УДК 61:575:616.24

Ж.Б. Испаева, А.Ж. Сарсенбаева, Р.Б. Бекмагамбетова
Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова

ИММУНОГЕНЕТИКА И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В статье представлен обзор современных литературных источников, обобщающий результаты исследований иммуногенетики бронхиальной астмы (БА), полиморфизма генов при данном заболевании и о выявленных вариантах генов, которые могут предсказать ответ на терапию, которые связаны с развитием болезни и играющих решающую роль в патофизиологии заболевания, ее связи с риском возникновения и развития бронхиальной астмы у носителей определенных генов, ответственных за атопию.
Актуальность проблемы обусловлена тем, что в последние годы имелись большие успехи в терапии и диагностике БА, данная нозология попрежнему входит в ранг важной медицинской и социальной проблемы. Актуальность проблемы обусловлена также тем, что БА очень часто является причиной инвалидизации и смертности населения. По имеющимся данным зарубежных авторов подтверждается высокая распространенность БА. За последние годы протестировано более чем 500 генов, которые показывают связь с данным заболеванием, и для более чем 100 из них показана ассоциация с БА, на основании чего можно сказать, что данные гены являются генами предрасположенности к ней.
Ключевые слова: *Бронхиальная астма, однонуклеотидный полиморфизм, ген, атопия, аллели, генотипы, дыхательные пути, генетика*

Распространенность заболевания. Болезни органов дыхания, в том числе пневмония, астма, бронхит, эмфизема, заняли первое место в структуре заболеваний Республики Казахстан. Уровень заболеваемости астмой растет из года в год. В настоящее время респираторные заболевания находятся на первом месте по общей заболеваемости в Республике Казахстан, которая в абсолютных цифрах составляет 2,5 миллиона человек и включает такие заболевания, как пневмония, бронхит, хронические и неуточненные заболевания, эмфизема и астма. Общее количество пациентов с астмой на 100 000 населения в Республике Казахстан в 2010 году составило 38,0 против 93,4 в 2017 году, что указывает на увеличение более чем в 2,5 раза.

Бронхиальная астма (БА) — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, сопровождающееся обратимой бронхиальной обструкцией, в основе развития которого лежит сложный механизм взаимодействия большого количества генов и факторов окружающей среды [1, 2]. Бронхиальная астма - заболевание с выраженной наследственной предрасположенностью. Дети, имеющие родственников первой линии родства с БА, имеют высокий риск развития клинических проявлений астмы. Некоторые клиницисты большое внимание уделяют признакам мезенхимальной дисплазии как внешним маркерам генетических особенностей. У пациентов с БА часто встречаются множественные стигмы дисморфогенеза, патология соединительной ткани, кожные факомы. По итогам близнецовых исследований, генетический вклад в развитие БА оценивается в 30-70%.

Классификация генов ответственных за БА и полиморфизм генов при БА. По одной из классификаций генов БА все гены предрасположенности можно условно поделить на 4 группы: гены, ассоциированные с легочной функцией, ремоделированием дыхательных путей и бронхиальной гиперреактивностью; гены, связанные с дифференцировкой и функционированием Т-хелперов 2-го типа (Th2); гены врожденного иммунного ответа и иммунорегуляции; гены иммунитета слизистых оболочек [3].

Чаще всего развитие БА ассоциируется с изменениями в системе адаптивного и врожденного иммунного ответа по типу дифференцировки нативных CD4-лимфоцитов-хелперов в Th2-лимфоциты с дальнейшей иммуноглобулин Е сенсибилизацией и формированием аллергического воспаления в дыхательных путях [4].

На сегодняшний день подробно изучено большое количество генов Th2-профиля иммунного ответа, которые влияют на развитие аллергической БА. Например, гены: IFNG, CCR2, TGF-b1, IL4, IL4RA, STAT6, GATA3, TBX21, STAT2, STAT4 [1, 5, 6]. Исследований, показывающих взаимосвязь БА с генами Th1-профиля, являющегося антагонистом Th2-иммунитета и тесно связанного с иммунным ответом на бактериальную инфекцию, имеется мало [2]. Однако в последнее время в научных публикациях появляется все больше информации о роли бактериальной флоры, которая колонизирует дыхательные пути и влияет не только на развитие БА, но и на тяжесть ее течения [7, 8].

Также верифицированы несколько групп генов-кандидатов, которые важны в развитии БА.

Гены атопии или гуморального иммунного ответа локализованы в участках хромосомы 5q24-33 и содержат кластер семейства генов цитокинов (IL-4, IL-5, IL-13, IL-3, GM-CSF), ответственный за развитие реакций немедленного типа (IgE-опосредованных реакций). IL-4, IL-13 экспрессируются Th-2 лимфоцитами и способствуют переключению В-клеток на синтез IgE. IL-5 и GM-CSF — цитокины, обеспечивающие созревание, выживание и хемотаксис эозинофилов. К этой группе также относят HLA-DR (гены молекул II класса MHC) — важные молекулы, участвующие в презентации антигена. Имеющиеся сегодня данные свидетельствуют, что полиморфизм генов интерлейкинов и их рецепторов является важным генетическим фактором возникновения БА и атопии [9, 10].

Одна из главных ролей в определении типа иммунного ответа отводится развитию Т-хелперов, секретирующих разные цитокины [11]. Последующее развитие Т-хелперов, а также их дифференцировку определяют синтезируемые Th1- и Th2-клетками цитокины, которые участвуют в начальной стадии активации при помощи Т-клеточного рецептора. Интерлейкин (ИЛ)-2, интерферон и фактор некроза опухоли продуцируются Th1-клетками, также они стимулируют эффекторные клеточные реакции для устранения внутриклеточных патогенов. ИЛ-4, 5, 6, 10 и 13 продуцируются Th2-клетками, а также оказывают влияние на увеличение гуморальных и иммунных реакций против нематод и паразитов. За стимуляцию иммунного ответа посредством тучных клеток и эозинофилов и ускорение аллергических реакций отвечают ИЛ-4 и ИЛ-5. Синтезируемый дендритными клетками и активированными макрофагами ИЛ-12 отвечает за развитие Th1-клеток, в то время как ИЛ-4 является основным

цитокином для развития Th2-клеток. Посредством выработки интерферона и ИЛ-4 Th1- и Th2-клетками происходит взаимное ингибирование, которое проявляется подавлением дифференцировки и активности соответствующих популяций Th-клеток [12–16]. JANUS-киназа (JAK)/сигнальный белок и активатор транскрипции (STAT)-сигнальный путь – одни из главных механизмов, с помощью которых рецепторы цитокинов преобразовывают внутриклеточные сигналы. STAT4 и STAT6 активируются ИЛ-12 и ИЛ-4 [17]. ИЛ-4-опосредованная активация STAT6 влияет на экспрессию факторов транскрипции GATA-3 (GATA-связывающего протеина 3), которые приводят к увеличению синтеза Th2-опосредованных цитокинов [18]. В ряде исследований показано, как активация STAT6 после стимуляции ИЛ-4 селективно повреждала Th1-клетки , что свидетельствует о роли IL4R-опосредованной сигнализации в фазу первоначальной активации и что оказывает сильное влияние на дифференцировку пути Th-клеток. EGFR (ген рецептора эпидермального фактора роста) располагается в локусе 11.2 (7p11.2) на коротком плече хромосомы 7. Протеин, который кодируется данным геном, является трансмембранным гликопротеином, который относится к надсемейству протеинкиназы. Данный протеин представляет собой рецептор для членов семьи эпидермального фактора роста (EGF). EGFR является белком, расположенным на поверхности клетки, связывающим EGF. Активирование EGFR происходит при связывании с его специфическими лигандами, которые затем переходят из неактивной формы в активную, что в последующем вызывает автофосфорилирование тирозина в С-концевом домене и активацию последующих каскадов сигнальной трансдукции, ведущей к синтезу ДНК и пролиферации клеток [19–21].

Все чаще стала обсуждаться вероятная роль гена EGFR в предрасположенности к БА. Показана ассоциация связи гена EGFR с ремоделированием и гиперреактивностью дыхательных путей [22] и бронхолегочной системы при повышенной концентрации EGFR у мышей с БА [23].

SOCS5 – ген – супрессор цитокиновых сигналов, располагается в локусе 21 (2p21) на коротком плече хромосомы 2. Белок SOCS, который кодируется этим геном, содержит SOCSBOX-домен и SH2-домен. Данный белок относится к семейству супрессоров цитокиновых сигналов (SOCS), известных как белковое семейство STAT-индуцированных STAT-ингибиторов (SSI). Члены данного семейства SOCS известны как цитокининдуцируемые негативные регуляторы передачи сигналов цитокинов [24,25]. Специфическая функция данного белка не изучена до конца, но имеются данные, что молекула SOCS5 взаимодействует с цитоплазматическим участком а-цепи рецептора ИЛ-4, кодируемого геном IL4RA, что препятствует развитию Th2-иммунного ответа, повреждая IL-4-зависимый Jak-STAT-каскад, который ответствен за Th2-иммунный ответ [14]. Немногочисленные данные литературы показывают риск заболевания БА с ассоциацией с ОНП гена SOCS5.

Хромосома 5. Локус 5q31 ассоциируется с высокой концентрацией общего сывороточного IgE (5q31.1), эозинофилией и резистентностью к шистозомозу (5q31—q33). Участок содержит несколько генов, которые моделируют атопическую реакцию и кодируют IL-4, IL-13, IL-5, CD14 и колониестимулирующий фактор GM-CSF. Активная

секреция IL-4, -5 и -13 типична для Th2-реакции, ассоциирующейся с атопией за счет переключения В-клеток на синтез IgE. Выявлены 7 вариантов полиморфизма гена IL-13, усиливающего секрецию бронхиальной слизи и активирующего синтез IgE. Из 7 обсуждаемых вариантов полиморфизма 6 значимо коррелируют с высокой концентрацией IgE. Из этих 6 вариантов 4 локализованы в конечной части кодирующего региона гена и заключаются в замене аминокислоты в 130-й позиции (Arg130Gln). Вариант с Gln полностью коррелирует с высокой концентрацией IgE. Два других варианта полиморфизма гена IL-13 расположены в премоторном регионе, их влияние на концентрацию IgE менее выражено. Определяющими могут быть не только изменения молекул цитокинов, но и взаимодействие генов цитокинов и генов рецептора. Так, полиморфизм гена α-рецептора IL-4 на 16-й хромосоме в самых разных этнических группах ассоциируется с атопией и БА [26, 27].

Запрограммированы и защитные механизмы. Существует обратная корреляция между вероятностью БА и высокой фоновой концентрацией липополисахарида, взаимодействующего с CD14. CD14 обнаружен как на поверхности моноцитов и макрофагов, так и в растворимой форме (sCD14). CD14 действует как высокоаффинныйлиганд для бактериального липосахарида. Полиморфизм инициации транскрипции для CD14 ассоциируется с высокими уровнями sCD14 и низкими уровнями IgE [28, 29, 30].

Ген TGF-β1 расположен на 19-й хромосоме и отвечает за синтез белка трансформирующего фактора роста-β1 (TGF"β1), который представляет собой многофункциональный пептид, контролирующий пролиферацию, дифференцировку и другие функции во многих типах клеток. Кроме того, TGF-1 может ингибировать секрецию и активность многих цитокинов, включая интерферон-γ, фактор некроза опухоли-α и различные интерлейкины. TGF-β1 усиливает пролиферацию, синтез коллагена и фибробластов [31, 32]. В ряде работ показано повышение содержания и активности цитокина TGF-β1 у больных БА, особенно после контакта с аллергеном, что ведет к увеличению количества воспалительных клеток в бронхах. Имеются сообщения о влиянии TGF-β1 на рост и дифференцировку клеток дыхательных путей при воспалительном процессе БА, т. е. TGF-β1 участвует в патогенезе БА [33]. Считается, что цитокин TGF-β1 связан с эпителиальными клетками, дегрануляцией эозинофилов, эозинофильным катионным белком, тучными клетками и протеазами. Это ведет к нарушению эпителия бронхиального дерева. TGF-β1 действует также на фибробласты, эндотелиальные клетки и гладкую мускулатуру дыхательных путей и способствует формированию ремоделирования дыхательных путей при БА. Существует мнение, что

TGF-β1 выступает в качестве противовоспалительного цитокина, т. е. подавляет аллергическое воспаление. TGF-β1 косвенно ингибирует активацию Т-клеток, предотвращает развитие аллергического воспаления через способность ингибировать синтез IgE и за счет ингибирования пролиферации клеток [34]. В ряде работ показано повышение цитокина TGF-β1 при аллергической БА (АБА), а также приведены доказательства повышения содержания цитокина TGF-β1 при неаллергической БА (НБА) [35, 36]. ОНП rs1800470 располагается на длинном плече 19-й хромосомы (19q13.2). Замена Т на С в положении 918 нуклеотидной последовательности приводит к замене L [Leu] на P [Pro] в положении 10 аминокислотной последовательности CCG → CTG, P [Pro] на L [Leu]. Частота генотипов гена TGF-β1 в европеоидной популяции: AA – 15,0 %, AG – 45,0 %, GG – 40,0 %.

Найдена ассоциация rs1800470 гена TGF-β1 с атопической БА [37, 38]. Имеется мнение, что ген TGF-β1 относится к генам, регулирующим врожденный иммунный ответ и иммунорегуляцию при БА.
Ген цитотоксического Т-лимфоцит-связанного Ig-4 (CTLA4) кодирует Ig CD152, который блокирует активацию Т-клеток, связываясь с рецепторами его антагониста (CD28) и таким образом регулирует баланс Th1 и Th2-типов иммунного ответа. При нарушении данного баланса иммунной регуляции формируются аутоиммунные или атопические заболевания [41]. ОНП rs231775 гена CTLA4 располагается на длинном плече 2-й хромосомы (2q33.2). Замена G на A в положении 204 нуклеотидной последовательности приводит к замене A [Ala] на T [Thr] в положении 17 аминокислотной последовательности ACC → GCC, T [Thr] на A [Ala]. Частота генотипов гена CTLA4 в европеоидной популяции: AA – 33,3 %,
AG – 58,3 %, GG – 8,3 %.
В исследовании среди корейского населения показано влияние полиморфизма +49A/G гена CTLA4 на выработку IgE и на предрасположенность к развитию БА [39].
По результатам метаанализа работ, выполненных при участии китайского населения, также подтверждено значение полиморфизма +49A/G гена CTLA4 для риска развития БА [40].
В литературе имеются сообщения о связи полиморфизмов в промоторе гена CTLA4 (–318C/T) Т-аллеля с развитием тяжелой БА и 1-м экзоне (+49A/G) с гиперреактивностью бронхов дыхательных путей [41].
Гены рецепторных молекул (IL-4Rα, FcεRI β, ADRβ2). IL-4Rα — альфа цепь рецептора IL-4. Mitsuyasuetal. сообщили о полиморфном варианте гена Ile50Val IL-4Rα цепи, наличие которого повышает синтез IgE и является одним из определяющих наследственных факторов возникновения атопической формы заболевания. В 17% случаев замена одного аминокислотного остатка (изолейцина лейцином в позиции 181) в гене, кодирующем β-субъединицу высокоаффинного рецептора к IgE (FcεRI β), приводит к развитию бронхиальной астмы. Однако аналогичные исследования, проведенные в Италии и Японии, такой закономерности не выявили.
Продукт ADRβ2 (гена β2-адренергического рецептора; 11q13) контролирует лабильность бронхов. Установлен полиморфизм гена ADRβ2 (Arg16Gly и Glu27Gln), определяющий повышенную вероятность развития тяжелой бронхиальной астмы. Более того, больные гомозиготные по этим вариантам гена быстро теряют чувствительность к β2-агонистам и требуют лечения гормональными препаратами [42]. Это является одним из достижений в фармакогенетике БА. Причем ген рецептора IL-4 (IL4RA) и ген, кодирующий β-субъединицу высокоаффинного рецептора к IgE (FcεRI β), могут быть отнесены к генам атопии, а ген ADRβ2 — к генам бронхиальной гиперреактивности.
Южнокорейскими учеными [43] выявлены 2 полиморфных гена CRTH2, экспрессирующихся на поверхности эозинофилов, с однонуклеотидными заменами -466T>C и -129C>A, которые тесно связаны с инфильтрацией эозинофилами дыхательных путей у больных с аспирин-индуцированной БА. Гены факторов транскрипции — STAT6, JAK1, JAK3 [44] ассоциированы с наличием БА. Последний мета-анализ объединил результаты 11 исследований [45]. Выявлены хромосомные регионы, содержащие ведущие гены восприимчивости к БА, при использовании самых строгих статистических критериев. К ним относятся 6p22.3-p21.1 (гиперактивность бронхов), 5q11.2-q14.3 и 6pter- p22.3 (концентрация общего IgE), 3p22.1-q22.1, и 17p12-q24.3 (положительный кожный тест). Однако никакой преобладающей ассоциации среди указанных регионов не обнаружено, что объясняет гетерогенность болезни и вариабельность диагноза в разных популяциях разных стран.
Признано, что многочисленные гены взаимодействуют между собой при БА и атопии, повышая или уменьшая риск развития болезни. При наличии генов, кодирующих IL-13 и IL- 4RA (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 IL-13, IL-4, IL4RA, 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.
Имеется предположение, что эндогенная БА — аутоиммунное заболевание, опосредованное аутоантителами к эпителиальному антигену. Не исключено, что появление аутоантител связано с генетически обусловленным дефицитом антиоксидантной системы. Свободные радикалы способны превращать макромолекулы в аутоантигены. На их возникновение иммунная система отвечает выработкой специфическихаутоантител. В организме запускается аутоиммунный процесс, который в конечном итоге и приводит к БА. В этой связи относительно недавно обнаружена субпопуляция Т-хелперов, названная Th17 [46], играющая значимую роль при аутоиммунных заболеваниях.
IL-17 является эффекторным цитокином, который продуцируют Th17 клетки, и его повышенная концентрация выявлена в слюне больных БА [47]. Однако имеются исследования [9] о варианте гена IL-17, His161Arg, который ассоциирован с протективным эффектом при астме. В 2009 году обнаружены новые гены восприимчивости к БА, не связанные с иммунной системой. Полиморфизм генов хитиназы и хитиназоподобных белков CHIT1, CHIA, CHI3L1 сочетается с риском БА.
Относительно недавно был охарактеризован первый позиционно клонированный ген астмы ADAM33 [48] на хромосоме 20p13. Анализ 135 однонуклеотидных полиморфизмов в 23 из них показал наиболее существенную ассоциацию заболевания с вариантом гена ADAM33, который кодирует металлопротеазу, играющую важную роль в функционировании гладких мышц бронхов и фибробластов легкого. Эти данные свидетельствуют о важной роли ADAM33 в ремоделировании дыхательных путей. В настоящее время роль этих генетических вариаций, связанных с восприимчивостью к астме, подтверждена в Саудовской Аравии, Китае [49]. В локусе хромосомы 1q31 в 2010 году был идентифицирован ген DENND1B, который экспрессируется натуральными киллерами и дендритными клетками, кодирует белок, взаимодействующий с рецептором фактора некроза опухоли, и связан с развитием БА [50].
Гены-модификаторы (GSTM1, GSTT1, CYP2E1, NAT2, SL-C11A1). На сегодняшний день известно, что в патологии БА принимают участия белковые продукты генов системы детоксикацииксенобиотиков. Недавними исследованиями Сардарян И.С. [51] изучены фенотипические особенности БА приаллельном полиморфизме генов глутатион-S-трансферазы T1(GSTT1), глутатион-S-трансферазы M1 (GSTM1), ангиотензинпревращающего фермента (ACE), эндотелиальной синтазыоксида азота (eNOS). Выявлено, что ассоциация генотиповGSTT1-\GSTM1- повышает в 5 раз

риск развития БА у детей посравнению с популяцией. У детей при функционально активномгенотипе GSTT1+\GSTM1+ в ассоциации с полиморфизмом I\Iпо гену ACE риск развития БА снижается в 7 раз, что позволяетсчитать данную ассоциацию генотипов протективной.

К развитию астмы причастны много генов, расположенных на разных хромосомах. Прежде всего это генный комплекс HLA на 6-й хромосоме. Кроме того, с развитием БА связаны:

—локусы 2 pter*
—2q6 (реакция на домашних клещей)
—2q33 (CD28; белок, связывающий инсулиноподобный фактор)
—3p24.2-p22 (C-C рецептор хемокина)*
—4q35 (интерферонорегулирующий фактор-2)*
—5q15 (ген не идентифицирован)
—5q23-q33 (IL-3; IL-4; IL-5; IL-9; IL-13; глюкокортикоидный рецептор)**
—5q31 (гены регуляции IgE). В непосредственной близости расположены гены бронхиальной гиперреактивности и адренергических β2 рецепторов
—6p21.1-p23 (HLA, фактор некроза опухолей α)*
—7p15.2 (Т-клеточный рецептор G, IL-6)*
—9q31.1 (тропомиозин связывающий белок)*
—11p15 (ген не идентифицирован)
—11q13 (ген β-цепи высоко аффинного IgE рецептора, триггер аллергических реакций на мастоцитах, передается по материнской линии, отцовский «импринтинг» вероятен)**
—12q (синтаза оксида азота)
—12q14-q24.33 (сигнальный кондуктор и активатор транскрипции 6; интерферон γ; фактор стволовых клеток; инсулинподобный фактор роста 1; лейкотриен А4 гидролаза; β субъединица ядерного фактора Y; В-клеточный транслокационный ген 1)**
—13q14.3-qtep (трансляционно контролируемый протеин-1 опухоли)*
—16q22.1-q24.2 (ген не идентифицирован)
—17p11.1-q11.2 (хемокиновый кластер)
—19q13 (CD22)
—21q21 (ген не идентифицирован)
—Xq28/Yq28 (рецептор IL-9)

Примечание:
* — общие гены с атопией;
** — общие гены с атопией и атопическим дерматитом

Данный перечень генов, ответственных за развитие БА, не полон. Не упомянуты гены, участвующие в ремоделировании дыхательных путей, гетерогенна и гиперреактивность дыхательных путей. Все это делает понятным клинический полиморфизм заболевания.

Предсказующая величина тестирования единственного гена при полигенном наследовании болезни очень ограничена как для диагностики, так и в профилактических целях. В будущем прогноз астмы, возможно, будет основываться на оценке комплекса генов, персональных факторов и факторов риска окружающей среды, вместе содействующих развитию, персистенции, прогрессированию или ремиссии БА [51,52].

Выводы: В последние годы активно обсуждается проблема генетической предрасположенности к развитию бронхиальной астмы (БА). Для практического здравоохранения исследование генетической предрасположенности обусловливает возможность как ранней диагностики, так и оценки риска развития заболевания еще до появления симптомов болезни, при этом существенно улучшится профилактическая работа. Полиморфизмы генов, контролирующих иммунное распознавание и иммунорегуляцию, кодирующих медиаторы воспаления, различные белки и процессы, связанные с ремоделированием дыхательных путей и бронхиальной гиперреактивностью, рассматриваются в качестве внутренних факторов риска развития БА. В настоящее время известно достаточно большое число генов, ассоциированных с БА. Тем не менее до полного понимания генетических основ БА достаточно далеко. Многие гены имеют статус генов-кандидатов, их значимость в развитии БА еще требует уточнения, в т. ч. в различных этнических группах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 March ME, Sleiman PM, Hakonarson H. The genetics of asthma and allergic disorders // Discovery Medicine. – 2011. - №56(11). – P. 35–45.
2 Салтыкова И.В., Фрейдин М.Б., Брагина Е.Ю. и др. ассоциация полиморфизма 6737848 гена SOCS5 с бронхиальной астмой // Вестн. рос. академии медицинских наук. – 2013. - №7. – P. 53–56.
3 Vercelli D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy // Nature Reviews Immunology. – 2018. - №8(3). – P. 169–182.
4 Чучалин А.Г., Илькович М.М. Справочник по пульмонологии. - М.: ГЭотар-медиа, 2014. – 267 с.
5 Разводовская А.В., Черкашина И.И., Никулина С.Ю. и др. изучение ассоциации однонуклеотидного полиморфизма rsl800470 гена трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF-b1) с риском развития бронхиальной астмы // Сиб. мед. обозрение. – 2014. - №2. – С. 17–22.
6 Черкашина И.И., Никулина С.Ю., Максимов В.Н. и др. особенности полиморфизма гена хемокинового рецептора CCR2 у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких // Сиб. мед. обозрение. – 2013. - №2. – С. 19–23.
7 Hsieh YY, Wan L, Chang CC et al. STAT2*C related genotypes and allele but not TLR4 and CD40 gene polymorphisms are associated with higher susceptibility for asthma // Int J Biol Sci. – 2009. - №5(1). – P. 74–81.
8 Ege MJ, Mayer M, Schwaiger K et al. Environmental bacteria and childhood asthma // Allergy. – 2012. - №67(12). – P. 1565–1571.
9 Hilty M, Burke C, Pedro H et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways // PLoS One. – 2010. - №5(1). – P. 857-858.
10 Фрейдин М.Б., Огородова Л.М., Пузырев В.П. Вклад полиморфизма генов интерлейкинов в изменчивость количественных факторов риска атопической бронхиальной астмы // Мед.генетика, 2013. - Т.2., №3. - С. 130-135.
11 Фрейдин М.Б., Брагина Е.Ю., Огородова Л.М., Пузырев В.П. Генетика атопии: современное состояние // Вестник ВОГиС. - 2016. – Т.10, №3. - С. 492-503.
12 Seki Y, Hayashi K, Matsumoto A et al. Expression of the suppressor of cytokine signaling5 (SOCS5) negatively regulates IL-4-dependent STAT6 activation and Th2 differentiation // Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA. - 2012.- №99(20). – P. 13003–13008.
13 Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. руководство по клинической иммунологии. диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей. - М.: ГЭотар-медиа, 2009. – 297 с.
14 Athanassakis I, Vassiliadis S. T regulatory cells: are we re-discovering T suppressors // Immunology Letters. – 2012. - №84. – P. 179–183.
15 Murphy KM, Ouyang W, Farrar JD et al. Signaling and transcription in T helper development // Annu Rev Immunol. – 2010. - №18. – P. 451–494.
16 Фрейдлин И.С. регуляторные т-клетки: происхождение и функции // Мед. иммунология. – 2015. - №7(4). – P. 347–354.
17 Ouyang W, Lohning M, Gao Z et al. Stat6-independent GATA-3 autoactivation directs IL-4-independent Th2 development and commitment // Immunity. – 2010. - №12. – P. 27–37.
18 Lee H-J, Takemoto N, Kurata H et al. GATA-3 induces T helper cell type 2 (Th2) cytokine expression and chromatin remodeling in committed Th1 cells // J Exp Med. – 2010. - №192. – P. 105–115.
19 Hsu SC, Miller SA, Wang Y, Hung MC. Nuclear EGFR is required for cisplatin resistance and DNA repair // Am J Transl Res. – 2009. - №1. – P. 249–258.
20 Bai J, Guo XG, Bai XP. Epidermal growth factor receptor-related DNA repair and radiationresistance regulatory mechanisms: a mini-review // Asia Pac J Cancer Prevent. – 2012. - №13. – P. 4879–4881.
21 Rodemann HP, Dittmann K, Toulany M. Radiation-induced EGFR-signaling and control of DNA-damage repair // Int J Radiat Biol. – 2017. - №83. – P. 781–791.
22 Yoshikawa T, Kanazawa H. Integrated effect of EGFR and PAR-1 signaling crosstalk on airway hyperresponsiveness // Int J Mol Med. – 2012. - №30(1). – P. 41–48.
23 Le Cras TD, Acciani TH, Mushaben EM et al. Epithelial EGF receptor signaling mediates airway hyperreactivity and remodeling in a mouse model of chronic asthma // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiolog. – 2011. - №300(3). – P. 414–421.
24 Naka T, Fujimoto M, Kishimoto T. Negative regulation of cytokine signaling: STAT-induced STAT inhibitor // Trends Biochem Sci. – 2009. - №24. – P. 394–398.
25 Yasukawa H, Sasaki A, Yoshimura A. Negative regulation of cytokine signaling pathways // Annu Rev Immunol. – 2010. - №18. – P. 143–164.
26 Feng ZP, Chandrashekaran IR, Low A et al. The N-terminal domains of SOCS proteins: a conserved region in the disordered N-termini of SOCS4 and 5 // Proteins. – 2012. - №80(3). – P. 946–957.
27 Graves P.E., Kabesch M., Halonen M., Holberg C.J., Baldini M., Fritzsch C., Weiland S.K., Erickson R.,Mutius E., Martinez F. A cluster of seven tightly linked polymorphisms in the IL-13 gene is associatedwith total serum IgE levels in three populations of white children // J. Allergy Clin. Immunol. - 2010. - v.105. - P. 506-513.
28 Kim H., Lee Y., Jung J. et al. Gene-gene interaction between Il-13 and Il-13Ralpha1 is associated withtotal IgE in Korean children with atopic asthma // J. Human Genet. - 2016. - v. 51. - P. 1055-1056.
29 Mutius E. Presentation of new GINA guidelines for paediatrics // Clinical and Experimental Allergy. - 2010. - v. 30. - P. 6-10.
30 Asher M., Monterfort S., Björksten B. et al. Worldwite time trends in the prevalence of symptoms ofasthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema in childhood: ISAAC phase one the repeat multicoun-try cross-sectional surveys // The Lancet. - 2016. - v. 368. - P. 733-743.
31 Silvers S., Lang D. Asthma in African Americans: what can we do about the highest rates of disease // Cleveland Clinic J. of Medicine. - 2012. - v. 79. - P. 193-201.

32 Gordon E.D., Sidhu S.S., Wang Z.E. et al. A protective role for periostin and TGF-β in IgE-mediated allergy and airway hyperresponsiveness // Clin. Exp. Allergy. – 2012. - №42(1). – P. 144–155.
33 Sidhu S.S., Yuan S., Innes A.L. et al. Roles of epithelial cell-derived periostin in TGF-β activation, collagen production, and collagen gel elasticity in asthma // PNAS. – 2010. - №107(32). – P. 4170–4175.
34 Yucesoy G.B., Kashon M.L., Johnson V.J. et al. Genetic variants in TNF-α, TGFB1, PTGS1 and PTGS2 genes are associated with diisocyanate-induced asthma // J. Immuno-toxicol. – 2015. - №27. – P. 1–8.
35 Bosse Y., Rola-Pleszczynski M. Controversy surrounding the increased expression of TGF beta 1 in asthma // Respir. Res. – 2017. - №8. – P. 66-72.
36 Wu H., Romieu I., Shi M. et al. Evaluation of candidate genes in a genome"wide association study of childhood asthma in Mexicans // J. Allergy Clin. Immunol. – 2010. - №125. – P. 321–327.
37 Li H., Romieu I., Wu H. et al. Genetic polymorphisms in transforming growth factor beta-1 (TGFB1) and childhood asthma and atopy // Hum. Genet. – 2017. - №121(5). – P. 529–538.
38 Botturi K., Lacoeuille Y., Cavailles A. et al. Differences in allergen"induced T cell activation between allergic asthma and rhinitis: Role of CD28, ICOS and CTLA-4 // Respir. Res. – 2011. - №12(1). – P. 25-32.
39 Wang C., Jiang T., Wei L. et al. Association of CTLA4 gene polymorphisms with susceptibility and pathology correlation to pulmonary tuberculosis in Southern Han Chinese // Int. J. Biol. Sci. – 2012. - №8(7). – P. 945–952.
40 Nie W., Chen J., Xiu O. Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 polymorphisms and asthma risk: a meta-analysis // PLoS One. – 2012. - №7(7). – P. 420-426.
41 Wechsler M., Lehman E., Lazarus S. et al. National Heart, Lung and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. beta-Adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol //American Journal Respir. Crit. Care Medicine. - 2016. - v. 173. - P. 519-526.
42 Palikhe N., Kim S-H., Cho B-Y. et al. Genetic variability in CRTH2 polymorphism increases eotaxin-2 levels in patients with aspirin exacerbated respiratory disease // Allergy. - 2010. - v. 65. - P. 338-346.
43 Moller M., Gravenor M., Roberts S. et al. Genetic haplotypes of Th-2 immune signalling link allergy to enhanced protection to parasitic worms // Human Molecular Genetics. - 2017. - v. 16. - P. 1828-1836.
44 Denham S., Koppelman G, Blakey J. et al. Meta-analysis of genome-wide linkage studies of asthma and related traits // Respir. Research. - 2009. - v. 9. - P. 38-42.
45 Weaver C., Hatton R., Mangan P., Harrington L. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages // Annual Revy Immunology. - 2017. - №25. - P. 821-852.
46 Bullens D., Truyen E., Coteur L. et al. IL-17 mRNA in sputum of asthmatic patients: linking T cell driven inflammation and ranulocytic influx? // Respir. Res. - 2016. - v. 7. - P. 135-142.
47 Kawaguchi M., Takahashi D., Hizawa N. et al. IL-17F sequence variant (His161Arg) is associated with protection against asthma and antagonizes wild-type IL-17F activity // Journal of Allergy and Clinical Immunology. - 2016. - v. 117. - P. 795-801.
48 Van Eerdewegh P., Little R., Dupuis J. et al. Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness // Nature. - 2012. - v. 418. - P. 426–430.
49 Bazzi M., Al-Anazi M., Al-Tassan N.A. et al. Genetic variations of ADAM33 in normal versus asthmatic Saudi patients. URL: http:// biotechcentersa.org/asthma-genetics/.
50 Sleiman P., Flory J., Imielinski M. et al. Variants of DENND1B associated with asthma in children // New England Journal of Medicine. - 2010. - v. 362. - P. 36-44.
51 Koppelman G., teMeerman G., Postma D. Genetic testing for asthma // Eur. Respir. J. - 2018. - v. 32. - P. 775-782.
52 Postma D., Koppelman G. Genetics of asthma: where are we and where do we go? // The Proceedings of the American Thoracic Society. - 2009. - v.6. - P. 283-287.

Ж.Б. Испаева, А.Ж. Сарсенбаева, Р.Б. Бекмагамбетова
С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті

БРОНХИАЛЬДЫ ДЕМІКПЕ КЕЗІНДЕГІ ГЕНДЕР ПОЛИМОРФИЗМІ МЕН ИММУНОГЕНЕТИКАСЫ (ӘДЕБИ ШОЛУ)

Түйін: мақалада бронх демікпесінің иммуногенетикалық зерттеу жұмыстарының жалпы нәтижелері, бронхиальды демікпе кезінде гендердің полиморфизмі және демікпенің емге жауабын немесе бейімділігін алдын ала болжау, аурудың пайда болуы мен патофизиологиясында басты рөл атқаратын, демікпенің пайда болуы мен дамуына алып келетін және атопияға жауап беретін белгілі гендердің жиынтығы мен нұсқалары бойынша жүргізілген зерттеу жұмыстарының нәтижелері келтірілген. Соңғы жылдары демікпенің диагностикасы мен терапиясында үлкен қол жеткізген жетістіктерге қарамастан, бұл нозология әлі күнге дейін әлеуметтік және медициналық маңызы жағынан өзектілігін жоғалтқан жоқ. Сонымен қоса, бронхиальды демікпе науқастарды мүгедектікке және өлімге әкелуіне жиі себепкер жағдай. Шет елдік авторлардың жұмыстарына жүгінетін болсақ, демікпенің халық арасында көптеп таралуы расталады. Соңғы жылдарда осы аурумен байланысты көрсететін 500-ден аса гендер тестілеуден өткен, оның ішінде 100 ден көбі демікпемен ассоциациясы анықталған. Соның негізінде белгілі гендер демікпенің пайда болуына себепкер гендер деген ой тұжырымдауға болады.
Түйінді сөздер: бронхиальды демікпе, бірнуклеотидті полиморфизм, ген, атопия, аллельдер, генотиптер, ауа өткізу жолдары, генетика

Zh.B. Ispayeva, A.Zh. Sarsenbayeva, R.B. Bekmagambetova
Asfendiyarov Kazakh National medical university

IMMUNOGENETICS AND GENE POLYMORPHISM IN ASTHMA (LITERATURE REVIEW)

Resume: The article presents a review of modern literature, summarizing the results of studies of the immunogenetics of asthma, gene polymorphism in this disease and the identified variants of genes that can predict the response to therapy that are associated with the development of the disease and play a decisive role in pathophysiology of the disease, its due to the risk of the occurrence and development of asthma in carriers of certain genes responsible for atopy. The urgency of the problem is due to the fact that in recent years there have been great successes in the treatment and diagnosis of asthma, this disease is still included in the rank of an important medical and social problem. The urgency of the problem is also due to the fact that asthma is very often the cause of disability and mortality. According to foreign authors, the high prevalence of asthma is confirmed. In recent years, more than 500 genes that show a connection with this disease have been tested, and for more than 100 of them association with asthma is shown, on the basis of which it can be said that these genes are genes for predisposition to it.
Keywords: asthma, single nucleotide polymorphism, gene, atopy, allels, genotypes, respiratory tracts, genetics