

Ассоциация полиморфных вариантов генов цитокинов (*TNF* и *IL8*) с развитием хронической обструктивной болезни легких

Сеитова Г.Н.^{1,2}, Букреева Е.Б.¹, Кремис И.С.^{1,3}, Пузырёв В.П.^{1,2}

Association of cytokines gene polymorphisms (*TNF* and *IL8*) with chronic obstructive pulmonary disease development

Seitova G.N., Bukreyeva Ye.B., Kremis I.S., Puzyr'ov V.P.

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

² НИИ медицинской генетики СО РАМН, г. Томск

³ МЛПУ «Городская больница № 3», г. Томск

© Сеитова Г.Н., Букреева Е.Б., Кремис И.С., Пузырёв В.П.

Исследована ассоциация полиморфизма –308G/A гена фактора некроза опухолей α (*TNF*) и полиморфизма –251A/T гена *IL8* с развитием хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в двух популяциях г. Томска (сибирские татары и русские). Получены данные о межэтнических различиях в структуре предрасположенности к ХОБЛ. У сибирских татар в развитии заболевания играет роль аллельный вариант –308G/A гена *TNF*. У русских не показано ассоциации изученных генетических маркеров с ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ген *TNF*, фактор некроза опухолей α , интерлейкин-8, ген *IL8*, полиморфизм, генетические маркеры, наследственная предрасположенность.

The association of the tumor necrosis *TNF- α* –308G/A polymorphism and interleukin-8 genetic *IL8* –251A/T polymorphism with the development of the chronic obstructive lung disease (COLD) in two Tomsk populations (Siberian Tatars and Russians) has been studied. The data on interethnic differences in the structure of COLD susceptibility have been obtained. In Siberian Tatars, the *TNF* –308G allelic variant plays a role in the COLD development. In Russians, no association of the studied genetic markers with COLD was revealed.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, *TNF* gene, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-8, *IL8* gene, polymorphism, genetic markers, hereditary predisposition.

УДК 575.174.015.3:616.23/.24-002.2

Введение

Наследственная природа многих широко распространенных заболеваний до сих пор остается одной из самых сложных проблем медицинской генетики. Изучению генетической основы мультифакториальных заболеваний (МФЗ) посвящено большое количество исследований специалистов различных областей знаний — медицины, биологии, генетики. Проблема МФЗ интересует ученых не только с научной точки зрения — познания функциональной значимости многих генов, но и с прикладной стороны — на основе генетических данных будет возможно осуществлять прогноз вероятности развития заболевания и особенно-

стей его клинического течения. Новые знания о роли наследственных факторов в патогенезе частых заболеваний внесут существенный вклад в предиктивную медицину, дав возможность клиническим врачам проводить необходимые профилактические мероприятия и максимально отдалить сроки манифестации болезни или развития тяжелых осложнений у пациентов.

В пульмонологии изучение наследственной компоненты МФЗ активно проводится с середины прошлого века. Роль генетических факторов в формировании многих заболеваний бронхолегочной системы известна, но лишь для некоторых из них установлено участие конкретных генов. В последние годы большой интерес у пульмонологов и генетиков вызывает хро-

ническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — широко распространенная патология дыхательных путей. По частоте встречаемости, тяжести течения, сложности диагностики и терапии, затратам на лечение ХОБЛ занимает ведущее место среди других хронических болезней [14, 25].

Наиболее значимым экзогенным фактором риска ХОБЛ считается табакокурение. Если до начала 1990-х гг. заболеваемость у мужчин была выше в связи с большим количеством среди них курящих, то к началу XXI в. женская заболеваемость ХОБЛ стала уверенно догонять мужскую параллельно с увеличением доли курящих женщин. В то же время известно, что не у всех курильщиков развивается ХОБЛ. По данным разных авторов, частота возникновения ХОБЛ при курении составляет около 20—30% [12, 25], что может указывать на важную роль наследственных факторов, модифицирующих влияние курения у каждого конкретного индивидуума.

В последние годы приоритетным направлением изучения наследственной компоненты ХОБЛ является подход с использованием генов-кандидатов [3, 9, 10]. Гены-кандидаты — это гены, для которых известна роль их белковых продуктов в патогенезе изучаемого заболевания. На сегодняшний день описано около 130 генов-кандидатов ХОБЛ [30], при этом была показана ассоциация с заболеванием для 88 генов. Стоит отметить, что для большей части из них проведены лишь единичные исследования, некоторые имеют неоднозначные результаты и не позволяют с полной уверенностью утверждать о наличии или об отсутствии ассоциации полиморфных вариантов исследуемых генов с развитием ХОБЛ [30].

Среди генов, которые могут принимать участие в формировании предрасположенности к развитию ХОБЛ, наибольшее внимание исследователей привлекают гены цитокинов. Роль белковых продуктов этих генов в патогенезе ХОБЛ очевидна. Известно, что ключевым моментом формирования ХОБЛ является хроническое воспаление, в развитии которого существенное значение имеют такие медиаторы, как интерлейкин-8 (ИЛ-8), фактор некроза опухолей α (ФНО- α), выступающие мощными факторами адгезии и хемотаксиса нейтрофилов [8, 40].

На сегодняшний день получены данные о роли генов интерлейкинов-1 β , -6, -8, -10; генов, кодирующих

ФНО- α и - β и др. [30]. Из данной группы генов предрасположенности к ХОБЛ наиболее изученным является ген фактора некроза опухолей α *TNF*.

ФНО- α — провоспалительный цитокин, относящийся к семейству факторов некроза опухолей. Активация синтеза ФНО- α в ответ на действие индукторов происходит главным образом в моноцитах и тканевых макрофагах. Стимулировать синтез ФНО- α могут агенты как бактериального, так и растительного происхождения, химические вещества, а также другие провоспалительные цитокины [13]. ФНО- α имеет большое количество биологических эффектов на организм. Основным считается его роль в развитии острого воспалительного процесса [8, 40], а также в хронизации воспаления [2, 8, 19].

Ген *TNF* картирован на хромосоме 6 (6p21.3). Размер гена 2 762 п.о. Синтезируемый ФНО- α состоит из 233 аминокислотных остатков молекулярной массой 25 644 Да [23]. В настоящее время описано более 30 полиморфных вариантов гена (SNP-полиморфизмы, микросателлиты), но только около половины из них влияют на экспрессию ФНО- α *in vitro* [18, 23]. В последние годы был проведен целый ряд исследований ассоциации полиморфизмов гена *TNF* с развитием ХОБЛ в различных популяциях [30]. В результате получены данные, свидетельствующие о межэтническом разнообразии в предрасположенности к ХОБЛ. У европеоидов не установлена связь по данному маркеру с развитием заболевания, хотя в некоторых исследованиях получена связь с особенностями течения ХОБЛ [15, 33]. У представителей монголоидной расы полученные результаты оказались противоречивыми: в некоторых исследованиях показана ассоциация полиморфизма -308G/A гена *TNF* с ХОБЛ [29, 37, 38]; в других такой ассоциации не установлено [26, 32, 41]. Проведенные в последние годы два метаанализа результатов исследования *TNF* при ХОБЛ также подтверждают наличие межэтнических различий [20, 27].

Другим не менее значимым участником воспалительного процесса при ХОБЛ является интерлейкин-8 — хемокин, относящийся к подклассу СХС-хемокинов

(α -хемокинов) семейства цитокинов. Основными клетками-продуцентами ИЛ-8 являются моноциты и эндотелиоциты. Кроме того, к синтезу ИЛ-8 способны Т-

лимфоциты, эпителиоциты, тромбоциты, фибробласты, гепатоциты и некоторые другие клетки [5, 7, 8, 11]. Индукция синтеза ИЛ-8 может быть спровоцирована несколькими факторами: непосредственной активацией компонентами клеточных стенок бактерий и вирусами, воздействием других провоспалительных медиаторов (ИЛ-1, ФНО и т.д.) и внутрисосудистым свертыванием крови [11]. ИЛ-8 имеет широкий спектр биологического действия, основным направлением которого выступает защита организма от различных патогенных факторов. Являясь провоспалительным медиатором, ИЛ-8 занимает одно из ключевых положений в формировании воспалительной реакции организма [5, 7, 8, 11, 40], в том числе и при некоторых хронических заболеваниях бронхолегочной системы [11].

Ген *IL8* картирован на длинном плече хромосомы 4 (4q13—q21) среди кластера генов других хемокинов [34]. Размер гена составляет 3 156 п.о. Ген состоит из четырех экзонов и трех интронов [22]. В 5'-нетранслируемой области гена находится несколько регуляторных элементов, включающих зоны связывания NF-κB, AP-1 и ряда других. ИЛ-8 синтезируется в виде негликолизированного предшественника молекулярной массой около 11 кДа, состоящего из 99 аминокислотных остатков, N-концевая часть которого представлена сигнальным пептидом, отщепляющимся в процессе секреции. Зрелый ИЛ-8 существует в нескольких формах, различающихся по длине полипептидной цепи. Известны формы ИЛ-8, состоящие из 69, 70, 72 и 77 аминокислотных остатков. Форма ИЛ-8 зависит от типа клеток-продуцентов и от воздействия специфических протеаз. Наибольшей биологической активностью обладает ИЛ-8, состоящий из 72 аминокислотных остатков [11]. Имеется информация о следующих полиморфизмах гена *IL8*: 28 SNP-полиморфизмах, полиморфизме по длине рестрикционных фрагментов и микросателлитном полиморфизме [18, 22].

В последние годы проведено несколько работ по изучению роли аллельных вариантов гена *IL8* в формировании ХОБЛ [4, 17, 39]. В одном исследовании ассоциация с заболеванием была установлена [39], в двух других — нет [4, 17].

Таким образом, полученные на сегодняшний день результаты исследования ассоциации различных полиморфных вариантов генов *TNF* и *IL8* с ХОБЛ противоречивы и не позволяют однозначно утверждать об их значимости в развитии данной патологии.

Цель настоящего исследования заключалась в изучении роли полиморфных вариантов генов цитокинов *TNF* и *IL8* в формировании хронической обструктивной болезни легких в популяциях сибирских татар и русских, проживающих на территории г. Томска и Томской области.

Материал и методы

Обследовано 445 человек русской и татарской национальности, проживающих в Томской области. По результатам обследования были сформированы группы больных ХОБЛ и группы сравнения, дифференцированные по этнической принадлежности (табл. 1). Обязательным условием включения в исследование было информированное согласие. Клиническое обследование и диагностику ХОБЛ проводили сотрудники кафедры внутренних болезней педиатрического факультета Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск). Диагноз пациентам был поставлен на основании наличия общепринятых критериев ХОБЛ (GOLD). Условия для включения в контрольную группу: отсутствие кашлевого анамнеза; отсутствие в течение предшествующих 3 мес острых респираторных заболеваний; нормальные показатели функции внешнего дыхания (ФВД) по данным спирометрии.

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп

Показатель	Больные ХОБЛ		Контрольная группа	
	Русские (72 человека)	Татары (50 человек)	Русские (189 человек)	Татары (134 человека)
Средний возраст, лет	56,4 ± 12,0	56,3 ± 16,0	50,0 ± 17,0	55,1 ± 17,5
Длительность ХОБЛ, лет	17,2 ± 12,4	23,7 ± 13,7	0	0
Настоящие курильщики, абс. (%)	41 (56,9)	27 (54)	104 (55,0)	72 (53,7)
Бывшие курильщики, абс. (%)	6 (8,4)	4 (8)	8 (4,2)	4 (3,0)

Некурящие, абс. (%)	25 (34,7)	19 (38)	77 (40,8)	58 (43,3)
Имеют профессиональные вредности, абс. (%)	52 (72,2)	34 (68,0)	123 (65,0)	92 (68,7)

Обследование включало сбор семейного анамнеза и использование различных клинико-лабораторных методов. Исследование ФВД проводилось в период клинической ремиссии заболевания; данные спирометрии анализировали по следующим показателям: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ (индекс Тиффно). Биохимические и иммунологические методы включали определение активности протеиназ (эластазы, трипсиноподобных протеиназ); ингибиторов протеиназ (α 1-протеиназного ингибитора, α 2-макроглобулина, кислотостабильных ингибиторов); количественное определение ФНО- α и ИЛ-8 в сыворотке крови и мокроте в период обострения и клинической ремиссии ХОБЛ (мокрота исследовалась только у больных ХОБЛ).

С помощью молекулярно-генетических методов исследовано по одному полиморфизму генов *TNF* и *IL8*. ДНК выделяли по стандартной неэнзиматической методике из лимфоцитов периферической крови [6]. Изучение полиморфных вариантов исследуемых генов проводили с помощью амплификации соответствующих участков генома методом полимеразной цепной реакции, используя структуру праймеров и параметры температурных циклов, описанных в геномной базе данных (GDB) и литературе [31, 35].

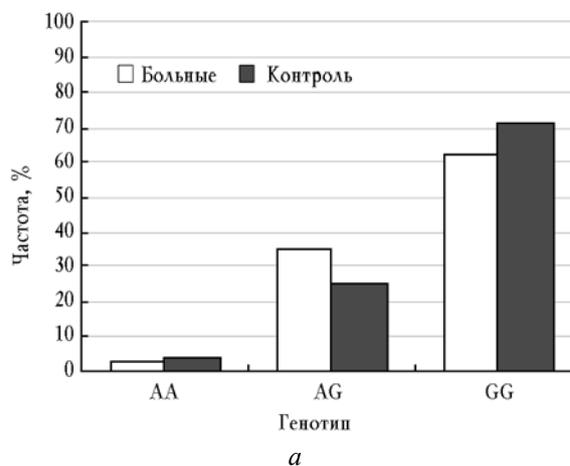
В работе применяли стандартные методы биометрии. При описании генетических характеристик исследованных групп использовали следующие методы: распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие ожидаемому при равновесии Харди—Вайнберга (РХВ) с помощью точного теста Фишера; для сравнения частот аллелей между группами и для оценки связи качественных признаков с исследуемыми генетическими маркерами использовали критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность.

Результаты и обсуждение

Анализ по обоим изученным аллельным вариантам среди больных ХОБЛ не выявил отклонения распределений наблюдаемых генотипов от ожидаемых при РХВ у представителей обеих этнических групп.

Как у русских, так и у татар не установлено статистически значимых различий в распределении генотипов и частот аллелей между группами больных ХОБЛ и представителями контрольных выборок ($p > 0,1$) по исследованному полиморфизму гена *IL8*.

По аллельному варианту гена *TNF* также не отмечено статистически значимых различий в распределении частот аллелей между группами больных и субъектами контрольных выборок ($p > 0,5$) как у русских, так и у татар. Однако среди татар у пациентов, страдающих ХОБЛ, преобладали гетерозиготные носители (AG) по сравнению с контрольной группой (рис. 1). У русских также отмечено повышение количества носителей генотипов AG у больных, но различия статистически не значимы (рис. 1). Полученные данные позволяют предположить, что генотип AG гена *TNF* играет роль в предрасположенности к развитию ХОБЛ у сибирских татар (OR = 1,78). У русских, однако, также нельзя исключить роль гетерозиготного носительства данного гена в формировании заболевания (OR = 1,31).



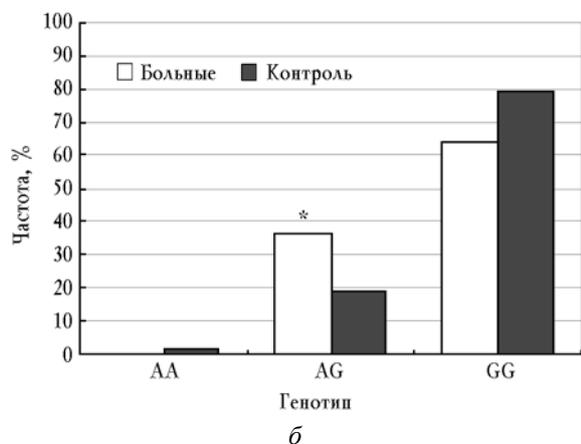


Рис. 1 Распределение генотипов полиморфизма –308G/A гена *TNF* у русских (а) и татар (б): * — $p < 0,05$

В последние годы большой интерес для исследователей представляет изучение взаимосвязи эндогенных и экзогенных факторов риска в формировании ХОБЛ; роль генетических факторов в формировании клинических особенностей течения заболевания. С начала XXI в. было проведено несколько исследований ассоциации генов цитокинов с наличием у пациентов с ХОБЛ таких значимых экзогенных факторов риска, как курение и воздействие профессиональных вредностей (промышленных поллютантов). По их результатам установлена ассоциация аллельных вариантов генов *TNF* и *IL13* с курением [24, 28, 36] и гена *IL10* с воздействием профессиональных вредностей [21]. Научных работ, посвященных изучению взаимодействия наследственности и курения в формировании ХОБЛ у русских, на настоящий момент лишь несколько: были изучены аллельные варианты генов *TNF*, *LTA*, *IL1B* [15], *GSTM1* [16] и *CYP2A6* [1]. В результате ассоциация с курением была показана только для полиморфных вариантов генов *LTA*, *IL1B* и *GSTM1* [15, 16]. Работ, посвященных определению роли гена *IL8* в русской популяции и гена *TNF* в популяции сибирских татар в предрасположенности к формированию ХОБЛ в зависимости от воздействия факторов внешней среды, ранее не проводилось.

В настоящем исследовании проанализирована ассоциация включенных в исследование полиморфных вариантов генов *TNF* и *IL8* с наличием в анамнезе воздействия таких экзогенных факторов риска ХОБЛ, как табакокурение и профессиональные вредности (промышленные поллютанты). В результате была уста-

новлена ассоциация полиморфизма –308G/A гена *TNF* с табакокурением у татар: курящие больные в 3 раза чаще по сравнению с курящими представителями контрольной группы являются AG гетерозиготными носителями (рис. 2). Возможно, у носителей данного генотипа снижена резистентность дыхательных путей к воздействию табачного дыма, и, как следствие, имеется более благоприятный фон для развития ХОБЛ. У русских в отличие от татар не показано связи аллельных вариантов исследованных генов с фактом курения.

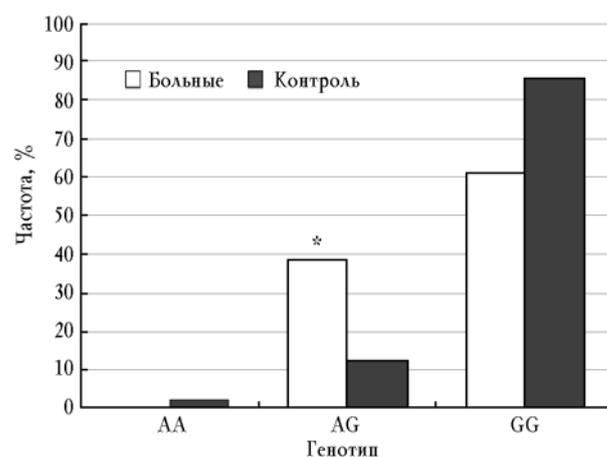


Рис. 2. Частота генотипов полиморфизма –308G/A гена *TNF* у курящих больных и индивидуумов контрольной группы татарской национальности: * — $p < 0,05$

По результатам проведенного исследования ассоциации изученных полиморфизмов генов *TNF* и *IL8* с воздействием профессиональных вредностей ни у русских, ни у татар не показано (табл. 2).

Таблица 2

Частота аллелей и генотипов генов TNF и IL8 у больных ХОБЛ и здоровых индивидуумов с наличием в анамнезе воздействия профессиональных вредностей (промышленные поллютанты), абс. (%)

Группа	Ген													
	-308G/A (TNF)						-251A/T (IL8)							
	Генотип			p ₁	Аллели		p ₂	Генотип			p ₁	Аллели		p ₂
	GG	GA	AA		G	A		TT	AT	AA		T	A	
<i>Сибирские татары</i>														
Контроль	58 (78,4)	15 (20,3)	1 (1,4)	0,355	131 (88,5)	17 (11,5)	0,462	26 (35,6)	32 (43,8)	15 (20,5)	0,418	84 (57,5)	62 (42,5)	0,934
Больные	23 (67,6)	11 (32,4)	0 (0,0)		57 (83,8)	11 (16,2)		9 (29,0)	18 (58,1)	4 (12,9)		36 (58,1)	26 (41,9)	
<i>Русские</i>														
Контроль	55 (64,7)	24 (28,2)	6 (7,1)	0,701	134 (78,8)	36 (21,2)	0,967	22 (27,2)	43 (53,1)	16 (19,8)	0,331	87 (53,7)	75 (46,3)	0,219
Больные	33 (63,5)	17 (32,7)	2 (3,8)		83 (79,8)	21 (20,2)		11 (21,2)	25 (48,1)	16 (30,8)		47 (45,2)	57 (54,8)	

Примечание. p₁ — сравнение генотипов (точный тест Фишера); p₂ — сравнение частот аллелей (χ^2 с поправкой Йейтса).

Заключение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о межэтнических различиях в структуре предрасположенности к ХОБЛ. У сибирских татар в развитии заболевания, возможно, играет роль наличие генотипа AG полиморфизма -308G/A гена TNF. У русских не показано ассоциации полиморфизма -308G/A гена TNF и полиморфизма -251A/T гена IL8 с формированием ХОБЛ. Однако отсутствие статистически значимой ассоциации исследованных генетических маркеров с ХОБЛ не исключает возможной вовлеченности данных аллельных вариантов в формирование особенностей течения заболевания, а также их связь с наличием и сроками появления осложнений, что требует дополнительного изучения.

Литература

1. Ахмадишина Л.З., Янбаева Д.Г., Корытина Г.Ф. и др. Делеционный полиморфизм гена цитохрома P450 (CYP2A6) и его возможная роль в развитии хронической обструктивной болезни легких // Мед. генетика. 2005. Т. 4, № 12. С. 578—582.
2. Воспаление. Руководство для врачей / под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. М.: Медицина, 1995. 640 с.
3. Гинтер Е.К. Эволюция представлений о генетической природе мультифакториальных заболеваний // Мед. генетика. 2003. Т. 2, № 4. С. 146—156.
4. Данилко К.В., Корытина Г.Ф., Ахмадишина Л.З. Ассоциация полиморфных маркеров генов цитокинов (IL1RN, TNF, LTA, IL6, IL8, IL0) с хронической обструктивной болезнью легких // Молекуляр. биология. 2007. Т. 41, № 1. С. 26—36.
5. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета // Иммунология. 1995. № 3. С. 30—44.

6. Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Дж. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование: пер. с англ. М.: Мир, 1984. 480 с.
7. Назаров П.Г. Новые функции цитокинов // Иммунология. 1998. № 6. С. 19—26.
8. Потаннев М.П. Цитокиновая сеть нейтрофилов при воспалении // Иммунология. 1995. № 4. С. 34—40.
9. Пузырёв В.П. Генетика мультифакториальных заболеваний: между прошлым и будущим // Мед. генетика. 2003. № 12. С. 498—508.
10. Пузырёв В.П., Огородова Л.М. Геномная медицина в решении проблем пульмонологии // Вестн. РАМН. 2000. № 2. С. 45—48.
11. Симбирцев А.С. Интерлейкин-8 и другие хемокины // Иммунология. 1999. № 4. С. 9—14.
12. Стандарты диагностики и лечения больных ХОБЛ. М.: Атмосфера, 2005. 96 с.
13. Фрейдлин И.С., Назаров П.Г. Регуляторные функции провоспалительных цитокинов и острофазных белков // Вестн. РАМН. 1999. № 5. С. 28—32.
14. Чуучин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М.: БИНОМ, 2000. 510 с.
15. Янбаева Д.Г., Корытина Д.Ф., Викторова Т.В. Аллельные варианты генов суперсемейства TNF как маркеры тяжести течения хронической обструктивной болезни легких и бронхоэктатической болезни // Генетика. 2004. Т. 40, № 4. С. 545—551.
16. Янчина Е.Д., Ивчик Т.В., Шварц Е.И. и др. Ген-генное взаимодействие между глутатион-S-трансферазой M1 и матричной металлопротеиназой 9 в формировании наследственной предрасположенности к развитию хронической обструктивной болезни легких // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2004. Т. 137, № 1. С. 75—77.
17. Arinir U., Klein W., Rohde G. et al. Polymorphisms in the interleukin-8 gene in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Electrophoresis. 2005. V. 26, № 15. P. 2888—2891.
18. Bidwell J., Keen L., Gallagher G. et al. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases // Genes and Immunity. 1999. № 1. P. 3—19.
19. Boehringer N., Hagens G., Songeon F. et al. Differential regulation on tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and

- interleukin-10 (IL-10) secretion by protein kinase and phosphatase inhibitors in human alveolar macrophages // *Eur. Cytokine Network*. 1999. V. 10, № 2. P. 211-217.
20. Brøgger J., Steen V.M., Eiken H.G. et al. Genetic association between COPD and polymorphisms in TNF, ADRB2 and EPHX1 // *Eur. Resp. J.* 2006. V. 27, № 4. P. 682—688.
 21. Burgess J.K., Boustany S., Moir L.M. et al. Longitudinal decline in lung function: evaluation of interleukin-10 genetic polymorphisms in firefighters // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009. Oct 29. [Epub ahead of print].
 22. *GeneCard* for gene IL8 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://bioinfo.weizmann.ac.il/cards-bin/carddisp?IL8&snrcount=28#snp>.
 23. *GeneCard* for gene TNF [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://bioinfo.weizmann.ac.il/cards-bin/carddisp?TNF>
 24. Gingo M.R., Silveira L.J., Miller Y.E. et al. Tumour necrosis factor gene polymorphisms are associated with COPD // *Eur. Resp. J.* 2008. V. 31, № 5. P. 1005—1012.
 25. *GOLD* 2006 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.goldcopd.org>
 26. Hsieh M.H., Chong I.W., Hwang J.J. et al. Lack of associations between several polymorphisms in cytokine genes and the risk of chronic obstructive pulmonary diseases in Taiwan // *The Kaohsiung journal of medical sciences*. 2008. V. 24, № 3. P. 126—137.
 27. Hu G.P., Peng G.Y., Hu J.X., Ran P.X. Association of tumor necrosis factor alpha 308G/A gene promoter polymorphism with the presence of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis // *Chin. J. Tuberc. Resp. Dis.* 2007. V. 30, № 8. P. 588—594.
 28. Hu R.C., Xu Y.J., Zhang Z.X. Study on the correlation of interleukin-13 polymorphism and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in Chinese Han population // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2004. V. 25, № 7. P. 607—611.
 29. Huang S.L., Su C.H., Chang S.C. Tumor necrosis factor alpha gene polymorphism in chronic bronchitis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997. V. 156, № 5. P. 1436—1439.
 30. *HuGeNet* [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://hugenet.org>
 31. Hull J., Ackerman H., Isles K. et al. Unusual haplotypic structure of *IL8*, a susceptibility locus for a common respiratory virus // *Am. J. Hum. Genet.* 2001. V. 69. P. 413—419.
 32. Ishii T., Matsuse T., Teramoto S. et al. Neither IL-1beta, IL-1 receptor antagonist, nor TNF-alpha polymorphisms are associated with susceptibility to COPD // *Respir. Med.* 2000. V. 94, № 9. P. 847—851.
 33. Keatings V.M., Cave S.J., Henry M.J. et al. A polymorphism in the tumor necrosis factor-alpha gene promoter region may predispose to a poor prognosis in COPD // *Chest*. 2000. V. 118, № 4. P. 971—975.
 34. Modi W.S., Dean M., Seunaz H.N. et al. Monocyte-derived neutrophil chemotactic factor (MDNCF/IL-8) resides in a gene cluster along with several other members of the platelet factor 4 gene superfamily // *Hum. Genet.* 1990. V. 84, № 2. P. 185—187.
 35. Patel R., Lim D.S., Reddy D. et al. Variants of trophic factors and expression of cardiac hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2000. V. 32, № 12. P. 2369—2377.
 36. Sadeghnejad A., Meyers D.A., Bottai M. et al. IL13 promoter polymorphism 1112C/T modulates the adverse effect of tobacco smoking on lung function // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007. V. 176, № 8. P. 748—752.
 37. Sakao S., Tatsumi K., Igari H. et al. Association of tumor necrosis factor-alpha gene promoter polymorphism with low attenuation areas on high-resolution CT in patients with COPD // *Chest*. 2002. V. 122, № 2. P. 416—420.
 38. Sakao S., Tatsumi K., Igari H. et al. Association of tumor necrosis factor alpha gene promoter polymorphism with the presence of chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. V. 163, № 2. P. 420—422.
 39. Shen M., Vermeulen R., Chapman R.S. et al. A report of cytokine polymorphisms and COPD risk in Xuan Wei, China // *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 2008. V. 211, № 3—4. P. 352—356.
 40. Sibille Y., Marchandise F.-X. Pulmonary immune cells in health and disease: Polymorphonuclear neutrophils // *Eur. Resp. J.* 1993. № 6. P. 1529—1543.
 41. Teramoto S., Ishii T., Luisetti M., Pignatti P.F. No Association of Tumor Necrosis Factor- α Gene Polymorphism and COPD in Caucasian Smokers and Japanese Smokers // *Chest*. 2001. V. 119, № 1. P. 315—316.

Поступила в редакцию 21.12.2009 г.

Утверждена к печати 17.03.2010 г.

Сведения об авторах

Г.Н. Сеитова — канд. мед. наук, ассистент кафедры медицинской генетики СибГМУ, врач генетической клиники НИИ медицинской генетики СО РАМН (г. Томск).

Е.Б. Букреева — д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета СибГМУ (г. Томск).

И.С. Кремис — заочный аспирант кафедры внутренних болезней педиатрического факультета СибГМУ, врач пульмонологического отделения МЛПУ «Городская больница № 3» (г. Томск).

В.П. Пузырёв — д-р мед. наук, профессор, академик РАМН, зав. кафедрой медицинской генетики СибГМУ, директор НИИ медицинской генетики СО РАМН (г. Томск).

Для корреспонденции

Сеитова Г.Н., Букреева Е.Б., Кремис И.С., Пузырёв В.П. Ассоциация полиморфных вариантов генов цитокинов (TNF и IL8)...

Сеитова Гульнара Наримановна, тел.: 8 (3822) 42-09-56, 44-64-38, 8-913-824-1791, e-mail: seitova_g@mail.ru