

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ RS10455025 ГЕНА *TSLP* И RS11811856 ГЕНА *TNFSF4* НА РИСК РАЗВИТИЯ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Серёжкина А. В. ¹,

Бушуева О. Ю. ¹,

Богомазов А. Д. ¹,

Полоников А. В. ¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация.

INFLUENCE OF POLYMORPHIC VARIANTS RS10455025 OF THE *TSLP* GENE AND RS11811856 OF THE *TNFSF4* GENE ON THE RISK OF ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA AND ALLERGY IN CHILDREN

Serezhkina A. V. ^a,

Bushueva O. Yu. ^a,

Bogomazov A. D. ^a,

Polonikov A. V. ^a

^a Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation.

Резюме

Введение. Имеющиеся на сегодняшний день экспериментальные данные указывают на определяющую роль цитокинов в формировании проявлений бронхиальной астмы (БА), что привело к созданию так называемого анти-цитокинового подхода к терапии данного заболевания. [5]

Целью данного исследования было определить вклад полиморфизмов rs10455025 гена *TSLP* и rs11811856 гена *TNFSF4* с риском развития бронхиальной астмы у детей в Курской популяции.

Материалы и методы. В исследование были включены 999 неродственных индивидуумов, включая 526 пациентов с БА и 473 контрольных лиц. Данные функциональные однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) были генотипированы на геномном масс-спектрометре MassArray-4.

Результаты. Установлено, что аллели rs11811856G *TNFSF4* и rs10455025C *TSLP*, а также генотипы rs11811856-G/G и rs10455025-C/C ассоциированы с повышенным риском развития бронхиальной астмы у детей. Выявлена ассоциация rs11811856 *TNFSF4* с повышенным риском развития БА как среди мальчиков, так и девочек, а полиморфизм rs10455025 *TSLP* при стратифицированном анализе по полу ассоциаций не показал. При анализе генно-средовых взаимодействий в общей группе установлена взаимосвязь с риском астмы в зависимости от воздействия табачного дыма и места проживания детей. Установлено влияние данных SNP на риск формирования сопутствующей аллергопатологии у детей с бронхиальной астмой, также установлено влияние исследуемых полиморфизмов на показатели риноцитогаммы и спирометрии. В ходе исследования получены данные, что исследуемые полиморфизмы rs10455025 *TSLP* и rs11811856 *TNFSF4* у детей с БА связаны с повышенным риском развития пищевой сенсibilизации к банану, рису, утки, ряду пыльцевым (лисохвост, ежа сборная, мятлик, райграс, костер, ясень, ячмень), и эпидермальных (волос человека) аллергенов. Также выявлено, что исследуемые SNP снижают риск сенсibilизации к домашней пыли, шерсти кошки, кролика, пыльце киноа.

Заключение. Настоящее исследование показало, что полиморфизмы rs10455025 *TSLP* и rs11811856 *TNFSF4* в значительной степени связаны с риском развития астмы и связаны с его клиническими особенностями.

Ключевые слова: бронхиальная астма; аллергия; цитокины; интерлейкины; ДНК-полиморфизм; генетическая предрасположенность.

Abstract

Introduction. The available experimental data to date indicate the determining role of cytokines in the formation of manifestations of bronchial asthma (BA), which led to the creation of the so-called anti-cytokine approach to the therapy of this disease. [5]

The aim of this study was to determine the contribution of polymorphisms rs10455025 of the TSLP gene and rs11811856 of the TNFSF4 gene with the risk of developing bronchial asthma in children in the Kursk population.

Materials and methods. The study included 999 unrelated individuals, including 526 patients with AD and 473 controls. These functional single nucleotide polymorphisms (SNPs) were genotyped using the MassArray-4 genomic mass spectrometer.

Results. It has been established that the alleles rs11811856G TNFSF4 and rs10455025C TSLP, as well as the genotypes rs11811856-G/G and rs10455025-C/C, are associated with an increased risk of developing bronchial asthma in children. The association of rs11811856 TNFSF4 with an increased risk of developing BA was identified in both boys and girls, while the polymorphism rs10455025 TSLP did not show any associations in the stratified analysis by gender. In the analysis of gene-environment interactions in the overall group, a relationship was established with the risk of asthma depending on the exposure to tobacco smoke and the place of residence of children. The influence of SNP data on the risk of concomitant allergopathology in children with bronchial asthma was established, and the influence of the studied polymorphisms on the indicators of rhinocytogram and spirometry was also established. During the study, it was found that the studied polymorphisms rs10455025 TSLP and rs11811856 TNFSF4 in children with BA are associated with an increased risk of developing food sensitization to banana, rice, duck, and a number of pollen (foxtail, common horsetail, bluegrass, ryegrass, fireweed, ash, barley), and epidermal (human hair) allergens. It has also been found that the studied SNPs reduce the risk of sensitization to house dust, cat hair, rabbit hair, and quinoa pollen.

Conclusion. The present study showed that polymorphisms rs10455025 TSLP and rs11811856 TNFSF4 are significantly associated with the risk of developing asthma and are associated with its clinical features.

Keywords: bronchial asthma; allergies; cytokines; interleukins; DNA polymorphism; genetic predisposition.

1 Введение

Бронхиальная астма (БА) – это хроническое, обратимое, обструктивное воспалительное заболевание дыхательных путей с переменным ограничением потока воздуха на выдохе, проявляющееся хрипами, одышкой, стеснением в груди и кашлем. Взаимодействие генетических факторов и факторов окружающей среды играет решающую роль в патогенезе астмы [2]. БА – одно из первых заболеваний, для которого был проведен полногеномное исследование ассоциаций (GWAS). Крупнейшее на сегодняшний день GWAS астмы использовало данные более чем 1,5 миллиона человек из разных этнических групп и выявило более 150 значимых локусов [24]. Возраст начала заболевания является важным критерием, используемым для дифференциации подтипов астмы [23], и недавние полногеномные исследования взрослых пациентов с астмой и детей с астмой показали, что клиническая неоднородность между возрастом манифестации БА отражает различия в их генетической основе [9, 18]. По данным GWAS на 2025г известно о 502 ассоциациях полиморфных вариантов генов, связанных с бронхиальной астмой у детей. (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/search?query=asthma>). Поскольку регуляция воспалительного процесса при БА осуществляется с помощью медиаторов – цитокинов, важно изучать механизмы нарушения их функциональности. Цитокины формируют разветвленную и многоуровневую сеть. участвуют в развитии хронического воспалительного процесса при бронхиальной астме и отвечают за характер течения воспалительной реакции [6].

Стромальный лимфопоэтин тимуса (TSLP) — цитокин, экспрессирующийся в коже, кишечнике, легких и тимусе [20]. TSLP оказывает выраженное влияние на поляризацию дендритных клеток, стимулируя выработку цитокинов Th2 [26]. Эти свойства придают TSLP важную роль в управлении Th2-опосредованным воспалением. Примечательно, что экспрессия TSLP повышена в кератиноцитах кожи, пораженной атопическим дерматитом, а также в эпителиальных клетках бронхов при астме [20]. TSLP индуцирует экспрессию мембранной молекулы OX40L, также известной как TNFSF4 (от англ. Tumor necrosis factor ligand superfamily member 4; OX40 ligand), в дендритных клетках, что в процессе презентации антигена/аллергена передаёт костимулирующий сигнал в CD4+Т-клетки и вызывает дифференцировку воспалительных Th2-клеток, которые индуцируют аллергическое воспаление [21]. Несколькими крупными зарубежными исследованиями установлены однонуклеотидные полиморфизмы (англ. Single Nucleotide Polymorphism, SNP) в регионах генов *TSLP* и *TNFSF4*, которые показали ассоциации с повышенным риском развития бронхиальной астмы [7, 8, 27].

Целью данного исследования было изучение ассоциаций полиморфизмов rs10455025 гена *TSLP* и rs11811856 гена *TNFSF4* с риском развития бронхиальной астмы и аллергических реакций у детей в Курской области.

45 **2 Материалы и методы исследования**

46 Исследование проводилось в соответствии с руководящими принципами
47 Хельсинкской декларации. Информированное согласие на участие детей в
48 исследовании было подписано родителями или их законными
49 представителями. Протокол исследования был одобрен региональным
50 этическим комитетом Курского государственного медицинского университета
51 (протокол № 4 от 09.04.2018г).

52 Материалом для исследования послужили образцы ДНК 999
53 неродственных детей в возрасте от 1 года до 16 лет, включая исследуемую
54 группу 526 пациентов с аллергической бронхиальной астмой (316 мальчиков
55 и 210 девочек), находившихся на стационарном лечении в ОБУЗ «Курская
56 областная детская клиническая больница». Астма была диагностирована
57 квалифицированными пульмонологами на основании критериев
58 национальных клинических рекомендаций и критериев GINA. [3, 11] В группу
59 пациентов с БА включены дети с интермиттирующей, легкая
60 персистирующей, средней тяжести персистирующей, тяжелая
61 персистирующей астмой. В исследуемой группе были проведены кожные
62 пробы, риноцитограмма, клинический анализ крови и определен уровень
63 общего IgE, инструментальное исследование включало определение функции
64 внешнего дыхания. На предмет выявления факторов риска у детей с их
65 родителями проводилось анкетирование с помощью оригинального
66 опросника. Анализировались такие факторы риска, как наличие
67 сопутствующих аллергических заболеваний (аллергический ринит,
68 атопический дерматит, крапивница, пищевая и лекарственная аллергия),
69 характер вскармливания в раннем возрасте, вакцинация, отягощенность по
70 атопии, риск пассивного курения и экологические условия проживания.

71 Контрольная группа включала 473 здоровых неродственных индивидов,
72 не имеющих признаков бронхолегочной и аллергической патологии на момент
73 сбора материала, проживающих на территории Курской области и не
74 отличалась от группы больных БА по полу и возрасту ($p>0,05$).

75 Генетические исследования проводились в НИИ генетико-
76 молекулярной эпидемиологии Курского государственного медицинского
77 университета (г. Курск, Россия). Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов
78 периферической венозной крови классическим методом фенольно-
79 хлороформной экстракции. Генотипирование образцов ДНК пациентов по
80 данным SNP rs10455025 гена *TSLP* и rs11811856 гена *TNFSF4* проведено с
81 помощью масс-спектрометрической платформы MALDI-TOF iPLEX
82 MassArray-4 (Agena Bioscience, США). Для оценки качества выполненного
83 генотипирования случайным образом было отобрано 95 образцов, которые
84 использовались для проведения повторного генотипирования по всем
85 исследуемым локусам. Результаты повторного генотипирования отобранных
86 образцов ДНК полностью (на 100 %) соответствовали первоначальным
87 данным генотипирования.

Точный тест Фишера использовался для оценки распределения частот генотипов в соответствии с равновесием Харди-Вайнберга. Логистический регрессионный анализ использовался для оценки ассоциаций полиморфизмов с риском атопической бронхиальной астмы и бинарными клиническими фенотипами. Для оценки ассоциаций фенотипа SNP-фенотип были рассчитаны отношение общих шансов (OR) и 95-процентные доверительные интервалы (95% CI). Ассоциации SNP с непрерывными фенотипами оценивались с помощью линейного регрессионного анализа с оценкой различий в среднем между генотипами и 95% доверительный интервал с использованием программного обеспечения SNPstats (<https://www.snpstats.net/start.htm>) [1]. Для ассоциаций SNP-заболевание оценивались: доминантная, рецессивная, лог-аддитивная и кодоминантная генетические модели, а также сверхдоминирование. Для оценки функциональных эффектов полиморфизмов использовался биоинформатический ресурс GTExPortal (<https://gtexportal.org>).

3 Результаты исследования

Исходная и клиническая характеристика исследуемых пациентов

Исходный уровень и клинические характеристики исследуемых пациентов приведены в таблице 1. Группа пациентов с бронхиальной астмой была сопоставлена с контрольной группой по полу ($p=0,35$). Средний возраст в исследуемой группе больных БА составил 8,1 лет, в группе контроля - 8,2 лет. Средний возраст дебюта заболевания составил 5,1 лет. Сопутствующая аллергопатология (пищевая аллергия, атопический дерматит, аллергический ринит, поллиноз, острая экзогенная крапивница) отмечалась у 402 детей в исследуемой группе. По степени тяжести распределение было следующим: легкая степень БА наблюдалась у 264 (50,2%) пациентов, у 184 (35%) отмечалась средней тяжести БА, тяжелой степени у 78 (14,8%) пациентов. Среди исследуемой группы проживали в городе 214, в сельской местности проживали 312 детей.

Ассоциация полиморфизмов rs10455025 TSLP и rs11811856 TNFSF4 с риском развития астмы у детей

Частоты генотипов rs10455025 и rs11811856 находились в равновесии Харди-Вайнберга в обеих группах пациентов ($P>0,05$). Мы проанализировали ассоциации между исследуемыми полиморфизмами и риском развития БА в общей группе детей и группах, стратифицированных по полу. В таблице 2 представлены частоты аллелей и генотипов и их ассоциации с БА в общей группе и группах, стратифицированных по полу (представлены наилучшие генетические модели, жирным шрифтом выделены статистически значимые ассоциации).

Как видно из таблицы 2, установлена ассоциация генотипа rs11811856G/G (OR 2,27 95%CI 1,40-3,68), генотипа rs10455025C/C (OR 1,34 95%CI 1,02-1,76) с повышенным риском развития бронхиальной астмы в общей группе пациентов. В частности, наблюдалось преобладание аллеля rs11811856G гена *TNFSF4* и аллеля rs10455025C гена *TSLP* в группе больных

БА относительно контроля. Причем, ассоциация SNP rs1181185 с риском развития БА выявлена, как у мальчиков (OR 1,37 95%CI 1,06-1,77), так и у девочек (OR 1,48 95%CI 1,08-2,02). Однако полиморфизм rs10455025 гена *TSLP* не показал статистически значимой ассоциации с развитием астмы при стратифицированном анализе по полу.

Большинство авторов, изучающих аллергические заболевания, отмечают определенную последовательность в возникновении клинических проявлений атопии. Эта последовательность получила название «атопический марш». Под «атопическим маршем» понимают естественное течение атопических заболеваний, характеризующееся возрастной последовательностью развития сенсибилизации и клинических симптомов, которые нередко имеют тенденцию к спонтанной ремиссии [22]. В нашем исследовании установлено, что SNP rs10455025 гена *TSLP* у детей с бронхиальной астмой связан с повышенным риском развития атопического дерматита в раннем возрасте (OR 4,10 95%CI 1,72-9,77 $p=0,001$).

Ассоциации полиморфных вариантов с риском развития БА с учетом влияния средовых факторов

Поскольку БА является многофакторным заболеванием, представляется важным изучить совместное влияние факторов риска окружающей среды и полиморфизмов генов на развитие заболевания. Пассивное курение является известным модифицируемым фактором риска, связанным с астмой у детей. [12] При анализе генно-средовых взаимодействий в общей группе установлено, что полиморфизм rs11811856 гена *TNFSF4* ассоциирован с повышенным риском БА у детей, в семье которые имеются курящие родственники (OR 1,45 95%CI 1,08-1,93 $p=0,012$). Также было установлено, что полиморфизм rs10455025 гена *TSLP* ассоциирован с повышенным риском развития БА у детей, проживающих в сельской местности (OR 1,36 95%CI 1,06-1,74 $p=0,015$), а полиморфизм rs11811856 гена *TNFSF4* - с повышенным риском развития болезни у детей, проживающих в городе (OR 3,57 95%CI 1,71-7,42 $p=8,0\times10^{-4}$). Выявлено, что SNP rs10455025 связан с риском развития инсектной аллергии у детей с БА (OR 1,59 95%CI 1,06-2,39 $p=0,026$), а полиморфизм rs11811856 наоборот, был ассоциирован с пониженным риском инсектной аллергии (OR 0,23 95%CI 0,06-0,99 $p=0,014$). Также обнаружено, что полиморфизм rs10455025 связан с повышенным риском пищевой аллергии (OR 3,14 95%CI 1,42-6,92 $p=0,0019$), тогда как rs11811856 был связан с пониженным риском данного типа аллергических реакций (OR 0,64 95%CI 0,49-0,85 $p=0,0015$).

Среди детей, страдающих БА, было проанализировано влияние исследуемых SNP на показатели функции внешнего дыхания и других лабораторно-инструментальных показателей. Выявлено, что полиморфизм rs10455025 связан с лучшими показателями форсированной жизненной емкости легких (OR 0,18 95%CI 0,05 - 0,31 $p=0,041$), а также объема форсированного выдоха за первую секунду (OR 0,18 95%CI 0,05 - 0,31, $p=0,041$). Установлено, что rs10455025 гена *TSLP* также ассоциировался с

176 пониженным уровнем эозинофилов в риноцитограмме (OR 0,66 95%CI 0,51 -
177 0,81, $p=0,005$).

178 Для атопических болезней и в том числе бронхиальной астмы
179 характерным является развитие поливалентной сенсибилизации. Проведена
180 оценка влияния исследуемых полиморфизмов на риск формирования БА с
181 учетом данного фактора. Были проанализированы результаты прик-тестов. В
182 ходе исследования получены данные, что полиморфизм rs11811856 *TNFSF4*
183 связан с повышенным риском развития пищевой сенсибилизации к банану
184 (OR 1,38 95%CI 1,01-1,88, $p=0,04$), рису (OR 1,59 95%CI 1,04-2,43, $p=7,0 \times 10^{-4}$),
185 утке (OR 2,00 95%CI 1,13-3,52, $p=0,03$), ряду пыльцевых аллергенов, таких как
186 лисохвост (OR 1,46 95%CI 1,25-1,84, $p=0,009$), мятлик (OR 1,33 95%CI 1,02-
187 1,74, $p=0,04$), райграс (OR 1,68 95%CI 1,16-2,44, $p=0,006$), ясень (OR 2,37
188 95%CI 1,18-2,14, $p=0,003$), ячмень (OR 1,59 95%CI 1,18-2,14, $p=0,002$). Однако
189 исследуемый SNP снижает риск сенсибилизации к домашней пыли (OR 0,53
190 95%CI 0,29-0,97, $p=0,03$) и шерсти кролика (OR 0,52 95%CI 0,28-0,97, $p=0,03$).
191 Для полиморфизма rs10455025 *TSLP* установлена связь с повышенным риском
192 развития пищевой сенсибилизации к утке (OR 1,54 95%CI 1,04-2,28, $p=0,03$),
193 костеру (OR 2,00 95%CI 1,05-3,79, $p=0,03$), еже сборной (OR 1,58 95%CI 1,40-
194 1,84, $p=0,004$) и волосу человека (OR 1,57 95%CI 1,08-2,27, $p=0,02$), а к киноа
195 (OR 0,61 95%CI 0,42-0,89, $p=0,01$) и шерсти кошки (OR 0,67 95%CI 0,51- 0,89,
196 $p=0,005$) выявлено снижение риска развития сенсибилизации.

197 4 Обсуждение

198 Астма – это заболевание, характеризующееся хроническим воспалением
199 дыхательных путей, которое опосредовано Th2. Th2 секретируют IL-4, -5, -9 и
200 -13, стимулируя синтез IgE-антител В-клетками, активируя базофилы и
201 эозинофилы, дифференцировку мастоцитов и продукцию слизи [15].
202 Медиаторы аллергического воспаления, высвобождаемые при активации
203 базофилов и мастоцитов, приводят к бронхоконстрикции, росту сосудистой
204 проницаемости, образованию инфильтрата, содержащего клетки воспаления,
205 гиперплазии бокаловидных клеток [4]. К медиаторам, продуцируемым
206 эпителием дыхательных путей, относится и TSLP. TSLP оказывает эффекты
207 на многие типы клеток: дендритные клетки, естественные киллеры,
208 мастоциты. Дендритные клетки отвечают на TSLP секрецией ряда молекул,
209 одной из которых является TNFSF4 (OX40L). Взаимодействия TNFSF4 и TSLP
210 играют важную роль в индукции и поддержании Th2-ответов при
211 аллергических заболеваниях [14].

212 В ходе нашего исследования среди детей, проживающих на территории
213 Курской области, были впервые изучены ассоциации полиморфных вариантов
214 rs10455025 гена TSLP и rs11811856 гена TNFSF4 с риском развития
215 атопической бронхиальной астмы у детей, аллергической сенсибилизацией, а
216 также клинико-лабораторными и инструментальными показателями
217 пациентов. Установлено, что аллели rs11811856G TNFSF4 и rs10455025C
218 TSLP, а также генотипы rs11811856-G/G и rs10455025-C/C ассоциированы с
219 повышенным риском развития бронхиальной астмы у детей. Установлено, что

SNP rs11811856 TNFSF4 связан с повышенным риском развития БА как среди мальчиков, так и девочек, а SNP rs10455025 TSLP при стратифицированном анализе по полу ассоциаций не показал.

Полиморфизм rs10455025 локализован в межгенной области, а rs11811856 в интронной области гена. Как известно, SNP данной локализации участвуют в регуляции сплайсинга мРНК, экспрессии генов и ДНК-белковых взаимодействий и при могут оказывать влияние на функциональную активность белков [7]. Согласно результатам транскриптомного анализа GTex Portal rs10455025 TSLP и rs11811856 TNFSF4 ассоциированы с увеличением экспрессии генов в различных тканях (<https://www.gtexportal.org>). Однако, по данным этого ресурса нет функциональных эффектов rs10455025 и rs11811856 в тканях трахеобронхиального дерева, а также в тканях верхних дыхательных путей, упоминается об эффектах аллеля С связанного с повышением экспрессии гена TSLP в коже. Согласно литературным данным мутации в этом гене ассоциированы с развитием атопического дерматита и в последующем реализации «атопического марша» [13]. По данным Ванг И. и соавторов, полиморфные варианты гена TSLP связаны с повышенным риском формирования бронхиальной астмы у детей с атопическим дерматитом [26]. Также по данным портала экспрессия исследуемых SNP повышена в слизистом и мышечном слое пищевода, кишечника, что может объяснить формирование пищевой аллергии и пищевой сенсibilизации у детей, страдающих астмой [19]. В нашем исследовании установлено, что среди детей исследуемой группы полиморфизм rs10455025 гена TSLP ассоциирован с риском формирования атопического дерматита в раннем возрасте, а также связан с риском развития инсектной и пищевой аллергии, последние ассоциации установлены впервые. В исследовании Муриссон Л.Б. и соавторов повышенная экспрессия TSLP в верхних дыхательных путях, но не циркулирующая общая TSLP в плазме, характерна для детей с астмой, что позволяет предположить, что патогенез астмы обусловлен местной, а не системной секрецией TSLP, это объясняет значимую ассоциацию влияния аэрополлютантов, пылевых аллергенов с риском развития астмы, а также влияние полиморфизмов TSLP на функции внешнего дыхания [16]. В нашей работе были выявлены генно-средовые взаимодействия: ассоциация rs10455025 TSLP с повышенным риском развития БА у детей, проживающих в сельской местности, однако данная ассоциация была сравнительно низкой, а полиморфизм rs11811856 TNFSF4 показал значимую ассоциацию с повышенным риском развития бронхиальной астмы среди детей, проживающих в городе. Согласно данным Персонс М. и соавторов в исследовании среди канадских детей установлено, что проживание в сельской местности в детстве защищает от заболеваемости астмой в подростковом и взрослом возрасте, и этот вывод обеспечивает дополнительную поддержку гигиенической гипотезы развития астмы [17]. Протективный эффект сельского образа жизни в отношении распространенности симптомов аллергических заболеваний в настоящее время трактуется неоднозначно.

Результаты некоторых эпидемиологических исследований подтверждают этот эффект меньшей распространенностью симптомов поражения органов дыхания у детей из сельской местности [10, 15]. Существует множество работ, подчеркивающих влияние риска курения, в том числе пассивного, на риск развития обструктивного синдрома при многих бронхолегочных заболеваниях, в том числе и при бронхиальной астме [12]. Нами установлено, что полиморфизм rs11811856 гена TNFSF4 ассоциировался с повышенным риском БА среди детей, проживающих с курящими родственниками. Ранее не проводились исследования по выявлению ассоциации данных полиморфизмов и специфической сенсibilизации у детей с БА. Нами получены данные, что исследуемые полиморфизмы rs10455025 TSLP и rs11811856 TNFSF4 у детей с БА связаны с повышенным риском развития пищевой сенсibilизации к банану, рису, утки, а также ряду пыльцевым (лисохвост, ежа сборная, мятлик, райграс, костер, ясень, ячмень) и эпидермальным (волос человека) аллергенам. Также выявлено, что исследуемые SNP снижают риск сенсibilизации к домашней пыли, шерсти кошки, кролика, пыльце киноа. В полногеномном исследовании, проведенном Чанг Д. и соавторами установлено, что риск развития астмы генетически коррелирует с показателями функции легких и что этот компонент риска развития астмы ортогонален генетике эозинофилов, которые также способствуют восприимчивости к заболеванию [7]. Однако, в нашей работе не выявлено статистически значимой взаимосвязи исследуемых SNP с уровнем эозинофилов в крови, однако установлено, что rs10455025 гена TSLP оказывал снижающий эффект на количество эозинофилов в риноцитограмме, а также. улучшает показатели форсированной жизненной емкости легких, а также объём форсированного выдоха за первую секунду, что расходится с имеющимися литературными данными.

Наибольшее значение в исследованиях мультифакториальных заболеваний, в том числе и астмы, имеют прогнозирование динамики развития заболевания, эффективности лечения, достижение контролируемого течения, предотвращение развития тяжелой формы, а также оказание персонализированной терапии и профилактики. Необходимы дальнейшие исследования данных полиморфизмов в других популяциях России, а также проведение функционального аннотирования данных SNP и оценка их патофизиологической вовлеченности в развитие болезни. Поскольку исследование было первым, в котором изучался вклад данных полиморфизмов в особенности сенсibilизации детей с БА в относительно небольших группах пациентов, необходимы дальнейшие исследования в популяциях с большим размером выборки для репликации наблюдаемых ассоциаций.

5 Заключение

Наибольшее значение в исследованиях мультифакториальных заболеваний, в том числе и астмы, имеют прогнозирование динамики развития заболевания, эффективности лечения, достижение контролируемого течения, предотвращение развития тяжелой формы, а также оказание персонализированной терапии и профилактики. Необходимы дальнейшие

исследования данных полиморфизмов в других популяциях России, а также проведение функционального аннотирования данных SNP и оценка их патофизиологической вовлеченности в развитие болезни. Поскольку исследование было первым, в котором изучался вклад данных полиморфизмов в особенности сенсibilизации детей с БА в относительно небольших группах пациентов, необходимы дальнейшие исследования в популяциях с большим размером выборки для репликации наблюдаемых ассоциаций.

Благодарности

Исследование выполнено при поддержке и финансировании ФГБОУ ВО КГМУ.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Исходная и клиническая характеристика исследуемых пациентов.**Table 1.** Initial and clinical characteristics of the study patients.

Характеристики Characteristic	Дети с БА Children with BA n=526	Контрольная группа Control group n=474	p-value
Возраст $\pm$ стандартное отклонение, лет Age $\pm$ standard deviation, years	8,1 $\pm$ 3,5	8,2 $\pm$ 3,3	0,35
Мальчики boys	316 (60%)	279 (59%)	0,72
Девочки girls	210 (40%)	195 (41%)	
Место жительства (город/сельская местность) Place of residence (city/countryside)	214(41%)/312(59%)	188(39%)/286 (61%)	0,03
Сопутствующая патология Concomitant pathology			
Пищевая аллергия. Food allergies n (%)	306 (58,2)	-	-
Атопический дерматит. Atopic dermatitis. n (%)	12 (2,28)	-	-

Аллергический ринит. Allergic rhinitis. n (%)	123 (23,38)	-	-
Поллиноз. Pollinosis. n (%)	12 (2,28)	-	-
Инсектная аллергия. Insect allergy. n (%)	64 (12,16)	-	-
Крапивница. Urticaria n (%)	76 (14,45)	-	-

Таблица 2. Ассоциации аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов с риском развития БА.

Table 2. Associations of alleles and genotypes of polymorphic gene variants with the risk of developing AD.

SNP ID	Генотип Genotype	Частоты генотипов, n (%) Genotype frequencies		OR (95% CI) P
		Контрольная группа Control group	Дети с БА Children with BA	
общая группа general group				
TNFSF4 C>G (rs11811856)	C/C	252(53,3)	216 (41,1)	1,40 (1,15-1,71) 8,0×10 ⁻⁴
	G/C	184(39)	202(38,4)	
	G/G	29(7,7)	56(20,5)	
	G	0,26	0,33	1,41 (1,15-1,72) 9,0×10 ⁻⁴
TSLP A>C (rs10455025)	A/A	249(52,6)	225(42,8)	1,34 (1,02-1,76) 0,03)
	A/C	183(38,7)	207(39,4)	
	C/C	35 (8,7)	43 (17,8)	
	C	0,27	0,31	1,20 (0,98-1,46) 0,081
мальчики boys				
TNFSF4 C>G (rs11811856)	C/C	154 (56,4%)	139 (48,3%)	1,37 (1,06-1,77) 0,02
	G/C	102 (37,4%)	117 (40,6%)	
	G/G	17 (6,2%)	32 (11,1%)	
	G	0,25	0,31	1,38 (1,06-1,79)

				0,01
<i>TSLP</i> A>C (rs10455025)	A/A	147 (53,6%)	135 (46,7%)	1,28 (0,99-1,67)
	A/C	109 (39,8%)	126 (43,6%)	
	C/C	18 (6,6%)	28 (9,7%)	0,06
	C	0,26	0,31	1,28 (0,99-1,65) 0,07
девушки girls				
<i>TNFSF4</i> C>G (rs11811856)	C/C	98 (51%)	77 (41,4%)	
	G/C	82 (42,7%)	85 (45,7%)	1,48 (1,08-2,02)
	G/G	12 (6,2%)	24 (12,9%)	0,02
	G	0,28	0,36	1,46 (1,07-1,98) 0,02
<i>TSLP</i> A>C (rs10455025)	A/A	102 (52,9%)	90 (48,4%)	1,24 (0,82-1,87)
	A/C	74 (38,3%)	81 (43,5%)	
	C/C	17 (8,8%)	15 (8,1%)	0,30
	C	0,28	0,3	1,09 (0,80-1,50) 0,62

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Серёжкина Александра Владимировна - ассистент кафедры педиатрии
ФГБОУ ВО КГМУ, г. Курск, Российская Федерация;

адрес: 305021, г. Курск, проспект Победы, 28-177;

телефон: 89191710046;

ORCID: [0000-0002-0283-2498](https://orcid.org/0000-0002-0283-2498);

e-mail: aleksandra.ykv@gmail.com

Serezhkina Alexandra Vladimirovna, assistant of the Department of Pediatrics,
Kursk State medical University, Kursk, Russian Federation;

address: 305021, Kursk, Pobedy Avenue, 28-177;

telephone: 89191710046;

ORCID: [0000-0002-0283-2498](https://orcid.org/0000-0002-0283-2498);

e-mail: aleksandra.ykv@gmail.com

Блок 2. Информация об авторах

Полоников Алексей Валерьевич- директор НИИ генетической и
молекулярной эпидемиологии, д.м.н, профессор кафедры биологии
мед.генетики и экологии КГМУ;

ORCID: 0000-0001-6280-247X;

e-mail: polonikov@rambler.ru

Polonikov Alexey Valerievich - Director of the Research Institute of Genetic and
Molecular Epidemiology, MD, Professor of the Department of Biology, Medical
Genetics and Ecology, KSMU;

ORCID: 0000-0001-6280-247X;

e-mail: polonikov@rambler.ru

Бушуева Ольга Юрьевна – заведующая лабораторией НИИ генетической и
молекулярной эпидемиологии, д.м.н, профессор кафедры биологии
мед.генетики и экологии КГМУ;

ORCID: 0000-0003-3333-0623;

e-mail: olga.bushueva@inbox.ru

Bushueva Olga Yuryevna – Head of the Laboratory of the Research Institute of Genetic and Molecular Epidemiology, MD, Professor of the Department of Biology, Medical Genetics and Ecology, KSMU;
ORCID: 0000-0003-3333-0623;

e-mail: olga.bushueva@inbox.ru

Богомазов Алексей Дмитриевич – к.м.н., доцент кафедры педиатрии КГМУ;

ORCID: [0000-0002-4636-1819](https://orcid.org/0000-0002-4636-1819);

e-mail: bogomazov71@mail.ru

Bogomazov Alexey Dmitrievich – candidate of medical sciences, associate professor of pediatrics at KSMU;

ORCID: [0000-0002-4636-1819](https://orcid.org/0000-0002-4636-1819);

e-mail: bogomazov71@mail.ru

Блок 3. Метаданные статьи

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ RS10455025 ГЕНА *TSLP* И RS11811856 ГЕНА *TNFSF4* НА РИСК РАЗВИТИЯ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У ДЕТЕЙ

INFLUENCE OF POLYMORPHIC VARIANTS RS10455025 OF THE *TSLP* GENE AND RS11811856 OF THE *TNFSF4* GENE ON THE RISK OF ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA AND ALLERGY IN CHILDREN

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ С РИСКОМ АСТМЫ

ASSOCIATION OF POLYMORPHISMS WITH THE RISK OF ASTHMA

Ключевые слова: бронхиальная астма; аллергия; цитокины; интерлейкины; ДНК-полиморфизм; генетическая предрасположенность.

Keywords: bronchial asthma; allergies; cytokines; interleukins; DNA polymorphism; genetic predisposition.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 8,

Количество таблиц – 2,

Количество рисунков – 0.

24.06.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1	Азарова Ю.Э, Гуреева А.В, Постникова М.И, и др. Связь однонуклеотидного полиморфизма rs4880 гена SOD2 с развитием микрососудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2023. – Т.9, №4. – С.461-473	Azarova IE, Gureeva AV, Postnikova MI, et al. The link of single nucleotide polymorphism rs4880 of the SOD2 gene to the development of microvascular complications of type 2 diabetes mellitus. <i>Research Results in Biomedicine</i>, 2023, Vol. 9, no.3, pp.461-473.	https://rrmedicine.ru/journal/article/3245/?ysclid=mc9bg9t6uj204468755 [DOI:10.18413/2658-6533-2023-9-4-0-3]
2	Балаболкин И. И. Атопия и аллергические заболевания у детей // Педиатрия. – 2003. – № 6. – С. 99–102.	Balabolkin I.I. Atopic dermatitis and allergic diseases in children. <i>Pediatrics n.a. G.N. Speransky</i>, 2003, Vol. 82, no.6, pp. 99-102.	https://pediatrajournal.ru/archive?show=278&section=1759&ysclid=mc9bot9q5j715124365

3	Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы [Электронный ресурс] / Российская ассоциация аллергологов и иммунологов. 2024	Federal Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Bronchial Asthma [Electronic resource] / Russian Association of Allergists and Immunologists. 2024	https://spulmo.ru/upload/kr/BA_2024_draft.pdf?ysclid=m6fewuppeg855379756
4	Bottema R.W., Postma D.S., Reijmerink N.E., et al. Interaction of T-cell and antigen presenting cell co-stimulatory genes in childhood IgE. Eur Respir J., 2010, Vol. 35, no.1, pp. 54-63.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19574333/ [DOI: 10.1183/09031936.00018909]
5	Center for Drug Evaluation and Research, FDA approves maintenance treatment for severe asthma, FDA. 2023.	-	https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-maintenance-treatment-severe-asthma

6	Cayro C., Girard J.P. IL-33: an alarmin cytokine with crucial roles in innate immunity, inflammation and allergy. Curr Opin Immunol., 2014, Vol. 31, pp. 31-33	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25278425/ [DOI: 10.1016/j.coi.2014.09.004]
7	Chang D., Hunkapiller J., Bhangale T., et al. A whole genome sequencing study of moderate to severe asthma identifies a lung function locus associated with asthma risk. Sci Rep., 2022, Vol. 12, no. 1, pp.5574.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35368043/ [DOI: 10.1038/s41598-022-09447-8]
8	Demenaïs F., Margaritte-Jeannin P., Barnes K.C, et al. Multiancestry association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune-cell enhancer marks. Nat Genet., 2018, Vol. 50, no. 1, pp. 42-53.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29273806/ [DOI: 10.1038/s41588-017-0014-7]

9	Ferreira M.A.R., Mathur R., Vonk J.M., et al. Genetic Architectures of Childhood- and Adult-Onset Asthma Are Partly Distinct. Am J Hum Genet., 2019, Vol. 104, no. 4, pp. 665-684.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30929738/ [DOI: 10.1016/j.ajhg.2019.02.022]
10	Gergen P.J., Togias A. Inner city asthma. Immunol Allergy Clin North Am., 2015, Vol. 35, no. 1, pp. 101–14.	-	https://www.immunology.theclinics.com/article/S0889-8561(14)00106-4/abstract [DOI: 10.1016/j.iac.2014.09.006]
11	Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022.	-	www.ginasthma.org
12	Kaur J., Upendra S., Barde S. Inhaling hazards, exhaling insights: a systematic	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38576330/

	review unveiling the silent health impacts of secondhand smoke pollution on children and adolescents. Int J Environ Health Res., 2024, Vol. 34, no. 12, pp. 4059–4073.		[DOI: 10.1080/09603123.2024.2337837]
13	Kim K.W., Ober C. Lessons Learned From GWAS of Asthma. Allergy Asthma Immunol Res., 2019, Vol. 11, no. 2, pp. 170-187.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30661310/ [DOI: 10.4168/aair.2019.11.2.170]
14	Liu Y.J. TSLP in epithelial cell and dendritic cell cross talk. Adv Immunol., 2009, Vol.101, pp.1-25.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19231591/ [DOI: 10.1016/S0065-2776(08)01001-8]
15	Mukherjee A.B., Zhang Z. Allergic asthma: influence of genetic and environmental factors. J Biol Chem., 2011, Vol. 286, pp. 32883–32889	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21799018/

			[DOI: 10.1074/jbc.R110.197046]
16	Murrison L.B., Ren X., Preusse K., et al. TSLP disease-associated genetic variants combined with airway TSLP expression influence asthma risk. J Allergy Clin Immunol., 2022, Vol. 149, no.1, pp. 79-88.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34111451/ [DOI: 10.1016/j.jaci.2021.05.033]
17	Parsons M.A., Beach J., Senthilselvan A. Association of living in a farming environment with asthma incidence in Canadian children. J Asthma., 2017, Vol. 54, no. 3, pp. 239-249.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27383380/ [DOI: 10.1080/02770903.2016.1206564]
18	Pividori M., Schoettler N., Nicolae D.L., et al. Shared and distinct genetic risk factors for childhood-onset and adult-onset	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31036433/ [DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30055-4]

	asthma: genome-wide and transcriptome-wide studies. Lancet Respir Med., 2019, Vol. 7, no. 6, pp. 509-522.		
19	Rothenberg M.E., Jonathan M. S., Joseph D.S., et al. Common variants at 5q22 associate with pediatric eosinophilic esophagitis. Nat Genet., 2010, Vol.42, pp. 89-291.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20208534/ [DOI: 10.1038/ng.547]
20	Shrestha A.B., Pokharel P., Singh H., at al. Association between bronchial asthma and TSLP gene polymorphism: a systematic review and meta-analysis. Ann Med Surg (Lond)., 2024, Vol. 86, no. 8, pp. 4684-4694.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39118763/ [DOI: 10.1097/MS9.00000000000002107]
21	Song R., Zhang H., Liang Z. Research progress in OX40/OX40L in allergic	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39404736/

	diseases. Int Forum Allergy Rhinol., 2024, Vol. 14, no. 12, pp. 1921-1928.		[DOI: 10.1002/alr.23469]
22	Soumelis V., Reche P.A., Kanzler H., et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. Nat Immunol, 2002, Vol. 3, pp. 673-680.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12055625/ [DOI: 10.1038/ni805]
23	Trivedi M., Denton E. Asthma in children and adults—what are the differences and what can they tell us about asthma? Front Pediatr., 2019, pp. 7.	-	https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2019.00256 . [DOI: 10.3389/fped.2019.00256]
24	Tsuo K., Zhou W., Wang Y., et al. Multi-ancestry meta-analysis of asthma identifies novel associations and highlights the value of increased power and diversity. Cell Genom., 2022, Vol. 2, no. 12, pp. 100212.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36778051/ [DOI: 10.1016/j.xgen.2022.100212]

25	Vicente C.T., Revez J.A., Ferreira M.A.R. Lessons from ten years of genome-wide association studies of asthma. Clin Transl Immunology., 2017, Vol. 6, no. 12, pp. 165.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29333270/ [DOI: 10.1038/cti.2017.54]
26	Wang I.J., Wu L.S., Lockett G.A., et al. TSLP polymorphisms, allergen exposures, and the risk of atopic disorders in children. Ann Allergy Asthma Immunol., 2016, Vol.116, pp.139–145.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26712523/ [DOI: 10.1016/j.anai.2015.11.016]
27	Zhu Z., Lee P.H., Chaffin M.D., et al. A genome-wide cross-trait analysis from UK Biobank highlights the shared genetic architecture of asthma and allergic diseases. Nat Genet., 2018, Vol. 50, no. 6, pp. 857-864.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29785011/ [DOI: 10.1038/s41588-018-0121-0]