

УДК 616.248575.113+612-017.1

Изучение полиморфизма генов цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17А и TNF α у больных с инфекционно-зависимой бронхиальной астмой

Е.М. Костина, Б.А. Молотиллов, О.А. Левашова, М.В. Осипова

ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России, г. Пенза, Россия

The study of polymorphism of cytokine genes IL-4, IL-10, IL-17A and TNFA in patients with infectious dependent bronchial asthma

E.M. Kostina, B.A. Molotilov, O.A. Levashova, M.V. Osipova

Penza's Institute of Post Studies, Penza, RF

Аннотация

У 111 пациентов с инфекционно-зависимой бронхиальной астмой изучен полиморфизм генов интерлейкинов ИЛ-4 (С-589Т), ИЛ-10 (G-1082A), ИЛ-17А (G-197A) и TNF α (G-308A) тест-системами ООО НТП «Литех» (г. Москва) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме «real-time». Наиболее часто встречается генотип: СТ ИЛ -4 (С-589Т) у 54,05%, GA ИЛ -10 (G-1082A) у 70,27% и GA ИЛ -17А (G-197A) у 67,57% пациентов. Мутантная гомозигота выделена по ИЛ -4 ТТ (С-589Т) всего у 6 (5,41%), по ИЛ -10 AA (G-1082A) у 3 (2,70%) и по TNF α AA (G-308A) у 3 (2,70%) больных. Полиморфизм генов определяет особенности патогенеза данной формы бронхиальной астмы, т.е. сочетание атопии и хронического инфекционного процесса. Генотипы гетерозиготы и мутантной гомозиготы по всем видам генов цитокинов являются предиктором тяжелого течения ИЗБА, торпидно к противовоспалительной терапии.

Ключевые слова

Бронхиальная астма, патогенез, цитокины, гены, полиморфизм

С каждым годом продолжает увеличиваться число больных с аллергической патологией, в том числе бронхиальной астмой (БА). Заболеваемость БА связана, в первую очередь, с воздействием факторов окружающей среды и генетической предрасположенностью организма [1-5]. Несмотря на значительные достижения науки за последние годы, этот вопрос требует

Summary

In 111 patients with a diagnosis of infection-dependent bronchial asthma, a study of gene polymorphism of interleukin IL-4 (C-589T), IL-10 (G-1082A), IL-17A(G-197A) and TNF α (G-308A) with the use of test-systems Ltd PTT "Liteh" (Moscow) by method of polymerase chain reaction (PCR) in the mode of "real time" was conducted. The most common genotype: CT IL-4 (C-589T) have 54,05%, GA IL-10 (G-1082A) have 70,27% and GA IL-17A (G-197A) have 67,57% of patients. A mutated homozygote was allocated according to IL-4 TT (C-589T) only in 6 patients (5,41%), according to IL-10 AA (G-1082A) in 3 (2,70%) and TNF α AA (G-308A) in 3(2,70%) patients. Polymorphism of gene determines the features of atopy and chronic infectious process. The genotypes of heterozygotes and mutant homozygotes for all types of genes cytokines are predictor of severe astma, torpid to the anty-inflammatory therapy.

Keywords

Bronhial asthma, pathogenesis, cytokines, genes, polymorphism

дальнейшего изучения и внедрения результатов научных исследований в широкую клиническую практику. БА относится к многофакторным заболеваниям, в развитие которых принимает участие множество генов. Неблагоприятный генетический фон реализуется при взаимодействии с факторами среды и проявляется в формировании патологического фенотипа [4-6].

Современные успехи молекулярной генетики привели к возможности реального выделения и изучения генетических маркеров у больных БА в клинической практике. В настоящее время известно более 600 генетических маркеров, обуславливающих развитие аллергических заболеваний, из которых у больных БА около 120 видов генов. Накоплены результаты множества исследований, свидетельствующие об ассоциации аллельных вариантов генов интерлейкинов (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, TNF α), рецепторов (IgE receptor (MS4A2), ИЛ-4 receptor (ИЛ4R), гена адренергических рецепторов (ADRB2)), генов ферментов детоксикации ксенобиотиков у больных БА [2, 6-12,18,19,23-25].

Цитокины определяют сложные межклеточные кооперативные взаимоотношения иммунокомпетентных клеток и при этом имеют свой генетический маркер [6, 17]. В свою очередь интерлейкины определяют различный тип Th1- и Th2- иммунного реагирования и формирование различных клинических вариантов БА. Цитокины играют существенную роль в контроле всех стадий развития и поддержания аллергических реакций и воспаления, поэтому анализ регуляции их активности имеет очень большое значение для понимания молекулярных основ патогенеза БА [2,4,20-24]. Разнообразие генетических факторов определяет клинический полиморфизм и гетерогенность патологии [6,13]. Полиморфизм по изучаемым генотипам может значительно отличаться в зависимости от этнической принадлежности и регионального фактора и определяет содержание цитокинов и общего IgE в сыворотке крови пациентов БА [12].

Различные формы БА значительно отличаются друг от друга по клиническому течению, механизмам развития и ответу на проводимую терапию. Несмотря на значительные успехи фармакологии, сохраняется часть больных с неэффективным ответом на противовоспалительную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС), бронхолитическими препаратами, аллергенспецифическую иммунотерапию (АСИТ) и другие методы лечения, увеличивается доля гормонорезистентных пациентов. Феномен стероидорезистентности обусловлен не только полиморфизмом гена глюкокортикоидного рецептора (ГР) NR3C1, но и в значительной степени активностью иммунного воспаления [16]. Несомненно, ответы на эти вопросы стоит искать в изучении генетических маркеров. Индивидуальный подбор лекарственных препаратов у больных БА в соответствии с

индивидуальным генетическим спектром является медициной будущего и определяет успех персонализированного подхода к выбору метода терапии [6,17,26].

Изучение генетического полиморфизма ведущих цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17А и TNF α у больных с инфекционно-зависимой бронхиальной астмой (ИЗБА) является актуальной современной проблемой. Оптимизация методов терапии в соответствии с индивидуальным генотипом позволит повысить эффективность лечения.

Цель работы: изучить генотипы и частоту встречаемости аллелей генов интерлейкинов ИЛ-4(С-589Т), ИЛ-10(С-1082А), ИЛ-17А(С-197А) и TNF α (С-308А) у больных инфекционно-зависимой бронхиальной астмой (ИЗБА) по Пензенскому региону.

Материалы и методы

Проведение молекулярно-генетических исследований осуществлялось на базе ЦНИЛ ГБОУ ДПО Минздрава России. Анализировался полиморфизм генов интерлейкинов ИЛ-4 (С-589Т), ИЛ-10 (С-1082А), ИЛ-17А (С-197А) и TNF α (С-308А) с помощью тест-систем ООО НТП «Литех» (г. Москва) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме «real-time». Материалом для исследования были образцы периферической крови. Генотипы БА по изучаемым маркерам интерлейкинов соответствовали нормальной гомозиготе, гетерозиготе и мутантной гомозиготе. Иммуногенетическое исследование проведено 111 пациентам.

Клиническое наблюдение больных проводилось на базе аллергологического отделения Пензенской городской клинической больницы №4 (г. Пенза, Россия) и аллергологического отделения Пензенской областной клинической больницы имени Н.Н. Бурденко. Всего под наблюдением находилось 271 человек с диагнозом инфекционно-зависимая бронхиальная астма (ИЗБА) в возрасте от 28 до 58 лет. Средняя длительность заболевания составила 10,34 \pm 0,31 лет. Диагноз бронхиальная астма устанавливался по клинико-функциональным данным, в соответствии с Международным консенсусом по диагностике и терапии БА [3]. В группу были включены пациенты с персистирующим течением БА в сочетании с коморбидными заболеваниями респираторного и желудочно-кишечного тракта. Атопия к неинфекционным аллергенам являлась критерием исключения. У всех пациентов развитие

и обострения астмы сопровождались ОРЗ/ОРВИ и/или обострением имеющихся очагов хронической инфекции в организме.

По совокупности клинических и функциональных показателей для статистической обработки данных контроль БА оценивался в баллах у каждого пациента: полный контроль - 1 балл, хороший контроль - 2 балла, отсутствие контроля - 3 балла. Оценка клинических показателей контроля БА сопоставлялась с результатами АСТ-теста (25 баллов - полный контроль). Для статистической обработки данных тяжесть течения БА так же оценивали в баллах: легкое - 1 балл, среднетяжелое - 2 балла, тяжелое - 3 балла. Обработка полученных результатов проведена с помощью прикладных программ «Статистика 6». Применялись непараметрические методы статистики. При сравнении двух выборочных средних в пределах одной выборки использовали критерий Вилькоксона, при сравнении групп между собой - критерий Манн-Уитни. Сравнение долей распределения качественных признаков проведено с помощью построения таблиц сопряженности и вычисления χ^2 на уровне значимости 0,05. Сравнение групп по числу сочетаний проводилось методом Kruskal-Wallis.

Результаты и обсуждение

ИЗБА представляет собой неоднородное гетерогенное заболевание дыхательных путей, в основе которого лежит хронический воспалительный процесс. Инфекционно-зависимая БА имеет ряд особенностей клинического течения. У всех больных отмечена взаимосвязь развития и обострений БА с инфекционным фактором. БА, осложненная очагами хронической инфекции характеризуется частыми обострениями. Так 2/3 пациентов имели более 2 рецидивов БА в течение года, в среднем - $3,30 \pm 0,11$ обострений в год. Частота заболеваемости ОРЗ/ОРВИ является маркером клинического неблагополучия организма. Интеркуррентные инфекции утяжеляют течение основного заболевания и приводят к хронизации очагов инфекции в организме. Заболеваемость ОРЗ/ОРВИ регистрировалась от 1-2 до 8 раз в год, в среднем $2,55 \pm 0,09$ в год. По поводу частых обострений БА, сопутствующих заболеваний и ОРЗ/ОРВИ пациенты неоднократно получали антибактериальную терапию (АБП) от 1-2 до 6 курсов в год без достижения длительной ремиссии, что в среднем составило $2,40 \pm 0,09$ раза в год.

У 90% пациентов обострение БА было связано с ОРЗ/ОРВИ, у 87,45% пациентов с обо-

стрениями сопутствующей патологии. Сезонность обострений БА связана с осенне-зимним периодом. Все пациенты получали базисную противовоспалительную терапию ингаляционными глюкокортикостероидными препаратами (ИГКС). Основная часть пациентов получала базисную терапию в средних дозах - 183 (67,5%) человека, высокие были назначены 23,3% и низкие применялись только у 9,2% больных. Объем противовоспалительной терапии является одним из критериев тяжести течения БА, достижение ремиссии и контроля БА на меньшей дозе ИГКС является задачей врача аллерголога и свидетельствует об эффективности проводимой терапии. Уровень контроля БА по клиническим показателям, параметрам функции внешнего дыхания (ФВД) и АСТ-тесту составил $1,92 \pm 0,04$ балла.

Нами проанализирована сопутствующая патология у изучаемых больных. У 133 (49,1%) пациентов преобладала патология респираторного тракта, в изолированном виде сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) встречались только у 38 (14,0%) больных, а у 100 (36,9%) отмечено сочетание заболеваний дыхательных путей и ЖКТ.

Среди заболеваний респираторного тракта наиболее часто встречалась патология верхних дыхательных путей. Из числа которых, аллергический ринит отмечен у 33 (12,5%), инфекционно-аллергический риносинусит у 69 (25,5%), гайморит, полисинусит у 34 (12,5%) больных. Интересным фактом является выявление полипоза носа у 75 (27,7%) пациентов. Непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов (ННПВП) без полипов отмечена у 28 (10,3%) пациентов. ННПВП проявлялась в виде клинического бронхоспазма с развитием клинически приступов удушья, одышки, кашля; развитием крапивницы, отека Квинке и значительно реже - ринореей, слизистыми выделениями из носа, чиханьем. Полная астматическая триада (БА+полипы+ННПВП) наблюдалась только у 35 (12,9%) больных ИЗБА. Среди патологии нижних дыхательных путей в равной мере встречались: хронический бронхит, хронический фарингит и хронический тонзиллит.

Среди патологии желудочно-кишечного тракта встречались хронический гастрит, хронический холецистит, хронический дисбактериоз кишечника. Сопутствующие заболевания кожи регистрировались у меньшего числа пациентов и имели большее значение у пациентов с сопутствующей патологией желудочно-кишеч-

ного тракта. Крапивница и отек Квинке наблюдался у 28 (10,6%), экзема, дерматит у 32 (11,8%) пациентов.

Таким образом, у пациентов ИЗБА отмечено персистирующее, не полностью контролируемое течение БА с частыми обострениями, приемом высоких доз ИГКС, частым назначением АБП по поводу ОРЗ/ОРВИ и обострениями сопутствующей патологии, что значительно утяжеляет основной патологический процесс.

При анализе аллергической реактивности у 43,0% пациента отмечена отягощенная наследственность по БА и другим аллергическим заболеваниям (наличие близких родственников с атопией). При сочетании БА и ХПРС отягощенная наследственность встречалась в 2,8 раза реже ($p < 0,05$), чем при БА без полипов носа.

У пациентов ИЗБА выявлена различная встречаемость генетического полиморфизма цитокинов. Наиболее часто встречался гетерозиготный генотип: СТ ИЛ -4 (С-589Т) у 54,05%, ГА ИЛ -10 (G-1082А) у 70,27% и ГА ИЛ -17А (G-197А) у 67,57% пациентов. Реже наблюдался нормозиготный генотип по всем изучаемым видам цитокинов: в 1,35 раз ИЛ-4, в 2,5 раза ИЛ-10, в 2 раза ИЛ-17. При изучении генотипа ТНФ наблюдали другую тенденцию: нормозигота GG (G-308А) встречалась в 5 раз чаще, чем гетерозигота GA (G-308А) (табл.1). Доля выявления мутантной гомозиготы для ИЛ -4, ИЛ-10 и ТНФа была достоверна по всем видам цитокинов, хотя и встречалась реже по сравнению с другими генотипами. Мутантная гомозигота выделена по ИЛ-4 ТТ (С-589Т) всего у 6 (5,41%), по ИЛ -10 АА (G-1082А) у 3 (2,70%) и по ТНФа АА (G-308А) у 3 (2,70%) больных. Данные были достоверно значимые при сравнении частоты встречаемости гетерозигот с му-

тантной зиготой и мутантной зиготой с нормозиготой по всем группам генов цитокинов, соответственно ($p < 0,05$) (табл.1.). Мутаций по ИЛ-17А АА (G-197А) среди пробандов ИЗБА обнаружено не было. Таким образом, вероятно именно гетерозиготный генотип играет ведущую роль в развитии ИЗБА. Мутантная зигота встречается реже, но клинически приводит к более тяжелому течению астмы.

Известно, что ИЛ-4 является основным цитокином Th2 иммунного реагирования и приводит к развитию атопии, определяя продукцию IgE-антител к этиотропным аллергенам. Таким образом, именно аллель гена СТ ИЛ -4 (С-589Т) возможно является ведущей в развитии не только аллергической, но и ИЗБА. Учитывая важную роль ИЛ-17 в противомикробной защите организма, большая частота встречаемости гетерозиготы ГА ИЛ -17А (G-197А) показывает его значимость в хроническом воспалении у больных инфекционно-зависимой БА. Таким образом, проявления действия гена ИЛ-4(С-589Т), ИЛ-10 (G-1082А) и ИЛ-17А(G-197А), с последующим синтезом соответствующих цитокинов, определяет особенности патогенеза ИЗБА, а именно сочетание атопии и инфекции.

Вероятно, для такого сложного заболевания как БА большую роль играют не столько отдельные аллели генов, сколько их сочетания, "генетические ансамбли"[5]. В этой работе описано, что «при наличии генов, кодирующих ИЛ-13 и ИЛ-4РА (обе ключевые молекулы в Th-2 сигнализации), выявлен в 2,5 раза больший риск развития БА, чем у индивидуумов с наличием одного гена. Исследование четырех генов показало, что комбинация определенного однонуклеотидного полиморфизма (SNPs) в ИЛ-13,

Таблица 1. Частота встречаемости генотипов цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17А и ТНФа у больных с инфекционно-зависимой бронхиальной астмой

| | ИЛ-4(С-589Т) | | ИЛ-10(G-1082А) | | ИЛ-17А(G-197А) | | ТНФ(G-308А) | |
|-----------------------|--------------|--------|----------------|--------|----------------|-------|-------------|-------|
| | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % |
| Нормальная гомозигота | 45 | 40,54 | 30 | 27,03 | 36 | 32,43 | 90 | 81,08 |
| Гетерозигота | 60 | 54,05* | 78 | 70,27 | 75* | 67,57 | 18 | 16,22 |
| Мутантная гомозигота | 6 | 5,41** | 3 | 2,70** | 0 | 0 | 3** | 2,70 |
| Всего | 111 | 100 | 111 | 100 | 111 | 100 | 111 | 100 |

*- $p < 0,05$ достоверность частоты встречаемости гетерозиготы и мутантной гомозиготы

** - $p < 0,05$ достоверность частоты встречаемости нормозиготы и мутантной гомозиготы

ИЛ-4, ИЛ4RA, и STAT 6 сопровождается 16,8-кратным увеличением риска БА. Эти сведения указывают на значение изучения взаимодействия генов при сложных болезнях и объясняют их роль в развитии и прогрессировании болезни» [5].

Помимо частотного анализа встречаемости генотипов изучаемых интерлейкинов, с клинической точки зрения, важно было проанализировать распределение генотипов разных цитокинов у одного больного и клиническое течение БА при этом.

Сравнение групп по числу сочетаний проводилось методом Kruskal-Wallis. Достоверно чаще отмечено сочетание гетерозигота+гетерозигота ($p=0,000$) и нормозигота+нормозигота ($p=0,000$). Статистической значимости встречаемости других сочетаний генотипов, как гомозигты+гетерозигты Г+НГ ($p=1,000$) и мутантной гомозиготы+ гетерозиготы МГ+Г ($p=0,0935$), мутантной гомозиготы+нормозиготы МГ+НГ ($p=0,2935$) по изучаемому полиморфизму цитокинов получено не было.

Выявлено сочетание гетерозиготного генотипа по генам ИЛ-4 и ИЛ-10 у 42 (37,8%), ИЛ-10 и ИЛ-17А у 52 (47,8%), и ИЛ-4 и ИЛ-17А у 40 (36,0%) пациентов. Возможно эти варианты сочетаний гетерозигот и определяют особенности клинического течения ИЗБА. Мутантная гомозигота сочеталась с гетерозиготой при сочетании ИЛ-4(C-589T) и ИЛ-10 (G-1082A) у 8,11%, ИЛ-4(C-589T) и ИЛ-17А(G-197A) у 2,70%, ИЛ-10(G-1082A) и ТНФ α (G-308A) у 2,70% пациентов, как видим такое сочетание встречалось значительно реже, по сравнению с сочетанием гетерозигот между собой. Возможно, сочетание мутантной и гетерозигот обеспечивает тяжесть клинических проявлений и тяжесть течения астмы у пробанда.

Анализ течения и контроля БА у пробандов с мутантной гомозиготой показал, что у 4 из 6 пациентов по генотипу СС ИЛ-4(C-589T) наблюдалось сочетание БА и хронической крапивницы с отеком Квинке. Крапивница и отек Квинке имели торпидность к проводимой стандартной десенсибилизирующей терапии, характеризовались частыми рецидивами (у 2 пациентов ежедневно в течение года наблюдения) и возникали даже без действия причинно-значимого фактора. Клинические симптомы БА имели более тяжелые симптомы. БА имела неконтролируемое течение, несмотря на высокие дозы противовоспалительной терапии. Контроль БА у этих пациентов соответствовал 3 баллам. У 3

пациентов наблюдалось сочетание гетерозигот по генам СТ ИЛ-4(C-589T), ГА ИЛ-10 (G-1082A) и ГА ИЛ-17А(G-197A) и мутантной гомозиготой АА по ТНФ α (G-308A). Все эти пациенты имели БА в сочетании с полипозом носа и непереносимостью аспирина. Этим пациентам проводилась неоднократно полипэктомия от 5 до 15 раз за последние 5 лет, рост полипов наблюдался, несмотря на прием топических стероидов. Хронический полипозный риносинусит имел тяжелое непрерывно рецидивирующее течение с выраженным нарушением носового дыхания и частыми обострениями. Так же эти пациенты получали базисную терапию высокими дозами ИГКС.

У 3 человек выявлено сочетание генотипов всех изучаемых цитокинов по нормозиготе. Клиническое течение БА при этом характеризовалось контролируемым, более легким течением с редкими обострениями, пациенты получали низкие дозы ИГКС.

Результаты сопоставление клинического течения БА и определяемых генотипов подтверждает факт, что сочетание гетерозиготного и монозиготного генотипирования является прогностически неблагоприятным для респондентов с БА и определяет более тяжелое течение основного и сопутствующих заболеваний, а нормозиготное наоборот - более благополучное, контролируемое. Сочетание полиморфизма генов различных цитокинов у одного больного помимо основного заболевания, может определять тип и тяжесть сопутствующей патологии.

Выводы

Генетические факторы играют важную роль в развитии ИЗБА, определяя клиническое течение патологии. Анализ полиморфизма генов цитокинов у больных ИЗБА показал, что наиболее часто встречается генотип: СТ ИЛ -4 (C-589T) у 54,05%, ГА ИЛ-10 (G-1082A) у 70,27% и ГА ИЛ -17А (G-197A) у 67,57% пациентов. Изучаемый полиморфизм генов определяет особенности патогенеза ИЗБА, т.е. сочетание атопии и хронического инфекционного процесса. Генотип мутантной гомозиготы по всем видам генов цитокинов является предиктором тяжелого течения ИЗБА, торпидного к противовоспалительной терапии.

Несомненно, данная проблема требует дальнейшего изучения и вместе с ответами, мы находим много вопросов, на которые еще предстоит ответить в следующих научных исследованиях.

Литература

1. Огородова Л.М., Петрова И.В., Иванчук И.И. с соавт. Роль полиморфизма гена NO-синтетазы в формировании бронхиальной астмы у детей. Педиатрия. 2007; Т. 86; 4: 14-18.
2. Е. Я. Гречанина, А. И. Безродная, Э. М. Ходош Иммуногенетические характеристики бронхиальной астмы. АСТМА ТА АЛЕРГИЯ. 2011; 3: 23-26.
3. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) [Электронный ресурс]. National Institutes Of Health: National Heart, Lung and Blood Institute. 2007; 92 p. – Режим доступа: <http://www.ginasthma.org>
4. Э.Э. Локшина, О.В. Зайцева Роль генетических маркеров в ранней диагностике atopических заболеваний. Педиатрия. 2006; 3: 87-91.
5. Будчанов Ю. И. Генетика бронхиальной астмы. Практическая медицина. 2010; 6 (45): 19-21.
6. C Szalai, I Ungvarri, L Pelyhe, G Tolgyesi and A Falus Asthma from a pharmacogenomic point of view. British Journal of Pharmacology. 2008; 153: 1602-1614.
7. E. Melern, G.Pershagen Pathophysiology of asthma: lessons from genetic research with particular focus on severe asthma. Journal of Internal Medicine. 2012; 272(2): 108-120.
8. Thomas Immervoll, Sabine Loesgen, Gabriele Dytch, et al. Fine Mapping and Single Nucleotide Polymorphism Association Results of Candidate Genes for Asthma and Related Phenotypes. HUMAN MUTATION. 2001; 18(4): 327-336.
9. Е.Ю. Брагина, М.Б. Фрейдin, И.А. Тен, Л.М. Огородова Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков GSTT1, GSTM1, CYP2E1 и CYP2C19 у больных atopической бронхиальной астмой. Бюллетень СО РАМН. 2005; 3 (117): 121-125
10. Н.Н. Рамазанова, Э.И. Эткина, А.Х. Хузина, А.С. Карунас, Л.Л. Гурьева, Н.А. Орлова, Э.К. Хуснутдинова Полиморфизм генов ИЛ4 (-590 C>T) и ИЛ4R (ИЛe50Val) у детей, больных бронхиальной астмой, проживающих в республике Башкортостан. Казанский медицинский журнал. 2007; Т. 88; 6: 574-576.
11. K. C. Barnes Atopy and asthma genes ± where do we stand? Allergy. 2000; 55: 803-817.
12. М.Б. Фрейдin, Е.Ю. Брагина, Л.М. Огородова, В.П. Пузырев Генетика atopии: современное состояние. Вестник ВОГиС. 2006; Т. 10; 3: 492-502.
13. Андрейчикова Е.А., Пискунов А.А., Сенников С.В., Козлов В.А. Сравнительные аспекта аллельного полиморфизма гена ИЛ-4 у коренных и пришлых жителей Хакасия, больных бронхиальной астмой. Бюллетень СО РАМН. 2011; Т. 31; 6: 69-73.
14. Gervaziev Y.V., Kaznacheev V.A., Gerva zieva V. B. Allelic polymorphisms in the interleukin-4 promoter regions and their association with bronchial asthma among the Russian Population. Int. Arch. Allergy Immunol. 2006; 141: 257-266.
15. Jesse M. Damsker, Anna M. Hansen, and Rachel R. Caspi Th1 and Th17 cells Ann N Y Acad Sci. 2010; 1183: 211-221.
16. Миронова Ж.А. Молекулярные механизмы стероидо-резистентности при бронхиальной астме: роль интерлейкинов 4и 13. Казанский медицинский журнал. 2011; Том 92; 6: 880-882.
17. Ф.Ф. Ризванова, О.И. Пикуза, Р.А. Файзуллина, Р.Ф. Гайфуллина, А.А. Ризванов, О.А. Кравцова Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов. Практическая медицина. 2010; 6 (45): 41-43.
18. March ME, Sleiman PM, Hakonarson H. The genetics of asthma and allergic disorders. Discov Med. 2011; 11(56): 35-45.
19. Е. Я. Гречанина, А. И. Безродная, Э. М. Ходош, И.А. Моштаква Анализ синтропных генов бронхиальной астмы, atopического дерматита и псориаза. Вестник проблем биологии и медицины. 2011; Вып.3, Т.3 (89): 15-18.
20. F. C. Kurschus, A. L. Croxford, A. P. Heinen Genetic proof for the transient nature of the Th17 phenotype. Eur. J. Immunol. 2010; 40: 3336-3346.
21. Annunziato F, Romagnani S. The transient nature of the Th17 phenotype. Eur J Immunol. 2010; 40(12): 3312-3316.
22. Luger D, Silver PB, Tang J, Cua D, Chen Z, Iwakura Y, Bowman EP, Sgambellone NM, Chan CC, Caspi RR. Either a Th17 or a Th1 effector response can drive autoimmunity: conditions of disease induction affect dominant effector category. J Exp Med. 2008; 205(4): 799-810.
23. Kabesch M, Tzotcheva I, Carr D, Huffler C, Weiland SK, Fritsch C, von Mutius E, Martinez FDA complete screening of the IL4 gene: novel polymorphisms and their association with asthma and IgE in childhood. J Allergy Clin Immunol. 2003; 112(5): 893-8.
24. J. Kolls, A. Linden Interleukin-17 family members and inflammation. Immunity. 2004; 21: 467-476.
25. Ю.В. Останкова, Т.Э. Иващенко, Н.А. Келембет, Л.А. Желенина, В.С. Баранов Ассоциация полиморфизма промоторной области гена TNF± с развитием atopической бронхиальной астмы. Экологическая генетика. 2005; Т. III; 3: 33-37.
26. Anderson G. G., Cookson W. O. C. M. Recent advances in the genetics of allergy and asthma. Mol. Med. Today. 1999; 5: 264-273

Сведения об авторах:

Костина Елена Михайловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры аллергологии и иммунологии ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России 440060 г. Пенза, ул. Стасова 8А, Тел/факс (8412)43-43-57

Молотилов Борис Александрович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой аллергологии и иммунологии ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России 440060 г. Пенза, ул. Стасова 8А, Тел/факс (8412)43-43-57

Левашова Ольга Анатольевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ЦНИЛ ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России 440060 г. Пенза, ул. Стасова 8А, Тел/факс (8412)43-43-57

Осипова Мария Викторовна, аспирант кафедры аллергологии и иммунологии ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России 440060 г. Пенза, ул. Стасова 8А, Тел (8412)43-43-57

Поступила 22.02.2013 г.