

Анализ генов цитокиновой сети в развитии «обратной» коморбидности для бронхиальной астмы и туберкулеза

Брагина Е.Ю.^{1*}, Фрейдin М.Б.¹, Бабушкина Н.П.¹, Гараева А.Ф.¹, Колоколова О.В.², Жалсанова И.Ж.¹, Пузырев В.П.^{1,2}

¹ «Научно-исследовательский институт медицинской генетики» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г.Томск, Россия, elena.bragina@medgenetics.ru

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.Томск, Россия

В контексте исследования генетических причин исключительно редкой сочетаемости атопической бронхиальной астмы (БА) и туберкулеза (ТБ) проведен ассоциативный анализ полиморфизма генов *IL1B*, *IL8*, *IL10*, *TNF*, *TNFRSF1B*, *CXCL10* у 713 индивидов, проживающих на территории г. Томска и Томской области. Выявлена ассоциация полиморфизма гена *CXCL10* rs56061981 с развитием ТБ. Установлена ассоциация полиморфного варианта *IL10* rs1800872 с развитием, как БА, так и ТБ легких. Таким образом, полученные данные свидетельствуют в пользу значимости гена *IL10* в развитии БА и ТБ, которые требуют дальнейших исследований сигнального пути *IL10* для уточнения возможной роли в развитии «обратной» коморбидности между инфекционными и аллергическими болезнями.

Ключевые слова: коморбидность, синтропия, дистропия, астма, туберкулез, гены, полиморфизм.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ № 15-04-05852.

Analysis of cytokine network's genes in the development of «inverse» comorbidity between asthma and tuberculosis.

Bragina E.Yu.^{1*}, Freidin M.B.¹, Babushkina N.P.¹, Garaeva A.F.¹, Kolokolova O.V.², Zhalsanova I.Z.¹, Puzyrev V.P.^{1,2}

¹ Research Institute of Medical Genetics, Tomsk NRCM, Tomsk, Russia

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

* Corresponding author: elena.bragina@medgenetics.ru (Elena Yu. Bragina)

In the context of studying a genetic causes of extremely rare coexistence of atopic bronchial asthma (BA) and tuberculosis (TB) we've held an associative analysis of polymorphism *IL1B*, *IL8*, *IL10*, *TNF*, *TNFRSF1B*, *CXCL10* genes in 713 individuals living on the Tomsk and Tomsk region. The relation of rs56061981**CXCL10* in the development of TB was established. Furthermore, association of variant rs1800872 of *IL10* with the development of BA and pulmonary TB either was ascertained. Thus, obtained data support the importance of *IL10* gene in BA and TB development that require further research *IL10* signaling pathway to clarify the possible role in pathogenesis of the «inverse» comorbidity between infectious and allergic diseases.

Key words: comorbidity, syntropy, dystropy, asthma, tuberculosis, gene, polymorphism.

Введение

Коморбидность, или развитие нескольких патологических состояний у одного индивида, приводящих к дисфункции сердечно-сосудистой, бронхолегочной и других систем в организме человека — явление широко распространенное в клинической практике [1]. В связи с отягощающим влиянием на клиническое течение основного заболевания и снижением эффективности медикаментозной терапии коморбидность является актуальной проблемой для современного практического здравоохранения.

Согласно концепции синтропий/дистропий (соответственно часто/редко сочетающихся болезней) накопление случаев коморбидности в семьях свидетельствует о неслучайности сочетания болезней у индивидов и их родствен-

ников, и важности генов, названных «синтропными», которые определяют их совместное развитие [2, 3]. В основе коморбидности могут лежать разные факторы, такие как возраст пациентов, влияние схожих внешнесредовых воздействий [4], плейотропное действие генов [5].

Проблема коморбидности активно изучается с точки зрения поиска генов, способствующих развитию сочетанных болезней. На примере исследования генов подверженности болезням сердечно-сосудистого континуума, включающего одновременное проявление у пациента ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии и гиперхолестеринемии, было показано, что генетический профиль такой коморбидности значительно отличается от генетической составляющей изолированных патологических состояний [6].

Дистропные или «обратно» коморбидные болезни [3, 7], в отличие от коморбидных, не так часто встречаются в популяциях человека. Различные факторы могут участвовать в подавлении одного заболевания в контексте развития другого, среди которых важная роль отводится так называемым «дистропным» генам [2].

В последнее время появляется все больше доказательств в пользу гипотезы общих генов, которые могут иметь решающее значение во взаимоисключающих отношениях между болезнями [8]. Так, основываясь на эпидемиологических данных о снижении риска развития онкологических заболеваний у пациентов с нейродегенеративными болезнями [9], в результате транскриптомного метаанализа показано значительное перекрытие между дифференциально экспрессирующимися генами, дерегулированными в противоположных направлениях [10]. У пациентов с остеоартрозом по сравнению с пациентами с остеопорозом — болезнями, обратная связь между которыми подтверждена в эпидемиологических исследованиях, значительно различается транскрипционная активность общих генов, в частности, участвующих в апоптозе и остеогенезе [11].

В настоящее время недостаточно информации для понимания механизмов, лежащих в основе феномена «обратной» коморбидности. Тем не менее, известно, что различные факторы, влияющие на активность ключевых патогенетических паттернов, могут способствовать дистропии между комплексными многофакторными болезнями человека.

В контексте дистропных болезней интересен взгляд на проблему с точки зрения компромисса «польза/вред», когда повышенный риск одной группы заболеваний — «вред» приводит к снижению риска другой группы болезней — «польза» [12]. В связи с этим выявление генов, белков, сигнальных путей и других факторов, которые снижают риск одной патологии при наличии другого заболевания, является важным для профилактики болезней и обнаружения возможных мишеней их лекарственной терапии.

Атопическая БА и ТБ являются удобной моделью для исследования механизмов взаимоисключающих отношений между болезнями, поскольку, согласно эпидемиологическим данным, редко встречаются совместно у одного пациента [13, 14]. С использованием подходов системной биологии нами ранее для этих двух заболеваний идентифицированы общие гены [15], которые могут оказывать влияние на дистропные отношения между ними. В результате биоинформатического исследования были определены общие для БА и ТБ гены. Среди них преимущественно гены цитокинов (*IL1B*, *IL2*, *IL4*, *IL6*, *IL8*, *IL10*, *IL12B*, *TNFA*, *IFNG*, *CCL2*, *CXCL10*) и другие гены, продукты которых также важны для эффективного иммунного ответа организма человека (*HLA-DQB1*, *HLA-DRB1*, *SPPI*, *VDR*, *SLC11A1*, *TNFRSF1B*, *CD4*, *CD79A*). Мы предполагаем, что нарушения в этих генах, прежде всего в их регуляторных регионах, могут лежать в основе дистропных отношений между БА и ТБ. Следующим логичным

этапом после выявления общих генов будет проверка их ассоциации с дистропными болезнями. Именно такой проверке посвящено настоящее исследование.

Цель исследования: изучить ассоциацию полиморфизма генов *IL1B*, *IL8*, *IL10*, *TNF*, *TNFRSF1B*, *CXCL10* в развитии БА и ТБ у русских жителей г.Томска.

Материалы и методы

Проведен анализ полиморфизма генов *IL10* (rs1800872), *IL8* (rs4073), *IL1B* (rs16944), *TNF* (rs1800629), *TNFRSF1B* (rs525891), *CXCL10* (rs4386624, rs56061981) у больных атопической БА, ТБ и здоровых в отношении инфекционных и аллергических заболеваний индивидов. Для выбора SNP в общих для БА и ТБ генах, выявленных на предыдущих этапах работы [15], руководствовались их возможным регуляторным влиянием на экспрессию и использовали следующие критерии:

- 1) расположение SNP в 5' и 5'-UTR регионе гена;
- 2) наиболее вероятный функциональный эффект, установленный с использованием базы данных RegulomeDB (<http://www.regulomedb.org/>);
- 3) глобальная частота редкого аллеля больше 5%.

Исследовано 154 пациента с атопической БА (средний возраст $41,14 \pm 12,97$ года), из них 118 женщин (средний возраст $43,22 \pm 12,40$ года) и 36 мужчин (средний возраст $34,33 \pm 12,61$ года). Группу для исследования больных ТБ составили 304 индивида (средний возраст $29,97 \pm 16,07$ года), из них 107 женщин (средний возраст $23,75 \pm 1,60$ года) и 197 мужчин (средний возраст $33,31 \pm 15,35$ года). Контрольную выборку составили 255 индивидов (средний возраст $44,83 \pm 21,66$ года), из них 194 женщины ($44,83 \pm 21,67$ года) и 61 мужчина ($54,72 \pm 22,15$ года).

Все обследованные являются преимущественно русскими, проживающими на территории г.Томска и Томской области.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом НИИ медицинской генетики. От всех участников получены информированные согласия.

Генотипирование SNP проводили с использованием ПЦР в режиме реального времени и ПЦР-ПДРФ анализа. Последовательности праймеров (ООО «СибЭнзим») и специфичные для искомого региона эндонуклеазы рестрикции («Fermentas» и ООО «СибЭнзим») для ПЦР-ПДРФ анализа приведены в табл. 1. Генотипирование варианта гена *CXCL10* (rs4386624) проводили методом ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческого набора TaqMan® Assays (Applied Biosystems). Фрагменты ПЦР-ПДРФ анализа визуализировали в 3–4%-ном агарозном геле в УФ-свете.

Частоты генотипов по исследованному локусу проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга с использованием точного теста Фишера. Для оценки ассоциации генетических полиморфизмов с БА и ТБ был проведен расчет моделей логистической регрессии с той или другой болезнью в качестве зависимой категориаль-

ной переменной, генетическими вариантами в качестве фиксированного фактора, полом и возрастом в качестве ковариат. Для каждого полиморфизма оценивали три модели, учитывающие возможный фенотипический эффект редкого аллеля: аддитивную, доминантную и рецессивную. Для выбора «наилучшей» модели использовали информационный критерий Акаике (с англ. Akaike Information Criterion, AIC) [16]. Для учета множественных тестов, *p*-значение для регрессионных моделей рассчитывали с помощью пермутаций Монте-Карло (1000 пермутаций). Анализ проводили в программной среде R.

Результаты и обсуждение

У здоровых лиц наблюдаемые частоты генотипов исследуемых вариантов соответствовали ожидаемым при распределении Харди—Вайнберга, за исключением rs525891 гена *TNFRSF1B* (*p* = 0,014).

В исследовании установлена ассоциация варианта гена *IL10* (rs1800872) с развитием БА и ТБ (табл. 2). В обоих случаях аддитивная модель была «лучшей» (в случае БА — единственная статистически значимая модель) судя по величине показателей АИС. Частота аллеля rs1800872*А у пациентов с БА (25,2%) и ТБ (25,2%) статистически значимо превышала таковую в контрольной выборке (17,7%). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о повышенном риске развития как БА так и ТБ у носителей аллеля rs1800872*А (OR = 1,55 [1,06—2,27], *p* = 0,022 и 1,72 [1,16—2,56], *p* = 0,008 для БА и ТБ соответственно).

Благодаря своей способности сдерживать воспаление IL10 является предметом исследования при разных заболеваниях. Цитокин IL10 продуцируется многими типами иммунных клеток, включая макрофаги, В- и Т-клетки [17]. Основным источником IL10 являются субпопуляции Т-хелперов, включая Th1, Th2, Treg и Th17-клетки [18].

IL10 оказывает множественные эффекты на иммунорегуляцию и воспаление, может блокировать активность транскрипционного фактора NF-κB и вовлечен в регуля-

цию JAK-STAT сигнального пути. IL10 подавляет экспрессию провоспалительных цитокинов IL1β, IL6, IL8, TNFα, IL12 [19]. Угнетение функции антиген-презентирующих клеток может быть основным механизмом, с помощью которого IL10 регулирует антиген-специфические Th-клеточные популяции и адаптивный иммунный ответ в целом с целью ограничения патологического состояния [20].

Сложная регуляция экспрессии IL10 затрудняет понимание механизмов реализации биологических эффектов этого цитокина при разных заболеваниях. В частности, при инфекционном заболевании противовоспалительные свойства IL10 могут привести к парадоксальной ситуации, когда с одной стороны, инициация воспалительных ответов необходима для эффективной защиты против патогенов, однако их чрезмерная экспансия может привести к воспалительным, аутоиммунным и онкологическим болезням [21]. Этот механизм интересен для объяснения возможной роли гена *IL10* в развитии дистропных отношений между БА и ТБ. Продуктивная защита от патогена не позволяет развиваться ТБ, но в то же время в связи с этим увеличивается возможность развития БА, однако эта гипотеза нуждается в дальнейшей проверке, поиске других участников сигнального пути наряду с IL10.

Оценки наследуемости уровня IL10, полученные в близнецовых исследованиях, находятся в диапазоне от 50 до 75% [22], что свидетельствует о важной генетической составляющей для этого признака. Селективное давление на выбор аллелей гена *IL10* со стороны различных патогенов в процессе эволюции позволило сформировать разные структуры гаплотипических блоков, которые в значительной степени влияют на уровень продукции этого цитокина [23]. Изученная однонуклеотидная замена G>A *IL10* (rs1800872) располагается в промоторном регионе гена и входит в состав гаплотипа (-1082G/A (rs1800896), -819C/T (rs1800871), -592C/A (rs1800872)), предположительно влияющего на уровень экспрессии *IL10*, что, вероятно и обуславливает его ассоциации с широким спектром заболеваний, включая инфекционные, аллергические, онкологические.

Таблица 1

Последовательности праймеров и фрагменты рестрикции изученных полиморфных вариантов генов

Ген (полиморфизм)	Последовательности праймеров	Эндонуклеаза и фрагменты рестрикции, п.н.
<i>IL10</i> (rs1800872)	F: 5'- ggatcatggtgagcactacct R: 5'- aaaaagttgatttctctgggg	Rsa I A: 311+182; C: 493
<i>IL1B</i> (rs16944)	F: 5'- gccctccctgctctgtattga R: 5'- tggctagggtaacagcacct	Ama87 I A: 222; G: 166+56
<i>IL8</i> (rs4073)	F: 5'- ctgttctaacacctgccactc R: 5'- ggcaaacctgagtcacacaca	Mfe I T: 222; A: 141+81
<i>TNFRSF1B</i> (rs525891)	F: 5'- catggaagctctttccttgc R: 5'- gttttgtctgccctgctctc	Hpy188III T: 347; A: 280+67
<i>TNF</i> (rs1800629)	F: 5'- aggcaatagggtttgaggccat R: 5'- tcctccctgctccgattccg	Bsp19 I A: 107; G: 87+20
<i>CXCL10</i> (rs56061981)	F: 5'- gcagatactgtctcagaacctggta R: 5'- tgtcaccatctctcattttgattgt	Xba I G: 499; A: 325+174

В литературе представлены сведения об ассоциированности полиморфизма гена *IL10* с развитием многих связанных с нарушением иммунитета болезней (сахарный диабет, рассеянный склероз, БА, ТБ и т.д.), что подтверждает основную идею о том, что геномная регуляция экспрессии *IL10* является основой успеха воспалительных реакций. Информация о том, какой именно аллель/генотип rs1800872 гена *IL10* влияет на восприимчивость к БА и ТБ, противоречива. В одних работах показано, что аллель С и генотип СС rs1800872 являются факторами риска для БА [24], а в некоторых исследованиях отмечена ассоциация БА с альтернативным аллелем А, преимущественно у монголоидов [25]. Подобная противоречивая информация отмечена относительно влияния данного варианта гена *IL10* в подверженности ТБ [26]. Как показано в настоящем исследовании, неблагоприятным в отношении обеих болезней является аллель -592 А, который может быть связан с низкой продукцией соответствующего цитокина [27].

В результате исследования также выявлена ассоциация варианта гена *CXCL10* (rs56061981) в развитии ТБ (табл. 2). Наилучшей моделью по величине AIC была аддитивная, хотя доминантная модель была почти от нее неотличима. Однонуклеотидная замена -201G>А располагается в промоторном регионе гена хемокина. Редкий у европеоидов аллель А встречался чаще в группе пациентов с ТБ по сравнению с контрольной выборкой (7,8% и 3,0% соответственно). Насколько известно, данная ассоциация с ТБ показана впервые. Биологический смысл полученной ассоциации объясним с точки зрения ключевой роли хе-

мокинов в процессах, протекающих в организме человека при бактериальных инфекциях. Хемокины наряду с цитокинами являются ранними медиаторами воспаления и определяют исход дальнейших реакций организма хозяина на внедрение патогена [28]. Биологическое действие хемокинов заключается в индукции миграции эффекторных клеток в очаг инфекции. Ответ на инфекцию может различаться в зависимости от экспрессии гена *CXCL10* [29], таким образом, промоторные варианты в этом гене, изменяющие аффинность сайтов для транскрипционных факторов и, соответственно, влияющие на экспрессию гена являются интересными для исследования подверженности инфекционным заболеваниям, в том числе ТБ. В работе Tang et al., 2007, установлена ассоциация промоторных вариантов в гене *CXCL10* с развитием ТБ [30], однако ассоциация с полиморфизмом, изученным в настоящем исследовании, установлена впервые.

Таким образом, полученные результаты позволили выявить ассоциацию гена *IL10* (rs1800872) с БА и ТБ, свидетельствуя, что в их развитие вовлечены общие молекулярные механизмы. Вероятно, в отношении полиморфизма гена *IL10* подверженность БА и ТБ может быть связана с адаптивными иммунологическими функциями. Также установлена возможная патогенетическая роль полиморфизма гена хемокина *CXCL10* (rs56061981) в развитии ТБ. Полученные данные интересны как с точки зрения понимания механизмов дистропии, так и изучения генетической структуры подверженности каждому из рассматриваемых заболеваний.

Таблица 2

Ассоциации вариантов генов *CXCL10* (rs56061981) и *IL10* (rs1800872) с развитием изученных заболеваний

Полиморфизм	Генотипы Аллели	Контроль N (%)	БА N (%)	ТБ N (%)	Бронхиальная астма				Туберкулез			
					Модель	p-perm	OR [CI]	AIC	Модель	p-perm	OR [CI]	AIC
<i>IL10</i> (rs1800872)	C/C	147 (67,8)	71 (57,7)	131 (56,0)	Аддитивная	0,022	1,55 [1,06—2,27]	442,13	Аддитивная	0,008	1,72 [1,16—2,56]	442,12
	C/A	63 (29,0)	42 (34,2)	88 (37,6)	Доминантная	0,058	1,55 [0,98—2,47]	443,82	Доминантная	0,022	1,73 [1,08—2,78]	444,26
	A/A	7 (3,2)	10 (8,1)	15 (6,4)	Рецессивная	0,052	2,71 [1,01—7,69]	443,42	Рецессивная	0,040	0,75 [0,41—1,36]	539,31
	C, %	82,3	74,8	74,8								
<i>CXCL10</i> (rs56061981)	G/G	202 (94,4)	133 (91,1)	250 (85,6)	Аддитивная	>0,05	—	—	Аддитивная	0,013	2,46 [1,24—5,26]	482,54
	G/A	11 (5,1)	13 (8,9)	39 (13,4)	Доминантная	>0,05	—	—	Доминантная	0,010	2,77 [1,27—6,47]	482,61
	A/A	1 (0,5)	0 (0,0)	3 (1,0)	Рецессивная	>0,05	—	—	Рецессивная	0,010	9,09 [3,08—28,98]	529,89
	G, %	97,0	95,6	92,2			—	—				

Список литературы

1. Jacob L, Breuer J, Kostev K. Prevalence of chronic diseases among older patients in German general practices. *Ger Med Sci*. 2016 Mar 3;14:Doc03. doi: 10.3205/000230. eCollection 2016.
2. Пузырев ВП. Генетический взгляд на феномен сочетанной патологии человека. *Медицинская генетика*. 2008;№ 9:3 — 9.
3. Puzyrev VP, Makeeva OA, Freidin MB. Syntropy, genetic testing and personalized medicine. *Personalized Medicine*. 2010;7(4):399-405.
4. Bagley SC, Sirota M, Chen R et al. Constraints on Biological Mechanism from Disease Comorbidity Using Electronic Medical Records and Database of Genetic Variants. *PLoS Comput Biol*. 2016 Apr 26;12(4):e1004885. doi: 10.1371/journal.pcbi.1004885.
5. Hu JX, Thomas CE, Brunak S. Network biology concepts in complex disease comorbidities. *Nat Rev Genet*. 2016;17(10):615-629. doi: 10.1038/nrg.2016.87.
6. Пузырев ВП. Генетические основы коморбидности у человека. *Генетика*. 2015;51(4):491-502.
7. Pfaundler M, von Seht L. Uber Syntropie von Krankheitszustanden. *Zeitschrift fur Kinderheilkunde*. 1921;30(1):100-120.
8. Брагина Е.Ю., Фрейдлин М.Б. Молекулярно-генетические исследования коморбидности. *Бюллетень сибирской медицины*. 2015;14(6):94-102. DOI:10.20538/1682-0363-2015-6-94-102
9. Catala-Lopez F, Suarez-Pinilla M, Suarez-Pinilla P. Inverse and direct cancer comorbidity in people with central nervous system disorders: a meta-analysis of cancer incidence in 577,013 participants of 50 observational studies. *Psychot Psychosom*. 2014;83:89-105. doi:10.1159/000356498
10. Ibanez K, Boullosa C, Tabares-Seisdedos R et al. Molecular evidence for the inverse comorbidity between central nervous system disorders and cancers detected by transcriptomic meta-analyses. *PLoS Genet*. 2014;10:e1004173. doi:10.1371/journal.pgen.1004173
11. Giner M, Montoya MJ, Vazquez MA et al. Differences in osteogenic and apoptotic genes between osteoporotic and osteoarthritic patients. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;4:41.
12. Crespi BJ, Go MC. Diametrical diseases reflect evolutionary-genetic tradeoffs: Evidence from psychiatry, neurology, rheumatology, oncology and immunology. *Evol Med Public Health*. 2015 Sep 9;2015(1):216-253. doi: 10.1093/emph/eov021.
13. Яблоков ДД. Бронхиальная астма и туберкулез легких. *Клинич. Медицина*. 1968;46(12): 20-28.
14. Fekih L, Boussoffara L, Jemaa M et al. Tuberculosis in patients with asthma. *Rev Mal Respir*. 2010;27(7):679-684.
15. Bragina EYu, Tiys ES, Freidin MB et al. Insights into pathophysiology of dystropy through the analysis of gene networks: an example of bronchial asthma and tuberculosis. *Immunogenetics*. 2014;66(7-8):457-65. doi: 10.1007/s00251-014-0786-1.
16. Lindsey JK, Jones B. Choosing among generalized linear models applied to medical data. *Stat Med*. 1998 Jan 15;17(1):59-68.
17. Groux H, Cottrez F. The complex role of interleukin-10 in autoimmunity. *J Autoimmun*. 2003 Jun;20(4):281-285.
18. Belkaid Y, Tarbell K. Regulatory T cells in the control of host-microorganism interactions (*). *Annu Rev Immunol*. 2009;27:551-89. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132723.
19. Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann TR, Howard M, O'Garra A. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J Immunol*. 1991;147:3815-22.
20. Mocellin S, Marincola F, Rossi CR et al. The multifaceted relationship between IL-10 and adaptive immunity: putting together the pieces of a puzzle. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2004;15:61-76.
21. Hedrich CM, Bream JH. Cell type-specific regulation of IL-10 expression in inflammation and disease. *Immunol Res*. 2010 Jul;47(1-3):185-206. doi: 10.1007/s12026-009-8150-5.
22. Gibson AW, Edberg JC, Wu J et al. Novel single nucleotide polymorphisms in the distal IL-10 promoter affect IL-10 production and enhance the risk of systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2001;166:3915-22.
23. Wilson JN, Rockett K, Keating B et al. A hallmark of balancing selection is present at the promoter region of interleukin 10. *Genes Immun*. 2006;7:680-683.
24. Hakimzadeh E, Arababadi MK, Hassanshahi G et al. Association of -592 region of IL-10 polymorphisms with asthma in south-eastern Iranian patients. *Clin Lab*. 2012;58(3-4):267-71.
25. Zheng XY, Guan WJ, Mao C et al. Interleukin-10 promoter 1082/-819/-592 polymorphisms are associated with asthma susceptibility in Asians and atopic asthma: a meta-analysis. *Lung*. 2014 Feb;192(1):65-73. doi: 10.1007/s00408-013-9519-8.
26. Mhmoud N, Fahal A, van de Sande WJ. Association of IL-10 and CCL5 single nucleotide polymorphisms with tuberculosis in the Sudanese population. *Trop Med Int Health*. 2013;18(9):1119-1127. doi: 10.1111/tmi.12141.
27. Lowe PR, Galley HF, Abdel-Fattah A et al. Influence of interleukin-10 polymorphisms on interleukin-10 expression and survival in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2003;31:34-38. doi: 10.1097/00003246-200301000-00005
28. Sauty A, Dziejman M, Taha RA et al. The T cell-specific CXC chemokines IP-10, Mig, and I-TAC are expressed by activated human bronchial epithelial cells. *J Immunol*. 1999;162:3549-58.
29. Ruhwald M, Bjerregaard-Andersen M, Rabna P et al. CXCL10/IP-10 release is induced by incubation of whole blood from tuberculosis patients with ESAT-6, CFP10 and TB7.7. *Microbes Infect*. 2007;9:806-12.
30. Tang NL, Fan HP, Chang KC et al. Genetic association between a chemokine gene CXCL-10 (IP-10, interferon gamma inducible protein 10) and susceptibility to tuberculosis. *Clin Chim Acta*. 2009 Aug;406(1-2):98-102. doi: 10.1016/j.cca.2009.06.006.