DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-10-14

Полиморфизм генов, спонтанная и индуцированная продукция клетками периферической крови интерлейкина 4 и интерферона гамма при бронхиальной астме у детей

Е.В. Просекова, М.С. Долгополов, В.А. Сабыныч

ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: характеристика полиморфизмов генов цитокинов — интерлейкина IL-4 (C-589T) и интерферона IFN γ (874 A/T), спонтанной и индуцированной продукции клетками периферической крови цитокинов IL-4, IFN γ у детей с бронхиальной астмой (БА).

Материал и методы: в проспективное открытое исследование включены 60 детей в возрасте от 3 до 11 лет: 35 (58,33%) мальчиков и 25 (41,67%) девочек с верифицированным диагнозом БА в межприступный период и 100 сопоставимых по полу и возрасту здоровых сверстников. Определяли содержание в плазме и спонтанную и индуцированную продукцию клетками периферической крови IFN γ , IL-4, а также частоту встречаемости полиморфизма генов IFN γ (874A/T), IL-4 (C-589T). Материалом для исследования служила цельная кровь. Исследовали спонтанную и митоген-индуцированную продукцию IFN γ и IL-4 клетками цельной крови. Проводилось выделение геномной ДНК с дальнейшей оценкой генотипа IL-4 C-590T и генотипа IFN γ 874TT полимеразной цепной реакцией.

Результаты исследования: в группе детей с БА у преобладающего большинства (75%) выявлены генотипы IFN γ (874 A/A) и IL-4 (C-590T), а также низкие показатели спонтанной продукции IFN γ вне зависимости от генетических вариантов. У детей с БА активация индуцированной митогеном продукции IFN γ ассоциировалась с гетерозиготным носительством AT, в группе гомозиготного носительства AA не зафиксировано адекватной индукции продукции цитокина. У здоровых детей не обнаружено достоверных различий содержания IFN γ в плазме, спонтанной и индуцированной продукции в зависимости от генетических вариантов изучаемых полиморфизмов. У детей с БА высокие показатели спонтанной и индуцированной продукции IL-4 клетками периферической крови ассоциировались с гомозиготным носительством TT и гетерозиготным носительством CT.

Заключение: при анализе генетической вариации гена IFN γ протективный эффект выявлен при гаплотипе TT и гетерозиготном варианте AT в отношении риска развития БА. Установлена связь между вариантами генотипов и синтеза цитокинов. Выявленные различия полиморфизма генов цитокинов при БА вносят вклад в изучение молекулярно-генетических основ формирования БА и могут быть использованы для персонализации терапии.

Ключевые слова: полиморфизм генов, интерферон гамма, интерлейкин 4, спонтанная и индуцированная продукция цитокинов, бронхиальная астма, дети.

Для цитирования: Просекова Е.В., Долгополов М.С., Сабыныч В.А. Полиморфизм генов, спонтанная и индуцированная продукция клетками периферической крови интерлейкина 4 и интерферона гамма при бронхиальной астме у детей. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(1):10–14. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-10-14.

Gene polymorphism, spontaneous and induced production of interleukin 4 and interferon gamma by peripheral blood cells in children with asthma

E.V. Proseкова, M.S. Dolgoplov, V.A. Sabynych

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to characterize interleukin 4 (IL-4) and interferon gamma (IFN- γ) gene polymorphisms (C-589T and 874 A/T, respectively) and spontaneous and induced production of IL-4 and IFN- γ by peripheral blood cells in children with asthma.

Patients and Methods: 60 children aged 3–11 years (35 boys (58.33%) and 25 girls (41.67%)) with verified asthma between attacks and 100 sex- and age-matched healthy children were enrolled in this prospective open-label study. Plasma levels of IFN γ and IL-4 and their spontaneous and mitogen-induced production by peripheral blood cells were measured, and IL-4 (874A/T) and IFN- γ (C-589T) gene polymorphisms were studied. Whole blood was tested. Genome DNA was isolated, C-590T and 874TT variants were characterized by polymerase chain reaction (PCR).

Results: in most children with asthma, 874 A/A (IFN- γ) and C-590T (IL-4) genotypes were identified (75%). Spontaneous production of IFN- γ was low irrespective of genetic variant. Activation of mitogen-induced IFN- γ production was associated with heterozygotic AT variant while no adequate mitogen-induced IFN- γ production was associated with homozygotic AA variant. Neither significant differences in plasma levels of IFN- γ nor its spontaneous and induced production depending on genetic variants of polymorphisms were revealed. In children with

asthma, high levels of spontaneous and induced production of IL-4 by peripheral blood cells were associated with homozygotic TT variant and heterozygotic CT variant.

Conclusion: *analysis of genetic variation of IFN- γ gene has demonstrated that TT haplotype and heterozygotic AT variant are characterized by protective effect in terms of asthma risk. Associations between genotype variants and cytokine synthesis were described. Differences in cytokine gene polymorphism in asthma contribute to unraveling molecular genetic basis of asthma. These knowledges may be used to design more personalized treatment regimens.*

Keywords: *gene polymorphism, interferon gamma, interleukin-4, spontaneous and induced production of cytokines, asthma, children.*

For citation: Prosekova E.V., Dolgoplov M.S., Sabynych V.A. Gene polymorphism, spontaneous and induced production of interleukin 4 and interferon gamma by peripheral blood cells in children with asthma. Russian Medical Review. 2020;4(1):10–14. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-10-14.

ВВЕДЕНИЕ

Аллергические заболевания органов дыхания входят в группу широко распространенных социально значимых мультифакториальных заболеваний [1–3].

Бронхиальная астма (БА) — хроническое гетерогенное заболевание, в развитии которого важную роль играют иммунологические механизмы [4, 5]. В процессе формирования иммунного ответа при аллергических заболеваниях участвуют основные и вспомогательные иммунокомпетентные клетки, различающиеся по антигенам главного комплекса гистосовместимости и продуцируемым цитокинам [6–9].

Мутации в генах цитокинов, дефекты продукции, рецепции и чрезмерная продукция отдельных цитокинов составляют значительную часть иммуноопосредованных механизмов развития и прогрессирования патологических процессов при аллергических заболеваниях [10].

Профиль продуцируемых цитокинов модулирует определенный тип клеточной кооперации, формирует вторичные эффекты Т-клеточной активации. Субпопуляции Т-хелперов (Th) определяют направленность, специфичность и эффекторные механизмы иммунного ответа. Индукция выработки цитокинов антигеном и локальная концентрация метаболитов в лимфоидной ткани определяют дифференцировку Т-хелперов по пути Th1, Th2, Th9, Th17. Согласно современным представлениям нарушения иммунного гомеостаза с дисбалансом в соотношении Th1/Th2 лимфоцитов определяют тип иммунного реагирования и являются основой формирования аллергического воспаления при БА [11, 12].

В патогенезе БА значима роль баланса цитокинов — интерферона гамма (IFN γ) и интерлейкина IL-4, определяющих поляризацию иммунного ответа и профиль Th1 и Th2. IFN γ продуцируется активированными Th1, Т-цитотоксическими и натуральными киллерами (Natural killer cells — NK-клетки). IFN γ участвует в клеточном иммунном ответе, стимулирует активность Т- и В-лимфоцитов, дифференцировку Th0 в Th1, моноцитов/макрофагов, нейтрофилов и NK-клеток, усиливает экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости МНС I (Major Histocompatibility Complex) и МНС II. В аспекте БА наиболее актуальна способность IFN γ вызывать дифференцировку наивных CD4⁺ клеток в Th1 и ингибировать пролиферацию Th2. IFN γ является отрицательным сигналом для Th2 и надежным маркером субпопуляции Th1 [13, 14].

В исследованиях Н.И. Баранова и соавт. (2014) установлена важная роль генетических полиморфизмов IL-4, IL-10 и IL-17 в патогенезе аллергических заболеваний, отмечена ассоциация полиморфизма генов данных цитокинов с количественным отклонением цитокинов и формированием той или иной формы аллергического заболевания [15].

В литературе представлены данные о выявлении функционального полиморфизма генов цитокинов, связанного с заменами единичных нуклеотидов, вызывающих количественные изменения функционирования соответствующих генов, в отличие от мутаций, полностью выключающих функции кодируемых ими белков [16–20]. Обладая значительной вариабельностью, цитокины характеризуются наличием однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с изменением синтеза биохимических продуктов у больных с различными аллергическими заболеваниями [21–23].

Цель исследования: характеристика полиморфизмов генов цитокинов — IL-4 (C-589T) и IFN γ (874 A/T), а также спонтанной и индуцированной продукции клетками периферической крови цитокинов IL-4, IFN γ у детей с БА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 60 детей (в возрасте 3–11 лет) с верифицированным диагнозом БА средней степени тяжести в межприступный период, находящихся на диспансерном наблюдении в городском аллерго-респираторном центре, и 100 сопоставимых по полу и возрасту здоровых сверстников, наблюдавшихся в центре здоровья КГБУЗ «ВКДЦ». Верификация БА проводилась в соответствии с рекомендациями международного согласительного документа PRACTALL (The European Pediatric Asthma Group Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report — Диагностика и лечение астмы в детском возрасте: консенсусный доклад PRACTALL. European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy — Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии) по данным наследственного анамнеза, анамнеза заболевания, аллергологического обследования (скарификационные пробы, определение общего и специфического иммуноглобулина IgE к бытовым, эпидермальным, пыльцевым аллергенам в сыворотке крови). Комплексное клиничко-лабораторное обследование и наблюдение проведено на кафедре клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии и в центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России.

Материалом исследования являлась венозная кровь. Геномную ДНК выделяли при помощи коммерческого набора для выделения ДНК High Pure PCR Template Preparation Kit (Roche, Швейцария) с дальнейшей оценкой генотипа IL-4 C-590T и генотипа IFN γ 874TT методом полимеразной цепной реакции (ПЦР; использовались наборы «Гено Технология», Россия). Оценку результатов аллель-специфической ПЦР проводили при помощи горизонтального гелеэлектрофореза в 2% агарозном геле («Литех», Россия).

Таблица 1. Показатели частоты встречаемости генотипов полиморфизма IFN γ (874 A/T) и IL-4 (C-590T) у здоровых детей и детей с БА**Table 1.** The rate of IFN γ (874 A/T) and IL-4 (C-590T) gene polymorphism in healthy children and age-matched children with asthma

Показатель Parameter	Генотип Genotype	Частота встречаемости, n (%) / Rate, n (%)		χ^2	ОШ (95% ДИ) Odds ratio (95% CI)
		Здоровые дети / Healthy (n=100)	Дети с БА / Asthma (n=60)		
IFN γ (874 A/T)	ТТ	40 (40%)	7 (11,7%)	9,640 p=0,002	0,198 (0,068–0,580) p=0,548
	АТ	50 (50%)	8 (13,3%)	14,134 p<0,001	0,154 (0,055–0,432) p=0,527
	АА	10 (10%)	45 (75%)	33,951 p<0,001	27 (7,153–101,911) p=0,678
IL-4 (C-590T)	СС	80 (80%)	4 (6,7%)	20 p<0,001	0,082 (0,024–0,283) p=0,634
	ТС	19 (19%)	38 (63,3%)	17,457 p<0,001	8,636 (2,891–25,8) p=0,558
	ТТ	1 (1%)	18 (30%)	8,540 p=0,004	12,429 (1,571–98,353) p=1,055

Полученную в ходе электрофореза картину анализировали с использованием системы детекции VersaDoc Imaging System («Bio-Rad», США). Для анализа вариантов полиморфизма 874 A/T гена IFN γ использовали метод ПЦР в реальном времени по технологии TaqMan. Продукцию IFN γ и IL-4 клетками цельной крови исследовали с применением тест-системы «ЦИТОКИН-СТИМУЛ-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием прикладных программ «Статистика-10» (StatSoft, США). При сравнении двух выборочных средних в пределах одной выборки использовали критерий Вилкоксона, при сравнении групп между собой — критерий Манна — Уитни. Показатели представлены в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q25; Q75). Для обработки цифровых данных использовали методы сравнения несвязанных групп по качественным признакам, оценку соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди — Вайнберга и для сравнения распределений частот генотипов и аллелей в двух субпопуляциях использовали критерий хи-квадрат. Силу ассоциаций оценивали в значениях отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты распределения показателей частоты встречаемости генотипов полиморфизма IFN γ (874 A/T) и IL-4 (C-590T) у здоровых детей и детей с БА представлены в таблице 1. Концентрации цитокинов сыворотки крови с различными генотипами IFN γ (874 A/T) и IL-4 (C-590T) в группе здоровых детей и детей с БА указаны в таблице 2.

Сравнительное исследование частот генотипов IFN γ (874 A/T) показало, что генотип IFN γ (874 ТТ) статистически реже встречался у больных БА, чем у здоровых детей (ОШ=0,198; 95% ДИ 0,068–0,580). При анализе спонтанной и индуцированной митогеном продукции IFN γ с генотипом ТТ различия уровней продукции оказались статистически незначимыми. Кроме того, гетерозиготное носительство в группе контроля АТ полиморфизма (874 АТ) гена IFN γ было также достоверно выше, чем в группе детей с БА (ОШ=0,154; 95% ДИ 0,055–0,432). Отмечено достоверное снижение уровня спонтанной продукции при увеличении индуцированной митогеном продукции IFN γ . В исследуемых группах с генотипом IFN γ (874 АА) получено достоверное повышение данного полиморфизма у пациентов с БА по сравнению с контролем.

Таблица 2. Концентрация цитокинов в сыворотке крови с различными генотипами IFN γ (874 A/T) и IL-4 (C-590T) у здоровых детей и детей с БА (Me (LQ-HQ) в пг/мл)**Table 2.** Serum cytokine concentrations with various IFN- γ (874 A/T) and IL-4 (C-590T) genotypes in healthy children and children with asthma (Me (LQ-HQ), pg/ml)

Показатель Parameter	Генотип Genotype	Показатели спонтанной продукции цитокинов Spontaneous cytokine production			Показатели индуцированной продукции цитокинов Induced cytokine production		p
		Здоровые дети / Healthy (n=100)	Дети с БА / Asthma (n=60)	p	Здоровые дети / Healthy (n=100)	Дети с БА / Asthma (n=60)	
IFN γ (874 A/T)	ТТ	9,05 (8,2–13,15)	8,83 (5,55–8,65)	1,021	10,11 (9,72–12,35)	11,94 (8,91–17,83)	1,232
	АТ	10,82 (9,72–11,95)	5,15 (3,82–8,17)	0,018	13,41 (12,94–13,72)	16,45 (8,37–18,22)	0,221
	АА	13,21 (10,41–15,05)	4,11 (3,91–8,22)	0,001	13,34 (12,33–16,45)	5,11 (4,31–16,45)	0,004
IL-4 (C-590T)	СС	1,51 (1,62–2,21)	1,81 (1,42–1,52)	0,055	8,82 (8,72–9,21)	8,35 (8,22–9,11)	0,06
	ТС	1,93 (1,72–2,03)	4,15 (1,55–4,84)	0,017	2,13 (2,03–2,21)	11,91 (8,92–12,94)	0,002
	ТТ	1,41 (1,12–2,03)	4,82 (1,51–5,33)	0,006	2,21 (2,02–2,67)	12,12 (9,55–12,94)	0,008

ной группой (ОШ=0,198; 95% ДИ 0,068–0,580), а также выявлено статистически значимое различие в уровнях спонтанной и индуцированной продукции с четкой тенденцией к снижению уровня IFN γ у больных БА.

Характеристика распределения вариаций генотипов в группе здоровых детей без отягощенной аллергической наследственности в структуре генотипов IL-4 такова: гомозиготный СС встречался статистически чаще у здоровых детей (ОШ=0,082; 95% ДИ 0,024–0,283), оценка спонтанной и индуцированной митогеном продукции IL-4 с генотипом СС не выявила статистически значимого различия в уровнях продукции. При анализе варианта ТС полиморфизма IL-4 (С-590Т) установлено наиболее выраженное в наблюдаемых группах повышение частоты встречаемости у детей с БА (ОШ=8,636; 95% ДИ 2,891–25,8); гомозиготный вариант ТТ полиморфизма IL-4 (С-590Т) также преобладал у детей с БА (ОШ=12,429; 95% ДИ 1,571–98,353). У детей с БА и генотипами ТС и ТТ выявлено определенное статистически значимое увеличение показателей уровня спонтанной и индуцированной митогеном продукции IL-4.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе генетической вариации гена IFN γ протективный эффект выявлен при гаплотипе ТТ и гетерозиготном варианте АТ в отношении риска развития БА. Установлена связь между вариантом генотипа и вариантом синтеза цитокинов.

В результате проведенного исследования установлено значительное преобладание гетерозиготного варианта гена IL-4 в группе здоровых детей и группе детей с БА, гаплотип СС превалирует у здоровых детей. Установленные различия полиморфизма генов цитокинов при БА вносят вклад в изучение молекулярно-генетических основ формирования БА и могут быть использованы для персонализации терапии.

Литература

1. Сепиашвили Р.И. Физиология иммунной системы. М.: Медицина. Здоровье; 2019.
2. Козлов В.А. Иммунная парадигма и иммуносупрессорная доминанта в патогенезе основных заболеваний современного человека. Бюллетень сибирской медицины. 2019;18(1):7–17. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-1-7-17.
3. Тепле Н.А., Малахов А.Б., Колосова Н.Г. Современные подходы к диагностике и лечению бронхиальной астмы у детей (по материалам последних версий отечественных и международных рекомендаций). РМЖ. 2015;22:1307–1309.
4. Лещенко И.В., Эсаулова Н.А. Бронхиальная астма: современные вопросы базисной терапии (в помощь практическому врачу). РМЖ. 2015;18:1074–1079.
5. Lambrecht B.N., Hammad H. The immunology of asthma. Nature Immunology. 2015;16(1):45–56. DOI: 10.1038/ni.3049.
6. Курбачева О.М., Жестков А.В., Нагаткин Д.А. и др. Современный взгляд на иммунопатогенез бронхиальной астмы. Российский аллергологический журнал. 2016;2:10–14.
7. Княжеская Н.П. Диагностика и лечение фенотипа бронхиальной астмы с повышенным метаболизмом лейкотриенов. Врач. 2013;(3):82–86.
8. Akdis C.A. The underlying mechanisms in allergy. EAACI Global Atlas of Allergy. Zurich: European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Switzerland. 2014;39–42.
9. Fitzpatrick A.M., Baena-Cagnani C.E., Bacharier L.B. Severe Asthma in Childhood: Recent Advances in Phenotyping and Pathogenesis. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2012;12(2):193–201. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32835090ac.
10. Брагина Е.Ю., Фрейдин М.Б., Бабушкина Н.П. и др. Анализ генов цитокиновой сети в развитии «обратной» коморбидности для бронхиальной астмы и туберкулеза. Медицинская генетика. 2017;16(1):20–24.
11. Willem van de V., Mübeccel A. Mechanisms of immune regulation in allergy. Global Atlas of allergy. 2014; 90–91. DOI: 10.1111/imr.12555.
12. Akdis C.A., Agache I. Global Atlas of Asthma. Zurich: EAACI European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Switzerland; 2013.
13. Poulsen L.K. Cytokines in allergy. EAACI Global Atlas of Allergy. Zurich: European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Switzerland; 2014.

14. Wenzel S. Phenotypes and endotypes: Emerging concepts on asthma heterogeneity. EAACI Global atlas of Asthma. Zurich: European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Switzerland. 2013;16:34–36.
15. Баранова Н.И., Коженкова С.В., Ащина Л.А. Роль цитокинов в патогенезе хронической крапивницы. Цитокины и воспаление. 2014;13(1):11–15.
16. Громова А.Ю., Симбирцев А.С. Полиморфизм генов семейства интерлейкина-1 человека. Цитокины и воспаление. 2005;4(2):3–12.
17. Смольникова М.В., Фрейдин М.Б., Смирнова С.В. Гены цитокинов как генетические маркеры atopической бронхиальной астмы с контролируемым и неконтролируемым течением. Медицинская иммунология. 2017;19(5):605–614. DOI: 10.15789/1563-0625-2017-5-605-614.
18. Жалсанова И.Ж., Брагина Е.Ю., Фрейдин М.Б. и др. Исследование генетических факторов в развитии дистропных болезней на примере бронхиальной астмы и туберкулеза. Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. 2018;27:36–47.
19. Смольникова М.В., Смирнова С.В., Тютина О.С. Полиморфизм генов цитокинов при atopической бронхиальной астме. Сибирское медицинское обозрение. 2013;2:3–8. DOI: 10.20333/25000136-2013-2-3-9.
20. Смольникова М.В., Смирнова С.В., Коноплева О.С. Цитокины и полиморфизм промоторных регионов генов (С-590Т IL-4, С-597А IL10) как маркеры неконтролируемого течения atopической бронхиальной астмы у детей. Сибирский научный медицинский журнал. 2015;35(3):4–8.
21. Костина Е.М., Молотилова Б.А., Левашова О.А., Осипова М.В. Изучение полиморфизма генов цитокинов IL 4, IL 10, IL 17A и TNFA у больных с инфекционно зависимой бронхиальной астмой. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2013;1:53–58.
22. Zhang S., Li Y., Liu Y. Interleukin-4-589C/T Polymorphism is Associated with Increased Pediatric Asthma Risk: a meta-analysis. Inflammation. 2015;38(3):1207–1212. DOI: 10.1007/s10753-014-0086-9.
23. Nie W., Meng L., Wang X., Xiu Q. Interferon-gamma +874A/T polymorphism is associated with asthma risk: a meta-analysis. J Investig Allergol Clin Immunol. 2014;24(5):324–330. PMID: 25345302.

References

1. Sepiashvili R.I. Physiology of the immune system. M.: Medicine. Health; 2019 (in Russ.).
2. Kozlov V.A. Immune paradigm and immunosuppressive dominance in the pathogenesis of major diseases of modern man. Byulleten' sibirskoy meditsiny. 2019;18(1):7–17 (in Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2019-1-7-17.
3. Gepp N.A., Malakhov A.B., Kolosova N.G. Modern approaches to the diagnosis and treatment of bronchial asthma in children (based on the latest versions of domestic and international recommendations). RMJ. 2015;22:1307–1309 (in Russ.).
4. Leshchenko I.V., Esaulova N.A. Bronchial asthma: current issues of basic therapy (to help a practitioner). RMJ. 2015;18:1074–1079 (in Russ.).
5. Lambrecht B.N., Hammad H. The immunology of asthma. Nature Immunology. 2015;16(1):45–56. DOI: 10.1038/ni.3049.
6. Kurbacheva O.M., Zhestkov A.V., Nagatkin D.A. et al. Modern view on the immunopathogenesis of bronchial asthma. Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal. 2016;2:10–14 (in Russ.).
7. Knyazheskaya N.P. Diagnosis and treatment of the phenotype of bronchial asthma with increased metabolism of leukotrienes. Vrach. 2013;(3):82–86 (in Russ.).
8. Akdis C.A. The underlying mechanisms in allergy. EAACI Global Atlas of Allergy. Zurich: European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Switzerland. 2014;39–42.
9. Fitzpatrick A.M., Baena-Cagnani C.E., Bacharier L.B. Severe Asthma in Childhood: Recent Advances in Phenotyping and Pathogenesis. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2012;12(2):193–201. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32835090ac.
10. Bragina E.Y., Freidin M.B., Babushkina N.P. et al. Analysis of cytokine network's genes in the development of «inverse» comorbidity between asthma and tuberculosis. Meditsinskaya genetika. 2017;16(1):20–24 (in Russ.).
11. Willem van de V., Mübeccel A. Mechanisms of immune regulation in allergy. Global Atlas of allergy. 2014;90–91. DOI: 10.1111/imr.12555.
12. Akdis C.A., Agache I. Global Atlas of Asthma. Zurich: EAACI European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Switzerland; 2013.
13. Poulsen L.K. Cytokines in allergy. EAACI Global Atlas of Allergy. Zurich: European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Switzerland; 2014.
14. Wenzel S. Phenotypes and endotypes: Emerging concepts on asthma heterogeneity. EAACI Global atlas of Asthma. Zurich: European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Switzerland. 2013;16:34–36.
15. Baranova N.I., Kozhenkova S.V., Ashchina L.A. Role of cytokines in pathogenesis of chronic urticaria. Tsitokiny i vospalenie. Tsitokiny i vospaleniye. 2014;13(1):11–15 (in Russ.).
16. Gromova A.Y., Simbirtsev A.S. Polymorphism of genes of the human interleukin-1 family. Tsitokiny i vospaleniye. 2005;4(2):3–12 (in Russ.).
17. Smolnikova M.V., Freidin M.B., Smirnova S.V. Cytokine genes as genetic markers of controlled and uncontrolled atopical bronchial asthma. Meditsinskaya immunologiya. 2017;19(5):605–614 (in Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-2017-5-605-614.
18. Zhalsanova I.J., Bragin E.Y., Freidin M.B. et al. Study of genetic factors in the development of dystrophic diseases using bronchial asthma and tuberculosis as an example. Molekulyarno-biologicheskiye tekhnologii v meditsinskoy praktike. 2018;27:36–47 (in Russ.).

19. Smolnikova M.V., Smirnova S.V., Tyutina O.S. Polymorphism of cytokine genes in atopic bronchial asthma. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye*. 2013;2:3–8 (in Russ.). DOI: 10.20333/25000136-2013-2-3-9.
20. Smolnikova M.V., Smirnova S.V., Konopleva O.S. Cytokines and genes polymorphism in the promoter regions (C-590T IL4 and C-597A IL10) as markers of uncontrolled atopic bronchial asthma in children. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*. 2015;35(3):4–8 (in Russ.).
21. Kostina E.M., Molotilov B.A., Levashova O.A., Osipova M.V. The study of polymorphism of cytokine genes IL 4, IL 10, IL 17A and TNFA in patients with infectious dependent bronchial asthma. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2013;1:53–58 (in Russ.).
22. Zhang S., Li Y., Liu Y. Interleukin-4–589C/T Polymorphism is Associated with Increased Pediatric Asthma Risk: a meta-analysis. *Inflammation*. 2015;38(3):1207–1212. DOI: 10.1007/s10753-014-0086-9.
23. Nie W., Meng L., Wang X., Xiu Q. Interferon-gamma +874A/T polymorphism is associated with asthma risk: a meta-analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(5):324–330. PMID: 25345302.

Сведения об авторах:

Просекова Елена Викторовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии, ORCID iD 0000-0001-6632-9800;

Долгополов Максим Сергеевич — ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии, ORCID iD 0000-0003-4657-6868;

Сабыныч Виталий Александрович — к.м.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии, ORCID iD 0000-0003-3874-6433.

ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. 690002, Россия, г. Владивосток, просп. Острякова, д. 2.

Контактная информация: Просекова Елена Викторовна, e-mail: pros.ev@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 21.02.2020.**

About the authors:

Elena V. Prosekova — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, General, and Clinical Immunology, ORCID iD 0000-0001-6632-9800;

Maksim S. Dolgoplov — MD, Assistant of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, General, and Clinical Immunology, ORCID iD 0000-0003-4657-6868;

Vitalii A. Sabynych — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, General, and Clinical Immunology, ORCID iD 0000-0003-3874-6433.

Pacific State Medical University. 2, Ostryakov str., Vladivostok, 690002, Russian Federation.

Contact information: Elena V. Prosekova, e-mail: pros.ev@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 21.02.2020.**