

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Научная статья

УДК 616.248-053.2-078.78

doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-85-92

3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕАЛИЗАЦИИ ТЯЖЕСТИ ФЕНОТИПА
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ**

Татьяна Равильевна Стройкова, Ольга Александровна Башкина

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Исследование генов, регулирующих функцию цитокинов, является важным аспектом в патогенезе бронхиальной астмы, прогнозирования ее тяжести и контроля. Является актуальным осуществление терапевтических подходов этого заболевания. Гены интерлейкинов обладают высокой степенью полиморфизма, что обеспечивает гетерогенный фенотипический профиль заболевания. Цель – определить значимость влияния генетических полиморфизмов: 590 TC (rs2243250) IL-4, I50V (rs2243250) рецептора IL-4RA, 308AG (rs1800629) TNF- α на тяжесть течения бронхиальной астмы у детей русской популяционной группы. Контрольная группа была представлена детьми в количестве 90 человек, отнесенными к первой группе здоровья, обоих полов, в возрасте от 2 лет 11 мес. до 17 лет 11 мес. Вторую группу составили пациенты с бронхиальной астмой (БА) различной степени тяжести – 86 человек. Группа детей с БА была представлена пациентами с разной степенью тяжести заболевания: легкая – 18 (20,93 %) детей, среднетяжелая – 42 (48,83 %) ребенка, тяжелая – 26 (39,52 %) детей. Выявление генетических полиморфизмов проводилось методом полимеразно-цепной реакции. Статистическая обработка данных проведена с помощью непараметрического метода критерия χ^2 с анализом таблиц сопряженности. Установлена предикторная значимость гомозиготного варианта GG и аллеля G TNF- α rs1800629 при тяжелой степени заболевания, а также гомозиготного генотипа AG при среднетяжелой степени тяжести заболевания. Исследования полиморфизма генов цитокинов при бронхиальной астмы вносят вклад в изучение молекулярно-генетических основ формирования бронхиальной астмы и могут быть использованы для персонализации терапии.

Ключевые слова: дети, гены, цитокины, бронхиальная астма, тяжесть, фенотип, тяжесть

Для цитирования: Стройкова Т. Р., Башкина О. А. Генетические аспекты реализации тяжести фенотипа бронхиальной астмы у детей // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 2. С. 85–92. doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-85-92.

**GENETIC ASPECTS OF THE REALIZATION OF THE SEVERITY
OF THE BRONCHIAL ASTHMA PHENOTYPE IN CHILDREN**

Tat'yana R. Stroykova, Olga A. Bashkina

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. The study of genes regulating the function of cytokines is an important aspect in the pathogenesis of bronchial asthma, predicting its severity and control. And also, as a result, the implementation of therapeutic approaches for this disease. Interleukin genes have a high degree of polymorphism. The aim of the work was to establish the significance of the effect of polymorphisms of the interleukin genes IL-4 590TC (rs2243250), IL-4RA I50V (rs2243250), TNF-alpha 308AG (rs1800629) on the phenotypic manifestations of the disease. a control group of children consisting of 90 people, patients with bronchial asthma of varying severity – 86 children. The identification of genetic polymorphisms was carried out by PCR. Statistical processing was carried out using the nonparametric chi-square criterion method with the analysis of conjugacy tables. The predictor significance of the homozygous variant of GG and the TNF-alpha allele G rs1800629 in severe disease, as well as the homozygous AG genotype with moderate severity of the disease. Studies of cytokine gene polymorphism in AD contribute to the study of the molecular genetic basis of AD formation and can be used to personalize therapy.

Keywords: children, genes, cytokines, bronchial asthma

For citation: Stroykova T. R., Bashkina O. A. Genetic aspects of the realization of the severity of the bronchial asthma phenotype in children. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (2): 85–92. doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-85-92. (In Russ.).

Введение. Бронхиальная астма (БА) – мультифакториальное заболевание, патогенез которого обусловлен сложным взаимодействием множественных вариаций генов и факторов внешней среды. Патогенетической основой БА у детей является эозинофильное воспаление, гиперреактивность бронхиального дерева, что проявляется клиникой обратимой бронхиальной обструкции [1].

Современные направления в изучении БА характеризуются поиском наиболее ранних молекулярно-генетических предикторов БА. Определение наиболее значимых протективных и ассоциированных с БА генов может способствовать установлению степени риска развития заболевания и возможности осуществления превентивных мероприятий на индивидуальном и популяционном уровнях [2–6].

Цитокины играют ключевую роль в регуляции всех стадий развития аллергического воспаления, поэтому определение протективной значимости различных вариантов полиморфизмов имеет большое значение для понимания молекулярных основ патогенеза заболевания. Мутации в генах цитокинов, отдельных цитокинов составляют значительную часть иммуноопосредованных механизмов развития и прогрессирования патологических процессов при аллергических заболеваниях. Проведены многочисленные исследования, посвященные вопросу изучения полиморфизмов генов цитокинов, по результатам которых определена важная роль в реализации БА [7–15].

Таким образом, неоднозначность имеющихся данных представляет интерес в изучении ассоциации полиморфных вариантов генов-цитокинов.

Цель: определить значимость влияния генетических полиморфизмов: 590TC (rs2243250) IL-4, I50V (rs2243250) рецептора IL-4RA, 308AG (rs1800629) TNF- α на тяжесть течения бронхиальной астмы у детей русской популяционной группы.

Материалы и методы исследования. Обследовано 86 детей русской популяционной группы с подтвержденным диагнозом БА, которые находились на лечении в пульмонологическом отделении ГБУЗ «Городская детская клиническая больница № 2 г. Астрахани и ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н. Н. Силищевой». Диагноз ставился на основе национальной программы по диагностике и лечению БА у детей и действующим клиническим рекомендациям [8, 9, 12]. Группа детей с БА была представлена пациентами с разной степенью тяжести заболевания: легкая – 18 (20,93 %) детей, среднетяжелая – 42 (48,83 %) ребенка, тяжелая – 26 (39,52 %) детей. В процессе исследования были использованы следующие документы: национальная программа по диагностике и лечению БА у детей и действующие клинические рекомендации [8, 9, 12]. Гендерный состав представлен следующим образом: мальчики – 50 (58,13 %) человек, девочки – 36 (41,87 %) человек. Использованы медицинские стационарные карты пациентов, амбулаторные карты (форма 112).

Группу контроля составили 90 детей русской популяционной группы, являющихся условно здоровыми, не имеющих хронических заболеваний, относящихся к первой группе здоровья.

БА считалась контролируемой при наличии следующих критериев:

- дневные симптомы отмечались не более 2 раз в неделю;
- ограничения активности пациента из-за симптомов отсутствовали;
- ночные симптомы наблюдали 0–1 раз в месяц (0–2 раза в месяц, если ребенок старше 12 лет);
- коротко действующие агонисты неотложной терапии использовались дважды или менее раз в неделю;

критерий пиковой скорости выдоха (ПСВ) показатели 80 % и более.

Частично контролируемая астма диагностировалась при наличии ограниченного числа симптомов и снижении показателей ПСВ менее 80 до 60 % от должного или индивидуально лучшего показателя. Неконтролируемая астма считалась при персистировании на протяжении всей недели всех признаков ПСВ менее 60 %.

Осуществление данного исследования было одобрено Региональным независимым этическим комитетом (от 25.09.2017 г., протокол № 11), поправок к исходному протоколу не было.

Молекулярно-генетический анализ включал в себя исследование полиморфизма генов IL-4 (590C > T), IL-4R α (Ile50Val), гена TNF- α 308AG (rs1800629). Выделение геномной ДНК проводилось из лейкоцитов венозной крови набором реактивов “Wizard Genomic DNA Purification Kit” фирмы “Promega” (USA) в соответствии с рекомендациями. Используемые ферменты произведены фирмой «Сибэнзим» (Россия) или MBI “Fermentas” (Литва). Полимеразная цепная реакция синтеза ДНК проводилась на амплификаторе фирмы «ДНК-технология» (Россия).

Статистический анализ данных осуществляли с помощью программы “Statistica for Windows 10.0” (USA). Значение χ^2 рассчитывали для сравнения частот «больные / здоровые» для таблицы сопряженности, с учетом поправки Йетса и точного критерия Фишера, который не приводил к появлению значимых отклонений между распределениями генотипов в изучаемых выборках. Анализ межгенных взаимодействий проведен методом сокращения многофакторной размерности (Multifactor Dimensionality Reduction, MDR) Метод MDR был разработан для моделирования межгенных взаимодействий высокого порядка [26].

Результаты и обсуждение. Известно, что IL-4 обуславливает потенцирование Т-хелперного ответа 2 типа, а его полиморфизм 590TC связан с реализацией бронхиальной астмы и его тяжестью. В связи с этим была изучена частота генотипов и аллелей полиморфизма 590TC (rs2243250) гена IL-4 в группе контроля и в группе детей с БА различной степени тяжести (табл. 1).

Таблица 1. Распределение частот генотипов и частот аллелей гена IL-4 590TC (rs2243250) контрольной группы и детей с БА

Table 1. Distribution of genotype frequencies and allele frequencies of the IL-4 590TC gene (rs2243250) in the control group and children with bronchial asthma

Генотипы	Группы, n (%)		Статистическая достоверность: $\chi^2_{\text{ТТ-СТ-СС}} = 0,921; p = 0,631; df = 2$ χ^2 с поправкой Йейтса = 0,497; $p = 0,463; df = 1$
	контрольная, n = 91	БА, n = 84	
ТТ	9 (9,9)	5 (6,0)	$\chi^2 = 0,780; p = 0,078; df = 1$
ТС	49 (53,9)	47 (56,0)	$\chi^2 = 0,803; p = 0,063; df = 1$
СС	33 (36,2)	32 (38,0)	
Аллели, число носителей	n = 140	n = 131	
Т	58 (41,4)	52 (39,7)	$\chi^2 = 0,772; p = 0,084; df = 1$
С	82 (58,6)	79 (60,3)	

В результате проведенного статистического анализа не выявлено статистически значимых различий в распределении генотипов и аллелей между детьми контрольной группы и больными по изучаемому полиморфизму, следовательно, изучаемый полиморфизм не имел предикторной значимости в риске возникновения БА

При проведении анализа ассоциации генотипов и аллельных вариантов данного полиморфизма в зависимости от тяжести заболевания получены следующие результаты (табл. 2).

Таблица 2. Ассоциации генотипов полиморфизма IL-4 590TC гена IL-4 в зависимости от тяжести БА
Table 2. Associations of IL-4 590TC polymorphism genotypes of the IL-4 gene depending on the severity of bronchial asthma

IL-4 590TC (rs2243250) генотипы, n = 84	Степень тяжести заболевания			$\chi^2 = 3,124; p = 0,538; df = 4$
	легкая, n = 18 абс. (%)	средняя, n = 40 абс. (%)	тяжелая, n = 26 абс. (%)	
ТТ, n = 6	0	4 (9,5%)	2 (7,69)	$\chi^2 = 1,720; p = 0,409; df = 2$
ТС, n = 46	8 (44,4%)	25 (54,76)	13 (50,0)	$\chi^2 = 0,557; p = 0,757; df = 2$
СС, n = 32	10 (55,6)	11 (35,71)	11 (42,3)	$\chi^2 = 2,041; p = 0,361; df = 2$
Аллели, число носителей	n = 26	n = 65	n = 39	
Т	8 (30,76)	29 (41,53)	15 (38,46)	$\chi^2 = 0,910; p = 0,635; df = 2$
С	18 (69,23)	36 (58,47)	24 (61,54)	

При анализе частот генотипов и аллелей гена IL-4 полиморфизм 590TC не выявлена его предикторная роль в формировании тяжести БА, статистическая значимость не определена, что различается с ранее проводимыми исследованиями, где достоверно установлен протективный эффект гаплотипа СС IL-4 (rs2243250) в формировании атопической БА и ее тяжестью у детей и в популяциях различного этнического состава [17–19].

Далее было изучено распределение частот генотипов и частот аллелей полиморфизма 308AG (rs1800629) гена TNF- α в группе здоровых детей и группе детей с БА (табл. 3).

Таблица 3. Распределение частот генотипов и частот аллелей полиморфизма 308AG (rs1800629) гена TNF- α в контрольной группе и у пациентов с БА

Table 3. Distribution of genotype frequencies and allele frequencies of the TNF- α gene polymorphism 308AG (rs1800629) in the control group and in patients with bronchial asthma

Генотипы	Группы, n (%)		Статистическая достоверность: $\chi^2_{\text{G/G-A/G-A/A}} = 0,689; p = 0,709; df = 2$ χ^2 с поправкой Йейтса = 0,101; $p = 0,752; df = 1$
	контрольная, n = 91	БА, n = 85	
AA	4 (4,39)	2 (2,4)	$\chi^2 = 0,213; p = 0,645; df = 1$
AG	18 (19,7)	20 (23,5)	$\chi^2 = 0,018; p = 0,893; df = 1$
GG	69 (75,8)	63 (74,1)	
Аллели, число носителей	n = 109	n = 105	
А	22 (20,7)	22 (20,9)	$\chi^2 = 0,002; p = 0,967; df = 1$
Г	87 (79,3)	83 (79,1)	

При анализе распределений частот аллелей установлено достоверно значимое преобладание аллеля G ($\chi^2 = 0,002, p = 0,967, df = 1$) в обеих группах, что можно расценить как популяционную распространенность именно этого аллеля как «мажорного». Это совпадает с другими данными исследований популяционных частот [8, 12]. При сравнительном анализе групп здоровых и больных детей статистической значимости не установлено, что позволяет сделать вывод о том, что в изучаемом полиморфизме данные нуклеотидные замены не являются протективными в аспекте реализации заболевания.

Далее был проведен ассоциативный анализ генотипов и аллелей полиморфизма 307AG (rs1800629) TNF- α с тяжестью фенотипа заболевания (табл. 4).

Таблица 4. Анализ ассоциации генотипов и аллелей полиморфизма 308AG (rs1800629) TNF- α в зависимости от тяжести БА
Table 4. Analysis of the association of genotypes and alleles of polymorphism 308AG (rs1800629) TNF- α depending on the severity of bronchial asthma

Генотипы, <i>n</i> = 86	Степень тяжести заболевания			Статистическая значимость между всеми группами $\chi^2 = 10,932; p = 0,028; df = 4$
	легкая, <i>n</i> = 18	средняя, <i>n</i> = 42	тяжелая, <i>n</i> = 26	
AA, <i>n</i> = 3	0	3 (7,14)	0	–
AG, <i>n</i> = 21	3 (16,6)	15 (35,71)	3 (11,53)	$\chi^2 = 6,392; p = 0,041; df = 2$
GG, <i>n</i> = 62	15 (83,4)	24 (54,76)	23 (88,47)	$\chi^2 = 10,063; p = 0,007; df = 2$
Аллели, число носителей	<i>n</i> = 21	<i>n</i> = 57	<i>n</i> = 29	
A	3 (13,63)	18 (32,14)	3 (10,35)	$\chi^2 = 6,449; p = 0,040; df = 2$
G	18 (86,36)	39 (67,85)	26 (89,65)	

Была достоверно определена предикторная значимость полиморфизма 308 AG TNFA (rs1800629) гомозиготного варианта GG ($\chi^2 = 10,063, p = 0,007, df = 2$) и аллеля G ($\chi^2 = 6,449, p = 0,04, df = 2$) в формировании среднетяжелой и тяжелой формы заболевания, что совпадает с ранее проведенными исследованиями [21–23]. Эти данные подтверждают важную роль TNF α в патогенезе БА, а изученный гаплотип GG является протективным в отношении не только риска развития заболевания, но, как и гаплотип GA [24], может явиться прогностическим маркером тяжести заболевания.

Полиморфизм I150Val IL-4R α цепи, по ранее проведенным исследованиям, является одним из важнейших наследственных факторов реализации атопической формы заболевания. По опубликованным данным, полиморфизм I150Val гена IL-4R α повышает продукцию IgE [8]. Однако не все исследования подтверждают предикторную значимость данного полиморфизма [12, 13].

Изучено распределение генотипов и аллелей данного полиморфизма и проанализирована его ассоциация с фенотипическими признаками в исследуемых когортах (табл. 5, 6).

Таблица 5. Распределение частот генотипов и частот аллелей гена IL-4RA I50V (rs2243250) в контрольной группе детей и у пациентов с БА
Table 5. Distribution of genotype frequencies and allele frequencies of the IL-4RA I50V (rs2243250) gene in the control group of children and in patients with bronchial asthma

Генотипы	Группы, <i>n</i> (%)		Статистическая достоверность: $\chi^2_{VV-VI-II} = 0,380; p = 0,827; df = 2$
	контрольная, <i>n</i> = 91	БА, <i>n</i> = 86	
VV	19 (20,9)	21 (24,4)	$\chi^2 = 0,317; p = 0,574; df = 1$
VI	48 (52,8)	42 (48,9)	$\chi^2 = 1,823; p = 0,177; df = 1$
II	24 (26,3)	23 (26,7)	$\chi^2 = 0,003; p = 0,956; df = 1$
Аллели, число носителей	<i>n</i> = 139	<i>n</i> = 138	
V	67 (48,2)	63 (49,2)	$\chi^2 = 0,028; p = 0,869; df = 1$
I	72 (51,8)	65 (50,8)	

Таблица 6. Анализ ассоциации генотипов и аллелей полиморфизма IV 50 гена IL-4RA в зависимости от тяжести БА
Table 6. Analysis of the association of genotypes and alleles of polymorphism IV 50 of the IL4RA gene depending on the severity of bronchial asthma

Генотипы	Степень тяжести заболевания			$\chi^2 = 3,475; p = 0,482; df = 4$
	легкая, <i>n</i> = 18 абс. (%)	средняя, <i>n</i> = 42 абс. (%)	тяжелая, <i>n</i> = 26 абс. (%)	
IV, <i>n</i> = 43	12 (27,90)	21 (48,83)	10 (23,25)	$\chi^2 = 3,385; p = 0,185; df = 2$
VV, <i>n</i> = 20	3 (15,0)	10 (50,0)	7 (35,0)	$\chi^2 = 0,641; p = 0,726; df = 2$
II, <i>n</i> = 23	3 (13,04)	11 (47,82)	9 (39,13)	$\chi^2 = 1,762; p = 0,415; df = 2$
Аллели, число носителей	<i>n</i> = 30	<i>n</i> = 63	<i>n</i> = 36	
V	15 (50,0)	31 (48,39)	17 (47,23)	$\chi^2 = 0,146; p = 0,93; df = 2$
I	15 (50,0)	32 (51,61)	19 (52,77)	

Варианты аллелей и гомозигот гена IL-4RA явились достоверно незначимыми, таким образом, в исследуемой группе предикторная значимость данного полиморфизма не выявлена и не ассоциирована с его тяжестью.

Анализ сочетания отдельных полиморфных вариантов различных генов мультифакториальных заболеваний не дает достаточно объективного представления о формировании наследственной предрасположенности. В основу многофакторной патологии заложены межгенные взаимодействия, а также взаимодействия генов с внешней средой, которые необходимо учитывать при прогнозировании риска развития патологии и разработке профилактических мероприятий. В связи с этим сохраняется актуальность проблемы межгенных взаимодействий при таких мультифакториальных заболеваниях, как БА.

Индивидуальные полиморфизмы генов являются малозначимым фактором риска развития мультифакториальной болезни, а значит, и не могут быть использованы в качестве прогностической модели, особенно в случаях редких аллелей.

В связи с этим представилось интересным проанализировать межгенные взаимодействия изученных генов, а также гена β -2 адrenoрецептора (ADRB2), который по многочисленным мета-анализам ассоциирован с БА, в частности с ночными симптомами и тяжелой формой астмы [25].

Таблица 7. Одно-, двух- и трехлокусные модели межгенных взаимодействий
Table 7. One, two and three-locus models of intergenic interactions

Число локусов	Название локусов	Точность предсказания		Воспроизводимость модели	Значение p	Относительный риск
		в обучающей выборке	в текстовой выборке			
1	ADRB2	0,5497	0,5263	9/10	0,8361	1,4923
2	IL-4, IL-4RA	0,5867	0,4386	5/10	0,0349	1,9286
3	IL-4, IL-4RA, ADRB2	0,6329	0,4795	8/10	0,001	2,793

При построении одно-, двух- и трехлокусных моделей межгенных взаимодействий установлена значимость однолокусной модели ADRB2, воспроизводимость модели составила 9/10.

Далее был использован альтернативный метод с применением четырехпольной таблицы для определения значимых трехгенных взаимодействий, где определены значимые трехгенные взаимодействия полиморфизмов IL-4 (rs2243250), IL-4RA (rs2243250), ADRB2 (rs1042713) с развитием БА (IL-4-CC, TNFA-GG, IL-4RA-VV, $p = 0,016$) и (IL-4-CC, IL-4RA-VV, ADRB2-GG) (табл. 8).

Таблица 8. Распределение генотипов для четырех локусов (IL-4-CC, TNFA-GG, IL4RA-VV, ADRB2-GG)
Table 8. Genotype distribution for four loci (IL-4-CC, TNFA-GG, IL4RA-VV, ADRB2-GG)

Генотипы	Исход есть, абс. (%)	Исхода нет, абс. (%)	Всего, абс. (%)
IL4-CC, TNFA-GG, IL-4RA-VV, ADRB2-GG	10 (83,4)	74 (56,6)	84
Остальные генотипы	2 (16,6)	85 (53,4)	87
Всего	$n = 12$	$n = 159$	$n = 171$
Статистическая значимость $p = 0,016$			

Как видно из таблицы 8, сочетание гомозиготных вариантов генов IL-4-CC, TNFA-GG, IL-4RA-VV, ADRB2-GG явилось маркером реализации БА. При анализе сочетания трех гомозиготных генотипов также установлено их предиктивное влияние на развитие заболевания (табл. 9, 10).

Таблица 9. Распределение генотипов для 3 локусов (IL-4-CC, IL-4RA-VV, ADRB2-GG)
Table 9. Genotype distribution for 3 loci (IL-4-CC, IL-4RA-VV, ADRB2-GG)

Генотипы	Исход есть, абс. (%)	Исхода нет, абс. (%)	Всего, абс. (%)
IL-4-CC, IL-4RA-VV, ADRB2-GG	10 (83,4)	74 (56,6)	84
Остальные генотипы	2 (16,6)	85 (53,4)	87
Всего	$n = 12$	$n = 159$	$n = 171$
Статистическая значимость $\chi^2 = 6,044, p = 0,013$			

Таблица 10. Распределение генотипов для 3 локусов (IL-4-CC, TNFA-GG, IL-4RA-VV)
Table 10. Genotype distribution for 3 loci (IL4-CC, TNFA-GG, IL-4RA-VV)

Генотипы	Исход есть, абс. (%)	Исхода нет, абс. (%)	Всего, абс. (%)
IL-4-CC, TNFA-GG, IL-4RA-VV	13 (76,47)	71 (45,81)	84
Остальные генотипы	4 (23,53)	84 (54,19)	88
Всего	$n = 17$	$n = 155$	$n = 172$
Статистическая значимость $\chi^2 = 6,53, p = 0,016$			

Таким образом, наличие сочетаний гомозиготных вариантов полиморфизмов генов IL-4 (rs2243250), IL-4RA (rs2243250), ADRB2 (rs1042713) в трех- и четырехлокусном распределении является предиктивно значимым для реализации БА.

Выводы. Определена предикторная значимость полиморфизма 308AG гена TNFA rs1800629 гомозиготного варианта GG и аллеля G в формировании среднетяжелой и тяжелой формы заболевания. Выявлены значимые трех- и четырехгенные взаимодействия полиморфизмов IL-4 (rs2243250), IL-4RA (rs2243250), ADRB2 (rs1042713) с реализацией бронхиальной астмы. Установлена значимость однолокусной модели ADRB2 с риском реализации бронхиальной астмы.

Изучение генетических полиморфизмов цитокинов вносит вклад в исследование молекулярно-генетических основ реализации бронхиальной астмы, позволит разработать прогностические стратегии для персонализации терапии.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика. 5-е изд., перераб. и доп. Москва: Оригинал-макет, 2017.
2. Руденко К. А., Тугуз А. Р., Татаркова Е. А. С-589Т полиморфизмы гена IL-4 в патогенезе бронхиальной астмы // Вятский медицинский вестник. 2021. Т. 2, № 70. С. 42–47.
3. Черкашина И. И. Клинико-генетические аспекты бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких: автореф. дис. ...д-ра мед. наук. Красноярск, 2010. 50 с.
4. Будчанов Ю. И., Десягин В. М. Генетика бронхиальной астмы // Практическая медицина. 2010. № 45. С. 19–21.
5. Курбачева О. М., Павлова К. С. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии // Российский аллергологический журнал. 2013. № 1, С. 15–24.
6. Десягин В. М. Генетика бронхиальной астмы и атопии // Медицинский совет. 2012. № 5. С. 33–39.
7. Брагина Е. Ю., Фрейдин М. Б., Бабушкина Н. П. и др. Анализ генов цитокиновой сети в развитии «обратной» коморбидности для бронхиальной астмы и туберкулеза // Медицинская генетика. 2017. Т. 16, № 1. С. 20–24.
8. Смольникова М. В. Генетические маркеры бронхиальной астмы у детей: предрасположенность к вариантам течения заболевания // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2023. Т. 27, № 4. С. 393–400.
9. Балаболкин И. И., Булгакова В. А., Пинелис В. Г., Тюменцева Е. С. Фармакогенетика и индивидуализированный подход к терапии бронхиальной астмы // Бюллетень сибирской медицины. 2017. Т. 16, № 2. С. 20–31.
10. Исхакова Ф. Молекулярно-генетическая диагностика аллергических ринитов у больных с бронхиальной астмой (короткий обзор литературы) // Международный журнал научной педиатрии. 2023. Т. 2, № 8. С. 301–306.
11. Малинчик М. А., Смольникова М. В. Сравнительная характеристика полиморфизма генов цитокинов у детей с различными фенотипами бронхиальной астмы // Медицинская генетика. 2022. Т. 21, № 8. С. 13–16.
12. Испаева Ж. Б., Сарсенбаева А. Ж., Бекмагамбетова Р. Б. Иммуногенетика и полиморфизм генов при бронхиальной астме // Вестник Казахского национального медицинского университета. 2020. № 11. С. 770–775.
13. Смольникова М. В., Смирнова С. В., Тютинина О. С. Полиморфизм генов цитокинов при atopической бронхиальной астме // Сибирское медицинское обозрение. 2013. Т. 2, № 80. С. 3–9.
14. Danes mandi S., Pourfathollah A. A., Pourpak Z. Cytokine gene polymorphism and asthma susceptibility, progress and control level // Molecular Biology Reports. 2012. Т. 39, № 2. P. 1845–1853 doi: 10.1007/s11033-011-0927-7.
15. Ghaidaa A. K. G. The Relationship of Serum Levels of Tumor Necrosis Factor α (TNF α) Cytokine with Asthma // Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. 2019. Vol. 11 (1). P. 206–207.
16. Аллахвердиева Л. И., Эюбова А. А. Полиморфизм генов ил-4 и ил-5 при atopической бронхиальной астме у детей азербайджанской популяции // Аллергология и иммунология. 2007. Т. 8, № 1. С. 90–90.
17. Смольникова М. В., Смирнова С. В., Коноплева О. С. Цитокины и полиморфизм промоторных регионов генов (С-590Т IL4, с-597А IL10) как маркеры неконтролируемого течения atopической бронхиальной астмы у детей // Сибирский научный медицинский журнал. 2015. Т. 35, № 3. С. 4–8.

18. Просекова Е. В., Турьянская А. И., Ситдикова Т. С., Долгополов М. С., Забелина Н. Р., Сабыныч В. А. Цитокиновый профиль сыворотки крови при бронхиальной астме у детей // *Фундаментальная дальневосточная наука – медицине. Здоровье. Медицинская экология. Наука.* 2017. Т. 3, № 70. С. 74–79. doi: 10.5281/zenodo.817831.
19. Huang H. R., Zhong Y. Q., Wu J. F. The association between IFN- γ and IL-4 genetic polymorphisms and childhood susceptibility to bronchial asthma // *Gene.* 2012. Vol. 494, no. 1. P. 96–101. doi: 10.1016/j.gene.2011.09.027.
20. Liu S., Li T., Liu J. Interleukin-4 rs2243250 polymorphism is associated with asthma among Caucasians and related to atopic asthma // *Cytokine.* 2012. Vol. 59, no. 2. P. 364–369. doi: 10.1016/j.cyto.2012.05.006.
21. Zedan M., Settin A., Farag M. K. Gene polymorphisms of tumor necrosis factor alpha-308 and interleukin-10-1082 among asthmatic Egyptian children // *Allergy and Asthma Proceedings.* 2008. Vol. 29, no. 3. P. 268–273.
22. Zhang Y., Zhang J., Tian C. The -308 G/A polymorphism in TNF- α gene is associated with asthma risk: an update by meta-analysis // *Journal of Clinical Immunology.* 2011. Vol. 2. P. 174–185.
23. Костина Е. М. Изучение полиморфизма генов цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17А и ТНФА у больных с инфекционнозависимой бронхиальной астмой // *Имунопатология, аллергология, инфектология.* 2013. № 1. С. 53–58.
24. Черкашина И. И. Особенности полиморфизма гена TNF у больных бронхиальной астмой и их родственников // *Туберкулез и болезни легких.* 2009. Т. 86, № 8, С. 51–56.
25. Contopoulos-Ioannidis D. G., Manoli E. N., Ioannidis J. P. Meta-analysis of the association of beta-2-adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2005. Vol. 115, № 5. P. 963–972. doi: 10.1016/j.jaci.2004.12.1119.
26. Пономаренко И. В. Использование метода Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) и его модификаций для анализа ген-генных и генно-средовых взаимодействий при генетико-эпидемиологических исследованиях (обзор) // *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2019. Т. 5, № 1. С. 4–21.

References

1. Bronkhiálnaya astma u detey. Strategiya lecheniya i profilaktika = Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention. 5th ed., reprint. and additional. Moscow: Original-maket; 2017. (In Russ.).
2. Rudenko K. A., Tuguz A. R., Tatarova E. A. C-589T IL-4 gene polymorphism in the pathogenesis of bronchial asthma. *Vyatskiy Meditsinskiy Vestnik = Medical Newsletter of Vyatka.* 2021; 2 (70): 42–47. (In Russ.).
3. Cherkashina I. I. Kliniko-geneticheskiye aspekty bronkhiáln'noy astmy i khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh = Clinical and genetic aspects of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Abstract of thesis of Dr. Sci. (Med.). Krasnoyarsk: 2010: 50 p. (In Russ.).
4. Budchanov Yu. I., Delyagin V. M. Genetics of bronchial asthma. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine.* 2010; 45: 19–21. (In Russ.).
5. Kurbacheva O. M., Pavlova K. S. Phenotypes and endotypes of bronchial asthma: from pathogenesis and clinical picture to the choice of therapy. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian allergological journal.* 2013; 1: 15–24. (In Russ.).
6. Delyagin V. M. Genetics of bronchial asthma. *Meditsinskiy sovet = Medical advice.* 2012; 5: 33–39. (In Russ.).
7. Bragina E. Yu., Freydin M. B., Babushkina N. P. et al. Analysis of cytokine network genes in the development of “reverse” comorbidity for bronchial asthma and tuberculosis. *Meditsinskaya genetika = Medical genetics.* 2017; 16 (1): 20–24. (In Russ.).
8. Smolnikova M. V. Genetic markers of bronchial asthma in children: predisposition to variants of the course of the disease. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2023; 27 (4): 393–400. (In Russ.).
9. Balabolkin I. I., Bulgakova V. A., Pinelis V. G., Tyumenceva E. S. Pharmacogenetics and individualized approach to the treatment of bronchial asthma. *Byulleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine.* 2017; 16 (2): 20–31. (In Russ.).
10. Iskhakova F. Molecular genetic diagnosis of allergic rhinitis in patients with bronchial asthma (short literature review). *Mezhdunarodnyy zhurnal nauchnoy pediatrii = International Journal of Scientific Pediatrics.* 2023; 2 (8): 301–306. (In Russ.).
11. Malinchik M. A., Smol'nikova M. V. Comparative characteristics of polymorphism of cytokine genes in children with different phenotypes of bronchial asthma. *Meditsinskaya genetika = Medical genetics.* 2022; 21 (8): 13–16. (In Russ.).
12. Ispaeva Zh. B., Sarsenbaeva A. Zh., Bekmagambetova R. B Immunogenetics and gene polymorphism in bronchial asthma. *Vestnik Kazakhskogo Natsionalnogo Meditsinskogo Universiteta = Bulletin of the Kazakh National Medical University.* 2020; 11: 770–775. (In Russ.).
13. Smolnikova M. V., Smirnova S. V., Tyutina O. S. Polymorphism of cytokine genes in atopic bronchial asthma. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review.* 2013; 2 (80): 3–9. (In Russ.).
14. Danes mandi S., Pourfathollah A.A., Pourpak Z. Cytokine gene polymorphism and asthma susceptibility, progress and control level. *Molecular Biology Reports.* 2012; 39 (2): 1845–1853. doi: 10.1007/s11033-011-0927-7.
15. Ghaidaa A. K. G. The Relationship of Serum Levels of Tumor Necrosis Factor α (TNF α) Cytokine with Asthma. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research.* 2019; 11 (1): 206–207.

16. Allaxverdieva L. I., Eyubova A. A. Polymorphism of IL-4 and IL-5 genes in atopic bronchial asthma in children of the Azerbaijani population. *Allergologiya i immunologiya = Allergy and Immunology*. 2007; 8 (1); 90–90. (In Russ.).
17. Smolnikova M. V., Smirnova S. V., Konopleva O. S. Cytokines and polymorphism of promoter regions of genes (C-590T IL4, c-597A IL10) as markers of uncontrolled atopic bronchial asthma in children. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2015; 35 (3): 4–8. (In Russ.).
18. Prosekova E. V., Turyanskaya A. I., Sitdikova T. S., Dolgoplov M. S., Zabelina N. R., Sabynych V. A. Cytokine profile of blood serum in bronchial asthma in children. *Fundamentalnaya dalnevostochnaya nauka – meditsine. Zdorove. Meditsinskaya ekologiya. Nauka = Scientific and Practical Conference Fundamental Far Eastern Science – Medicine. Health. Medical ecology. The Science*. 2017; 3 (70): 74–79. doi: 10.5281/zenodo.817831. (In Russ.).
19. Huang H. R., Zhong Y. Q., Wu J. F. The association between IFN- γ and IL-4 genetic polymorphisms and childhood susceptibility to bronchial asthma. *Gene*. 2012; 494 (1): 96–101. doi: 10.1016/j.gene.2011.09.027.
20. Liu S., Li T., Liu J. Interleukin-4 rs2243250 polymorphism is associated with asthma among Caucasians and related to atopic asthma. *Cytokine*. 2012; 59 (2): 364–369. doi: 10.1016/j.cyto.2012.05.006.
21. Zedan M., Settin A., Farag M. K. Gene polymorphisms of tumor necrosis factor alpha-308 and interleukin-10-1082 among asthmatic Egyptian children. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2008; 29 (3): 268–273.
22. Zhang Y., Zhang J., Tian C. The -308 G/A polymorphism in TNF- α gene is associated with asthma risk: an update by meta-analysis. *Journal of Clinical Immunology*. 2011; 2: 174–185.
23. Kostina E. M. Study of polymorphism of the cytokine genes IL-4, IL-10, IL-17A and TNFA in patients with infection-dependent bronchial asthma. Study of polymorphism of the cytokine genes IL-4, IL-10, IL-17A and TNFA in patients with infection-dependent bronchial asthma. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, allergology, infectology*. 2013; 1: 53–58.
24. Cherkashina I. I. Features of TNF gene polymorphism in patients with bronchial asthma and their relatives. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and lung diseases*. 2009; 86 (8): 51–56.
25. Contopoulos-Ioannidis D. G., Manoli E. N., Ioannidis J. P. Meta-analysis of the association of beta-2-adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005; 115 (5): 963–792. doi: 10.1016/j.jaci.2004.12.1119.
26. Ponomarenko I. V. The use of the Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) method and its modifications for the analysis of gene-gene and gene-environment interactions in genetic and epidemiological studies (review). *Nauchny obzor nauchnye rezultaty biomeditsinskikh issledovaniy = Scientific results of biomedical research*. 2019; 5 (1): 4–21. (In Russ.).

Информация об авторах

Т. Р. Стройкова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: mega.astor@mail.ru.

О. А. Башкина, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: post@astgmu.ru.

Information about the authors

T. R. Stroykova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: mega.astor@mail.ru.

O. A. Bashkina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: post@astgmu.ru.

Статья поступила в редакцию 17.04.2024; одобрена после рецензирования 24.04.2024; принята к публикации 13.05.2024.

The article was submitted 17.04.2024; approved after reviewing 24.04.2024; accepted for publication 13.05.2024.