

Читать
онлайн
Read
onlineМелентьев А.В.¹, Бабанов С.А.², Байкова А.Г.², Лаврентьева Н.Е.²

Молекулярно-генетические особенности фенотипов профессиональной бронхиальной астмы

¹ФБУН «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 141014, Мытищи, Россия;

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России), 443099, Самара, Россия

Введение. Профессиональная бронхиальная астма (ПБА) в течение долгого времени рассматривалась как самостоятельное заболевание, но в исследованиях последних лет всё больше внимания уделяется её неоднородности. Молекулярное генотипирование открывает новые возможности в поиске более целенаправленного и персонализированного подхода к терапии ПБА, а также в разработке индивидуальной стратегии её профилактики.

Цель исследования — определение генетических маркеров риска развития ПБА в условиях воздействия сенсibilизирующих веществ при помощи оценки полиморфных вариантов rs2069812 гена IL-5 и полиморфных вариантов rs1837253 гена TSLP.

Материалы и методы. В исследование были включены 170 больных с различными фенотипами ПБА и 50 человек группы контроля. Генотипирование выполняли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием праймеров и зондов, разработанных с помощью программы PrimerQuest (Integrated DNA Technologies, Inc.).

Результаты. Впервые выявлены генетические маркеры риска ПБА в условиях воздействия сенсibilизирующих веществ: полиморфные варианты rs2069812 гена IL-5 и полиморфные варианты rs1837253 гена TSLP. Это позволяет рекомендовать определение данных генетических маркеров при проведении углублённых периодических медицинских осмотров у лиц, работающих в условиях воздействия сенсibilизирующих и раздражающих веществ, при наличии клинико-функциональных, иммунологических изменений.

Ограничения исследования. Исследование имеет региональные (Самарская область) и профессиональные (по детализации условий труда в изучаемых группах сравнения) ограничения.

Заключение. Выявленные маркерные профили генотипов ПБА могут оптимизировать подход к диагностике, лечению и профилактике данной патологии, а также расширить спектр критериев для прогнозирования течения заболевания.

Ключевые слова: профессиональная бронхиальная астма; молекулярно-генетическое типирование; оценка полиморфных вариантов rs2069812 гена IL5 и полиморфных вариантов rs1837253 гена TSLP

Соблюдение этических стандартов. Исследование выполнено в рамках комплексной темы кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии имени заслуженного деятеля науки Российской Федерации профессора В.В. Косарева Самарского государственного медицинского университета «Системный подход к ранней диагностике, профилактике и прогнозированию воздействия на состояние здоровья работающих производственных факторов малой интенсивности» (номер государственного учёта АААА-А18-118122190069-6, дата постановления на учёт 21.12.2018 г.). Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 23.11.2021 г.

Согласие пациентов. Каждый участник исследования (или его законный представитель) дал информированное добровольное письменное согласие на участие в исследовании и публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Гигиена и санитария».

Для цитирования: Мелентьев А.В., Бабанов С.А., Байкова А.Г., Лаврентьева Н.Е. Молекулярно-генетические особенности фенотипов профессиональной бронхиальной астмы. *Гигиена и санитария*. 2023; 102(3): 252-258. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-3-252-258> <https://elibrary.ru/lxjtks>

Для корреспонденции: Мелентьев Андрей Владимирович, канд. мед. наук, вед. науч. сотр., зав. научно-консультативным отделением ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи. E-mail: amedik@yandex.ru

Участие авторов: Мелентьев А.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи; Бабанов С.А. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста; Байкова А.Г. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи; Лаврентьева Н.Е. — концепция и дизайн исследования, написание текста. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 29.12.2022 / Принята к печати: 24.03.2023 / Опубликовано: 20.04.2023

Andrey V. Melentev¹, Sergey A. Babanov², Antonina G. Baykova², Natalia E. Lavrentyeva²

Molecular and genetic features in various phenotypes of occupational bronchial asthma

¹Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman of the Federal Service for Supervision in Protection of the Rights of Consumer and Man Wellbeing, Mytishchi, 141014, Russian Federation;

²Samara State Medical University, Samara, 443099, Russian Federation

Introduction. Occupational asthma has long been considered as a separate, independent disease, but in recent years, more and more attention is paid to its heterogeneity. Molecular genotyping opens up new possibilities in the search for a more targeted and personalized approach to the treatment of occupational asthma, and in the development of an individual strategy for its prevention.

The aim of the study was to determine genetic markers of the risk of developing occupational bronchial asthma under exposure to sensitizing substances by assessing polymorphic variants rs2069812 of the IL-5 gene and polymorphic variants rs1837253 of the TSLP gene.

Materials and methods. The study was conducted in one hundred seventy patients with various phenotypes of occupational bronchial asthma and 50 people in the control group. Genotyping was performed by real-time polymerase chain reaction using primers and probes developed using the PrimerQuest program (Intergrated DNA Technologies, Inc.).

Results. For the first time, genetic markers of the risk for occupational bronchial asthma under exposure to sensitizing substances were identified to include polymorphic variants rs2069812 of the *IL-5* gene and polymorphic variants rs1837253 of the *TSLP* gene. It makes it possible to recommend the determination of these genetic markers during in-depth periodic medical examinations in people working under conditions of exposure to sensitizing and irritating substances in the presence of clinical and functional, immunological changes.

Limitations. The study has regional (Samara region) and occupational (detailed working conditions in the studied comparison groups) limitations.

Conclusion. The identified marker profiles of occupational asthma genotypes can optimize the approach to diagnosis, treatment, and prevention of this pathology, and expand the range of criteria for predicting the course of the disease.

Keywords: occupational bronchial asthma; molecular genetic typing; evaluation of polymorphic variants rs2069812 of the *IL-5* gene and polymorphic variants rs1837253 of the *TSLP* gene

Compliance with ethical standards. The study was carried out within the framework of the complex topic of the Department of Occupational Diseases and Clinical Pharmacology named after Honored Scientist of the Russian Federation Professor V.V. Kosarev of Samara State Medical University "A systematic approach to early diagnosis, prevention and prediction of the impact of low-intensity production factors on the health of workers" (state registration number AAAA-A18-118122190069-6, date of statement registered on 21.12.2018). The study was approved by the local Ethics Committee of the Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation on 23.11.2021.

Patient consent. Each participant of the study (or his/her legal representative) gave informed voluntary written consent to participate in the study and publish personal medical information in an impersonal form in the journal "Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)".

For citation: Melentev A.V., Babanov S.A., Baykova A.G., Lavrentyeva N.E. Molecular and genetic features in various phenotypes of occupational bronchial asthma. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2023; 102(3): 252–258. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-3-252-258> <https://elibrary.ru/lxjtk> (In Russian)

For correspondence: Andrey V. Melentev, MD, PhD, leading researcher, Associate Professor, Head of the Scientific Advisory Department of the Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman of the Federal Service for Supervision in Protection of the Rights of Consumer and Man Wellbeing, Mytishchi, 141014, Russian Federation. E-mail: amedik@yandex.ru

Information about authors:

Melentev A.V., <https://orcid.org/0000-0002-1074-0841> Babanov S.A., <https://orcid.org/0000-0002-1667-737X>
Baykova A.G., <https://orcid.org/0000-0003-3438-6602> Lavrentyeva N.E., <https://orcid.org/0000-0002-7571-0328>

Contribution: Melentev A.V. – concept and design of the study, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article; Babanov S.A. – concept and design of the study, collection and processing of material, statistical processing, writing the text; Baykova A.G. – concept and design of the study, collection and processing of material, statistical processing, editing, responsibility for the integrity of all parts of the article; Lavrentyeva N.E. – the concept and design of the study, writing the text. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: December 12, 2022 / Accepted: March 24, 2023 / Published: April 20, 2023

Введение

Согласно современным представлениям, профессиональная бронхиальная астма (ПБА) представляет собой заболевание дыхательных путей хронического характера и характеризуется обратимой обструкцией и (или) гиперреактивностью бронхов, проявляется эпизодами (приступами) удушья, свистящими хрипами в груди, кашлем, обусловленными развитием воспалительного ответа на экспозицию специфического профессионального агента (промышленной пыли, газов, аэрозолей или веществ токсико-аллергенного действия) [1, 2]. Профессиональная бронхиальная астма длительное время рассматривалась как самостоятельное заболевание, однако в последние годы всё больше внимания уделяется её неоднородности и гетерогенности [3, 4]. При этом полученные данные о гетерогенности заболевания способствовали развитию концепции, согласно которой профессиональная бронхиальная астма имеет различные фенотипы. Фенотипирование ПБА первоначально было основано на выделении комбинаций клинических характеристик, но в настоящее время появляется всё больше данных, позволяющих на молекулярном уровне понять причину клинических различий. Эволюция транскриптомики (и других омиксных технологий), усовершенствованный статистический анализ, большой объём накопленных данных приближают нас к объяснению патофизиологических процессов, наблюдаемых у пациентов с профессиональной бронхиальной астмой, на молекулярно-иммунологическом уровне [5, 6]. Активность воспалительного процесса, тяжесть течения и прогноз заболевания при профессиональной бронхиальной астме не всегда возможно оценить только на основании стандартных клинических и лабораторных методов исследования. В патогенезе ПБА как мультифакториального заболевания участвуют сложные взаимосвязанные полиморфные генетико-биохимические системы, а также учитываются индивидуальные особенности организма, что делает актуальным изучение и

поиск информативных маркёров различных форм ПБА, при этом актуальным является не только изучение количественного уровня воспалительных маркёров, но и соотношение аллельных вариантов их генов, характеризующих генетически запрограммированную продукцию того или иного элемента воспаления, определяющих направленность воспалительных и аллергических реакций [7–11]. Таким образом, молекулярное генотипирование открывает новые возможности в поиске более целенаправленного и персонализированного подхода к терапии ПБА, а также в разработке индивидуальной стратегии её профилактики [12–19].

Цель исследования – определение генетических маркёров риска развития ПБА в условиях воздействия сенсибилизирующих веществ по результатам оценки полиморфных вариантов rs2069812 гена *IL5* и полиморфных вариантов rs1837253 гена *TSLP*.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии имени заслуженного деятеля науки Российской Федерации профессора Косарева Владислава Васильевича ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и отделения профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть № 5 Кировского района». В исследовании были включены 170 больных с различными фенотипами ПБА и 50 человек группы контроля: группа 1 (42 человека) – фенотип «профессиональная бронхиальная астма, аллергическая форма», группа 2 (36 человек) – фенотип «профессиональная бронхиальная астма, неаллергическая форма»; группа 3 (58 человек) – фенотип «профессиональная бронхиальная астма – профессиональная хроническая обструктивная болезнь лёгких»; группа 4 (34 человека) – фенотип «профессиональная бронхиальная астма – метаболический

Таблица 1 / Table 1

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs2069812 гена *IL5* в группе больных аллергическим фенотипом ПБА и в контрольной группе

Frequency distribution of alleles and genotypes of the rs2069812 polymorphism of the *IL5* gene in the group of patients with the allergic phenotype of occupational bronchial asthma and in the control group

Генотип/аллель Genotype/allele	ПБА аллергический фенотип Occupational bronchial asthma (OBA) allergic phenotype n = 42		Контрольная группа Control group n = 50		χ^2	p	OR (95% CI)
	абс.	%	абс.	%			
AA	5	11.9	20	40	7.740	0.006	0.203 (0.068–0.604)
AG	7	16.7	23	46	7.653	0.006	0.235 (0.088–0.628)
GG	30	71.4	7	14	28.968	< 0.001	15.357 (5.416–43.547)
A	17	20.24	63	63	32.252	< 0.001	0.149 (0.076–0.291)
G	67	79.76	37	37	32.252	< 0.001	6.711 (3.436–13.107)

Примечание. Здесь и далее: χ^2 с поправкой Йейтса.

Note. Here and elsewhere: χ^2 with Yates correction.

синдром»; группа 5 (50 человек) – контрольная (здоровые). В группы обследованных вошли работники учреждений здравоохранения, предприятий нефтегазовой, металлургической, парфюмерной, пищевой промышленности, строительной и сельскохозяйственной сферы.

В рамках исследования генетической предрасположенности к профессиональной бронхиальной астме определяли генетические полиморфизмы rs2069812 гена *IL5* и rs1837253 гена *IL7*. Образцы ДНК были выделены из лимфоцитов периферической венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование выполняли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием праймеров и зондов, разработанных с помощью программы PrimerQuest (Integrated DNA Technologies, Inc.).

При установлении диагноза использовались критерии, рекомендуемые приказом № 417н Минздрава России от 27.04.2012 г. «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний», Федеральными клиническими рекомендациями «Профессиональная бронхиальная астма», критериями GINA, 2021. Исследование было одобрено комитетом по биоэтике при ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Для обнаружения достоверности различий признаков между группами использовались непараметрические методы U-критерия Манна – Уитни и теста Вальда – Вольфовица.

Результаты

Был проведён анализ частот аллелей и генотипов полиморфизма rs2069812 гена *IL5* в группах больных профессиональной бронхиальной астмой и в контрольной группе (табл. 1). Полученное распределение частот генотипов в контрольной группе соответствовало теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 0,02$). Установлено, что генотипическая частота аллеля G полиморфного локуса rs2069812 гена *IL5* была значимо выше в группе больных фенотипом аллергической ПБА и составила 79,76% по сравнению с 37% в группе контроля

Таблица 2 / Table 2

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs2069812 гена *IL5* в группе больных неаллергическим фенотипом ПБА и в контрольной группе

Frequency distribution of alleles and genotypes of the rs2069812 polymorphism of the *IL5* gene in the group of OBA patients with non-allergic phenotype and in the control group

Генотип/аллель Genotype/allele	ПБА неаллергический фенотип Occupational bronchial asthma (OBA) allergic phenotype n = 36		Контрольная группа Control group n = 50		χ^2	p	OR (95% CI)
	абс.	%	абс.	%			
AA	12	33.33	20	40	0.164	0.686	0.750 (0.307–1.835)
AG	13	36.11	23	46	0.484	0.487	0.664 (0.276–1.597)
GG	11	30.56	7	14	2.538	0.112	2.703 (0.929–7.866)
A	37	45.83	63	63	1.866	0.172	0.621 (0.336–1.149)
G	35	54.17	37	37	1.866	0.172	1.611 (0.871–2.980)

($p < 0,001$). Гомозиготный генотип GG чаще (более чем в пять раз) встречался при аллергической профессиональной бронхиальной астме по сравнению с группой условно здоровых лиц, что сопровождалось достоверно значимым повышением у его обладателей риска развития болезни (OR = 15,357; 95% CI = 5,416–43,547). Распространённость генотипов AA и AG достоверно преобладала в группе контроля ($p = 0,006$). Аллель A также значимо чаще встречался в группе условно здоровых лиц ($p < 0,001$). Таким образом, носительство аллеля A полиморфного локуса rs2069812 гена *IL5* рассматривается нами как условно протективный фактор в отношении развития аллергического фенотипа ПБА (OR = 0,149; 95%-й CI = 0,076–0,291).

При изучении полиморфных вариантов rs2069812 гена *IL5* в группе больных неаллергическим фенотипом ПБА было выявлено, что гомозиготный генотип GG встречается в 30,56% случаев по сравнению с 14% в группе условно здоровых лиц при недостоверном увеличении относительного риска развития заболевания: OR = 2,703; 95% CI = 0,929–7,866 (табл. 2). Также не было установлено статистически значимых межгрупповых различий в распространённости генотипов AA, AG между лицами контрольной группы и больными неаллергическим фенотипом ПБА. Отношение шансов обнаружить носителя аллеля G в группе лиц с неаллергическим фенотипом ПБА оказалось в 1,6 раза выше, чем в группе контроля, однако статистическая значимость данного различия не подтвердилась (95% CI = 0,871–2,980).

При генотипировании на полиморфизм rs2069812 гена *IL5* группы больных фенотипом сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ была выявлена тенденция к увеличению частоты носительства аллеля G по сравнению с группой контроля (табл. 3), однако данное различие оказалось недостоверным ($p = 0,440$). Генотип AG в 1,4 раза чаще встречался у больных фенотипом сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ, чем в контрольной группе ($p = 0,065$), что может свидетельствовать об увеличении риска развития данного фенотипа болезни для гетерозигот по предрасполагающему аллелю G – отношение шансов 2,230 (95% CI = 1,026–4,847).

Таблица 3 / Table 3

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs2069812 гена IL5 в группе больных фенотипом сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ и в контрольной группе
Frequency distribution of alleles and genotypes of the rs2069812 polymorphism of the IL5 gene in the group of patients with the phenotype of combination of occupational bronchial asthma and occupational COPD and in the control group

Генотип/аллель Genotype/allele	Фенотип ПБА – ПХОБЛ Phenotype OBA – occupational chronic obstructive pulmonary disease (OCOPD) n = 58		Контрольная группа Control group n = 50		χ^2	p	OR (95% CI)
	абс.	%	абс.	%			
AA	14	24.14	20	40	2.440	0.119	0.477 (0.209–1.090)
AG	38	65.52	23	46	3.405	0.065	2.230 (1.026–4.847)
GG	6	10.34	7	14	0.082	0.776	0.709 (0.222–2.268)
A	66	56.90	63	63	0.597	0.440	0.775 (0.448–1.340)
G	50	43.10	37	37	0.597	0.440	1.290 (0.746–2.230)

При анализе распространённости аллелей и генотипов полиморфизма rs2069812 гена IL5 в группе больных фенотипом ПБА с метаболическим синдромом обнаружено, что развитие данного фенотипа болезни статистически значимо ассоциировано с гомозиготным генотипом GG по сравнению с группой контроля ($p = 0,043$) с достоверным увеличением относительного риска заболевания (OR = 3,351; 95% CI = 1,156–9,714) (табл. 4). Носительство аллеля G достоверно чаще встречалось в группе больных (57,35%) по сравнению с условно здоровыми лицами (37%) ($p = 0,015$) и сопровождалось достоверным увеличением риска развития болезни (OR = 2,290; 95% CI = 1,221–4,296). Таким образом, можно предположить, что аллель G обладает условно предиктивными свойствами в отношении развития фенотипа ПБА с метаболическим синдромом, в то время как аллель A уменьшает риск развития заболевания (OR = 0,437; 95% CI = 0,233–0,819).

На следующем этапе нами был проведён сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфизма rs2069812 гена IL5 в группах больных различными фенотипами ПБА (табл. 5). У больных аллергическим и неаллергическим фенотипами болезни достоверных межгрупповых различий по встречаемости гетерозиготного генотипа AG обнаружено не было ($p = 0,090$). Обнаружено значимое уменьшение частоты встречаемости генотипа AA у больных с аллергическим фенотипом ПБА по сравнению с неаллергическим фенотипом ($p = 0,045$). Данная тенденция наблюдалась и в отношении аллеля A: его резиденты достоверно реже встречались у больных аллергическим фенотипом ПБА ($p < 0,001$). В то же время распространённость генотипа GG была значительно выше в группе с аллергическим фенотипом ПБА по сравнению с неаллергическим фенотипом ($p < 0,001$). Отношение шансов обнаружить носителя генотипа GG среди больных аллергическим фенотипом болезни было в 5,682 раза выше, чем среди лиц с неаллергическим фенотипом (95% CI = 2,143–15,067). Кроме того, у больных с аллергическим фенотипом ПБА достоверно чаще, чем в группе с неаллергическим фенотипом, определялось носительство аллеля G ($p < 0,001$), при этом вероятность развития аллергического фенотипа ПБА возрастала более чем в 4 раза (OR = 4,166; 95% CI = 2,059–8,431).

Таблица 4 / Table 4

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs2069812 гена IL5 в группе больных фенотипом ПБА с метаболическим синдромом и в контрольной группе
Distribution of allele and genotype frequencies of the rs2069812 polymorphism of the IL5 gene in the group of patients with occupational asthma phenotype with metabolic syndrome (MS) and in the control group

Генотип/аллель Genotype/allele	Фенотип ПБА – МС Phenotype OBA – MS n = 34		Контрольная группа Control group n = 50		χ^2	p	OR (95% CI)
	абс.	%	абс.	%			
AA	7	20.59	20	40	2.663	0.103	0.389 (0.142–1.063)
AG	15	44.12	23	46	0.003	0.958	0.927 (0.386–2.226)
GG	12	35.29	7	14	4.097	0.043	3.351 (1.156–9.714)
A	29	42.65	63	63	5.972	0.015	0.437 (0.233–0.819)
G	39	57.35	37	37	5.972	0.015	2.290 (1.221–4.296)

При дальнейшем сравнительном анализе распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs2069812 гена IL5 в группах больных профессиональной бронхиальной астмой было установлено, что статистически значимые межгрупповые различия по встречаемости генотипов AA, AG и аллелей A, G отсутствуют вне зависимости от сочетания фенотипа заболевания с метаболическим синдромом либо с профессиональной ХОБЛ (табл. 6). При этом также было выявлено, что гомозиготный генотип GG значимо чаще встречался в группе больных фенотипом ПБА с метаболическим синдромом по сравнению с группой больных фенотипом сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ ($p = 0,009$) с достоверным увеличением относительного риска заболевания (OR = 4,727; 95% CI = 1,574–14,194).

Таблица 5 / Table 5

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs2069812 гена IL5 в группах больных с аллергическим и неаллергическим фенотипами ПБА

Distribution of allele and genotype frequencies of the rs2069812 polymorphism of the IL5 gene in groups of patients with allergic and non-allergic phenotypes of occupational bronchial asthma

Генотип/аллель Genotype/allele	ПБА, аллергический фенотип OBA allergic phenotype n = 42		ПБА, неаллергический фенотип OBA nonallergic phenotype n = 36		χ^2	p	OR (95% CI)
	абс.	%	абс.	%			
AA	5	11.9	12	33.33	4.041	0.045	0.270 (0.084–0.865)
AG	7	16.7	13	36.11	2.892	0.090	0.354 (0.123–1.020)
GG	30	71.4	11	30.56	11.400	< 0.001	5.682 (2.143–15.067)
A	17	20.24	37	45.83	15.274	< 0.001	0.240 (0.119–0.486)
G	67	79.76	35	54.17	15.274	< 0.001	4.166 (2.059–8.431)

Таблица 6 / Table 6

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs2069812 гена *IL5* в группе больных фенотипом ПБА с метаболическим синдромом и в группе больных с фенотипом сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ

Distribution of allele and genotype frequencies of the rs2069812 polymorphism of the *IL5* gene in the group of patients with the phenotype of occupational bronchial asthma with metabolic syndrome (MS) and in the group of patients with the phenotype of the combination of occupational bronchial asthma and occupational COPD (OCOPD)

Генотип/ аллель Genotype/ allele	Фенотип ПБА – МС Phenotype OBA – MS n = 34		Фенотип ПБА – ПХОБЛ Phenotype OBA – OCOPD n = 58		χ^2	p	OR (95% CI)
	абс.	%	абс.	%			
AA	7	20.59	14	24.14	0.018	0.894	0.815 (0.292–2.273)
AG	15	44.12	38	65.52	3.191	0.075	0.416 (0.175–0.989)
GG	12	35.29	6	10.34	6.967	0.009	4.727 (1.574–14.194)
A	29	42.65	66	56.90	2.938	0.087	0.563 (0.308–1.032)
G	39	57.35	50	43.10	2.938	0.087	1.775 (0.969–3.251)

Нами проведено исследование встречаемости частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs1837253 гена *TSLP* в группах больных профессиональной бронхиальной астмой и в контрольной группе (табл. 7). Полученное распределение частот генотипов в контрольной группе соответствует теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 0,0031$). Установлено, что частота генотипа СС была значимо выше в группе больных аллергическим фенотипом ПБА и составила 92,9% по сравнению с 52% в контрольной группе ($p < 0,001$). Носители гомозиготного генотипа ТТ отсутствовали в группе лиц с аллергическим фенотипом ПБА, в контрольной группе их доля составила 8%. Распространённость аллеля С в группе лиц с аллергическим фенотипом заболевания значимо превышала частоту его встречаемости в контрольной группе (96,4 и 72% соответственно; $p < 0,001$) с достоверным увеличением относительного риска заболевания (OR = 10,5; 95% CI = 3,062–36,005). Следует отметить, что гомозиготный генотип СС также значимо повышает риск и обладает предиктивными свойствами в отношении развития аллергического фенотипа ПБА (OR = 12; 95% CI = 3,274–43,978).

При изучении полиморфных вариантов rs1837253 гена *TSLP* в группе больных неаллергическим фенотипом ПБА было выявлено, что гомозиготный генотип ТТ встречается в 11,11% случаев против 8% в группе условно здоровых лиц (табл. 8), увеличение относительного риска развития заболевания недостоверно (OR = 1,438; 95% CI = 0,335–6,174). Также не установлено статистически значимых межгрупповых различий в распространённости генотипов СС, СТ между лицами контрольной группы и больными неаллергическим фенотипом ПБА. Отношение шансов обнаружить носителя аллеля Т в группе лиц с неаллергическим фенотипом ПБА оказалось в 1,1 раза выше, чем в группе контроля, однако статистическая значимость данного различия не подтвердилась (95% CI = 0,542–2,069). Таким образом, нами не было выявлено ассоциаций полиморфных маркёров rs1837253 гена *TSLP* для неаллергического фенотипа ПБА.

При генотипировании на полиморфизм rs1837253 гена *TSLP* больных фенотипом сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ (табл. 9) было установлено, что частота гомозиготного генотипа СС в данной группе (75,86%)

Таблица 7 / Table 7

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1837253 гена *TSLP* в группе больных аллергическим фенотипом ПБА и в контрольной группе

Distribution of allele and genotype frequencies of the rs1837253 polymorphism of the *TSLP* gene in the group of patients with the allergic phenotype of occupational bronchial asthma and in the control group

Генотип/ аллель Genotype/ allele	ПБА, аллергический фенотип OBA allergic phenotype n = 42		Контрольная группа Control group n = 50		χ^2	p	OR (95% CI)
	абс.	%	абс.	%			
СС	39	92.9	26	52	16.459	< 0,001	12.000 (3.274–43.978)
СТ	3	7.1	20	40	11.449	< 0,001	0.115 (0.031–0.425)
ТТ	–	–	4	8	1.852	0.174	–
С	81	96.4	72	72	17.742	< 0,001	10.500 (3.062–36.005)
Т	3	3.6	28	28	17.742	< 0,001	0.095 (0.028–0.327)

Таблица 8 / Table 8

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1837253 гена *TSLP* в группе больных неаллергическим фенотипом ПБА и в контрольной группе

Distribution of allele and genotype frequencies of the rs1837253 polymorphism of the *TSLP* gene in the group of patients with non-allergic phenotype of occupational bronchial asthma and in the control group

Генотип/ аллель Genotype/ allele	ПБА, неаллергический фенотип OBA nonallergic phenotype n = 36		Контрольная группа Control group n = 50		χ^2	p	OR (95% CI)
	абс.	%	абс.	%			
СС	19	52.78	26	52	0.022	0.883	1.032 (0.437–2.433)
СТ	13	36.11	20	40	0.020	0.888	0.848 (0.350–2.054)
ТТ	4	11.11	4	8	0.013	0.910	1.438 (0.335–6.174)
С	51	70.83	72	72	0.000	0.997	0.944 (0.483–1.846)
Т	21	29.17	28	28	0.000	0.997	1.059 (0.542–2.069)

достоверно превышала частоту встречаемости генотипа СС в группе контроля – 52% ($p = 0,017$; OR = 2,901; 95% CI = 1,280–6,575). Встречаемость аллеля С также была значимо выше в группе лиц с фенотипом сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ по сравнению с условно здоровыми лицами ($p = 0,039$; OR = 2,117; 95% CI = 1,088–4,120). Распространённость же аллеля Т была значимо выше в группе контроля ($p = 0,039$), а его резиденты имели достоверно меньший риск развития заболевания (OR = 0,472; 95% CI = 0,243–0,919). При этом гомозиготный генотип ТТ также встречался чаще в группе контроля, однако достоверность межгрупповых различий не подтвердилась ($p = 0,881$). Следует отметить, что гетерозиготный генотип СТ значимо

Таблица 9 / Table 9

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1837253 гена *TSLP* в группе больных фенотипом сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ и в контрольной группе

Distribution of allele and genotype frequencies of the rs1837253 polymorphism of the *TSLP* gene in the group of patients with the phenotype of combination of occupational bronchial asthma and occupational COPD and in the control group

Генотип/ аллель Genotype/ allele	Фенотип ПБА – ПХОБЛ Phenotype OBA – OCOPD n = 58		Контрольная группа Control group n = 50		χ^2	p	OR (95% CI)
	абс.	%	абс.	%			
СТ	10	17.24	20	40	5.845	0.016	0.313 (0.129–0.758)
ТТ	4	6.90	4	8	0.023	0.881	0.852 (0.202–3.598)
С	98	84.48	72	72	4.276	0.039	2.117 (1.088–4.120)
Т	18	15.52	28	28	4.276	0.039	0.472 (0.243–0.919)

Таблица 10 / Table 10

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1837253 гена *TSLP* в группе больных фенотипом ПБА с метаболическим синдромом и в контрольной группе

Frequency distribution of alleles and genotypes of the rs1837253 polymorphism of the *TSLP* gene in the group of patients with occupational asthma phenotype with metabolic syndrome and in the control group

Генотип/ аллель Genotype/ allele	Фенотип ПБА – МС Phenotype OBA – MS n = 34		Контрольная группа Control group n = 50		χ^2	p	OR (95% CI)
	абс.	%	абс.	%			
СТ	3	8.824	20	40	8.387	0.004	0.145 (0.039–0.540)
ТТ	2	5.882	4	8	0.004	0.951	0.719 (0.124–4.162)
С	61	89.71	72	72	6.658	0.010	3.389 (1.384–8.300)
Т	7	10.29	28	28	6.658	0.010	0.295 (0.120–0.723)

реже определялся у больных фенотипом сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ по сравнению с условно здоровыми лицами ($p = 0,016$; OR = 0,313; 95% CI = 0,129–0,758). Таким образом, мы предполагаем, что аллель С и генотип СС ассоциированы с развитием фенотипа сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ, в то время как аллель Т может выступать фактором резистентности.

В результате исследования rs1837253 гена *TSLP* в группе больных фенотипом ПБА с метаболическим синдромом были выявлены существенные различия в распределении частот генотипов и аллелей по сравнению с группой контроля (табл. 10). Среди больных профессиональной бронхиальной астмой с метаболическим синдромом генотип СС встречался чаще, чем среди условно здоровых лиц (85,3 и 52% соот-

Таблица 11 / Table 11

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1837253 гена *TSLP* в группах больных аллергическим и неаллергическим фенотипами ПБА

Distribution of allele and genotype frequencies of the rs1837253 polymorphism of the *TSLP* gene in groups of patients with allergic and non-allergic phenotypes of occupational bronchial asthma

Генотип/ аллель Genotype/ allele	ПБА, аллергический фенотип OBA allergic phenotype n = 42		ПБА, неаллергический фенотип OBA nonallergic phenotype n = 36		χ^2	p	OR (95% CI)
	абс.	%	абс.	%			
СТ	3	7.1	13	36.11	8.279	0.005	0.136 (0.035–0.529)
ТТ	–	–	4	11.11	2.900	0.089	–
С	81	96.4	51	70.83	17.594	< 0.001	11.118 (3.155–39.173)
Т	3	3.6	21	29.17	17.594	< 0.001	0.090 (0.026–0.317)

ответственно). Различия между группами были статистически значимыми ($p = 0,004$), отношение шансов обнаружить носителя генотипа СС в группе больных рассматриваемым фенотипом были в пять раз выше, чем в контрольной группе (95% CI = 1,783–16,074). Генотипы СТ и ТТ встречались реже в группе больных фенотипом ПБА с метаболическим синдромом, при этом по генотипу СТ различия были статистически значимыми ($p = 0,004$), а по генотипу ТТ достоверность межгрупповых различий не подтвердилась ($p = 0,951$). Частота носительства аллеля С была значимо выше в группе больных фенотипом ПБА с метаболическим синдромом, чем в группе контроля (89,71 и 72% соответственно; $p = 0,010$). Резиденты аллеля Т чаще встречались среди условно здоровых лиц и имели достоверно меньший риск развития заболевания ($p = 0,010$; OR=0,295; 95% CI = 0,120–0,723). Следовательно, носительство аллеля Т в гомозиготном (ТТ) и гетерозиготном (СТ) вариантах можно рассматривать протектором в отношении развития фенотипа ПБА с метаболическим синдромом. Наряду с этим носительство аллеля С в гомозиготном варианте (СС) можно считать достоверно ассоциированным с данным фенотипом заболевания.

На следующем этапе нами был проведён сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1837253 гена *TSLP* между группами больных различными фенотипами ПБА (табл. 11). При межгрупповой характеристике у пациентов с аллергическим фенотипом ПБА достоверно чаще, чем у пациентов с неаллергическим фенотипом (92,9 и 52,78% соответственно; $p < 0,001$), встречался гомозиготный генотип СС. Такая же тенденция наблюдалась и при сравнении больных аллергическим фенотипом заболевания с группой контроля. Кроме того, наличие аллеля С достоверно увеличивало риск развития аллергического фенотипа ПБА ($p < 0,001$; OR = 11,118; 95% CI = 3,155–39,173). Полученные нами данные позволяют предположить, что аллель С и генотип СС могут являться критериями предрасположенности к развитию аллергического фенотипа ПБА, а аллель Т может быть фактором резистентности в отношении данного фенотипа заболевания (табл. 12).

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1837253 гена *TSLP* в группе больных фенотипом ПБА с метаболическим синдромом и в группе больных фенотипом сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ представлен в табл. 12.

Таблица 12 / Table 12

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1837253 гена *TSLP* в группе больных фенотипом ПБА с метаболическим синдромом и в группе больных фенотипом сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ

Distribution of allele and genotype frequencies of the rs1837253 polymorphism of the *TSLP* gene in the group of patients with the phenotype of occupational bronchial asthma with metabolic syndrome and in the group of patients with the phenotype of the combination of occupational bronchial asthma and occupational COPD

Генотип/ аллель Genotype/ allele	Фенотип ПБА – МС Phenotype OBA – MS n = 34		Фенотип ПБА – ПХОБЛ Phenotype OBA – OCOPD n = 58		χ^2	p	OR (95% CI)
	абс.	%	абс.	%			
СС	29	85.294	44	75.86	0.659	0.417	1.845 (0.600–5.677)
СТ	3	8.824	10	17.24	0.654	0.419	0.465 (0.118–1.823)
ТТ	2	5.882	4	6.90	0.061	0.805	0.844 (0.146–4.869)
С	61	89.71	98	84.48	0.601	0.439	1.601 (0.632–4.056)
Т	7	10.29	18	15.52	0.601	0.439	0.625 (0.247–1.583)

Обсуждение

Оценка роли генетических факторов, предрасполагающих к развитию профессиональной патологии респираторной системы, является актуальной современной проблемой. Настоящее исследование позволило рассмотреть и обосновать возможности молекулярного генотипирования в поиске

более целенаправленного и персонализированного подхода к диагностике различных фенотипов ПБА. Нами было выявлено, что наличие гомозиготного генотипа GG служит предрасполагающим фактором развития аллергического фенотипа ПБА и фенотипа ПБА с метаболическим синдромом. Это подтверждается сравнительным анализом, проведенным как с контрольной группой, так и с группами больных другими изучаемыми фенотипами ПБА. Можно предположить, что носительство аллеля G является маркером повышенного риска развития аллергического фенотипа ПБА.

При анализе полученных данных выявлено, что аллель С и генотип СС могут быть критериями предрасположенности к развитию аллергического фенотипа ПБА, а аллель Т – фактором резистентности в отношении данного фенотипа болезни. Выявлены следующие закономерности: генотип СС обладает предиктивными свойствами, а аллель Т и генотип 154 ТТ обладают протективными свойствами. Это подтверждено как для фенотипа ПБА в сочетании с метаболическим синдромом, так и для фенотипа ПБА с профессиональной ХОБЛ.

Заключение

Авторами исследования впервые выявлены генетические маркеры риска ПБА в условиях воздействия сенсибилизирующих веществ: полиморфные варианты rs2069812 гена *IL5* и полиморфные варианты rs1837253 гена *TSLP*. Это позволяет рекомендовать определение данных генетических маркеров при проведении периодических медицинских осмотров у лиц, работающих в условиях воздействия сенсибилизирующих и раздражающих веществ, при наличии клинико-функциональных, иммунологических изменений.

Выявление при молекулярно-генетических исследованиях полиморфизмов генов *IL5* и *TSLP* у пациентов указывает на необходимость расширенных функциональных и иммунологических обследований и углубленного периодического медицинского осмотра в специализированном центре профпатологии с обязательным участием пульмонолога, аллерголога-иммунолога, профпатолога.

Литература (п.п. 2, 5, 6, 11–18 см. References)

1. Федеральные клинические рекомендации. Профессиональная бронхиальная астма. М.; 2017.
2. Ненасева Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии. *Практическая пульмонология*. 2014; (2): 2–11.
3. Курбачёва О.М. Бронхиальная астма. Что можно сделать для достижения контроля заболевания. *Российский Аллергологический Журнал*. 2012; (2): 28–34.
4. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. СПб.: Фолиант; 2018.
5. Федорова Ю.Ю., Карунас А.С., Измайлова А.Р., Исламгулов Д.В., Хуснутдинова Э.К. Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов биотрансформации ксенобиотиков (*GSTM1*, *CYP1A1*) с бронхиальной астмой в Республике Башкортостан. *Аграрная Россия*. 2009; (S1): 132–3.
6. Ризванова Ф.Ф., Пикуза О.И., Файзуллина Р.А., Гайфуллина Р.Ф., Ризванов А.А., и др. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов. *Практическая медицина*. 2010; (6): 41–3.
7. Цыган В.Н., Иванов А.М., Камиллова Т.А., Никитин В.Ю., Протасов О.В. Генетический полиморфизм цитокинов. *Вестник Российской военной медицинской академии*. 2010; (2): 211–9.

References

1. Federal clinical guidelines. Professional bronchial asthma. Moscow; 2017. (in Russian)
2. GINA Report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <http://www.ginasthma.org>
3. Nenasheva N.M. Phenotypes of bronchial asthma and the choice of therapy. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2014; (2): 2–11. (in Russian)
4. Kurbacheva O.M. Bronchial asthma. What can be done to achieve disease control. *Rossiyskiy Allergologicheskiy Zhurnal*. 2012; (2): 28–34. (in Russian)
5. Tilles S.A., Jerath-Tatum A. Differential diagnosis of occupational asthma. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* 2003; 23(2): 167–76. [https://doi.org/10.1016/s0889-8561\(02\)00089-9](https://doi.org/10.1016/s0889-8561(02)00089-9)
6. Sastre J., Vandesplas O., Park H.S. Pathogenesis of occupational asthma. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 364–7. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00045103>
7. Simbircev A.S. *Cytokines in the Pathogenesis and Treatment of Human Diseases [Tsitokiny v patogeneze i lechenii zabolevaniy cheloveka]*. St. Petersburg: Foliant; 2018. (in Russian)
8. Fedorova Yu.Yu., Karunas A.S., Izmaylova A.R., Islamgulov D.V., Hxusnutdinova E.K. Analysis of the association of polymorphic variants of xenobiotic biotransformation genes (*GSTM1*, *CYP1A1*) with bronchial asthma in the Republic of Bashkortostan. *Agrarnaya Rossiya*. 2009; (S1): 132–3. (in Russian)
9. Rizvanova F.F., Pikuza O.I., Fayzullina R.A., Gayfullina R.F., Rizvanov A.A., et al. Genetic diagnosis: polymorphism of cytokine genes. *Prakticheskaya meditsina*. 2010; (6): 41–3. (in Russian)
10. Tsygan V.N., Ivanov A.M., Kamilova T.A., Nikitin V.Yu., Protasov O.V. Genetical polymorphism of cytokines. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2010; (2): 211–9. (in Russian)
11. Wan H., Winton H.L., Soeller C., Tovey E.R., Gruenert D.C., Thompson P.J., et al. Der p 1 facilitates transepithelial allergen delivery by disruption of tight junctions. *J. Clin. Invest.* 1999; 104(1): 123–33. <https://doi.org/10.1172/jci5844>
12. Agius R.M., Nee J., McGovern B., Robertson A. Structure activity hypotheses in occupational asthma caused by low molecular weight substances. *Ann. Occup. Hyg.* 1991; 35(2): 129–37. <https://doi.org/10.1093/annhyg/35.2.129>
13. Cormier M., Lemière C. Occupational asthma. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2020; 24(1): 8–21. <https://doi.org/10.5588/ijtld.19.0301>
14. Vandenplas O., Suojalehto H., Cullinan P. Diagnosing occupational asthma. *Clin. Exp. Allergy*. 2017; 47(1): 6–18. <https://doi.org/10.1111/cea.12858>
15. O'Rourke R.W., White A.E., Metcalf M.D., Olivas A.S., Mitra P., Larison W.G., et al. Hypoxia-induced inflammatory cytokine secretion in human adipose tissue stromovascular cells. *Diabetologia*. 2011; 54(6): 1480–90. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2103-y>
16. Lee H.Y., Min K.H., Lee S.M., Lee J.E., Rhee C.K. Clinical significance of serum vascular endothelial growth factor in young male asthma patients. *Korean J. Intern. Med.* 2017; 32(2): 295–301. <https://doi.org/10.3904/kjim.2014.242>
17. Sorensen G., Barbeau E., Stoddard A.M., Hunt M.K., Kaphingst K., Wallace L. Promoting behavior change among working-class, multiethnic workers: results of the healthy directions—small business study. *Am. J. Public Health*. 2005; 95(8): 1389–95. <https://doi.org/10.2105/ajph.2004.038745>
18. Sorensen G., Barbeau E.M. Integrating occupational health, safety and worksite health promotion: opportunities for research and practice. *Med. Lav.* 2006; 97(2): 240–57.
19. Saint-Pierre P., Bourdin A., Chanez P., Daures J.P., Godard P. Are overweight asthmatics more difficult to control? *Allergy*. 2006; 61(1): 79–84. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00953.x>