
УДК 612 (470.621)
ББК 28.903 (2РосАды)
Р 83

Руденко К.А.

Аспирант кафедры ботаники факультета естествознания Адыгейского государственного университета, Майкоп, тел. (8772) 59-38-02, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Полиморфизмы генов основных провоспалительных цитокинов IL-17A, TNF- α , IL-6, ассоциированные с риском развития бронхиальной астмы в мировых популяциях и у жителей Республики Адыгея (Рецензирована)

Аннотация

Распределение полиморфизмов промоторных регионов генов основных провоспалительных цитокинов IL-17A (G197A, rs2275913), TNF- α (G308A, rs1800629) IL-6 (C174G, rs1800795) у жителей Республики Адыгея (РА) статистически значимо не отличаются от среднемировых значений (Ensembl, 2012). Достоверные различия между обследованными группами доноров и больных с бронхиальной астмой выявлены по G197A полиморфизмам гена IL-17A, инициирующего и регулирующего продукцию медиаторов «первой волны» – провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-6. У больных статистически значимо повышена частота «мутантной» 197A аллели гена IL-17A ($\chi^2=6,980$; OR=2,51), что позволяет рассматривать ее как ассоциированную с бронхиальной астмой по аналогии с результатами, полученными для других популяций. Ассоциации аллельных вариантов генов двух провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-6 с хроническими воспалительными заболеваниями легких у жителей Республики Адыгея не выявлены.

Ключевые слова: бронхиальная астма, полиморфизм гена, SNP, IL-17A (G197/197A), TNF- α (G308/308A), IL-6 (C174/174G).

Rudenko K.A.

*Post-graduate student of Botany Department of Natural Science Faculty, Adyghe State University, Mai-
kop, ph. (8772) 59-38-02, e-mail: lab_genetic@mail.ru*

Gene polymorphisms of the main proinflammatory IL-17A, TNF- α and IL-6 cytokines associated with risk of development of bronchial asthma in world populations and at inhabitants of the Adyghea Republic

Abstract

Distribution of polymorphisms in promoter regions of genes of the main proinflammatory cytokines IL-17A (G197A, rs2275913), TNF- α (G308A, rs1800629) IL-6 (C174G, rs1800795) at inhabitants of the Adyghea Republic is statistically significant and does not differ from the average world values (Ensembl, 2012). Reliable distinctions between the surveyed groups of donors and patients with bronchial asthma are revealed on the basis of G197A gene IL-17A polymorphisms initiating and regulating production of «the first wave» mediators of proinflammatory TNF- α and IL-6 cytokines. The patients have statistically significantly increased frequency of «mutant» 197A allele of the IL-17A gene ($\chi^2=6,980$; OR=2,51) that allows us to consider it as associated with bronchial asthma by analogy with the results obtained for other populations. Associations of allele variants of genes of two proinflammatory TNF- α and IL-6 cytokines with chronic inflammatory diseases of lungs at inhabitants of the Adyghea Republic have not been revealed.

Keywords: bronchial asthma, polymorphism of a gene, SNP, IL-17A (G197/197A), TNF- α (G308/308A), IL-6 (S174/174G).

Введение

Меж- и внутриэтнические различия людей, морфологические особенности (цвет волос, рост и др.), резистентность и предрасположенность к аутоиммунным, инфекционным, хроническим воспалительным и др. заболеваниям обусловлены генами, представленными в популяциях несколькими аллельными вариантами во всех структурных элементах генома: экзонах, нитронах, регуляторных участках генов.

Медико-биологический интерес представляют полиморфизмы нуклеотидных последовательностей – SNP (single nucleotide polymorphisms), вовлеченные в патогенез социально-значимых мультифакторных сердечно-сосудистых, онкологических и хронических воспалительных заболеваний органов дыхания. С риском развития системных патологических процессов ассоциированы группы синтропных генов, включающие HLA и гены цитокинов (IL-6, IL-17A, IL-17F, TNF- α , IL-4, IL-10 и др.). Роль специфичностей (SNP) генов индивидуальности (HLA DRB1, HLA DQA1, HLA DQ B1) и медиаторов воспаления (IL-6, IL-17A, TNF- α и др.) в развитии бронхиальной астмы (БА) отражена в исследованиях, включенных в международные базы данных (HuGEN, PubMed, GeneCards, Ensembl) [1-3].

Одни и те же SNP генов-кандидатов для разных этнических групп могут быть как протективными, так и ассоциированными с заболеваниями, что необходимо учитывать при региональном изучении частотного распределения аллельных вариантов, их ассоциированности с риском развития заболеваний.

Распределение полиморфизмов генов основных провоспалительных цитокинов (IL – 17A G197/197A, TNF- α G308/308A, IL-6 C174/174G) в мировых популяциях

IL-17A. Ген триггерного провоспалительного IL-17A, вовлекающий в развитие базовой воспалительной реакции другие медиаторы «первой волны» TNF- α и IL-6, располагается на коротком плече шестой хромосомы (6p12.2) (рис. 1).

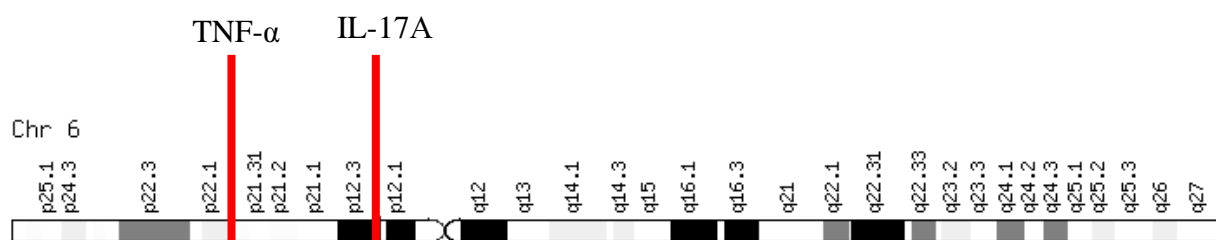


Рис. 1. Цитогенетическое строение 6 хромосомы (GeneCards)

Из 74 SNP, типированных в гене IL-17A, около половины ассоциированы с риском развития онкопатологии, инфекционных, аутоиммунных, хронических воспалительных заболеваний. С патогенезом бронхиальной астмы связывают 20 аллельных вариантов гена IL-17A, но в мировых популяциях отмечена ассоциация преимущественно G197/197A полиморфизмов (rs2275913). Среднемировые соотношения «нормальной» G197 и «мутантной» 197A аллели (0,68:0,32) приближены к популяциям Европы и Америки, но существенно отличаются у народов Африки и Азии (рис. 2).

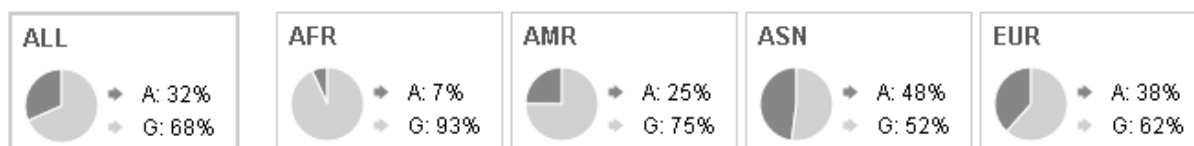


Рис. 2. Частотное распределение G197A полиморфизмов гена IL-17A в мировых популяциях (Ensembl, 2012)

TNF- α . Для гена TNF- α , следующего в каскаде медиаторов воспаления за IL-17A, в международных базах данных HuGEN и GeneCards представлена информация о разном количестве полиморфизмов и их возможной ассоциированности с инфекционными, аутоиммунными заболеваниями, злокачественными и доброкачественными новообразованиями: HuGEN – 43 (34 SNP, 9 инсерций-делеций) и GeneCards – 95 SNP. Наиболее распространенные G308/308A полиморфизмы гена TNF- α , расположенные в промоторном регионе и влияющие на уровень продукции медиатора, в мировых популяциях распределены в соотношении 0,900:0,100 (рис. 3).

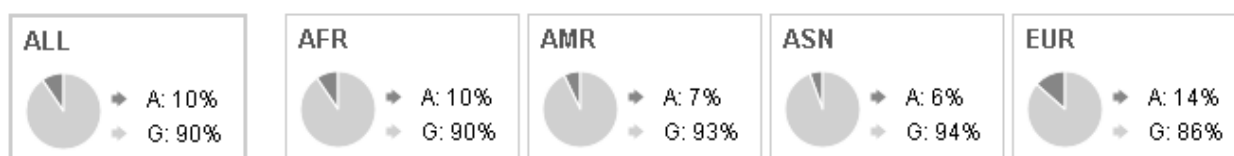


Рис. 3. Частотное распределение G308/308A аллелей гена TNF- α в мировых популяциях (Ensembl, 2012)

IL-6. В развитии и трансформации воспалительной реакции наряду с IL-17A важная роль принадлежит гену IL-6 (короткое плечо 7-й хромосомы – 7p15.3), завершающему каскад медиаторов «первой волны» (рис. 4).



Рис. 4. Цитогенетическое строение 7 хромосомы (GeneCards)

Из 181 полиморфизма гена IL-6, по данным мировых исследований, с аутоиммунными, хроническими воспалительными заболеваниями и онкопатологией ассоциированы 18, однако исследована вовлеченность преимущественно C174/174G аллелей в патогенез многих нозологий. Среднемировые соотношения C174/174G аллелей (рис. 5) не отражают их распределения в разных климатогеографических регионах мира. C174 практически не регистрируется в Азии, в Африке не превышает 3%, а Европе встречается наравне с 174G вариантом (Ensembl, 2012).

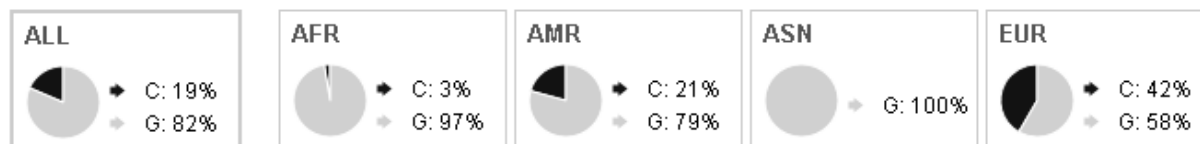


Рис. 5. Частотное распределение C174/174G SNP гена IL-6 в мировых популяциях (Ensembl, 2012)

Ассоциация SNP генов IL-17A, TNF- α , IL-6 с бронхиальной астмой в мировых популяциях

IL-17A. Возможная ассоциация полиморфизмов IL-17A с риском развития бронхиальной астмы для нескольких этнических групп обсуждается в единичных исследованиях (HuGEN). Из семи SNP (rs1892280, rs10807439, rs3819024, rs8193036 rs17880588

rs17878530 rs2275913), проанализированных для популяций китайцев, арабов из Саудовской Аравии, с БА у китайцев достоверно ассоциирована мутантная 197А аллель (rs2275913) гена IL-17A. Chen J. et al (2010) предлагают использовать rs2275913 в качестве маркера оценки риска развития астмы для населения Китая. Таким образом, в мировых исследованиях последних 4-х лет, направленных на поиск полиморфного варианта гена IL-17A, ассоциированного с риском развития бронхиальной астмы, предложен только один маркер – rs2275913 гена IL-17A [4-10].

TNF- α . Для SNP наиболее изученного гена TNF- α получены весьма противоречивые данные (HuGEN). В мировых популяциях с бронхиальной астмой часто ассоциируют C1031T, G308A, C863A, G238A, C857A, A1078G полиморфизмы гена TNF- α , однако в ряде работ, проведенных для географически удаленных регионов, исследована взаимосвязь преимущественно G308A полиморфизмов с хроническими воспалительными заболеваниями легких. В Великобритании, США, Мексике, Корее, Японии, России при БА чаще выявляется 308А аллель TNF- α , для египтян характерна ассоциированность БА с G308 полиморфизмом, а в Китае при БА выявляется как G308, так и 308А аллель. Вместе с тем есть сведения об отсутствии ассоциации G308/308А SNP гена TNF- α с БА. Так, в Белоруссии частотные распределения G308/308А аллелей гена TNF- α достоверно не различаются у больных и здоровых жителей [11-20].

IL-6. Наибольшее количество работ, ориентированных на поиск маркеров, ассоциированных с бронхиальной астмой, направлено на C174G (rs1800795) полиморфизмы гена IL-6. В работах Ahmad Settin (Египет, 2008) и Dejan Trajkov (Македония, 2008) показано, что риск развития бронхиальной астмы связан с «нормальной» C174 аллелью IL6 и нормальным C174С генотипом [21-23].

Результаты многоцентровых исследований, направленных на определение SNP синтропных генов, ассоциированных с бронхиальной астмой, по данным мета-анализа, эффективно используемых в ранней донозологической диагностике хронических воспалительных заболеваний легких в мире, актуальны и для регионов России. Заболеваемость БА в России и РА не превышает 2-3%, однако за последние три года отмечена тенденция к возрастанию заболеваемости. По данным Медико-информационного аналитического центра Республики Адыгея, за 2011 год заболеваемость БА составила среди взрослого населения 1500 человек, что определяет актуальность выявления причинно-следственных связей и, в первую очередь, наследственных факторов – SNP основных провоспалительных цитокинов. На базе иммуногенетической лаборатории АГУ в 2012-2013 гг. проведены первые экспериментальные исследования с целью выявления SNP генов цитокинов, ассоциированных с БА у жителей РА [24].

Частотное распределение и ассоциированность (G197A) IL-17A, (G308A) TNF- α , (C174G) IL-6 полиморфизмов генов основных цитокинов с БА у жителей Республики Адыгея

Материалы и методы

В исследование включено 99 жителей РА: неродственные доноры ($n=38$) в возрасте 18-43 лет без клинических проявлений, наследственной отягощенности БА и больные 19-56 лет ($n=61$) пульмонологического отделения Адыгейской республиканской клинической больницы с тяжелыми формами бронхиальной астмы, диагностированными в соответствии с критериями GINA, 2011. Полиморфизмы генов IL-17A

(G197/197A, rs2275913), TNF- α (G308/308A, rs1800629), IL-6 (C174/174G, rs1800795) исследованы SNP-методом на тест-системах НПФ «Литех» (Москва) с электрофоретической детекцией результатов. Геномная ДНК выделена из периферической крови доноров и больных «ДНК-экспресс кровь» НПФ «Литех» (Москва). Концентрации и качество образцов ДНК тестированы на спектрофотометре NanoDrop 2000c «Thermo Scientific» (USA). Статистически значимые различия ($P < 0,05$) частот полиморфизмов генов IL-17A (G197/197A), TNF- α (G308/308A), IL-6 (C174/174G) и их ассоциации с бронхиальной астмой вычислены с использованием непараметрического метода Фишера, χ^2 (кси-квадрата), OR (odds-ratation – отношения шансов), 95% доверительного интервала (95% CI).

При анализе частотного распределения SNP генов (G197A) IL-17A, (G308A) TNF- α , (C174G) IL-6 у жителей РА и в мировых популяциях, по данным Ensembl (проект 1000 Genomes allele frequencies), статистически значимых отличий от среднемировых значений не выявлено (табл. 1).

Таблица 1

Распределение частот полиморфизмов генов
(G197/197A) IL-17A, (G308/308A) TNF- α , (C174/174G) IL-6 в мире и РА

Ген / локализация	Аллели	Частоты аллелей					
		РА	ALL	AFR	AMR	ASN	EUR
IL-17A - 197	G	0,765	0,680	0,930	0,750	0,520	0,620
	A	0,235	0,320	0,070	0,250	0,480	0,380
TNF- α - 308	G	0,882	0,900	0,900	0,930	0,940	0,860
	A	0,118	0,100	0,100	0,070	0,060	0,140
IL-6 - 174	C	0,412	0,190	0,030	0,210	0,000	0,420
	G	0,588	0,820	0,970	0,790	1,000	0,580

Примечание: РА – Республика Адыгея (Иммуногенетическая лаборатория, АГУ, 2012); ALL – все участвующие в проекте 1000 Genomes; AFR – африканцы; AMR – американцы; ASN – азиаты; EUR – европейцы (Ensembl, 2012).

Частоты G308/308A аллельных вариантов гена TNF- α наиболее равномерно распределены в РА и мировых популяциях с преобладанием G308 аллели (0,840-0,940) и соответственно низкой 308A аллели (0,060-0,150). По распределению частот G197/197A полиморфизмов гена IL-17A РА сопоставима с Америкой. Среди полиморфных вариантов генов провоспалительных цитокинов «первой волны», наибольший разброс значений частот в мировых популяционных группах характерен для C174/174G аллельного варианта гена IL-6. По частотам SNP гена IL-6 РА отличается от некоторых регионов мира. В РА частоты C174 (0,412) выше, а 174G (0,588), соответственно, ниже, чем в африканских (0,030:0,970), американских (0,210:0,790), азиатских (0:1) популяциях (табл. 1).

Для жителей РА определены полиморфные варианты генов провоспалительных цитокинов, ассоциированные с риском развития БА. Из трех исследованных полиморфизмов статистически значимые отличия между обследованными группами доноров и больных БА выявлены только в соотношении G/A аллелей гена IL-17A, инициирующего и регулирующего продукцию медиаторов «первой волны» – провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-6 (табл. 2).

У больных с верифицированным диагнозом бронхиальной астмы статистически значимо повышена «мутантная» 197A аллель гена IL-17A ($\chi^2=6,980$, OR=2,51), что по-

звояет рассматривать ее как ассоциированную с бронхиальной астмой. По полиморфизмам генов TNF- α и IL-6 достоверных различий между донорами и больными не выявлено. Данные Ahmad Settin и Dejan Trajков об ассоциированности 174G аллеля гена IL-6 и нормального гомозиготного генотипа GG с бронхиальной астмой для жителей Республики Адыгея экспериментально нами не подтверждены ($\chi^2=0,010$; OR=1,03).

Таблица 2

Распределение частот полиморфизмов генов
IL-17A G197A, TNF- α G308A, IL-6 C174G в группах доноров и больных БА

Ген / локализация	Аллели	Частоты аллелей		χ^2	OR (95% CI)
		доноры	больные с БА		
IL-17A - 197	G	0,765	0,564	6,980*	0,40 (0,20 - 0,80)
	A	0,235	0,436		2,51* (1,26 - 5,03)
TNF- α - 308	G	0,882	0,795	2,460	0,52 (0,23 - 1,19)
	A	0,118	0,205		1,92 (0,84 - 4,37)
IL-6 - 174	C	0,412	0,419	0,010	1,03 (0,53 - 2,01)
	G	0,588	0,581		0,97 (0,50 - 1,89)

Примечание: * – статистически значимые отличия.

Выводы

1. «Мутантная» 197A аллель (rs2275913) промоторного региона гена основного провоспалительного медиатора иммунной системы IL-17A у жителей Республики Адыгея ассоциирована с бронхиальной астмой.

2. Частоты единичных нуклеотидных замен в генах провоспалительных цитокинов TNF- α (G308A, rs1800629) и IL-6 (C174G, rs1800795) статистически значимо не различаются у доноров и больных с хроническими воспалительными заболеваниями легких.

Примечания:

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2007. 104 с.
2. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.hugenavigator.net/HuGENavigator/>
3. [Электронный ресурс]. URL: http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population/
4. Role of interleukin-17F in asthma / M. Kawaguchi [et al.] // Inflamm Allergy Drug Targets. 2009. № 8 (5). P. 383-389.
5. Polymorphisms in the interleukin 17F gene (IL17F) and asthma / C.D. Ramsey [et al.] // Genes and Immunity. 2005. № 6. P. 236-241.
6. Interleukin 17A and F and Asthma in Saud Arabia: Gene Polymorphisms and Protein Levels / M.D. Bazzi [et al.] // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 2011 № 21 (7). P. 551-555.
7. Significant association between IL-17F promoter region polymorphism and susceptibility to asthma

References:

1. Global strategy of treatment and prevention of bronchial asthma / ed. by A.G. Chuchalin. M.: Atmosfera, 2007. 104 pp.
2. [Electronic resource]. URL: <http://www.hugenavigator.net/HuGENavigator/>
3. [Electronic resource]. URL: http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population/
4. Role of interleukin-17F in asthma / M. Kawaguchi [et al.] // Inflamm Allergy Drug Targets. 2009. № 8 (5). P. 383-389.
5. Polymorphisms in the interleukin 17F gene (IL17F) and asthma / C.D. Ramsey [et al.] // Genes and Immunity. 2005. № 6. P. 236-241.
6. Interleukin 17A and F and Asthma in Saud Arabia: Gene Polymorphisms and Protein Levels / M.D. Bazzi [et al.] // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 2011 № 21 (7). P. 551-555.
7. Significant association between IL-17F promoter region polymorphism and susceptibility to asthma

-
- in a Korean population / E.H. Jin [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2011. № 155 (2). P. 106-110.
8. IL-17F sequence variant (His161Arg) is associated with protection against asthma and antagonizes wild-type IL-17F activity / M. Kawaguchi [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. № 117 (4). P. 795-801.
9. The polymorphisms of interleukin 17A (IL17A) gene and its association with pediatric asthma in Taiwanese population / J.Y. Wang [et al.] // *Allergy.* 2009. № 64 (7). P. 1056-1060.
10. The polymorphism of IL-17 G-152A was associated with childhood asthma and bacterial colonization of the hypopharynx in bronchiolitis / J. Chen [et al.] // *J. Clin. Immunol.* 2010. № 30 (4). P. 539-545.
11. An association between asthma and TNF-308G/A polymorphism: meta-analysis / T. Aoki [et al.] // *J. Hum. Genet.* 2006. № 51. P. 677-685.
12. Tumor necrosis factor-alpha is a common genetic risk factor for asthma, juvenile rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus in a Mexican pediatric population / S. Jimnez-Morales [et al.] // *Hum. Immunol.* 2009. № 70. P. 251-256.
13. TNF-alpha (-308 G/A) and CD14 (-159T/C) polymorphisms in the bronchial responsiveness of Korean children with asthma / S.J. Hong [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. № 119. P. 398-404.
14. Associations of tumor necrosis factor G-308A with childhood asthma and wheezing / Y.F. Li [et al.] // *Am. J. Respir Crit. Care Med.* 2006. № 173. P. 970-976.
15. Association of the TNF-alpha-308 (G->A) polymorphism with self-reported history of childhood asthma / E.C. Winchester [et al.] // *Hum. Genet.* 2000. № 107. P. 591-596.
16. Gene polymorphisms of tumor necrosis factor alpha-308 and interleukin-10-1082 among asthmatic Egyptian children / M. Zedan [et al.] // *Allergy Asthma Proc.* 2008. № 29. P. 268-273.
17. Tumour necrosis factor G-308A polymorphism modifies the effect of home dampness on childhood asthma / C.H. Tsai [et al.] // *Occup. Environ Med.* 2011. № 68. P. 771-776.
18. The -308 G/A polymorphism in TNF- α gene is associated with asthma risk: an update by meta-analysis / Y. Zhang [et al.] // *J. Clin. Immunol.* 2011. № 31. P. 2174-2185.
19. Ambient ozone modifies the effect of tumor necrosis factor G-308A on bronchitic symptoms among children with asthma / Y.L. Lee [et al.] // *Allergy.* 2009. № 64. P. 1342-1348.
20. Polymorphisms in the IL-4, IL-4 receptor alpha chain, TNF-alpha, and lymphotoxin-alpha genes and risk of asthma in Hong Kong Chinese adults / J.C. Mak [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2007. № 2. P. 114-122.
21. Gene Polymorphisms of IL-6-174 G/C and IL-1Ra VNTR in Asthmatic Children / Ahmad Settin [et al.] // *Indian Journal of Pediatrics.* 2008. № 75. P. 1019-1023.
- in a Korean population / E.H. Jin [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2011. № 155 (2). P. 106-110.
8. IL-17F sequence variant (His161Arg) is associated with protection against asthma and antagonizes wild-type IL-17F activity / M. Kawaguchi [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. № 117 (4). P. 795-801.
9. The polymorphisms of interleukin 17A (IL17A) gene and its association with pediatric asthma in Taiwanese population / J.Y. Wang [et al.] // *Allergy.* 2009. № 64 (7). P. 1056-1060.
10. The polymorphism of IL-17 G-152A was associated with childhood asthma and bacterial colonization of the hypopharynx in bronchiolitis / J. Chen [et al.] // *J. Clin. Immunol.* 2010. № 30 (4). P. 539-545.
11. An association between asthma and TNF-308G/A polymorphism: meta-analysis / T. Aoki [et al.] // *J. Hum. Genet.* 2006. № 51. P. 677-685.
12. Tumor necrosis factor-alpha is a common genetic risk factor for asthma, juvenile rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus in a Mexican pediatric population / S. Jimnez-Morales [et al.] // *Hum. Immunol.* 2009. № 70. P. 251-256.
13. TNF-alpha (-308 G/A) and CD14 (-159T/C) polymorphisms in the bronchial responsiveness of Korean children with asthma / S.J. Hong [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. № 119. P. 398-404.
14. Associations of tumor necrosis factor G-308A with childhood asthma and wheezing / Y.F. Li [et al.] // *Am. J. Respir Crit. Care Med.* 2006. № 173. P. 970-976.
15. Association of the TNF-alpha-308 (G->A) polymorphism with self-reported history of childhood asthma / E.C. Winchester [et al.] // *Hum. Genet.* 2000. № 107. P. 591-596.
16. Gene polymorphisms of tumor necrosis factor alpha-308 and interleukin-10-1082 among asthmatic Egyptian children / M. Zedan [et al.] // *Allergy Asthma Proc.* 2008. № 29. P. 268-273.
17. Tumour necrosis factor G-308A polymorphism modifies the effect of home dampness on childhood asthma / C.H. Tsai [et al.] // *Occup. Environ Med.* 2011. № 68. P. 771-776.
18. The -308 G/A polymorphism in TNF- α gene is associated with asthma risk: an update by meta-analysis / Y. Zhang [et al.] // *J. Clin. Immunol.* 2011. № 31. P. 2174-2185.
19. Ambient ozone modifies the effect of tumor necrosis factor G-308A on bronchitic symptoms among children with asthma / Y.L. Lee [et al.] // *Allergy.* 2009. № 64. P. 1342-1348.
20. Polymorphisms in the IL-4, IL-4 receptor alpha chain, TNF-alpha, and lymphotoxin-alpha genes and risk of asthma in Hong Kong Chinese adults / J.C. Mak [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2007. № 2. P. 114-122.
21. Gene Polymorphisms of IL-6-174 G/C and IL-1Ra VNTR in Asthmatic Children / Ahmad Settin [et al.] // *Indian Journal of Pediatrics.* 2008. № 75. P. 1019-1023.

-
22. Association of Cytokine Gene Polymorphisms with Bronchial Asthma in Macedonians / Dejan Trajkov [et al.] // Iran J. Allergy Asthma Immunol. 2008. № 7. P. 143-156.
23. Gene polymorphisms of IL-6 (-174) G/C and IL-1Ra VNTR in asthmatic children / A. Settin [et al.] // Indian J. Pediatr. 2008. № 75 (10). P. 1019-1023.
24. Руденко К.А. Влияние полиморфизмов генов цитокинов (IL-17A G197A, TNF G-308A, IL-6 C174G) на риск развития бронхиальной астмы / К.А. Руденко [и др.] // Материалы VII Международной научной конференции молодых ученых-медиков. Курск, 2013. С. 123-128.
22. Association of Cytokine Gene Polymorphisms with Bronchial Asthma in Macedonians / Dejan Trajkov [et al.] // Iran J. Allergy Asthma Immunol. 2008. № 7. P. 143-156.
23. Gene polymorphisms of IL-6 (-174) G/C and IL-1Ra VNTR in asthmatic children / A. Settin [et al.] // Indian J. Pediatr. 2008. № 75 (10). P. 1019-1023.
24. Rudenko K.A. Influence of polymorphisms of cytokine genes (IL-17A G197A, TNF G-308A, IL-6 S174G) on the risk of development of bronchial asthma / K.A. Rudenko [etc.] // Materials of the VII International scientific conference of young medical scientists. Kursk, 2013. P. 123-128.