

ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИМОРФНОГО ЛОКУСА rs1837253 ГЕНА *TSLP*

© 2018 г. Д. О. Каримов^{1*}, А. И. Борисова¹, Э. Ф. Идиятулина¹, Т. Г. Кутлина¹, Я. В. Валова¹, Г. Ф. Муххамадиева¹, А. Б. Бакиров¹, Е. С. Галимова², Г. М. Нуртдинова², О. И. Кучер³

*E-mail: karimovdo@gmail.com

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

²Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия;

³ГБУЗ РБ ГKB № 21, Уфа, Россия

Цель настоящего исследования заключалась в изучении частот полиморфного варианта rs1837253 гена *TSLP* у больных профессиональной бронхиальной астмой (ПБА) и здоровых индивидов в Республике Башкортостан, а также анализ возможных ассоциаций генотипов этого гена с развитием ПБА. Было показано, что маркерами данного заболевания являются генотип СС и аллель С полиморфного локуса rs1837253 гена *TSLP*. Также установлено, что протективными маркерами заболевания ПБА являются генотип СТ и аллель Т.

Ключевые слова: Профессиональная бронхиальная астма, риск, генетические маркеры, протективные генетические маркеры

DOI: 10.31857/S102872210002635-3

Авторы:

Каримов Д. О., к. м. н., зав. отдела токсикологии и генетики, 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;

Идиятулина Э. Ф., зав. отделением Профессиональной аллергологии и иммунореабилитации, 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;

Мухаммадиева Г. Ф., к. б. н., заведующий 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. Профессиональная бронхиальная астма (ПБА) в настоящее время является самым распространенным производственным заболеванием легких во всех развитых странах мира. ПБА этиологически обусловлена воздействием аллергенов на респираторный тракт на рабочем месте. Известно большое количество производственных агентов, являющихся причиной развития ПБА. Их поступление в воздушную среду объясняется несовершенством технологических процессов, недостаточной степенью герметизации, недостаточной очисткой и утилизацией отходов [1].

В развитии ПБА 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 ПБА 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 [2]. К медиаторам, продуцируемым эпителием дыхательных путей, относится и тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP). TSLP – это 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, атопического дерматита и эозинофильного эзофагита [2, 5].

Материалы и методы. Молекулярно-генетический анализ образцов ДНК проведен у 172 человек – жителей Республики Башкортостан. В группу больных ПБА вошли 82 пациента, находившихся на стационарном лечении в ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» г. Уфы. Средний возраст пациентов, отобранных случайным образом, составил $48,3 \pm 1,3$ лет. На долю мужчин приходилось – 52,4% (43 человек), женщин – 47,6% (39 человек). По этнической принадлежности среди больных ПБА оказалось 39 русских (47,6%), 35 татар (42,5%), 9 башкир (9,9%). Клиническое обследование больных проводилось врачами больницы и включало в себя обязательные и дополнительные методы исследования.

В качестве контроля были использованы образцы ДНК 90 практически здоровых индивидов, сопоставимые по возрасту, половой принадлежности и этническому составу. Изучение полиморфного локуса проводилось методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК. Для генотипирования использовались локус-специфические олигонуклеотидные праймеры и зонды, разработанные с помощью программы PrimerQuest (Integrated DNA Technologies, Inc.).

Математическую обработку результатов исследования проводили в программах IBM Statistica v.21, Microsoft Excel. Относительный риск заболевания по конкретному признаку вычисляли как отношение шансов, доверительный интервал для относительного риска.

Результаты и обсуждение. При сравнении общей выборки больных ПБА и группы контроля выявлены достоверные различия по частотам генотипов и аллелей полиморфного локуса rs1837253 гена *TSLP*.

В группе больных ПБА достоверно чаще встречался генотип СС по сравнению с группой контроля (76% и 56% соответственно, $\chi^2=6,74$; $p=0,010$). Частота аллеля Т полиморфного локуса rs1837253 гена *TSLP* в группе больных ПБА оказалась ниже, чем в группе контроля (15% и 26% соответственно, $\chi^2=4,96$; $p=0,026$). Наблюдались статистически значимые различия по распределению частот генотипа СТ, на долю которого в группе больных ПБА приходилось

18,29%, а в группе контроля – 37,78% ($\chi^2=7,07$; $p=0,009$). Частота аллеля С полиморфного локуса rs1837253 гена *TSLP* в группе больных оказалась выше, по сравнению с группой контроля и составила 84,76% в группе больных и 74,44% в группе контроля ($\chi^2=4,96$; $p=0,026$).

TSLP оказывает влияние на многие типы клеток: дендритные клетки, естественные киллеры, тучные клетки. Дендритные клетки в ответ на стимуляцию *TSLP* – секретируют целый ряд 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 [3, 4]. Эпителиальные клетки легких являются важным источником *TSLP*. У больных бронхиальной астмой в дыхательных путях обнаружены уве личенные уровни *TSLP*. Эпителиальную секрецию *TSLP* вызывают IL-4, dsPНК и риновирусы [4]. 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.

Таким образом, в результате исследования было показано, что маркерами данного заболевания являются генотип СС и аллель С (OR=2,48 и OR=1,91, соответственно) полиморфного локуса rs1837253 гена *TSLP*. Также было установлено, что протективными маркерами заболевания ПБА являются генотип СТ и аллель Т (OR=0,37 и OR=0,52, соответственно).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Профессиональная бронхиальная астма / П. А. Баккумов, Е. Н. Ковальская, Е. А. Зернюкова и др. // Лекарственный вестник. – 2014. – № 1 (53). – С. 18–30. [Professional bronchial asthma / PA Bakumov, E. N. Kovalskaya, E. A. Zerniukova and others // Medicinal Herald. – 2014. – No. 1 (53). – P. 18–30].
2. Expression and cellular provenance of thymic stromal lymphopoietin and chemokines in patients with severe asthma and chronic obstructive pulmonary disease / S. Ying, B. O'Connor, J. Ratoff et al. // J. Immunol. – 2008. – № 181. – P. 2790–2798.
3. Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potentially activates mast cells / Z. Al-lakhverdi, M. R. Comeau, H. K. Jessup et al. // Exp. Med. – 2007. – № 204. – P. 253–258.

4. TSLP: an epithelial cell cytokine that regulates T cell differentiation by conditioning dendritic cell maturation / Y.J. Liu, V. Soumelis, N. Watanabe et al. // *Annu Rev Immunol.* – 2007. – № 25. – P. 193–219.
5. TSLP polymorphisms are associated with asthma in a sex-specific fashion / G. M. Hunninghake, M. E. Soto-Quiros, L. Avila et al. // *Allergy.* – 2010. – № 65(12). – P. 1566–1575.

EVALUATION OF THE RISK OF PROFESSIONAL DEVELOPMENT BRONCHIAL ASTHMA ON THE BASIS OF THE POLYMORPHOUS LOCUS rs1837253 *TSLP* GENE

© 2018 D. O. Karimov^{1*}, A. I. Borisova¹, E. F. Idiatullina¹, T. G. Kutlina¹, Ya. V. Valova¹, G. F. Mukhammadieva¹, A. B. Bakirov¹, E. S. Galimova², G. M. Nurtdinova², O. I. Kucher³

*E-mail: karimovdo@gmail.com

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

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

³Clinical Hospital № 21, Ufa, Russia

The purpose of this study is with respect to analytical analysis, as well as an analysis of possible associations of genotypes of this gene with the development of professional bronchial asthma (PBA). It was shown that the markers of this disease are the CC genotype and the C allele of the polymorphic locus rs1837253 of the *TSLP* gene. It was also found that the protective genotypes of PBA disease are genotype CT and allele T.

Key words: occupational bronchial asthma, risk, genetic markers, protective genetic markers

Authors:

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; E-mail: karimovdo@gmail.com;

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

Idiatullina E. F., Head of Department of Professional Allergology and Immunorehabilitation, Federal budget research 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;

Mukhammadieva 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.