

ПОИСК ГЕНЕТИЧЕСКИХ БИОМАРКЕРОВ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

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

*ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Владивосток, e-mail: gades.med@mail.ru*

Наличие аллельного варианта полиморфизма патогенетически значимых генов системы цитокинов во многом определяет повышенные риски аллергических заболеваний. Цель исследования – характеристика полиморфизмов генов цитокинов для идентификации генетических детерминант повышенного риска аллергического заболевания органов дыхания у детей. Исследование «случай – контроль» включало комплексное клиническое, аллергологическое и молекулярно-генетическое обследование 75 детей с аллергопатологией и 100 сопоставимых по возрасту здоровых сверстников. С помощью полимеразной цепной реакции изучено распределение полиморфных вариантов генов цитокинов с точками мутаций T874A IFN γ , C589T IL4, C174G IL6, G1082A IL10, G308A TNF α . Полученные цифровые данные статистически обработаны с применением описательных, параметрических и непараметрических методов с проведением сравнения по качественным признакам несвязанных групп и расчетов коэффициента отношения шансов, с оценкой взаимовлияния генотип – заболевание (равновесия Харди – Вайнберга) и критерия Хи-квадрат (χ^2). У детей с аллергической бронхиальной астмой и аллергическим ринитом выявлены существенные генетические различия, касающиеся генов, регулирующих цитокины, по сравнению со здоровыми детьми. Эти различия проявляются в структуре и распространенности различных вариантов этих генов. У детей с аллергическими заболеваниями, в отличие от здоровых сверстников, статистически достоверно чаще встречались гомозиготные генотипы A874A IFN γ , T589T IL4, G174G IL6, A308A TNF α . Проведенные исследования выявили генетические детерминанты повышенного риска аллергической бронхиальной астмы с аллергическим ринитом при носительстве аллелей полиморфных вариантов генов цитокинов. Функционально неблагоприятные аллели полиморфизмов генов цитокинов IFN γ (T-874 A), IL4 (C-589 T), IL6 (C-174 G), TNF α (G-308 A), IL10 (G-1082 A) в генотипе у ребенка можно охарактеризовать как генетические детерминанты повышенного риска аллергической бронхиальной астмы в сочетании с аллергическим ринитом, что позволяет рекомендовать исследование данных аллелей IFN γ A874A, IL4 T589T, IL6 G174G, TNF α A308A в качестве дополнительных биомаркеров риска аллергического поражения органов дыхания у детей.

Ключевые слова: генетические биомаркеры, полиморфизм генов цитокинов, бронхиальная астма, аллергический ринит, дети.

SEARCH FOR GENETIC BIOMARKERS OF ALLERGIC DISEASES IN CHILDREN

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

*Pacific State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation, Vladivostok,
e-mail: gades.med@mail.ru*

The presence of an allelic polymorphism variant of pathogenetically significant genes of the cytokine system largely determines the increased risks of allergic diseases. The aim of the study was to characterize cytokine gene polymorphisms to identify the genetic determinants of an increased risk of allergic respiratory diseases in children. The case-control study included a comprehensive clinical, allergological, and molecular genetic examination of 75 children with allergic pathology and 100 healthy peers of comparable age. The distribution of polymorphic variants of cytokine genes with mutation points T874A IFN γ , C589T IL4, C174G IL6, G1082A IL10, and G308A TNF α was studied by polymerase chain reaction. The obtained digital data were statistically processed using descriptive, parametric and nonparametric methods with qualitative comparisons of unrelated groups and calculations of the odds ratio, with an assessment of the interaction of genotype-disease (Hardy-Weinberg equilibrium) and Chi-square criterion (χ^2). Children with allergic bronchial asthma and allergic rhinitis showed significant genetic differences in genes regulating cytokines compared with healthy children. These differences are reflected in the structure and prevalence of different variants of these genes. In children with allergic diseases, in contrast to healthy peers, homozygous genotypes A874A IFN γ , T589T IL4, G174G IL6, and A308A TNF α were statistically significantly more common. The conducted studies have revealed the genetic determinants of an increased risk of allergic bronchial asthma with allergic rhinitis when carrying alleles of polymorphic variants of cytokine genes. Functionally unfavorable alleles of polymorphisms of cytokine genes IFN γ (T-874 A), IL4 (C-589

T), IL6 (C-174 G), TNFa (G-308 A), IL10 (G-1082 A) in the genotype of a child can be characterized as genetic determinants There is an increased risk of allergic bronchial asthma in combination with allergic rhinitis, which allows us to recommend the study of these IFNy A874A, IL4 T589T, IL6 G174G, TNFa A308A alleles as additional biomarkers of the risk of allergic respiratory damage in children.

Keywords: genetic biomarkers, cytokine gene polymorphism, allergic bronchial asthma, allergic rhinitis, children.

Введение

За последние три десятилетия сообщается о росте распространенности аллергических заболеваний, которая значительно варьируется в зависимости от региона. Региональные различия могут быть вызваны разными факторами, такими как генетика, загрязнение воздуха, диета, образ жизни и многое другое. Ряд исследований подтверждает генетическую детерминированность восприимчивости к аллергическим заболеваниям. Последние имеют мультифакторный генез, для их инициации и реализации значимы генетические предикторы [1–3].

В последние десятилетия описаны новые эндотипы, определяемые по различным патофизиологическим механизмам аллергических заболеваний, среди которых бронхиальная астма и аллергический ринит. Идентифицирование новых эндотипов различных аллергических заболеваний определило постепенный переход от описания заболевания, ориентированного на симптомы, к поиску информативных биомаркеров иммунопатогенеза и метаболических нарушений [2, 4]. Изучение генетических биомаркеров предикторов дисфункции иммунной системы при аллергической бронхиальной астме (АБА) с аллергическим ринитом (АР) остается актуальной медико-социальной задачей в педиатрии [1, 5]. Аллергические заболевания развиваются под влиянием комплексного взаимодействия наследственных и внешне-средовых факторов. Аномальная регуляция цитокинового ответа, вызванная полиморфизмами генов цитокинов, является ключевым фактором в развитии аллергического воспаления дыхательных путей. Эти генетические вариации могут служить индикаторами иммунопатологических процессов, лежащих в основе аллергических заболеваний [3, 6, 7].

В изучении мультифакторных заболеваний, на развитие которых влияет множество факторов, ключевую роль играет поиск предикторных генов, предрасполагающих к этим болезням. Среди генетических факторов, связанных с аллергией, особое внимание ученые уделяют изучению полиморфных вариантов генов, отвечающих за выработку цитокинов – сигнальных молекул, играющих важную роль в иммунном ответе [8–10]. На сегодняшний день сохраняют актуальность и наиболее интересными являются исследования новых генетических биомаркеров для идентификации подгрупп пациентов с различными иммунно-генетическими профилями, это открывает возможности для создания более эффективных и персонализированных методов лечения, способных повлиять на прогрессирование

заболевания и обеспечить целенаправленную профилактику [11]. Данный аспект обусловлен определяющим значением цитокиновой регуляции иммунного ответа, профиля Th2 лимфоцитов, метаболизма медиаторов аллергического воспаления [12, 13].

Опубликованные в литературных источниках результаты исследований о значимости полиморфизма генов в ассоциации с нарушениями синтеза цитокинов и риском аллергического поражения органов дыхания у детей нередко разнонаправленные, неоднозначные и дискуссионные. Наблюдаемые различия могут быть обусловлены генетической неоднородностью исследуемых популяций, вариативностью критериев оценки изучаемого признака, клиническим полиморфизмом заболеваний, этноспецифическими особенностями и эволюционно детерминированными характеристиками популяционной группы. Исследование полиморфизма генов цитокинов представляет собой актуальную задачу в контексте поиска генетических биомаркеров аллергических заболеваний у детей, поскольку позволяет уточнить генетическую предрасположенность к развитию патологии и оптимизировать стратегии превентивной диагностики [14, 15].

Цель исследования – характеристика полиморфизмов генов цитокинов для идентификации генетических детерминант повышенного риска аллергического заболевания органов дыхания у детей.

Материалы и методы исследования

Проведенное исследование является самостоятельным фрагментом научно-исследовательской работы и выполнено в лаборатории кафедры клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России.

В проспективном исследовании приняли участие 175 детей в возрасте 3–11 лет. Диагнозы аллергической бронхиальной астмы с аллергическим ринитом верифицированы у 75 детей, в группу контроля вошли 100 относительно здоровых детей первой группы здоровья. Состав сравниваемых групп по полу и возрасту был аналогичным. Верификация диагноза и клиническое сопровождение детей осуществлялись в городском аллерго-респираторном центре и центре здоровья, которые являются подразделениями КГБУЗ «Владивостокская поликлиника № 3» г. Владивостока. Верификация заболевания проводилась в соответствии с национальной программой «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» и международными согласительными документами «The European Pediatric Asthma Group Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy» (PRACTALL), «Global strategy for asthma management and prevention» (GINA) и «Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma» (ARIA) и клиническими рекомендациями. В рамках обследования всем пациентам детского возраста был проведен комплекс диагностических мероприятий, включающий

общеклиническое обследование, кожное аллергологическое тестирование и определение концентрации специфических IgE антител к неинфекционным аллергенам и общего IgE в сыворотке крови, а также цитологическое исследование мокроты и назального секрета. Результаты обследования позволили диагностировать у детей исследуемой группы аллерген-индуцированный эозинофильный фенотип с доминированием Т-2 воспаления и аллергическую форму заболевания, обусловленную сенсibilизацией к бытовым аллергенам.

Обоснованием включения ребенка в исследование являлись наличие диагностированной АБА с АР и письменного согласия родителей. В исследование не включались лица, имеющие в истории болезни серьезные соматические патологии, аллергические дерматозы, атопический дерматит, аутоиммунные или другие хронические воспалительные заболевания.

Направлением исследования являлось определение влияния полиморфных генов цитокинов Th1, Th2 профилей на степень риска развития болезни. В группах наблюдения изучали встречаемость полиморфизмов генов цитокинов с точками мутаций IFN γ (T-874A), IL4 (C-589T), IL6 (C-174G), IL10 (G-1082A), TNF α (G-308A) с последующим типированием ассоциации неблагоприятного аллеля с повышенным риском аллергической бронхиальной астмы с аллергическим ринитом.

Молекулярно-генетический анализ ДНК, выделенной из образцов венозной крови тест-системой Genomic DNA Purification Kit (Roche, Швейцария), проводили с последующим проведением полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) и аллель-специфичной ПЦР (АС-ПЦР), включая генотипирование с поиском мутаций в генах интерлейкина 4 rs2243250 (C-589T); интерлейкина 6 rs1800795 (C-174G); интерлейкина 10 rs1800896 (G-1082A); а также фактора некроза опухоли альфа rs1800629 (G-308A). Для определения полиморфного варианта T-874A гена IFN γ использовали метод ПЦР-РВ. Предварительно проводили амплификацию с применением комплектов реагентов «SNP экспресс» ЭФ (НПФ «Литех», Россия). Полученные ПЦР-продукты разделяли методом горизонтального гель-электрофореза в 2 % агарозном геле (НПФ «Литех», Россия) в электрофоретической камере. Визуализацию результатов электрофореза осуществляли с помощью системы VersaDoc MP 4000 Imaging System (Bio-Rad, США) и реактивов производства компании «ГеноТехнология» (Россия).

В исследовании цифровые данные были обработаны с помощью статистического пакета Statistica 13. При анализе применялся широкий спектр статистических методов, включая описательную, параметрическую и непараметрическую статистику, включая корреляционный анализ (Спирмена и многомерный), проверку нормальности распределения (Шapiro – Уилка) и сравнение групп по качественным признакам (Хи-квадрат, χ^2) с уровнем

значимости 95–99 %. Также оценивалось соответствие распределения генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди – Вайнберга.

Этическая экспертиза дизайна исследования, проведенная Междисциплинарным этическим комитетом ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, подтвердила его соответствие этическим нормам. В результате была утверждена процедура информирования родителей и получения их добровольного согласия на участие детей в исследовании, гарантирующая защиту прав участников. Исследование проводится в строгом соответствии с этическими стандартами, установленными Правилами клинической практики РФ (приказ Минздрава РФ № 200н от 01.04.2016) и Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенное исследование встречаемости генотипов IFN γ rs2430561 у детей с аллергической бронхиальной астмой и аллергическим ринитом зафиксировало носительство мутантной аллели А rs2430561 в 63,33 % случаев и повышение риска аллергического поражения органов дыхания / заболевания в 2,59 раза (табл. 1).

Таблица 1

Частота встречаемости различных вариантов генов IL4 и IFN γ у детей с АБА и АР
в сопоставлении с контрольной группой здоровых детей

Полиморф- ный ген цитокина	Группы, включенные в исследование				Хи- квадрат	ОШ (ДИ 95 %)	Вариант генотипа
	Исследуемая группа (дети с АБА и АР, n = 75)		Группа контроля (дети без патологии, n = 100)				
IFN γ rs2430561 (Т-874А)	8	(10,67 %)	32	(32,00 %)	χ^2^* = 18,66; при p < 0, 01	OR* = 2,59 (1,67– 4,00)	T/T
	39	(52,00 %)	56	(56,00 %)			T/A
	28	(37,33 %)	12	(12,00 %)			A/A
	Частота аллеля	55	(36,67 %)	120			(60,00 %)
95		(63,33 %)	80	(40,00 %)			A
IL4 rs2243250	12	(16,00 %)	75	(75,00 %)	χ^2^* = 56,97; при p < 0,001	OR* = 19,30 (11,23– 33,31)	C/C
	40	(53,33 %)	20	(20,00 %)			C/T
	23	(30,67 %)	5	(5,00 %)			T/T
Частота аллеля	64	(42,67 %)	170	(85,00 %)			C
	86	(57,33 %)	30	(15,00 %)			T

Примечание. * – коэффициент отношения шансов (OR) и доверительный интервал (CI 95 %).

Исследование показало, что у детей с аллергической бронхиальной астмой и аллергическим ринитом значительно повышена частота полиморфизма rs2243250 гена IL4, в частности гомозиготного генотипа ТТ. Носительство данного генотипа ассоциировано с увеличенным риском развития аллергической бронхиальной астмы в сочетании с аллергическим ринитом. В связи с этим определение генотипа IL4 rs2243250 может служить дополнительным генетическим маркером для оценки риска развития аллергических заболеваний дыхательной системы у детей (табл. 1).

Результаты исследования выявили наличие мутантных аллелей ТТ IL4 rs2243250 и АА IFN γ rs2430561 при АБА с АР, ассоциации генотипа ТА IFN γ rs2430561 и СТ IL4 rs2243250 и аллелей А и Т с повышенным риском развития АБА. При исследовании генотипов интерферона гамма и IL4 в нескольких литературных источниках отмечена аналогичная связь данных полиморфизмов генов цитокинов с повышенным риском развития аллергического заболевания органов дыхания [5–7].

Оценка прогностического значения генетических полиморфизмов для развития аллергического заболевания у ребенка при встречаемости аллелей полиморфного варианта IL6 rs1800795 при генотипе GG отметила повышение риска АБА в 2,71 раза. В группе детей с АБА в сочетании с распределением генотипов IL6 отличалось между группами детей с АР и здоровых детей. Генотип GG был более распространен у детей с АР. Частота гетерозиготного генотипа GC составила 58,67 % в группе детей с АР, что указывает на его значительную связь с заболеванием (высокий OR).

Таблица 2

Распределение частот генотипов IL6 и TNF- α между исследуемыми группами

Полиморф- ный ген цитокина	Группы, включенные в исследование				Хи- квадрат	ОШ (ДИ 95 %)	Вариант генотипа
	Дети с АБА и АР (n = 75)		Здоровые дети (n = 100)				
IL6 rs1800795	7	(9,33 %)	33	(33,00 %)	$\chi^2^* =$ 20,34; при p<0,001	OR* = 2,71 (1,73– 4,18)	C/C
	44	(58,67 %)	60	(60,00 %)			C/G
	24	(32,00 %)	7	(7,00 %)			G/G
Частота аллеля	58	(38, 67 %)	126	(63,00 %)			C
	92	(61,34 %)	74	(37,00 %)			G
TNF α rs1800629	15	(20,00 %)	40	(40,00 %)	$\chi^2^* =$ 9,55; при p = 0,05	OR* = 1,96 (1,27–3,01)	G/G
	35	(46,67 %)	40	(40,00 %)			G/A
	25	(33,33 %)	20	(20,00 %)			A/A

Частота	65	(43,33 %)	120	(60,00 %)			G
аллеля	85	(56,67 %)	80	(40,00 %)			A

Примечание. * – коэффициент отношения шансов (OR) и доверительный интервал (CI 95 %).

Не было выявлено существенной разницы в частоте гетерозиготного генотипа GC IL6 rs1800795 между детьми с аллергическими заболеваниями (58,67 %) и их здоровыми сверстниками (60,00 %).

Найдена связь между полиморфизмом rs1800629 гена TNF α и повышенным риском развития аллергической бронхиальной астмы (АБА) в сочетании с аллергическим ринитом. Дети с АБА и аллергическим ринитом значительно чаще имели генотип AA. Анализ показал, что частота аллеля А была выше у детей с АБА и аллергическим ринитом (56,67 %), а частота аллеля G – ниже (43,33 %) по сравнению со здоровыми детьми, у которых наблюдалась обратная картина (40,00 и 60,00 % соответственно).

Оценка генетических вариантов генов цитокинов показала, что полиморфизм G308A гена TNF α может быть использован для прогнозирования риска развития заболевания. Носительство мутантной аллели А этого полиморфизма увеличивает риск в 1,96 раза. Обнаружена статистически значимая связь между наличием данной аллели и развитием аллергической бронхиальной астмы и аллергического ринита. У детей с этими заболеваниями аллель встречается значительно чаще (56,67 %), чем у здоровых (40,00 %), что позволяет предположить ее роль в прогнозировании риска развития этих аллергических состояний.

Результаты исследования демонстрируют статистически значимую ассоциацию между функционально неблагоприятной аллелью А и повышенной предрасположенностью к заболеванию $\chi^2 = 9,55$ при $p = 0,05$ (OR = 1,96, CI 95 % (1,27–3,01)). В группе детей с АБА и АР гетерозиготный генотип AG фактора некроза опухолей альфа выявлен в 46,67 % случаев, в группе здоровых сверстников 40,00 % (табл. 2).

Анализ встречаемости полиморфизма rs1800896 гена интерлейкина-10 среди детей с АБА и АР отметил преобладание гетерозиготного генотипа GA IL10, а среди здоровых сверстников – гомозиготного генотипа GG (табл. 3). При носительстве гомозиготной аллели А данного полиморфизма в гене интерлейкина-10, достоверно увеличивается риск развития аллергической бронхиальной астмы (при $p < 0,001$).

Таблица 3

Распределение генотипов IL10 среди детей в каждой из исследуемых групп

Полиморф- ный ген цитокина	Группы, включенные в исследование		Хи- квадрат	ОШ (ДИ 95 %)	Вариант генотипа
	Дети с АБА и АР	Здоровые дети			

	(n = 75)		(n = 100)		χ^2 * = 32,14; при p < 0,001	OR = 3,34 (2,14–5,20))	
IL10 rs1800896	15	(20,00 %)	58	(58,00 %)			GG
	32	(42,67 %)	27	(27,00 %)			GA
	28	(37,33 %)	15	(15,00 %)			AA
Частота аллеля	62	(41,33 %)	143	(71,50 %)			G
	88	(58,67 %)	57	(28,50 %)			A

Примечание. * – Критерий χ^2 – Хи-квадрат.

Наши результаты согласуются с данными, полученными I.C. Vocsan и соавт. в 2020 г. Их исследование также было посвящено изучению связи между генетическими вариациями в генах цитокинов (IL6, IL10, TNF α) и риском развития аллергической бронхиальной астмы и ринита. Их результаты выявили, что аллель G полиморфизма rs1800795 гена IL6 часто встречается у людей с этими заболеваниями. Кроме того, генотип AA полиморфизма rs1800629 гена TNF α был связан только с бронхиальной астмой.

Заключение

Проведенные исследования с анализом структуры, встречаемости полиморфизмов генов цитокинов, расчетом критерия χ^2 и типирования генотипов детей с аллергической бронхиальной астмой и аллергическим ринитом и здоровых сверстников выявили достоверные различия изучаемых характеристик генотипов цитокинов разных профилей. Функционально значимые неблагоприятные полиморфные варианты генов цитокинов IFN γ rs2430561 (T-874A), IL4 rs2243250 (C-589T), IL6 rs1800795 (C-174G), TNF α rs1800629 (G-308A), IL10 rs1800896 (G-1082A) в генотипе у ребенка можно охарактеризовать как генетические детерминанты повышенного риска аллергической бронхиальной астмы в сочетании с аллергическим ринитом, что позволяет рекомендовать исследование данных аллелей AA IFN γ rs2430561, TT IL4 rs2243250, GG IL6 rs1800795, AA TNF α rs1800629 в качестве дополнительных биомаркеров риска аллергического поражения органов дыхания у детей.

Список литературы

1. Lee S.-Y., Nakano T., Shimojo N., Yamamoto-Hanada K., Fukuie T., Ohya Y., Tham E.H., Bever V.H., Shek L.P.-C., Lee B.W., Leung T.-F., Leung A.S.Y., Wong G.W.K., Huang J.-L., Yeh K.-W., Fikri B., Suratannon N., Chatchatee P., Peters R., Hong S.-J. Asian birth cohort studies on allergic diseases: The A2BC network initiative // *Pediatr Allergy Immunol*. 2024. Vol. 35: e14280. DOI: 10.1111/pai.14280.

2. Jutel M., Agache I., Zemelka-Wiacek M., Akdis M., Chivato T., Giacco S., Gajdanowicz P., Eguluz-Gracia I., Klimek L., Lauerma A., Ollert M., O'Mahony L., Schwarze J., Shamji M.H., Skypala I., Palomares O., Pfaar O., Torres M.J., Bernstein J.A., Cruz A.A., Durham S.R., Galli S.J., Gómez R.M., Guttman-Yassky E., Haahtela T., Holgate S.T., Izuhara K., Kabashima K., Larenas-Linnemann D.E., Mutius E., Nadeau K.C., Pawankar R., Platts-Mills T.A.E., Sicherer S.H., Park H.-S., Vieths S., Wong G., Zhang L., Bilò M.B., Akdis C.A. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper // *Allergy*. 2023. P. 1–24. DOI: 10.1111/all.15889.
3. Файзуллина Р.М., Викторов В.В., Гафурова Р.Р., Шангареева З.А., Данилко К.В., Санникова А.В. Генетика бронхиальной астмы: полиморфизм генов FCER1- и FCER2-рецепторов иммуноглобулина Е // *Медицинский вестник Башкортостана*. 2021. № 2 (92). С. 73–79.
4. Stern J., Pier J., Litonjua A.A. Asthma epidemiology and risk factors // *Semin Immunopathol*. 2020. Vol. 42 (1) P. 5–15. DOI: 10.1007/s00281-020-00785-1.
5. Dharmage S.C., Perret J.L., Custovic A. Epidemiology of asthma in children and adults // *Front Pediatr*. 2019. Vol. 7. P. 246. DOI: 10.3389/fped.2019.00246.
6. Stikker B.S., Hendriks R.W., Stadhouders R. Decoding the genetic and epigenetic basis of asthma // *Allergy*. 2023. Vol. 78. P. 940–956. DOI: 10.1111/all.15666.
7. Смольникова М.В., Каспаров Э.В., Малинчик М.А., Копылова К.В. Генетические маркеры бронхиальной астмы у детей: предрасположенность к вариантам течения заболевания // *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2023. Т. 27. № 4. С. 393–400. DOI: 10.18699/VJGB-23-47. EDN: WOJCSW.
8. Zhu Z., Lee P.H., Chaffin M.D., Chung W., Loh P.-R., Lu Q., Christiani D.C., Liang L. A genome-wide cross-trait analysis from UK biobank highlights the shared genetic architecture of asthma and allergic diseases // *Nat Genet*. 2018. Vol. 50 (6). P. 857–864. DOI: 10.1038/s41588-018-0121-0.
9. Bocsan I.C., Pop R.M., Pasca S., Boarescu I. Genetic polymorphisms of cytokines in asthma and allergic rhinitis // *World Allergy Organization Journal*. 2020. Vol. 13, Is. 8. P. 100195. DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100195.
10. 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. Vol. 24 (5). P. 324–330. DOI: 10.12659/MSM.892885.
11. Shamji M.H., Ollert M., Adcock I.M., Bennett O., Favaro A., Sarama R., Riggioni C., Annesi-Maesano I., Custovic A., Fontanella S., Traidl-Hoffmann C., Nadeau K., Cecchi L., Zemelka-Wiacek M., Akdis C.A., Jutel M., Agache I. EAACI guidelines on environmental science in allergic diseases

and asthma—leveraging artificial intelligence and machine learning to develop a causality model in exposomics // *Allergy*. 2023. Vol. 78. P. 1742–1757. DOI: 10.1111/all.15667.

12. Kousha A., Gorabi A.M., Forouzesh M., Hosseini M., Markov A., Imani D., Razi B., Mousavi M.J., Aslani S., Mikaeili H. Interleukin 4 gene polymorphism (-589C/T) and the risk of asthma: a meta-analysis and met-regression based on 55 studies // *BMC Immunol*. 2020. Vol. 21 (1). P. 55. DOI: 10.1186/s12865-020-00384-7.

13. Babusikova E., Jurecekova J., Jesenak M., Evinova A. Association of Gene Polymorphisms in Interleukin 6 in Infantile Bronchial Asthma // *Arch. Bronconeumol*. 2017. Vol. 53 (7). P. 381–386. DOI: 10.1016/j.arbres.2016.09.012.

14. Hernandez-Pacheco N., Pino-Yanes M., Flores C. Genomic Predictors of Asthma Phenotypes and Treatment Response // *Front Pediatr*. 2019. Vol. 7 (6). P. 1–19. DOI: 10.3389/fped.2019.00006.

15. El-Husseini Z.W., Gosens R., Dekker F., Koppelman G.H. The genetics of asthma and the promise of genomics-guided drug target discovery // *Lancet Respir Med*. 2020. Vol. 8 (10). P. 1045–1056. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30363-5.