

Клинико-иммунологические проявления полиморфизмов генов цитокинов при контролируемой и неконтролируемой бронхиальной астме у детей

Е.Н. Супрун^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1089-8884>, evg-suprun@yandex.ru

С.В. Супрун¹, <https://orcid.org/0000-0001-6724-3654>, stefanya-suprun@yandex.ru

Е.Б. Наговицина¹, <https://orcid.org/0000-0002-0255-3202>, nebo59@yandex.ru

О.И. Галынт¹, <https://orcid.org/0000-0002-0099-7459>, galyant80@mail.ru

О.А. Лебедько¹, <https://orcid.org/0000-0002-8855-7422>, leoaf@mail.ru

¹ Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; 680022, Россия, Хабаровск, ул. Воронежская, д. 49, корп. 1

² Дальневосточный государственный медицинский университет; 680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35

Резюме

Введение. Бронхиальная астма (БА) – многофакторное заболевание, но в основе его патогенеза у детей лежит атопическое воспаление, на борьбу с которым и направлены современные средства терапии, меньшее внимание уделяется факторам неспецифического воспаления, которые тоже могут влиять на контролируемость патологического процесса. Регуляцию любого воспаления осуществляют в первую очередь цитокины, поэтому именно изучению полиморфизмов генов цитокинов неспецифического воспаления посвящена данная работа.

Цель. Выявить ассоциацию полиморфизмов генов цитокинов с клинико-иммунологическими особенностями неконтролируемого течения бронхиальной астмы.

Материалы и методы. Обследовано 167 детей с бронхиальной астмой, которые разделены на группы с полным контролем заболевания и без него согласно стандарту клинических рекомендаций по бронхиальной астме. Дополнительно определялись мононуклеотидные замены в генах цитокинов: *IL4-C589T (rs2243250)*, *IL6-C174G (rs1800795)*, *IL10-G1082A (rs1800896)*, *IL10-C592A (rs1800872)*, *IL10-C819T (rs1800871)*, *IL12B-A1188C (rs3212227)*, *TNFα-G308A (rs1800629)*, уровень цитокинов в сыворотке крови: IL4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 18 и TNFα; стандартные показатели иммунограммы: субпопуляции лимфоцитов, нейтрофильного фагоцитоза и уровень Ig A, M, G, E.

Результаты и обсуждение. Определено, что каждая из клинически значимых мононуклеотидных замен формирует уникальный цитокиновый и иммунный профиль, фенотипически реализующийся в клинических проявлениях заболевания. Доказано, что мононуклеотидные замены *IL10-C592A*, *TNFα-G308A* способствуют лучшему контролю с тенденцией к более легкому течению бронхиальной астмы; дети с полиморфизмом *IL6-C174G* переносят заболевание тяжелее с тенденцией к снижению контроля. Кроме того, мононуклеотидные замены в генах сигнальных молекул иммунной системы модифицируют атопическое воспаление, ослабляя (*IL10-C592A*, *TNFα-G308A*) или усиливая (*IL6-C174G*) его, что приводит к изменению (уменьшению либо увеличению) дозы топических глюкокортикостероидов соответственно.

Выводы. Таким образом, определение полиморфизмов *IL6-C174G (rs1800795)*, *IL10-C592A (rs1800872)*, *TNFα-G308A (rs1800629)* у детей с бронхиальной астмой помогает выявлять группу риска по тяжелому и неконтролируемому течению заболевания, а также персонализировать терапию.

Ключевые слова: контроль над заболеванием, иммунитет, полиморфизмы генов цитокинов, субпопуляции лимфоцитов, иммуноглобулины, нейтрофильный фагоцитоз

Для цитирования: Супрун ЕН, Супрун СВ, Наговицина ЕБ, Галынт ОИ, Лебедько ОА. Клинико-иммунологические проявления полиморфизмов генов цитокинов при контролируемой и неконтролируемой бронхиальной астме у детей. *Медицинский совет.* 2024;18(1):228–239. <https://doi.org/10.21518/ms2023-498>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical and immunological manifestations of gene polymorphisms cytokines in controlled and uncontrolled bronchial asthma

Evgeniy N. Suprun^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1089-8884>, evg-suprun@yandex.ru

Stefaniya V. Suprun¹, <https://orcid.org/0000-0001-6724-3654>, stefanya-suprun@yandex.ru

Elena B. Nagovitsina¹, <https://orcid.org/0000-0002-0255-3202>, nebo59@yandex.ru

Oxana I. Galyant¹, <https://orcid.org/0000-0002-0099-7459>, galyant80@mail.ru

Olga A. Lebed'ko¹, <https://orcid.org/0000-0002-8855-7422>, leoaf@mail.ru

¹ Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration Research Institute of Maternity and Childhood Protection; 49, Bldg. 1, Voronezhskaya St., Khabarovsk, 680022, Russia

² Far-Eastern State Medical University; 35, Muravyov-Amursky St., Khabarovsk, 680000, Russia

Abstract

Introduction. Bronchial asthma (BA) is a multifactorial disease, but its pathogenesis in children is based on atopic inflammation, which is what modern therapies are aimed at combating; less attention is paid to factors of nonspecific inflammation, but they also affect the controllability of the pathological process. The regulation of any inflammation is carried out primarily by cytokines, therefore this work is devoted to the study of polymorphisms of genes for cytokines of nonspecific inflammation.

Aim. To explore the association between cytokine gene polymorphisms and clinical immunological features of uncontrolled asthma.

Materials and methods. We examined 167 children with asthma, who were divided into groups with and without complete disease control, according to the standard of clinical guidelines for asthma. Additionally, mononucleotide substitutions in the cytokine genes were determined: *IL4-C589T (rs2243250)*, *IL6-C174G (rs1800795)*, *IL10-G1082A (rs1800896)*, *IL10-C592A (rs1800872)*, *IL10-C819T (rs1800871)*, *IL12B-A118 8C (rs3212227)*, *TNFα-G308A (rs1800629)*, serum cytokine levels: IL4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 18 and *TNFα*; standard immunogram indicators: subpopulations of lymphocytes, neutrophil phagocytosis and levels of Ig A, M, G, E.

Results and discussion. It was determined that each of the clinically significant mononucleotide substitutions forms a unique cytokine and immune profile that is phenotypically realized in the clinical manifestations of the disease. It has been proven that mononucleotide substitutions *IL10-C592A*, *TNFα-G308A* contribute to better control with a tendency to milder asthma; children with the *IL6-C174G* polymorphism experience more severe disease with a tendency toward decreased control. In addition, mononucleotide substitutions in the genes of signaling molecules of the immune system modify atopic inflammation, weakening (*IL10-C592A*, *TNFα-G308A*) or enhancing (*IL6-C174G*) it, which leads to a change (decrease or increase) in the dose of TGCS, respectively.

Conclusion. Thus, determination of *IL6-C174G (rs1800795)*, *IL10-C592A (rs1800872)*, *TNFα-G308A (rs1800629)* polymorphisms in children with BA helps to identify a risk group for severe and uncontrolled disease, as well as to personalize therapy.

Keywords: disease control, immunity, cytokine gene polymorphisms, lymphocyte subpopulations, immunoglobulins, neutrophil phagocytosis

For citation: Suprun EN, Suprun SV, Nagovitsina EB, Galyant OI, Lebed'ko OA. Clinical and immunological manifestations of gene polymorphisms cytokines in controlled and uncontrolled bronchial asthma. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(1):228–239. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-498>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) – заболевание, давно известное в медицине. В конце XX в. БА стала серьезной проблемой здравоохранения почти во всех странах мира. Широкое распространение БА обусловлено в первую очередь изменением совокупного генотипа населения индустриально развитых стран, где она наиболее часто встречается, вызванным кардинальной сменой образа жизни в последнем столетии, приводящей к все более широкому распространению атопии вообще и БА в частности, в связи с чем практически не поддается коррекции. Это подтверждается тем, что интенсивный рост частоты встречаемости БА в Западной Европе и Северной Америке начался с 60-х гг. XX в., а через 20 лет эта тенденция отмечена и в странах Восточной Европы [1]. В настоящее время наибольшая скорость роста БА отмечается в развивающихся странах, переходящих к индустриальному типу производства [2].

Исходя из этого, усилия медицинского сообщества в последние десятилетия направлены на повышение эффективности терапии БА, а не на ее первичную профилактику. В этой области были достигнуты выдающиеся успехи. Так, в период с 1990 по 2010 г. смертность от астмы в мире снизилась почти в 2 раза (с 25 случаев на 100 000 населения в год до 13 у мужчин и с 17 до 9 у женщин) [3]. Такая же тенденция отмечается и в России: в настоящее время в период с 2010 по 2017 г. общая смертность по причине БА снизилась на 43,8% с 1,6 до 0,9 случая на 100 000 населения [4]. Тем не менее в популяции доля больных, у которых достигнут контроль БА, не превышает 30%, а полный контроль

достигается лишь у 5%¹. В России, по сведениям некоторых авторов, существенно больше больных (23,0%) имели полностью контролируемую БА по критериям GINA-2009, у 35,0% участников исследования была диагностирована частично контролируемая БА, но 45,0% не контролировали заболевание, несмотря на то, что исследование в отличие от вышеприведенных проводилось среди пациентов, находящихся под диспансерным наблюдением [5, 6].

Большую роль в контролируемом течении БА играют приверженность пациентов базисной терапии, социальные факторы, в частности доступность лекарственных средств, образовательный уровень больных или их родителей, квалификация и доступность медицинского персонала, осуществляющего диспансерное наблюдение и контролирующего терапию, наличие и степень выраженности сопутствующих заболеваний. Однако даже при исключении этих факторов, когда базисная терапия осуществляется под непосредственным наблюдением специалиста согласно принятым схемам терапии, с бесплатным предоставлением препаратов и в группе больных БА без значимой сопутствующей патологии, полного контроля удается добиться лишь у 34% пациентов, частичного – у 38,0% и 28,0% больных остаются с неконтролируемым течением патологического процесса². Можно предположить, что это обусловлено в т. ч. некоторыми эндогенными факторами, поиск которых становится особенно актуален. БА – мультифакториальное заболевание, поэтому

¹ Global initiative for Asthma. Global strategy for Asthma Management and Prevention 2020. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report-final-wms.pdf>.

² NHWS-National Health and Wellness Survey. Available at: <https://www.kantarhealth.com/docs/datasheets/kh-national-health-and-wellness-survey.pdf>.

причины неконтролируемого течения весьма разнообразны, однако в ее основе у детей, как правило, лежит atopическое воспаление. Атопия является нарушением с полигенным наследованием, поэтому полиморфизмы системы генов, обуславливающих ее реализацию, представляют особый интерес в качестве базиса различной реакции на провоцирующие и терапевтические воздействия в разных группах пациентов, страдающих БА [7–9]. Фенотипические проявления атопии зависят не от одного конкретного полиморфизма, а от их комплекса в генах-предикторах. В последние годы общепринятой считается теория, согласно которой аллергические заболевания обусловлены нарушениями регуляции в иммунной системе, связанными с повышенной несбалансированной активацией аллерген-специфических клонов Th_2 . В целом аллергический вариант реагирования иммунной системы сейчас называют иммунным ответом 2-го типа, который в норме обеспечивает защиту от гельминтов и ряда других патогенов, а при патологии приводит к развитию аллергии. Иммунологические механизмы формирования иммунного ответа 2-го типа связаны с активацией Th_2 и выработкой ими характерного набора цитокинов, синтезом В-лимфоцитами IgE, накоплением и активацией эозинофилов, базофилов и тучных клеток [10].

К т. н. цитокинам 2-го типа иммунного ответа относят IL4, IL5, IL9, IL13. В норме стимуляция развития Th_2 ведет к активации гуморального звена иммунитета, без которого невозможно представить нормальное течение защитных реакций против целого ряда патогенов, при аллергии такая активация приобретает черты патологического воспаления [10]. Влияние этих цитокинов на патогенез БА и его клиническую реализацию изучено достаточно подробно, однако если оценивать не только сам факт развития БА, но и более подробно рассматривать ее течение и контроль над заболеванием, то большое влияние приобретают цитокины не только atopического, но и неспецифического воспаления в целом. Наибольшую роль в регуляции такого воспаления играют IL6, IL10, TNF α .

Известно, что уровень IL6, который является одним из основных медиаторов острого воспаления вне зависимости от его генеза, у пациентов с БА даже вне приступа значительно превосходит таковой в группе контроля [11] и еще больше увеличивается на фоне обострения БА [12].

В организме существуют несколько уровней контроля за избыточной активацией воспаления как при ответе на патогены, так и при развитии аллергических реакций для предотвращения повреждения собственных тканей. В системе цитокиновой регуляции за это отвечают иммунорегуляторные и иммуносупрессорные цитокины, включая, в частности, IL10, который синтезируется в основном Т-регуляторными лимфоцитами и в меньшей степени Th_2 [13]. После открытия IL10 в 1991 г. было обнаружено, что он подавляет синтез почти всех других цитокинов, презентацию антигенов и активацию Т-хелперов всех типов путем ограничения экспрессии CD80 (B7.1) и CD86 (B7.2) класса II на антигенпрезентирующих клетках. Таким образом, он ослабляет любую

сенсibilизацию, в т. ч. ведущую к atopическому воспалению. В клинических исследованиях показано, что у пациентов с БА уровень IL10 значительно ниже, чем у условно здоровых людей [14].

TNF α является наиболее широко изученным pleiotропным цитокином надсемейства TNF. Это важный цитокин врожденного иммунного ответа, который играет ключевую роль в непосредственной защите организма от вторгающихся микроорганизмов до активации адаптивной иммунной системы. Он в основном вырабатывается макрофагами в ответ на активацию мембранных TLR. TNF α также вырабатывается и другими клетками, включая В-лимфоциты, Т-хелперы, нейтрофилы, базофилы и эозинофилы [15].

TNF α – хемоаттрактант для нейтрофилов и эозинофилов – усиливает цитотоксическое действие эозинофилов на эндотелиальные клетки, увеличивает эпителиальную экспрессию молекул адгезии, таких как молекула межклеточной адгезии 1 и адгезии сосудистых клеток 1, усиливает пролиферацию миоцитов, стимулирует рост и созревание фибробластов в миофибробласты путем стимулирования экспрессии TGF β , т. е. способствует ремоделированию бронхов [15]. Кроме того, показано, что он напрямую усиливает гиперреактивность дыхательных путей, введение ингаляционного рекомбинантного TNF α условно здоровым людям приводило к развитию гиперреактивности и нейтрофильной инфильтрации дыхательных путей [16]. Клинические исследования показали повышение уровня TNF α у пациентов с БА в сравнении с условно здоровыми [17].

Поэтому генетическая регуляция данных цитокинов при БА представляет особый интерес именно с точки зрения контролируемости и тяжести ее течения, возможного ремоделирования бронхов.

Генетический полиморфизм смысловой части кодонов генов цитокинов может влиять на их активность и специфичность связывания с различными рецепторами, мононуклеотидные замены в промоторной части влияют на экспрессию этих генов в ответ на эндо- и экзогенные стимулы, соответственно, различные мононуклеотидные замены могут сдвигать спектр воздействия кодируемых медиаторов в цитокиновых сетях. **Цель** – выявить ассоциацию полиморфизмов генов цитокинов с клинико-иммунологическими особенностями неконтролируемого течения БА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проведена на базе клиники (педиатрическое и консультативно диагностическое отделение) и лаборатории комплексных методов исследований бронхолегочной и перинатальной патологии Хабаровского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательского института охраны материнства и детства.

Исследования проводились в соответствии с принципами текущего пересмотра Хельсинкской декларации

(64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October, 2013). Все исследования проводились с персонального согласия исследуемых и/или их законных представителей, подтвержденного письменно, во всех таблицах статистической обработки, кроме первичной, обследуемые представлены под порядковыми номерами. Электронная таблица Excel с первичными данными хранилась под защитой пароля и была доступна только участникам исследования. Дизайн исследования утвержден этическим комитетом ХФ ДНЦ ФПД – НИИ ОМид, протокол №5 от 14.05.2020 г.

Проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 167 детей, страдающих БА. В статью включены данные, полученные при первичном обследовании пациентов в стационарных или амбулаторных условиях врачом аллергологом-иммунологом клиники НИИ ОМид.

Пациенты проживали в Дальневосточном федеральном округе (Хабаровский край, Еврейская автономная область, Амурская область). Более половины из них (54,1%) горожане, остальные (45,9%) проживают в сельской местности. Средний возраст детей составил $7,3 \pm 1,6$ года, 55,4% – мальчики, 44,6% – девочки. У 40,3% из них была легкая степень БА, у 47,5% средней тяжести и у 12,2% тяжелое течение заболевания. Средний астматический стаж на момент взятия под наблюдение, по данным анамнеза, составил $42 \pm 7,1$ мес. У подавляющего большинства пациентов (85,1%) отмечается сенсibilизация к клещу домашней пыли, второе место по частоте сенсibilизации занимает полынь (20,6%), при этом почти в 2/3 случаев (61,3%) отмечается сенсibilизация к трем и более аллергенам. В 71,1% случаев БА протекала на фоне иных аллергических заболеваний, из которых наиболее часто (46,5% случаев) встречался аллергический ринит. В 56,3% случаев имела место наследственная отягощенность по атопии, а почти у 1/3 больных (29,8%) среди родственников были больные с БА. У большинства из детей (84,9%) имеется сопутствующая соматическая патология, чаще всего (51,9%) она представлена нейроциркуляторной дистонией, а именно функциональной кардиопатией.

В результате обследования и в соответствии с целью работы сформированы две основные группы: первая группа – контролируемое течение БА, вторая группа – частично контролируемое и неконтролируемое течение БА. Согласно критериям клинических рекомендаций, последние были объединены, поскольку результаты детей в этих группах не показали достоверных различий, что объясняется патогенетически: наличие даже минимальных клинических признаков обструкции свидетельствует о атопическом воспалении слизистой бронхов и не может не иметь иммунологических проявлений [18]. Критерии включения в эти группы: подтверждение диагноза «БА», наличие доказательства ее атопического генеза – сенсibilизация к респираторным аллергенам. Критерии исключения: наличие других бронхолегочных патологий, острых инфекционных заболеваний на момент обследования.

Пациентам проводилось стандартное клиническое обследование, включающее сбор анамнеза, осмотр, физикальные методы. Диагноз «БА», степень тяжести и степень контроля над заболеванием устанавливались согласно критериям текущих редакций GINA, Национальной программы «Бронхиальная астма у детей: стратегия лечения и профилактики» и «Клинических рекомендаций по диагностике и лечению БА»³ [18]. При установлении тяжести заболевания использовались критерии для первичной диагностики и для детей, получающих базисную терапию. В целях дальнейшей статистической обработки в данной работе тяжесть заболевания оценивалась в баллах, где легкой интермиттирующей астме соответствовал 1 балл, легкой персистирующей – 2 балла, астме средней тяжести – 3 балла, астме тяжелого течения – 4 балла. Для определения уровня контроля применялись опросник АСТ (Asthma Control Test) и критерии, приведенные в «Клинических рекомендациях по диагностике и лечению БА» [18]. В целях дальнейшей статистической обработки степень контроля кодировалась следующим образом: полный контроль – 1, частичный контроль – 2, отсутствие контроля – 3. Оценка требуемой дозы топического глюкокортикостероида (ТГКС) для обеспечения контроля БА проводилась по флутиказону с пересчетом иных препаратов по уровню биоэквивалентности⁴.

Всем пациентам на момент обращения или поступления в клинику НИИ ОМид проводилось определение функции внешнего дыхания методом спирометрии на аппарате MasterScreen (Германия) и оценка следующих показателей: жизненной емкости легких (ЖЕЛ), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха в первую секунду (ОФВ₁), пиковой объемной скорости выдоха (ПОС), максимальной объемной скорости на уровне 25, 50 и 75% выдоха (МОС_{25, 50, 75}) до и после ингаляции бронхолитика, пробу считали положительной при величине прироста ОФВ₁ равной или превышающей 12% от исходной⁵.

Определение полиморфизмов генов цитокинов проводилось методом ПЦР в лейкоцитах венозной крови стабилизированной ЭДТА, ДНК из которых выделялась стандартным методом с использованием коммерческих наборов «ДНК-экспресс крови» и дальнейшей амплификацией с помощью наборов «НПФ Литех» (Москва), учет продуктов амплификации проводился методом электрофореза в агарозном геле. Выявлялись следующие мононуклеотидные замены в генах цитокинов: *IL4-C589T (rs2243250)*, *IL6-C174G (rs1800795)*, *IL10-G1082A (rs1800896)*, *IL10-C592A (rs1800872)*, *IL10-C819T (rs1800871)*, *IL12B-A1188C (rs3212227)*, *TNFα-G308A (rs1800629)*.

Исследование лимфоидных популяций осуществляли в цельной гепаринизированной венозной крови на цитометре FACSCalibur "Becton Dickinson": CD3+/CD45+ (зрелые Т-лимфоциты), CD19+/CD45+ (зрелые В-лимфоциты),

³ Global initiative for Asthma. Global strategy for Asthma Management and Prevention 2020. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report-final-wms.pdf>.

⁴ Ibid.
⁵ Ibid.

CD3+/CD4+/CD45+ (Т-хелперы/индукторы), CD3+/CD8+/CD45+ (Т-киллеры/цитотоксические), CD3+/CD25+ (маркер лимфоцитарной активации), CD16+56/CD45+ (натуральные киллеры). Активность нейтрофилов изучали в цельной гепаринизированной венозной крови в спонтанном и стимулированном тестах фагоцитарной активности с частицами латекса и в тестах восстановления нитросиний тетразолий (НСТ) в формазан («ФАН-тест», «НСТ-тест», «Реакомплекс», Чита). Для определения уровня IgA, M, G, E общего и специфических, IL4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 18 и TNF α в сыворотке крови применяли иммуноферментный метод с использованием тест-систем и автоматического спектрофотометра Lazurite фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск).

Результаты исследования были введены в ранее созданную и утвержденную электронную базу Excel-2013. Для определения валидности выборки учитывались показатели распространенности БА в Хабаровском крае – 2,5%⁶. Распределение генов в популяции оценивалось исходя из распределений генотипов, ожидаемых при равновесии Харди – Вайнберга. Проверка на нормальность распределения статистических показателей проводилась по критериям Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. При статистическом анализе результатов исследования использовались стандартные методы вариантной статистики с применением пакета статистических программ STATISTICA для Windows (версия 10.0). Проверку статистической гипотезы равенства групповых средних для рядов данных с нормальным распределением проводили по t-критерию Стьюдента, для рядов данных с ненормальным распределением – по U-критерию Манна – Уитни – Уилкоксона, для сравнения частот встречаемости категоризированного признака – по Z-критерию.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Встречаемость полиморфизма *IL6 C174G* у пациентов с БА и в группе сравнения из относительно здоровых людей отражена в ряде зарубежных и отечественных источников [19–24]. Некоторые из них, например в Китае и Македонии, показывают значимую разницу у детей с БА и в группе сравнения [25, 26]. Причем в разных этнических группах, в частности у болгар, направленность этих различий неодинакова [27].

Для этого полиморфизма установлена достоверная и значимая связь с БА (отношение шансов OR = 3,4 при доверительном интервале (ДИ) 95%: 2,045–5,638, $p < 8 \times 10^{-4}$), еще более выраженная у пациентов с подтвержденной атопией (OR = 4,1, 95% ДИ: 2,308–7,280, $p < 8 \times 10^{-4}$) [24].

В ходе наших исследований выявлено (табл. 1), что дети с мононуклеотидной заменой в гене *IL6 C174G* имеют более тяжелое течение БА (3,02 балла против 2,7), по остальным клиническим критериям достоверной разницы не обнаружено.

У пациентов с данной однонуклеотидной заменой отмечается достоверно (в 4,3 раза) более

высокий (15,9 пг/л против 3,74 пг/л) уровень IL6 (табл. 2) и тенденция к повышению уровня IL7 (31,1 пг/л против 10,3 пг/л), который стимулирует размножение и пролиферацию как Т-, так и В-лимфоцитов и усиливает любое воспаление [20].

В показателях иммунограммы при наличии полиморфизма в гене *IL6 C174G* отмечается достоверно более низкое (279,0 против 412,8) абсолютное количество натуральных киллеров, меньшие доли (13,9% против 16,0%, $p = 0,047$) и абсолютное количество (295,2 против 382,2, $p = 0,049$) зрелых В-лимфоцитов (табл. 3).

Гуморальное звено иммунограммы характеризуется более высоким уровнем IgA (2,16 г/л против 1,78 г/л, $p = 0,049$).

В фагоцитарном звене определено достоверное снижение спонтанной и стимулированной фагоцитарной активности нейтрофилов (75,4% против 83,4% и 82,7% против 87,9% соответственно), рост резерва фагоцитарной активности нейтрофилов (4,65 против 9,56) и фагоцитарного числа (2,77 против 0,56), более низкие показатели НСТ-теста и его фагоцитарного резерва (52,9% против 60,1% и 21,8% против 34,4% соответственно).

● **Таблица 1.** Клинические проявления однонуклеотидной замены в гене *IL6 C174G* у детей с бронхиальной астмой

● **Table 1.** Clinical presentations of *IL6 C174G* gene single nucleotide substitution in children with asthma

Клинико-инструментальные показатели	Полиморфизм (-), n = 91	Полиморфизм (+), n = 76	Достоверность (p)
Контролируемая БА, %	46,2	40,2	0,25
Степень тяжести (в баллах)	2,70 \pm 0,09	3,02 \pm 0,09	0,022
ОФВ ₁ , %	105,1 \pm 2,43	102,9 \pm 4,10	0,65
ПОС, %	107,9 \pm 3,54	110,9 \pm 5,40	0,63
Пробы с бронхолитиком (+), %	35,1	31,2	0,39
Доза ТГКС, мкг	237,5 \pm 31,4	310,0 \pm 64,8	0,26

● **Таблица 2.** Изменения цитокинового статуса при однонуклеотидной замене в гене *IL6 C174G* при бронхиальной астме у детей

● **Table 2.** Changes in cytokine status in *IL6 C174G* gene single nucleotide substitution in children with asthma

Показатели цитокинов	Полиморфизм (-), n = 91	Полиморфизм (+), n = 76	Достоверность (p)
IL4, пг/л	3,72 \pm 1,68	2,25 \pm 0,59	0,32
IL5, пг/л	0,27 \pm 0,12	0,11 \pm 0,11	0,46
IL6, пг/л	3,74 \pm 1,31	15,9 \pm 4,68	0,02
IL7, пг/л	10,3 \pm 3,45	31,1 \pm 7,1	0,057
IL8, пг/л	30,9 \pm 21,9	23,4 \pm 5,82	0,68
IL9, пг/л	2,59 \pm 0,81	3,01 \pm 1,61	0,80
IL10, пг/л	84,9 \pm 19,4	93,3 \pm 21,6	0,79
IL18, пг/л	72,3 \pm 19,7	95,7 \pm 20,6	0,45
TNF α , пг/л	3,33 \pm 0,64	2,73 \pm 0,25	0,31

⁶ О состоянии службы охраны здоровья женщин и детей в Хабаровском крае (статистические материалы). 2020. Режим доступа: <https://miac.medkhv.ru/federal-reports>.

● **Таблица 3.** Показатели иммунограммы при однонуклеотидной замене в гене *IL6 C174G* у детей с бронхиальной астмой
 ● **Table 3.** Immunogram findings in *IL6 C174G* gene single nucleotide substitution in children with asthma

Показатели иммунного статуса	Полиморфизм (-), n = 91	Полиморфизм (+), n = 76	Достоверность (p)
Абсолютное кол-во лимфоцитов	2 790,8 ± 134,0	2 679,0 ± 128,2	0,55
CD3, абс.	1 804,0 ± 98,2	1 771,0 ± 89,8	0,81
CD3, %	64,1 ± 1,01	65,7 ± 0,77	0,25
CD4, абс.	1 096,6 ± 85,7	1 027,8 ± 53,4	0,51
CD4, %	36,8 ± 1,01	38,5 ± 0,92	0,21
CD8, абс.	760,7 ± 51,6	730,9 ± 48,1	0,67
CD8, %	27,07 ± 0,75	26,8 ± 0,90	0,83
CD4/CD8	1,46 ± 0,07	1,57 ± 0,08	0,32
CD16, абс.	412,8 ± 63,5	279,0 ± 56,0	0,05
CD16, %	15,6 ± 2,1	12,4 ± 1,7	0,27
CD19, абс.	382,2 ± 35,1	295,2 ± 23,7	0,049
CD19, %	16,0 ± 0,73	13,9 ± 0,81	0,047
IgE, ME	425,9 ± 143,7	403,2 ± 133,8	0,9
IgA, г/л	1,78 ± 0,11	2,16 ± 0,17	0,049
IgM, г/л	16,8 ± 0,13	17,5 ± 0,10	0,59
IgG, г/л	2,17 ± 1,23	2,08 ± 1,10	0,69
ЦИК, у.е.	61,4 ± 7,13	64,8 ± 7,48	0,74
ФАН сп., %	83,4 ± 2,25	75,4 ± 3,18	0,04
ФАН ст., %	87,9 ± 1,96	82,7 ± 2,7	0,047
ФР ФАН, %	4,65 ± 1,37	9,56 ± 2,27	0,049
ФЧ сп., ед.	6,10 ± 0,52	6,33 ± 1,39	0,86
ФЧ ст., ед.	6,66 ± 0,35	9,10 ± 0,71	0,061
ФР ФЧ, ед.	0,56 ± 0,51	2,77 ± 1,1	0,046
НСТ сп., %	25,6 ± 3,24	30,6 ± 3,92	0,32
НСТ ст., %	60,1 ± 2,49	52,9 ± 2,43	0,047
ФР НСТ, %	34,4 ± 4,31	21,8 ± 4,53	0,04

В данном исследовании мононуклеотидная замена *IL6 C174G* характеризуется как в целом провоспалительная [12, 17, 19], с чем и связано более тяжелое течение заболевания (табл. 1). Однако на специфические компоненты атопического воспаления ее влияния не выявлено.

IL10 снижает экспрессию цитокинов Th₁ и реципрочно усиливает созревание и дифференцировку Th₂, в результате улучшается выживаемость В-клеток, увеличивается скорость их пролиферации и в конечном итоге выработка иммуноглобулинов всех типов. Таким образом, данный интерлейкин усиливает гуморальный ответ в целом и атопическое воспаление в частности. Мононуклеотидная замена *IL10 C592A* находится в промоторном участке гена и влияет на регуляцию экспрессии IL10 [14, 28, 29].

Для гена *IL10* установлен ряд аллельных вариантов промоторного региона (*-1061G*, *T-798C*, *C-627A*, *G-1082A*,

C-819T, *C-592A*, *C-571A*). Так, у европеоидов аллель *G* в позиции *-1082* коррелирует с высокой продукцией IL10, а аллель *A* – с его низкой продукцией. Присутствие аллельного варианта *-592A* ассоциировано с уменьшением продукции IL10. Аллель *C* в позиции *-571* связан с повышением синтеза IL10, а также с гиперпродукцией IgE и, как правило, с усилением тяжести течения БА. Частота генотипа *IL10 CA-592* была достоверно выше у больных иранцев с БА по сравнению с группой контроля. При исследовании трех полиморфизмов промоторного региона гена *IL10 G-1082A*, *C-819T*, *C-592A* выявлено, что *A-1082G*-полиморфизм и АТА-гаплотип в промоторе гена *IL10* связаны с усилением бронхиальной гиперреактивности, а *T-819C* и *A-592C*-полиморфизмы и АТА- и АСС-гаплотипы ассоциированы с повышением уровня катионного эозинофильного белка в сыворотке крови [30].

При изучении полиморфизма гена *IL10 -1082 G/A* другими авторами было достоверно доказано его влияние на вероятность возникновения БА у детей. Генотип АА был представлен (66,0%) в группе с БА и только у (6,0%) в контрольной группе, генотип АГ был выявлен у 20,0% больных и 4,0% у условно здоровых детей. Напротив, генотип GG был обнаружен у 14,0% страдающих БА и в 90,0% случаев в контрольной группе [28]. Его встречаемость у детей с БА и в группе сравнения имеет выраженные этнические особенности: так, в России, и особенно на Тайване, этот аллель чаще встречается у лиц с БА, а в Мексике – наоборот [29, 31, 32].

У пациентов, обладающих полиморфизмом *IL10 C592A* достоверно чаще (53,7% против 39,3%), выявлена способность к контролю течения БА: у них отмечена тенденция к более легкому ее течению (2,79 против 2,88 балла), достоверно более высокий показатель ОФВ₁ вне обострения (110,5% против 101,1% у пациентов с нормальным генотипом) (табл. 4).

В интерлейкиновом статусе больных с данной однонуклеотидной заменой, кроме достоверно более низкого уровня собственно IL10 (76,4 пг/л против 102,4 пг/л), отмечается достоверно, более чем в два раза, снижение IL4 (1,75 пг/л против 3,72 пг/л), являющегося одним из основных факторов топического воспаления [7, 17, 33] (табл. 5).

При анализе показателей иммунограммы у детей с данной мононуклеотидной заменой обнаружено

● **Таблица 4.** Клинические проявления однонуклеотидной замены в гене *IL10 C592A* у детей с бронхиальной астмой
 ● **Table 4.** Clinical presentations of *IL10 C592A* gene single nucleotide substitution in children with asthma

Клинико-инструментальные показатели	Полиморфизм (-), n = 93	Полиморфизм (+), n = 74	Достоверность (p)
Контролируемая БА, %	39,3	53,7	0,047
Степень тяжести (в баллах)	2,88 ± 0,08	2,79 ± 0,12	0,53
ОФВ ₁ , %	101,1 ± 2,74	110,5 ± 2,88	0,03
ПОС, %	108,5 ± 4,06	107,9 ± 3,99	0,91
Пробы с бронхолитиком (+), %	33,3	36,8	0,62
Доза ТГКС, мкг	250,6 ± 32,7	282,6 ± 60,3	0,61

● **Таблица 5.** Изменения цитокинового статуса при однонуклеотидной замене в гене *IL10 C592A* у детей с бронхиальной астмой

● **Table 5.** Changes in cytokine status in *IL10 C592A* gene single nucleotide substitution in children with asthma

Показатели цитокинов	Полиморфизм (-), n = 93	Полиморфизм (+), n = 74	Достоверность (p)
IL4, пг/л	3,72 ± 1,23	1,75 ± 0,61	0,024
IL5, пг/л	0,23 ± 0,13	0,23 ± 0,11	0,99
IL6, пг/л	10,5 ± 3,32	7,32 ± 2,79	0,49
IL7, пг/л	13,9 ± 7,55	23,3 ± 9,75	0,064
IL8, пг/л	38,1 ± 15,8	12,8 ± 3,91	0,042
IL9, пг/л	1,93 ± 0,30	4,29 ± 2,10	0,13
IL10, пг/л	102,4 ± 6,51	76,4 ± 4,93	0,04
IL18, пг/л	100,1 ± 23,9	72,5 ± 16,5	0,36
TNFα, пг/л	2,64 ± 0,34	3,31 ± 0,45	0,23

достоверное повышение доли Т-лимфоцитов (66,3% против 63,7%), вероятно, за счет достоверно более высокого содержания Т-хелперов – как абсолютного (1 151,2 против 987,7), так и относительного (39,4% против 36,1%), что и привело к достоверному росту (1,59 против 1,44) иммунорегуляторного индекса (табл. 6).

Кроме того, отмечается достоверно более низкая доля активных В-лимфоцитов (14,2 против 15,6), что также, вероятно, обусловлено ростом доли Т-хелперов. В гуморальном звене иммунитета выявлены достоверно более высокие уровни IgA и IgG (2,21 г/л против 1,79 г/л и 21,1 г/л против 16,2 г/л соответственно). При оценке фагоцитарной активности нейтрофилов крови определены достоверно более низкие показатели спонтанного (75,4 против 83,4) и стимулированного (81,7 против 89,1).

Наиболее значимым с точки зрения атопического воспаления проявлением мононуклеотидной замены *IL10 C592A* оказалось снижение уровня IL4 и, соответственно, активности атопического воспаления, которое нашло свое выражение в изменениях иммунопатогенетических параметров патологического процесса при БА [7, 17, 33].

Фактор некроза опухолей относится к провоспалительным цитокинам, однако в большей степени активирует Th₁-ответ и реципрочно угнетает Th₂-ответ. Однонуклеотидная замена *TNFα G 308 A* расположена в промоторном участке гена, она усиливает его экспрессию и синтез данного интерлейкина [16, 34, 35].

Ген *TNF* расположен на шестой хромосоме (6p21.3). Расположение в средней части генома определяет его большую вариабельность, промоторная зона гена *TNF* включает восемь полиморфных участков с единичными нуклеотидными заменами: *T-1031C*, *C-863A*, *C-857T*, *G-575A*, *G-376A*, *G-308A*, *G-244A*, *G-238A*. Однако наиболее значимыми полиморфизмами в формировании патологических состояний являются два. Это единичные нуклеотидные замены гуанина на аденин в положениях: *G-308A* и *G-238A*, которые вызывают изменения уровня продукции TNFα, т. е. являются функциональными. Это

● **Таблица 6.** Показатели иммунограммы при однонуклеотидной замене в гене *IL10 C592A* у детей с бронхиальной астмой

● **Table 6.** Immunogram findings in *IL10 C592A* gene single nucleotide substitution in children with asthma

Показатели иммунного статуса	Полиморфизм (-), n = 93	Полиморфизм (+), n = 74	Достоверность (p)
Абсолютное кол-во лимфоцитов	2725,5 ± 128,7	2736,6 ± 137,7	0,95
CD3, абс.	1 757,1 ± 95,4	1 816,1 ± 94,2	0,66
CD3, %	63,7 ± 0,89	66,3 ± 0,96	0,04
CD4, абс.	987,7 ± 43,7	1 151,2 ± 87,0	0,047
CD4, %	36,1 ± 0,8	39,4 ± 1,0	0,01
CD8, абс.	753,8 ± 51,9	738,1 ± 49,2	0,82
CD8, %	27,4 ± 0,85	26,5 ± 0,76	0,44
CD4/CD8	1,44 ± 0,06	1,59 ± 0,05	0,049
CD16, абс.	388,3 ± 29,1	371,2 ± 26,4	0,67
CD16, %	14,3 ± 0,89	13,6 ± 0,77	0,57
CD19, абс.	388,3 ± 29,1	399,6 ± 30,6	0,79
CD19, %	15,6 ± 0,50	14,2 ± 0,66	0,046
IgE, ME	225,7 ± 34,4	245,8 ± 36,0	0,68
IgA, г/л	1,79 ± 0,12	2,21 ± 0,16	0,03
IgM, г/л	2,10 ± 0,10	2,14 ± 0,13	0,79
IgG, г/л	16,2 ± 0,82	21,1 ± 2,37	0,048
ЦИК, у.е.	62,3 ± 7,84	47,5 ± 8,97	0,47
ФАН сп., %	83,4 ± 1,8	75,4 ± 3,19	0,02
ФАН ст., %	89,1 ± 1,53	81,7 ± 3,14	0,02
ФР ФАН, %	5,66 ± 1,19	6,23 ± 1,62	0,77
ФЧ сп., ед.	6,06 ± 0,53	6,39 ± 1,39	0,81
ФЧ ст., ед.	7,28 ± 0,64	8,35 ± 1,59	0,51
ФР ФЧ, ед.	1,22 ± 0,78	1,96 ± 0,87	0,52
НСТ сп., %	26,4 ± 3,32	29,8 ± 3,89	0,51
НСТ ст., %	57,9 ± 3,41	55,3 ± 3,70	0,60
ФР НСТ, %	31,4 ± 4,55	24,9 ± 4,34	0,31

объясняется тем, что позиции -308 и -238 локализованы в промоторном регионе гена, что сказывается на возможности транскрипционных факторов связываться с этой частью гена и, таким образом, влиять на скорость транскрипции [30]. Эти мононуклеотидные замены достаточно распространены, и в исследованиях для Западной Сибири показано, что около 27–33% европеоидов в своем гено- типе содержат полиморфный (более редкий) аллель -308A и около 7–10% – редкий аллель -238A [33]. Известно предиктивное значение полиморфизма *G-308A* гена *TNFα* для заболеваний, в основе патогенеза которых лежит хроническое воспаление, в т. ч. для БА. Риск развития такого воспаления в легких и бронхах при этой мононуклеотидной замене возрастает более чем в 1,5–2,4 раза, и при БА она встречается значительно чаще [34, 36]. Вместе с тем уровень этого риска зависит от степени загрязнения

воздушной среды: считается, что это связано с его антиоксидантным действием [37, 38]. Полиморфизм *G-238A* снижает риск развития atopической БА [30, 39, 40]. Частота встречаемости этого полиморфизма *G-308A* у детей с БА неодинакова в разных этнических группах и колеблется от 73% в Пакистане до 9,8% в Корее, в большинстве случаев в группе сравнения тот аллель встречается значительно реже [31, 35, 41–52]. Исключения составляют пакистанские исследования, где этот ген встречается одинаково часто в обеих группах, и одно из локальных корейских исследований [53, 54].

У пациентов с наличием данного полиморфизма достоверно чаще, почти в два раза (66,7% против 35,9%), зарегистрировано контролируемое течение БА, у них отмечена и тенденция к более легкому (2,7 балла против 2,88 балла) течению. У детей с однонуклеотидной заменой *TNFα G 308 A* достоверно реже, более чем в три раза (12,5% против 38,6%), имеется положительная проба с бронхолитиком вне обострения заболевания, и для достижения контроля над БА им требуется достоверно более низкая доза топических глюкокортикостероидов (табл. 7).

● **Таблица 7.** Клинические проявления однонуклеотидной замены в гене *TNFα G308A* у детей с бронхиальной астмой

● **Table 7.** Clinical presentations of *TNFα G308A* gene single nucleotide substitution in children with asthma

Клинико-инструментальные показатели	Полиморфизм (-), n = 130	Полиморфизм (+), n = 37	Достоверность (p)
Контролируемая БА, %	35,9	66,7	0,002
Степень тяжести (в баллах)	2,88 ± 0,07	2,70 ± 0,16	0,28
ОФВ ₁ , %	103,7 ± 2,39	108,6 ± 4,15	0,40
ПОС, %	107,7 ± 3,22	111,7 ± 7,44	0,62
Пробы с бронхолитиком (+), %	38,6	12,5	0,005
Доза ТГКС, мкг	279,2 ± 32,9	177,3 ± 56,5	0,046

● **Таблица 8.** Изменения цитокинового статуса при однонуклеотидной замене в гене *TNFα G308A* у детей с бронхиальной астмой

● **Table 8.** Changes in cytokine status in *TNFα G308A* gene single nucleotide substitution in children with asthma

Показатели цитокинов	Полиморфизм (-), n = 130	Полиморфизм (+), n = 37	Достоверность (p)
IL4, пг/л	2,86 ± 0,87	2,60 ± 1,21	0,87
IL5, пг/л	0,27 ± 0,11	0,01 ± 0,01	0,049
IL6, пг/л	9,08 ± 2,51	12,6 ± 5,93	0,53
IL7, пг/л	17,1 ± 6,45	16,4 ± 11,7	0,96
IL8, пг/л	27,7 ± 8,27	21,5 ± 8,15	0,74
IL9, пг/л	2,77 ± 0,87	2,60 ± 0,71	0,93
IL10, пг/л	93,7 ± 15,6	89,3 ± 35,8	0,89
IL18, пг/л	79,0 ± 16,9	100,7 ± 29,2	0,5
TNFα, пг/л	2,83 ± 0,10	3,15 ± 0,12	0,048

Цитокиновый статус в группе больных БА с носительством полиморфного аллеля, кроме достоверно более высокого содержания собственно TNFα (3,15 пг/л против 2,83 пг/л), характеризуется многократным снижением уровня IL5 (0,01 пг/л против 0,27 пг/л, p = 0,049), являющегося одним из основных медиаторов местного atopического воспаления, аттрактором базофилов и эозинофилов, не только привлекающим их в место воспаления, но и усиливающим синтез биологически активных веществ в этих клетках (табл. 8) [17, 33].

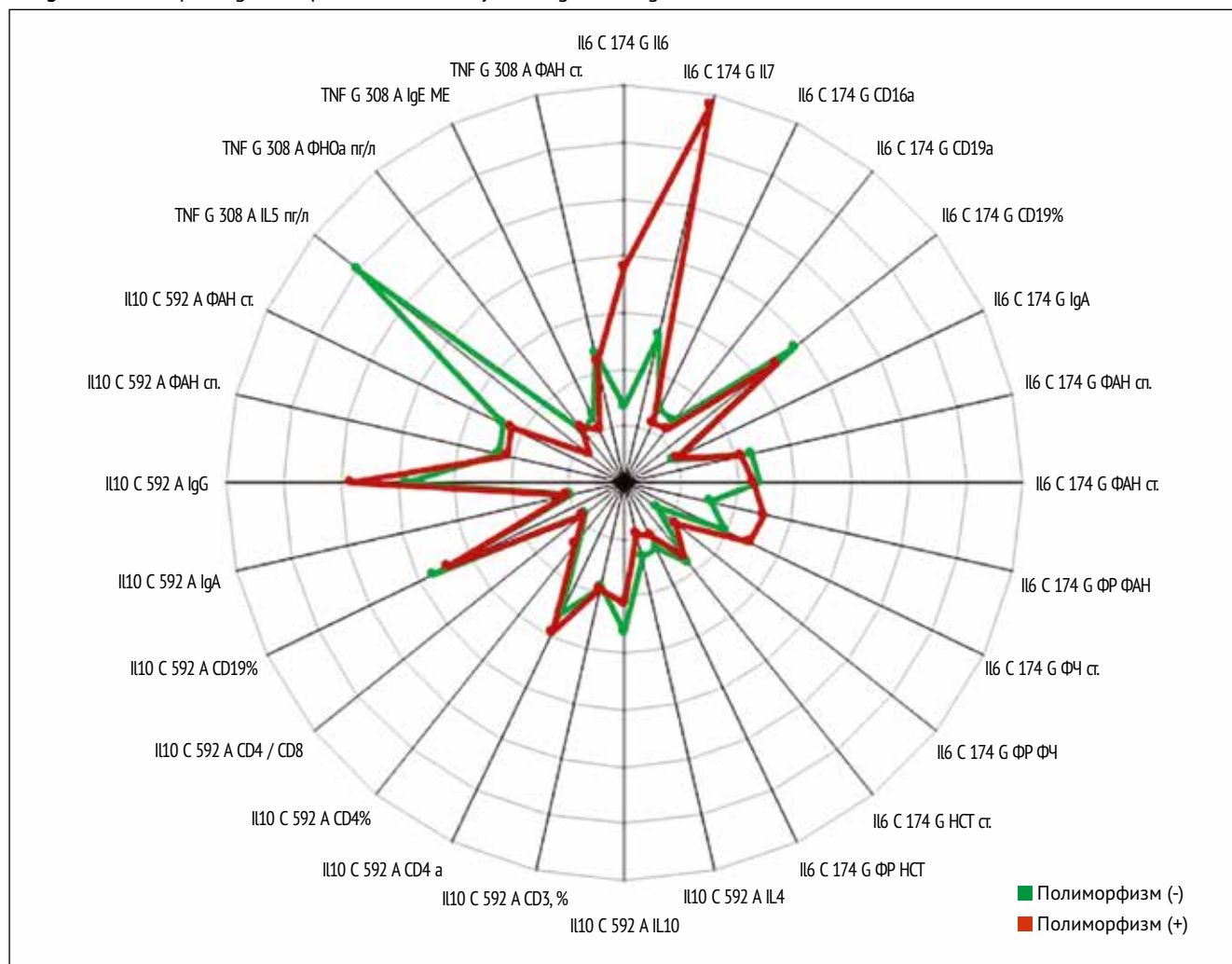
В популяциях лимфоцитов достоверных различий между носителями нормального и полиморфного аллеля не выявлено (табл. 9). В гуморальном звене иммунитета

● **Таблица 9.** Показатели иммунограммы при однонуклеотидной замене в гене *TNFα G308A* у детей с бронхиальной астмой

● **Table 9.** Immunogram findings in *TNFα G308A* gene single nucleotide substitution in children with asthma

Показатели иммунного статуса	Полиморфизм (-), n = 130	Полиморфизм (+), n = 37	Достоверность (p)
Абсолютное кол-во лимфоцитов	2 757,6 ± 120,8	2 684,9 ± 255,2	0,77
CD3, абс.	1 806,9 ± 82,0	1 771,8 ± 193,3	0,84
CD3, %	65,1 ± 0,86	65,6 ± 1,62	0,75
CD4, абс.	1 096,7 ± 83,5	1 037,7 ± 97,3	0,68
CD4, %	37,1 ± 0,95	39,3 ± 1,47	0,21
CD8, абс.	771,9 ± 42,8	715,9 ± 109,1	0,56
CD8, %	27,8 ± 0,80	25,9 ± 1,21	0,21
CD4/CD8	1,45 ± 0,07	1,62 ± 0,11	0,21
CD16, абс.	368,8 ± 44,8	371,7 ± 52,1	0,96
CD16, %	13,8 ± 1,24	14,03 ± 1,62	0,92
CD19, абс.	372,3 ± 25,2	382,4 ± 43,7	0,84
CD19, %	14,9 ± 0,75	14,2 ± 0,88	0,56
IgE, ME	355,2 ± 57,1	212,2 ± 37,1	0,047
IgA, г/л	1,89 ± 0,13	2,08 ± 0,15	0,40
IgM, г/л	2,26 ± 0,11	1,94 ± 0,13	0,09
IgG, г/л	16,5 ± 1,12	17,2 ± 0,77	0,70
ЦИК, у.е.	62,8 ± 6,53	60,0 ± 6,32	0,79
ФАН сп., %	81,1 ± 1,7	74,6 ± 5,46	0,13
ФАН ст., %	87,3 ± 1,48	79,9 ± 5,43	0,05
ФР ФАН, %	6,14 ± 1,14	5,30 ± 1,70	0,72
ФЧ сп., ед.	6,37 ± 0,84	5,52 ± 0,62	0,61
ФЧ ст., ед.	7,81 ± 0,98	7,43 ± 0,63	0,84
ФР ФЧ, ед.	1,43 ± 0,71	1,91 ± 0,59	0,73
НСТ сп., %	26,4 ± 2,74	33,0 ± 5,89	0,28
НСТ ст., %	57,5 ± 2,75	53,4 ± 5,69	0,50
ФР НСТ, %	30,7 ± 3,51	20,4 ± 6,99	0,18

- **Рисунок.** Иммунопатогенетические проявления однонуклеотидных замен в генах цитокинов при бронхиальной астме
- **Figure.** Immunopathogenetic presentations of cytokine genes single nucleotide substitutions in asthma



у детей с полиморфизмом в гене *TNFα G308A* отмечается достоверно более низкий (в 1,7 раза) уровень IgE (212,2 МЕ/л против 355,2 МЕ/л), который при этом значительно превышает возрастную норму, что естественно для пациентов, страдающих atopическим заболеванием [7, 8, 10]. В показателях фагоцитарной активности иммунокомпетентных клеток крови у этих больных выявлен достоверно более низкий уровень стимулированного ФАН (79,9% против 87,3%).

Таким образом, наиболее патогенетически значимыми проявлениями полиморфизма в гене *TNFα G308A* является падение уровня IL5, непосредственно регулирующего atopическое воспаление в месте развития аллергической реакции [17, 33], а также снижение уровня в сыворотке крови IgE, являющегося прямым предиктором базофильной дегрануляции, которая приводит как к выделению гистамина, основного биологически активного вещества atopии, так и хемоаттракции эозинофилов, несущих еще большее количество и разнообразие медиаторов воспаления [7, 8, 10].

Исходя из вышеизложенного можно заключить, что в ряде исследуемых нами генетических полиморфизмов три мононуклеотидные замены (*IL6-C174G*, *IL10-C592A*,

TNFα-G308A) имеют достоверные клинические проявления в течении БА. Они формируют уникальный иммунный профиль у детей с БА (рис.).

Выводы

- Мононуклеотидные замены *IL10-C592A*, *TNFα-G308A* способствуют лучшему контролю с тенденцией к более легкому течению БА.
- Дети с полиморфизмом *IL6-C174G* переносят заболевание тяжелее с тенденцией к снижению контроля.
- Мононуклеотидные замены в генах сигнальных молекул иммунной системы модифицируют atopическое воспаление, ослабляя (*IL10-C592A*, *TNFα-G308A*) или усиливая (*IL6-C174G*) его, что приводит к изменению (уменьшению либо увеличению) дозы ТГКС соответственно.

Таким образом, определение этих полиморфизмов помогает выявлять группу риска по тяжелому и неконтролируемому течению БА и индивидуализировать терапию данного заболевания.



Поступила / Received 30.11.2023
Поступила после рецензирования / Revised 15.12.2023
Принята в печать / Accepted 27.12.2023

Список литературы / References

- Douglas J, Elward K. *Asthma: Clinician's Desk Reference* (1st ed.). London: CRC Press; 2010. 176 p. <https://doi.org/10.1201/b15125>.
- Moraes TJ, Sears MR, Subbarao P. Epidemiology of Asthma and Influence of Ethnicity. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018;39(1):3–11. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1618568>.
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095–2128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0).
- Титова ОН, Куликов ВД. Динамика показателей заболеваемости и смертности от бронхиальной астмы взрослого населения Северо-Западного федерального округа. *Медицинский альянс*. 2021;9(3):31–39. <https://doi.org/10.36422/23076348-2021-9-3-31-39>.
- Titova ON, Kulikov VD. Dynamics of morbidity and mortality from bronchial asthma in the adult population of the North-Western Federal District. *Medical Alliance*. 2021;9(3):31–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.36422/23076348-2021-9-3-31-39>.
- Архипов ВВ, Григорьева ЕВ, Гавришина ЕВ. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. *Пульмонология*. 2011;(6):87–93. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93>.
- Arkhipov VV, Grigoryeva EV, Gavrishina EV. Control of bronchial asthma in Russia: results of NIKa multi-center observational study. *Pulmonologiya*. 2011;(6):87–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93>.
- Леонтьева НМ, Демко ИВ, Собко ЕА, Ищенко ОП. Уровень контроля бронхиальной астмы и приверженность терапии у пациентов молодого возраста. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(4):180–185. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-4-180-185>.
- Leonteva NM, Demko IV, Sobko EA, Ishchenko OP. Level of asthma symptom control and adherence to treatment in young patients. *RMI. Medical Review*. 2020;4(4):180–185. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-4-180-185>.
- Виткина ТИ, Новгородцева ТП, Калинина ЕП, Лобанова ЕГ, Антонюк МВ. Иммуные механизмы формирования бронхиальной астмы контролируемого и частично контролируемого течения. *Медицинская иммунология*. 2019;21(3):495–502. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-3-495-502>.
- Vitkina TI, Novgorodtseva TP, Kalinina EP, Lobanova EG, Antonyuk MV. Immune mechanisms for development of controlled and partially controlled asthma. *Medical Immunology (Russia)*. 2019;21(3):495–502. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-3-495-502>.
- Смоляникова МВ, Смирнова СВ, Ильенкова НА, Коноплева ОС. Иммунологические маркеры неконтролируемого течения atopической бронхиальной астмы у детей. *Медицинская иммунология*. 2017;19(4):453–460. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-4-453-460>.
- Smolnikova MV, Smirnova SV, Ilyenkova NA, Konopleva OS. Immunological markers of uncontrolled atopical bronchial asthma in children. *Medical Immunology (Russia)*. 2017;19(4):453–460. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-4-453-460>.
- Антонюк МВ, Гвозденко ТА, Новгородцева ТП, Виткина ТИ, Гельцер БИ, Юренко АВ и др. Особенности цитокинового профиля у больных бронхиальной астмой в сочетании с ожирением. *Медицинская иммунология*. 2018;20(6):913–920. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-6-913-920>.
- Antonyuk MV, Gvozdenko TA, Novgorodtseva TP, Vitkina TI, Geltser BI, Yurenko AV et al. Features of cytokine profile in patients with bronchial asthma combined with obesity. *Medical Immunology (Russia)*. 2018;20(6):913–920. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-6-913-920>.
- Симбирцев АС. Цитокины в иммунопатогенезе аллергии. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(1):32–37. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-1-32-37>.
- Simbirtsev AS. Cytokines and their role in immune pathogenesis of allergy. *RMI. Medical Review*. 2021;5(1):32–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-1-32-37>.
- Yokoyama A, Kohno N, Fujino S. Circulating interleukin-6 levels in patients with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(5):1354–1358. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.151.5.7735584>.
- Yokoyama A, Kohno N, Sakai K. Circulating levels of soluble interleukin-6 receptor in patients with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(5):1688–1691. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.5.9610070>.
- Branchett W, Lloyd C. Regulatory cytokine function in the respiratory tract. *Mucosal Immunol*. 2019;12(3):589–600. <https://doi.org/10.1038/s41385-019-0158-0>.
- Umetsu DT, DeKruyff RH. Interleukin-10 The Missing Link in Asthma Regulation? *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1999;21:562–563. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.21.5.f171>.
- Brightling C, Berry M, Amrani Y. Targeting TNF-alpha: a novel therapeutic approach for asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(1):5–12. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.10.028>.
- Thomas PS, Heywood G. Effects of inhaled tumour necrosis factor alpha in sub-jects with mild asthma. *Thorax*. 2002;57:774–778. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.9.774>.
- Bradding P, Roberts JA, Britten KM. Interleukin-4, -5, and -6 and tumor necrosis factor-alpha in normal and asthmatic airways: evidence for the human mast cell as a source of these cytokines. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1994;10:471–480. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.10.5.8179909>.
- Чучалин АГ, Авдеев СН, Айсанов ЗР, Белевский АС, Васильева ОС, Генне НА и др. *Бронхиальная астма: клинические рекомендации*. 2019. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/бронхиальная-астма-кп-рф-2019/165507ysclid=1qozj2em2533098160>.
- Yang Y, Xiao J, Tang L, Wang B, Sun X, Xu Z et al. Effects of IL-6 Polymorphisms on Individual Susceptibility to Allergic Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Genet*. 2022;13:822091. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.822091>.
- Руденко КА, Тургуз АР, Анохина ЕН, Муженя ДВ. Влияние полиморфизмов генов il-17a (g197/197a), tnfa (g308/308a), il-6 (c74/174g) на спонтанную и стимулированную in vitro продукцию основных провоспалительных цитокинов при бронхиальной астме. *Иммунология*. 2014;35(2):92–94. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyaniye-polimorfizmov-genov-il-17a-g197-197a-tnf-g308-308a-il-6-c74-174g-na-spontannuyu-i-stimulirovannuyu-in-vitro-produktsiyu-osnovnykh>.
- Rudenko KA, Tuguz AR, Anokhina EN, Muzhenya DV. Effect of polymorphisms of il-17a (g197/197a), tnfa (g308/308a), il-6 (c74/174g) genes on spontaneous and stimulated in vitro production of major pro-inflammatory cytokines in bronchial asthma. *Immunology*. 2014;35(2):92–94. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyaniye-polimorfizmov-genov-il-17a-g197-197a-tnf-g308-308a-il-6-c74-174g-na-spontannuyu-i-stimulirovannuyu-in-vitro-produktsiyu-osnovnykh>.
- Kosugi EM, de Camargo-Kosugi CM, Hirai ER, Mendes-Neto JA, Gregorio LC, Guerreiro-da-Silva ID, Weckx LL. Interleukin-6 -174 G/C promoter gene polymorphism in nasal polyposis and asthma. *Rhinology*. 2013;51(1):70–76. <https://doi.org/10.4193/Rhino12.166>.
- Daneshmandi S, Pourfathollah AA, Pourpak Z. Cytokine gene polymorphism and asthma susceptibility, progress and control level. *Mol Biol Rep*. 2012;39(2):1845–1853. <https://doi.org/10.1007/s11033-011-0927-7>.
- Mahdavian SA, Rezaei N, Moradi B, Dorkhosh S, Amirzargar AA. Proinflammatory cytokine gene polymorphisms among Iranian patients with asthma. *J Clin Immunol*. 2009;29:57–62. <https://doi.org/10.1007/s10875-008-9232-1>.
- Babusikova E, Jurecekova J, Jesenak M, Evinova A. Asociación entre polimorfismos genéticos de la interleucina 6 y el asma bronquial en niños. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(7):381–386. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2016.09.012>.
- Li F, Xie X, Li S, Ke R, Zhu B, Yang L, Li M. Interleukin-6 gene -174G/C polymorphism and bronchial asthma risk: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(8):12601–12608. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4612856>.
- Trajkov D, Mirkovska-Stojkovikj J, Arsov T. Association of cytokine gene polymorphisms with bronchial asthma in Macedonians. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2008;7(3):143–156. Available at: <https://ijaai.tums.ac.ir/index.php/ijaai/article/view/212/212>.
- Settin A, Zedan M, Farag M. Gene polymorphisms of IL-6–174 G/C and IL-1Ra VNTR in asthmatic children. *Indian J Pediatr*. 2008;75:1019–1023. <https://doi.org/10.1007/s12098-008-0161-z>.
- El-Maghraby HM, Ismail NA, Hussein S, Sabbah NA, Abdallah AL. Interleukin 10 -1082 G/A Gene Polymorphism and Susceptibility to Bronchial Asthma in Children: A Single-Center Study. *J Interferon Cytokine Res*. 2021;41(10):385–390. <https://doi.org/10.1089/jir.2021.0136>.
- Hang LW, Hsia TC, Chen WC, Chen HY, Tsai JJ, Tsai FJ. Interleukin-10 gene -627 allele variants, not interleukin-1 beta gene and receptor antagonist gene polymorphisms, are associated with atopical bronchial asthma. *J Clin Lab Anal*. 2003;17(5):168–173. <https://doi.org/10.1002/jcla.10088>.
- Смоляникова МВ, Смирнова СВ, Тютина ОС. Полиморфизм генов цитокинов при atopической бронхиальной астме. *Сибирское медицинское обозрение*. 2013;2(80):3–9. Режим доступа: https://smr.krasgmu.ru/files/16_1414473855_smo_2013_n_2_80_.pdf.
- Smolnikova MV, Smirnova SV, Tyutina OS. Polymorphism of cytokine genes in atopical bronchial asthma. *Siberian Medical Review*. 2013;2(80):3–9. (In Russ.) Available at: https://smr.krasgmu.ru/files/16_1414473855_smo_2013_n_2_80_.pdf.
- Руденко КА, Тургуз АР, Анохина ЕН, Муженя ДВ. Влияние полиморфизмов генов IL-17A (G197/197A), TNFα (G308/308A), IL-6 (C74/174G) на спонтанную и стимулированную in vitro продукцию основных провоспалительных цитокинов при бронхиальной астме. *Иммунология*. 2014;35(2):92–94. Режим доступа: https://www.immunologiya-journal.ru/patrn/pdf/2014/Immunology_02-14.pdf.
- Rudenko KA, Tuguz AR, Anokhina EN, Muzhenya DV. Effect of polymorphisms of IL-17A (G197/197A), TNFα (G308/308A), IL-6 (C74/174G) genes on spontaneous and stimulated in vitro production of major pro-inflammatory

- cytokines in bronchial asthma. *Immunology*. 2014;35(2):92–94. (In Russ.) Available at: https://www.immunologiya-journal.ru/patns/pdf/2014/Immunology_02-14.pdf.
32. Pavón-Romero GF, Pérez-Rubio G, Ramírez-Jiménez F. IL10 rs1800872 Is Associated with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Exacerbated Respiratory Disease in Mexican-Mestizo Patients. *Biomolecules*. 2020;10(1):104. <https://doi.org/10.3390/biom10010104>.
 33. Шевченко АВ, Голованова ОВ, Коненков ВИ. Особенности полиморфизма промоторных регионов генов цитокинов IL1, IL4, IL5, IL6, IL10 и TNF-α у европеоидного населения Западной Сибири. *Иммунология*. 2010;4(4):176–181. Режим доступа: <http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=228916>.
Shevchenko AV, Golovanova OV, Konenkov VI. Features of polymorphism of promoter regions of cytokine genes IL1, IL4, IL5, IL6, IL10 and TNF-α in the Caucasian population of Western Siberia. *Immunology*. 2010;4(4):176–181. (In Russ.) Available at: <http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=228916>.
 34. 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. *J Clin Immunol*. 2011;31(2):174–185. <https://doi.org/10.1007/s10875-010-9477-3>.
 35. Hong SJ, Kim HB, Kang MJ, Lee SY, Kim JH, Kim BS et al. TNF-α (-308 G/A) and CD14 (-159T/C) polymorphisms in the bronchial responsiveness of Korean children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(2):398–404. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.10.031>.
 36. Черкашина ИИ, Никулина СЮ, Логвиненко НИ, Шульман ВА, Воевода МИ, Максимов ВН. Клинико-генетические предикторы бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. Красноярск: КрасГМУ; 2010. 165 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/tuprezb>.
 37. Останкова ЮВ, Иващенко ТЭ, Келембет НА, Желенина ЛА, Баранов ВС. Ассоциация полиморфизма промоторной области гена TNFα с развитием atopической бронхиальной астмы. *Экологическая генетика*. 2005;3(3):33–37. <https://doi.org/10.17816/ecogen3333-37>.
Ostankova YV, Ivashchenko TE, Kelembet NA, Zhelenina LA, Baranov VS. Association of polymorphism of the TNFα gene promoter region with the development of atopic bronchial asthma. *Ecological Genetics*. 2005;3(3):33–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/ecogen3333-37>.
 38. Aoki T, Hirota T, Tamari M, Ichikawa K, Takeda K, Arinami T et al. An association between asthma and TNF-308G/A polymorphism: meta-analysis. *J Hum Genet*. 2006;51(8):677–685. <https://doi.org/10.1007/s10038-006-0007-3>.
 39. Kumar V, Khosla R, Gupta V, Sarin BC, Sehajpal PK. Differential association of tumour necrosis factor-α single nucleotide polymorphism (-308) with tuberculosis and bronchial asthma. *Natl Med J India*. 2008;21(3):120–122. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19004142>.
 40. Zedan M, Settin A, Farag MK, El-Bayoumi M, El Regal ME, El Baz R, Osman E. Gene polymorphisms of tumor necrosis factor α-308 and interleukin-10-1082 among asthmatic Egyptian children. *Allergy Asthma Proc*. 2008;29(3):268–273. <https://doi.org/10.2500/aap.2008.29.3123>.
 41. Nasser MZ, Ezzat DA. Association of -308G/A Polymorphism and Serum Level of TNF-α with Bronchial asthma in Children. *Egypt J Immunol*. 2018;25(2):117–124. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30600954>.
 42. Shaker OG, Sadik NA, El-Hamid NA. Impact of single nucleotide polymorphism in tumor necrosis factor-α gene 308G/A in Egyptian asthmatic children and wheezing infants. *Hum Immunol*. 2013;74(6):796–802. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2013.01.004>.
 43. Shin HD, Park BL, Kim LH, Jung JH, Wang HJ, Kim YJ et al. Association of tumor necrosis factor polymorphisms with asthma and serum total IgE. *Hum Mol Genet*. 2004;13(4):397–403. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddh036>.
 44. Yang YH, Liu YQ, Zhang L, Li H, Li XB, Ouyang Q, Zhu GY. Genetic polymorphisms of the TNF-α-308G/A are associated with metabolic syndrome in asthmatic patients from Hebei province, China. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(10):13739–13746. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4680547>.
 45. Yang G, Chen J, Xu F, Bao Z, Yao Y, Zhou J. Association between tumor necrosis factor-α rs1800629 polymorphism and risk of asthma: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e99962. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099962>.
 46. Louis R, Leyder E, Malaise M, Bartsch P, Louis E. Lack of association between adult asthma and the tumour necrosis factor alpha-308 polymorphism gene. *Eur Respir J*. 2000;16(4):604–608. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.16d06.x>.
 47. Bucková D, Hollá L, Vasků A, Znojil V, Vácha J. Lack of association between atopic asthma and the tumor necrosis factor alpha-308 gene polymorphism in a Czech population. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2002;12(3):192–197. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12530118>.
 48. Beghé B, Padoan M, Moss CT, Barton SJ, Holloway JW, Holgate ST et al. Lack of association of HLA class I genes and TNF alpha-308 polymorphism in toluene diisocyanate-induced asthma. *Allergy*. 2004;59(1):61–64. <https://doi.org/10.1046/j.1398-9995.2003.00352.x>.
 49. Bilolilar H, Nam AR, Rosenthal M, Davies JC, Henderson DC, Balfour-Lynn IM. Tumour necrosis factor gene polymorphisms and childhood wheezing. *Eur Respir J*. 2005;26(4):637–646. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00071104>.
 50. Dhaouadi T, Sfar I, Aouadi H, Amri M, Jendoubi-Ayed S. Polymorphismes des cytokines pro-inflammatoires (TNFα et IL1) au cours de l'asthme allergique. *Inflammation cytokines (TNFα et IL1) polymorphisms in asthma. Revue Française d'Allergologie*. 2011;51:659–663. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2011.05.003>.
 51. Kumar A, Gupta V, Changotra H, Sarin BC, Sehajpal PK. Tumor necrosis factor - α and transforming growth factor-beta1 polymorphisms in bronchial asthma. *Indian J Med Sci*. 2008;62(8):323–330. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18711258>.
 52. Murk W, Walsh K, Hsu LI, Zhao L, Bracken MB, Dewan AT. Attempted replication of 50 reported asthma risk genes identifies a SNP in RAD50 as associated with childhood atopic asthma. *Hum Hered*. 2011;71(2):97–105. <https://doi.org/10.1159/000319536>.
 53. Saba N, Yusuf O, Rehman S, Munir S, Bashir N, Mansoor A, Raja Kaukab G. Association of Tumor Necrosis Factor Alpha 308 G/A Polymorphism with Asthma in Pakistani Population. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2015;14(3):287–291. Available at: <https://ijaai.tums.ac.ir/index.php/ijaai/article/view/569>.
 54. Shin HD, Park BL, Kim LH, Jung JH, Wang HJ, Kim YJ et al. Association of tumor necrosis factor polymorphisms with asthma and serum total IgE. *Hum Mol Genet*. 2004;13(4):397–403. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddh036>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.Н. Супрун, С.В. Супрун
 Концепция и дизайн исследования – Е.Н. Супрун, С.В. Супрун
 Написание текста – Е.Н. Супрун
 Сбор и обработка материала – Е.Н. Супрун, Е.Б. Наговицина, О.И. Галаянт
 Обзор литературы – Е.Н. Супрун
 Перевод на английский язык – Е.Н. Супрун
 Анализ материала – Е.Н. Супрун, С.В. Супрун, Е.Б. Наговицина
 Статистическая обработка – Е.Н. Супрун
 Редактирование – С.В. Супрун, О.А. Лебедько
 Утверждение окончательного варианта статьи – О.А. Лебедько

Contribution of authors:

Concept of the article – Evgeniy N. Suprun, Stefaniya V. Suprun
 Study concept and design – Evgeniy N. Suprun, Stefaniya V. Suprun
 Text development – Evgeniy N. Suprun
 Collection and processing of material – Evgeniy N. Suprun, Elena B. Nagovitsina, Oxana I. Galyant
 Literature review – Evgeniy N. Suprun
 Translation into English – Evgeniy N. Suprun
 Material analysis – Evgeniy N. Suprun, Stefaniya V. Suprun, Elena B. Nagovitsina
 Statistical processing – Evgeniy N. Suprun
 Editing – Stefaniya V. Suprun, Olga A. Lebed'ko
 Approval of the final version of the article – Olga A. Lebed'ko

Информация об авторах:

Супрун Евгений Николаевич, к.м.н., врач аллерголог-иммунолог; старший научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; 680022, Россия, Хабаровск, ул. Воронежская, д. 49, корп. 1; доцент кафедры госпитальной и факультетской педиатрии с курсом пропедевтики детских болезней, Дальневосточный государственный медицинский университет; 680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35; evg-suprun@yandex.ru

Супрун Стефания Викторовна, д.м.н., главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; 680022, Россия, Хабаровск, ул. Воронежская, д. 49, корп. 1; stefanya-suprun@yandex.ru

Наговицына Елена Борисовна, к.м.н., старший научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; 680022, Россия, Хабаровск, ул. Воронежская, д. 49, корп. 1; nebo59@yandex.ru

Галынт Оксана Игоревна, к.м.н., старший научный сотрудник группы клинической иммунологии и эндокринологии лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; 680022, Россия, Хабаровск, ул. Воронежская, д. 49, корп. 1; galyant80@mail.ru

Лебедько Ольга Антоновна, д.м.н., заведующая лабораторией комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, директор Хабаровского филиала Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; 680022, Россия, Хабаровск, ул. Воронежская, д. 49, корп. 1; leoaf@mail.ru

Information about the authors:

Evgeniy N. Suprun, Cand. Sci. (Med.), Allergist-Immunologist; Senior Researcher of Groups of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health of Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration Research Institute of Maternity and Childhood Protection; 49, Bldg. 1, Voronezhskaya St., Khabarovsk, 680022, Russia; Associate Professor of the Department of Hospital and Faculty Pediatrics with a Course of Propaedeutics of Children's Diseases, Far-Eastern State Medical University; 35, Muravyov-Amursky St., Khabarovsk, 680000, Russia; evg-suprun@yandex.ru

Stefaniya V. Suprun, Dr. Sci. (Med.), Main Staff Scientist of Groups of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health of Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration Research Institute of Maternity and Childhood Protection; 49, Bldg. 1, Voronezhskaya St., Khabarovsk, 680022, Russia; stefanya-suprun@yandex.ru

Elena B. Nagovitsina, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Molecular Genetic Diagnosis Group of Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration Research Institute of Maternity and Childhood Protection; 49, Bldg. 1, Voronezhskaya St., Khabarovsk, 680022, Russia; nebo59@yandex.ru

Oxana I. Galyant, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Group of Clinical Immunology and Endocrinology of Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration Research Institute of Maternity and Childhood Protection; 49, Bldg. 1, Voronezhskaya St., Khabarovsk, 680022, Russia; galyant80@mail.ru

Olga A. Lebed'ko, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Director, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration Research Institute of Maternity and Childhood Protection 49, Bldg. 1, Voronezhskaya St., Khabarovsk, 680022, Russia; leoaf@mail.ru