

5. Napalkov N.P. Cancer and demographic transition. *Voprosy onkologii*. 2004; 50(2): 127—44. (in Russian)
6. Population: Encyclopedic Dictionary. [Narodonaselenie. Entsiklopedicheskiy slovar']. Moscow: Great Russian Encyclopedia; 1994. (in Russian)
7. Bersteyn L.M. Hormonal Carcinogenesis. St. Petersburg: Science, 2000; [Gormonal'nyy kantserogenez]. St. Petersburg: Nauka; 2000. (in Russian)
8. Yager J.D., Davidson N.E. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 270—82.
9. Anothaisintawee T., Wiratkapun C., Lerdsitthichai P., Kasame-sup V., Wongwaisayawan S., Srinakarin J. et al. Risk factors of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pacific J. Publ. Hlth.* 2013; 25 (5): 368—87.
10. Kabel A.M., Baali F.H. Breast cancer: Insights into risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. *J. Cancer Res. Treat.* 2015; 3(2): 28—33.
11. Ivanov V.G. Epidemiological risk factors, early detection of breast cancer. *Prakticheskaya onkologiya*. 2002; 3(1): 1—5. (in Russian)
12. Troitskaya I.A., Avdeev A.A., eds. *Fertility and Family Planning in Russia: History and Prospects. Collection of Articles «Population Studies» [Rozhdaemost' i planirovanie sem'i v Rossii: Istoriya i perspektivy. Sbornik statey «Demograficheskie issledovaniya»]*. Moscow; 2011: (18): 98—110. (in Russian)
13. Howlader N., Noone A.M., Krapcho M. et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975—2012*. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2012](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012), based on November 2014 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2015. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2015.
14. McGuire A., Brown J.A. L., Malone C., McLaughlin R., Kerin M.J. Effects of age on the detection and management of breast cancer. *Cancers*. 2015; 7: 908—29. doi:10.3390.

Поступила 18.01.17  
Принята в печать 07.02.17

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 575.174.015.3:616.248

**Мухаммадиева Г.Ф.<sup>1</sup>, Кутлина Т.Г.<sup>1</sup>, Каримов Д.О.<sup>1</sup>, Валова Я.В.<sup>1,2</sup>, Серебряков П.В.<sup>3</sup>, Мелентьев А.В.<sup>3</sup>, Бакиров А.Б.<sup>1</sup>, Шагалина А.У.<sup>1</sup>, Идиятуллина Э.Ф.<sup>1</sup>**

## ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ И ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *TNFA*

<sup>1</sup> ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» Роспотребнадзора, 450106, г. Уфа;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет», 450076, г. Уфа;

<sup>3</sup> ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, г. Мытищи, Московская область

*Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных многофакторных заболеваний, развивающихся при взаимодействии средовых и генетических факторов. Целью настоящей работы явился анализ ассоциации полиморфизма гена *TNFA* с риском развития БА с учетом клинической формы заболевания. Методом полимеразной цепной реакции изучен полиморфный локус *rs1800629* гена *TNFA* у больных БА (133) и контрольной группы (195). При анализе частоты полиморфизма гена *TNFA* показано достоверное увеличение частоты аллеля А в группе больных БА по сравнению с контрольной выборкой. Согласно коэффициенту отношения шансов, риск развития БА при наличии аллеля А полиморфного локуса *rs1800629* гена *TNFA* увеличивается более чем в 2 раза ( $OR = 2,53$ ; 95% CI 1,45—4,43). При этом различные формы БА имеют специфические особенности в распределении частот генотипов полиморфного локуса *rs1800629* гена *TNFA*. Показано, что среди носителей генотипа GA полиморфного варианта *rs1800629* гена *TNFA* чаще встречались больные со смешанной формой БА, чем среди носителей генотипа GG. Полученные результаты дают основание предположить, что полиморфный вариант *rs1800629* гена *TNFA* оказывает определенное повреждающее действие при различных клинических формах БА.*

**Ключевые слова:** бронхиальная астма; клинические формы бронхиальной астмы; полиморфизм генов; ассоциация.

**Для цитирования:** Мухаммадиева Г.Ф., Кутлина Т.Г., Каримов Д.О., Валова Я.В., Серебряков П.В., Мелентьев А.В., Бакиров А.Б., Шагалина А.У., Идиятуллина Э.Ф. Оценка риска развития и течения бронхиальной астмы на основе полиморфизма гена *TNFA*.

*Здравоохранение Российской Федерации*. 2017; 61(3): 128—132.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0044-197X-2017-61-3-128-132>

**Mukhammadieva G.F.<sup>1</sup>, Kutlina T.G.<sup>1</sup>, Karimov D.O.<sup>1</sup>, Valova Ya.V.<sup>1,2</sup>, Serebryakov P.V.<sup>3</sup>, Melent'ev A.V.<sup>3</sup>, Bakirov A.B.<sup>1</sup>, Shagalina A.U.<sup>1</sup>, Idiyatullina E.F.<sup>1</sup>**

## THE EVALUATION OF RISK OF DEVELOPMENT AND COURSE OF BRONCHIAL ASTHMA ON THE BASIS OF POLYMORPHISM OF GENE *TNFA*

<sup>1</sup> Ufa Research Institute of Labor and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation;

<sup>2</sup> Bashkir State University, Ufa, 450076, Russian Federation;

<sup>3</sup> The F.F. Erisman Federal Research Center of Hygiene, Mytishchi, Moscow region, 141000, Russian Federation

**Для корреспонденции:** Мухаммадиева Гузель Фанисовна, канд. биол. наук, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований отдела токсикологии и генетики ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» Роспотребнадзора 450106, г. Уфа. E-mail: [ufniimt@mail.ru](mailto:ufniimt@mail.ru)

*The bronchial asthma is one of the most widespread multi-factorial diseases developing in interaction of environmental and genetic factors. The purpose of this study was to analyze association of polymorphism of gene TNFA with risk of development of bronchial asthma considering clinical form of disease. The polymerase chain reaction technique was applied to analyze polymorphic locus rs1800629 of gene TNFA in patients with bronchial asthma (n=133) and control group (n=195). The analysis of rate of polymorphism of gene TNFA established reliable increasing of rate of allele A in group of patients with bronchial asthma as compared with control sample. According to the coefficient of chances ratio, the risk of development of bronchial asthma if there is allele A of polymorphic locus rs1800629 of gene TNFA increases more than twice (OR=2,53; 95% CI 1,45—4,43). At that, various forms of bronchial asthma have specific features in distribution of rates of genotypes of polymorphic locus rs1800629 of gene TNFA. It is demonstrated that among agents of genotypes GA of polymorphic modification of rs1800629 of gene TNFA patients with mixed form of bronchial asthma were found more frequently than among agents of genotypes GG. The obtained results provide ground to suppose that polymorphic modification of rs1800629 of gene TNFA shows certain damaging effect under various clinical forms of bronchial asthma.*

**К е у в о р д с:** *bronchial asthma; clinical forms of bronchial asthma; polymorphism of genes; association.*

**For citation:** Mukhammadiyeva G.F., Kutlina T.G., Karimov D.O., Valova Ya.V., Serebryakov P.V., Melent'ev A.V., Bakirov A.B., Shagalina A.U., Idiyatullina E.F. The evaluation of risk of development and course of bronchial asthma on the basis of polymorphism of gene TNFA. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii (Health Care of the Russian Federation, Russian journal)*. 2017; 61 (3): 128—132. (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0044-197X-2017-61-3-128-132>

**For correspondence:** Guzel F. Mukhammadiyeva, candidate of biological sciences, the head of laboratory of molecular genetic research of department of toxicology and genetics, Ufa Research Institute of Labor and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation. E-mail: [ufniimt@mail.ru](mailto:ufniimt@mail.ru)

**Information about authors:**

Mukhammadiyeva G.F., <http://orcid.org/0000-0002-7456-4787>

Karimov D.O., <http://orcid.org/0000-0003-0039-6757>

Valova Ya.V., <http://orcid.org/0000-0001-6605-9994>

Serebryakov P.V., <http://orcid.org/0000-0002-8769-2550>

Melent'ev A.V., <http://orcid.org/0000-0002-1074-0841>

**Acknowledgments.** The study was implemented with financial support of the Russian state scientific foundation and the Republic of Bashkortostan within the framework of of the research project № 16-16-02008.

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

Received 26 February 2017

Accepted 14 March 2017

Бронхиальная астма (БА) — это хроническое инфекционно-воспалительное заболевание, в основе которого лежит аллергическое воспаление в бронхах, что обуславливает их гиперреактивность. БА является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины в связи с высокой заболеваемостью и снижением качества жизни. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что 4—10% населения мира страдают БА различной степени выраженности [1, 2], но пока недостаточно данных, определяющих вероятные причины роста БА, а также данных относительно различий внутри и между популяциями.

В этиологии БА, как и любой многофакторной патологии, важная роль отводится факторам внешней среды (социальные и экологические факторы), а также индивидуальной наследственной предрасположенности. В последние годы был проведен молекулярно-генетический анализ ряда генов-кандидатов, полиморфные варианты которых предположительно ассоциируются с риском развития этого заболевания [3, 4].

До сих пор наследование астмы полностью не объяснено, что указывает на гетерогенность заболевания. Кроме того, эти результаты подтверждают важность фенотипических проявлений астмы, которые указывают на необходимость более качественной диагностики заболевания. Например, недавние исследования показывают различия в генах, вовлеченных в различные клинические формы астмы [5].

Цель исследования — анализ ассоциации полиморфизма гена TNFA с риском развития БА с учетом клинической формы заболевания.

### Материал и методы

В исследование включено 328 жителей Республики Башкортостан — 133 больных БА и 195 практически здоровых лиц, в анамнезе которых отсутствовали заболевания бронхолегочной системы. Отбор в группу больных с диагностированной БА производился сплошным методом из поступивших в клинику ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» (Уфа). Группы были сопоставимы по возрасту, полу и этнической

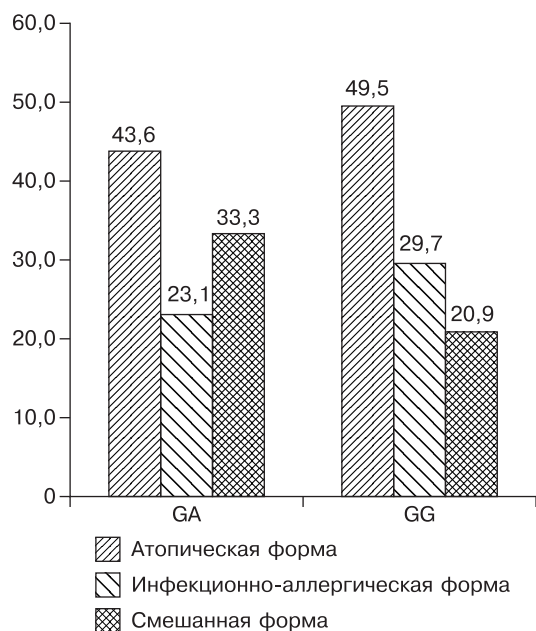


Рис. 1. Частоты (в %) генотипов полиморфного локуса rs1800629 гена *TNFA* в различных группах больных БА.

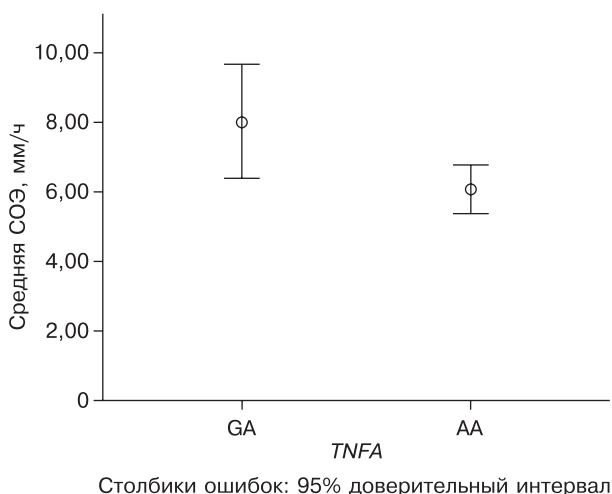


Рис. 2. Средняя СО2 в зависимости от генотипа полиморфного локуса rs1800629 гена *TNFA* у больных БА.

принадлежности. Проведено обследование 133 пациентов с установленным диагнозом БА (47,4% пациентов имели фенотип, ассоциированный с атопией, 27,8% — инфекционно-аллергическую и 24,8% — смешанную форму БА).

ДНК выделяли посредством экстракции клеток забуференным фенолом (200 мкл меркаптоэтанола на 50 мл фенола-Трис-НСl; рН 7,8), смесью хлороформа и фенола (1:1) и хлороформом (2 мл изоамилового спирта на 48 мл хлороформа). Осажденный образец ДНК промывался дважды 70% этанолом с целью очистки от солей. Этанол затем удаляли из пробирки. После высыхания осадок ДНК растворяли в деионизированной

бидистиллированной воде. Раствор ДНК хранили при 70°C.

Генотипирование полиморфного локуса rs1800629 гена *TNFA* проводилось с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием специфичных олигонуклеотидных праймеров и локуспецифичных меченых олигонуклеотидных ДНК-зондов на амплификаторе Rotor-Gene Q производства «QIAGEN» в автоматическом режиме.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием пакетов программ IBM SPSS Statistics v21. Достоверность различий в распределении частот аллелей и генотипов между группами выявляли, сравнивая выборки с использованием критерия  $\chi^2$ . Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты

При сравнении общей группы больных БА и контрольной группы выявлены статистически значимые различия в частотах генотипов полиморфного варианта rs1800629 гена *TNFA* (см. таблицу). Результаты генотипирования показали, что гетерозиготный генотип GA статистически значимо чаще встречался в группе больных БА (26,3%), тогда как его частота в группе контроля составила 11,3% ( $\chi^2 = 11,42$ ;  $p = 0,002$ ). Установлено, что частота аллеля А в группе больных БА статистически значимо выше по сравнению с группой контроля (13,2 и 5,6% соответственно;  $\chi^2 = 10,33$ ;  $p = 0,002$ ). Гомозиготный генотип AA не был обнаружен ни в группе больных БА, ни в контрольной группе.

При анализе частот генотипов и аллелей полиморфного варианта rs1800629 гена *TNFA* у больных с различными формами БА выявлены статистически значимые различия ( $\chi^2 = 12,99$ ;  $p = 0,043$ ). Установлено, что среди носителей генотипа GA чаще встречались больные со смешанной формой БА (33,3%), чем среди носителей генотипа GG (20,9%) (рис. 1). Помимо этого, в группе пациентов с генотипом GG гена *TNFA* наблюдалась тенденция к увеличению доли больных с инфекционно-аллергической формой БА (29,7%) и атопической формой (49,5%) в сравнении с пациента-

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного локуса rs1800629 гена *TNFA* в группе больных БА и группе контроля

Генотипы, аллели	БА		Контроль		$\chi^2$	$p$	OR	95% CI
	абс.	%	абс.	%				
GG	98	73,7	173	88,7	11,42	0,002	0,36	0,20—0,64
GA	35	26,3	22	11,3	11,42	0,002	2,81	1,56—5,06
AA	0	0	0	0	0,00	1,001	0,10	0,10—12,10
G	231	86,8	368	94,4	10,33	0,002	0,40	0,23—0,69
A	266	13,2	22	5,6	10,33	0,002	2,53	1,45—4,43

Примечание. OR — отношение шансов; CI — доверительный интервал.



ми с генотипом GA (23,1 и 43,6% соответственно). Можно предположить, что у больных с генотипом GA вероятность заболеть смешанной формой БА выше, чем инфекционно-аллергической или атопической.

В группе с гетерозиготным генотипом GA полиморфного варианта rs1800629 гена *TNFA*, ответственным за высокий уровень продукции TNFA, отмечен более высокий уровень СОЭ (8,0 мм/ч), чем в группе с гомозиготным генотипом GG (6,1 мм/ч). Присутствие аллеля А у гетерозиготных по данному локусу пациентов способствовало более высокой активности иммунных реакций ( $F = 3,183$ ;  $p = 0,042$ ) (рис. 2).

### Обсуждение

Известно, что цитокин TNFA принимает участие в реализации воспалительной реакции и иммунного ответа. TNFA имеет важное биологическое влияние на воспаление и ремоделирование дыхательных путей. Ген *TNFA* расположен на коротком плече хромосомы 6p21.3. Промоторная зона гена включает несколько полиморфных вариантов, среди которых наиболее изучен rs1800629. Данный полиморфизм ассоциирован с повышенной экспрессией гена *TNFA*. Показано, что присутствие аллеля А может сопровождаться более высоким уровнем продукции цитокина [6]. Данный полиморфизм связывают с развитием многих бронхолегочных заболеваний [7—9].

При анализе распространенности полиморфного варианта rs1800629 гена *TNFA* у больных БА выявлено достоверное повышение частоты гетерозиготного генотипа GA и аллеля А в группе БА по сравнению с контрольной выборкой ( $p = 0,002$ ). Риск развития БА при наличии редкого аллеля А возрастает в 2,5 раза. При сравнении распределения частот генотипов и аллелей полиморфного варианта rs1800629 гена *TNFA* между больными с различными формами заболевания обнаружено, что среди носителей генотипа GA чаще встречались больные со смешанной формой БА, чем среди носителей генотипа GG ( $p = 0,043$ ). Отмечена ассоциация генотипа GA с более высоким уровнем СОЭ в крови ( $p = 0,042$ ).

Во многих исследованиях проводили анализ ассоциации полиморфного варианта rs1800629 гена *TNFA* с риском развития БА в разных популяциях [10, 11]. Однако результаты этих исследований часто были противоречивы и неубедительны. Опубликованы исследования, в которых ассоциаций между полиморфизмом гена *TNFA* и риском развития БА не обнаружено [12, 13]. В то же время в ряде работ имеются данные об ассоциации полиморфного варианта rs1800629 гена *TNFA* с фенотипами БА, а также с уровнем IgE в сыворотке крови [14—17]. Недавно проведенный метаанализ 34 исследований показал, что полиморфный вариант rs1800629 гена *TNFA* тесно связан с ри-

ском развития БА [18]. Достоверное увеличение частоты аллеля А у больных БА по сравнению с популяционной выборкой отмечено во многих исследованиях у лиц европейского и азиатского происхождения [19—24]. Таким образом, наши данные совпадают с результатами исследователей, в которых обнаружены ассоциации полиморфного варианта rs1800629 гена *TNFA* с развитием БА.

В результате нашего исследования было установлено, что наличие аллеля А полиморфного варианта rs1800629 гена *TNFA* можно рассматривать как фактор генетического риска развития БА. Среди носителей генотипа GA полиморфного варианта rs1800629 гена *TNFA* чаще встречались больные со смешанной формой БА, чем среди носителей генотипа GG. Полученные результаты дают основание предположить, что полиморфный вариант rs1800629 гена *TNFA* является прогностическим маркером при различных клинических формах БА.

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке РГНФ и Республики Башкортостан в рамках научного проекта № 16-16-02008.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. *Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины*. М.: МедиаСфера; 1998.
2. Jakeways N., McKeever T., Lewis S.A., Weiss S.T., Britton J. Relationship between FEV<sub>1</sub> reduction and respiratory symptoms in the general population. *Eur. Respir. J.* 2003; 21(4): 658—63.
3. Jindal S.K. Genetic basis of asthma. *Indian J. Med. Res.* 2015; 142(6): 640—3.
4. Bin L., Leung D.Y. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2016; 12: 52.
5. Panek M., Pietras T., Fabijan A., Milanowski M., Wieteska L., Górski P. et al. Effect of glucocorticoid receptor gene polymorphisms on asthma phenotypes. *Exp Ther Med.* 2013; 5(2): 572—80.
6. Wilson A.G., Symons J.A., McDowell T.L., McDevitt H.O., Duff G.W. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor  $\alpha$  promoter on transcriptional activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997; 94(7): 3195—9.
7. Zhang S., Wang C., Xi B., Li X. Association between the tumour necrosis factor- $\alpha$ -308G/A polymorphism and chronic obstructive pulmonary disease: an update. *Respirology.* 2011; 16(1): 107—15.
8. Yin Y.W., Wu Z.G., Sun Q.Q., Hu A.M., Wang Q., Liu H.L. Associations between tumor necrosis factor alpha gene -238 G/A and -308 G/A polymorphisms and the risk of pneumoconiosis: update of a meta-analysis. *Curr. Med. Res. Opin.* 2013; 29(11): 1435—42.
9. Mabunda N., Alvarado-Arnez L.E., Vubil A., Mariamo A., Pacheco A.G., Jani I.V., Moraes M.O. Gene polymorphisms in patients with pulmonary tuberculosis from Mozambique. *Mol. Biol. Rep.* 2015; 42(1): 71—6.
10. Zheng B.Q., Wang G.L., Yang S., Lu Y.Q., Liu R.J., Li Y. Study of genetic susceptibility in 198 children with asthma. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2012; 14(11): 811—4.
11. Shaker O.G., Sadik N.A., El-Hamid N.A. Impact of single nucleotide polymorphism in tumor necrosis factor-alpha gene 308G/A in Egyptian asthmatic children and wheezing infants. *Hum. Immunol.* 2013; 74(6): 796—802.

12. Buckova D., Izakovicova Holla L., Vasku A., Znojil V., Vacha J. Lack of association between atopic asthma and the tumor necrosis factor (alpha)-308 gene polymorphism in a Czech population. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2002; 12(3): 192—7.
13. Kamali-Sarvestani E., Ghayomi M.A., Nekoe A. Association of TNF-(alpha)-308 G/A and IL-4-589 C/T gene promoter polymorphisms with asthma susceptibility in the South of Iran. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2007; 17(6): 361—6.
14. Witte J.S., Palmer L.J., O'Connor R.D., Hopkins P.J., Hall J.M. Relation between tumour necrosis factor polymorphism TNFalpha-308 and risk of asthma. *Eur. J. Hum. Genet.* 2002; 10(1): 82—5.
15. Shin H.D., Park B.L., Kim L.H., Jung J.H., Wang H.J., Kim Y.J. et al. Association of tumor necrosis factor polymorphisms with asthma and serum total IgE. *Hum. Mol. Genet.* 2004; 13(4): 397—403.
16. Sharma S., Sharma A., Kumar S., Sharma S.K., Ghosh B. Association of TNF haplotypes with asthma, serum IgE levels, and correlation with serum TNF-alpha levels. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2006; 35(4): 488—95.
17. Ricciardolo F.L., Sorbello V., Silvestri M., Giacomelli M., Debenedetti V.M., Malerba M. et al. TNF-alpha, IL-4R-alpha and IL-4 polymorphisms in mild to severe asthma from Italian Caucasians. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2013; 26(1): 75—84.
18. Yang G., Chen J., Xu F., Bao Z., Yao Y., Zhou J. Association between tumor necrosis factor- $\alpha$  rs1800629 polymorphism and risk of asthma: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9(6): e99962.
19. Sandford A.J., Chan H.W., Wong G.W., Lai C.K., Chan-Yeung M. Candidate genetic polymorphisms for asthma in Chinese schoolchildren from Hong Kong. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2004; 8(5): 519—27.
20. Останкова Ю.В., Иващенко Т.Э., Келембет Н.А., Лаврова О.В., Гембицкая Т.Е., Баранов В.С. Комплексный анализ полиморфизма генов NOS1, NOS3, TNFA у больных бронхиальной астмой. *Молекул. мед.* 2008; (5): 24—9.
21. Kim H.B., Kang M.J., Lee S.Y., Jin H.S., Kim J.H., Kim B.S. et al. Combined effect of tumour necrosis factor-Alpha and interleukin-13 polymorphisms on bronchial hyperresponsiveness in Korean children with asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 2008; 38(5): 774—80.
22. Holloway J.W., Yang I.A., Holgate S.T. Genetics of allergic disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125(2, Suppl. 2): S81—94.
23. Michel S., Liang L., Depner M. et al. Unifying candidate gene and GWAS approaches in asthma. *PLoS One.* 2010; 5(11): e13894.
24. Yucesoy B., Kashon M.L., Johnson V.J., Lummus Z.L., Fluharty K., Gautrin D. et al. Genetic variants in TNF $\alpha$ , TGFB1, PTGS1 and PTGS2 genes are associated with diisocyanate-induced asthma. *J. Immunotoxicol.* 2016; 13(1): 119—26.
7. Zhang S., Wang C., Xi B., Li X. Association between the tumor necrosis factor- $\alpha$ -308G/A polymorphism and chronic obstructive pulmonary disease: an update. *Respirology.* 2011; 16(1): 107—15.
8. Yin Y.W., Wu Z.G., Sun Q.Q., Hu A.M., Wang Q., Liu H.L. Associations between tumor necrosis factor alpha gene -238 G/A and -308 G/A polymorphisms and the risk of pneumoconiosis: update of a meta-analysis. *Curr. Med. Res. Opin.* 2013; 29(11): 1435—42.
9. Mabunda N., Alvarado-Arnez L.E., Vubil A., Mariamo A., Pacheco A.G., Jani I.V., Moraes M.O. Gene polymorphisms in patients with pulmonary tuberculosis from Mozambique. *Mol. Biol. Rep.* 2015; 42(1): 71—6.
10. Zheng B.Q., Wang G.L., Yang S., Lu Y.Q., Liu R.J., Li Y. Study of genetic susceptibility in 198 children with asthma. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2012; 14(11): 811—4.
11. Shaker O.G., Sadik N.A., El-Hamid N.A. Impact of single nucleotide polymorphism in tumor necrosis factor-alpha gene 308G/A in Egyptian asthmatic children and wheezing infants. *Hum. Immunol.* 2013; 74(6): 796—802.
12. Buckova D., Izakovicova Holla L., Vasku A., Znojil V., Vacha J. Lack of association between atopic asthma and the tumor necrosis factor (alpha)-308 gene polymorphism in a Czech population. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2002; 12(3): 192—7.
13. Kamali-Sarvestani E., Ghayomi M.A., Nekoe A. Association of TNF-(alpha)-308 G/A and IL-4-589 C/T gene promoter polymorphisms with asthma susceptibility in the South of Iran. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2007; 17(6): 361—6.
14. Witte J.S., Palmer L.J., O'Connor R.D., Hopkins P.J., Hall J.M. Relation between tumour necrosis factor polymorphism TNFalpha-308 and risk of asthma. *Eur. J. Hum. Genet.* 2002; 10(1): 82—5.
15. Shin H.D., Park B.L., Kim L.H., Jung J.H., Wang H.J., Kim Y.J. et al. Association of tumor necrosis factor polymorphisms with asthma and serum total IgE. *Hum. Mol. Genet.* 2004; 13(4): 397—403.
16. Sharma S., Sharma A., Kumar S., Sharma S.K., Ghosh B. Association of TNF haplotypes with asthma, serum IgE levels, and correlation with serum TNF-alpha levels. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2006; 35(4): 488—95.
17. Ricciardolo F.L., Sorbello V., Silvestri M., Giacomelli M., Debenedetti V.M., Malerba M. et al. TNF-alpha, IL-4R-alpha and IL-4 polymorphisms in mild to severe asthma from Italian Caucasians. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2013; 26(1): 75—84.
18. Yang G., Chen J., Xu F., Bao Z., Yao Y., Zhou J. Association between tumor necrosis factor- $\alpha$  rs1800629 polymorphism and risk of asthma: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9(6): e99962.
19. Sandford A.J., Chan H.W., Wong G.W., Lai C.K., Chan-Yeung M. Candidate genetic polymorphisms for asthma in Chinese schoolchildren from Hong Kong. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2004; 8(5): 519—27.
20. Останкова Ю.В., Иващенко Т.Э., Келембет Н.А., Лаврова О.В., Гембицкая Т.Е., Баранов В.С. The complex analysis of polymorphism of NOS1, NOS3 and TNFA genes in patients with bronchial asthma. *Молекул. мед.* 2008; (5): 24—9. (in Russian)
21. Kim H.B., Kang M.J., Lee S.Y., Jin H.S., Kim J.H., Kim B.S. et al. Combined effect of tumour necrosis factor-Alpha and interleukin-13 polymorphisms on bronchial hyperresponsiveness in Korean children with asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 2008; 38(5): 774—80.
22. Holloway J.W., Yang I.A., Holgate S.T. Genetics of allergic disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125(2, Suppl. 2): S81—94.
23. Michel S., Liang L., Depner M. et al. Unifying candidate gene and GWAS approaches in asthma. *PLoS One.* 2010; 5(11): e13894.
24. Yucesoy B., Kashon M.L., Johnson V.J., Lummus Z.L., Fluharty K., Gautrin D. et al. Genetic variants in TNF $\alpha$ , TGFB1, PTGS1 and PTGS2 genes are associated with diisocyanate-induced asthma. *J. Immunotoxicol.* 2016; 13(1): 119—26.

## REFERENCES

1. Fletcher R., Fletcher S., Vagner E. *Clinical Epidemiology. Basics of Evidence-based Medicine. [Klinicheskaya epidemiologiya. Osnovy dokazatel'noy meditsiny]*. Moscow: MediaSfera; 1998. (in Russian)
2. Jakeways N., McKeever T., Lewis S.A., Weiss S.T., Britton J. Relationship between FEV<sub>i</sub> reduction and respiratory symptoms in the general population. *Eur. Respir. J.* 2003; 21(4): 658—63.
3. Jindal S.K. Genetic basis of asthma. *Indian J. Med. Res.* 2015; 142(6): 640—3.
4. Bin L., Leung D.Y. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2016; 12: 52.
5. Panek M., Pietras T., Fabijan A., Miłanowski M., Wieteska L., Górski P. et al. Effect of glucocorticoid receptor gene polymorphisms on asthma phenotypes. *Exp Ther Med.* 2013; 5(2): 572—80.
6. Wilson A.G., Symons J.A., McDowell T.L., McDevitt H.O., Duff G.W. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor  $\alpha$  promoter on transcriptional activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997; 94(7): 3195—9.