

Г. Ф. МУХАММАДИЕВА¹, Д. О. КАРИМОВ¹, А. Б. БАКИРОВ¹, Т. Г. КУТЛИНА¹, Я. В. ВАЛОВА^{1,2},
Э. Р. КУДОЯРОВ¹, Э. Ф. ИДИЯТУЛЛИНА¹

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФНОГО ЛОКУСА RS1138272 ГЕНА GSTP1 С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ОСОБЕННОСТЯМИ ЕЕ ТЕЧЕНИЯ

¹ ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека»,

Россия, 450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94; тел.: 8 (347) 255-19-48; e-mail: ufnimt@mail.ru

² Кафедра генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет»,
Россия, 450076, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32; тел.: 8 (347) 272-63-70; e-mail: Q.juk@yandex.ru

Цель. Изучение ассоциации полиморфного локуса rs1138272 гена *GSTP1* с риском развития бронхиальной астмы и особенностями ее течения.

Материал и методы. Образцы ДНК 136 больных бронхиальной астмой различной степени тяжести и 147 здоровых лиц использовались для генотипирования методом полимеразной цепной реакции и анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

Результаты. Установлена ассоциация аллеля Val полиморфного локуса rs1138272 гена *GSTP1* с тяжестью бронхиальной астмы и нарушением функции внешнего дыхания, что является прогностически неблагоприятным признаком в отношении течения заболевания. Не обнаружено достоверных различий между группой больных и контрольной группой при сравнении по частотам генотипов и аллелей.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о наличии ассоциации полиморфного локуса rs1138272 гена *GSTP1* с повышенным риском тяжелого течения бронхиальной астмы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, тяжесть заболевания, гены, полиморфизм

Для цитирования: Мухаммадиева Г. Ф., Каримов Д. О., Бакиров А. Б., Кутлина Т. Г., Валова Я. В., Кудояров Э. Р., Идиятуллина Э. Ф. Анализ ассоциации полиморфного локуса rs1138272 гена *GSTP1* с бронхиальной астмой и особенностями ее течения. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017;24(3):71-75. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-3-71-75

For citation: Mukhammadiyeva G. F., Karimov D. O., Bakirov A. B., Kutlina T. G., Valova Ya. V., Kudoyarov E. R. Analysis of the association of polymorphic locus rs1138272 of *GSTP1* gene with bronchial asthma and peculiarities of its course. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017;24(3):71-75. (In Russian). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-3-71-75

G. F. MUKHAMMADIYEVA¹, D. O. KARIMOV¹, A. B. BAKIROV¹, T. G. KUTLINA¹, YA. V. VALOVA^{1,2},
E. R. KUDOYAROV¹

ANALYSIS OF THE ASSOCIATION OF POLYMORPHIC LOCUS RS1138272 OF GSTP1 GENE WITH
BRONCHIAL ASTHMA AND PECULIARITIES OF ITS COURSE

¹ Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology,

Russia, 450106, Ufa, Stepana Kuvykina str., 94; tel.: 8 (347) 255-19-48; e-mail: ufnimt@mail.ru

² Department of genetics and fundamental medicine, Bashkir State University,
Russia, 450076, Ufa, Validy str., 32; tel.: 8 (347) 272-63-70; e-mail: Q.juk@yandex.ru

Aim. To study the association of polymorphic locus rs1138272 of *GSTP1* gene with the risk of bronchial asthma and peculiarities of its course.

Material and Methods. 136 DNA samples of patients with bronchial asthma of varying severity and 147 healthy persons DNA sample were used for genotyping by polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism.

Results. We found the association of allele Val of polymorphic locus rs1138272 of *GSTP1* gene with the severity of bronchial asthma and violation of external respiratory function, which is a prognostically unfavorable sign for the course of the disease. No significant skewing in the distribution of alleles and genotypes was seen between the patients and controls.

Conclusion. In this study we revealed the association of polymorphic locus rs1138272 of *GSTP1* gene with an increased risk of severe bronchial asthma.

Keywords: bronchial asthma, severity of disease, genes, polymorphism

Бронхиальная астма (БА) является одной из самых острых медико-социальных проблем. В последние годы помимо повсеместного роста в мире числа больных, страдающих БА, отмечается тенденция к увеличению количества пациентов с тяжелыми формами заболевания и развитию разнообразных осложнений [1, 2]. У 5-20% больных астмой диагностируется тяжелое течение заболевания [3, 4]. Во многих странах БА является частой причиной инвалидизации и смертности населения [5].

БА представляет собой хроническое воспалительное заболевание бронхолегочной системы многофакторной природы. В развитии БА и формировании ее клинического фенотипа большое значение имеет наследственная предрасположенность. По мнению зарубежных исследователей, вклад генетических факторов в развитие БА составляет от 36 до 94% [6].

В настоящее время активно ведется поиск аллельных вариантов генов, вовлеченных в развитие и течение бронхолегочных заболеваний, в том числе и БА [7, 8, 9, 10, 11]. Обнаружение значимых генетических маркеров предрасположенности к БА позволяет выявлять ранние стадии заболевания и эффективно планировать профилактические мероприятия.

Важную роль в течении бронхолегочных заболеваний играют ферменты глутатион-S-трансферазы, которые принимают участие в обезвреживании цитотоксических соединений, стимулирующих развитие воспалительного процесса [12, 13]. Синтез глутатион-S-трансфераз контролируется генами, активность которых широко представлена в клетках дыхательных путей. Одним из таких генов является *GSTP1*, расположенный в локусе 11q13. Ген *GSTP1* является одним из наиболее важных генов кандидатов БА, так как экспрессируется преимущественно в легочной ткани и, при этом, неоднократно показана ассоциация его с атопическими заболеваниями и признаками [14]. Для гена *GSTP1* описан функциональный полиморфизм в 6 экзоне (rs1138272), связанный с заменой аланина на валин в 114 положении фермента (Ala114Val). Замена Ala114Val в аминокислотной последовательности *GSTP1* приводит к изменению его ферментативной активности [15]. Данные свидетельствуют о снижении экспрессии гена *GSTP1* у носителей минорного аллеля [16].

Можно предположить, что полиморфный локус rs1138272 гена *GSTP1* может внести определенный вклад в формирование предрасположенности к БА. Однако данный вопрос в литературе освещен недостаточно. В связи с этим **целью настоящего исследования** стало изучение ассоциации полиморфного локуса rs1138272 гена *GSTP1* с риском развития БА и особенностями ее течения.

Материал и методы

Работа основана на результатах обследования неродственных индивидуумов, больных БА, про-

живающих на территории Республики Башкортостан. Под наблюдением находилось 136 человек. По степени тяжести больные БА были разделены на три группы – легкого течения (29 пациентов), средней тяжести (74 пациента) и тяжелого течения (33 человека). Пациенты также разделялись на две группы в соответствии с отсутствием или наличием нарушений функции внешнего дыхания: 1 группа – с нарушением функции внешнего дыхания (ФВД) I-III степени (102 человека), 2 группа – без нарушения ФВД (34 пациента).

В качестве контроля в работе использовалась выборка практически здоровых лиц, представленная жителями Республики Башкортостан (147 человек). Критерием для включения в контрольную группу являлось отсутствие аллергических заболеваний и патологии органов дыхания. Группы здоровых и больных БА были сопоставимы по полу и возрасту

Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из периферической крови больных стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Исследование полиморфного локуса rs1138272 гена *GSTP1* проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции и анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов, с использованием праймеров и эндонуклеаз рестрикции, описанных ранее [17]. Продукты реакции анализировали методом электрофореза в 3%-ном агарозном геле с добавлением бромистого этидия.

Математическую обработку результатов исследования проводили с использованием прикладного рабочего пакета статистического анализа «Statistica v.6.0». Для сравнения частот аллелей между различными группами использовали критерий χ^2 . Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для анализа ассоциации аллелей и генотипов с заболеванием рассчитывали отношения шансов (OR) с 95%-ными доверительными интервалами (95%CI).

Результаты и обсуждение

Проведенный сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs1138272 гена *GSTP1* между выборкой больных БА и контрольной группой здоровых индивидов не выявил статистически значимых результатов ($p > 0,05$) (табл. 1). У больных БА и здоровых лиц преобладал гомозиготный генотип Ala/Ala – 81,62% и 83,67% соответственно ($\chi^2 = 0,09$; $p = 0,765$). Ни один из представителей контрольной группы не был носителем генотипа Val/Val, тогда как частота данного генотипа в группе больных составила 0,74%.

В результате сравнения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs1138272 гена *GSTP1* в группах, разделенных по степени тяжести БА, достоверные различия были выявлены между больными с тяжелой и легкой формой

Таблица 1

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного локуса rs1138272 гена GSTP1 у больных БА и в контрольной группе

Генотип, аллель	Больные БА		Здоровые (контроль)		χ^2	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Ala/Ala	111	81,62	123	83,67	0,09	0,765
Ala/Val	24	17,65	24	16,33	0,02	0,892
Val/Val	1	0,74	0	0	0	0,970
Ala	246	90,44	270	91,84	0,19	0,663
Val	26	9,56	24	8,16	0,19	0,663

Таблица 2

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного локуса rs1138272 гена GSTP1 среди больных БА разной степени тяжести

Генотип, аллель	Тяжелое течение		Средней тяжести		Легкое течение		p	p*
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Ala/Ala	23	69,70	60	81,08	28	96,55	0,293	0,016
Ala/Val	9	27,27	14	18,92	1	3,45	0,474	0,028
Val/Val	1	3,03	0	0	0	0	0,677	0,949
Ala	55	83,33	134	90,54	57	98,28	0,199	0,013
Val	11	16,67	14	9,46	1	1,72	0,199	0,013

Примечание: p – уровень значимости, полученный при сравнении частот аллелей или генотипов между группой больных с тяжелым течением БА и группой больных со средней тяжестью; p* – уровень значимости, полученный при сравнении групп больных с тяжелым течением БА и легким течением.

Таблица 3

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного локуса rs1138272 гена GSTP1 среди больных в зависимости от наличия или отсутствия нарушений функции внешнего дыхания

Генотип, аллель	Нарушения ФВД I-III степени		Без нарушения ФВД		χ^2	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Ala/Ala	80	78,43	33	97,06	5,04	0,025
Ala/Val	21	20,59	1	2,94	4,63	0,032
Val/Val	1	0,98	0	0	0,34	0,562
Ala	181	88,73	67	98,53	4,94	0,027
Val	23	11,27	1	1,47	4,94	0,027

заболевания (табл. 2). В группе больных БА с тяжелым течением БА отмечалась повышенная частота аллеля Val – 16,67% в сравнении с 1,72% в группе с легкой степенью тяжести ($\chi^2=6,27$; $p=0,013$; OR=11,40; 95% CI 1,42-91,29). Изучаемый генотип Ala/Val был выявлен у 27,27% пациентов с тяжелым течением БА против 3,45% больных с легким течением заболевания ($\chi^2=4,84$; $p=0,028$; OR=10,50; 95% CI 1,24-88,96).

При сравнении полученных результатов исследования больных с нарушением ФВД и отсутствием нарушений выявлены достоверные различия

по частотам распределения генотипов полиморфного локуса rs1138272 гена GSTP1 (табл. 3). Так, в группе с наличием нарушений ФВД, на долю гетерозиготного генотипа Ala/Val приходилось 20,59%, тогда как в группе без нарушений – 2,94% ($\chi^2=4,63$; $p=0,032$; OR=8,56; 95% CI 1,10-66,23). Аллель Val встречался в 11,27% у пациентов с нарушением ФВД, против 1,47% группы сравнения ($\chi^2=4,935$; $p=0,027$; OR=8,514; 95% CI 1,128-64,292).

Сведения о роли полиморфного локуса rs1138272 гена GSTP1 в патогенетических механизмах развития БА немногочисленны и неодно-

значны. Однако по данным MacIntyre E.A. с соавторами, в исследовании детей с БА присутствие аллеля Val полиморфного локуса rs1138272 гена *GSTP1* оказалось ассоциировано с развитием БА [1]. При этом в других исследованиях не было выявлено взаимосвязи полиморфного локуса rs1138272 гена *GSTP1* с развитием БА [19] и тяжелого течения БА у детей [20]. Полученные нами результаты показали, что аллель Val ассоциирован с повышенным риском тяжелого течения БА и нарушением ФВД. Следует отметить, что, в отличие от нашей работы, указанные выше исследования включали пациентов детского возраста. Вопрос о функциональной значимости полиморфного локуса rs1138272 гена *GSTP1* остается дискуссионным. Объяснение механизмов влияния данного полиморфизма на развитие БА и особенности ее течения требует проведения дальнейших исследований в более широких выборках пациентов.

Заключение

Полученные данные позволяют предположить, что полиморфный локус rs1138272 гена *GSTP1* может вносить определенный вклад в развитие вариантов течения БА. Выявление наличия аллеля Val данного локуса может быть использовано для прогнозирования вариантов течения БА на ранних стадиях заболевания, что позволит при необходимости выполнить профилактические мероприятия для предотвращения развития различных осложнений или снизить тяжесть их протекания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федосеев Г. Б. Многоликая бронхиальная астма, диагностика, лечение и профилактика / Г.Б. Федосеев, В.И. Трофимов, М.А. Петрова. – СПб.: Норммедиздат, 2011. – 344 с.
2. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / T. Vos, A.D. Flaxman, M. Naghavi et al. // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380, № 9859. – P. 2163–2196.
3. Nunes C. Asthma costs and social impact / C. Nunes, A.M. Pereira, M. Morais-Almeida // *Asthma Res Pract*. – 2017. – Vol. 3, № 1.
4. O'Toole J. Epidemiology and Pulmonary Physiology of Severe Asthma / J. O'Toole, L. Mikulic, D.A. Kaminsky // *Immunol Allergy Clin North Am*. – 2016. – Vol. 36, № 3. – P. 425–438.
5. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / R. Lozano, M. Naghavi, K. Foreman et al. // *Lancet*. – 2013. – Vol. 380, № 9859. – P. 2095–2128.
6. Anderson G. P. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease // *Lancet*. – 2008. – Vol. 372, № 9643. – P. 1107–1119.
7. Новикова Н. Е. Роль полиморфизма гена второй фазы детоксикации NAT2 в формировании хронической обструктивной болезни легких и особенностях её течения / Н.Е. Новикова, И.А. Кудряшева // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2012. – № 4. – С. 178–180.
8. Роль полиморфизма C-262T гена каталазы: связь с

ХОБЛ и особенностями её течения / Г.Т. Гусейнов, О.С. Полунина, Т.А. Уклиястая, А.Х. Ахминеева // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2013. – № 5 (140). – С. 78–80.

9. An Interleukin 13 Polymorphism Is Associated with Symptom Severity in Adult Subjects with Ever Asthma / S. Accordini, L. Calciano, C. Bombieri et al. // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, № 3. – P. e0151292.
10. Arginase 1 and arginase 2 variations associate with asthma, asthma severity and beta2 agonist and steroid response / J.M. Vonk, D.S. Postma, H. Maarsingh et al. // *Pharmacogenet Genomics*. – 2010. – Vol. 20, № 3. – P. 179–186.
11. Polymorphisms in toll-like receptor 4 gene are associated with asthma severity but not susceptibility in a Chinese Han population / Q. Zhang, F.H. Qian, L.F.Zhou et al. // *J Investig Allergol Clin Immunol*. – 2011. – Vol. 21, № 5. – P. 370–377.
12. Генетика атопии: современное состояние / М.Б. Фрейдин, Е.Ю. Брагина, Л.М. Огородова, В.П. Пузырев // *Вавиловский журнал генетики и селекции*. – 2006. – № 3. – С. 492–503.
13. Hayes J. Potential contribution of the glutathione S-transferase supergene family to resistance to oxidative stress / J. Hayes, R. Strange // *Free Radical Research*. – 1995. – Vol. 22, № 3. – P. 193–207.
14. Некоторые молекулярно-генетические аспекты этиопатогенеза атопической бронхиальной астмы / В.С. Баранов, Т.Э. Иващенко, О.В. Лаврова, Федосеев Г.Б. // *Медицинская генетика*. – 2008. – №10. – С. 3–13.
15. Human glutathione-S-transferase polymorphisms: relationship to lung tissue enzyme activity and population frequency distribution / M.A. Watson, R.K. Stewart, G.B. Smith et al. // *Carcinogenesis*. – 1998. – Vol. 19, № 2. – P. 275–280.
16. Glutathione S-transferase P1: gene sequence variation and functional genomic studies / A.M. Moyer, O.E. Salavaggiione, T.Y. Wu et al. // *Cancer Res*. – 2008. – Vol. 68, № 12. – P. 4791–4801.
17. Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease / T. Ishii, T. Matsuse, S. Teramoto et al. // *Thorax*. – 1999. – Vol. 54, № 8. – P. 693–696.
18. GSTP1 and TNF Gene variants and associations between air pollution and incident childhood asthma: the traffic, asthma and genetics (TAG) study / E.A. MacIntyre, M. Brauer, E. Melén et al. // *Environ Health Perspect*. – 2014. – Vol. 122, № 4. – P. 418–424.
19. Association study of Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) with asthma and bronchial hyper-responsiveness in two German pediatric populations / R. Nickel, A. Haider, C. Sengler et al. // *Pediatr Allergy Immunol*. – 2005. – Vol. 16, № 6. – P. 539–541.
20. The role of GSTP1 polymorphisms and tobacco smoke exposure in children with acute asthma / E.N. Schultz, S.G. Devadason, S.K. Khoo et al. // *J Asthma*. – 2010. – Vol. 47, № 9. – P. 1049–1056.

REFERENCES

1. Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Petrova M.A. Mnogolikaya bronkhial'naya astma, diagnostika, lechenie i profilaktika [Many-faced bronchial asthma, diagnostics, treatment and prevention]. St. Petersburg, Nordmedizdat, 2011, 344 p.
2. Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M. et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012, V. 380, I. 9859, pp. 2163–2196. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2.

3. Nunes C., Pereira A.M., Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. *Asthma Res Pract*, 2017, V. 3, I. 1. DOI: 10.1186/s40733-016-0029-3.
4. O'Toole J., Mikulic L., Kaminsky D.A. Epidemiology and Pulmonary Physiology of Severe Asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2016, V. 36, I. 3, pp. 425-438. DOI: 10.1016/j.iac.2016.03.001.
5. Lozano R., Naghavi M., Foreman K., Lim S., Shibuya K., Aboyans V. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2013, V. 380, I. 9859, pp. 2095-2128. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
6. Anderson G.P. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet*, 2008, V. 372, I. 9643, pp. 1107-1119. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61452-X.
7. Novikova N.E., Kudryashova I.A. The role of gene polymorphism of the second phase of detoxification NAT2 information of chronic obstructive lung disease and special features of its clinical course. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik [Kuban scientific medical Bulletin]*, 2013, no. 4, pp. 178-180. (in Russian).
8. Guseinov G.T., Polunina O.S., Uklistaya T.A., Akhmineeva A.H. The role of polymorphism of catalase gene 262T: connection with copd and its course peculiarities. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik [Kuban scientific medical Bulletin]*, 2013, no. 5 (140), pp. 78-80. (in Russian).
9. Accordini S., Calciano L., Bombieri C., Malerba G., Belpinati F., Lo Presti A.R., Baldan A., Ferrari M., Perbellini L., de Marco R. An Interleukin 13 Polymorphism Is Associated with Symptom Severity in Adult Subjects with Ever Asthma. *PLoS One*, 2016, V. 11, I. 3, pp. e0151292. DOI: 10.1371/journal.pone.0151292.
10. Vonk J.M., Postma D.S., Maarsingh H., Bruinenberg M., Koppelman G.H., Meurs H. Arginase 1 and arginase 2 variations associate with asthma, asthma severity and beta2 agonist and steroid response. *Pharmacogenet Genomics*, 2010, V. 20, I. 3, pp. 179-186. DOI: 10.1097/FPC.0b013e328336c7fd.
11. Zhang Q., Qian F.H., Zhou L.F., Wei G.Z., Jin G.F., Bai J.L., Yin K.S. Polymorphisms in toll-like receptor 4 gene are associated with asthma severity but not susceptibility in a Chinese Han population. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2011, V. 21, I. 5, pp. 370-377.
12. Freidin M.B., Bragina E.Yu., Ogorodova L.M., Puzyrev V.P. Genetics of atopy: current stat. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii [Vavilov Journal of Genetics and Breeding]*, 2006, no. 3, pp. 492-503. (in Russian).
13. Hayes J., Strange R. Potential contribution of the glutathione S-transferase supergene family to resistance to oxidative stress. *Free Radical Research*, 1995, V. 22, I. 3, pp. 193-207.
14. Baranov V.S., Ivashenko T.E., Lavrova O.V., Fedoseev G.B. Some genetic aspects of atopic bronchial asthma development. *Meditsinskaya genetika [Medical Genetics]*, 2008, no. 10, pp. 3-13. (in Russian).
15. Watson M.A., Stewart R.K., Smith G.B., Massey T.E., Bell D.A. Human glutathione-S-transferase polymorphisms: relationship to lung tissue enzyme activity and population frequency distribution. *Carcinogenesis*, 1998, V. 19, I. 2, pp. 275-280.
16. Moyer A.M., Salavaggione O.E., Wu T.Y., Moon I., Eckloff B.W., Hildebrandt M.A., Schaid D.J., Wieben E.D., Weinshilboum R.M. Glutathione S-transferase P1: gene sequence variation and functional genomic studies. *Cancer Res*, 2008, V. 68, I. 12, pp. 4791-4801. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6724.
17. Ishii T., Matsuse T., Teramoto S., Matsui H., Miyao M., Hosoi T., Takahashi H., Fukuchi Y., Ouchi Y. Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 1999, V. 54, I. 8, pp. 693-696.
18. MacIntyre E.A., Brauer M., Melén E., Bauer C.P., Bauer M., Berdel D., Bergström A., Brunekreef B., Chan-Yeung M., Klümper C., Fuertes E., Gehring U., Gref A., Heinrich J., Herbarth O., Kerkhof M., Koppelman G.H., Kozyrskiy A.L., Pershagen G., Postma D.S., Thiering E., Tiesler C.M., Carlsten C.; TAG Study Group. GSTP1 and TNF Gene variants and associations between air pollution and incident childhood asthma: the traffic, asthma and genetics (TAG) study. *Environ Health Perspect*, 2014, V. 122, I. 4, pp. 418-424. DOI: 10.1289/ehp.1307459.
19. Nickel R., Haider A., Sengler C., Lau S., Niggemann B., Deichmann K.A., Wahn U., Heinzmann A.; MAS-Study Group. Association study of Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) with asthma and bronchial hyper-responsiveness in two German pediatric populations. *Pediatr Allergy Immunol*, 2005, V. 16, I. 6, pp. 539-541. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2005.00307.x.
20. Schultz E.N., Devadason S.G., Khoo S.K., Zhang G., Bizzintino J.A., Martin A.C., Goldblatt J., Laing I.A., Le Souëf P.N., Hayden C.M. The role of GSTP1 polymorphisms and tobacco smoke exposure in children with acute asthma. *J Asthma*, 2010, V. 47, I. 9, pp. 1049-1056. DOI: 10.1080/02770903.2010.508856.

Поступила / Received 03.05.2017

Принята в печать / Accepted 01.06.2017

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: Мухаммадиева Гузель Фанисовна; тел.: 8 (347) 255-19-48; e-mail: ufniimt@mail.ru; Россия, 450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, д. 94. ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека».

Corresponding author: *Mukhammadiyeva Guzel Fanisovna*; tel.: 8 (347) 255-19-48; e-mail: ufniimt@mail.ru; Russia, 450106, Ufa, *Stepana Kuvykina str., 94. Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology.*

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

Acknowledgements: A study done with the financial support of the RSSF and Republic Bashkortostan within the scientific project No. 16-16-02008.