rs1837253 гена TSLP с развитием профессиональной бронхиальной астмы.

Методы

В случай-контроль исследование включено 278 человек – жителей Республики Башкортостан, из них 83 больных ПБА и 195 практически здоровых лиц, в анамнезе которых отсутствовали заболевания бронхолегочной системы. Отбор в группу больных с диагностированной ПБА производился сплошным образом из поступивших в клинику ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» (г. Уфа). Средний возраст обследованных пациентов составил (49,1 ± 1,4) года. На долю мужчин приходилось 51,8 % (43 человека), женщин – 48,2 % (40 человек). Группы были сопоставимы по возрасту, полу и этнической принадлежности.

Критериями включения в группу больных ПБА являлись: установленный диагноз ПБА, возраст от 25 до 60 лет, стаж работы на предприятии не менее трех лет, проживание на территории Республики Башкортостан. Все обследуемые в результате своей профессиональной деятельности имели контакт с веществами сенсибилизирующего и раздражающе-

го действия. Среди представителей данной группы встречались лица, чьи профессии связаны со строительными работами, медицинскими и фармакологическими предприятиями, металлургической промышленностью, сельскохозяйственными работами и прядильными комбинатами. Критериями включения для контрольной группы были: исключенный диагноз ПБА, отсутствие хронической бронхолегочной патологии, отсутствие контакта с производственными аллергенами, возраст от 25 до 60 лет, проживание на территории Республики Башкортостан.

Образцы ДНК были выделены из лимфоцитов периферической венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование полиморфного варианта rs1800629 гена TNFA проводили методом ПЦР-ПДРФ с использованием праймеров, представленных в табл. 1. Для генотипирования полиморфизма rs1837253 гена TSLP применялись локус-специфические олигонуклеотидные праймеры и зонды, разработанные с помощью программы PrimerQuest (Integrated DNA Technologies, Inc.) (табл.1).

Таблица 1

Праймеры и зонды, использованные при генотипировании

Праймер	
TNFA-F	AGGCAATAGGTTTGTAGGGCCAT
TNFA-R	ACACTCCCCATCCTCCCGGCT
TSLP-F	GCAAGAAATCTATTCACCTAC
TSLP-R	ACACTCCAGATGAGAAATAA
Зонд	
TSLP-C	R6G -ATTTGCTTCATAGTTTAGACACGTTGTBHQ-1
TSLP-T	Cy5.5 -ATTTGCTTCATAGTTTAGACACATTGT BHQ-3

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием пакетов программ IBM SPSS Statistics v21. Достоверность различий в распределении частот аллелей и генотипов между группами выявляли, сравнивая выборки с использованием критерия χ^2 . Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Относительный риск (OR) заболевания по конкретному признаку вычисляли как отношение шансов и доверительный интервал (95 % CI) для относительного риска.

Исследования проводили на основании заключения биоэтической комиссии Уфимского НИИ медицины труда и экологии человека. Образцы крови были собраны при соблюдении этических норм после получения от всех участников подписанных форм информированного согласия.

Результаты

В распределении частот аллелей и генотипов полиморфного варианта rs1800629 гена TNFA в исследованных группах отмечено преобладание содержания аллеля G и генотипа GG (табл. 2). Гомозиготный генотип AA не был обнаружен ни в группе больных ПБА, ни в контрольной группе. Минорный аллель A встречался в обеих группах примерно с одинаковой

частотой 5,6–6,0 %. Данные различия в частотах аллелей и генотипов между двумя группами не являются статистически значимыми.

Таблица 2

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного локуса rs1800629 гена TNFA в группе больных профессиональной бронхиальной астмой и группе контроля

Гено-тип, ал-лель	ПБА		Контроль-ная группа		χ^2	p	OR	95% CI
	Абс.	Ча-сто-та, %	Абс.	Ча-сто-та, %				
GG	73	87,9	173	88,7	0,001	0,983	0,93	0,42–2,06
GA	10	12,1	22	11,3	0,001	0,983	1,08	0,49–2,39
AA	0	0,0	0	0,0	0,001	1,000	1,08	0,34–3,45
G	156	94,0	368	94,4	0,001	0,984	0,93	0,43–2,02
A	10	6,0	22	5,6	0,001	0,984	1,07	0,50–2,32

При сопоставлении общей группы больных ПБА и группы индивидов контроля выявлены статистически значимые различия по частотам генотипов полиморфного варианта rs1837253 гена TSLP (табл. 3). Результаты генотипирования выявили, что гомозиготный генотип CC статистически значимо чаще встречался в группе больных ПБА (75,6 %), тогда как его частота в группе контроля составила 55,5 % ($\chi^2 = 6,74$; $p = 0,010$). Показано, что частота аллеля С в общей группе больных ПБА статистически значимо выше по сравнению с группой контроля (84,8 и 74,4 % соответственно; $\chi^2 = 4,96$; $p = 0,026$). На основе исследования были выявлены молекулярно-генетические маркеры риска развития ПБА, которыми были генотип CC (OR = 2,48; 95 % CI 1,29–4,77) и аллель С (OR = 1,91; 95 % CI 1,11–3,28) изученного локуса.

Таблица 3

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного локуса rs1837253 гена TSLP в группе больных профессиональной бронхиальной астмой и группе контроля

Гено-тип, ал-лель	ПБА		Контроль-ная группа		χ^2	p	OR	95% CI
	Абс.	Ча-сто-та, %	Абс.	Ча-сто-та, %				
CC	62	75,6	50	55,5	6,74	0,010	2,48	1,29–4,77
CT	15	18,3	34	37,8	7,07	0,009	0,37	0,18–0,75
TT	5	6,1	6	6,7	0,03	0,874	0,91	0,27–3,10
C	139	84,8	134	74,4	4,96	0,026	1,91	1,11–3,28
T	25	15,2	46	25,6	4,96	0,026	0,52	0,31–0,90

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Обсуждение результатов

В результате исследования выявлено отсутствие ассоциации полиморфного варианта rs1800629 гена TNFA с ПБА. При этом наши результаты предполагают, что имеется связь между носительством аллеля

С полиморфного варианта rs1837253 гена TSLP и повышенным риском развития ПБА.

К недостаткам настоящего исследования можно отнести небольшой размер выборки, который позволяет выявить только относительно сильные связи. При этом даже этот объем выборки позволил нам выявить статистически значимые ассоциации.

Точно неизвестно, каким образом TNF участвует в патогенезе астмы, однако наличие аллеля –308А можно рассматривать как один из генетических факторов риска БА. Замена гуанина на аденин в промоторной области гена TNFA в позиции –308 приводит к увеличению продукции данного цитокина, следствием чего является аномальное течение воспалительной реакции [15]. Само по себе наличие аллеля А, независимо от гомо- или гетерозиготности, повышает риск БА более чем в 2 раза. Так, выявлена значительно более высокая частота –308А аллеля в группе больных atopической БА по сравнению с популяционной выборкой [2]. Существуют данные об ассоциации полиморфного варианта rs1800629 гена TNFA с развитием БА и уровнем IgE в сыворотке крови. Показана более высокая частота аллеля А у больных БА по сравнению с популяционной выборкой у корейцев и китайцев [14, 18]. В то же время в ряде работ ассоциация между геном TNFA и риском развития БА у представителей азиатской расы [8], а также европеоидов [9, 17] не обнаружена. Приведенные данные согласуются с результатами, полученными в нашей работе.

Напротив, в ряде исследований указывают, что аллель G ассоциирован с повышенным риском развития бронхолегочных заболеваний. Показано, что риск развития хронического воспалительного процесса в легких и бронхах возрастал более чем в 1,5 раза у детей с генотипом GG гена TNFA [4]. Установлена ассоциация аллеля G полиморфного варианта rs1800629 гена TNFA с развитием БА у детей-европеоидов из Ирландии, Австралии и в смешанной выборке корейцев [5, 7, 19]. Причинами несогласованности результатов данных исследований могут являться как этническая компонента подверженности БА, так и воздействие факторов окружающей среды.

Исследования на мышиных моделях показали, что TSLP играет важную роль в иницировании и поддержании аллергического воспаления в дыхательных путях [6, 16]. Эпителиальные клетки бронхов производят провоспалительные цитокины, могут стимулировать воспаление дыхательных путей и сами подвергнуться ремоделированию. Эпителиальные клетки легких являются важным источником TSLP. У больных БА в дыхательных путях обнаружены увеличенные уровни TSLP. Он способен стимулировать аллергическое воспаление, усиливая индуцированную дендритными клетками пролиферацию Th2-клеток [16].

Наши результаты не противоречат результатам исследований зарубежных авторов, которые предполагают [11, 13], что T-аллель полиморфного варианта

rs1837253 гена TSLP связан с уменьшенным риском развития БА. В нашем исследовании обнаружено, что аллель С чаще встречается у больных ПБА, что может являться возможным генетическим критерием предрасположенности к развитию ПБА, а аллель Т, который встречался у больных ПБА реже, чем у лиц контрольной группы, может быть фактором резистентности. По-видимому, присутствие аллеля С увеличивает экспрессию TSLP, что, в свою очередь, приводит к усилению воспалительного процесса в дыхательной системе и повышению предрасположенности работников к развитию ПБА.

Полученные результаты дают основание предположить, что полиморфный вариант rs1837253 гена TSLP может быть связан с заболеванием ПБА. Оценка индивидуального риска развития ПБА, основанная на выявлении и учете генетических особенностей пациента, позволит оптимизировать проведение скрининговых программ и лечебно-профилактических мероприятий.

Настоящая работа выполнена при финансовой поддержке РГНФ и Республики Башкортостан в рамках научного проекта № 16-16-02008.

Список литературы

1. Бакумов П. А., Ковальская Е. Н., Зернюкова Е. А., Кочетова Е. И., Алексеев Е. Г. Профессиональная бронхиальная астма // *Лекарственный вестник*. 2014. № 1 (53). С. 18–30.
2. Иващенко Т. Э., Останкова Ю. А., Баранов В. С. Анализ полиморфизма гена фактора некроза опухоли- α у больных с атопической бронхиальной астмой // *Медицинская генетика*. 2005. Т. 4, № 5. С. 195.
3. Сеитова Г. Н., Букреева Е. Б., Кремис И. С., Пузырев В. П. Ассоциация полиморфных вариантов генов цитокинов (TNF и IL8) с развитием хронической обструктивной болезни легких // *Бюллетень сибирской медицины*. 2010. Т. 9, № 3. С. 91–97.
4. Черкашина И. И., Никулина С. Ю., Логвиненко Н. И., Максимов В. Н., Либердовская Е. Д. Клинико-генетический анализ больных бронхиальной астмой // *Пульмонология*. 2009. № 2. С. 77–81.
5. Albuquerque R. V., Hayden C. M., Palmer L. J., Laing I. A., Rye P. J., Gibson N. A., Burton P. R., Goldblatt J., Lesouëf P. N. Association of polymorphisms within the tumour necrosis factor (TNF) genes and childhood asthma // *Clin. Exp. Allergy*. 1998. Vol. 28, N 5. P. 578–584.
6. Allakhverdi Z., Comeau M. R., Jessup H. K., Yoon B. R., Brewer A., Chartier S., Paquette N., Ziegler S. F., Sarfati M., Delespesse G. Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potently activates mast cells // *Exp. Med*. 2007. Vol. 204, N 2. P. 253–258.
7. Altomani B., Hawwa A. F., Millership J. S., Heaney L., Douglas I., McElroy J. C., Shields M. D. Can certain genotypes predispose to poor asthma control in children? A pharmacogenetic study of 9 candidate genes in children with difficult asthma // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, N 4. P. e60592.
8. Aoki T., Hirota T., Tamari M., Ichikawa K., Takeda K., Arinami T., Shibasaki M., Noguchi E. An association between asthma and TNF-308G/A polymorphism: meta-analysis // *J. Hum. Genet*. 2006. Vol. 51, N 8. P. 677–685.
9. Bucková D., Hollá L. I., Vasků A., Znojil V., Vácha J. Lack of association between atopic asthma and the tumor necrosis factor alpha-308 gene polymorphism in a Czech population // *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2002. Vol. 12, N 3. P. 192–197.
10. Fan H. M., Wang Z., Feng F. M., Zhang K. L., Yuan J. X., Sui H., Qiu H. Y., Liu L. H., Deng X. J., Ren J. X. Association of TNF-alpha-238G/A and 308 G/A gene polymorphisms with pulmonary tuberculosis among patients with coal worker's pneumoconiosis // *Biomed Environ Sci*. 2010. Vol. 23, N 2. P. 137–145.
11. He J. Q., Hallstrand T. S., Knight D., Chan-Yeung M., Sandford A., Tripp B., Zamar D., Bossé Y., Kozyrskyj A. L., James A., Laprise C., Daley D. A thymic stromal lymphopoietin gene variant is associated with asthma and airway hyperresponsiveness // *J Allergy Clin Immunol*. 2009. Vol. 124, N 2. P. 222–229.
12. Huang H., Nie W., Qian J., Zang Y., Chen J., Lai G., Ye T., Xiu Q. Effects of TNF- α polymorphisms on asthma risk: a systematic review and meta-analysis // *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014. Vol. 24, N 6. P. 406–417.
13. Hunninghake G. M., Soto-Quiros M. E., Avila L., Kim H. P., Lasky-Su J., Rafaels N., Ruczinski I., Beaty T. H., Mathias R. A., Barnes K. C., Wilk J. B., O'Connor G. T., Gauderman W. J., Vora H., Baurley J. W., Gilliland F., Liang C., Sylvia J. S., Klanderman B. J., Sharma S. S., Himes B. E., Bossley C. J., Israel E., Raby B. A., Bush A., Choi A. M., Weiss S. T., Celedón J. C. TSLP polymorphisms are associated with asthma in a sex-specific fashion // *Allergy*. 2010. Vol. 65, N 12. P. 1566–1575.
14. Kim H. B., Kang M. J., Lee S. Y., Jin H. S., Kim J. H., Kim B. S., Jang S. O., Lee Y. C., Sohn M. H., Kim K. E., Hong S. J. Combined Effect of Tumour Necrosis Factor-Alpha and Interleukin-13 Polymorphisms on Bronchial Hyperresponsiveness in Korean Children with Asthma // *Clin. Exp. Allergy*. 2008. Vol. 38, N 5. P. 774–780.
15. Kroeger K. M., Carville K. S., Abraham L. J. The -308 tumor necrosis factor- α promoter polymorphism effects transcription // *Mol Immunol*. 1997. Vol. 34, N 5. P. 391–399.
16. Liu Y. J., Soumelis V., Watanabe N., Ito T., Wang Y. H., Malefyt Rde. W., Omori M., Zhou B., Ziegler S. F. TSLP: an epithelial cell cytokine that regulates T cell differentiation by conditioning dendritic cell maturation // *Annu Rev Immunol*. 2007. N 25. P. 193–219.
17. Randolph A. G., Lange C., Silverman E. K., Lazarus R., Weiss S. T. Extended haplotype in the tumor necrosis factor gene cluster is associated with asthma and asthma-related phenotypes // *Am J Respir Crit Care Med*. 2005. Vol. 172, N 6. P. 687–692.
18. Sandford A. J., Chan H. W., Wong G. W., Lai C. K., Chan-Yeung M. Candidate Genetic Polymorphisms for Asthma in Chinese School-children from Hong Kong // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis*. 2004. Vol. 8, N 5. P. 519–527.
19. Shin H. D., Park B. L., Kim L. H., Jung J. H., Wang H. J., Kim Y. J., Park H. S., Hong S. J., Choi B. W., Kim D. J., Park C. S. Association of tumor necrosis factor polymorphisms with asthma and serum total IgE // *Hum Mol Genet*. 2004. Vol. 13, N 3. P. 397–403.
20. Ying S., O'Connor B., Ratoff J., Meng Q., Fang C., Cousins D., Zhang G., Gu S., Gao Z., Shamji B., Edwards M. J., Lee T. H., Corrigan C. J. Expression and cellular provenance of thymic stromal lymphopoietin and chemokines in patients with severe asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *J. Immunol*. 2008. Vol. 181, N 4. P. 2790–2798.

21. Zhang S., Wang C., Xi B., Li X. Association between the tumour necrosis factor- α -308G/A polymorphism and chronic obstructive pulmonary disease: an update // *Respirology*. 2011. Vol. 16, N 1. P. 107–115.

22. Zhang Y., Zhang J., Tian C., Xiao Y., He C., Li X., Bogati A., Huang J., Fan H. The -308 G/A polymorphism in TNF- α gene is associated with asthma risk: an update by meta-analysis // *J Clin Immunol*. 2011. Vol. 31, N 2. P. 174–185.

References

1. Bakumov P. A., Koval'skaya E. N., Zernyukova E. A., Kochetova E. I., Alekseev E. G. Occupational asthma // *Lekarstvennyi vestnik* [Pharmaceutical Bulletin]. 2014, 1 (53), pp. 18-30. [in Russian]

2. Ivashhenko T. Ye., Ostankova Yu. A., Baranov V. S. Analysis of the tumor necrosis factor alpha gene polymorphism in patients with atopic asthma. *Meditinskaya genetika* [Medical Genetics]. 2005, 4 (5), p. 195. [in Russian]

3. Seitova G. N., Bukreeva E. B., Kremis I. S., Puzryev V. P. Association of cytokines gene polymorphisms (TNF and IL8) with chronic obstructive pulmonary disease development. *Byulleten' sibirskoi meditsiny* [Bulletin of Siberian Medicine]. 2010, 9 (3), pp. 91-97. [in Russian]

4. Cherkashina I. I., Nikulina S. Yu., Logvinenko N. I., Maksimov V. N., Liberovskaya E. D. Clinical and genetic analysis of patients with asthma. *Pul'monologiya* [Pulmonology]. 2009, 2, pp. 77-81. [in Russian]

5. Albuquerque R. V., Hayden C. M., Palmer L. J., Laing I. A., Rye P. J., Gibson N. A., Burton P. R., Goldblatt J., Lesoué P. N. Association of polymorphisms within the tumour necrosis factor (TNF) genes and childhood asthma. *Clin. Exp. Allergy*. 1998, 28 (5), pp. 578-584.

6. Allakhverdi Z., Comeau M. R., Jessup H. K., Yoon B. R., Brewer A., Chartier S., Paquette N., Ziegler S. F., Sarfati M., Delespesse G. Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potentially activates mast cells. *Exp. Med.* 2007, 204 (2), pp. 253-258.

7. Almomani B., Hawwa A. F., Millership J. S., Heaney L., Douglas I., McElnay J. C., Shields M. D. Can certain genotypes predispose to poor asthma control in children? A pharmacogenetic study of 9 candidate genes in children with difficult asthma. *PLoS One*. 2013, 8 (4), e60592.

8. Aoki T., Hirota T., Tamari M., Ichikawa K., Takeda K., Arinami T., Shibasaki M., Noguchi E. An association between asthma and TNF-308G/A polymorphism: meta-analysis. *J. Hum. Genet.* 2006, 51 (8), pp. 677-685.

9. Bucková D., Hollá L. I., Vasků A., Znojil V., Vácha J. Lack of association between atopic asthma and the tumor necrosis factor alpha-308 gene polymorphism in a Czech population. *J. Investig Allergol Clin Immunol*. 2002, 12 (3), pp. 192-197.

10. Fan H. M., Wang Z., Feng F. M., Zhang K. L., Yuan J. X., Sui H., Qiu H. Y., Liu L. H., Deng X. J., Ren J. X. Association of TNF- α -238G/A and 308 G/A gene polymorphisms with pulmonary tuberculosis among patients with coal worker's pneumoconiosis. *Biomed Environ Sci*. 2010, 23 (2), pp. 137-145.

11. He J. Q., Hallstrand T. S., Knight D., Chan-Yeung M., Sandford A., Tripp B., Zamar D., Bossé Y., Kozyrskyj A. L., James A., Laprise C., Daley D. A thymic stromal lymphopoietin gene variant is associated with asthma and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol*. 2009, 124 (2), pp. 222-229.

12. Huang H., Nie W., Qian J., Zang Y., Chen J., Lai G., Ye T., Xiu Q. Effects of TNF- α polymorphisms on asthma risk: a systematic review and meta-analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014, 24 (6), pp. 406-417.

13. Hunninghake G. M., Soto-Quiros M. E., Avila L., Kim H. P., Lasky-Su J., Rafaels N., Ruczinski I., Beaty T. H., Mathias R. A., Barnes K. C., Wilk J. B., O'Connor G. T., Gauderman W. J., Vora H., Baurley J. W., Gilliland F., Liang C., Sylvia J. S., Klanderman B. J., Sharma S. S., Himes B. E., Bossley C. J., Israel E., Raby B. A., Bush A., Choi A. M., Weiss S. T., Celedón J. C. TSLP polymorphisms are associated with asthma in a sex-specific fashion. *Allergy*. 2010, 65 (12), pp. 1566-1575.

14. Kim H. B., Kang M. J., Lee S. Y., Jin H. S., Kim J. H., Kim B. S., Jang S. O., Lee Y. C., Sohn M. H., Kim K. E., Hong S. J. Combined Effect of Tumor Necrosis Factor-Alpha and Interleukin-13 Polymorphisms on Bronchial Hyperresponsiveness in Korean Children with Asthma. *Clin. Exp. Allergy*. 2008, 38 (5), pp. 774-780.

15. Kroeger K. M., Carville K. S., Abraham L. J. The -308 tumor necrosis factor- α promoter polymorphism effects transcription. *Mol Immunol*. 1997, 34 (5), pp. 391-399.

16. Liu Y. J., Soumelis V., Watanabe N., Ito T., Wang Y. H., Malefyt Rde. W., Omori M., Zhou B., Ziegler S. F. TSLP: an epithelial cell cytokine that regulates T cell differentiation by conditioning dendritic cell maturation. *Annu Rev Immunol*. 2007, 25, pp. 193-219.

17. Randolph A. G., Lange C., Silverman E. K., Lazarus R., Weiss S. T. Extended haplotype in the tumor necrosis factor gene cluster is associated with asthma and asthma-related phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005, 172 (6), pp. 687-692.

18. Sandford A. J., Chan H. W., Wong G. W., Lai C. K., Chan-Yeung M. Candidate Genetic Polymorphisms for Asthma in Chinese School-children from Hong Kong. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. 2004, 8 (5), pp. 519-527.

19. Shin H. D., Park B. L., Kim L. H., Jung J. H., Wang H. J., Kim Y. J., Park H. S., Hong S. J., Choi B. W., Kim D. J., Park C. S. Association of tumor necrosis factor polymorphisms with asthma and serum total IgE. *Hum Mol Genet*. 2004, 13 (3), pp. 397-403.

20. Ying S., O'Connor B., Ratoff J., Meng Q., Fang C., Cousins D., Zhang G., Gu S., Gao Z., Shamji B., Edwards M. J., Lee T. H., Corrigan C. J. Expression and cellular provenance of thymic stromal lymphopoietin and chemokines in patients with severe asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Immunol*. 2008, 181 (4), pp. 2790-2798.

21. Zhang S., Wang C., Xi B., Li X. Association between the tumour necrosis factor- α -308G/A polymorphism and chronic obstructive pulmonary disease: an update. *Respirology*. 2011, 16 (1), pp. 107-115.

22. Zhang Y., Zhang J., Tian C., Xiao Y., He C., Li X., Bogati A., Huang J., Fan H. The -308 G/A polymorphism in TNF- α gene is associated with asthma risk: an update by meta-analysis. *J Clin Immunol*. 2011, 31 (2), pp. 174-85.

Контактная информация:

Мухаммадиева Гузель Фанисовна – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований отдела токсикологии и генетики ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека»

Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Степана Кувькина, д. 94
E-mail:ufniimt@mail.ru