

ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ rs1837253 ГЕНА ТИМУСНОГО СТРОМАЛЬНОГО ЛИМФОПОЭТИНА (TSLP) В РАЗВИТИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

© 2018 г. Э. Ф. Идиятулина^{1*}, А. И. Борисова¹, Д. О. Каримов¹, Т. Г. Кутлина¹, Я. В. Валова¹, Г. Ф. Муххамадиева¹, А. Б. Бакиров¹, Е. С. Галимова², Г. М. Нуртдинова², О. И. Кучер³

*E-mail: idehlvira@yandex.ru

¹Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека, Уфа, Россия;

²Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия;

³ГБУЗ РБ ГKB № 21, Уфа, Россия

Проведен анализ роли полиморфного локуса rs1837253 гена *TSLP* в развитии бронхиальной астмы (БА). Группу исследования составили 234 больных (БА). Исследовалось распределение однонуклеотидного полиморфизма в популяции. При сравнении общей выборки больных БА и группы контроля выявлены достоверные различия по частотам генотипов полиморфного локуса rs1837253 гена *TSLP*. Полученные данные дают основание предполагать возможное участие полиморфного варианта rs1837253 гена *TSLP* в формировании бронхиальной астмы.

Ключевые слова: Тимусный стромальный лимфопоэтин, бронхиальная астма, генотипирование

DOI: 10.31857/S102872210002634-2

Авторы:

Идиятулина Э. Ф., зав. отделением Профессиональной аллергологии и иммунореабилитации, ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия;

Борисова А. И., врач аллерголог-иммунолог, ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия;

Каримов Д. О., к. м. н., заведующий отдела токсикологии и генетики, ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия;

Кутлина Т. Г., м. н. с., ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия;

Валова Я. В., м. н. с., ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия;

Муххамадиева Г. Ф., к. б. н., зав. лабораторией, ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия;

Бакиров А. Б., проф., академик АН РБ, д. м. н., директор, ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия;

Галимова Е. С., д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Башкирского государственного университета Минздрава РФ, Уфа, Россия;

Нуртдинова Г. М., к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Башкирского государственного университета Минздрава РФ, Уфа, Россия;

Кучер О. И., заведующая аллергологическим отделением ГБУЗ РБ ГKB № 21, Уфа, Россия.

Актуальность. Бронхиальная астма (БА) – гетерогенное заболевание, которое характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей. БА является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины в связи с высоким уровнем распространения, стойкой утратой трудоспособности, снижением качества жизни больного и смертности. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что 4–10% населения стран мира страдают БА различной степени выраженности [1].

Важным фактором развития БА является наследственная предрасположенность. В связи с этим в последние годы был проведен молекулярно-генетический анализ ряда генов-кандидатов, полиморфные варианты которых, предположительно, ассоциируются с риском развития этого заболевания. Однако при БА, как и в случае с другими многофакторными заболеваниями, влияние полиморфизма отдельного гена на функциональные свойства белка во многом зависит от свойств целой системы, в которой он функционирует. Тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP) – интерлейкин-7-подобный цитокин, который стимулирует дендритные и тучные клетки для активации Т-хелперов 2 типа [3, 4]. Его экспрессия наблюдается в эпителиальных клетках легких, кожи и кишечника.

У человека ген *TSLP* связан с патогенезом астмы, атопического дерматита и эозинофильного эзофагита [2].

TSLP оказывает влияние на многие типы клеток: дендритные клетки, естественные киллеры, тучные клетки. Дендритные клетки отвечают за стимуляцию *TSLP* – секрецией ряда молекул: HLA класса II, sCD40, sCD80, OX40L и др. После *TSLP*-стимуляции они регулируют дифференцировку CD4⁺ Т-клеток в проаллергические Th2. При гиперпродукции *TSLP* индуцируется воспаление дыхательных путей. Исследования на мышиных моделях показали, что *TSLP* играет важную роль в иницировании и поддержании аллергического воспаления в дыхательных путях. Эпителиальные клетки бронхов, производя провоспалительные молекулы, 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. Эпителиальную секрецию *TSLP* вызывают IL-4, dsPНК и риновирусы [5].

Материалы и методы. Группу исследования составили 234 больных БА. Пациенты наблюдались в иммуно-аллергологическом отделении ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека». Средний возраст пациентов составил $53,94 \pm 10,36$ лет, среди них мужчин – 56,45% (132 чел.) и женщин – 43,55% (102 чел.).

Исследовалось распределение однонуклеотидных полиморфизмов в популяции. Анализировались полиморфные варианты rs1837253 гена *TSLP*. Для генотипирования rs1837253 гена *TSLP* использовались праймеры: *TSLP-F* (5'-GCAAGAAATCTATTTCACCTAC-3') и *TSLP-R* (5'-ACACTCCAGATGAGAAA TAA-3'). Для детекции накопления аллелей в реальном времени были использованы следующие олигонуклеотидные пробы, меченные флуорофором и гасителем: *TSLP-G* (R6G-ATTTGCTTCATAGTTTAGACACGTTGT-BHQ-1), *TSLP-A* (Cy5.5-ATTTGCTTCATAGTTTAGACACATTGT-BHQ-3).

Подбор праймеров и проб и подбор оптимальных условий проведения полимеразной цепной реакции осуществлялся с использованием программного обеспечения Primer-BLAST.

Для проведения статистического анализа полученных результатов использовались пакеты прикладных программ MS Excel, SPSS (v.21.0). Соответствие наблюдаемого распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному по закону Харди-Вайнберга распределению тестировали с помощью критерия χ^2 .

Для оценки комплексного влияния предикторов на исследуемый признак применялся регрессионный анализ. Анализ позволяет определить степень влияния предикторов на исследуемый признак, предсказать его значение в зависимости от значений отдельных переменных. Регрессионное уравнение имеет вид: $y = eZ / (1 + eZ)$ где $Z = b_0 + bx$ (b_0 – константа, x – предиктор, b – регрессионный коэффициент). Показатель соотношения шансов наступления события рассчитывался как $OR = \exp(b)$.

Результаты и обсуждение. При сравнении общей выборки больных БА и группы контроля выявлены достоверные различия по частотам генотипов полиморфного локуса rs1837253 гена *TSLP*. Так, в группе больных достоверно чаще встречался генотип CC (63,47%) по сравнению с 53,83% в группе контроля ($\chi^2 = 4,447$; $p = 0,035$; $OR = 1,491$; 95% CI 1,043–2,13). Также в группе больных достоверно чаще встречался гетерозиготный генотип CT по сравнению с контрольной группой ($\chi^2 = 4,865$; $p = 0,028$; $OR = 0,645$; 95% CI 0,442–0,94). По частотам генотипа TT достоверных различий не обнаружено ($\chi^2 = 0,013$; $p = 0,91$; $OR = 1,018$; 95% CI 0,532–1,945).

Таким образом, полученные данные позволяют рассматривать генотип CC полиморфного локуса rs1837253 гена *TSLP* как маркер повышенного риска развития БА ($OR = 1.491$). А генотип CT данного локуса логично рассматривать как протективный маркер ($OR = 0.64$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы» (GINA) / пер. с англ.; под ред. А. С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2016. – 36 с. [«Global Initiative For Asthma» (GINA) / trans. from the English; Ed. A. S. Belevsky. – Moscow: Russian Respiratory Society, 2016. – 36 p.]
2. Прогнозирование риска развития профессиональных аллергических заболеваний кожи / А. У. Шагалина, А. Б. Бакиров, Л. М. Масыгутова, Д. О. Каримов // Медицина труда и экология человека. 2015. № 1 (1). С. 52–56. [Forecasting the risk of developing occupational allergic skin diseases / A. U. Shagalina, A. B. Bakirov, L. M. Masyagutova, D. O. Karimov // Labor Medicine and Human Ecology. 2015. No. 1 (1). Pp. 52–56.]

3. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP / V. Soumelis, P.A. Reche, H. Kanzler et al. // Nat. Immunol.— 2002.— № 3.— P. 673–680.
4. Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potently activates mast cells / Z. Al-lakhverdi, M.R. Comeau, H.K. Jessup et al. // Exp. Med.— 2007.— № 204.— P. 253–258.
5. TSLP: an epithelial cell cytokine that regulates T cell differentiation by conditioning dendritic cell maturation / Y.J. Liu, V. Soumelis, N. Watanabe et al. // Annual Review of Immunology.— 2007.— № 25.— P. 193–219.

POLYMORPHIC OPTIONS rs1837253 THE GENE OF THYMIC STROMAL LYMPHOPOIETIN (TSLP) IN DEVELOPMENT OF BRONCHIAL ASTHMA

© 2018 E. F. Idiatulina^{1*}, A. I. Borisova¹, D. O. Karimov¹, T. G. Kutlina¹,
Ya. V. Valova¹, G. F. Mukhhamadiev¹, A. B. Bakirov¹, E. S. Galimova²,
G. M. Nurtdinova², O. I. Kucher³

*E-mail: idehlvira@yandex.ru

¹Ufa Research Institute of Occupational Health and human ecology, Ufa, Russia;

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

³Clinical Hospital № 21, Ufa, Russia

The role of the polymorphic locus rs1837253 of the *TSLP* gene in the development of bronchial asthma (BA) has been analyzed. The study group included 234 patients (BA). The distribution of single nucleotide polymorphism in the population was studied. When comparing the general sample of patients with asthma and the control group, there were significant differences in the genotype frequencies of the polymorphic locus rs1837253 of the *TSLP* gene. The data obtained indicate that the variant of the polymorph rs1837253 of the *TSLP* gene may be involved in the formation of bronchial asthma.

Key words: Thymic stromal lymphoprotein (TSLP), bronchial asthma, genotyping

Authors:

Idiatullina E. F., ✉ Head of the Department of Professional Allergology and Immunorehabilitation, Federal budget research institution “Ufa Scientific Research Institute of Occupational Health and Human Ecology”, Ufa, Russia; **E-mail:** idehlvira@yandex.ru;

Borisova A. I., Allergologist-immunologist, Federal budget research institution “Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology”, Ufa, Russia;

Karimov D. O., Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Toxicology and Genetics, Federal Budget Science Institution “Ufa Scientific Research Institute of Occupational Health and Human Ecology”, Ufa, Russia;

Kutlina T. G., Junior Researcher, Federal Budget Science Institution “Ufa Scientific Research Institute of Occupational Health and Human Ecology”, Ufa, Russia;

Valova Ya. V., Junior Researcher, Federal Budget Science Institution “Ufa Scientific Research Institute of Occupational Health and Human Ecology”, Ufa, Russia;

Mukhhamadiev G. F., Candidate of Biological Sciences, head of the laboratory, Federal budget research institution “Ufa Scientific Research Institute of Occupational Health and Human Ecology”, Ufa, Russia;

Bakirov A. B., Prof., Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, MD, Director, Federal Budget Science Institution «Ufa Scientific Research Institute of Occupational Health and Human Ecology», Ufa, Russia;

Galimova E. S., DrSci, Professor at the Department of Internal Diseases Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

Nurtdinova G. M., PhD, Dozent at the Department of Internal Diseases Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

Kucher O. I., Head of the allergic department of the State Regional Clinical Hospital № 21, Ufa, Russia.