

М.С. Абдуллаева¹, А.М. Касымбекова¹, Л.П. Лебедева¹,
К. Ергали¹, Л.З. Мусралина¹, А.А. Гаршин¹,
Л.Б. Джансугурова¹, Д.Н. Артыгалиева², Н.К. Алтынова^{1*}

¹Институт генетики и физиологии, Алматы, Казахстан

²Аллерго Клиник, Алматы, Казахстан

*e-mail: naz10.79@mail.ru

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ И КОНЦЕНТРАЦИЙ $PM_{2.5}$, CO И SO_2 НА РИСК РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ЖИТЕЛЕЙ ГОРОДА АЛМАТЫ

Около 91% населения планеты проживает в регионах с уровнем загрязнения воздуха, превышающим нормы Всемирной организации здравоохранения. Воздействие загрязнённого воздуха признано значимым фактором риска бронхиальной астмы. В Казахстане уровень заболеваемости БА продолжает расти, и ухудшение экологической обстановки вносит значительный вклад в эту тенденцию. Исследования на близнецах показали, что наследуемость БА достигает 70%. Наряду с этим важную роль играют и внешние факторы, включая качество воздуха. Однонуклеотидные полиморфизмы (SNPs), выявляемые методом GWAS, помогают установить генетическую предрасположенность к БА и оценить влияние факторов окружающей среды, таких как загрязнители воздуха как $PM_{2.5}$, CO и SO_2 .

Целью настоящего исследования является анализ однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с бронхиальной астмой, и их взаимодействия с загрязнителями атмосферного воздуха у жителей города Алматы. В исследование включены пациенты с БА и здоровые добровольцы; проведено микрочиповое генотипирование и сбор данных о загрязнении воздуха в течение семи месяцев. Наиболее выраженные защитные ассоциации были выявлены для rs3117098 (*TSBP-AS1*, ОШ=0.39, $p=0.000$), тогда как rs2844510 (*LINC01149*, ОШ=2.00, $p=0.047$) и два полиморфизма в *HLA-DRA/TSBP1-AS1* (rs9268516, rs3763309) ассоциировались с повышенным риском, причём воздействие CO значительно усилило генетический эффект для rs3763309 (ОШ=2.96, $p=0.002$) и rs9268516 (ОШ=2.10, $p=0.004$), тогда как взаимодействия с $PM_{2.5}$ и SO_2 оказались статистически значимыми, но слабыми.

Это первое исследование, направленное на выявление ассоциации между генетическими вариациями, связанными с БА и концентрацией загрязнителей воздуха в Алматы с акцентом на казахское население. Полученные данные позволят углубить понимание механизмов развития БА и способствовать развитию персонализированных подходов к диагностике и профилактике.

Ключевые слова: бронхиальная астма, загрязнение среды, однонуклеотидный полиморфизм, генотипирование.

M.S. Abdullayeva¹, A.M. Kassymbekova¹, L.P. Lebedeva¹,
K. Yergali¹, L.Z. Musralina¹, A.A. Garshin¹, L.B. Djansugurova¹,
D.N. Artygaliyeva², N.K. Altynova^{1*}

¹ Institute of Genetics and Physiology, Almaty, Kazakhstan

² Allergo Clinic, Almaty, Kazakhstan

*e-mail: naz10.79@mail.ru

Analysis of the impact of genetic polymorphisms and concentrations of $PM_{2.5}$, CO, and SO_2 on the risk of developing bronchial asthma among residents of Almaty city

Approximately 91% of the world's population lives in regions where air pollution levels exceed the limits set by the World Health Organization. Exposure to polluted air is recognized as a significant risk factor for bronchial asthma (BA). In Kazakhstan, the prevalence of BA continues to increase, and worsening environmental conditions make a substantial contribution to this trend. Twin studies have shown that the heritability of BA reaches up to 70%. At the same time, external factors including air quality also play an important role. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) identified through genome-wide association

studies (GWAS) help determine genetic predisposition to BA and assess the influence of environmental factors such as air pollutants $PM_{2.5}$, CO, and SO_2 .

The aim of this study is to analyze SNPs associated with bronchial asthma and their interaction with atmospheric air pollutants among residents of Almaty. The study included patients diagnosed with BA and healthy volunteers; microarray genotyping was performed, and air pollution data were collected over a seven-month period. The most pronounced protective association was identified for rs3117098 (*TSBP-AS1*, OR=0.39, $p=0.000$), whereas rs2844510 (*LINC01149*, OR=2.00, $p=0.047$) and two polymorphisms in the *HLA-DRA/TSBP1-AS1* region (rs9268516, rs3763309) were associated with increased risk. Notably, CO exposure significantly enhanced the genetic effect of rs3763309 (OR=2.96, $p=0.002$) and rs9268516 (OR=2.10, $p=0.004$), while the interactions with $PM_{2.5}$ and SO_2 were statistically significant but weak.

This is the first study aimed at identifying the association between asthma-related genetic variations and air pollutant concentrations in Almaty, with a focus on the Kazakh population. The findings will contribute to a deeper understanding of the mechanisms underlying BA development and support the advancement of personalized approaches to diagnosis and prevention.

Keywords: bronchial asthma; environmental pollution; single nucleotide polymorphism; genotyping.

М.С. Абдуллаева¹, А.М. Касымбекова¹, Л.П. Лебедева¹,
К. Ергали¹, Л.З. Мусралина¹, А.А. Гаршин¹, Л.Б. Джансугурова¹,
Д.Н. Артыгалиева², Н.К. Алтынова^{1*}

¹Генетика және Физиология институты, Алматы, Қазақстан

²Аллерго Клиник, Алматы, Қазақстан

*e-mail: naz10.79@mail.ru

Алматы қаласы тұрғындарында бронхиялық астманың даму қаупіне адамның генетикалық полиморфизмдері мен $PM_{2.5}$, CO және SO_2 концентрацияларының әсерін талдау

Әлемнің шамамен 91% халқы Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДҰ) нормаларынан асып түсетін ауа сапасы төмен аймақтарда тұрады. Ластанған ауаның әсері бронх демікпесі (БД) дамуындағы маңызды қауіп факторы ретінде танылған. Қазақстанда БД-мен сырқаттану деңгейі өсіп келеді, және экологиялық жағдайдың нашарлауы бұл үрдіске елеулі үлес қосуда. Егіздерге жүргізілген зерттеулер БД-ның тұқымқуалаушылық деңгейі 70%-ға жететінін көрсетті. Сонымен қатар сыртқы факторлар, соның ішінде ауа сапасы, маңызды рөл атқарады. GWAS әдісі арқылы анықталатын бірнуклеотидті полиморфизмдер (SNPs) БД-ға генетикалық бейімділікті анықтауға және қоршаған орта факторларының, әсіресе $PM_{2.5}$, CO және SO_2 сияқты ластағыштардың әсерін бағалауға мүмкіндік береді.

Осы зерттеудің мақсаты – Алматы қаласының тұрғындарында бронхиялық астмаға байланысты бірнуклеотидті полиморфизмдер мен атмосфералық ауа ластағыштарының арасындағы өзара байланысты талдау. Зерттеуге БД диагнозы қойылған науқастар мен дені сау еріктілер қатысты; микрочиптік генотиптеу жүргізілді және жеті ай бойы ауа сапасы туралы деректер жиналды. Ең айқын қорғаныс ассоциациясы rs3117098 (*TSBP-AS1*, ОШ=0.39, $p=0.000$) үшін анықталды, ал rs2844510 (*LINC01149*, ОШ=2.00, $p=0.047$) және *HLA-DRA/TSBP1-AS1* аймағындағы екі полиморфизм (rs9268516, rs3763309) жоғары қауіппен байланысты болды. CO газы rs3763309 (ОШ=2.96, $p=0.002$) және rs9268516 (ОШ=2.10, $p=0.004$) үшін генетикалық әсерді айтарлықтай күшейтті, ал $PM_{2.5}$ және SO_2 -пен өзара әрекеттестік статистикалық жағынан маңызды болғанымен, әсері әлсіз болды.

Бұл зерттеу Алматы қаласындағы ауа ластағыштарының концентрациясы мен БД-мен байланысты генетикалық вариациялар арасындағы байланысты, әсіресе қазақ этносы арасында, алғаш рет зерттеуге бағытталған. Алынған мәліметтер БД дамуының механизмдерін тереңірек түсінуге және диагностика мен профилактиканың дербестендірілген тәсілдерін дамытуға септігін тигізеді.

Түйін сөздер: бронх демікпесі, қоршаған ортаның ластануы, бір нуклеотидті полиморфизм, генотиптеу.

Введение

Астма считается сложным заболеванием из-за её полигенного характера. Кроме того, существенную роль в её развитии играют факторы

окружающей среды. Это по-настоящему мультифакторное заболевание, поскольку множество экологических факторов и генетических предрасположенностей могут взаимодействовать друг с другом [Thomsen, 2015:1]. Факторы, про-

воцирующие астму, включают табачный дым, ожирение, физическую нагрузку, хронический синусит, аллергии, лекарственные препараты (в том числе бета-блокаторы и аспирин), эмоциональные факторы, стресс, химические испарения, растения, насекомые, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь и вирусные респираторные инфекции [McCarty, 2014:112]. В особенности у детей до 5 лет причинами хрипа становятся табачный дым, выхлопные газы и продукты сгорания, шерсть и частицы кожи животных, пыльца растений, споры плесени, а также другие виды загрязнителей воздуха [Dai, 2022:1].

Согласно данным В 2020-2021 годах уровень заболеваемости бронхиальной астмой составил от 67,5 до 94,0 случаев на 100 000 населения среди мальчиков и от 38,2 до 55,0 среди девочек, при этом показатели у мальчиков были стабильно выше примерно на 60-80 % по сравнению с девочками. [Syssoyev, 2025:3]. Превышение годовой концентрации $PM_{2.5}$ в 21 городе Казахстана в период с 2015 по 2017 год привело к 8134 случаям преждевременной смерти среди взрослых, одной из причин которых стали заболевания нижних дыхательных путей [Kerimray 2020:1150]. За последние два года систематическая статистика по численности больных бронхиальной астмой в Казахстане и, в частности, в городе Алматы не представлена в опубликованных научных источниках.

Географическое расположение и горный рельеф Алматы способствуют формированию температурной инверсии, при которой затрудняется вынос загрязняющих веществ и взвешенных частиц в верхние слои атмосферы. Основными источниками загрязнения воздуха в Алматы являются угольные теплоэлектроцентрали (ТЭЦ-2 и ТЭЦ-3), сжигающие миллионы тонн низкокачественного угля без современных фильтрующих систем, а также интенсивный автомобильный транспорт, включающий более полумиллиона зарегистрированных машин и поток транспорта из пригородов [Temirbekov, 2023:6770]. Основные источники загрязнения атмосферы в городе: транспорт, энергоснабжающие предприятия и частный сектор. Определить какой из этих источников вносит наибольший вклад в загрязнение атмосферы, затруднительно из-за отсутствия государственного учёта выбросов от транспортных средств.

В Алматы нередко фиксируются дни, когда суточная концентрация $PM_{2.5}$ достигает 100-200 $мкг/м^3$, однако город ни разу не входил в десятку

самых загрязнённых в мире, вероятно, из-за недостатка данных мониторинга. Кроме того, географическое распределение смога неравномерно, северо-восточная часть города имеет более загрязнённый воздух по сравнению с другими районами, в частности, Жетысуским и Турксибским районами, восточной частью Алатауского района и северной частью Ауэзовского района [Kerimray, 2020a: 1350].

Эпидемиологические исследования показали, что повышенные концентрации $PM_{2.5}$ коррелируют с увеличением заболеваемости и госпитализаций в связи с приступами астмы [Liu, 2018:1030]. Среди загрязнителей воздуха наиболее вредное воздействие на здоровье человека оказывают взвешенные частицы или твердые частицы (ТЧ): частицы диаметром $\leq 2,5$ $мкм$ ($PM_{2.5}$), а также газы, такие как озон (O_3), диоксид серы (SO_2) и монооксид углерода (CO). Примерно 40-70% всех взвешенных частиц составляют частицы диаметром менее 10 $мкм$. Основными органами-мишенями для накопления ТЧ являются легкие, печень, почки, сердце и мозг [Aalapati, 2014:787]. Кроме того, $PM_{2.5}$ и более крупные частицы (PM_{10}) проникают в дыхательные пути, вызывая воспалительные и иммунологические реакции.

Как известно, воздействие загрязнённого атмосферного воздуха способствует увеличению заболеваемости и смертности [Cohen, 2017:1908]. Обнаружена выраженная положительная корреляция ($p \leq 0.05$) между распространённостью астмы, бронхита и хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) и концентрацией твёрдых частиц в воздухе Алматы [Liu, 2019:92]. Согласно исследованию CORE, астма диагностирована у 25.5% жителей города (255 из 1000 опрошенных). Установлены статистически значимые ассоциации между респираторными симптомами и экологическими факторами риска по всему Казахстану. Например, хрипы были значительно связаны с курением (ОШ=2.08, 95% ДИ: 1.54–2.81; $p < 0.001$), а астма с профессиональным воздействием пыли (ОШ=1.68, 95% ДИ: 1.18–2.39; $p = 0.004$) [Nugmanova, 2018:5].

Совокупность данных подтверждает необходимость комплексных мероприятий по улучшению качества воздуха, развитию экологического мониторинга и повышению доступности диагностики и лечения астмы. Кроме того, требуется индивидуализированный подход к оценке экспозиции, особенно у детей, как наиболее уязвимой группы населения.

Материалы и методы исследования

Материал для исследования, объекты исследования

Материалом исследования явились образцы цельной крови, собранные у 190 добровольцев (95 пациентов с БА и 95 здоровые люди). Объём каждой пробы составлял 200–300 мкл. Все участники предоставили письменное информированное согласие. Пробы были кодированы и сохранены при температуре -20°C до начала анализа.

Отбор участников для группы случай проводился на основании следующих критериев.

Критерии включения: лица с подтверждённым медицинским диагнозом бронхиальной астмы, участники с подтверждённым казахским происхождением как по материнской, так и по отцовской линии, участники, добровольно предоставившие подписанное информированное согласие и заполнившие анкету. Критерии исключения: участники, которые, по мнению исследователя, не обладают психическим или юридическим статусом, достаточным для предоставления информированного согласия, беременные женщины, участники с тяжёлыми формами сердечно-сосудистых, онкологических, системных и аутоиммунных заболеваний.

Выделение ДНК

ДНК выделяли из замороженных (-20°C) образцов периферической крови, содержащих в качестве антикоагуляционного агента ЭДТА с использованием набора реагентов ReliaPrep™ Blood gDNA Miniprep System (Promega, США), основанный на последовательных стадиях лизиса, связывания, промывки и элюирования. Образцы ДНК хранили при -20°C .

Качество выделенного материала оценивалось по концентрации и чистоте с использованием спектрофотометра NanoDrop; для последующего генотипирования отбирались образцы с концентрацией менее 50 нг/мкл.

Генотипирование SNP

Генотипирование проводилось с использованием Infinium HTS Assay и микрочипа Global Screening Array-24 Kit (Illumina, США), позволяющего анализировать до 654027 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) на один образец. Экстрагированная ДНК подвергалась денатурации и амплификации при 37°C в течение ночи. Далее проводилась ферментативная фрагментация ДНК для получения оптимальной длины фрагментов. После этого осуществлялось осаждение

при помощи пропанола-2 с последующим ресуспендированием осадка в буфере RA1. Фрагментированная ДНК наносилась на микрочипы (BeadChips), размещённые в гибридизационной камере, где происходила гибридизация с комплементарными олигонуклеотидами. После гибридизации выполнялся ферментный синтез удлинённых цепей, на которые наносился флуоресцентный краситель, специфически связывающийся с продуктами удлинения. Завершающим этапом было сканирование микрочипов на платформе iScan (Illumina), результаты которого сохранялись в формате .idat и обрабатывались в программе GenomeStudio v.2.

Визуализация данных и биоинформатический анализ

Обработанные данные переносились в Microsoft Excel, затем использовались пакеты статистической визуализации в языке программирования R для графического представления. Обработка сырых данных: первичная фильтрация SNP проводилась в GenomeStudio. Были отфильтрованы образцы с call rate $<98\%$. Для дальнейшей обработки и расчёта генотипов применялся программный пакет PLINK. Для аннотирования и интерпретации генетических вариантов, полученных с помощью iScan использовался каталог данных Genome-Wide Association Studies (GWAS catalog – <https://www.ebi.ac.uk/gwas/>), база данных однонуклеотидных полиморфизмов (dbSNP, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>), ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>) и 1000 Genomes database (1000G – <https://www.internationalgenome.org/1000-genomes-browsers>).

Сбор данных о загрязнении атмосферного воздуха

С целью изучения возможных взаимодействий между генетическими и экологическими факторами производился мониторинг почасовых ежедневных концентраций трёх загрязнителей воздуха: взвешенных частиц ($\text{PM}_{2.5}$), оксида углерода (CO) и диоксида серы (SO_2). Данные были получены с сайта AQI (<https://www.aqi.in>) с 18 автоматизированных станций наблюдения в городе Алматы. Для каждого участника были добавлены значения по месту жительства, с расчётом среднемесячных концентраций за 7-месячный период. В исследование были включены следующие станции мониторинга: Айнабулак 3, Аль-Фараби, Марков, Дуал 1, Дулат, Ерменсай, Есенова, Карасу 2, КазГУ, КазГУ 2, Муканова, Саина, Сейфуллина-Абай, Тулебаев-Курманга-

зы, ул. Тулебаева, ул. Тулебаева, Туруспекова, Жамакеев, Жана Кайрат.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программного пакета PLINK v1.9. Предварительно выполнялся контроль качества (quality control), включающий фильтрацию SNP по частоте минорного аллеля (MAF < 0.01), уровню отсутствующих данных по индивидуумам и маркерам (call rate < 95 %), а также проверку на соответствие закону Харди – Вайнберга в контрольной группе ($p < 1 \times 10^{-6}$). Анализ частот генотипов и аллелей осуществлялся с применением χ^2 -критерия Пирсона. Статистическая значимость ассоциаций определялась при уровне $p < 0.05$. Относительный риск развития астмы оценивался путём расчёта отношения шансов (odds ratio, OR) с 95 % доверительным интервалом. Для оценки влияния полиморфизмов на риск развития астмы была проведена пошаговая логистическая регрессия. На первом этапе анализировалась ассоциация каждого полиморфизма с заболеванием без учёта внешних факторов. На втором этапе использовались данные о среднем уровне загрязнения воздуха (PM_{2.5}, CO и SO₂) в течение 7 месяцев, индивидуально присвоенные каждому участнику исследования на

основе места жительства и близости к станциям мониторинга.

Результаты и их обсуждение

Характеристики участников исследования в группах случай-контроль

В исследование было включено всего 190 человек: 95 пациентов с астмой (группа случаев) и 95 здоровых (контрольная группа). В таблице 1 представлены характеристики каждой группы и пригодность для анализа. Распределение по полу было схожим между группами ($p = 0.31$): 48.4% женщин в группе с астмой и 55.8% в контрольной. Средний возраст составлял 25.6 ± 17.3 лет у пациентов и 28.1 ± 14.3 лет у здоровых людей ($p = 0.28$), различие не является статистически значимым.

Статус курения также не отличался между группами ($p = 0.975$). Большинство участников обеих групп никогда не курили: 81.7% в группе случаев и 85.8% в контрольной. Активные курильщики составили 10.7% среди пациентов и 9.8% среди контролей. Однако наличие аллергии показало статистически значимое различие ($p < 0.00001$): 91 пациент с астмой (95.8%) сообщал о наличии аллергии, тогда как только 6 человек (6.3%) из контрольной группы отметили то же самое. Это подчёркивает сильную связь между астмой и аллергией в данной выборке.

Таблица 1 – Исходные характеристики лиц, входящих в группу случай-контроль

Характеристики	Общее (N=190)	Основная группа (N=95)	Контрольная группа (N=95)	p
Пол, N (%)				0.31
Женщина	99 (52.1)	46 (48.4)	53 (55.8)	
Мужчина	91 (47.9)	49 (51.6)	42 (44.2)	
Возраст, среднее \pm Станд.откл.	26.8 ± 15.9	25.6 ± 17.3	28.1 ± 14.3	0.28
Курение, N (%)				0.975
Активный курящий		11 (10.7)	12 (9.8)	
Бывший курящий		3 (2.1)	3 (4.3)	
Некурящий		81 (81.7)	80 (85.8)	
Аллергия				<.00001*
Есть		91	6	
Отсутствует		4	89	

*статистически значимая разница

Результаты генотипирования

Проведено широкогеномное генотипирование для всех 190 образцов на платформе iScan™ System с использованием биочипов Infinium Global Screening Array-24 v3.0 Kit. Общая частота вызовов генотипирования была выше 98%, что указывает на высокое качество и надежность данных. Образцы с низкой интенсивностью сигнала были повторно обработаны, и все прошли окончательные пороги контроля качества. Кластеризация генотипов и вызов аллелей выполнялись с использованием программного обеспечения GenomeStudio. В контрольной группе не было обнаружено значительных отклонений от равновесия Харди-Вайнберга ($p > 0.05$), что подтверждает достоверность данных. Из 654027 полиморфизмов в чипе для исследования были отобраны 88 SNP по GWAS-исследованиям ассоциированных с БА и подходили для анализа ассоциации.

Анализ концентрации загрязняющих веществ в воздухе

На Рисунке 1 показано распределение людей по различным уровням концентрации загрязнителей воздуха, в частности, угарного газа (CO), твердых частиц (PM_{2.5}) и диоксида серы (SO₂), в зависимости от района проживания. Самый высокий диапазон воздействия наблюдался для CO, причем большинство людей про-

живали в районах, где концентрация превышала 900 мкг/м³. Межквартильный диапазон был широким, что указывает на то, что большая часть участников подвергалась воздействию относительно высоких уровней CO, в то время как некоторые отклонения были обнаружены в районах с гораздо более низкими концентрациями, от почти нулевых до примерно 300 мкг/м³. Это говорит о значительных различиях в воздействии CO среди исследуемого населения.

Для PM_{2.5} уровни концентрации были значительно ниже, чем для CO. Большинство людей подвергались воздействию PM_{2.5} в диапазоне от 25 до 75 мкг/м³. Граница для PM_{2.5} более узкая, что указывает на меньшую вариативность уровней воздействия среди участников исследования. Присутствовало небольшое количество выбросов, но в целом концентрации PM_{2.5} были относительно стабильными и постоянными для всей группы населения, участвовавшей в исследовании.

Концентрация SO₂ была самой низкой среди трех измеренных загрязнителей. Данные показали, что большинство людей живут в районах с минимальным воздействием диоксида серы, а концентрация сосредоточена в очень низком диапазоне. Было выявлено несколько выбросов, указывающих на то, что небольшая часть участников проживала в районах с несколько повышенным уровнем SO₂ по сравнению с остальными.

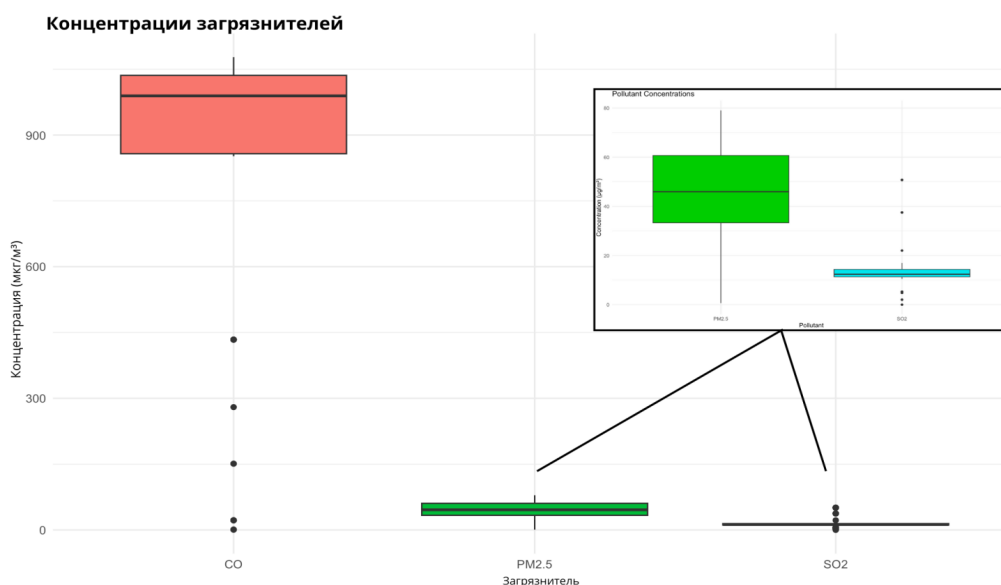


Рисунок 1 – Распределение средних концентраций воздействия загрязняющих веществ в группах

Рисунок 2 показывает анализ средних уровней загрязняющих веществ, измеренных на каждой станции, и демонстрирует заметную пространственную изменчивость концентраций трех загрязнителей. Среди них уровни CO были наиболее стабильно повышенными почти на всех станциях. Особенно высокие концентрации наблюдались на станциях, расположенных в центральных районах и зонах с интенсивным

движением, таких как «Жамакаев», «Тулебаева» и «Тулебаев/Курмангазы», на каждой из которых средние значения CO превышали 850 мкг/м^3 . Эти повышенные показатели, вероятно, отражают интенсивное движение автотранспорта и плотную городскую инфраструктуру, которые обычно встречаются в этих районах и которые, как известно, способствуют увеличению выбросов CO.

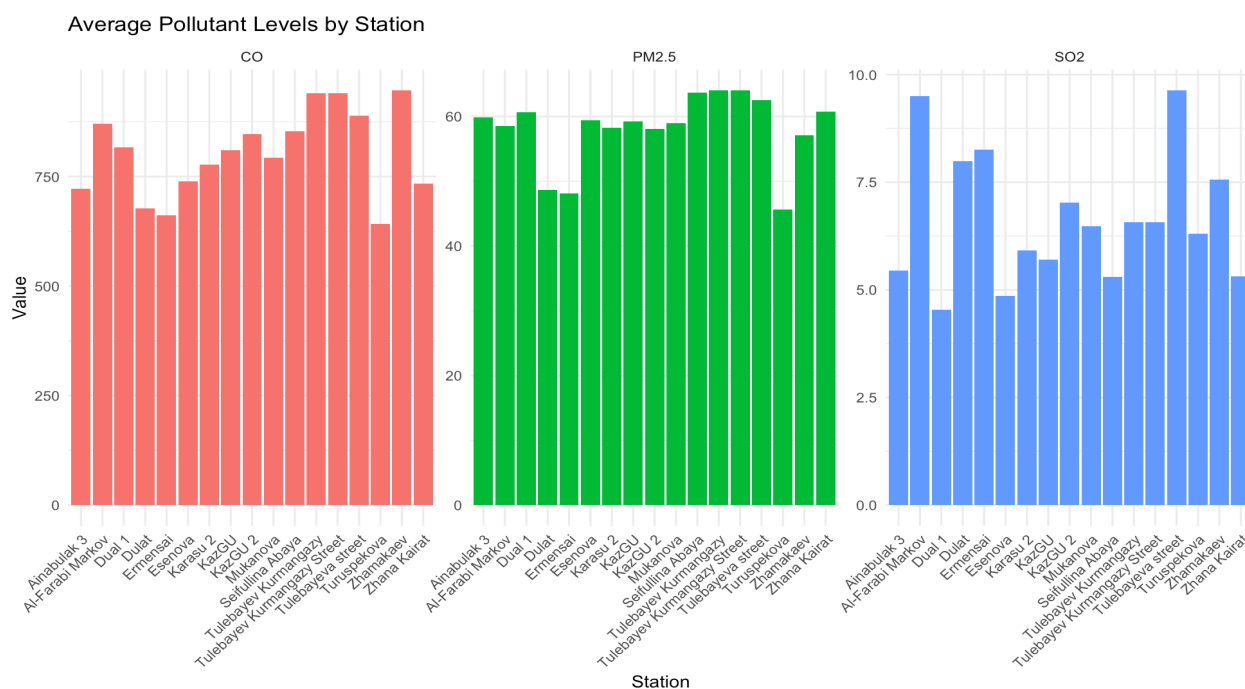


Рисунок 2 – Средние уровни загрязняющих веществ по станциям

Напротив, на таких станциях, как «Турспекова», «Ерменсай» и «Дулат», концентрация CO была сравнительно ниже, обычно около 700 мкг/м^3 или меньше. Эти станции, вероятно, расположены в менее загруженных частях города или в районах с лучшей вентиляцией и меньшим количеством источников выбросов. Наблюдаемая картина пространственного распределения указывает на прямую связь между интенсивностью движения, плотностью населения и накоплением CO в окружающей среде.

В таблице 2 представлены среднемесячные концентрации CO, которые варьировались от $467.8 \pm 16.3 \text{ мкг/м}^3$ в апреле до $969.2 \pm 22.7 \text{ мкг/м}^3$ в январе. Самое высокое среднее значение на-

блюдалось в январе, а самое низкое – в апреле. В целом, уровень CO был выше в зимние месяцы и снижался ближе к весне. В то время как в случае $PM_{2.5}$ среднее значение варьировалось по месяцам с самым высоким уровнем в январе ($100.1 \pm 9.4 \text{ мкг/м}^3$) и самым низким в апреле ($49.5 \pm 6.3 \text{ мкг/м}^3$). Постепенное увеличение наблюдалось с октября по январь, а затем снижение с февраля по апрель. Наконец, концентрация SO_2 также изменялась во времени. Самое высокое среднее значение было в январе ($22.3 \pm 20 \text{ мкг/м}^3$), а самое низкое – в апреле ($10.2 \pm 1.9 \text{ мкг/м}^3$). Как и в случае с CO и $PM_{2.5}$, уровень SO_2 достигал максимума в холодные месяцы.

Таблица 2 – Среднемесячные концентрации CO, PM_{2.5}, SO₂

Месяц	CO		PM _{2.5}		SO ₂	
	Среднее	Ст.откл	Среднее	Ст.откл	Среднее	Ст.откл
Октябрь	617.9	28.9	49.5	13.5	4.9	2.0
Ноябрь	618.4	30.2	56.0	7.4	6.3	1.7
Декабрь	941.1	32.6	93.5	6.5	10.6	1.9
Январь	967.6	45.8	99.5	8.7	11.7	2.2
Февраль	689.9	36.0	71.4	12.0	8.5	1.6
Март	658.0	28.2	35.7	11.6	4.6	1.4
Апрель	579.4	35.2	27.0	10.0	5.2	2.8

Патогенные механизмы действия частиц PM_{2.5} и меньше различаются по нескольким параметрам. Крупные частицы (PM_{2.5-10} мкм) активируют нейтрофилы и эозинофилы, что приводит к повышению уровня провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (IL)-8, IL-1 β , гранулоцит-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) и фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α). Они также вызывают опосредованный антигенпредставляющими клетками воспалительный ответ, снижая экспрессию рецепторов врожденного иммунитета CD11b/комплементарного рецептора 3 (CR3), CD64/Fc γ RI и антигенпредставляющих рецепторов, таких как CD40 и CD86/B7-2, и одновременно повышая экспрессию воспалительного рецептора CD16/Fc γ RIII и низкоаффинного IgE-рецептора CD23 в макрофагах. Эти изменения наблюдались у больных астмой, подвергавшихся воздействию PM_{2.5-10}. Кроме того, PM_{2.5-10} индуцирует Т-хелперы (Th)2- и Th17-опосредованный иммунный ответ, подавляя экспрессию IL-12 и интерферона-гамма (IFN- γ) и увеличивая секрецию IL-10 в антиген-специфических Т-клетках [Alexis, 2014:226].

Мелкие частицы (PM_{2.5}) способны проникать в альвеолы через воздушный поток, нарушая баланс Т-хелперных клеток путем повышения уровня TNF- α и Th2-ассоциированных цитокинов IL-4 и IL-10 при снижении уровня Th1-цитокинов, таких как IFN- γ , что приводит к дисбалансу в соотношении Th1/Th2. PM_{2.5} также значительно повышают экспрессию IL-13 и IL-17. Кроме того, они вызывают окислительный стресс, повышая экспрессию каталитической субъединицы глутамат-цистеиновой лигазы (GCLC), гемоксигеназы-1 (HO-1) и NAD(P)H:хинон-оксидоредуктазы 1 (NQO-1) в эпителии легких, что приводит к апоптозу и аутофагии

через активацию маркеров аутофагии LC3A/B и каспаз-3, -8, и -9, а также В-клеточной лимфомы 2 (BCL2) [Alexis, 2014:227].

Оксид углерода (CO) и диоксид серы (SO₂) в окружающей среде вызывают заметные ассоциации с последствиями астмы. Согласно исследованию, проведенному Cheng et al., увеличение концентрации CO на 1 мг/м³ связано с повышением относительного риска неотложных посещений и госпитализаций на 4,5% (ОШ 1,045; 95% ДИ: 1,029-1,061) [Orellano, 2017]. В другом аналогичном исследовании наблюдалось отношение шансов (ОШ) 1,045 на 1 промилле увеличения содержания CO [Yu, 2000:1209], а в исследовании, проведенном в Китае, отмечено 30-процентное увеличение вероятности ежедневных симптомов астмы у детей после увеличения содержания CO на 1 промилле [Schildcrout, 2006:510]. Другие исследования сообщают о сопоставимых размерах эффекта для педиатрических популяций [Clark 2010:280, Chen 2019].

В отношении SO₂ в исследовании отмечается, что при увеличении концентрации на интерквартильный размах в 13 мкг/м³ были зафиксированы отношения шансов 1.126 и 1.188 с задержкой в 2 и 3 дня соответственно. [Chen 2019]. Многочисленные исследования указывают на более сильные ассоциации у детей, иногда с различиями в подгруппах, например, более сильное воздействие CO на мальчиков и более сильное воздействие SO₂ на девочек, а анализы, контролирующие несколько загрязняющих веществ, показывают, что и CO, и SO₂ независимо связаны с повышенной восприимчивостью к астме [Byrwa-Hill, 2021:228].

У взрослых, но не у детей, существует связь между воздействием CO и обострениями астмы [Paruchuri, 2009:2548], однако этот загрязнитель не всегда анализируется, поэтому его роль в раз-

витии заболевания может быть недооценена. Загрязнение воздуха обычно измеряется с помощью стационарных станций, поэтому оно не отражает индивидуальное воздействие этих загрязнителей. Кроме того, бронхиальная астма во многих случаях остаётся невыявленной, что затрудняет установление достоверной связи между загрязнением воздуха и развитием заболевания.

Анализ ассоциации полиморфизмов с БА

С учетом данных опытной (case) и контрольной (control) групп проведен анализ ассоциаций выявленных аллельных вариантов и генотипов с

бронхиальной астмой. Среди проанализированных вариантов несколько полиморфизмов показали сильные ассоциации с риском развития бронхиальной астмы. В частности, rs3117098 (в гене *TSBP-ASI*) продемонстрировал протективный эффект с ОШ 0.39 ($p < 0.001$) (см. табл. 3), что свидетельствует о потенциально значимой роли в предрасположенности к астме. Аналогично, rs1837253 (*TSLP*: ОШ=0.57, $p=0.021$), rs907092 (*IKZF3*: ОШ=0.57, $p=0.021$) и rs4794820 (*LRRC3C*: ОШ=0.63, $p=0.029$) были связаны со снижением риска, что указывает на потенциальное участие в путях, модулирующих иммунные реакции.

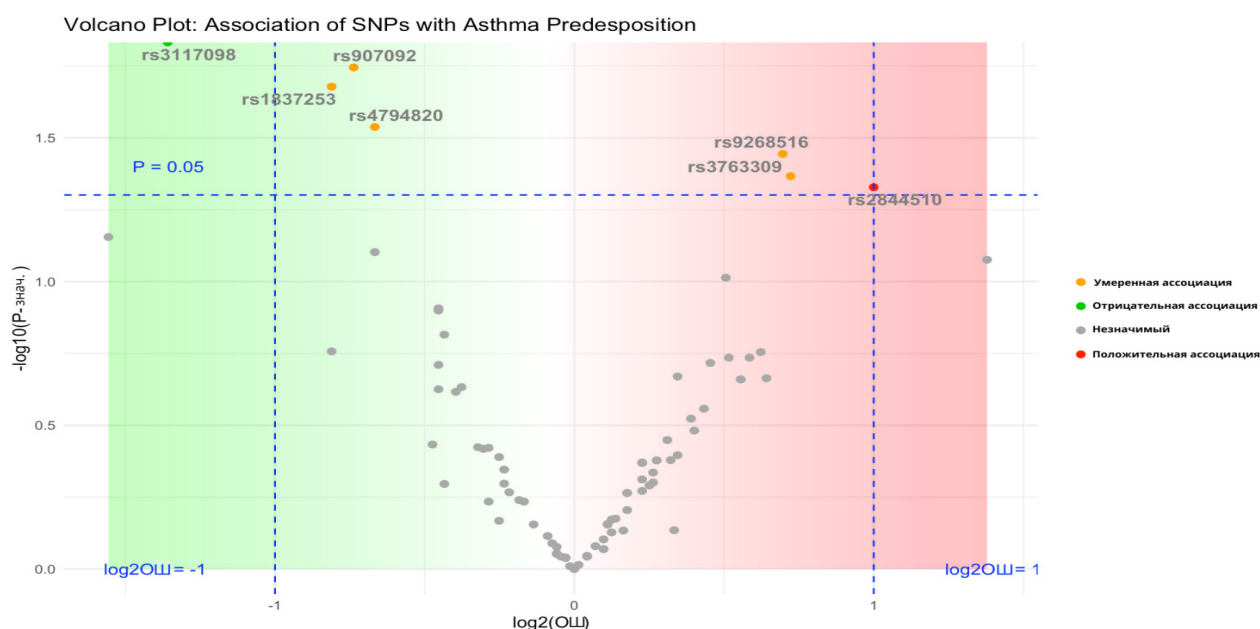


Рисунок 4 – Ассоциации полиморфизмов с предрасположенностью к астме

Другие полиморфизмы такие как rs9268516 и rs3763309 в регионе гена *HLA-DRA* показали ассоциацию с риском на БА (ОШ=1.62, $p=0.036$ и ОШ=1.65, $p=0.043$). Наиболее высокая ассоциация была выявлена для rs2844510 (*LINC01149*: ОШ=2.00, $p=0.047$).

В то время как наши результаты определяют rs3117098 как проявляющий протективный эффект, он показал значительную ассоциацию с предрасположенностью к астме в китайской популяции чжуан (ОШ: 2.135, 95% ДИ: 1.239-3.679, $P=0.006$) [Liang, 2023:4].

Следующий полиморфизм rs907092, также продемонстрировал защитный эффект. В

аналогичных исследованиях, единственным локусом, достигшим значимой ассоциации с бронхиальной астмой на уровне всего генома при анализе 2144 случаев и 2893 контролей, оказался локус на хромосоме 17q21, что подтверждается и у нас SNP rs907092 (ОШ = 0.71; $P = 1.2 \times 10^{-12}$) в гене *IKZF3*. Предполагается, что rs907092 может регулировать экспрессию генов в локусе *IKZF3-ZBP2-GSDMB-ORMDL3* [Yan, 2017:7]. В то же время другие исследования, проведенные в Китае на детях, не выявили значимых различий в распределении генотипов между пациентами и контрольной группой [Chen, 2017:433].

rs1837253 показал протективный эффект против развития астмы в Азии ОШ=0.98; 95% ДИ: 0.330-2.909; $P=0.011$, о чем свидетельствуют и наши данные [Shrestha, 2024:4687]. Они показали повышенный уровень lftSLP у лиц, несущих аллель риска С. У лиц, не имеющих копий аллеля Т или имеющих генотип риска, экспрессия lftSLP была значительно выше, чем у лиц с одной или двумя копиями аллеля Т. Кроме того, экспрессия белка TSLP была снижена у здоровых людей по сравнению с астматиками. Аллель rs1837253 Т может оказывать защитное действие против астмы за счет дифференциального связывания и регуляции экспрессии lftSLP и снижения аллергической воспалительной реакции.

Генотип rs4794820 GG и генотип rs7216389 TT гена ORMDL3 были факторами риска для детей с астмой (ОШ=2.036, 95% ДИ 1.104-3.754, $\chi^2=5.258$, $P=0.022$; ОШ=2.274, 95% ДИ 1.221-4.236, $\chi^2=6.841$, $P=0.009$), в то время как полученные результаты утверждают об обратном эффекте [Li, 2023:456].

Ассоциации варианта rs9268516 в регионе HLA были идентифицированы и надежно воспроизведены в шести популяционных когортах европейского происхождения [Ramasamy, 2012].

Этот эффект также наблюдается в настоящем исследовании (ОШ=1.62, $p=0.036$).

Вариант rs3763309 был связан с риском астмы, показывая ОШ 1.13 [ДИ]: 1.10-1.17) и высокозначимое значение $p=1,1 \times 10^{-18}$ в метаанализе исследований ассоциаций по всему геному, охватывающих 23948 случаев и 118538 контрольных лиц из этнически разнообразных популяций по всему миру. Аналогичный эффект наблюдается и в данном исследовании, что соответствует результатам многих других работ, указывая на возможное отсутствие различий между этническими группами [Demenais, 2017:48].

Анализ взаимодействия $PM_{2.5}$, CO и SO_2 и полиморфизмов связанных с БА

Рисунок 5 показывает анализ взаимодействия $PM_{2.5}$ -SNP, некоторая значимость наблюдалась для полиморфизмов, находящихся в генах некодирующей области (TSBP1-AS1), кодирующего гена (RUNX3) и в комплексе HLA (HLA-DRA). Тем не менее, значения отношения шансов для этих связей не могут служить убедительным доказательством взаимодействия гена астмы и окружающей среды. Подобных результатов для наблюдений не обнаружено.

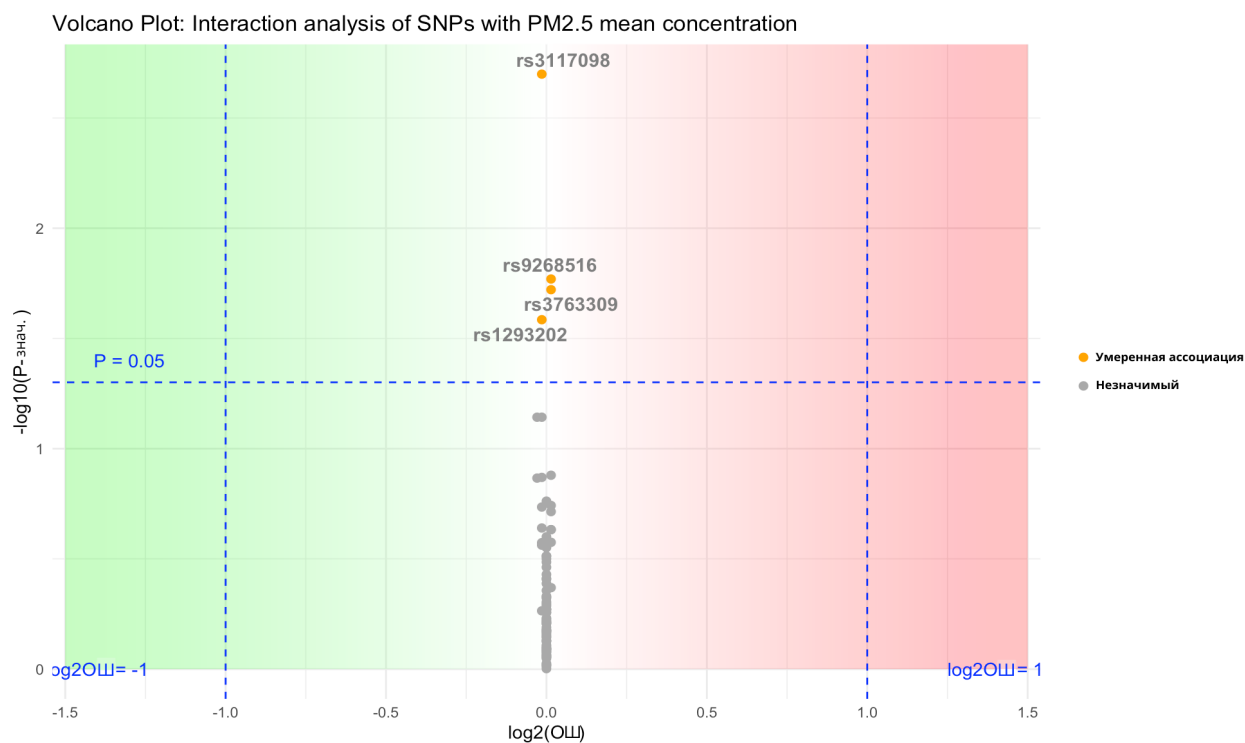


Рисунок 5 – Анализ взаимодействия SNPs со средней концентрацией $PM_{2.5}$

Результаты анализа взаимодействия CO-SNP, представленные на рисунке 6, выявили несколько значимых полиморфизмов, которые представляют риск. Среди полиморфизмов rs3763309 и rs9268516 в регионе гена *HLA-DRA* комплекса антигенов лейкоцитов человека (ОШ=1.01, $p=0.019$ и ОШ=1.01, $p=0.017$) и rs3117098 (*TSBP-ASI*: ОШ=0.99, $p=0.002$) и rs1293202 (*RUNX3*: ОШ=0.99, $p=0.026$) не показали значимую ассоциацию в комплексе с концентрацией моно-

оксида углерода (табл. 3). Несмотря на то, что средняя концентрация CO ниже рекомендуемой суточной экспозиции по стандартам ВОЗ 2024 года, он все же может выступать в качестве одного из основных триггерных загрязнителей среди прочих. Согласно исследованию Canova et al., неблагоприятное воздействие на функционирование легких происходило при уровнях содержания CO и SO_2 ниже действующих европейских стандартов [Canova, 2010:271].

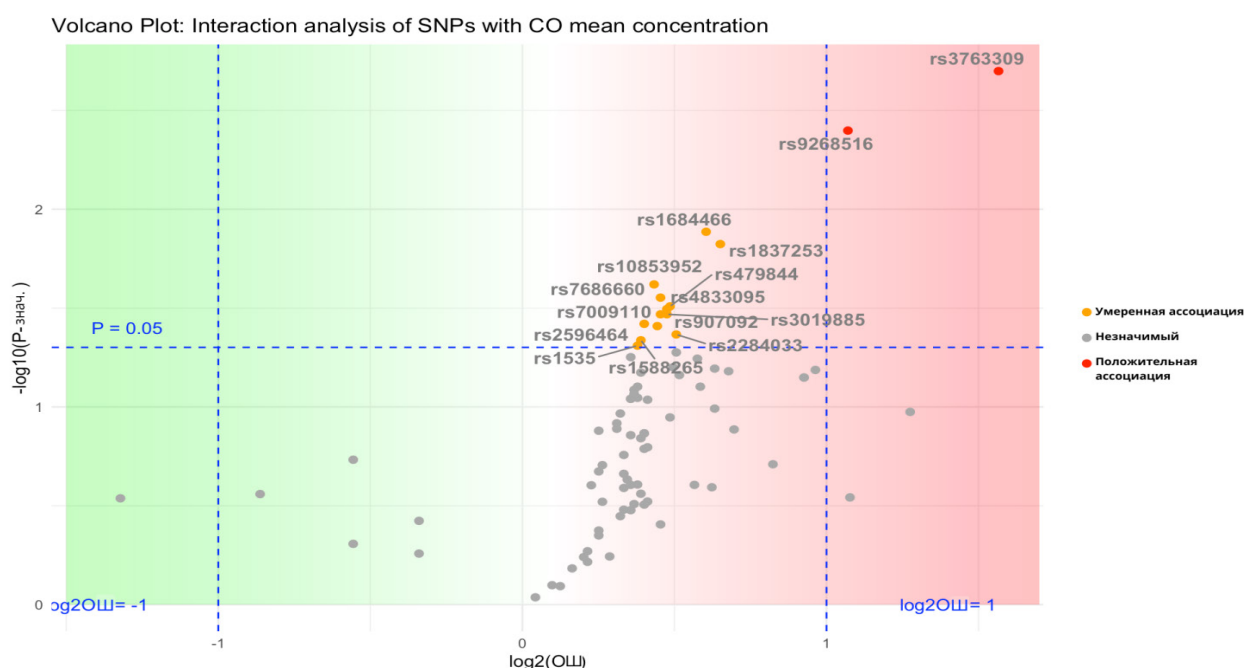


Рисунок 6 – Анализ взаимодействия полиморфизмов со средней концентрацией CO

CO может действовать как нейромедиатор в хеморецепции сонного тела и в парасимпатических ганглиях дыхательных путей человека и морской свинки. Таким образом, существует вероятность того, что CO может модулировать гиперреактивность дыхательных путей посредством воздействия на дыхательные нейроны и непосредственно через влияние на гладкую мускулатуру дыхательных путей. Один из механизмов, с помощью которого CO может регулировать сократимость гладкой мускулатуры дыхательных путей, заключается в его влиянии на cGMP. Исследования, проведенные на морских свинках, показали связь между бронходилатацией, нейротрансмиссией и высвобождением CO гладкой мускулатурой дыхательных путей. Сообщалось, что действие пептидов, активирующих аденилатциклазу, которые вызывают бронходилатацию у морских свинок, проис-

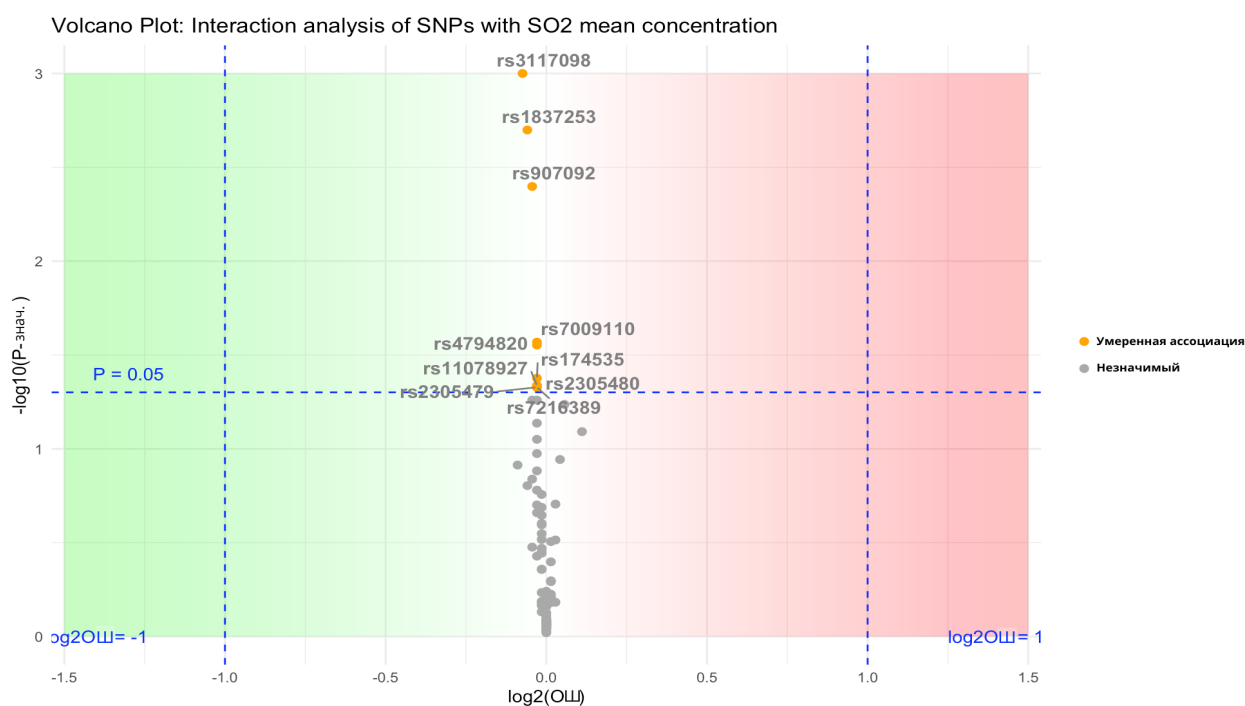
ходит через механизм с участием CO [Ameredes, 2003:1274].

CO не просто инертный газ; на клеточном уровне он взаимодействует с гемосодержащими белками и влияет на иммунную регуляцию, окислительный стресс и воспаление. Он может модулировать такие пути, как NF- κ B, MAPK и STAT, которые, как известно, влияют на выработку цитокинов и иммунную сигнализацию. CO может запускать иммунную презентацию опосредованно, влияя на цитокиновую среду, окислительный статус или сигналы клеточного стресса, которые, в свою очередь, регулируют экспрессию HLA или других генов [Liu, 2002:399].

Несколько полиморфизмов (rs3117098, rs1837253, rs907092, rs7009110, rs4794820, rs174535) показали взаимодействие с воздействием SO_2 , но, как и в случае с $PM_{2.5}$, наблюдаемые ОШ были близки к 1.00 (рис. 7).

Таблица 3 – ОШ и р-значения значимых полиморфизмов, связанных с риском астмы при взаимодействии с СО

Полиморфизм	Ген	Отношение шансов (ОШ)	Р-значение
rs3763309	<i>HLA-DRA</i>	2.96	0.002
rs9268516	<i>HLA-DRA</i>	2.10	0.004
rs1684466	<i>LINC01063</i>	1.52	0.013
rs1837253	<i>TSLP</i>	1.57	0.015
rs10853952	<i>SBNO2</i>	1.35	0.024
rs7686660	<i>USP38-DT</i>	1.37	0.028
rs479844	<i>AP5B1, OVOL1</i>	1.40	0.031
rs4833095	<i>TLR1</i>	1.39	0.032
rs7009110	<i>RNU6-1213P, RPL13AP18</i>	1.37	0.034
rs3019885	<i>SLC30A8</i>	1.39	0.034
rs2596464	<i>LINC01149</i>	1.32	0.038
rs907092	<i>IKZF3</i>	1.36	0.039
rs2284033	<i>IL2RB</i>	1.42	0.043

**Рисунок 7** – Анализ взаимодействия полиморфизмов со средней концентрацией SO₂

Не существует опубликованных исследований, которые непосредственно оценивали бы взаимодействие генов и окружающей среды с участием тестируемых полиморфизмов и других в контексте воздействия загрязнения воздуха. В отношении диоксида серы в исследовании отмечается, что каждое увеличение

на 10 мкг/м³ связано с относительным риском 1.011 (95% ДИ: 1.007-1.015) для событий, связанных с астмой [Schildcrout, 2006:512]. В сценарии острого воздействия Вугва-Hill et al. сообщает о соотношении рисков 1.76 после 25-кратного увеличения содержания SO₂ [Yu, 2000:1210].

Заключение

Наиболее выраженная защитная ассоциация была обнаружена для rs3117098 в гене TSBP-AS1 (ОШ=0.39, p=0.000), за которым следуют rs1837253 (*TSLP*, ОШ=0.57, p=0.021), rs907092 (*IKZF3*, ОШ=0.60, p=0.018) и rs4794820 (*LRRC3C*, ОШ=0.63, p=0.029). В противоположность этому, rs2844510 (*LINC01149*) показал наибольшую ассоциацию с риском (ОШ=2.00, p=0.047), наряду с rs9268516 и rs3763309 (оба в *HLA-DRA*, *TSBP1-AS1*, ОШ = 1.62 и 1.65 соответственно).

Анализ взаимодействия ген-среда выявил, что воздействие СО значительно усиливало риск, связанный с вариантами в *HLA-DRA/TSBP1-AS1*. Наиболее выраженные сигналы взаимодействия наблюдались для полиморфизмов в гене *HLA-DRA*, rs3763309 (ОШ=2.96, p=0.002) и rs9268516 (ОШ=2.10, p=0.004). Другие взаимодействия с СО были отмечены для SNP в генах *LINC01063*, *TSLP*, *SBNO2*, *USP38-DT*, *AP5B1*, *OVOL1*, *TLR1*, *RNU6-1213P*, *RPL13AP18*, *SLC30A8*, *LINC01149*, *IKZF3*, *IL2RB* и с ОШ в диапазоне от 1.35 до 1.57.

Хотя некоторые SNP продемонстрировали статистически значимые взаимодействия с PM_{2.5} и SO₂ (например, rs3117098, rs9268516,

rs1837253), их значения отношения шансов были близки к 1.00 (в диапазоне от 0.95 до 1.01), что указывает на минимальный или отсутствующий реальный эффект, несмотря на статистическую значимость.

Данная работа помогает выявить генетические маркеры, связанные с бронхиальной астмой, что может улучшить раннюю диагностику и прогноз риска. Совмещение генетических данных с экологическими факторами, такими как загрязнение воздуха, позволяет лучше понять, кто находится в группе риска и почему. Полученные результаты могут способствовать разработке целевых стратегий профилактики и формированию эффективной политики в области общественного здравоохранения для снижения заболеваемости астмой среди уязвимых групп населения.

Благодарность

Исследование выполнено при финансовой поддержке Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан в рамках грантового проекта AP23488865.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Thomsen S.F. (2015). Genetics of asthma: an introduction for the clinician. *Eur Clin Respir J.* 2 (1).
2. McCarty J.C., Ferguson B.J. (2014). Identifying asthma triggers. *Otolaryngol Clin North Am.*;47(1) – P.109-18.
3. Dai X, Dharmage SC, Lodge CJ. (2022). The relationship of early-life household air pollution with childhood asthma and lung function. // *European Respiratory Review*, **31**, 220020.
4. Syssoev, Dmitriy & Mussina, Kamilla & Poddighe, Dimitri & Gaipov, Abduzhappar & Galiyeva, Dinara. (2025). All-cause hospital admissions and incidence of asthma in children in Kazakhstan: a population-based retrospective cohort study. *Scientific Reports*. 15.
5. Kerimray A., Assanov D., Kenessov B., Karaca F. (2020). Trends and health impacts of major urban air pollutants in Kazakhstan. *J. Air Waste Manag. Assoc.* 70 – P. 1148–1164.
6. Temirbekov N, Temirbekova M, Tamabay D, Kasenov S, Askarov S, Tukenova Z. (2023) Assessment of the Negative Impact of Urban Air Pollution on Population Health Using Machine Learning Method. *Int J Environ Res Public Health*. 20(18)–P.6770
7. Kerimray, A., Azbanbayev, E., Kenessov, B. et al. Spatiotemporal Variations and Contributing Factors of Air Pollutants in Almaty, Kazakhstan. *Aerosol Air Qual. Res.* 20 – P. 1340–1352 (2020).
8. Liu Y., Wang H.D., Yu Z.X., Hua S.C., Zhou L.T., Peng L.P. (2018). Influence of air pollution on hospital admissions in adult asthma in northeast China // *Chin. Med. J.* 131 – P. 1030-1033.
9. Nugmanova, D., Sokolova, L., Feshchenko, Y., Iashyna, L., Gyrina, O., Malynovska, K., Mustafayev, I., Aliyeva, G., Makarova, J., Vasylyev, A., & Tariq, L. (2018). The prevalence, burden and risk factors associated with bronchial asthma in commonwealth of independent states countries (Ukraine, Kazakhstan and Azerbaijan): results of the CORE study. *BMC pulmonary medicine*, 18(1), 110.
10. Aalapati S., Ganapathy S., Manapuram S., Anumolu G., Prakya B.M. (2014). Toxicity and bio-accumulation of inhaled cerium oxide nanoparticles in CD1 mice // *Nanotoxicology*. 8 – P. 786-798
11. Cohen A.J., Brauer M., Burnett R., Anderson H.R., Frostad J., Estep K., et al. (2017). Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study // *Lancet* 389(10082). – P. 1907– 1918.
12. Liu, M. B., Ibragimova, N. A., & Adambekov, D. A. (2019). Otsenka zabolevaemosti naseleniya g. Almaty legochnymi boleznyami v kontekste s zagryazneniem atmosfernogo vozdukhа [Assessment of respiratory disease incidence among the population of Almaty in the context of air pollution]. *Nauka i Zdravookhraneniye* [Science & Healthcare], (4), – P. 90–99.

13. Alexis N.E., Huang Y.C., Rappold A.G., Kehrl H., Devlin R., Peden D.B. (2014). Patients with asthma demonstrate airway inflammation after exposure to concentrated ambient particulate matter // *Am J. Respir. Crit. Care Med.* 190. – P. 223-235
14. Orellano P, Quaranta N, Reynoso J, Balbi B, Vasquez J (2017) Effect of outdoor air pollution on asthma exacerbations in children and adults: Systematic review and multilevel meta-analysis. *PLoS ONE* 12(3): e0174050.
15. Yu O, Sheppard L, Lumley T, Koenig JQ, Shapiro GG. (2000). Effects of ambient air pollution on symptoms of asthma in Seattle-area children enrolled in the CAMP study. *Environ Health Perspect*;108(12) – P.1209-14.
16. Schildcrout JS, Sheppard L, Lumley T, Slaughter JC, Koenig JQ, Shapiro GG. (2006). Ambient air pollution and asthma exacerbations in children: an eight-city analysis. *Am J Epidemiol.* 164(6) – P. 505-17.
17. Clark NA, Demers PA, Karr CJ, Koehoorn M, Lencar C, Tamburic L, Brauer M. (2010). Effect of early life exposure to air pollution on development of childhood asthma // *Environ Health Perspect.* 118(2) – P. 284-90.
18. Chen J, Jiang X, Shi C, Liu R, Lu R, Zhang L. (2019). Association between gaseous pollutants and emergency ambulance dispatches for asthma in Chengdu, China: a time-stratified case-crossover study. *Environ Health Prev Med.* 18;24(1) – P.20.
19. Byrwa-Hill BM, Presto AA, Wenzel S, Fabisiak JP. (2021) Impact of a pollution breach at a coke oven factory on asthma control in nearby vulnerable adults. *J Allergy Clin Immunol.*;148(1):225-233.
20. Paruchuri, S.; Tashimo, H.; Feng, C.; Maekawa, A.; Xing, W.; Jiang, Y.; Kanaoka, Y.; Conley, P.; Boyce, J.A. (2009) Leukotriene E4-induced pulmonary inflammation is mediated by the P2Y12 receptor. *J. Exp. Med.*; 206, – P. 2543-2555.
21. Liang, S.-Q., Deng, J.-M., Wei, X., Chen, Z.-R., Yang, M.-L., Qin, H.-J., & Qin, Z.-M. (2023). Association of GWAS-supported noncoding area loci rs404860, rs3117098, and rs775228 with asthma in Chinese Zhuang population. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 37(6), e23066.
22. Yan Q, Brehm J, Pino-Yanes M, Forno E, Lin J, Oh SS, Acosta-Perez E, Laurie CC, Cloutier MM, Raby BA, Stilp AM, Sofer T, Hu D, Huntsman S, Eng CS, Conomos MP, Rastogi D, Rice K, Canino G, Chen W, Barr RG, Burchard EG, Celedón JC. (2017) A meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in Puerto Ricans. *Eur Respir J.* ;49(5):1601505.
23. Chen, Y., Zhang, X., Li, Y., Wang, L., Liu, H., & Zhao, J. (2017). Polymorphisms of TGFB1, TLE4 and MUC22 are associated with childhood asthma in Chinese population. *Allergologia et Immunopathologia*, 45(5) – P. 433–440.
24. Shrestha AB, Pokharel P, Singh H, Shrestha S, Shrestha S, Sedhai YR. (2024) Association between bronchial asthma and TSLP gene polymorphism: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond).* 86(8) – P.4684-4694.
25. Sui X., Bi Y., Gu Y., et al. (2108) Correlation between serum mucin 1-like protein 3 gene mononucleotide polymorphism and childhood mycoplasma pneumoniae infection-related asthma [J]. *Chinese Clinical Medicine*, 25(3) – P. 378-382.
26. Ramasamy, A., Kuokkanen, M., Vedantam, S., Gajdos, Z. K., Couto Alves, A., Lyon, H. N., Ferreira, M. A. R., Strachan, D. P., Zhao, J. H., Abramson, M. J., Brown, M. A., Coin, L., Dharmage, S. C., Duffy, D. L., Haahtela, T., Heath, A. C., Janson, C., Kähönen, M., Khaw, K. T., ... Hirschhorn, J. N. (2012). Genome-Wide Association Studies of Asthma in Population-Based Cohorts Confirm Known and Suggested Loci and Identify an Additional Association near HLA. *PLoS ONE*, 7(9), Article e44008.
27. Demenais F, Margaritte-Jeannin P, Barnes KC, et al., (2017). Multiethnic association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune-cell enhancer marks. *Nat Genet.* 2018 Jan;50(1): – P. 42-53.
28. Canova, C., Torresan, S., Simonato, L., Scapellato, M. L., Tessari, R., Visentin, A., Lotti, M., & Maestrelli, P. (2010). Carbon monoxide pollution is associated with decreased lung function in asthmatic adults. *The European respiratory journal*, 35(2), – P. 266–272.
29. Ameredes, B. T., Otterbein, L. E., Kohut, L. K., Gligonic, A. L., Calhoun, W. J., & Choi, A. M. K. (2003). Low-dose carbon monoxide reduces airway hyperresponsiveness in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 285: – P. 1270–1276.
30. Liu X.M., Chapman G.B., Peyton K.J. et al. (2002). Carbon monoxide inhibits apoptosis in vascular smooth muscle cells // *Cardiovasc Res.*– Vol. 55.– P. 396 – 405.

Информация об авторах:

Абдуллаева Мадина Сарсенгалықызы – магистр, старший лаборант лаборатории популяционной генетики Института генетики и физиологии (Алматы, Казахстан, e-mail: madessin@yandex.kz);

Касымбекова Айгерим Муратбековна – магистр, старший лаборант лаборатории популяционной генетики Института генетики и физиологии (Алматы, Казахстан, e-mail: kassymbekova01@gmail.com);

Лебедева Лина Павловна – научный сотрудник лаборатории популяционной генетики Института генетики и физиологии (Алматы, Казахстан, e-mail: lebedevaleena@gmail.com);

Ергали Канагат – младший научный сотрудник лаборатории популяционной генетики Института генетики и физиологии (Алматы, Казахстан, e-mail: ergali.0394@mail.ru);

Мурсалина Ляззат Зенураиновна – PhD, старший научный сотрудник лаборатории популяционной генетики Института генетики и физиологии (Алматы, Казахстан, e-mail: mursalinal@gmail.com);

Гаршин Александр Андреевич – PhD, научный сотрудник лаборатории популяционной генетики Института генетики и физиологии (Алматы, Казахстан, e-mail: garshin1511@gmail.com);

Джансугурова Лейла Булатовна – к. б. н., профессор, руководитель центра «Палеогенетики и этногеномики» Института генетики и физиологии (Алматы, Казахстан, e-mail: leyklad@mail.ru);

Артысалиева Данаара Нурлановна – врач высшей категории медицинского центра «Аллерго Клиник», директор центра (Алматы, Казахстан, e-mail: artidanara@mail.ru);

Алтынова Назым Калихановна (корреспондентный автор) – PhD, зав. лабораторией популяционной генетики Института генетики и физиологии (Алматы, Казахстан, e-mail: naz10.79@mail.ru).

Авторлар туралы мәлімет:

Мадина Сәрсенғалиқызы Абдуллаева – ғылым магистрі, Генетика және физиология институтының популяциялық генетика зертханасының аға зертханашысы (Алматы, Қазақстан, e-mail: madessin@yandex.kz)

Айгерим Мұратбекқызы Қасымбекова – ғылым магистрі, Генетика және физиология институтының популяциялық генетика зертханасының аға зертханашысы (Алматы, Қазақстан, e-mail: kassymbekova01@gmail.com)

Лина Павловна Лебедева – Генетика және физиология институтының популяциялық генетика зертханасының ғылыми қызметкері (Алматы, Қазақстан, e-mail: lebedevaleena@gmail.com)

Ергали Қанағат – Генетика және физиология институтының популяциялық генетика зертханасының кіші ғылыми қызметкері (Алматы, Қазақстан, e-mail: ergali.0394@mail.ru)

Мусралина Ләззат Зенураинқызы – PhD, Генетика және физиология институтының популяциялық генетика зертханасының аға ғылыми қызметкері (Алматы, Қазақстан, e-mail: musralinal@gmail.com)

Гаршин Александр Андреевич – PhD, Генетика және физиология институтының популяциялық генетика зертханасының ғылыми қызметкері (Алматы, Қазақстан, e-mail: garshin1511@gmail.com)

Джамсугурова Лейла Булатовна – PhD, профессор, Генетика және физиология институтының Палеогенетика және этногеномика орталығының меңгерушісі (Алматы, Қазақстан, e-mail: leylad@mail.ru)

Артығалиева Данара Нұрланқызы – Allergo Clinic медициналық орталығының жоғары санатты дәрігері, Орталық директоры (Алматы, Қазақстан, e-mail: artdanara@mail.ru)

Алтынова Назим Қалиханқызы (корреспондент-автор) – PhD, Генетика және физиология институтының популяциялық генетика зертханасының меңгерушісі (Алматы, Қазақстан, e-mail: naz10.79@mail.ru)

Information about the authors:

Madina Sarsengalikyzy Abdullaeva – Master of Science, Senior Laboratory Assistant, Population Genetics Laboratory, Institute of Genetics and Physiology (Almaty, Kazakhstan, e-mail: madessin@yandex.kz)

Aigerim Muratbekovna Kassymbekova – Master of Science, Senior Laboratory Assistant, Population Genetics Laboratory, Institute of Genetics and Physiology (Almaty, Kazakhstan, e-mail: kassymbekova01@gmail.com)

Lina Pavlovna Lebedeva – Researcher, Population Genetics Laboratory, Institute of Genetics and Physiology (Almaty, Kazakhstan, e-mail: lebedevaleena@gmail.com)

Ergali Kanagat – Junior Researcher, Population Genetics Laboratory, Institute of Genetics and Physiology (Almaty, Kazakhstan, e-mail: ergali.0394@mail.ru)

Musralina Lyazzat Zenurainovna – PhD, Senior Researcher, Population Genetics Laboratory, Institute of Genetics and Physiology (Almaty, Kazakhstan, e-mail: musralinal@gmail.com)

Garshin Aleksandr Andreevich – PhD, Researcher, Population Genetics Laboratory, Institute of Genetics and Physiology (Almaty, Kazakhstan, e-mail: garshin1511@gmail.com)

Dzhansugurova Leila Bulatovna – PhD, Professor, Head of the Paleogenetics and Ethnogenomics Center, Institute of Genetics and Physiology (Almaty, Kazakhstan, e-mail: leylad@mail.ru)

Artygalieva Danara Nurlanovna – Physician of the highest category, Allergo Clinic Medical Center, Director of the Center (Almaty, Kazakhstan, e-mail: artdanara@mail.ru)

Altynova Nazim Kalikhanovna (corresponding author) – PhD, Head of the Population Genetics Laboratory, Institute of Genetics and Physiology (Almaty, Kazakhstan, e-mail: naz10.79@mail.ru)

Поступила 18 апреля 2025 года

Принята 25 сентября 2025 года