

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1504>

# Характеристика полиморфизмов генов цитокинов у детей с различными фенотипами бронхиальной астмы

Е.В. Просекова<sup>1</sup>, М.С. Долгополов<sup>1</sup>, В.А. Сабыныч<sup>1</sup>, О.Л. Жданова<sup>2</sup>, А.И. Турянская<sup>1</sup><sup>1</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Российская Федерация<sup>2</sup> Институт автоматизации и процессов управления Дальневосточного отделения Российской академии наук, Владивосток, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Бронхиальная астма является хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей, в развитии которого особое значение имеют генетические предикторы, ассоциированные с дифференцировкой и функционированием Т-хелперов. Полиморфизмы генов цитокинов, участвующих в регуляции направления опосредованного Т-хелперами иммунного ответа, являются факторами риска развития болезни и реализации различных фенотипов бронхиальной астмы.

**Цель** — изучение структуры и встречаемости однонуклеотидных полиморфизмов генов цитокинов и оценка рисков реализации различных фенотипов бронхиальной астмы у детей.

**Материалы и методы.** В исследовании «случай-контроль» приняли участие 250 детей, из них 150 с верифицированным диагнозом бронхиальной астмы (в том числе 75 детей с вирусиндуцированным и 75 детей с аллергениндуцированным фенотипом болезни) и 100 сопоставимых по полу здоровых сверстников. Детям проведено комплексное общеклиническое и аллергологическое обследование, генотипирование, анализ структуры, частоты встречаемости полиморфизмов генов цитокинов и расчёт коэффициента отношения шансов риска развития различных фенотипов болезни. Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из периферической венозной крови. Выбраны следующие точки мутаций: *IFN-γ (T-874A)*, *IL-4 (C-589T)*, *IL-6 (C-174G)*, *IL-17A (G-197A)*, *TNF-α (G-308A)*.

При обработке цифровых данных использовали методы описательной, параметрической и непараметрической статистики программы Statistica 10, сравнение несвязанных групп по качественным признакам, оценку соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди–Вайнберга. Анализ распределений частот генотипов и аллелей в двух субпопуляциях проводили с использованием критерия Хи-квадрат ( $\chi^2$ ).

**Результаты.** Проведённый сравнительный анализ частоты аллелей и генотипов цитокинов различных Th-профилей с определением их особенностей при аллергениндуцированном и вирусиндуцированном фенотипах болезни выявил у детей с бронхиальной астмой преобладание гомозиготных генотипов *IFN-γ (A-874A)*, *IL-4 (T-589T)*, *IL-6 (G-174G)*, *IL-17A (A-197A)*, *TNF-α (A-308A)*, а у здоровых сверстников — превалирование *IFN-γ (T-874T)*, *IL-4 (C-589C)*, *IL-6 (C-174C)*, *IL-17A (G-197G)*, *TNF-α (G-308G)*. При бронхиальной астме у детей чаще, чем у здоровых сверстников, встречались гетерозиготные генотипы *IL-4 (C-589T)*, *IL-6 (G-174C)*, *IL-17A (G-197A)*, *TNF-α (G-308A)*, за исключением генотипа *IFN-γ (T-874A)*. У детей с вирусиндуцированным фенотипом болезни мутантный T-аллель *IL-4 (C-589T)* обнаружен в 30,67% случаев при коэффициенте отношения шансов 19,30 CI 95% (11,23–33,31). При носительстве мутантного A-генотипа *IFN-γ (T-874A)* коэффициент отношения шансов риска развития болезни отразил большую степень вероятности реализации вирусиндуцированного фенотипа бронхиальной астмы (OR=5,11; CI 95% 3,18–8,23). Носительство гомозиготных генотипов *IL-6 (G-174G)* и *IL-17A (A-197A)* определяло увеличение риска развития аллергениндуцированной бронхиальной астмы (OR=2,71; CI 95% 1,73–4,18 и OR=0,51; CI 95% 0,32–0,71 соответственно). Среди детей с бронхиальной астмой отмечено статистически достоверное увеличение встречаемости функционально неблагоприятного генотипа *A308A* гена *TNF-α*, и уровень коэффициента отношения шансов отражает повышение риска развития вирусиндуцированного фенотипа болезни в 2,6 раза ( $\chi^2=18,66$ ;  $p=0,017$ ; OR=2,60; CI 95% 1,67–4,01).

**Заключение.** В результате проведённого исследования в структуре и встречаемости полиморфизмов генов цитокинов у детей с аллерген- и вирусиндуцированной бронхиальной астмой определены значимые различия в зависимости от реализованного фенотипа болезни. Носительство мутантных аллелей *IFN-γ (A-874A)*, *IL-4 (T-589T)*, *IL-6 (G-174G)*, *IL-17A (A-197A)*, *TNF-α (A-308A)* можно охарактеризовать как генетические предикторы развития болезни: для реализации вирусиндуцированного фенотипа выше коэффициент отношения шансов при *IFN-γ (A-874A)*, *IL-4 (T-589T)*, *TNF-α (A-308A)*, для аллергениндуцированного фенотипа болезни — *IL-6 (G-174G)*, *IL-17A (A-197A)*.

**Ключевые слова:** полиморфизмы генов; цитокины; бронхиальная астма; вирусиндуцированный и аллергениндуцированный фенотипы; дети.

## Как цитировать

Просекова Е.В., Долгополов М.С., Сабыныч В.А., Жданова О.Л., Турянская А.И. Характеристика полиморфизмов генов цитокинов у детей с различными фенотипами бронхиальной астмы // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 1. С. 80–90. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1504>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1504>

# Characteristics of cytokine gene polymorphisms in children with different phenotypes of bronchial asthma

Elena V. Prosekova<sup>1</sup>, Maxim S. Dolgopolov<sup>1</sup>, Vitaly A. Sabynych<sup>1</sup>, Oksana L. Zhdanova<sup>2</sup>, Alina I. Turyanskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

<sup>2</sup> Institute of Automation and Control Processes, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Bronchial asthma is a chronic inflammatory disease of the airways, the development of which is based on genetic predictors associated with the differentiation and functioning of T-helper (Th) cells. Polymorphisms in the genes of cytokines involved in the regulation of the direction of the Th cell-mediated immune response are risk factors for the development of the disease and the realization of various phenotypes of bronchial asthma.

**AIM:** To study of the structure and frequency of occurrence of single nucleotide polymorphisms of cytokine genes with an assessment of the risk of various phenotypes of bronchial asthma in children.

**MATERIALS AND METHODS:** In this case-control study, 250 children were examined, including 150 children with a verified diagnosis of bronchial asthma (including 75 children with virus-induced and 75 children with allergen-induced disease phenotypes) and 100 sexually comparable healthy peers. The children underwent a comprehensive general clinical and allergological examination, genotyping, structure analysis, frequency of occurrence of cytokine gene polymorphisms, and calculation of the odds ratio of the risk of developing different bronchial asthma phenotypes. DNA samples isolated from peripheral venous blood were used as material for molecular genetic analysis. The following mutation points were selected: *IFN-γ* (T-874A), *IL-4* (C-589T), *IL-6* (C-174G), *IL-17A* (G-197A), and *TNF-α* (G-308A).

When processing digital data, we used the methods of descriptive, parametric, and nonparametric statistics of the Statistica 10 program, comparison of unrelated groups by qualitative characteristics, and assessment of the correspondence of the distributions of genotypes to the expected values at the Hardy-Weinberg equilibrium. The frequency distributions of genotypes and alleles in two subpopulations were analyzed using the chi-square test ( $\chi^2$ ).

**RESULTS:** A comparative analysis of the frequencies of alleles and genotypes of cytokines of various Th profiles with the definition of features in allergen-induced and virus-induced phenotypes of the disease revealed the predominance of homozygous genotypes *IFN-γ* (A-874A), *IL-4* (T-589T), *IL-6* (G-174G), *IL-17A* (A-197A), and *TNF-α* (A-308A) in children with bronchial asthma, and in healthy peers, *IFN-γ* (T-874T), *IL-4* (C-589C), *IL-6* (C-174C), *IL-17A* (G-197G), and *TNF-α* G-308G were prevalent. Heterozygous genotypes *IL-4* (C-589T), *IL-6* (G-174C), *IL-17A* (G-197A), and *TNF-α* (G-308A) were found in children with bronchial asthma more often than in healthy peers, with the exception of the *IFN-γ* genotype (T-874A). In children with the virus-induced bronchial asthma phenotype, the presence of the *IL-4* (C-589T) mutant allele was found in 30.67% of cases with an odds ratio of 19.3 (95% CI, 11.23–33.31). When carrying the mutant A-genotype *IFN-γ* (T-874A), the odds ratio of the risk of developing the disease reflected a high degree of probability of the virus-induced bronchial asthma phenotype (OR, 5.11; 95% CI, 3.18–8.23). Carriage of homozygous genotypes *IL-6* (G-174G) and *IL-17A* (A-197A) determined an increased risk of developing allergen-induced bronchial asthma (OR, 2.71; 95% CI, 1.73–4.18, and OR, 0.51; 95% CI, 0.32–0.71, respectively). Among children with bronchial asthma, a statistically significant increase was noted in the incidence of the functionally unfavorable genotype A308A of the *TNF-α* gene, and the odds ratio reflects a 2.6-fold increase in the risk of developing a virus-induced bronchial asthma phenotype ( $\chi^2=18.66$ ;  $p=0.017$ ; OR, 2.60; 95% CI, 1.67–4.01).

**CONCLUSIONS:** As a result of the study, significant differences were determined in the structure and frequency of occurrence of cytokine gene polymorphisms in children with allergen and virus-induced bronchial asthma, depending on the realized phenotype of the disease. Carriage of mutant alleles *IFN-γ* (A-874A), *IL-4* (T-589T), *IL-6* (G-174G), *IL-17A* (A-197A), and *TNF-α* (A-308A) can be characterized as genetic predictors of bronchial asthma, for the implementation of the virus-induced phenotype, and the odds ratio is higher in the presence of mutant alleles *IFN-γ* (A-874A), *IL-4* (T-589T), and *TNF-α* (A-308A), for the allergen-induced phenotype of the disease — *IL-6* (G-174G) and *IL-17A* (A-197A).

**Keywords:** gene polymorphism; cytokines; bronchial asthma; virus-induced and allergen-induced phenotype; children.

## To cite this article

Prosekova EV, Dolgopolov MS, Sabynych VA, Zhdanova OL, Turyanskaya AI. Characteristics of cytokine gene polymorphisms in children with different phenotypes of bronchial asthma. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(1):80–90. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1504>

Received: 02.12.2021

Accepted: 04.02.2022

Published: 22.02.2022

## ОБОСНОВАНИЕ

Бронхиальная астма — хроническое гетерогенное заболевание, при котором в развитии и регуляции воспаления участвует множество механизмов, включая генетические факторы. В иммунопатогенезе бронхиальной астмы определяющее значение отводится мутациям в генах цитокинов и цитокиновой регуляции направлений иммунного ответа, развитию и активации воспаления в дыхательных путях. Многообразие этиологических и патогенетических факторов определяет клинический полиморфизм и гетерогенность патологии. Реализация генетической предрасположенности развития бронхиальной астмы происходит во взаимодействии с факторами окружающей среды и проявляется формированием патологического фенотипа болезни. Встречаемость и структура полиморфизмов генотипов может значительно различаться в зависимости от этнической принадлежности и региональных факторов, влияя на содержание цитокинов и иммуноглобулина E в сыворотке крови [1–5].

Ряд исследователей отмечает, что генетические предикторы участвуют в регуляции реализации фенотипа бронхиальной астмы и что степень контроля заболевания — это генно-опосредованный процесс, зависящий от аллельного варианта генов медиаторов иммунопатогенеза болезни. В современных публикациях представлены данные по изучению преимущественно генов цитокинов Th<sub>2</sub>-профиля иммунного ответа при бронхиальной астме и немногочисленные исследования структуры, встречаемости и значения полиморфизмов генов цитокинов Th<sub>1</sub> и Th<sub>17</sub> профилей [6–12].

Знания о генетических маркерах позволят прогнозировать фенотипические особенности течения бронхиальной астмы [2, 3, 4, 9–12]. Изучение и анализ генетических предикторов бронхиальной астмы, определяющих патогенетические нарушения и реализацию биологических фенотипов болезни, актуальны и позволяют провести оценки риска заболевания, персонализацию программ профилактики и терапии, что определило цель и задачи настоящего исследования.

**Цель** — характеристика встречаемости однонуклеотидных полиморфизмов генов цитокинов и оценка рисков реализации различных фенотипов бронхиальной астмы у детей.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Выполнено обсервационное одноцентровое проспективное рандомизированное контролируемое исследование в параллельных группах.

### Критерии соответствия

В исследование включали детей с верифицированным диагнозом вирусиндуцированной и аллергениндуцированной бронхиальной астмы с изолированным течением

или в сочетании с аллергическим ринитом. Верификация диагноза и фенотипа выполнена в соответствии с национальной программой «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» и международными согласительными документами по бронхиальной астме у детей (Global Strategy for Asthma Management and Prevention; PRACTALL) [5].

**Критерии включения:** детский возраст от 3 до 11 лет; наличие подтверждённого диагноза бронхиальной астмы; письменное согласие родителей.

**Критерии исключения:** тяжёлые соматические заболевания в анамнезе, наличие аллергодерматоза, включая атопический дерматит, аутоиммунные и иные хронические воспалительные заболевания.

В группу сравнения включали здоровых сверстников с первой группой здоровья, отсутствием аллергоанамнеза и аллергонаследственности, жалобами на момент обследования; критериями невключения были аллергические заболевания и данные о пищевой/лекарственной непереносимости в анамнезе или реализация аллергического заболевания в период наблюдения с 2015 по 2020 г.

### Условия проведения

Клинические и лабораторные исследования проведены на клинических базах КГБУЗ «Владивостокский клинко-диагностический центр» (Владивосток) и лаборатории кафедры клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (Владивосток).

### Продолжительность исследования

Исследование выполнено в период с 2015 по 2020 г. с ежегодным проведением диспансерных осмотров.

### Описание медицинского вмешательства

У всех детей осуществляли забор крови из локтевой вены в соответствии с правилами проведения преаналитического этапа лабораторных исследований.

### Основной исход исследования

Всем детям проведено комплексное общеклиническое и аллергологическое обследование, генотипирование, анализ структуры, частоты встречаемости полиморфизмов генов цитокинов и расчёт коэффициента отношения шансов риска развития различных фенотипов болезни. В образцах ДНК, выделенных из периферической венозной крови, определяли следующие точки мутаций: *IFN-γ (T-874A)*, *IL-4 (C-589T)*, *IL-6 (C-174G)*, *IL-17A (G-197A)*, *TNF-α (G-308A)*.

### Анализ в подгруппах

В группе наблюдения из 150 детей с верифицированным диагнозом бронхиальной астмы были выделены две подгруппы в зависимости от фенотипа болезни,

включающие 75 детей с диагностированным вирусиндуцированным фенотипом и 75 детей с аллергениндуцированным фенотипом, сопоставимые по полу и возрасту. В группу сравнения включены 100 сопоставимых по полу здоровых сверстников.

### Методы регистрации исходов

Образцы ДНК выделяли с использованием органического растворителя хлороформа наборами Genomic DNA Purification Kit (Thermo Fisher Scientific, Уолтем, США). Типирование однонуклетидных полиморфизмов генов исследуемых цитокинов проводили методом полимеразной цепной реакции с плавлением продуктов реакции в присутствии примыкающих олигонуклеотидов с генотипированием полиморфизмов. Для амплификации использовали детектирующий амплификатор в термоцикле (модель Ре «Бис»-M111 (ООО «Бис-Н», Новосибирск) и стандартные наборы праймеров научно-производственной фирмы «Литех»-«SNP» (Москва). Визуализацию продуктов амплификации выполняли с помощью электрофореза в 3% агарозном геле с добавлением бромистого этидия, проходящего в ультрафиолетовом свете. Детекцию осуществляли в окрашенном бромистым этидием агарозном геле методом горизонтального электрофореза. Фотофиксацию проводили с помощью системы гель-документирования VersaDoc Model 4000 (Bio-Rad, США).

### Этическая экспертиза

В работе соблюдали этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и Правилами клинической практики в Российской Федерации; дизайн исследования утверждён Междисциплинарным комитетом по этике ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России; родителями подписаны информированные добровольные согласия. Решение о проведении исследования одобрено Междисциплинарным комитетом по этике ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, протокол № 8 от 27 апреля 2015 г.

### Статистический анализ

При обработке цифровых данных применяли методы сравнения несвязанных групп по качественным признакам. Оценку соответствия распределений частоты генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди–Вайнберга, и сравнение распределений частоты генотипов и аллелей в двух субпопуляциях проводили с использованием критерия Хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Анализ полученных результатов проводили с использованием системы статистического анализа Statistica 10 (StatSoft Inc., США).

В исследовании использованы стандартные статистические критерии: подсчёт коэффициента отношения шансов (odds ratio, OR), доверительного интервала (confidence interval, CI) и коэффициента достоверности показателя и различий ( $p$ ) с критическим уровнем значимости  $p < 0,05$ .

Объём выполненных исследований позволил оценить результаты с достоверностью 95–99%.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования

Контингент исследования составили 250 детей, в том числе 150 с верифицированным диагнозом бронхиальной астмы и 100 сопоставимых по полу здоровых сверстников.

### Основные результаты исследования

Проведены изучение структуры, сравнение распределения частоты аллелей, генотипов цитокинов различных профилей Т-хелперов у здоровых и детей с бронхиальной астмой с последующим анализом особенностей полиморфизмов при реализации аллергениндуцированного и вирусиндуцированного фенотипов болезни.

Оценка встречаемости генетических полиморфизмов генов цитокинов у детей с бронхиальной астмой выявила преобладание гомозиготных генотипов: *IFN- $\gamma$*  (A-874A), *IL-4* (T-589T), *IL-6* (G-174G), *IL-17A* (A-197A), *TNF- $\alpha$*  (A-308A). Гомозиготные генотипы *IFN- $\gamma$*  (T-874T), *IL-4* (C-589C), *IL-6* (C-174C), *IL-17A* (G-197G), *TNF- $\alpha$*  (G-308G) чаще определялись у здоровых сверстников. В структуре генотипов гетерозиготные варианты *IL-4* (C-589T), *IL-6* (G-174C), *IL-17A* (G-197A), *TNF- $\alpha$*  (G-308A) встречались чаще у детей с бронхиальной астмой в сравнении со здоровыми сверстниками, а генотип *IFN- $\gamma$*  (T-874A) определялся в большем проценте случаев в популяции здоровых детей (табл. 1).

В распределении генотипов *IFN- $\gamma$*  (T-874A) среди детей с вирусиндуцированным фенотипом бронхиальной астмы в сравнении со здоровыми сверстниками выявлено статистически значимое превышение частоты встречаемости аллеля A874A (61,33 против 12,00% соответственно). При носительстве функционального неблагоприятного аллеля A полиморфизма A874A гена *IFN- $\gamma$*  величина коэффициента отношения шансов составила 5,11, иллюстрируя достоверное увеличение риска развития вирусиндуцированного фенотипа болезни. Гетерозиготный генотип T874A отмечен у 32,00% детей с вирусиндуцированной бронхиальной астмой и 56,00% здоровых сверстников (табл. 2).

В группе детей с аллергениндуцированным фенотипом бронхиальной астмы носительство мутантного аллеля *IFN- $\gamma$*  A874A встречалось реже, чем у детей с вирусопосредованным фенотипом болезни (37,33 против 61,33% случаев соответственно). Наличие однонуклеотидного полиморфизма *IFN- $\gamma$*  A874A увеличивает риск развития аллергениндуцированного фенотипа бронхиальной астмы в 2,59 раза ( $\chi^2=18,66$ ;  $p=0,013$ ; OR=2,59; CI 95% 1,67–4), а вирусиндуцированного — в 5,11 (см. табл. 2).

При исследовании полиморфизма *IL-4* (C-589T) в группе с вирусиндуцированным фенотипом бронхиальной

**Таблица 1.** Структура и встречаемость полиморфизмов генов цитокинов у детей с бронхиальной астмой и здоровых сверстников  
**Table 1.** Structure and occurrence of cytokine gene polymorphisms in children with bronchial asthma and healthy peers

Цитокин	Полиморфизм	Генотипы	Здоровые дети n=100 (%)	Дети с бронхиальной астмой n=150 (%)	
Интерферон гамма (IFN- $\gamma$ )	874 T/A	TT	32 (32,00)	13 (8,67)	
		TA	56 (56,00)	63 (42,00)	
		AA	12 (12,00)	74 (49,33)	
		Частота встречаемости аллеля	T	120 (60,00)	89 (29,67)
		A	80 (40,00)	211 (70,33)	
Интерлейкин-4 (IL-4)	589 C/T	CC	75 (75,00)	20 (13,33)	
		CT	20 (20,00)	93 (62,00)	
		TT	5 (5,00)	37 (24,67)	
		Частота встречаемости аллеля	C	170 (85,00)	133 (44,33)
		T	30 (15,00)	167 (55,67)	
Интерлейкин-6 (IL-6)	174 G/C	GG	7 (7,00)	39 (26,00)	
		CG	55 (55,00)	84 (56,00)	
		CC	38 (38,00)	27 (18,00)	
		Частота встречаемости аллеля	G	69 (34,50)	162 (54,00)
		C	131 (65,50)	138 (46,00)	
Интерлейкин-17A (IL-17A)	197 G/A	GG	34 (34,00)	15 (10,00)	
		GA	56 (56,00)	85 (56,67)	
		AA	10 (10,00)	50 (33,33)	
		Частота встречаемости аллеля	G	124 (62,00)	115 (38,33)
		A	76 (38,00)	185 (61,67)	
Фактор некроза опухолей альфа (TNF- $\alpha$ )	308 G/A	GG	40 (40,00)	25 (16,67)	
		GA	40 (40,00)	70 (46,67)	
		AA	20 (20,00)	55 (36,66)	
		Частота встречаемости аллеля	G	120 (60,00)	120 (40,00)
		A	80 (40,00)	180 (60,00)	

**Таблица 2.** Распределения частоты аллелей и генотипов *IFN- $\gamma$*  по полиморфизму 874T/A у детей с вирусиндуцированным фенотипом бронхиальной астмы

**Table 2.** Frequency distributions of *IFN- $\gamma$*  alleles and genotypes for 874T/A polymorphism in children with virus-induced bronchial asthma phenotype

Полиморфизм	Генотипы	Дети с вирусиндуцированным фенотипом бронхиальной астмы n=75 (%)	Здоровые дети (контроль) n=100 (%)
<i>IFN-<math>\gamma</math></i> (T-874A)	TT	5 (6,67)	32 (32,00)
	TA	24 (32,00)	56 (56,00)
	AA	46 (61,33)	12 (12,00)
Частота встречаемости аллеля	T	34 (22,67)	120 (60,00)
	A	116 (77,33)	80 (40,00)
OR (CI 95%)		5,11 (3,18–8,23)	
Критерий $\chi^2$		28,48; $p=0,001$	

**Примечание.** OR — коэффициент отношения шансов; CI — доверительный интервал.

**Note:** OR — odds ratio; CI — confidence interval.

астмы частота встречаемости гомозиготного аллеля *IL-4 T874T* составила 30,67% против 5,00% у здоровых сверстников, гетерозиготного генотипа — 53,33 и 20,00% соответственно. Наличие функционального неблагоприятного аллеля *T* полиморфизма *T874T* гена *IL-4* определило возрастание риска развития и реализации вирусиндуцированного фенотипа болезни ( $\chi^2=56,97$ ;  $p=0,001$ ;  $OR=19,30$ ;  $CI$  95% 11,23–33,31). Среди детей с аллергениндуцированным фенотипом болезни носительство мутантного аллеля встречалось реже, чем при вирусопосредованном фенотипе, но значимо чаще, чем в группе здоровых сверстников, увеличивая риск развития бронхиальной астмы (табл. 3).

Среди детей с вирусиндуцированным фенотипом бронхиальной астмы встречаемость мутантного генотипа *G174G*

гена *IL-6* выше, чем у здоровых сверстников (24,00 против 7,00% соответственно), коэффициент  $OR=1,49$  при  $\chi^2=3,35$ ;  $p=0,224$ ;  $CI$  95% 0,96–2,29. Гетерозиготный аллель *G174C* в этой группе детей определен в 53,00% случаев, а у детей с реализацией аллергениндуцированного фенотипа болезни носительство данного аллеля и гомозиготного *G174G* определялось чаще с высоким коэффициентом  $OR$  (табл. 4).

При анализе структуры и встречаемости однонуклеотидных полиморфизмов *IL-17A (G-197A)* у детей с аллергениндуцированным фенотипом бронхиальной астмы выявлены высокий удельный вес генотипа *A197A* (40,00%) и единичная встречаемость аллеля *G197G* при  $CI$  95% 0,32–0,71 для коэффициента отношения шансов (табл. 5). У детей с реализацией вирусиндуцированного фенотипа

**Таблица 3.** Распределение частоты аллелей и генотипов *IL-4* (полиморфизма *589C/T*) у детей с аллергениндуцированным фенотипом бронхиальной астмы

**Table 3.** Frequency distribution of *IL-4* alleles and genotypes (*589C/T* polymorphism) in children with allergen-induced bronchial asthma phenotype

Полиморфизм	Генотипы	Дети с аллергениндуцированным фенотипом бронхиальной астмы $n=75$ (%)	Здоровые дети (контроль) $n=100$ (%)
<i>IL-4 (C-589T)</i>	<i>CC</i>	8 (10,67)	75 (75,00)
	<i>CT</i>	53 (70,67)	20 (20,00)
	<i>TT</i>	14 (18,66)	5 (5,00)
Частота встречаемости аллеля	<i>C</i>	69 (46,00)	170 (85,00)
	<i>T</i>	81 (54,00)	30 (15,00)
OR (CI 95%)		7,172 (4,31–11,92)	
Критерий $\chi^2$		15,21; $p=0,01$	

**Примечание.** OR — коэффициент отношения шансов; CI — доверительный интервал.

**Note:** OR — odds ratio; CI — confidence interval.

**Таблица 4.** Носительство полиморфизма гена *IL-6* у детей с аллергениндуцированным фенотипом бронхиальной астмы

**Table 4.** Carriage of *IL-6* gene polymorphism in children with allergen-induced bronchial asthma phenotype

Полиморфизм	Генотипы	Дети с аллергениндуцированным фенотипом $n=75$ (%)	Контрольная группа $n=100$ (%)
<i>IL-6 (C-174G)</i>	<i>GG</i>	24 (32,00)	7 (7,00)
	<i>CG</i>	44 (58,67)	60 (60,00)
	<i>CC</i>	7 (9,33)	33 (33,00)
Частота встречаемости аллеля	<i>G</i>	92 (46,00)	74 (37,00)
	<i>C</i>	58 (54,00)	126 (63,00)
OR (CI 95%)		2,71 (1,73–4,18)	
Критерий $\chi^2$		20,34; $p=0,015$	

**Примечание.** OR — коэффициент отношения шансов; CI — доверительный интервал.

**Note:** OR — odds ratio; CI — confidence interval.

бронхиальной астмы наличие мутантного аллеля А зафиксировано в 26,70% случаев при коэффициенте отношения шансов 0,27 (CI 95% 0,19–0,37) и показателе  $\chi^2=12,02$  ( $p=0,39$ ).

Встречаемость полиморфизма *TNF-α* (*G-308A*) и распределение частоты генотипов у детей с реализацией различных фенотипов бронхиальной астмы отличались от показателей здоровых сверстников по аллелю А — 63,30 против 40,00% и 36,70 против 60,00%. В выборке отмечено статистически достоверное увеличение встречаемости функционально неблагоприятного генотипа *A308A* и, в соответствии с коэффициентом отношения шансов, увеличение риска развития вирусиндуцированного фенотипа бронхиальной астмы в 2,6 раза ( $\chi^2=18,66$ ;  $p=0,017$ ; OR=2,60; CI 95% 1,67–4,01).

Распределение гетерозиготного генотипа *A308G* гена *TNF-α* в выборках детей с разными фенотипами бронхиальной астмы отличалось незначительно, составляя в группе детей с аллергениндуцированным и вирусиндуцированным фенотипом 46,60 и 46,70% случаев соответственно и 40,00% в группе здоровых сверстников (табл. 6).

Таким образом, согласно результатам исследования, носительство мутантного А-генотипа можно определить как генетический предиктор относительного риска развития бронхиальной астмы у детей.

### Нежелательные явления

В ходе исследования нежелательных явлений не отмечено.

**Таблица 5.** Полиморфизм *197G/A* гена *IL-17A* у детей с аллергениндуцированной бронхиальной астмой

**Table 5.** Polymorphism *197G/A* of the *IL-17A* gene in children with allergen-induced bronchial asthma

Полиморфизм	Генотипы	Дети с аллергениндуцированным фенотипом $n=75$ (%)	Контрольная группа $n=100$ (%)
<i>IL-17A</i> ( <i>G-197A</i> )	<i>GG</i>	5 (6,70)	34 (34,00)
	<i>GA</i>	40 (53,30)	56 (56,00)
	<i>AA</i>	30 (40,00)	10 (10,00)
Частота встречаемости аллеля	<i>G</i>	50 (33,00)	124 (62,00)
	<i>A</i>	100 (67,00)	76 (38,00)
OR (CI 95%)		0,51 (0,32–0,71)	
Критерий $\chi^2$		28,22; $p=0,031$	

**Примечание.** OR — коэффициент отношения шансов; CI — доверительный интервал.

**Note:** OR — odds ratio; CI — confidence interval.

**Таблица 6.** Распределение частоты аллелей и генотипов по полиморфизму *308G/A* гена *TNF-α* с реализацией аллергениндуцированного фенотипа болезни

**Table 6.** Frequency distribution of alleles and genotypes for the *308G/A* polymorphism of the *TNF-α* gene with the realization of the allergen-induced disease phenotype

Полиморфизм	Генотипы	Дети с аллергениндуцированным фенотипом $n=75$ (%)	Контрольная группа $n=100$ (%)
<i>TNF-α</i> ( <i>G-308A</i> )	<i>GG</i>	15 (20,00)	40 (40,00)
	<i>GA</i>	35 (46,60)	40 (40,00)
	<i>AA</i>	25 (33,40)	20 (20,00)
Частота встречаемости аллеля	<i>G</i>	65 (43,30)	120 (60,00)
	<i>A</i>	85 (56,70)	80 (40,00)
OR (CI 95%)		1,96 (1,27–3,01)	
Критерий $\chi^2$		9,55; $p=0,05$	

**Примечание.** OR — коэффициент отношения шансов; CI — доверительный интервал.

**Note:** OR — odds ratio; CI — confidence interval.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Среди генетических факторов риска развития и реализации фенотипических вариантов бронхиальной астмы у детей существенное значение принадлежит генам цитокинов, которые участвуют как в регуляции направления иммунного ответа, так и в иммунопатогенезе болезни. Структура полиморфизмов в кодирующей или промоторной части генов определяет вариации уровня экспрессии и продукции цитокинов, регулирующих дифференцировку популяций Т-лимфоцитов [7–9, 11, 12].

В развитии и течении хронического воспалительного процесса, иммунопатогенезе структурных нарушений респираторного тракта при бронхиальной астме ключевая регуляторная роль принадлежит цитокинам [1, 3, 5–7]. Интерферон гамма (IFN- $\gamma$ ) участвует в регуляции иммунного ответа и дифференцировке Th<sub>1</sub>, IL-4 — в дифференцировке Th<sub>2</sub> и развитии аллергического воспаления. Формирование аллергического воспаления ассоциируют с преобладанием Th<sub>2</sub>-типа иммунного ответа и aberrантной продукцией соответствующего спектра цитокинов. В то же время в литературных источниках представлены и данные о роли других субпопуляций Т-хелперов и продуцируемых ими цитокинов в развитии бронхиальной астмы [1, 3, 4, 7, 10, 13]. В реализации типа воспалительного процесса в дыхательных путях при бронхиальной астме значение имеет фактор некроза опухолей (tumor necrosis factor, TNF), секретлируемый нейтрофилами и альвеолярными макрофагами и инициирующий секрецию IL-1, IL-6 и IL-8. Опубликованы данные о причинной значимости TNF- $\alpha$  в хронизации атопического воспаления, контроле степени инфильтрации стенки бронхов нейтрофилами и регуляции экспрессии молекул адгезии эозинофилов в очаге воспаления [6, 10].

В литературных источниках приведены разнонаправленные сведения о роли генетических факторов цитокинов в патогенезе бронхиальной астмы [3, 8, 13–15]. Информация о генетических предикторах реализации фенотипа бронхиальной астмы у детей актуальна для персонализации программы профилактики и терапии.

### Обсуждение основного результата исследования

В настоящем исследовании «случай–контроль» изучались однонуклеотидные замены в генах цитокинов, различных профилей Т-лимфоцитов-хелперов. При оценке распространённости полиморфизма генов цитокинов у детей с аллергически индуцированным и вирусиндуцированным фенотипами бронхиальной астмы в качестве популяционного контроля использовали выборку из 100 здоровых детей европеоидной расы, проживающих в городе Владивостоке.

У детей с бронхиальной астмой выявлено статистически значимое увеличение частоты встречаемости аллеля IFN- $\gamma$  A874A, установлены ассоциация аллеля A гена IFN- $\gamma$  с повышением риска развития болезни и факт, что носительство функционального неблагоприятного полиморфизма A874A гена IFN- $\gamma$  в 5,11 раза увеличивает риск развития и реализации вирусиндуцированного фенотипа бронхиальной астмы.

Выявлена статистически значимая высокая встречаемость гомозиготного аллеля T589T у детей с вирусиндуцированным фенотипом бронхиальной астмы и увеличение риска развития данного фенотипа болезни при носительстве функционального неблагоприятного аллеля T полиморфизма T589T гена IL-4. Результаты исследования частоты встречаемости мутантного T-аллеля IL-4 (C-589T) позволили охарактеризовать носительство данной гомозиготы как генетический предиктор риска бронхиальной астмы с большей степенью вероятности реализации вирусиндуцированного фенотипа.

В литературных источниках в представлении результатов исследований связи полиморфизма гена IL-4 и риска развития астмы приведены разнонаправленные данные. A. Kousha с соавт. (2020) [8] в метаанализе ассоциации полиморфизма IL-4 (C-589T) (rs224350) гена IL-4 с предрасположенностью к бронхиальной астме отмечают, что данный полиморфизм увеличивает риск астмы во всех генетических моделях, включая доминантную (OR=1,22), рецессивную (OR=1,17), аллельную (OR=1,21) и ТТ по сравнению с моделью СС (OR=1,34), за исключением модели СТ против ТТ (OR=1,13). Дополнительный анализ подгрупп по возрасту показал, что полиморфизм гена IL-4 (C-589T) был значительно связан с риском астмы у детей и у взрослых, а также выявил значительную связь в подгруппах по этническому признаку [8]. T.Y. Shumna с соавт. (2019) [15] определили, что генотип C589C гена IL-4 ассоциирован с бронхиальной астмой (OR=4,31; 95% CI 1,63–11,36;  $p=0,002$ ) и аллергическим ринитом (OR=4,421; 95% CI 1,04–7,81;  $p=0,04$ ).

Проведённое нами исследование ассоциации развития бронхиальной астмы и распределения аллелей полиморфного варианта IL-6 (G-174C) выявило, что генотип G174G в 1,93 раза увеличивает риск развития бронхиальной астмы при вирусиндуцированном фенотипе с коэффициентом отношения шансов 1,49, а при аллергически индуцированном аллель G увеличивал риск развития данного фенотипа в 2,71 раза. Y.L. Liu с соавт. (2016) [13] на моделях животных подтвердили важность передачи сигналов IL-6 в дендритных клетках для поглощения аллергенов и инициации Th<sub>2</sub>/Th<sub>17</sub>-опосредованного воспаления в дыхательных путях при развитии аллергической бронхиальной астмы.

E. Babusikova с соавт. (2017) [7], изучая предикторную значимость полиморфизмов генов IL-6 (G-174C) для бронхиальной астмы среди словацких детей, обнаружили генотипы GG, GC, CC у 37,90; 45,80 и 16,30% при наличии

болезни и 20,00; 50,80 и 29,20% здоровых сверстников соответственно, заключая, что доминирующий генотип *GG* представляет собой фактор риска бронхиальной астмы ( $OR=3,4$ ; 95% CI 2,045–5,638;  $p < 0,001$ ). В нашем исследовании, в отличие от приводимых выше данных, встречаемость гетерозиготного генотипа *G174C* гена *IL-6* среди детей с бронхиальной астмой и здоровых практически не различалась.

Анализ структуры распределения генотипов *IL-17A* (*G-197A*) зафиксировал, что частота распределения аллелей в группах с аллергениндуцированным и вирусиндуцированным фенотипом статистически значимо отличается от таковых в контрольной группе здоровых сверстников. Среди детей с аллергениндуцированным фенотипом бронхиальной астмы высокий удельный вес генотипа *AA* и низкий — аллеля *GG*; рассчитано также, что носительство мутантного аллеля *A* в 2,62 раза увеличивает риск развития бронхиальной астмы. Среди детей с вирусиндуцированным фенотипом и здоровых мутантный аллель *A* встречался в 26,70 и 10,00% случаев соответственно. В работе А.М. Амтаг с соавт. (2020) [9] по исследованию ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов *IL-17A* (*G-197A*) (*rs2275913*) и развития сенсибилизации к клещам домашней пыли обнаружено, что встречаемость гетерозиготного генотипа и частота носительства аллеля *A* выше среди пациентов с бронхиальной астмой ( $p < 0,01$ ), а носительство аллеля *G* — в группе контроля.

Анализируя генотип *TNF-α* (*G-308A*), мы отметили значительную связь между гомозиготным генотипом *A308A* и риском развития бронхиальной астмы. Встречаемость мутантного *A* и дикого *G* аллелей среди пациентов с аллергениндуцированным фенотипом бронхиальной астмы и детей контрольной группы зафиксирована в 56,70 и 40,00% и 43,30 и 60,00% соответственно, а по коэффициенту отношения шансов носительство функционального неблагоприятного аллеля *A* полиморфизма *G308A* гена *TNF-α* в 1,96 раза достоверно увеличивает риск развития бронхиальной астмы и реализации вирусиндуцированного фенотипа болезни. I.C. Vocsan с соавт. (2020) [6], изучая корреляции полиморфизмов генов *IL-6*, *IL-10*, *TNF-α* и рисков развития бронхиальной астмы и аллергического ринита, отметили по полиморфизму *IL-6* (*G-174C*) доминирование носительства аллеля *G* в обеих подгруппах, а генотипа *A308A* гена *TNF-α* — только у пациентов с бронхиальной астмой.

### Ограничения исследования

При планировании и проведении исследования размер выборки для достижения требуемой статистической мощности результатов не рассчитывался, но полученная в ходе исследования выборка может считаться в достаточной степени репрезентативной, что позволяет экстраполировать полученные результаты и их интерпретацию

на генеральную совокупность аналогичных пациентов за пределами исследования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование предоставляет информацию о значимости функциональных полиморфизмов генов цитокинов как предикторов, ассоциированных с риском развития различных фенотипов бронхиальной астмы у детей.

В структуре и встречаемости полиморфизмов генов цитокинов у детей с аллерген- и вирусиндуцированной бронхиальной астмой определены значимые различия в зависимости от реализованного фенотипа болезни. Носительство мутантных аллелей *IFN-γ* (*A-874A*), *IL-4* (*T-589T*), *IL-6* (*G-174G*), *IL-17A* (*A-197A*), *TNF-α* (*A-308A*) можно охарактеризовать как генетические предикторы развития бронхиальной астмы: для реализации вирусиндуцированного фенотипа выше коэффициент отношения шансов при наличии мутантных аллелей *IFN-γ* (*A-874A*), *IL-4* (*T-589T*), *TNF-α* (*A-308A*), для аллергениндуцированного фенотипа болезни — *IL-6* (*G-174G*), *IL-17A* (*A-197A*).

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Е.В. Просекова — концепция и дизайн исследования, редактирование; М.С. Долгополов, А.И. Турянская — сбор и обработка материала; М.С. Долгополов, О.Л. Жданова — статистическая обработка данных; Е.В. Просекова, В.А. Сабынич, М.С. Долгополов — написание текста.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** E.V. Prosekova — created concept and designed the study, editing; M.S. Dolgoplov, A.I. Turyanskaya — collection and processing of material; M.S. Dolgoplov, O.L. Zhdanova — analyzed data; E.V. Prosekova, V.A. Sabynych, M.S. Dolgoplov — wrote the manuscript with input from all authors. 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.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Курбачева О.М., Жестков А.В., Нагаткин Д.А., и др. Современный взгляд на иммунопатогенез бронхиальной астмы // Российский аллергологический журнал. 2016. № 2. С. 10–14.
2. 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.
3. Смольникова М.В., Фрейдин М.Б., Смирнова С.В. Гены цитокинов как генетические маркеры атопической бронхиальной астмы с контролируемым и неконтролируемым течением // Медицинская иммунология. 2017. Т. 19, № 5. С. 605–614.
4. Lambrecht B. The immunology of asthma // *Nat Immunol.* 2015. Vol. 1, N 1. P. 46–52. doi: 10.1038/ni.3049
5. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2019. Режим доступа: <http://www.ginasthma.org>. Дата обращения: 25.11.2021.
6. Bocsan I.C., Pop R.M., Pasca S., Boarescu I. Genetic polymorphisms of cytokines in asthma and allergic rhinitis // *World Allergy Organization Journal.* 2020. Vol. 13, N 8. P. 100195. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100195
7. Babusikova E., Jurecekova J., Jesenak M., Evinova A. Association of gene polymorphisms in interleukin 6 in infantile bronchial asthma // *Arch Bronconeumol.* 2017. Vol. 53, N 7. P. 381–386. doi: 10.1016/j.arbres.2016.09.012
8. Kousha A., Gorabi A.M., Forouzesh M., et al. Interleukin 4 gene polymorphism (-589C/T) and the risk of asthma: a meta-analysis and met-regression based on 55 studies // *BMC Immunol.* 2020. Vol. 21, N 1. P. 55. doi: 10.1186/s12865-020-00384-7
9. Ammar A.M., Zayyat A.E., Khayyal A.S., et al. Role of interleukins 12B and 17A genetic variation in house dust mites allergy // *Egypt J Med Human Gen.* 2020. Vol. 21, N 60. P. 2–14. doi: 10.1186/s43042-020-00098-w
10. Alyasin S., Kananjad Z., Esmaeilzadeh H., et al. Cytokine levels and polymorphisms in childhood asthma among the iranian population // *J Pediatr Rev.* 2021. Vol. 9, N 1. P. 19–26. doi: 10.32598/jpr.9.1.891.2
11. 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 атопической бронхиальной астмы у детей // *Сибирский научный медицинский журнал.* 2015. Т. 35, № 3. С. 4–8.
12. Nie W., Zhu Z., Pan X., Xiu Q. The interleukin-4 -589C/T polymorphism and the risk of asthma: a metaanalysis including 7,345 cases and 7,819 controls // *Gene.* 2013. Vol. 520, N 1. P. 22–29. doi: 10.1016/j.gene.2013.02.027
13. Liu Y., Zhuo A., Liu W., et al. The -33C/T polymorphism in the interleukin 4 gene is associated with asthma risk: a meta-analysis // *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014. Vol. 24, N 2. P. 114–121.
14. Hussein R.H., Auda I.G., Brakhas S.A., Ali E.N. Occurrence of +874T/A gene polymorphism of interferon-gamma in Iraqi atopic patients // *Meta Gene.* 2020. Vol. 24. P. 124–137. doi: 10.1016/j.mgene.2020.100677
15. Shumna T.Y., Fedosieieva O.S., Zinchenko T.P., et al. Characteristics of interleukin-4 gene (C-589T, rs2243250) polymorphism in children with bronchial asthma and allergic rhinitis with isolated or allergic rhinitis-induced comorbid malocclusion // *Zaporozhye Med J.* 2019. Vol. 21, N 6. P. 723–732. doi: 10.14739/2310-1210.2019.6.186484

## REFERENCES

1. Kurbacheva OM, Zhestkov AV, Nagatkin DA, et al. Modern view on the immunopathogenesis of bronchial asthma. *Russ Allergol J.* 2016;(2):10–14. (In Russ).
2. Kurbacheva OM, Pavlova KS. Phenotypes and endotypes of bronchial asthma: from pathogenesis and clinical features to therapy. *Russ Allergol J.* 2013;(1):15–24. (In Russ).
3. Smolnikova MV, Freidin MB, Smirnova SV. Cytokine genes as genetic markers of controlled and uncontrolled atopic bronchial asthma. *Med Immunol.* 2017;19(5):605–614. (In Russ).
4. Lambrecht B. The immunology of asthma. *Nat Immunol.* 2015; 1(1):46–52. doi: 10.1038/ni.3049
5. Global strategy for asthma management and prevention. Global Initiative for Asthma. (GINA) 2019. Available from: <http://www.ginasthma.org>. Accessed: 25.11.2021.
6. Bocsan IC, Pop RM, Pasca S, et al. Genetic polymorphisms of cytokines in asthma and allergic rhinitis. *World Allergy Organ J.* 2020;13(8):100195. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100195
7. Babusikova E, Jurecekova J, Jesenak M, Evinova A. Association of gene polymorphisms in interleukin 6 in infantile bronchial asthma. *Arch Bronconeumol.* 2017;53(7):381–386. doi: 10.1016/j.arbres.2016.09.012
8. Kousha A, Gorabi AM, Forouzesh M, et al. Interleukin 4 gene polymorphism (-589C/T) and the risk of asthma: a meta-analysis and met-regression based on 55 studies. *BMC Immunol.* 2020;21(1):55. doi: 10.1186/s12865-020-00384-7
9. Ammar AM, Zayyat AE, Khayyal AS, et al. Role of interleukins 12B and 17A genetic variation in house dust mites allergy. *Egypt J Med Human Gen.* 2020;21(60):2–14. doi: 10.1186/s43042-020-00098-w
10. Alyasin S, Kananjad Z, Esmaeilzadeh H, et al. Cytokine levels and polymorphisms in childhood asthma among the iranian population. *J Pediatr Rev.* 2021;9(1):19–26. doi: 10.32598/jpr.9.1.891.2
11. Smolnikova MV, Smirnova SV, Konopleva OS. Cytokines and genes polymorphism in the promoter regions (C-590t IL-4 and C-597a IL-10) as markers of uncontrolled atopic bronchial asthma in children. *Sib Sci Med J.* 2015;35(3):4–8. (In Russ).
12. Nie W, Zhu Z, Pan X, Xiu Q. The interleukin-4 -589C/T polymorphism and the risk of asthma: a metaanalysis including 7,345 cases and 7,819 controls. *Gene.* 2013;520(1):22–29. doi: 10.1016/j.gene.2013.02.027
13. Liu Y, Zhuo A, Liu W, et al. The -33C/T polymorphism in the interleukin 4 gene is associated with asthma risk: a meta-analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014;24(2):114–121.
14. Hussein RH, Auda IG, Brakhas SA, Ali EN. Occurrence of +874T/A gene polymorphism of interferon-gamma in Iraqi atopic patients. *Meta Gene.* 2020;(24):124–137. doi: 10.1016/j.mgene.2020.100677
15. Shumna TY, Fedosieieva OS, Zinchenko TP, et al. Characteristics of interleukin-4 gene (C-589T, rs2243250) polymorphism in children with bronchial asthma and allergic rhinitis with isolated or allergic rhinitis-induced comorbid malocclusion. *Zaporozhye Med J.* 2019;21(6):723–732. doi: 10.14739/2310-1210.2019.6.186484

## ОБ АВТОРАХ

\* **Просекова Елена Викторовна**, д.м.н., профессор;  
адрес: Россия, 690002, Владивосток, пр-т Острякова, д. 2;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6632-9800>;  
eLibrary SPIN: 3547-6974; e-mail: pros.ev@mail.ru

**Долгополов Максим Сергеевич**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4657-6868>;  
eLibrary SPIN: 9152-6008; e-mail: gades.med@mail.ru

**Сабыныч Виталий Александрович**, к.м.н., доцент;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3874-6433>;  
eLibrary SPIN: 9347-1831; e-mail: irjnjdj@mail.ru

**Жданова Оксана Леонидовна**, д.ф.-м.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3090-986X>;  
eLibrary SPIN: 6668-3246; e-mail: axanka@iacp.dvo.ru

**Турянская Алина Ивановна**, к.м.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6993-9575>;  
eLibrary SPIN: 7090-3410; e-mail: alinakld@mail.ru

## AUTHORS' INFO

\* **Elena V. Prosekova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
address: 2, Ostryakova Prospekt, Vladivostok, 690002 Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6632-9800>;  
eLibrary SPIN: 3547-6974; e-mail: pros.ev@mail.ru

**Maxim S. Dolgoplov**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4657-6868>;  
eLibrary SPIN: 9152-6008; e-mail: gades.med@mail.ru

**Vitaly A. Sabynych**, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3874-6433>;  
eLibrary SPIN: 9347-1831; e-mail: irjnjdj@mail.ru

**Oksana L. Zhanova**, Dr. Sci. (Phys.-Math.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3090-986X>;  
eLibrary SPIN: 6668-3246; e-mail: axanka@iacp.dvo.ru

**Alina I. Turyanskaya**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6993-9575>;  
eLibrary SPIN: 7090-3410; e-mail: alinakld@mail.ru

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author