

УДК 616.248.-06:616.24-002-053.2  
DOI 10.11603/24116-4944.2020.1.11476

©Н. В. Банадига

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського  
МОЗ України

## РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМУ ОКРЕМИХ ГЕНІВ У ФОРМУВАННІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ

**Мета дослідження** – встановити вплив поліморфізму G308A гена фактору некрозу пухлин-альфа (TNF $\alpha$ ) на формування бронхіальної астми (БА) у дітей.

**Матеріали і методи.** 101 дитині з БА проведено дослідження поліморфізму G308A гена фактора некрозу пухлин-альфа (TNF $\alpha$ ).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Встановлено, що в більшості хворих БА мала ранній дебют (у 64,36 % випадків діагноз був верифікований у перші шість років життя). Вивчення поліморфізму G308A гена TNF $\alpha$  у пацієнтів встановило переважання G/G (n=69) генотипу. У разі обтяженого сімейного анамнезу щодо БА істотно переважав G/G генотип (по материнській лінії – у 74,36 % випадків та у 70,00 % осіб – по батьківській лінії), значно рідше G/A поліморфний варіант заміни G308A TNF $\alpha$  (відповідно: у 20,51 та 30,00 %). У більшості хворих діагностовано монозиготний варіант GG за мажорним алелем (70,42 %). Проаналізувавши особливості виникнення БА у дітей, встановили, що у хворих із реалізацією алергічного маршу переважав генотип G/G гена TNF $\alpha$  (34,78 %) та в кожній четвертій дитині – G/A генотип. Натомість, в дітей із БА як першою і єдиною формою алергічної патології, домінуючим був гомозиготний варіант G/G за основним алелем гена TNF $\alpha$  (76,92 %).

**Висновки.** 1. Домінуючий генотип G/G G308A TNF $\alpha$  у дітей із БА встановлено у разі раннього дебюту хвороби, обтяженого генетичного анамнезу та незалежно від тяжкості перебігу. 2. Проведення молекулярно-генетичного дослідження поліморфізму гена TNF $\alpha$  може бути застосовано для формування групи ризику та оцінки контролю за перебігом БА.

**Ключові слова:** діти; бронхіальна астма; фактор некрозу пухлин; поліморфізм; гени.

### РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ОТДЕЛЬНЫХ ГЕНОВ В ФОРМИРОВАНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

**Цель исследования** – установить влияние полиморфизма G308A гена фактора некроза опухолей-альфа (TNF $\alpha$ ) на формирование бронхиальной астмы (БА) у детей.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Установлено, что у большинства больных БА имела ранний дебют (в 64,36 % случаев диагноз был верифицирован в первые шесть лет жизни). Изучение полиморфизма G308A гена TNF $\alpha$  у пациентов установило преобладание G/G (n=69) генотипа. В случае отягощенного семейного анамнеза по БА существенно преобладал G/G генотип (по материнской линии – в 74,36 % случаев и в 70,00 % человек – по отцовской линии), значительно реже G/A полиморфный вариант замены G308A TNF $\alpha$  (соответственно: в 20,51 и 30,00 %). В подавляющем большинстве больных диагностирован монозиготный вариант GG по мажорному аллелю (70,42 %). Проанализировав особенности возникновения БА у детей, установили, что у больных с реализацией аллергического марша преобладал генотип G/G гена TNF $\alpha$  (34,78 %) и у каждого четвертого ребенка – G/A генотип. В то же время, у детей с БА как первой и единственной формой аллергической патологии доминирующим был гомозиготный вариант G/G гена TNF $\alpha$  (76,92 %).

**Выводы.** 1. Доминирующий генотип G/G G308A TNF $\alpha$  у детей с БА установлен в случае раннего дебюта болезни, отягощенного генетического анамнеза и независимо от тяжести течения. 2. Проведение молекулярно-генетического исследования полиморфизма гена TNF $\alpha$  может быть применено для формирования группы риска и оценки контроля за течением БА.

**Ключевые слова:** дети; бронхиальная астма; фактор некроза опухолей; полиморфизм; гены.

### THE ROLE OF POLYMORPHISM OF INDIVIDUAL GENES IN THE FORMATION OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

**The aim of the study** – to determine the effect of G308A polymorphism of the tumor necrosis factor-alpha (TNF $\alpha$ ) gene on the formation of bronchial asthma (BA) in children.

**Materials and Methods.** The G308A polymorphism of the tumor necrosis factor-alpha (TNF $\alpha$ ) gene was studied in 101 children with asthma.

**Results and Discussion.** It was found that asthma more often had early debut (in 64.36 % of cases the diagnosis had been confirmed during first six years of life). In the study of G308A polymorphism of TNF $\alpha$  gene production in patients was established the prevalence of G/G (n = 69) genotype. In the case of the surveyed burdened family history for asthma, was noticed the genotype G/G (on the maternal line – in 74.36 % of cases and in 70.00 % – according to paternal line), less often G/A genotype of G308A TNF $\alpha$  (in 20.51 % and 30.00 % respectively). The monozygotic variant of GG for the major allele (70.42 %) was mostly diagnosed. After analyzing the peculiarities of the occurrence of asthma in children, it was found that in patients with the implementation of an allergic march dominated G/G genotype of the TNF $\alpha$  gene (34.78 %) and each fourth child had the G/A genotype. Children with BA, like first and only one form of allergic pathology, had a homozygous variant of G/G domination for the main allele of the TNF $\alpha$  gene (76.92 %).

**Conclusions.** 1. The dominant genotype G/G G308A TNF $\alpha$  in children with asthma is established in the case of early onset of the disease, processing the genetic history and despite the severity of the course. 2. Molecular genetic study of the TNF $\alpha$  gene polymorphism can be applied for forming groups of risk and assessment of control over the course of BA.

**Key words:** children; bronchial asthma; tumor necrosis factor; polymorphism; genes.

**ВСТУП.** Алергічна патологія набуває неабиякого поширення у світі, особливу тривогу викликають діти, в яких бронхіальна астма (БА) займає провідне місце в її структурі та має несприятливі ознаки [1–4]. Клінічна практика доводить, що БА у дітей притаманні ранній дебют, тяжкий перебіг, труднощі в досягненні контролю над перебігом [5–7]. Саме ці особливості змушують активізувати пошуки профілактичних заходів. Слід відмітити, що з моменту узгодженості поглядів міжнародних експертів на сутність БА як хворобу, в основі якої лежить хронічне алергічне запалення, та запровадження базисної проти-запальної терапії суттєво покращилися результати лікування. Водночас викликають інтерес механізми регуляції формування алергічного запалення [8, 9]. Останні два десятиліття активізувалися молекулярно-генетичні дослідження причин активації синтезу цитокінів, в тому числі фактора некрозу пухлин, що ініціює запальні реакції [10, 11]. Основні прояви дії фактора некрозу пухлин реалізуються через специфічні рецептори [12–14], взаємодія з якими опосередковується через активацію або пригнічення експресії певних генів, внаслідок чого виникає прозапальний чи захисний ефект. Даний цитокін в організмі може брати участь у процесах деструкції та репарації, що сприяє посиленню чи зменшенню запальної відповіді [15]. Ступінь продукції фактора некрозу пухлин-альфа (TNF $\alpha$ ) в організмі регулюється декількома ділянками генома, одним із найважливіших серед яких є ген TNF $\alpha$ , а наявний поліморфізм промотора гена може призводити до заміни основи в позиції 308 аденіну на гуанін (A/G), що може сприяти синтезу підвищеної кількості даного цитокіну в організмі, визначати перебіг хвороби, ймовірні ускладнення [16, 17]. Тому вивчення поліморфізму генів-претендентів алергічної патології є доцільним в аспекті персоналізованого підходу до терапії, а також може мати прогностичні можливості. Саме з цих міркувань викликає клінічний інтерес дослідження поліморфізму гена TNF $\alpha$  у дітей із БА як ймовірного маркера хронічного запалення та його впливу на перебіг хвороби [18, 19].

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – встановити вплив поліморфізму G308A гена фактора некрозу пухлин-альфа (TNF $\alpha$ ) на формування та перебіг БА у дітей.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Обстеження 101 дитини з БА віком від 6 до 17 років проводили відповідно до наказу МОЗ України № 868 від 08.10.2013 р. і міжнародних рекомендацій (GINA 2018–2019 рр.). Окрім того, були виконані молекулярно-генетичні дослідження поліморфізму G308A гена фактора некрозу пухлин-альфа (TNF $\alpha$ ). Геномну ДНК виділяли з лейкоцитів периферійної крові за допомогою комерційної тест-системи inpuPREP Blood DNA Mini Kit (Analytik Jena, Німеччина) із використанням центрифугальних фільтрів. Для визначення поліморфних варіантів генів TNF $\alpha$  (G308A) rs1800629 використовували модифіковані протоколи з олігонуклеотидними праймерами [20] із застосуванням методу полімеразно-ланцюгової реакції та наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів.

Статистичний аналіз достовірності отриманих результатів проведено у відділі системних досліджень Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського в програмному пакеті Statsoft STATISTICA. Отримані результати частоти наявності поліморфних варіантів гена TNF $\alpha$  у досліджуваних групах

підлягали статистичному аналізу з використанням  $\chi^2$  критерію Пірсона (з поправкою Йетса на безперервність), співвідношення шансів (OR) при 95 % довірчому інтервалі (CI), бінарної логістичної регресії (програма SPSS 17.0). Статистично достовірними вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

#### **РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.**

У групі обстежених у 29 (28,71 %) хворих встановлено інтермітуючий перебіг БА, а у 72 (71,29 %) – персистуючий перебіг. При персистуючій БА структура тяжкості була така: у 20 (19,80 %) хворих – тяжкий, у 29 (28,71 %) – середньої тяжкості, у 23 (22,77 %) дітей – легкий перебіг.

Привернув увагу той факт, що в більшості хворих БА мала ранній дебют. Зокрема, в 64,36 % випадків діагноз був верифікований у перші шість років життя. Аналізуючи дебют БА залежно від статі, відслідковуються певні тенденції, а саме: серед хлопчиків бронхообструктивний синдром маніфестував уже в ранньому віці майже в половині випадків (47,89 %), рідше – у дошкільному віці (28,17 %) та молодшому шкільному періоді (23,94 %). Натомість серед дівчаток дебют БА в домінуючій більшості виникав у віці, старшому трьох років (60,00 %), що зумовлено певними генотиповими особливостями. Вищенаведене перегукується із результатами численних досліджень, в яких акцентується увага на тому, що БА в дитячому віці – здебільшого у хлопчиків та з раннім дебютом. Це наштовхує на думку про ймовірну генетичну детермінованість астми, а тому і пошук генів-претендентів вбачається перспективним дослідженням.

Проведено вивчення поліморфізму G308A гена TNF $\alpha$  в обстежених пацієнтів, вдалось встановити переважаючий G/G (n=69) генотипу при БА, в значно меншій кількості був G/A (n=29) і у 3 (2,97 %) хворих – A/A варіант. В окремих випадках спостерігали гомозиготи за мінорним алелем (A/A), що не мало зв'язку із тяжкістю перебігу БА. Низька частота генотипу A/A TNF $\alpha$  в локусі G308A дозволяє припустити, що впливу генотипу A/A на формування БА у дітей, очевидно, не існує.

У клінічній практиці часто відстежується наявність БА у дитини, в родині якої є алергічні захворювання. Тому важливо було відстежити ймовірний зв'язок обтяженого генетичного анамнезу пацієнтів та поліморфізму гена TNF $\alpha$ . Встановили, що в разі обтяженого сімейного анамнезу щодо БА, істотно переважав G/G генотип (по материнській лінії – у 74,36 % випадків та у 70,00 % осіб – по батьківській лінії), значно рідше G/A поліморфний варіант заміни G308A TNF $\alpha$  (відповідно: у 20,51 та 30,00 %). У більшості хворих діагностовано монозиготний варіант GG за мажорним алелем (70,42 %), проте істотної залежності поліморфізму G308A гена TNF $\alpha$  від факту обтяженого спадкового анамнезу щодо БА не встановлено (табл. 1).

БА означається експертами як мультифакторіальне захворювання, яке має різні фенотипи хвороби. Зокрема, вона може розвиватися за зразком atopічного маршу або виникає як перша/єдина алергічна патологія, може мати коморбідну патологію. Проаналізувавши особливості виникнення БА у дітей, встановили, що у хворих із реалізацією алергічного маршу переважав генотип G/G гена TNF $\alpha$  (34,78 %) та в кожній четвертій дитини – G/A генотип. Натомість, у дітей із БА, як першою і єдиною формою алергічної патології домінуючим був гомозиготний варіант G/G за основним алелем гена TNF $\alpha$  (76,92 %).

Таблиця 1. Поліморфізм G308A гена TNF $\alpha$  у дітей із БА з різними варіантами спадковості

Спадковість	Генотип					
	Поліморфізм G308A гена TNF $\alpha$					
	308GG		308GA		308AA	
	n	%	n	%	n	%
Обтяжена (n=71)	50	70,42	18	25,35	3	4,23
Необтяжена (n=30)	19	63,33	11	36,67	0	0,00
Хі-квадрат ( $\chi^2$ ) із поправкою Йетса	0,217		0,82		0,252	
Співвідношення шансів (OR)	1,38		0,59		–	
Довірчий інтервал (95 % CI)	0,56–3,39		0,23–1,46		–	
Рівень значимості (p)	0,641		0,364		0,616	
Коефіцієнт спряженості Пірсона (C)	0,069		0,114		0,113	
Сила зв'язку	несуттєва		слабка		слабка	

Примітка. p>0,05

Гомозиготний варіант A/A гена TNF $\alpha$  за мінорним алелем не лише рідко діагностувався (2,97 %), але й не мав залежності від фенотипу розвитку БА.

Неабияке клінічне значення має тяжкість перебігу БА, що суттєво знижує якість життя пацієнта. Логічним є запитання про те, чи існує генетична передумова тяжкості перебігу. Аналізуючи частоту діагностованих генотипів при різних ступенях тяжкості перебігу БА, з'ясували переважання при інтермітуючому перебігу G/G (68,97 %) генотипу, у 27,59 % випадків – G/A поліморфний варіант заміни G308A TNF $\alpha$ . Домінуючий генотип гомозиготи за мажорним алелем G/G простежується і серед хворих із персистуючим перебігом (табл. 2). Гетерозиготний варіант G/A G308A TNF $\alpha$  встановлено з однаковою частотою при різних варіантах перебігу, як і A/A генотип G308A TNF $\alpha$ .

Відповідність розподілу генотипів до закону Харді-Вайнберга у групі дітей з інтермітуючим перебігом БА

була перевірена за допомогою тесту хі-квадрат із 1 ступенем свободи, з використанням корекції Йетса. Розподіл генотипів у даній групі відповідає закону Харді-Вайнберга (p>0,05). Використавши тест хі-квадрат із 2 ступенями свободи, нам не вдалося виявити статистично значущих відмінностей у розподілі генотипів у досліджуваних групах із різною тяжкістю перебігу БА (p>0,05). Проаналізувавши усі моделі, вибрали найкращу модель із найнижчим інформаційним критерієм Айккайке. Такою моделлю виявилася рецесивна модель, а також інформаційний критерій Айккайке (AIC) (табл. 3).

У ході ведення пацієнтів із БА основним завданням є досягнення контролю над перебігом, що не завжди вдається, навіть за умов належного обсягу лікування. Це мотивувало зацікавленість, чи має значення генотип G308A гена TNF $\alpha$  у досягненні ефекту терапії. Порівняння групи дітей, які перебували в загостренні, із групою у пері-

Таблиця 2. Поліморфізм G308A гена TNF $\alpha$  при різних ступенях тяжкості перебігу БА

Перебіг БА	Генотип					
	G308A гена TNF $\alpha$					
	308GG		308GA		308AA	
	n	%	n	%	n	%
Інтермітуючий (n=29)	20	68,97	8	27,59	1	3,45
Персистуючий (n=72)	49	68,06	21	29,17	2	2,78
Хі-квадрат ( $\chi^2$ ) із поправкою Йетса	0,022		0,007		0,219	
Співвідношення шансів (OR)	1,04		0,93		1,25	
Довірчий інтервал (95 % CI)	0,41–2,64		0,35–2,42		0,11–14,34	
Рівень значимості (p)	0,883		0,933		0,64	
Коефіцієнт спряженості Пірсона (C)	0,009		0,016		0,018	
Сила зв'язку	несуттєва		несуттєва		несуттєва	

Примітка. p>0,05.

Таблиця 3. Рецесивна модель успадкування

Генотип	Інтермітуючий перебіг, n=29	Персистуючий перебіг, n=72	Відношення шансів	p-value	AIC
308GG + 308GA	28 (96,6 %)	70 (97,2 %)	1,00		
308AA	1 (3,4 %)	2 (2,8 %)	0,8 (0,07–17,62)	0,86	13,76

Примітка. p>0,05.

оді контролю БА за поліморфними варіантами гена TNF $\alpha$  не встановило ефекту впливу генотипу 308GG ( $\chi^2=1,99$ , OR=0,18 95% CI (0,02–1,49),  $p=0,158$ ). Частота генотипу GA ( $\chi^2=1,34$ , OR=4,57 95 % CI (0,55–38,91),  $p=0,247$ ) була підвищеною у групі дітей, які мали загострення БА, але не достовірною, генотип AA спостерігали тільки у групі із загостренням БА ( $\chi^2=0,02$ ,  $p=0,896$ ). Використовуючи критерії оцінки значущості відмінностей результатів залежно від впливу генетичного поліморфізму G308A гена TNF $\alpha$ , отримано дані про незаперечну роль алеля A на період прояву БА ( $\chi^2$  із поправкою на правдоподібність = 4,035,  $p<0,05$ ).

Порівняльний аналіз групи дітей із загостренням та в ремісії статистично значущих відмінностей не встановив ( $p>0,05$ ). Оцінка алельного впливу на період БА встановила слабкий вплив алеля G та несуттєвий – алеля A. При порівняльному аналізі групи дітей із контролем БА та ремісією нами не встановлено достовірного зв'язку ( $p>0,05$ ).

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. A systematic review of predictive models for asthma development in children / L. Gang, L. N. Flory, L. S. Bryan [et al.] // BMC Med. Inform Decis. Mak. – 2015. – Vol. 15. – P. 99.
2. Банадига Н. В. Генотипові особливості перебігу різних фенотипів бронхіальної астми у дітей / Н. В. Банадига // Современная педиатрия. – 2018. – Т. 6. – С. 9–13.
3. Benedictis F. M. Asthma in childhood / F. M. Benedictis, M. Attanasi // Eur. Respir. Rev. – 2016. – Vol. 25 (139). – P. 41–47.
4. Correlations of inflammatory factors with intestinal flora and gastrointestinal incommensurate symptoms in children with asthma / Y. Zhang, T. Li, H. Yuan [et al.] // Med. Sci. Monit. – 2018. – Vol. 24. – P. 7975–7979.
5. Asthma biomarkers in the age of biologics / H. Kim, A. K. Ellis, D. Fischer [et al.] // Allergy Asthma Clin. Immunol. – 2017. – Vol. 13. – P. 48.
6. Polish Society of Allergology statement on the diagnosis and treatment of severe, difficult-to-control bronchial asthma / M. Kupczyk, Z. Bartuzi, A. Bodzenta-Lukaszyk [et al.] // Postepy Dermatol. Alergol. – 2019. – Vol. 36 (2). – P. 147–157.
7. Indices of nonspecific bronchial reactivity in severe asthma phenotype determination in schoolchildren / M. Garas, S. Sazhyn, G. Lekhkhun [et al.] // Wiad. Lek. – 2018. – Vol. 71 (8). – P. 1537–1540.
8. Роль фактора некроза опухоли-альфа в иммуногенезе заболеланий различной этиологии и его значимость в развитии антицитокиновой терапии моноклональными антителами / Е. В. Воронина, Н. В. Лобанова, И. Р. Яхин [и др.] // Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20 (6). – С. 797–806.
9. Association of Gene Polymorphisms in Interleukin 6 in Infantile Bronchial Asthma / E. Babusikova, J. Jurecekova, M. Jesenak, A. Evinova // Arch. Bronconeumol. – 2017. – Vol. 53 (7). – P. 381–386.
10. Relation of systemic comorbidities in asthma with disease: control, severity and phenotype / Z. Çelebi Sözen, F. Çiftci, Ö. Aydın, D. Mungan // Tuberk Toraks. – 2018. – Vol. 66 (4). – P. 288–296.
11. Lin Sh.-Ch. Advanced molecular knowledge of therapeutic drugs and natural products focusing on inflammatory

**ВИСНОВКИ.** 1. Домінуючий генотип G/G G308A TNF $\alpha$  у дітей із БА встановлено у разі раннього дебюту хвороби, обтяженого генетичного анамнезу та незалежно від тяжкості перебігу.

2. Проведення молекулярно-генетичного дослідження поліморфізму гена TNF $\alpha$  може бути застосовано для формування групи ризику та оцінки контролю за перебігом БА.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Молекулярно-генетичні дослідження при БА дозволять персоналізувати терапію, а тому доцільним є їх продовження із пошуком реальних генів-претендентів алергії. Діагностична цінність визначення гомозиготи за основним алелем G/G TNF $\alpha$  G308A, яка є істотно превалуючою в усіх клінічних варіантах БА (реалізація atopічного маршу, монопатологія, коморбідна алергія), дозволяє розглядати даний метод молекулярно-генетичного аналізу як додатковий прогностичний маркер реалізації алергічної патології.

cytokines in asthma / Sh.-Ch. Lin, L.-Sh. Shi, Y.-L. Ye // Cells. – 2019. – Vol. 8 (7). – P. 685.

12. An ADAM33 Polymorphism associates with progression of preschool wheeze into childhood asthma: A prospective case-control study with replication in a birth cohort study / E. M. Klaassen, J. Penders, Q. Jöbsis [et al.] // PLoS. One. – 2015. – Vol. 10 (3). – P. e0119349.

13. TNF- $\alpha$  (rs1800629) polymorphism modifies the effect of sensitization to house dust mite in asthma and bronchial hyperresponsiveness in children / E. Lee, S. Y. Lee, M. J. Park S. J. Hong // Exp. Mol. Pathol. – 2020. – Vol. 115. – P. 104467

14. Shi Z. G. Effects of miR-26a/miR-146a/miR-31 on airway inflammation of asthma mice and asthma children / Z. G. Shi, Y. Sun, K. S. Wang // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2019. – Vol. 23 (12). – P. 5432–5440.

15. Promoter polymorphism (-308G/A) of tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) gene and asthma risk: An updated meta-analysis / S. W. Kang, S. K. Kim, Y. R. Han [et al.] // Genet. Test Mol. Biomarkers. – 2019. – Vol. 23 (6). – P. 363–372.

16. Nasser M. Z. Association of -308G/A polymorphism and serum level of TNF- $\alpha$  with bronchial asthma in children / M. Z. Nasser, D. A. Ezzat // Egypt J. Immunol. – 2018. – Vol. 25 (2). – P. 117–124.

17. TNF- $\alpha$ -induced protein 3 is a key player in childhood asthma development and environment-mediated protection / J. Krusche, M. Twardziok, K. Rehbach [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2019. – Vol. 144 (6). – P. 1684–1696.e12.

18. Effect of TRPV1 gene mutation on bronchial asthma in children before and after treatment / C. L. Chen, H. Li, X. H. Xing [et al.] // Allergy Asthma Proc. – 2015. – Vol. 36 (2). – P. e29–36.

19. Effect of TRPV1 gene mutation on bronchial asthma in children before and after treatment / C.-L. Chen, H. Li, X.-H. Xing [et al.] // Allergy Asthma Proc. – 2015. – Vol. 36 (2). – P. e29–36.

20. Investigation of TNF-alpha gene (G308A) and GSTP1 gene (IleI05Val) polymorphisms in Turkish patients with retinopathy of prematurity / M. Ture, M. Yildiz, M. Karkucak [et al.] // Turk. J. Med. Sci. – 2015. – Vol. 45. – P. 164–169.

## REFERENCES

1. Gang, L., Flory, L.N., Bryan, L.S., Darell, S., & Johnson, M.D. (2015). A systematic review of predictive models for asthma development in children. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.*, 15, 99. DOI:10.1186/s12911-015-0224-9.
2. Banadyha, N.V. (2018). Hentypovi osoblyvosti perebihu riznykh fenotypiv bronkhialnoi astmy u ditei [Genotypic features of different phenotypes of bronchial asthma in children]. *Sovremennaya pediatriya – Modern Pediatrics*, 6, 9-13 [in Ukrainian].
3. Benedictis, F.M., & Attanasi, M. (2016). Asthma in childhood. *Eur. Respir. Rev.*, 25 (139), 41-47. DOI:10.1183/16000617.0082-2015.
4. Zhang, Y., Li, T., Yuan, H., Pan, W., & Dai, Q. (2018). Correlations of inflammatory factors with intestinal flora and gastrointestinal incommensurate symptoms in children with asthma. *Med. Sci. Monit.*, 24, 7975-7979. DOI:10.12659/MSM.910854.
5. Kim, H., Ellis, A.K., Fischer, D., Olivenstein, M.R., Chapman, K.R., & Lee, J. (2017). Asthma biomarkers in the age of biologics. *Allergy Asthma Clin. Immunol.*, 13, 48. DOI:10.1186/s13223-017-0219-4.
6. Kupczyk, M., Bartuzi, Z., Bodzenta-Lukaszyk, A., Kulus, M., Kuna, P., Kupryś-Lipińska, I., & Mazurek, H. (2019). Polish Society of Allergology statement on the diagnosis and treatment of severe, difficult-to-control bronchial asthma. *Postepy Dermatol. Alergol.*, 36 (2), 147-157. DOI:10.5114/ada.2019.84591.
7. Garas, M., Sazhyn, S., Lekhukun, G., Goncharuk, R., Gorenko, N. (2018). Indices of nonspecific bronchial reactivity in severe asthma phenotype determination in schoolchildren. *Wiad. Lek.*, 71 (8), 1537-1540.
8. Voronina, E.V., Lobanova, N.V., Yakhin, I.R., Romanova, N.A., & Seregin, Y.A. (2018). Role of tumor necrosis factor alpha in immune pathogenesis of different diseases and its significance for evolving anticytokine therapy with monoclonal antibodies. *Meditsinskaya immunologiya – Medical Immunology*, 20 (6), 797-806. DOI.org/10.15789/1563-0625-2018-6-797-806.
9. Babusikova, E., Jurecekova, J., Jesenak, M., & Evinova, A. (2017). Association of gene polymorphisms in interleukin 6 in infantile bronchial asthma. *Arch. Bronconeumol.*, 53 (7), 381-386. DOI:10.1016/j.arbres.2016.09.012.
10. Çelebi Sözüner, Z., Çiftci, F., Aydın, Ö., & Mungan, D. (2018). Relation of systemic comorbidities in asthma with disease: control, severity and phenotype. *Tuberk Toraks.*, 66 (4), 288-296. DOI:10.5578/tt.67629.
11. Lin, Sh.-Ch., Shi, L.-Sh., & Ye, Y.-L. (2019). Advanced molecular knowledge of therapeutic drugs and natural products focusing on inflammatory cytokines in asthma. *Cells.*, 8 (7), 685. DOI:10.3390/cells8070685.
12. Klaassen, E.M., Penders, J., Jöbsis, Q., Kant, K.D., Thijs, C., Mommers, M., & Schayck, C.P. (2015). An ADAM33 Polymorphism associates with progression of preschool wheeze into childhood asthma: A prospective case-control study with replication in a birth cohort study. *PLoS One.*, 10 (3), e0119349. DOI:10.1371/journal.pone.0119349.
13. Lee, E., Lee, S.Y., Park, M.J., & Hong, S.J. (2020). TNF- $\alpha$  (rs1800629) polymorphism modifies the effect of sensitization to house dust mite in asthma and bronchial hyperresponsiveness in children. *Exp. Mol. Pathol.*, 15, 104467. DOI:10.1016/j.yexmp.2020.104467.
14. Shi, Z.G., Sun, Y., Wang, K.S., Jia, J.D., Yang, J., & Li, Y.N. (2019). Effects of miR-26a/miR-146a/miR-31 on airway inflammation of asthma mice and asthma children. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 23 (12), 5432-5440. DOI:10.26355/eur-rev\_201906\_18212.
15. Kang, S.W., Kim, S.K., Han, Y.R., Hong, D., Chon, J., Chung, J.H., ..., & Ban, J.Y. (2019). Promoter polymorphism (-308G/A) of tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) gene and asthma risk: An updated meta-analysis. *Genet. Test. Mol. Biomarkers.*, 23 (6), 363-372. DOI:10.1089/gtmb.2018.0238.
16. Nasser, M.Z., & Ezzat, D.A. (2018). Association of -308G/A polymorphism and serum level of TNF- $\alpha$  with bronchial asthma in children. *Egypt J. Immunol.*, 25 (2), 117-124.
17. Krusche, J., Twardziok, M., Rehbach, K., Böck, A., Tsang, M.S., Schröder, P.C., & Kumbriak, J. (2019). TNF- $\alpha$ -induced protein 3 is a key player in childhood asthma development and environment-mediated protection. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 144 (6), 1684-1696.e12. DOI:10.1016/j.jaci.2019.07.029.
18. Chen, C.L., Li, H., Xing, X.H., Guan, H.S., Zhang, J.H., & Zhao, J.W. (2015). Effect of TRPV1 gene mutation on bronchial asthma in children before and after treatment. *Allergy Asthma Proc.*, 36 (2), e29-36. DOI:10.2500/aap.2015.36.3828.
19. Chen, C.-L., Li, H., Xing, X.-H., Guan, H.-S., Zhang, J.-H., & Zhao, J.-W. (2015). Effect of TRPV1 gene mutation on bronchial asthma in children before and after treatment. *Allergy Asthma Proc.*, 36 (2), e29-36. DOI:10.2500/aap.2015.36.3828.
20. Ture, M., Yildiz, M., & Karkucak, M. (2015). Investigation of TNF-alpha gene (G308A) and GSTP1 gene (Ile105Val) polymorphisms in turkish patients with retinopathy of prematurity. *Turk. J. Med. Sci.*, 45, 164-169.

Отримано 12.05.20

Прийнято до друку 15.06.20

Електронна адреса для листування: natalia-fpo@tdmu.edu.ua