

УДК 616.248:575.113]-053.2
DOI 10.24144/1998-6475.2021.54.13-20

ГЕНЕТИЧНО-ДЕТЕРМІНОВАНІ МЕХАНІЗМИ ЗАПАЛЕННЯ У ДІТЕЙ ІЗ БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ

Банадига Н. В.

*Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України,
м. Тернопіль*

Резюме. Вступ. Бронхіальна астма (БА) уже впродовж тривалого часу залишається поширеною алергічною патологією, яка в сучасних умовах характеризується високою поширеністю, раннім клінічним дебютом у дитячому віці, а також коморбідністю. БА розглядається як мультифакторіальне захворювання, при якому генетична компонента є однією з провідних. Серед широкого кола генів-кандидатів нашу увагу привернули ті, які кодують саме активність запалення – фактор некрозу пухлин (TNF- α), що має функції регулятора імунної та запальної реакції; здійснює імуномодулюючу, цитотоксичну, протизапальну дію.

Мета дослідження. Дослідити поліморфізм гена TNF- 308 G/A, рівень сироваткового TNF α та їх значення у тяжкості перебігу бронхіальної астми у дітей.

Матеріали та методи. Обстежено 111 дітей шкільного віку, серед яких: 101 дитина зі встановленим діагнозом БА та 10 – контрольної групи. Для визначення поліморфних варіантів гена TNF α (G308A) rs1800629 використовували модифіковані протоколи з олігонуклеотидними праймерами із застосуванням методу ПЛР та наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів. Визначення вмісту TNF α в сироватці крові хворих проводилось методом імуноферментного аналізу.

Результати досліджень. За результатами даної роботи алергеніндукований та змішаний фенотипи БА найчастіше дебютували в ранньому дитячому віці (відповідно: 44,90 %; 52,17 %), дещо рідше – в дошкільному (відповідно: 23,53 %; 43,48 %). При алергеніндукованому фенотипі рівень TNF α в сироватці крові в переважній більшості хворих (67,35 %) був нормальний, лише в третини пацієнтів встановлені підвищені показники ($4,08 \pm 0,37$) пг/мл, $P < 0,05$. Серед хворих із вірусіндукованим фенотипом спостерігалась найвища активність TNF α , зокрема у 68,75 % випадків був підвищений рівень до ($4,27 \pm 0,56$) пг/мл, $P < 0,05$.

Аналіз заміни G308A гена TNF α у дітей із БА залежно від даних спадкового анамнезу, встановив, що незалежно від фенотипових особливостей і обтяженого спадкового анамнезу, переважав гомозиготний GG варіант. Встановили достовірне переважання генотипу GG ($\chi^2=4,05$, OR=8,57 95%CI (1,00-73,58), $p=0,048$) серед осіб із контрольованим перебігом, у разі неконтрольованого та частково контрольованого перебігу БА зростає частка генотипів GA (відповідно: 21,74 % і 41,03 %).

Висновки. 1. Активність синтезу сироваткового TNF α у дітей із БА є неоднорідною залежно від тяжкості перебігу та рівня контролю. Встановлений фізіологічний вміст TNF α у сироватці крові дітей із загостренням БА, не залежно від тяжкості перебігу, мотивують потребу посилення складу базисної терапії, що забезпечить добрий контроль за перебігом.

2. Молекулярно-генетичне дослідження із визначення генотипу G308A гена TNF α та діагностований гомозиготний варіант GG у дітей може слугувати прогностичним критерієм щодо досягнення контролю над перебігом БА. Водночас, присутність варіанту GA або AA гена TNF α потребує динамічного відстеження ефективності базисної терапії та своєчасного її перегляду.

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, запалення, фактор некрозу пухлин, поліморфізм генів.

Genetically determined mechanisms of inflammation in children with bronchial asthma

Banadyha N.V.

Abstract. Introduction. Bronchial asthma (BA) has been a common allergic pathology for a long time and in modern circumstances it is characterized by high prevalence, early clinical onset in childhood, as well as comorbidity. Asthma is considered a multifactorial disease in which the genetic component is one of the leading. Among a wide range of candidate genes, our attention was drawn to those that encode inflammatory activity - tumor necrosis factor (TNF- α), which has the function of a regulator of immune and inflammatory responses; has an immunomodulatory, cytotoxic, anti-inflammatory effect.



The purpose of the study. To investigate the polymorphism of the TNF-308 G / A gene, the level of serum TNF α and their importance in the severity of bronchial asthma in children.

Materials and methods. 111 school-age children were examined, including: 101 children diagnosed with asthma and 10 children in the control group. Modified protocols with oligonucleotide primers using polymerase chain reaction (PCR) and subsequent restriction fragment length polymorphism analysis were used to determine polymorphic variants of the TNF α (G308A) rs1800629 gene. Determination of TNF α content in the serum of patients was performed by enzyme-linked immunosorbent assay.

Research results. According to the results of this work, allergen-induced and mixed phenotypes of asthma most often debuted in early childhood (respectively: 44.90%; 52.17%), less often - in preschool (respectively: 23.53%; 43.48%). In the allergen-induced phenotype, the level of TNF α in the serum in the vast majority of patients (67.35%) was normal, only a third of patients had elevated values (4.08 ± 0.37) pg / ml, $P < 0.05$. Among patients with virus-induced phenotype, the highest activity of TNF α was observed, in particular in 68.75% of cases the level was increased to (4.27 ± 0.56) pg / ml, $P < 0.05$.

Analysis of G308A replacement of the TNF α gene in children with asthma, depending on the data of hereditary history, found that regardless of phenotypic characteristics and burdened hereditary history, homozygous GG variant prevailed. There was a significant predominance of the GG genotype ($\chi^2 = 4.05$, OR = 8.57 95% CI (1.00-73.58), $p = 0.048$) among persons with a controlled course, in the case of uncontrolled and partially controlled course of asthma, the share increases GA genotypes (respectively: 21.74% and 41.03%).

Conclusions. 1. The activity of serum TNF α synthesis in children with asthma is heterogeneous depending on the severity and level of control. The established physiological content of TNF α in the serum of children with exacerbation of asthma, regardless of the severity of the course, motivate the need to strengthen the composition of basic therapy, which will provide good control over the course.

2. Molecular genetic testing to determine the G308A genotype of the TNF α gene and the diagnosed homozygous variant of GG in children can serve as a prognostic criterion for achieving control over the course of asthma. At the same time, the presence of a variant of GA or AA of the TNF α gene requires dynamic monitoring of the effectiveness of basic therapy and its timely review.

Key words: bronchial asthma, children, inflammation, tumor necrosis factor, gene polymorphism.

Вступ

Бронхіальна астма (БА) уже впродовж тривалого часу залишається поширеною алергічною патологією, яка в сучасних умовах характеризується високою поширеністю, раннім клінічним дебютом у дитячому віці, а також коморбідністю. Водночас різні фенотипи астми вирізняють потребу персоніфікованої терапії, запровадження інформативних критеріїв контролю хвороби. БА є вдалою клінічною моделлю, при якій очевидними є генетично-детерміновані механізми реалізації. Чисельні дослідження, узгоджені думки експертів єдині у тому, що саме контроль за запаленням є ключовою позицією у досягненні успіху в лікуванні. З огляду на клінічний досвід можна стверджувати, що саме активність запального процесу визначає тяжкість перебігу та потребує індивідуального підходу до вибору лікувального комплексу (переважного чи альтернативного).

БА розглядається як мультифакторіальне захворювання, при якому генетична компонента є однією з провідних. Дослідження генів – кандидатів астми сьогодні розглядають, як шлях до напрацювання профілактичних заходів, які спроможні відтермінувати або попередити формування патології [1, 6]. Серед широкого кола генів-кандидатів нашу увагу при-

вернули ті, які кодують саме активність запалення [2]. Адже саме виразність запального компоненту бронхоконстрикції має значення і для вибору адекватної базисної терапії, і визначає ймовірність хронізації бронхолегеневого процесу. Вищенаведене мотивувало інтерес до вивчення фактору некрозу пухлин. Фактор некрозу пухлини- α (TNF- α) - один з основних прозапальних цитокінів з широким спектром біологічних функцій, залучений в патогенез системних запальних реакцій організму, сепсису, васкулярної деменції, інфекційного ендокартиту, ревматоїдного артрити, хронічних обструктивних захворювань легень, бронхів, коронарного атеросклерозу, ішемічної хвороби серця та інших захворювань [6,7].

TNF- α має функції регулятора імунної та запальної реакції; здійснює імуномодулюючу, цитотоксичну, протизапальну дію; бере участь у протівірусному, протипухлинному імунітеті. Попри широкий спектр біологічних властивостей TNF- α , привертають увагу його прямі (стимулює хемотаксис нейтрофілів у вогнище запалення) та непрямі (індукція синтезу прозапальних медіаторів) ефекти на механізми запалення. Досліджень, присвячених бронхолегеневій патології та ролі в їх перебігу TNF- α , обмаль, однак є окремі дослідження, присвячені БА [3,4,8]. Водночас доведено,

TNF- α індукує гостре запалення та сприяє хронізації запалення прямим та опосередкованим чином. З огляду на складності у виборі базисної терапії БА, видається важливим вивчення поліморфізму гена TNF- α -308 G/A. Значення TNF- α у реалізації гострого запалення доволі детально вивчене при окремих патологіях, однак він бере участь і в формуванні хронічного запалення, зокрема, за рахунок підвищення адгезії макрофагів і за рахунок індукції синтезу NO. Однак результати досліджень є неоднозначними [8]. Зокрема, вивчення поліморфізму TNF- α -308 G/A при хронічних обструктивних захворюваннях легень завершилося кардинально відмінними результатами.

Щодо аналогічних досліджень у дітей та при бронхіальній астмі, зокрема вдалося віднайти окремі [3-5,7] клінічні дослідження серед дітей із БА Саудівської Аравії встановили, що діагностуючи генотип TNF- α , можна прогнозувати тяжкість астми. Наприклад, тяжкі форми спостерігалися у хворих із генотипом AA (80 %), водночас легкий перебіг астми був у хворих із генотипом GG [3]. Саме тому клінічний інтерес викликає поліморфізм гена TNF- α , можливо це матиме конкретне клінічне застосування.

Фактор некрозу пухлини регулює спектр запальних реакцій у дихальній системі, в тому числі реакції на забруднювачі повітря [8]. Оскільки озон викликає окислювальний стрес, збільшення TNF- α дихальних шляхів і запалення, асоціації поліморфізму – 308 TNF можуть бути різними залежно від частки озону в місцевості, де проживають пацієнти. Тому в кожному окремому дослідженні необхідно брати до уваги відповідність клінічних та параклінічних критеріїв перебігу бронхіальної астми.

Дослідження впливу генотипів G308 / A308 поліморфізму гена TNF- α на його вміст у сироватці хворих з БА нечисленні і суперечливі, орієнтовані на аналіз малоінформативних сироваткових концентрацій, без урахування спонтанної і стимульованої *in vitro* продукції TNF- α мононуклеарними клітинами крові. Загострення БА може бути обумовленим неадекватним об'ємом базисної протизапальної терапії внаслідок недооцінки тяжкості перебігу захворювання або впливом причинно-значимих алергенів [6]. Тому своєчасна та ефективна діагностика тяжкості клінічного перебігу та вираженості алергічного запалення може слугувати критерієм вибору обсягу

терапії, що забезпечить добрий контроль над БА і підвищить якість життя хворого [1, 7].

Мета дослідження

Дослідити поліморфізм гена TNF 308 G/A, рівень сироваткового TNF $_{\alpha}$ та їх значення у тяжкості перебігу бронхіальної астми у дітей.

Матеріали та методи

Проведено поглиблене клініко-інструментальне й генетично-молекулярне обстеження 111 дітей шкільного віку, серед яких: 101 дитина зі встановленим діагнозом БА та 10 – контрольної групи. Верифікація діагнозу БА проводилася у відповідності до наказу № 868 МОЗ України від 08.10.2013 р. і міжнародних рекомендацій (GINA – 2018-2020 рр.). Згідно з рекомендаціями експертів GINA, виділялися фенотипи БА [1]. Критерієм включення дітей до групи контролю були: вік – від 6 до 17 років (середній вік (9,7 $\pm$ 0,83) року), відсутність обтяжених генетичного й алергологічного анамнезів, хронічної та гострої патології, відсутність змін у загальноклінічних лабораторних обстеженнях.

Геномну ДНК для молекулярно-генетичного дослідження виділяли з периферійної крові за допомогою комерційної тест-системи "innuPREP Blood DNA Mini Kit" (Analytik Jena, Німеччина) з використанням центрифужних фільтрів. Для визначення поліморфних варіантів гена TNF α (G308A) rs1800629 використовували модифіковані протоколи з олігонуклеотидними праймерами [1] із застосуванням методу ПЛР і наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів. Досліджувані ділянки генів ампліфікували за допомогою специфічних праймерів («Metabion», Німеччина). Вміст TNF $_{\alpha}$ в сироватці крові визначали імуноферментним аналізом [7].

Статистична обробка отриманих результатів проведена у відділі системних досліджень Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України в програмному пакеті Statsoft STATISTICA. Середні значення подавали у вигляді ($M \pm m$), для порівняння використовували критерій Ст'юдента, проводили також кореляційний аналіз. Статистично достовірними вважали відмінності при $P < 0,05$.

Результати досліджень

Серед обстежених хворих та дітей контрольної групи переважали хлопчики (70,30%).



У віковій структурі хворих (табл. 1) більшість становили діти молодшого шкільного віку (57,43 %). Середній вік пацієнтів залежно від статі був приблизно однаковим (хлопчики $11,15 \pm 0,48$ року, дівчатка – $10,63 \pm 0,70$ року). У 29 (28,71 %) хворих встановлено інтермітуючий перебіг БА, у 72 (71,29 %) осіб – персистуючий перебіг. Зокрема, у 23 (22,77 %) дітей діагностовано легкий персистуючий перебіг БА, у 29 (28,71 %) – середньотяжкий перебіг, а у 20 (19,80 %) хворих – персистуючий перебіг тяжкого ступеня. Беручи до уваги фенотипові особливості проведено аналіз віку мані-

фестації симптомів БА, за результатами якого алергеніндукований фенотип найчастіше дебютував у ранньому дитячому віці (44,90 %), дещо рідше – в дошкільному (23,53 %) та молодшому шкільному (28,57 %) віці. Такі ж закономірності виявлено і при змішаному фенотипі (в ранньому дитячому – 52,17 % та в дошкільному – 43,48 %), проте значно рідше даний фенотип дебютував у молодшому шкільному віці – 4,35 %. Схожа тенденція раннього дебюту спостерігалась і при фенотипах БА асоційованої з ожирінням та БА фізичного навантаження (відповідно: 75,00 % та 40,00 %).

Таблиця 1

Характеристика дітей із БА залежно від віку та статі

Вік	Хлопчики		Дівчатка	
	абс	%	абс	%
6-12 років	39	38,62	19	18,81
13-17 років	32	31,68	11	10,89
Разом	71	70,30	30	29,70

Зважаючи на те, що $\text{TNF}\alpha$ впливає на патогенетичні аспекти хронічного запалення, бере участь у ремодулюванні бронхів і визначає їх гіперреактивність [6, 7], підвищений інтерес викликав рівень даного цитокіну залежно від періоду та тяжкості перебігу БА. Особливу увагу привернуло питання чи існує залежність рівня сироваткового $\text{TNF}\alpha$ від періоду хвороби. Діагностовано, що при загостренні БА у 62,69 % даний показник знаходився в межах норми ($0,25 \pm 0,06$) пг/мл і лише у третини хворих був підвищений ($3,63 \pm 0,69$) пг/мл.

У пацієнтів, що перебували у періоді ремісії у 52,17 % випадках і в 45,45 % дітей з контрольованим перебігом було істотне підвищення $\text{TNF}\alpha$ (табл. 2). За таких обставин, коли загострення БА (а це ініціація хронічного алергічного запалення) не супроводжується підвищенням синтезом $\text{TNF}\alpha$, викликає стурбованість склад медикаментозної терапії. Діагностований фізіологічний вміст $\text{TNF}\alpha$ у сироватці крові дітей із загостренням БА, мотивують потребу посилення складу базисної терапії, що забезпечить добрий контроль за перебігом.

Таблиця 2

Вміст рівня $\text{TNF}\alpha$ в сироватці крові дітей із БА в різні періоди захворювання, пг/мл

Період БА Показник $\text{TNF}\alpha$	Загострення	Контроль	Ремісія
	підвищений рівень (n=25)	підвищений рівень (n=5)	підвищений рівень (n=12)
$\text{TNF}\alpha$ у пацієнтів із БА (n=101)	$3,63 \pm 0,69^*$	$3,76 \pm 0,78^*$	$4,90 \pm 0,56^*$
$\text{TNF}\alpha$ у осіб контрольної групи (n=10)	$1,03 \pm 0,55$		

Примітка: * - $p < 0,05$ достовірність порівняно з показниками контрольної групи.

Для клініциста важливо належно оцінити тяжкість перебігу БА та підібрати адекватну терапію. Надалі встановлено у більшій половині осіб (58,62 %) з інтермітуючим пере-

бігом кількісне підвищення $\text{TNF}\alpha$ ($4,14 \pm 0,50$) пг/мл, $p < 0,05$) в сироватці крові. Водночас серед дітей із персистуючим перебігом рівень прозапального цитокіну частіше знаходив-

ся в межах норми (63,89 %), лише у третини обстежених (36,11 %) діагностовано зростання рівня даного показника (рис. 1). Зокрема, у 39,13 % пацієнтів із легким персистуючим перебігом рівень сироваткового $TNF\alpha$ визначений на рівні $(3,97 \pm 0,47)$ пг/мл, $p < 0,05$, при середньотяжкому перебігу БА – $(2,71 \pm 0,32)$ пг/мл, $p < 0,05$, проте в 62,07 % залишався фізіологічним, а при тяжкому перебігу рівень $TNF\alpha$ був максимально підвищеним $(6,50 \pm 3,21)$ пг/мл, але знову ж таки у 75,00 % випадків показники $TNF\alpha$ не перевищували контрольні величини. Визначення кількісних показників $TNF\alpha$ засвідчило підвищення рівня у 42,25 % хлопчиків $(3,65 \pm 0,32)$ пг/мл і в 40,00 % дівчаток $(4,92 \pm 1,37)$ пг/мл, що дає підстави припустити про відсутність зв'язку між рівнем $TNF\alpha$ в сироватці крові та статтю хворого із БА.

При алергеніндукованому фенотипі рівень $TNF\alpha$ в сироватці крові в переважній більшості хворих (67,35 %) був нормальний, лише в третини пацієнтів встановлені підвищені показники $(4,08 \pm 0,37)$ пг/мл, $P < 0,05$. Схожа тенденція визначалась серед осіб із фенотипом БА асоційованої із ожирінням, у 37,50 % випадків рівень $TNF\alpha$ перевищував контрольні величини $(8,30 \pm 5,50)$ пг/мл та при змішаному фенотипі у 47,83 % $TNF\alpha$ сягав $(2,60 \pm 0,30)$ пг/мл, $P < 0,05$. У пацієнтів із фенотипом БА фізичного навантаження в основній більшості (80,00 %) були нормальні показники. Серед хворих із вірусіндукованим фенотипом спостерігалась найвища активність $TNF\alpha$, зокрема у 68,75 % випадків був підвищений рівень до $(4,27 \pm 0,56)$ пг/мл, $P < 0,05$.

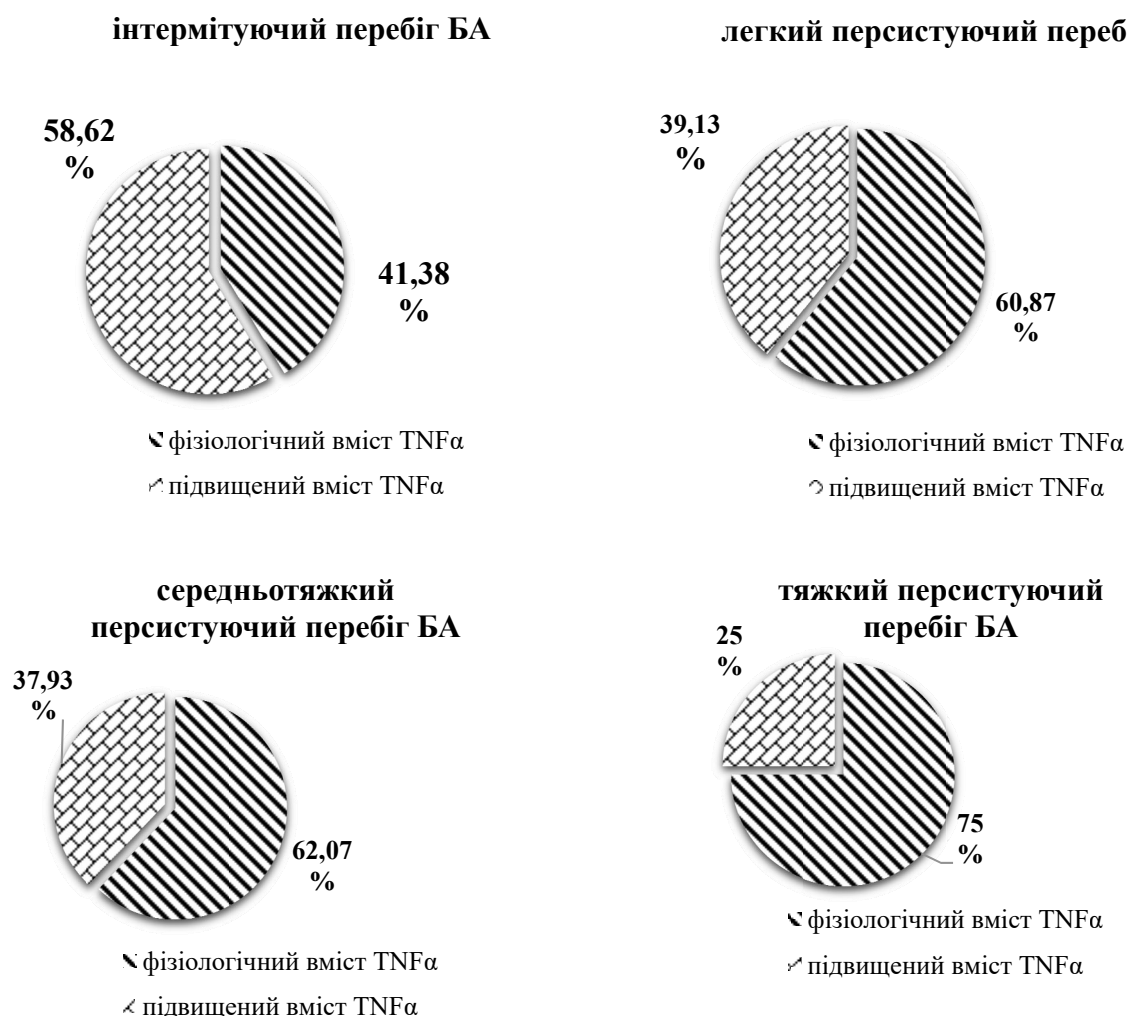


Рис. 1. Показник $TNF\alpha$ залежно від тяжкості перебігу БА.

Вбачалося доцільним проаналізувати поліморфізм G308A гена $TNF\alpha$ у дітей з різними клінічними варіантами перебігу БА. Встанов-

лено асоціацію гомозиготного варіанту GG по основній алелі із фенотипом БА асоційованої із ожирінням (табл. 3). Даний генотип пере-



важав і при інших варіантах перебігу БА, проте при алергеніндукованому, змішаному, вірусіндукованому фенотипах зростав вплив гетерозиготного генотипу GA гена TNF α . Гомозиготний варіант по рецесивній алелі траплявся в поодиноких випадках при алергеніндукованому фенотипі та БА фізичного навантаження. Аналіз заміни G308A гена TNF α у ді-

тей із БА залежно від даних спадкового анамнезу, встановив, що незалежно від фенотипових особливостей і обтяженого спадкового анамнезу, переважав гомозиготний GG варіант. Лише при відсутності алергічних захворювань серед родичів зростала роль гетерозиготного генотипу GA при алергеніндукованому та змішаному фенотипах.

Таблиця 3

Частота заміни G308A гена TNF α залежно від фенотипових особливостей

Генотип Фенотип	G308A гена TNF α									
	308GG		308GA		308AA		G		A	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Алергеніндукований (n=49)	32	65,31	15	30,61	2	4,08	79	80,61	19	19,39
Вірусіндукований (n=16)	12	75,00	4	25,00	0	0,00	28	87,5	4	12,5
Змішаний (n=23)	14	60,87	9	39,13	0	0,00	37	80,43	9	19,57
БА асоційована із ожирінням (n=8)	8	100,00	0	0,00	0	0,00	16	100	0	0
БА фізичного навантаження (n=5)	3	60,00	1	20,00	1	20,00	7	70	3	30

При порівняльному аналізі заміни G308A гена TNF α залежно від перебігу БА (табл. 4) вдалось виявити значне переважання гомозиготного GG варіанту за основною алелю, рідше траплявся GA варіант заміни (генотипи GG та GA ($\chi^2=0,18$, $p=0,671$). За результатами подальшого аналізу груп із контрольованим перебігом і частково контрольованим перебігом БА діагностованих генотипів заміни G308A гена TNF α вдалось встановити достовірне переважання генотипу GG ($\chi^2=4,05$, $OR=8,57$ 95%CI (1,00-73,58), $p=0,048$) се-

ред осіб із контрольованим перебігом, у той час як генотипи GA ($\chi^2=2,61$, $OR=0,14$ 95%CI (0,02-1,24), $p=0,106$) та AA генотип ($\chi^2=0,01$, $p=0,917$) траплялися з меншою частотою та без статистично достовірної різниці. Привернуло увагу те, що в разі неконтрольованого та частково контрольованого перебігу БА зростає частка генотипів GA (відповідно: 21,74 % і 41,03 %). Генотип AA встановлений лише при частково контрольованій БА в поодиноких випадках.

Таблиця 4

Поліморфізм G308A гена TNF α при БА в дітей у різні періоди

Генотип Період БА	G308A гена TNF α									
	308GG		308GA		308AA		G		A	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Загострення (n=67)	43	64,18	21	31,34	3	4,48	107	79,85	27	20,15
Контроль (n=11)	10	90,91	1	9,09	0	0,00	21	95,45	1	4,55
Ремісія (n=23)	16	69,57	7	30,43	0	0,00	39	84,78	7	15,22

Зважаючи на окремі повідомлення про те, що місце проживання здатне впливати на синтез і генетичну неоднорідність синтезу TNF α [8], відстежили ці фактори у групі спостережених. Встановлено переважання гомозиготної заміни по домінантній алелі GG гена TNF α серед виокремлених фенотипів незалежно від місця проживання. Зокрема, у випадку алергеніндукованого фенотипу БА: міські жителі - 63,3%, сільські мешканці - 68,42% із генотипом GG гена TNF α . Лише серед мешканців міста зростала асоціація гетерозиготної заміни GA гена TNF α серед пацієнтів зі змішаним фенотипом (50,0%).

Висновки

1. Активність синтезу сироваткового TNF α у дітей із БА є неоднорідною залеж-

но від тяжкості перебігу та рівня контролю. Встановлений фізіологічний вміст TNF α у сироватці крові дітей із загостренням БА, не залежно від тяжкості перебігу, мотивують потребу посилення складу базисної терапії, що забезпечить добрий контроль за перебігом.

2. Молекулярно-генетичне дослідження із визначення генотипу G308A гена TNF α та діагностований гомозиготний варіант GG у дітей може слугувати прогностичним критерієм щодо досягнення контролю над перебігом БА. Водночас, присутність варіанту GA або AA гена TNF α потребує динамічного відстеження ефективності базисної терапії та своєчасного її перегляду.

ЛІТЕРАТУРА

1. Банадига НВ. Роль поліморфізму окремих генів у формуванні бронхіальної астми у дітей. Актуальні питання педіатрії, акушерства, гінекології. 2020;1:5-9.
2. Воронина ЕВ, Лобанова НВ, Яхин ИР, Романова НА, Серегин ЮА. Роль фактора некроза опухолей-альфа в иммуногенезе заболеваний различной этиологии и его значимость в развитии антицитокиновой терапии моноклональными антителами. Медицинская иммунология. 2018; 20(6):797–806.
3. Jiffri EH, Elhawary NA, Saudi J. Association between necrosis factor polymorphism and asthma in western Saudi children. Biol Sci. 2011 Jan;18(1):107-11. doi: 10.1016/j.sjbs.2010.10.006.
4. Shaker OG, Sadik NA, El-Hamid NA. Impact of single nucleotide polymorphism in tumor necrosis factor-alpha gene 308G/A in Egyptian asthmatic children and wheezing infants. Hum Immunol. 2013 Jun;74(6):796-802. doi: 10.1016/j.humimm.2013.01.004.
5. Türe M, Yildiz M, Karkucak M, Gülten ET, Sığirli D, Özmen AT, Yakut T. Investigation of TNF-alpha gene (G308A) and GSTP1 gene (Ile105Val) polymorphisms in Turkish patients with retinopathy of prematurity. Turk. J. Med. Sci. 2015; 45: 164–9.
6. Sang Wook Kang, Su Kang Kim, Young Rok Han, DongWhan Hong, Jinmann Chon, Joo-Ho Chung et al. Promoter polymorphism (-308G/A) of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) gene and asthma risk: An updated meta-analysis. Genet. Test Mol. Biomarkers. 2019; 23 (6): 363–72.
7. TNF- α -induced protein 3 is a key player in childhood asthma development and environment-mediated protection / Krusche J., Twardziok M., Rehbach K. Bock A., Tsang M S, Schroder PS et al. Allergy Clin. Immunol. 2019; 144 (6): 1684–96.
8. Tsai CH, Tung KY, Chen CH, Lee YL. Tumour necrosis factor G-308A polymorphism modifies the effect of home dampness on childhood asthma. Occup Environ Med. 2011 Oct;68(10):771-6. doi: 10.1136/oem.2010.060970.

REFERENCES

1. Banadyha NV. Rol' polimorfizmu okremykh heniv u formuvanni bronkhial'noyi astmy u ditey. [The role of polymorphism of individual genes in the formation of bronchial asthma in children] Aktual'ni pytannya pediatriyi, akusherstva, hinekolohiyi. 2020;1:5-9. [in Ukrainian]
2. Voronyina EV, Lobanova NV, Yakhyn YR, Romanova NA, Serehyn YUA. Rol' faktora nekroza opukholey-al'fa v ymmunoheneze zabolevanyy razlychnoy étyolohyy y eho znachymost' v razvytyy antytsytokynovoy terapyu monoklonal'nymy antytelamy. [The role of tumor necrosis factor-alpha in the immunogenesis of diseases of various etiologies and its significance in the development of anti-cytokine therapy with monoclonal antibodies] Medytsynskaya ymmunolohyya. 2018; 20(6):797–806. [in Russian].
3. Jiffri EH, Elhawary NA, Saudi J. Association between necrosis factor polymorphism and asthma in western Saudi children. Biol Sci. 2011 Jan;18(1):107-11. doi: 10.1016/j.sjbs.2010.10.006.



4. Shaker OG, Sadik NA, El-Hamid NA. Impact of single nucleotide polymorphism in tumor necrosis factor-alpha gene 308G/A in Egyptian asthmatic children and wheezing infants. *Hum Immunol.* 2013 Jun;74(6):796-802. doi: 10.1016/j.humimm.2013.01.004.
5. Türe M, Yildiz M, Karkucak M, Gülten ET, Siğirli D, Özmen AT, Yakut T. Investigation of TNF-alpha gene (G308A) and GSTP1 gene (Ile105Val) polymorphisms in Turkish patients with retinopathy of prematurity. *Turk. J. Med. Sci.* 2015; 45: 164–9.
6. Sang Wook Kang, Su Kang Kim, Young Rok Han, DongWhan Hong, Jinmann Chon, Joo-Ho Chung et alt. Promoter polymorphism (-308G/A) of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) gene and asthma risk: An updated meta-analysis. *Genet. Test Mol. Biomarkers.* 2019; 23 (6): 363–72.
7. TNF- α -induced protein 3 is a key player in childhood asthma development and environment-mediated protection / Krusche J., Twardziok M., Rehbach K. Bock A., Tsang M S, Schroder PS et alt. *Allergy Clin. Immunol.* 2019; 144 (6): 1684–96.
8. Tsai CH, Tung KY, Chen CH, Lee YL. Tumour necrosis factor G-308A polymorphism modifies the effect of home dampness on childhood asthma. *Occup Environ Med.* 2011 Oct;68(10):771-6. doi: 10.1136/oem.2010.060970.

Отримано 06.12.2021 р.