

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ rs10455025 ГЕНА *TSLP* И rs11811856 ГЕНА *TNFSF4* НА РИСК РАЗВИТИЯ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Серёжкина А.В., Бушуева О.Ю., Богомазов А.Д., Полоников А.В.

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Россия

Резюме. Имеющиеся на сегодняшний день экспериментальные данные указывают на определяющую роль цитокинов в формировании проявлений бронхиальной астмы (БА), что привело к созданию так называемого антицитокинового подхода к терапии данного заболевания [5]. Целью данного исследования было определить вклад полиморфизмов rs10455025 гена *TSLP* и rs11811856 гена *TNFSF4* с риском развития БА у детей в курской популяции. В исследование были включены 999 неродственных индивидумов, включая 526 пациентов с БА и 473 контрольных лица. Данные функциональные однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) были генотипированы на геномном масс-спектрометре MassArray-4. Установлено, что аллели rs11811856G *TNFSF4* и rs10455025C *TSLP*, а также генотипы rs11811856-G/G и rs10455025-C/C ассоциированы с повышенным риском развития БА 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 БА, 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 сенсибилизации к банану, рису, утке, ряду пыльцевых (лисохвост, ежа сборная, мятлик, райграсс, костер, ясень, ячмень) и эпидермальных (волос человека) аллергенов. Также выявлено, что исследуемые SNP снижают риск сенсибилизации к домашней пыли, шерсти кошки, кролика, пыльце киноа. Настоящее исследование показало, что полиморфизмы rs10455025 *TSLP* и rs11811856 *TNFSF4* в значительной степени связаны с риском развития астмы и с его клиническими особенностями.

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

Адрес для переписки:

Серёжкина Александра Владимировна
ФГБОУ ВО «Курский государственный
медицинский университет»
305041, Россия, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.
Тел.: 8 (919) 171-00-46.
E-mail: aleksandra.ykv@gmail.com

Address for correspondence:

Aleksandra V. Serezhkina
Kursk State Medical University
3 K. Marx St
Kursk
305041 Russian Federation
Phone: +7 (919) 171-00-46.
E-mail: aleksandra.ykv@gmail.com

Образец цитирования:

А.В. Серёжкина, О.Ю. Бушуева, А.Д. Богомазов,
А.В. Полоников «Влияние полиморфных вариантов
rs10455025 гена *TSLP* и rs11811856 гена *TNFSF4*
на риск развития атопической бронхиальной астмы
и аллергических реакций у детей» // Медицинская
иммунология, 2026. Т. 28, № 1. С. 43-52.
doi: 10.15789/1563-0625-IOP-3256

© Серёжкина А.В. и соавт., 2026
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.V. Serezhkina, O.Yu. Bushueva, A.D. Bogomazov,
A.V. Polonikov "Influence of polymorphic variants rs10455025
of *TSLP* and rs11811856 of the *TNFSF4* gene on the risk
of atopic bronchial asthma and allergy in children", *Medical
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2026,
Vol. 28, no. 1, pp. 43-52.
doi: 10.15789/1563-0625-IOP-3256

© Serezhkina A.V. et al., 2026
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-IOP-3256

INFLUENCE OF POLYMORPHIC VARIANTS rs10455025 OF *TSLP* AND rs11811856 OF THE *TNFSF4* GENE ON THE RISK OF ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA AND ALLERGY IN CHILDREN

Serezhkina A.V., Bushueva O.Yu., Bogomazov A.D., Polonikov A.V.

Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

Abstract. Current experimental data indicate the leading role of cytokines in the formation of manifestations of bronchial asthma (BA), thus supporting the so-called anti-cytokine approach to the therapy of this disease. The aim of this study was to evaluate possible association of rs10455025 *TSLP* gene variant and rs11811856 polymorphism of *TNFSF4* gene with the risk of developing BA among children from Kursk population. The study included 999 unrelated individuals, including 526 patients with BA and 473 control persons. These functional gene polymorphisms (SNPs) were genotyped using the MassArray-4 genomic mass spectrometer. We have found 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 BA in children. The association of rs11811856 *TNFSF4* with an increased risk of developing BA was revealed in both boys and girls. Meanwhile, the rs10455025 polymorphism of *TSLP* gene did not show any associations in the stratified analysis by gender. Upon analysis of gene-environment interactions in general group, a relationship was established with the risk of asthma depending on exposure to tobacco smoke and the place of residence of children. We have found a relationship between the SNP status and the risk of concomitant allergopathology in children with BA, and the influence of the studied polymorphisms on laboratory indices of rhinocytogram and spirometry. The results of this study have shown that the studied SNPs (rs10455025 *TSLP* and rs11811856 *TNFSF4*) in children with BA are associated with 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. The present study showed that the polymorphic gene variants (rs10455025 *TSLP* and rs11811856 *TNFSF4*) are significantly associated with the risk and clinical features of developing BA.

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

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 проведено 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 де-

тей с астмой показали, что клиническая неоднородность между возрастом манифестации БА отражает различия в их генетической основе [9, 18]. По данным GWAS на 2025 г. известно о 502 ассоциациях полиморфных вариантов генов, связанных с БА 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 БА 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 atopическим дерматитом, а также в эпителиальных клетках бронхов при астме [20]. TSLP индуцирует экспрессию мембранной молекулы OX40L, также известной как TNFSF4 (tumor necrosis factor ligand superfamily member 4; OX40 ligand), в дендритных клетках, что в процессе презентации антигена/аллергена передает стимулирующий сигнал в CD4⁺T-клетки и вызывает дифференцировку воспалительных Th2-клеток, которые индуцируют аллергическое воспаление [21]. Несколькими крупными зарубежными исследованиями установлены однонуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphism, sNP) в регионах генов *TSLP* и *TNFSF4*, которые показали ассоциации с повышенным риском развития БА [7, 8, 27].

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

Материалы и методы

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

Материалом для исследования послужили образцы ДНК 999 неродственных детей в возрасте от 1 года до 16 лет, включая исследуемую группу 526 пациентов с аллергической БА (316 мальчиков и 210 девочек), находившихся на стационарном лечении в ОБУЗ «Курская областная детская клиническая больница». Астма была диагностирована квалифицированными пульмонологами на основании критериев национальных клинических рекомендаций и критериев GINA [3, 11]. В группу пациентов с БА включены дети с интерmittирующей, легкой персистирующей, средней тяжести персистирующей, тяжелая персистирующей астмой. В исследуемой группе были проведены кожные пробы, риноцитограмма, клинический анализ крови и определен уровень общего IgE, инструментальное исследование включало определение функции внешнего дыхания. На предмет выявления факторов риска у детей с их родителя-

ми проводилось анкетирование с помощью оригинального опросника. Анализировались такие факторы риска, как наличие сопутствующих аллергических заболеваний (аллергический ринит, atopический дерматит, крапивница, пищевая и лекарственная аллергия), характер вскармливания в раннем возрасте, вакцинация, отягощенность по atopии, риск пассивного курения и экологические условия проживания.

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

Генетические исследования проводились в Научно-исследовательском институте генетической и молекулярной эпидемиологии Курского государственного медицинского университета (г. Курск, Россия). Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической венозной крови классическим методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование образцов ДНК пациентов по данным SNP rs10455025 гена *TSLP* и rs11811856 гена *TNFSF4* проведено с помощью масс-спектрометрической платформы MALDI-TOF iPLEX MassArray-4 (Agena Bioscience, США). Для оценки качества выполненного генотипирования случайным образом было отобрано 95 образцов, которые использовались для проведения повторного генотипирования по всем исследуемым локусам. Результаты повторного генотипирования отобранных образцов ДНК полностью (на 100%) соответствовали первоначальным 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 atopической БА и бинарными клиническими фенотипами. Для оценки ассоциаций фенотипа SNP-фенотип были рассчитаны отношение общих шансов (OR) и 95-процентные доверительные интервалы (95% ДИ). Ассоциации SNP с непрерывными фенотипами оценивались с помощью линейного регрессионного анализа с оценкой различий в среднем между генотипами и 95% ДИ 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>).

Результаты

Исходная и клиническая характеристика исследуемых пациентов

Исходный уровень и клинические характеристики исследуемых пациентов приведены в таблице 1. Группа пациентов с БА была сопоставлена с контрольной группой по полу ($p = 0,35$). Средний возраст в исследуемой группе больных БА составил 8,1 года, в группе контроля – 8,2 года. Средний возраст дебюта заболевания составил 5,1 года. Сопутствующая аллергопатология (пищевая аллергия, атопический дерматит, аллергический ринит, поллиноз, острая экзогенная кра-

пивница) 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.

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 ± стандартное отклонение, лет Age ± standard deviation, years	8,1±3,5	8,2±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, n (%) Food allergies, n (%)	306 (58,2)	–	–
Атопический дерматит, n (%) Atopic dermatitis, n (%)	12 (2,28)	–	–
Аллергический ринит, n (%) Allergic rhinitis, n (%)	123 (23,38)	–	–
Поллиноз, n (%) Pollinosis, n (%)	12 (2,28)	–	–
Инсектная аллергия, n (%) Insect allergy, n (%)	64 (12,16)	–	–
Крапивница, n (%) 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 ASTHMA

SNP ID	Генотип Genotype	Частоты генотипов, n (%) Genotype frequencies, n (%)		OR (95% ДИ) 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
TSLP A>C (rs10455025)	A/A	147 (53,6%)	135 (46,7%)	1,28 (0,99-1,67) 0,06
	A/C	109 (39,8%)	126 (43,6%)	
	C/C	18 (6,6%)	28 (9,7%)	
	C	0,26	0,31	1,28 (0,99-1,65) 0,07
девочки girls				
TNFSF4 C>G (rs11811856)	C/C	98 (51%)	77 (41,4%)	1,48 (1,08-2,02) 0,02
	G/C	82 (42,7%)	85 (45,7%)	
	G/G	12 (6,2%)	24 (12,9%)	
	G	0,28	0,36	1,46 (1,07-1,98) 0,02
TSLP A>C (rs10455025)	A/A	102 (52,9%)	90 (48,4%)	1,24 (0,82-1,87) 0,30
	A/C	74 (38,3%)	81 (43,5%)	
	C/C	17 (8,8%)	15 (8,1%)	
	C	0,28	0,3	1,09 (0,80-1,50) 0,62

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, жир-

ным шрифтом выделены статистически значимые ассоциации).

Как видно из таблицы 2, установлена ассоциация генотипа rs11811856G/G (OR 2,27 95% ДИ

1,40-3,68), генотипа rs10455025C/C (OR 1,34; 95% ДИ 1,02-1,76) с повышенным риском развития БА 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% ДИ 1,06-1,77), так и у девочек (OR 1,48; 95% ДИ 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 сенсibilизации и клинических симптомов, которые нередко имеют тенденцию к спонтанной ремиссии [22]. В нашем исследовании установлено, что SNP rs10455025 гена *TSLP* у детей с БА связан с повышенным риском развития атопического дерматита в раннем возрасте (OR 4,10; 95% ДИ 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 которых имеются курящие родственники (OR 1,45; 95% ДИ 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% ДИ 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% ДИ 1,71-7,42; $p = 8,0 \times 10^{-4}$). Выявлено, что SNP rs10455025 связан с риском развития инсектной аллергии у детей с БА (OR 1,59; 95% ДИ 1,06-2,39; $p = 0,026$), а полиморфизм rs11811856, наоборот, был ассоциирован с пониженным риском инсектной аллергии (OR 0,23; 95% ДИ 0,06-0,99; $p = 0,014$).

Также обнаружено, что полиморфизм rs10455025 связан с повышенным риском пищевой аллергии (OR 3,14; 95% ДИ 1,42-6,92; $p = 0,0019$), тогда как rs11811856 был связан с пониженным риском данного типа аллергических реакций (OR 0,64; 95% ДИ 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% ДИ 0,05-0,31; $p = 0,041$), а также объема форсированного выдоха за первую секунду (OR 0,18; 95% ДИ 0,05-0,31; $p = 0,041$). Установлено, что rs10455025 гена *TSLP* также ассоциировался с пониженным уровнем эозинофилов в риноцитограмме (OR 0,66; 95% ДИ 0,51-0,81; $p = 0,005$).

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

Обсуждение

Астма – это заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей,

которое опосредовано Th2. Th2 секретируют IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13, стимулируя синтез IgE-антител В-клетками, активируя базофилы и эозинофилы, дифференцировку мастоцитов и продукцию слизи [15]. Медиаторы аллергического воспаления, высвобождаемые при активации базофилов и мастоцитов, приводят к бронхоконстрикции, росту сосудистой проницаемости, образованию инфильтрата, содержащего клетки воспаления, гиперплазии бокаловидных клеток [4]. К медиаторам, продуцируемым эпителием дыхательных путей, относится и TSLP. TSLP оказывает эффекты на многие типы клеток: дендритные клетки, естественные киллеры, мастоциты. Дендритные клетки отвечают на TSLP секретцией ряда молекул, одной из которых является TNFSF4 (OX40L). Взаимодействия TNFSF4 и TSLP играют важную роль в индукции и поддержании Th2-ответов при аллергических заболеваниях [14].

В ходе нашего исследования среди детей, проживающих на территории Курской области, были впервые изучены ассоциации полиморфных вариантов rs10455025 гена *TSLP* и rs11811856 гена *TNFSF4* с риском развития атопической БА у детей, аллергической сенсibilизацией, а также клиничко-лабораторными и инструментальными показателями пациентов. Установлено, что аллели rs11811856G *TNFSF4* и rs10455025C^{TSLP}, а также генотипы rs11811856-G/G и rs10455025-C/C ассоциированы с повышенным риском развития БА 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.gtportal.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 I.J. Wang и соавт., полиморфные варианты гена *TSLP* связаны с повышенным риском формирования БА 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 L.B. Murrison и соавт. 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 секретцией *TSLP*, это объясняет значимую ассоциацию влияния аэрополлютантов, пыльцевых 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 БА среди детей, проживающих в городе. Согласно данным M.A. Parsons и соавт., 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 БА [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, утке, а также ряду пыльцевых (лисохвост, ежа сборная, мятлик, райграсс, костер, ясень, ячмень) и эпидермальных (волос человека) аллергенов. Также выявлено, что исследуемые SNP снижают риск сенсibilизации к домашней пыли, шерсти кошки, кролика, пыльце киноа. В полногеномном исследовании, проведенном D. Chang и соавт., 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 риноцитогамме, а также улучшал показатели форсированной жизненной емкости легких и объем форсированного выдоха за пер-

вую секунду, что расходится с имеющимися литературными данными.

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.

Список литературы / References

1. Азарова Ю.Э, Гуреева А.В, Постникова М.И., Макаренко В.В., Клёсова Е.Ю., Полоников А.В. 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 Yu.E., Gureeva A.V., Postnikova M.I., Makarenko V.V., Klyosova E.Yu., Polonikova A.V. The link of single nucleotide polymorphism rs4880 of the SOD2 gene to the development of microvascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Nauchnye rezultaty biomeditsinskikh issledovaniy = Research Results in Biomedicine*, 2023, Vol. 9, no. 4, pp. 461-473. (In Russ.)]
2. Балаболкин И.И. Атопия и аллергические заболевания у детей // Педиатрия, 2003. Т. 82, № 6. С. 99-102. [Balabolkin I.I. Atopic dermatitis and allergic diseases in children. *Pediatriya = Russian Pediatrics*, 2003, Vol. 82, no. 6, pp. 99-102. (In Russ.)]
3. Бронхиальная астма: клинические рекомендации. М., 2024. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/kr/BA_2024_draft.pdf. (дата обращения: 06.07.2025). [Bronchial Asthma: Clinical Guidelines. Moscow, 2024. [Electronic resource]. Available at: https://spulmo.ru/upload/kr/BA_2024_draft.pdf. (date of access: July 06, 2025)].
4. Bottema R.W.B., Postma D.S., Reijmerink N.E., Thijs C., Stelma F.F., Smit H.A., van Schayck C.P., Brunekreef B., Koppelman G.H., Kerkhof M. 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.
5. Center for Drug Evaluation and Research. FDA approves maintenance treatment for severe asthma. FDA. 2023. Available at: <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.
7. Chang D., Hunkapiller J., Bhangale T., Reeder J., Mukhyala K., Tom J., Cowgill A., Vogel J., Forrest W.F., Khan Z., Stockwell A., McCarthy M.I., Staton T.L., Olsson J., Holweg C.T.J., Cheung D.S., Chen H., Brauer M.J.,

Graham R.R., Behrens T., Wilson M.S., Arron J.R., Choy D.F., Yaspan B.L. 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, 5574. doi: 10.1038/s41598-022-09447-8.

8. Demenais F., Margaritte-Jeannin P., Barnes K.C., Cookson W.O.C., Altmüller J., Ang W., Barr R.G., Beaty T.H., Becker A.B., Beilby J., Bisgaard H., Bjornsdottir U.S., Bleecker E., Bønnelykke K., Boomsma D.I., Bouzigon E., Brightling C.E., Brossard M., Brusselle G.G., Burchard E., Burkart K.M., Bush A., Chan-Yeung M., Chung K.F., Alves A.C., Curtin J.A., Custovic A., Daley D., de Jongste J.C., Del-Rio-Navarro B.E., Donohue K.M., Duijts L., Eng C., Eriksson J.G., Farrall M., Fedorova Y., Feenstra B., Ferreira M.A.; Australian Asthma Genetics Consortium (AAGC) collaborators; Freidin M.B., Gajdos Z., Gauderman J., Gehring U., Geller F., Genuneit J., Gharib S.A., Gilliland F., Granel R., Graves P.E., Gudbjartsson D.F., Haahtela T., Heckbert S.R., Heederik D., Heinrich J., Heliövaara M., Henderson J., Himes B.E., Hirose H., Hirschhorn J.N., Hofman A., Holt P., Hottenga J., Hudson T.J., Hui J., Imboden M., Ivanov V., Jaddoe V.W.V., James A., Janson C., Jarvelin M.-R., Jarvis D., Jones G., Jonsdottir I., Jousilahti P., Kabesch M., Kähönen M., Kantor D.B., Karunas A.S., Khusnutdinova E., Koppelman G.H., Kozyrskyj A.L., Kreiner E., Kubo M., Kumar R., Kumar A., Kuokkanen M., Lahousse L., Laitinen T., Laprise C., Lathrop M., Lau S., Lee Y.-A., Lehtimäki T., Letort S., Levin A.M., Li G., Liang L., Loehr L.R., London S.J., Loth D.W., Manichaikul A., Marenholz I., Martinez F.J., Matheson M.C., Mathias R.A., Matsumoto K., Mbarek H., McArdle W.L., Melbye M., Melén E., Meyers D., Michel S., Mohamdi H., Musk A.W., Myers R.A., Nieuwenhuis M.A.E., Noguchi E., O'Connor G.T., Ogorodova L.M., Palmer C.D., Palotie A., Park J.E., Pennell C.E., Pershagen G., Polonikov A., Postma D.S., Probst-Hensch N., Puzyrev V.P., Raby B.A., Raitakari O.T., Ramasamy A., Rich S.S., Robertson C.F., Romieu I., Salam M.T., Salomaa V., Schlünssen V., Scott R., Selivanova P.A., Sigsgaard T., Simpson A., Siroux V., Smith L.J., Solodilova M., Standl M., Stefansson K., Strachan D.P., Stricker B.H., Takahashi A., Thompson P.J., Thorleifsson G., Thorsteinsdottir U., Tiesler C.M.T., Torgerson D.G., Tsunoda T., Uitterlinden A.G., van der Valk R.J.P., Vaysse A., Vedantam S., von Berg A., von Mutius E., Vonk J.M., Waage J., Wareham N.J., Weiss S.T., White W.B., Wickman M., Widén E., Willemsen G., Williams L.K., Wouters I.M., Yang J.J., Zhao J.H., Moffatt M.F., Ober C., Nicolae D.L. 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.

9. Ferreira M.A.R., Mathur R., Vonk J.M., Szwajda A., Brumpton B., Granel R., Brew B.K., Ullemer V., Lu Y., Jiang Y.; Me Research Team; eQTLGen Consortium; BIOS Consortium; Magnusson P.K.E., Karlsson R., Hinds D.A., Paternoster L., Koppelman G.H., Almqvist C. Genetic architectures of childhood- and adult-onset asthma are partly distinct. *Am. J. Hum. Genet.*, 2019, Vol. 104, no. 4, pp. 665-684.

10. Gergen P.J., Togias A. Inner city asthma. *Immunol. Allergy Clin. North Am.*, 2015, Vol. 35, no. 1, pp. 101-114.

11. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2025/11/GINA-Summary-Guide-2025-WEB_FINAL-WMS.pdf.

12. Kaur J., Upendra S., Barde S. Inhaling hazards, exhaling insights: a systematic 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.

13. Kim K.W., Ober C. Lessons learned from GWAS of asthma. *Allergy Asthma Immunol. Res.*, 2019, Vol. 11, no. 2, pp. 170-187.

14. Liu Y.J. TSLP in epithelial cell and dendritic cell cross talk. *Adv. Immunol.*, 2009, Vol. 101, pp. 1-25.

15. Mukherjee A.B., Zhang Z. Allergic asthma: influence of genetic and environmental factors. *J. Biol. Chem.*, 2011, Vol. 286, pp. 32883-32889.

16. Murrison L.B., Ren X., Preusse K., He H., Kroner J., Chen X., Jenkins S., Johansson E., Biagini J.M., Weirauch M.T., Kopan R., Martin L.J., Hershey G.K.K. 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.

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.

18. Pividori M., Schoettler N., Nicolae D.L., Ober C., Im H.K. Shared and distinct genetic risk factors for childhood-onset and adult-onset 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., Annaiah K., Martin L.J., Cianferoni A., Gober L., Kim C., Glessner J., Frackelton E., Thomas K., Blanchard C., Liacouras C., Verma R., Aceves S., Collins M.H., Brown-Whitehorn T., Putnam P.E., Franciosi J.P., Chiavacci R.M., Grant S.F.A., Abonia J.P., Sleiman P.M.A., Hakonarson H. Common variants at 5q22 associate with pediatric eosinophilic esophagitis. *Nat. Genet.*, 2010, Vol. 42, pp. 89-291.

20. Shrestha A.B., Pokharel P., Singh H., Shrestha S., Shrestha S., Sedhai Y.R. Association between bronchial asthma and TSLP gene polymorphism: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Med. Surg.*, 2024, Vol. 86, no. 8, pp. 4684-4694.
21. Song R., Zhang H., Liang Z. Research progress in OX40/OX40L in allergic diseases. *Int. Forum Allergy Rhinol.*, 2024, Vol. 14, no. 12, pp. 1921-1928.
22. Soumelis V., Reche P.A., Kanzler H., Yuan W., Edward G., Homey B., Gilliet M., Ho S., Antonenko S., Lauerma A., Smith K., Gorman D., Zurawski S., Abrams J., Menon S., McClanahan T., de Waal-Malefyt R., Bazan F., Kastelein R.A., Liu Y.-J. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat. Immunol.*, 2002, Vol. 3, pp. 673-680.
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, Vol. 7, 256. doi: 10.3389/fped.2019.00256.
24. Tsuo K., Zhou W., Wang Y., Kanai M., Namba S., Gupta R., Majara L., Nkambule L.L., Morisaki T., Okada Y., Neale B.M.; Global Biobank Meta-analysis Initiative; Daly M.J., Martin A.R. 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, 100212. 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. Immunol.*, 2017, Vol. 6, no. 12, 165. doi: 10.1038/cti.2017.54.
26. Wang I.J., Wu L.S.-H., Lockett G.A., Karmaus W.J.J. TSLP polymorphisms, allergen exposures, and the risk of atopic disorders in children. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2016, Vol. 116, pp. 139-145.
27. Zhu Z., Lee P.H., Chaffin M.D., Chung W., Loh P.-R., Lu Q., Christiani D.C., Liang L. 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.

Авторы:

Серёжкина А.В. — ассистент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Россия

Бушуева О.Ю. — д.м.н., заведующая лабораторией геномных исследований Научно-исследовательского института генетической и молекулярной эпидемиологии, профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Россия

Богомазов А.Д. — к.м.н., доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Россия

Полоников А.В. — д.м.н., директор Научно-исследовательского института генетической и молекулярной эпидемиологии, профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Россия

Authors:

Serezhkina A.V., Assistant Professor, Department of Pediatrics, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

Bushueva O. Yu., PhD, MD (Medicine), Head of the Laboratory Genomic Research, Research Institute of Genetic and Molecular Epidemiology, Professor of the Department of Biology, Medical Genetics and Ecology, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

Bogomazov A.D., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Pediatrics, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

Polonikov A.V., PhD, MD (Medicine), Director of the Research Institute of Genetic and Molecular Epidemiology, Professor of the Department of Biology, Medical Genetics and Ecology, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

Поступила 23.06.2025

Отправлена на доработку 30.06.2025

Принята к печати 08.07.2025

Received 23.06.2025

Revision received 30.06.2025

Accepted 08.07.2025