

ИЗУЧЕНИЕ СВЯЗИ ДВУХ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ S27P И -15C→T ГЕНА *IL3* С РАЗВИТИЕМ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ И НЕАЛЛЕРГИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У РУССКИХ ЖИТЕЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОГО ЧЕРНОЗЕМЬЯ

Полоников А.В., Иванов В.П., Белугин Д.А.*,
Хорошая И.В., Солодилова М.А., Панфилов В.И.**

Кафедра медицинской биологии, генетики и экологии Курского государственного медицинского университета;

** Кафедра зоологии и теории эволюции Курского государственного университета;*

*** Пульмонологическое отделение Курской областной клинической больницы, г. Курск*

Резюме. The purpose of our study was to investigate whether S27P and -15C→T single nucleotide polymorphisms of the *IL3* gene are associated with susceptibility to bronchial asthma (BA) in Russians living in the Central-Chernozem region of Russia. DNA samples obtained from 216 unrelated patients with BA and 214 healthy controls were typed for S27P and -15C→T polymorphisms in the *IL3* gene by PCR-RFLP methods. A gender-based dimorphism in distribution of *IL3* genotypes has been revealed for various clinical and pathogenetic BA variants. Both S27P and -15C→T polymorphisms were found to be associated with general susceptibility to BA, predominantly in females ($p=0,05$). The studied genetic variants of *IL3* gene were in strong linkage disequilibrium with each other ($p<0,0001$). Further studies are required to investigate phenotypic expression of S27P and -15C→T polymorphisms of *IL3* gene and to clarify their roles in the pathogenesis of bronchial asthma.

Ключевые слова: бронхиальная астма, интерлейкин-3, ДНК-полиморфизм, анализ ассоциации, наследственная предрасположенность.

Polonikov A.V., Ivanov V.P., Belugin D.A., Khoroshaya I.V., Solodilova M.A., Panfilov V.I.

STUDYING ASSOCIATIONS OF TWO COMMON S27P AND -15C→T POLYMORPHISMS OF THE INTERLEUKIN-3 GENE WITH DEVELOPMENT OF ALLERGIC AND NON-ALLERGIC BRONCHIAL ASTHMA IN RUSSIANS FROM THE CENTRAL-CHERNOZEM REGION

Abstract. The purpose of our study was to investigate whether S27P and -15C→T single nucleotide polymorphisms of the *IL3* gene are associated with susceptibility to bronchial asthma (BA) in Russians living in the Central-Chernozem region of Russia. DNA samples obtained from 216 unrelated patients with BA and 214 healthy controls were typed for S27P and -15C→T polymorphisms in the *IL3* gene by PCR-RFLP methods. Gender-based differences in the distribution of *IL3* genotypes have been revealed between controls and patients with asthma.

Both S27P and -15C→T polymorphisms were found to associate with common susceptibility to BA predominantly in females ($p=0,05$). Studied genetic variants of *IL3* gene were in strong linkage disequilibrium with each other ($p<0,0001$). Further studies are required to investigate phenotypic expression of S27P and -15C→T polymorphisms of *IL3* gene and to clarify their roles in the pathogenesis of bronchial asthma. *Med. Immunol.*, 2006, vol.8, № 5-6, pp 731-736)

Адрес для переписки:

Полоников Алексей Валерьевич,
305041, г.Курск, ул.Карла Маркса, 3-й Курский
государственный медицинский университет
Кафедра медицинской биологии, генетики и
экологии. Тел./факс (4712) 56-54-59.
E-mail: medbiol@kursknet.ru

Введение

Молекулярно-генетические механизмы формирования иммунопатологических изменений, лежащих в основе бронхиальной астмы (БА), в последнее время стали объектом активных зарубежных и отечественных исследований [5, 8, 10, 13]. Позиционное клонирование позволило установить сцепление БА с хромосомным участком 5q31-33, который сегодня рассматривается как один из наиболее важных локусов в геноме, ответственных за формирование астматического фенотипа [10,14]. На указанном хромосомном участке расположены тандемно гены интерлейкинов (*IL3*, *IL4*, *IL5*, *IL9* и *IL13*), функция которых тесно связана с регуляцией гуморального иммунного ответа, а для многих из них установлена связь с развитием БА [5, 7, 8, 10]. Одним из малоизученных цитокинов данного генного кластера в отношении связи с патогенезом БА является интерлейкин-3 (*IL3*). Известно, что *IL3* секретируется активированными Т-лимфоцитами, обеспечивая их рост и дифференцировку, а также эпителиальными клетками тимуса, тучными клетками, эозинофилами и кератиноцитами [2, 9]. *IL3* опосредует свои биологические эффекты посредством связывания с собственным рецептором, состоящим из *IL3*-связывающей α -субъединицы и общей β -субъединицы, взаимодействующей с рецепторами *GM-CSF* и *IL-5* [11]. Одной из важнейших функций *IL3* является стимуляция пролиферации полипотентных клеток-предшественников гемопоэза на самых ранних стадиях их созревания [2, 9]. Привлекательность *IL3* как объекта для изучения молекулярно-генетических механизмов развития БА обусловлена не только его тесной сопряженностью с регуляцией гуморального иммунного ответа, но и синергизмом его биологических эффектов с другими известными классами цитокинов (*GM-CSF*, *CSF1R*, *CD14*, *IL4*, *IL5*, *IL9*, *IL12B*, *IL13* и *IL-5*), известных своей патогенетической вовлеченностью в формирование астматического фенотипа [5, 7, 8, 13]. Кроме того, известно, что *IL3* играет ключевую роль в развитии апоптоза, что, в определенной мере, также может иметь отношение к развитию БА [9]. Однако до настоящего времени связь генетической изменчивости *IL3* с развитием БА в европеоидных популяциях не изучалась. Целью настоящего исследования был анализ ассоциации двух распространенных однонуклеотидных полиморфизмов гена *IL3* (S27P в 1 экзоне и 15C→T в промоторной области гена) с предрасположенностью к бронхиальной астме в популяции русских жителей Центрально-Черноземного региона России.

Материалы и методы

Исследование проводили на выборке больных БА (n=216), которые находились на стационарном

лечении в пульмонологическом отделении областной клинической больницы г.Курска в течение 2003-2004 гг. Контрольная группа включала 214 практически здоровых добровольцев и не отличалась от группы больных БА по полу и возрасту ($p>0,05$). Все обследуемые были русской национальности и проживали на территории Центрально-Черноземного региона Российской Федерации (главным образом Курской и Белгородской областей). Диагноз БА верифицировали на основании критериев ВОЗ: наличие характерного для заболевания анамнеза, типичных клинических симптомов астмы, атопии (аллергический анамнез, положительные скарификационные аллергопробы) [1]. Кожные аллергопробы проводили по стандартным методикам с помощью наборов аллергенов ОАО "Биомед" им Мечникова И.И. У всех обследуемых проводился забор венозной крови. Выделение геномной ДНК осуществляли стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции [3]. Генотипирование ДНК-полиморфизмов гена *IL3* проводили методами ПЦР (полимеразная цепная реакция) и ПДРФ (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов). Для амплификации интересующих участков генома использовали следующие пары праймеров: для S27P *IL3* F: 5'-CACGAAGGACCAGAACAAGAC-3' и R: 5'-GCAGGCCAGTCTTATCCAAG-3', для -15C→T *IL3* F:5'-CTGATCTTGAGTACTAGAAAGTC-3' и R:5'-TGGGGCTCTGAAGAGTTGGCTGC-3'. Олигонуклеотиды были подобраны на основе опубликованной нуклеотидной последовательности гена *IL3* (<http://www.gdb.org/gdb>) с помощью программы "GeneFisher" 1.3 (<http://bibiserv.techfak.uni-bielefeld.de>). Нуклеотидные последовательности продуктов ПЦР были подтверждены секвенированием на генетическом анализаторе ABI PRISM 310 ("Applied Biosystems", США). Обнаружение ДНК-полиморфизмов проводилось путем обработки продуктов ПЦР эндонуклеазами (*Tth111I* для S27P и *PstI* для -15C→T) согласно протоколам, описанным производителем ферментов (ООО "Сибэнзим", Новосибирск). Продукты гидролиза фракционировали в 2%-агарозном геле с этидиумбромидом и визуализировали в проходящем УФ-свете на приборе компьютерной видеосъемки GDS-8000 ("UVP", США). Для оценки различий в распределении частот аллелей и генотипов между группами и их ассоциаций с БА использовали критерий χ^2 и расчет отношения шансов (OR) [4]. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программных пакетов Statistica 6.0 ("StatSoft") и MS Excel 2002.

Результаты и обсуждение

Распределение частот генотипов в группах больных БА и здоровых индивидов находилось в соответ-

ствии с равновесием Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). В табл. 1 представлены частоты аллелей полиморфизмов S27P и -15C→T гена IL3 среди больных БА (общая выборка больных БА, выборки больных с аллергической и неаллергической формами болезни) и здоровых. Статистически значимых различий в частотах аллелей изучаемых ДНК-маркеров гена IL3 между группами больных БА и контроля не установлено. Однако наблюдалась отчетливая тенденция к накоплению вариантных аллелей 27P ($p=0,09$) и -15T ($p=0,06$) в общей выборке больных БА по сравнению с контрольной группой. При раздельном анализе частот аллелей гена IL3 среди больных различными клинико-патогенетическими вариантами БА было установлено, что указанная тенденция была более

характерна для аллергической формы заболевания. В табл. 2 представлены данные по частотам генотипов полиморфизмов S27P и -15C→T гена IL3 среди больных БА и здоровых индивидов. Как видно из табл. 2, статистически значимых различий в частотах генотипов гена IL3 между группами больных БА и контроля не обнаружено. В тоже время у больных БА в сравнении с контрольной группой наблюдалась некоторая тенденция к снижению частот гомозиготных генотипов дикого типа 27S/S ($p=0,10$) и -15C/C ($p=0,08$). Однако указанная тенденция не наблюдалась при аллергической БА. Напротив, у больных неаллергической БА была установлена отчетливая тенденция к увеличению частот гетерозиготных генотипов 27S/P ($p=0,08$) и -15C/T ($p=0,09$).

Табл. 1. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ АЛЛЕЛЕЙ ГЕНА IL3 В ГРУППАХ БОЛЬНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ И НЕАЛЛЕРГИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ЗДОРОВЫХ ИНДИВИДОВ

Общие выборки больных БА и здоровых индивидов				
Исследуемые группы	IL3 S27P		IL3-15C→T	
	27S	27P	C	T
Больные БА (n=216)	0,685	0,315	0,683	0,317
Здоровые (n=214)	0,738	0,262	0,741	0,259
Критерий различий, χ^2 (p)	2,96 (0,09)		3,50 (0,06)	
Выборки больных аллергической БА и здоровых индивидов				
Больные аБА (n=156)	0,686	0,314	0,686	0,314
Здоровые (n=214)	0,738	0,262	0,741	0,259
Критерий различий, χ^2 (p)	2,44 (0,12)		2,67 (0,10)	
Выборки больных неаллергической БА и здоровых индивидов				
Больные нБА (n=56)	0,688	0,313	0,688	0,313
Здоровые (n=214)	0,738	0,262	0,738	0,262
Критерий различий, χ^2 (p)	1,16 (0,28)		1,27 (0,26)	

Табл.2. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ ГЕНОТИПОВ ГЕНА IL3 В ГРУППАХ БОЛЬНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ И НЕАЛЛЕРГИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ЗДОРОВЫХ ИНДИВИДОВ

Общие выборки больных БА и здоровых индивидов						
Исследуемые группы	IL3 S27P			IL3-15C→T		
	27S/S	27S/P	27P/P	-15C/C	-15C/T	-15T/T
Больные БА (n=216)	104 (48,2)	88 (40,7)	24 (11,1)	103 (47,7)	89 (41,2)	24 (11,1)
Здоровые (n=214)	120 (56,1)	76 (35,5)	18 (8,4)	120 (56,1)	77 (36,0)	17 (7,9)
Критерий различий, χ^2 (p)	2,71 (0,10)	1,21 (0,26)	0,89 (0,35)	3,03 (0,08)	1,24 (0,27)	1,25 (0,26)
Выборки больных аллергической БА и здоровых индивидов						
Больные БА (n=156)	77 (49,4)	60 (38,5)	19 (12,2)	77 (49,4)	60 (38,5)	19 (12,2)
Здоровые (n=214)	120 (56,1)	76 (35,5)	18 (8,4)	120 (56,1)	77 (36,0)	17 (7,9)
Критерий различий, χ^2 (p)	1,63 (0,20)	0,34 (0,56)	1,42 (0,23)	1,63 (0,20)	0,24 (0,63)	1,84 (0,17)
Выборки больных неаллергической БА и здоровых индивидов						
Больные БА (n=56)	25 (44,6)	27 (48,2)	4 (7,1)	25 (44,6)	27 (48,2)	4 (7,1)
Здоровые (n=214)	120 (56,1)	76 (35,5)	18 (8,4)	120 (56,1)	77 (36,0)	17 (7,9)
Критерий различий, χ^2 (p)	2,33 (0,13)	3,03 (0,08)	0,00 (0,97)	2,33 (0,13)	2,80 (0,09)	0,01 (0,94)

Табл. 3. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ ГЕНОТИПОВ ГЕНА *IL3* В ГРУППАХ БОЛЬНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ И НЕАЛЛЕРГИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ЗДОРОВЫХ ИНДИВИДОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА

Общие выборки больных БА и здоровых (мужчины)						
Исследуемые группы	<i>IL3</i> S27P			<i>IL3</i> -15C→T		
	27S/S	27S/P	27P/P	-15C/C	-15C/T	-15T/T
Больные БА (n=94)	50 (53,2)	33 (35,1)	11 (11,7)	50 (53,2)	33 (35,1)	11 (11,7)
Здоровые (n=105)	58 (55,2)	41 (39,0)	6 (5,7)	58 (55,2)	41 (39,0)	6 (5,7)
Критерий различий, χ^2 (p)	0,08 (0,77)	0,33 (0,57)	1,57 (0,21)	0,08 (0,77)	0,33 (0,57)	1,57 (0,21)
Общие выборки больных БА и здоровых (женщины)						
Больные БА (n=120)	54 (44,6)	54 (44,6)	13 (10,7)	53 (43,8)	55 (45,5)	13 (10,7)
Здоровые (n=109)	62 (56,9)	35 (32,1)	12 (11,0)	62 (56,9)	36 (33,0)	11 (10,1)
Критерий различий, χ^2 (p)	3,44 (0,06)	3,79 (0,05)	0,00 (0,95)	3,92 (0,05)	3,70 (0,05)	0,03 (0,87)
Выборки больных аллергической БА и здоровых (мужчины)						
Больные БА (n=64)	34 (53,1)	20 (31,3)	10 (15,6)	34 (53,1)	20 (31,3)	10 (15,6)
Здоровые (n=105)	58 (55,2)	41 (39,0)	6 (5,7)	58 (55,2)	41 (39,0)	6 (5,7)
Критерий различий, χ^2 (p)	0,07 (0,79)	1,05 (0,31)	3,47 (0,06)	0,07 (0,79)	1,05 (0,31)	3,47 (0,06)
Выборки больных аллергической БА и здоровых (женщины)						
Больные БА (n=92)	43 (46,7)	40 (43,5)	9 (9,8)	43 (46,7)	40 (43,5)	9 (9,8)
Здоровые (n=109)	62 (56,9)	35 (32,1)	12 (11,0)	62 (56,9)	35 (32,1)	12 (11,0)
Критерий различий, χ^2 (p)	2,06 (0,15)	2,76 (0,10)	0,00 (0,96)	2,06 (0,15)	2,76 (0,10)	0,00 (0,96)
Выборки больных неаллергической БА и здоровых (мужчины)						
Больные БА (n=29)	15 (51,7)	13 (44,8)	1 (3,4)	15 (51,7)	13 (44,8)	1 (3,4)
Здоровые (n=105)	58 (55,2)	41 (39,0)	6 (5,7)	58 (55,2)	41 (39,0)	6 (5,7)
Критерий различий, χ^2 (p)	0,11 (0,74)	0,32 (0,57)	0,00 (0,99)	0,11 (0,74)	0,32 (0,57)	0,00 (0,99)
Выборки больных неаллергической БА и здоровых (женщины)						
Больные БА (n=27)	10 (37,0)	14 (51,9)	3 (11,1)	10 (37,0)	14 (51,9)	3 (11,1)
Здоровые (n=109)	62 (56,9)	35 (32,1)	12 (11,0)	62 (56,9)	36 (33,0)	11 (10,1)
Критерий различий, χ^2 (p)	3,42 (0,06)	3,66 (0,06)	0,11 (0,74)	3,42 (0,06)	3,30 (0,07)	0,04 (0,84)

В связи с тем, что реализация наследственной предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям, в том числе и к БА, в значительной степени зависит от полового диморфизма [6] представлялось важным изучить особенности распределения частот генотипов гена *IL3* при БА отдельно у мужчин и женщин (табл. 3). Как видно из табл. 3, между группами больных БА и здоровых мужчин не наблюдалось статистически значимых различий в частотах генотипов гена *IL3* ($p > 0,05$). Напротив, у женщин установлены статистически значимые ассоциации гетерозиготных генотипов 27S/P (OR=1,70; 95%CI 0,99-2,92; $p=0,05$) и -15C/T (OR=1,69; 95%CI

0,99-2,89; $p=0,05$) гена *IL3* с предрасположенностью к бронхиальной астме. Кроме увеличения частот указанных генотипов гена *IL3* у женщин с БА по сравнению с контролем установлено снижение частот гомозиготных генотипов дикого типа 27S/S (OR=1,64; 95%CI 0,97-2,76; $p=0,06$) и -15C/C (OR=1,69; 95%CI 1,00-2,85; $p=0,05$) гена *IL3*. У мужчин с аллергической формой БА наблюдалось одновременное увеличение частот гомозиготных вариантов генотипов 27P/P (OR=2,95; 95%CI 1,05-8,28; $p=0,06$) и -15T/T (OR=2,95; 95%CI 1,05-8,28; $p=0,06$) гена *IL3*. В тоже время у женщин с аллергической БА имела место тенденция к увеличению частот ге-

гетерозиготных генотипов 27S/P ($p=0,10$) и -15C/T ($p=0,10$) гена *IL3*. Между группами больных неаллергической БА и здоровых мужчин не было обнаружено статистически значимых различий в частотах генотипов изученных ДНК-маркеров. У женщин с неаллергической БА по сравнению с контрольной группой отмечена отчетливая тенденция как к увеличению частот гетерозиготных генотипов 27S/P ($p=0,06$) и -15C/T ($p=0,07$), так и к снижению частот гомозиготных генотипов дикого типа 27S/S ($p=0,06$) и -15C/C ($p=0,06$) гена *IL3*. Между полиморфизмами S27P и -15C→T гена *IL3* было установлено статистически значимое отклонение от независимого наследования как в выборке здоровых индивидов ($D=0,198$; $p<0,0001$), так и в выборке больных БА ($D=0,214$; $p<0,0001$).

В рамках настоящего исследования впервые среди европеоидных популяций была изучена связь двух распространенных однонуклеотидных полиморфизмов S27P и -15C→T гена *IL3* с бронхиальной астмой. Было показано, что указанные ДНК-маркеры ассоциированы с общей предрасположенностью к БА (аллергической и неаллергической БА) преимущественно у женщин. В связи с тем, что ДНК-маркеры S27P и -15C→T гена *IL3* находились в неравновесии по сцеплению друг относительно друга, неясно, или оба указанных полиморфизма имеют патогенетическое значение для развития БА, или только один из них. Интерпретировать обнаруженные ассоциации достаточно сложно, в связи с тем, что в доступной литературе отсутствуют данные о фенотипических эффектах изученных ДНК-полиморфизмов. Учитывая расположение изученных полиморфизмов в структуре гена можно предполагать, что фенотипически нуклеотидные замены могут проявляться изменением уровня экспрессии (-15C→T) или активности (S27P) интерлейкина-3. Из медицинских публикаций известно только лишь одно исследование по ассоциации генетической изменчивости гена *IL3* с БА, которое было проведено сравнительно недавно в корейской популяции [12]. В частности, было обнаружено, что аллель 27P гена *IL3* обладал доминантным протективным эффектом в отношении риска развития неаллергической формы БА ($p=0,002$), а также был ассоциирован с атопией у индивидов без БА ($p=0,007$). Представленные данные демонстрируют межпопуляционную вариабельность фенотипических эффектов гена *IL3* (по крайней мере, у корейцев и русских) и требуют дальнейшего изучения особенностей ассоциаций кандидатных генов (в том числе и гена *IL3*) с предрасположенностью к БА с учетом расового и этнического состава исследуемых выборок. Однако для окончательного выяснения фенотипических эффектов различных генетических вариантов *IL3* и их роли в формировании предрасположенности к бронхиальной астме необходимо проведение исследований

как по анализу экспрессионного профиля данного гена, так и по изучению активности и количественного содержания цитокина с помощью биохимических и иммунологических методов.

Список литературы

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия // Пульмонология. – 1996. – Прил. – С.1-166.
2. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции воспаления и иммунитета // Иммунология. – 1995. – №3. – С.30-44.
3. Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Д. Методы генной инженерии. Молекулярное клонирование: (пер. с англ.). – М.: Мир, 1984. – 480 С.
4. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: Медиасфера, 2003. – 312 С.
5. Фрейдин М.Б., Пузырев В.П., Огородова Л.М., Кобякова О.С., Кулманакова И.М. Полиморфизм генов интерлейкинов и их рецепторов: популяционная распространенность и связь с атопической бронхиальной астмой // Генетика. – 2002. – Т.38. – №12. – С.1-9.
6. Carter C.O. Genetics of common disorders // Brit Med Bull. – 1969. – Vol.25. – P.52-57.
7. Cookson W.O.C.M. The genetics of asthma // Genetic approaches to non-communicable disease / ed. Berg K., Boulyjenkow V., Christen Y. – Springer-Verlag, Berlin, 1996. – P.79-96.
8. Heinzmann A., Mao X.Q., Akaiwa M. Genetic variants of IL-13 signalling and human asthma and atopy // Hum. Mol. Genet. – 2000. – Vol.9. – №4. – P.549-559.
9. Johnson D.E. Regulation of survival pathways by IL-3 and induction of apoptosis following IL-3 withdrawal // Frontiers in Bioscience. – 1998. – Vol.3. – P.313-324.
10. Marsh D.G., Neely J.D., Breazeale D.R., Ghosh B., Freidhoff L.R., Ehrlich-Kautzky E., Schou C., Krishnaswamy G., Beaty T.H. Linkage analysis of IL4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum immunoglobulin E concentration // Science. – 1994. – Vol.264. – P.1152-1156.
11. Miyajima A., Mui A.L., Ogorochi T., Sakamaki K. Receptors for granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, interleukin-3, and interleukin-5 // Blood. – 1993. – Vol.82. – P.1960-1974.
12. Park B.L., Kim L.H., Choi Y.H., Lee J.H., Rhim T., Lee Y.M., Uh S.T., Park H.S., Choi B.W., Hong S.J., Park C.S., Shin H.D. Interleukin 3 (IL3) polymorphisms associated with decreased risk of asthma and atopy // J Hum Genet. – 2004. – Vol.49. – P.517-527.
13. Ricci M., Matucci A., Rossi O. Pathogenetic mechanisms and genetic aspects of bronchial

asthma // ACI International. – 1997. – Vol.9. – P.141-148.

14. Rioux J.D., Stone V.A., Daly M.J., Cargill M., Green T., Nguyen H., Nutman T., Zimmerman P.A.,

Tucker M.A., Hudson T., Goldstein A.M., Lander E., Lin A.Y. Familial eosinophilia maps to the cytokine gene cluster on human chromosomal region 5q31-q33 // Am. J. Hum. Genet. – 1998. – Vol.63. – P.1086-1094.

поступила в редакцию 27.06.2006

принята к печати 05.09.2006