

**В.О. ДИТЯТКОВСЬКИЙ**

## Генотип-асоційований прогноз розвитку моноорганних та поліорганних фенотипів atopічного маршу в дітей

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 4(132): 16-22. doi 10.15574/SP.2023.132.16

**For citation:** Dytiatkovskiy VO. (2023). Genotype-associated prognosis of mono-organ and poly-organ atopic marching phenotypes in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(132): 16-22. doi 10.15574/SP.2023.132.16.

**Мета** — вивчити вплив однонуклеотидних варіантів (SNV) генів тимічного стромального лимфопоетину (rs11466749 *TSLP*), орсомукоїд-1-подібного білка 3 (rs7216389 *ORMDL3*) та гена нуклеарних глюкокортикоїдних рецепторів людини 3 суброддини C 1 члена (rs 10052957 *h-GR/NR3C1*) на ризик розвитку фенотипів AM «АД», «АД+АР/АРК», «АД+АР/АРК+БА».

**Матеріали та методи.** До дослідження залучено 232 дитини (127 дітей — до основної, 105 дітей — до контрольної групи) віком від 3 до 18 років. Усім хворим проведено зішкріб слизової оболонки порожнини рота, матеріал якого генотиповано методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі на варіанти SNV rs11466749 *TSLP*, rs7216389 *ORMDL3* та rs 10052957 *h-GR/NR3C1*. Для статистичної обробки використано критерій  $\chi^2$  Пірсона, точний критерій Фішера, критерій Стюдента; достовірними прийнято результати при  $p < 0,05$  із тенденцією до достовірності — при  $p = 0,05 - 0,1$ .

**Результати.** Вплив вивчених SNV на ризик розвитку поліорганного фенотипу «АД+АР/АРК» відносно моноорганного «АД»: G/G rs11466749 *TSLP*:  $r_s = 0,173$ , ВШ=5,85 ( $p = 0,08$ ); C/T rs7216389 *ORMDL3*:  $r_s = 0,227$ , ВШ=0,36 ( $p < 0,05$ ), T/T rs7216389 *ORMDL3*:  $r_s = 0,227$ , ВШ=2,79 ( $p < 0,05$ ); A/G rs 10052957 *h-GR/NR3C1*:  $r_s = 0,215$ , ВШ=0,40 ( $p < 0,05$ ), G/G rs 10052957 *h-GR/NR3C1*:  $r_s = 0,263$ , ВШ=2,97 ( $p < 0,01$ ). Вплив вивчених SNV на ризики розвитку повного поліорганного фенотипу AM «АД+АР/АРК+БА» відносно моноорганного «АД»: A/A rs11466749 *TSLP*:  $r_s = 0,207$ , ВШ=2,71 ( $p = 0,09$ ), A/G rs11466749 *TSLP*:  $r_s = 0,310$ , ВШ=0,17 ( $p < 0,01$ ), G/G rs11466749 *TSLP*:  $r_s = 0,213$ , ВШ=7,43 ( $p = 0,09$ ).

**Висновки.** Різні варіанти SNV rs11466749 *TSLP*, rs7216389 *ORMDL3*, rs 10052957 *h-GR/NR3C1* мають як індукторний, так і протекторний вплив на розвиток моноорганних і поліорганних фенотипів AM у дітей. Ризик розвитку моноорганного фенотипу «АД» у поліорганний «АД+АР/АРК» прямо асоційований і достовірно зростає в носіїв генотипів T/T rs7216389 *ORMDL3* та G/G rs 10052957 *h-GR/NR3C1*, з тенденцією до достовірності — з G/G rs11466749 *TSLP*. Достовірно знижений цей ризик у носіїв генотипів C/T rs7216389 *ORMDL3* та A/G rs 10052957 *h-GR/NR3C1*. Ризик розвитку повного поліорганного фенотипу AM «АД+АР/АРК+БА» з моноорганного «АД» достовірно знижений у носіїв генотипу A/G rs11466749 *TSLP* та з тенденцією до достовірності підвищений при гомозиготних генотипах A/A та G/G rs11466749 *TSLP*.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** atopічний марш, діти, фенотипи, однонуклеотидні варіанти, rs11466749 *TSLP*, rs7216389 *ORMDL3*, rs 10052957 *h-GR/NR3C1*.

### Genotype-associated prognosis of mono-organ and poly-organ atopic marching phenotypes in children

**V.O. Dytiatkovskiy**

Dnipro State Medical University, Ukraine

**Purpose** — to research the influence of the single nucleotide variants (SNV) as of thymic stromal lymphopoietin genes (rs11466749 *TSLP*), or-somucoid-1-like protein 3 (rs7216389 *ORMDL3*) and human nuclear glucocorticoid receptor type 3 subfamily C member 1 gene (rs 10052957 *h-GR/NR3C1*) on the risk of developing AM phenotypes «AD», «AD+AR/ARC», «AD+AR/ARC+BA».

**Materials and methods.** 127 children in the main and 105 in the control group aged from 3 to 18 were recruited into the study. All patients underwent the oral cavity mucosa swab, the material of which was subjected genotyping by the means of real-time polymerase chain reaction for SNV variants rs11466749 *TSLP*, rs7216389 *ORMDL3* and rs 10052957 *h-GR/NR3C1*. For statistical processing the Pearson's  $\chi^2$  criteria, Fisher's exact test, Student's test was used; the results were considered significant at  $p < 0,05$ , trending to significance — at  $p = 0,05 - 0,1$ .

**Results.** The impact of the studied SNV on the risk of the poly-organ phenotype «AD+AR/ARC» development correlated to the mono-organ «AD»: G/G rs11466749 *TSLP*:  $r_s = 0,173$ , OR=5.85 ( $p = 0,08$ ); C/T rs7216389 *ORMDL3*:  $r_s = 0,227$ , OR=0.36 ( $p < 0,05$ ), T/T rs7216389 *ORMDL3*:  $r_s = 0,227$ , OR=2.79 ( $p < 0,05$ ); A/G rs 10052957 *h-GR/NR3C1*:  $r_s = 0,215$ , OR=0.40 ( $p < 0,05$ ), G/G rs 10052957 *h-GR/NR3C1*:  $r_s = 0,263$ , OR=2.97 ( $p < 0,01$ ). The impact of the studied SNV on the development of the full poly-organ AM phenotype «AD+AR/ARC+BA» correlated to the mono-organ «AD»: A/A rs11466749 *TSLP*:  $r_s = 0,207$ , OR=2.71 ( $p = 0,09$ ), A/G rs11466749 *TSLP*:  $r_s = 0,310$ , OR=0.17 ( $p < 0,01$ ), G/G rs11466749 *TSLP*:  $r_s = 0,213$ , OR=7.43 ( $p = 0,09$ ).

**Conclusions.** Different SNV variants of rs11466749 *TSLP*, rs7216389 *ORMDL3*, rs 10052957 *h-GR/NR3C1* have both inducing and protective impact on the development of mono-organ and poly-organ AM phenotypes in children. The risk of the mono-organ phenotype «AD» developing into the poly-organ «AD+AR/ARC» is directly associated and significantly increased in carriers of the genotypes T/T rs7216389 *ORMDL3* and G/G rs 10052957 *h-GR/NR3C1*, trending to significance — within G/G rs11466749 *TSLP*. The bespoke risk is significantly reduced in carriers of C/T rs7216389 *ORMDL3* and A/G rs 10052957 *h-GR/NR3C1* genotypes. The risk of developing a full poly-organ AM phenotype «AD+AR/ARC+BA» from mono-organ «AD» is significantly reduced in carriers of the A/G rs11466749 *TSLP* genotype, and is with trend to significance increased within homozygous A/A and G/G rs11466749 *TSLP* genotypes.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patients and children's parents was obtained for conducting the studies. No conflict of interests was declared by the author.

**Keywords:** atopic march, children, phenotypes, single nucleotide variants, rs11466749 *TSLP*, rs7216389 *ORMDL3*, rs 10052957 *h-GR/NR3C1*.

## Вступ

**А**топічний дерматит (АД) є хронічним рецидивним захворюванням дитячого віку, яке часто дає старт прогресії патологічного процесу з моноорганного фенотипу в поліорганні комбінації з алергічним ринітом/ринокон'юнктивітом (АР/АРК) та бронхіальною астмою (БА). Така прогресія в деяких джерелах отримала назву атопічного маршу (АМ). Підґрунтям тяжкості предикції та керування прогресією моноорганного фенотипу АД у поліорганні фенотипи АМ є їхній складний генетичний фон. Одне з нещодавніх визначень вказує, що АМ — це прогресія алергічних хвороб (АХ), які мають спільні генетичні та зовнішні фактори, обов'язкову ланку Т-хелперів 2-го типу, реалізуються механізмами 1 або 2-го типів реакцій гіперчутливості та гістологічно маніфестують продукцією специфічних імуноглобулінів Е (IgE), активацією гранулоцитів і тканинних базофілів, набряком і гіперпродукцією слизу [9]. Класичним початком АМ є АД у вигляді монофенотипу, за яким слідує IgE-опосередкована сенсibilізація до харчових алергенів та приєднання клінічних фенотипів АР/АРК і/або БА [8]. Зважаючи на спільне генетичне підґрунтя, в однієї і тієї ж людини можуть бути моноорганні та поліорганні фенотипи в різні періоди розвитку АМ [10]. Це — атопічна мультиморбідність, однією з причин якої є спільний генотип на тлі порушень епігенетичного характеру, цілісності шкірного бар'єру, мікробіому шкіри і кишечника [15]. Систематичний огляд баз даних «Embbase» та «Medline» свідчить, що АД часто передують розвитку харчової сенсibilізації та алергії, а також розвитку коморбідної БА у 20% хворих з АД помірного ступеня тяжкості та в 60% з АД тяжкого ступеня [18]. Водночас, незважаючи на значний вплив екзогенних факторів навколишнього середовища, від 60–75% етіології АХ становлять генотип-фактори [6,19]. В останнє десятиріччя доведено, що одонуклеотидні варіанти (single nucleotide variants — SNV, *англ.*) гена тимічного стромального лімфопоетину (*TSLP*) пов'язані з ризиком розвитку АД, БА та еозинофільного езофагіту (алергічно-запального захворювання стравоходу) [13]. *TSLP* — член сімейства чотириспиральних цитокінів і дистальний паралог інтерлейкіна 7. Його ціллю є дендритні клітини, які стимулюють Т-хелпери на трансформацію у 2-й тип та продукцію

інтерлейкінів 4, 5 та 13 [21]. Створено експериментальні моделі індукції АМ через стимуляцію алергічного запалення в шкірі шляхом інтра-дермального введення *TSLP* [7,21]. Проведено дослідження, які показують участь SNV *TSLP* у розвитку АД [1,11]. У власному дослідженні 2021 року встановлено SNV rs11466749 гена *TSLP*, генотипні варіанти якого відіграють різновекторні ролі в розвитку АХ у дітей: А/А достовірно підвищує, а А/Г достовірно знижує ризик розвитку загального атопічного фенотипу в дітей [5].

Іншим геном-кандидатом розвитку АМ є орсуомукоїд-1-подібний білок 3 (*ORMDL3*). Він розташований на довгому плечі хромосоми 17 (17q21), і його продукт негативно регулює синтез сфінголіпідів, металопротеаз і хемокінів на ендоплазматичному ретикулумі [3]. На мишачих моделях показано, що *ORMDL3* сприяє реплікації риновірусу в епітелії верхніх дихальних шляхів, запускаючи патогенез БА в дітей [12]. Знижений рівень синтезу сфінголіпідів визначений у дітей з генотипом ризику щодо розвитку БА в регіоні 17q21 [14]. У нещодавньому власному дослідженні показано достовірні асоціації і вплив на розвиток окремих АХ, що вони утворюють АМ, SNV rs 7216389 гена *ORMDL3* — доведено індуктивний вплив Т-алелі та протективний вплив С-алелі [4]. Проте на цей час існує дефіцит досліджень щодо ролі SNV гена *ORMDL3*, зокрема, rs 7216389, у розвитку фенотипів АХ та АМ у дітей.

Великим невисвітленим полем у генетиці АХ залишаються гени рецепторів до глюкокортикоїдів (ГКС) та їх SNV. У нещодавньому дослідженні польських колег встановлено вплив SNV гена 3-ї субродини ГКС-рецепторів, групи С, члена 1 (nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1 — *NR3C1*) на продукцію інтерлейкінів 5 та 15 при БА в дорослих пацієнтів [16]. Вивчено регулюючий вплив rs10052957, rs6195, rs41423247 та rs1800469 на рівні інтерлейкінів 5 та 15 при БА в дорослих, враховуючи відомі дані про збільшення цими поліморфізмами ризику розвитку БА, її тяжкості та відповідь на лікування препаратами ГКС (стероїдозалежність, стероїдрезистентність). У попередньому дослідженні тієї ж групи дослідників показано, що SNV rs10052957 гена *NR3C1* у генотипних варіантах А/А та Г/Г достовірно зменшують здатність ГКС знижувати продукцію ізоформ 1 та 2 фактора росту пухлин бета (TGF-β),

які викликають субепітеліальний та перібронхіальний фіброз при БА, що вони є одним із субстратів загострення БА [17]. При цьому в обох вищезазначених дослідженнях не висвітлено впливу SNV rs10052957 гена *NR3C1* на ризик розвитку моно-органних і поліорганних фенотипів АХ та АМ у дитячих когортах.

**Мета** дослідження — встановити асоціації і ризики щодо розвитку поліорганних фенотипів АМ «АД+АР/АРК» та «АД+АР/АРК+БА» відносно моноорганного «АД» у дітей залежно від носійства генотипів А/А, А/Г та Г/Г rs11466749 гена *TSLP*, С/С, С/Т та Т/Т rs 7216389 гена *ORMDL3* і А/А, А/Г та Г/Г rs10052957 гена *NR3C1*.

### Матеріали та методи дослідження

До дослідження залучено 132 дитини — 127 дітей основної групи та 105 дітей контрольної групи. Дітей основної групи поділено на 3 кластери згідно з фенотипами АМ, на які вони хворіли: «АД» — 53 дитини, «АД+АР/АРК» — 48 дітей, «АД+АР/АРК+БА» — 26 дітей. Набір дітей проведено на базі дитячих відділень Алергоцентру КНП «Міська лікарня швидкої медичної допомоги Дніпровської міської ради» м. Дніпро (Україна). Усі хворі мали встановлені діагнози АХ у вказаних фенотипах АМ. Діти контрольної групи не мали клінічних ознак і встановлених діагнозів АХ, натомість хворіли на функціональні або органічні захворювання шлунково-кишкового тракту (функціональну диспепсію, гострий та хронічний гастрит, гострий та хронічний дуоденіт, виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки, дисфункції біліарної системи). Набір хворих до контрольної групи здійснено на базі відділення дитячої гастроентерології КНП «Міська клінічна лікарня № 1 Дніпровської міської ради», м. Дніпро (Україна). Для забезпечення дотримання та захисту прав дітей-пацієнтів використано стандарти Загальної декларації з прав людини та біотетики, прийнятої на засіданні ЮНЕСКО у м. Париж (Франція) 19.10.2005, а також Гельсінської декларації з прав люди-

ни, прийнятої на 64-й Генеральній асамблеї Всесвітньої медичної асоціації у м. Форталеза (Бразилія) у жовтні 2013 року. Згідно з вищезазначеними стандартами, усі батьки, опікуни або інші законні представники пацієнтів підписали інформовані добровільні згоди на діагностичні обстеження та медичні втручання, що дало змогу отримати дозвіл на проведення цього дослідження від Комітету з питань біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету.

Для обробки отриманих результатів використано параметричні та непараметричні методи медичної статистики. Розподіл в основній та контрольній групах за віком і статтю відображено у відсотках, таким же чином наведено дані зустрічальності генотипів А/А, А/Г та Г/Г rs11466749 гена *TSLP*, С/Т, Т/Т та С/С rs 7216389 *ORMDL3* і А/А, А/Г та Г/Г rs10052957 гена *NR3C1* у кожній із фенотипних когорт основної та контрольної груп. Характер і ступінь генотип-фенотипних асоціацій визначено за допомогою коефіцієнта кореляції Бравайса–Пірсона (*rb*); рівні ризику розвитку різних фенотипів АМ вираховано за допомогою регресійного логістичного аналізу з обчисленням відношення шансів (ВШ) з 95% довірчим інтервалом (95% ДІ). Достовірність отриманих даних перевірено за допомогою критеріїв хі-квадрат Пірсона ( $\chi^2$ , для когорт більше п'яти пацієнтів) і точного критерію Фішера (ТКФ, для когорт менше 5 пацієнтів). Верифікацію отриманих статистичних результатів здійснено за допомогою критерію Стьюдента — достовірними прийнято дані при  $p < 0,05$  з тенденцією до достовірності при  $p = 0,05 - 0,1$ . Усі вищезазначені обчислення проведено на сертифікованому програмному забезпеченні «Statistica v.6.1» (№ AGAR909E415822FA, Statsoft Inc., США).

### Результати дослідження та їх обговорення

Результати розподілу за віком і статтю наведено в таблицях 1 та 2.

За даними таблиці 1 виявлено достовірну різницю у віці між моноорганним та почат-

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів за віком у когортах основної та в контрольній групах

Когорта пацієнтів	Середній вік, років (М; (95% ДІ))	Статистична достовірність, t
«АД»	6,9 (6,0; 7,8)	$p < 0,001$
«АД+АР/АРК»	9,5 (8,4; 10,5)	$p < 0,05$
«АД+АР/АРК+БА»	11,6 (10,1; 13,1)	$p > 0,05$
Контрольна група	11,4 (10,6; 12,2)	—

Таблиця 2

**Розподіл пацієнтів за статтю в когортах основної та в контрольній групах**

Стать	Основна група (n=127)			Контрольна група (n=105)
	«АД»	«АД+АР/АРК»	«АД+АР/АРК+БА»	
Хлопчики, %	55,2	60,5	73,1	60,0
Дівчатка, %	44,8	39,5	26,9	40,0
Статистична достовірність, t	p>0,05	p>0,05	p>0,05	–

Таблиця 3

**Структура генотипів rs11466749 гена TSLP та rs 7216389 гена ORMDL3 у когортах основної та контрольній групах (%)**

Генотип	Фенотип	Основна група (n=127)			Контрольна група (n=105)
		«АД»	«АД+АР/АРК»	«АД+АР/АРК+БА»	
A/A rs_11466749 TSLP		55,2****	55,8****	76,9*	50,5
A/G rs_11466749 TSLP		43,1****	34,8****	11,6**	45,7
G/G rs_11466749 TSLP		1,7****	9,3****	11,5****	3,8
C/C rs7216389 ORMDL3		20,7****	14,0***	15,4****	27,6
C/T rs7216389 ORMDL3		60,3****	46,5****	65,4****	57,1
T/T rs7216389 ORMDL3		19,0****	39,5*	19,2****	15,2

Примітки: за критерієм Стьюдента: \* — p<0,05; \*\* — p<0,01; \*\*\* — p=0,05-0,1; \*\*\*\* — p>0,05.

Таблиця 4

**Структура генотипів rs10052957 гена hr-NR3C1 у когортах основної групи (%)**

Генотип	Фенотип	«АД»	«АД+АР/АРК»	«АД+АР/АРК+БА»
A/A rs10052957 hr-NR3C1		12,1	7,0***	7,7***
A/G rs10052957 hr-NR3C1		51,7	30,2*	42,3***
G/G rs10052957 hr-NR3C1		36,2	62,8**	50,0***

Примітки: за критерієм Стьюдента: \* — p<0,05; \*\* — p<0,01 для фенотипу «АД+АР/АРК» відносно «АД»; \*\*\* — p>0,05 для всіх фенотипів.

Таблиця 5

**Асоціації між фенотипами atopічного маршу в дітей для SNV rs11466749 TSLP, rs 7216389 ORMDL3 і rs10052957 hr-NR3C1**

Фенотип atopічного маршу	Асоціації, rb	Статистична достовірність, t
«АД+АР/АРК» відносно «АД»:		
G/G rs_11466749 TSLP	0,173	p=0,05-0,1
T/T rs7216389 ORMDL3	0,227	p<0,05
A/G rs10052957 hr-NR3C1	0,215	p<0,05
G/G rs10052957 hr-NR3C1	0,263	p<0,05
«АД+АР/АРК+БА» відносно «АД»:		
A/A rs_11466749 TSLP	0,207	p=0,05-0,1
A/G rs_11466749 TSLP	0,310	p<0,05
G/G rs_11466749 TSLP	0,213	p=0,05-0,1

ковим поліорганним фенотипами АМ («АД» та «АД+АР/АРК») і контрольною групою; повний фенотип АМ «АД+АР/АРК+БА» не мав достовірних відмінностей у віці з контрольною групою. За даними таблиці 2 відмічено гомологічність у гендерному складі між усіма фенотипними когортами основної та контрольною груп.

У таблицях 3 і 4 наведено дані зустрічальності генотипних варіантів досліджуваних SNV rs11466749 гена TSLP, rs 7216389 гена ORMDL3 і rs10052957 гена hr-NR3C1.

За даними таблиці 3, достовірно від контрольної групи відрізнялися генотипи пацієнтів у таких фенотипних когортах: із поліорганним фенотипом «АД+АР/АРК» — С/С

rs7216389 ORMDL3 та Т/Т rs7216389 ORMDL3; з повним поліорганним фенотипом «АД+АР/АРК+БА» — А/А rs\_11466749 TSLP та А/Г rs\_11466749 TSLP.

За даними таблиці 4, достовірні відмінності за SNV rs10052957 hr-NR3C1 виявлено за гетерозиготним генотипом А/Г та гомозиготним генотипом А/А для поліорганного фенотипу «АД+АР/АРК» до моноорганного фенотипу «АД».

У таблиці 5 наведено спектр достовірних асоціацій між поліорганними фенотипами АМ та з моноорганним «АД» для досліджуваних генотипів.

За даними таблиці 5, відмічено достовірні прямі асоціації між носійством гомози-



**Ризики розвитку фенотипів atopічного маршу в дітей для SNV rs11466749 *TSLP*, rs 7216389 *ORMDL3* і rs10052957 *hr-NR3C1***

Фенотип atopічного маршу	ВШ (95% ДІ)	Статистична достовірність, t
«АД+АР/АРК» відносно «АД»:		
G/G rs_11466749 <i>TSLP</i>	5,85 (0,63–54,31)	p=0,05–0,1
T/T rs_7216389 <i>ORMDL3</i>	2,79 (1,14–6,85)	p<0,05
A/G rs_10052957 <i>hr-NR3C1</i>	0,4 (0,18–0,93)	p<0,05
G/G rs_10052957 <i>hr-NR3C1</i>	2,97 (0,18–0,93)	p<0,05
«АД+АР/АРК+БА» відносно «АД»:		
A/A rs_11466749 <i>TSLP</i>	2,71 (0,95–7,73)	p=0,05–0,1
A/G rs_11466749 <i>TSLP</i>	0,17 (0,05–0,64)	p<0,05
G/G rs_11466749 <i>TSLP</i>	7,43 (0,73–75,23)	p=0,05–0,1

готних генотипів T/T rs7216389 *ORMDL3*, G/G rs10052957 *hr-NR3C1* і гетерозиготно-го A/G rs10052957 *hr-NR3C1* та розвитком поліорганного фенотипу «АД+АР/АРК» відносно моноорганного «АД»; встановлено слабку пряму асоціацію з тенденцією до достовірності між носійством гомозиготного генотипу G/G rs\_11466749 *TSLP* та розвитком фенотипу «АД+АР/АРК» відносно «АД». Розвиток повного поліорганного фенотипу АМ «АД+АР/АРК+БА» відносно моноорганного «АД» асоційований з носійством генотипних варіантів SNV 11466749 *TSLP*: достовірно – з гомозиготним A/G та з тенденцією до достовірності – з гомозиготними A/A і G/G.

У таблиці 6 наведено дані ризиків розвитку поліорганних фенотипів «АД+АР/АРК» та «АД+АР/АРК+БА» відносно моноорганного «АД» за носійства досліджуваних SNV.

У таблиці 6 показано різні вектори ризику розвитку поліорганного фенотипу «АД+АР/АРК» відносно моноорганного «АД» для носійства генотипів із доведеними асоціаціями: достовірне збільшення до 2,71 раза та 2,97 раза для гомозиготних генотипів T/T rs\_7216389 *ORMDL3* та G/G rs\_10052957 *hr-NR3C1*, а також збільшення до 5,85 раза з тенденцією до достовірності для гомозиготного генотипу G/G rs\_11466749 *TSLP*; гетерозиготний генотип A/G rs\_10052957 *hr-NR3C1* достовірно знижує ризик розвитку фенотипу «АД+АР/АРК» відносно «АД» до 0,4 раза. На ризик розвитку повного поліорганного фенотипу «АД+АР/АРК+БА» відносно моноорганного «АД» мають вплив генотипи rs\_11466749 *TSLP*: гетерозиготний A/G достовірно знижує до 0,17 раза, а гомозиготні A/A та G/G з тенденцією до достовірності підвищують зазначений ризик до 2,71 та 7,43 раза, відповідно.

Дані, отримані у власному дослідженні, вказують на прямі асоціації та різновекторний

вплив SNV rs11466749 гена *TSLP*, rs 7216389 гена *ORMDL3* і rs10052957 гена *NR3C1* на прогресію АМ із моноорганного фенотипу «АД» до поліорганних «АД+АР/АРК» та «АД+АР/АРК+БА». Це співпадає з висновками S.F. Ziegler [21] про вплив одонуклеотидних поліморфізмів гена *TSLP* на прогресію АМ з АД до БА, а також розвиток еозинофільного езофагіту. В інших роботах із вивчення ролі та впливу rs11466749 гена *TSLP* вказано протилежний, знижувальний вплив SNV rs1898671 *TSLP* на тяжкість перебігу АД у дітей з мутаціями з втратою функції філагрину [2]. У власному дослідженні отримано дані з тенденцією до достовірності про прямі слабкі асоціації гомозиготних генотипів A/A та G/G rs\_11466749 гена *TSLP* з підвищенням ризику розвитку поліорганних atopічних фенотипів «АД+АР/АРК» та «АД+АР/АРК+БА». Така розбіжність вказує на необхідність повного генотипування SNV гена *TSLP* для визначення впливу цього білка на прогресію АМ у дітей.

Отримані власні дані частково співпадають із відомостями Y. Liu та співавт. [12] про визначальну роль SNV гена *ORMDL3* у розвитку БА в дітей. Важливий вплив на запалення при БА поліморфізмів гена *ORMDL3* підтверджує і дослідження Y. Zhang та співавт. [20]. При цьому обидва згадані дослідження фокусуються на асоціаціях SNV *ORMDL3* та моноорганному фенотипі БА, тоді як у власному дослідженні отримано результати про достовірне збільшення ризику розвитку поліорганного фенотипу «АД+АР/АРК» відносно моноорганного «АД» у 2,79 раза при носійстві гомозиготного генотипу T/T rs\_7216389 *ORMDL3*.

Обмаль даних стосовно впливу SNV 10052957 *hr-NR3C1* на розвиток фенотипів АМ у дітей обумовлює відсутність даних для прямого порівняння і обговорення. Так, M. Panek та співавт. у своєму дослідженні 2016 року

модуляції рівня експресії інтерлейкіна 5 та його мРНК при астматичному запаленні [16] отримали такі показники зустрічальності генотипних варіантів rs 10052957 *hr-NR3C1*: AA=0.0440 (4,4%), AG 0.5714 (57,14%), GG 0.3846 (38,46%). У власному дослідженні структура генотипів залежала від фенотипу АМ: при «АД» – А/А rs10052957=12,1%, А/Г=51,7%, Г/Г=36,2%; при «АД+АР/АРК» – А/А rs10052957=7,0%, А/Г=30,2%, Г/Г=62,8%; при «АД+АР/АРК+БА» – А/А rs10052957=7,7%, А/Г=42,3%, Г/Г=50,0%. При цьому у згаданому дослідженні не отримано даних про достовірні асоціації або вплив генотипних варіантів SNV rs 10052957 *hr-NR3C1* на патогенез запалення при БА, до того ж воно проведено на дорослих пацієнтах. Наукова новизна та цінність власного дослідження полягає у вперше отриманих достовірних асоціаціях та ризиках розвитку фенотипу «АД+АР/АРК» залежно від носійства генотипів даного SNV rs10052957 *hr-NR3C1* ( $p < 0,05$ ): для генотипу А/Г – це 0,215 та 0,4 (0,18–0,93), для генотипу Г/Г – це 0,263 та 2,97 (0,18–0,93).

### Висновки

SNV rs11466749 гена *TSLP*, rs 7216389 гена *ORMDL3* і rs10052957 гена *NR3C1* мають підтверджений вплив на розвиток поліорганних фенотипів АМ «АД+АР/АРК» та «АД+АР/АРК+БА» відносно моноорганного «АД». Достовірно найчастішим варіантами при фенотипах АМ у дітей є А/А та А/Г rs11466749 *TSLP*, С/Т та Т/Т rs7216389 *ORMDL3*, А/Г та Г/Г rs 10052957 *h-GR/NR3C1*. Гомозиготний генотип Г/Г rs\_11466749 *TSLP* з тен-

денцією до достовірності пов'язаний з прямою асоціацією слабкої сили та підвищує ризик розвитку поліорганного фенотипу «АР+АР/АРК» відносно моноорганного «АД» в 5,85 раза. Гомозиготний генотип Т/Т rs7216389 *ORMDL3* достовірно має пряму асоціацію слабкої сили та підвищує ризик розвитку поліорганного фенотипу «АР+АР/АРК» відносно моноорганного «АД» до 2,79 раза. Генотипи SNV rs10052957 *hr-NR3C1* достовірно мають прямі асоціації слабкої сили та вплив на розвиток поліорганного фенотипу «АР+АР/АРК» відносно моноорганного «АД»: гетерозиготний А/Г знижує до 0,4 раза, а гомозиготний Г/Г підвищує до 2,79 раза. На розвиток повного поліорганного фенотипу АМ «АД+АР/АРК+БА» мають вплив генотипні варіанти SNV rs11466749 гена *TSLP*: гомозиготні А/А та Г/Г з тенденцією до достовірності мають прямі асоціації слабкої сили та збільшують ризик розвитку до 2,71 та 7,43 раза, відповідно; гетерозиготний А/Г достовірно має пряму асоціацію слабкої сили та зменшує ризик розвитку до 0,17 раза.

**Фінансування.** Дане дослідження є фрагментом роботи кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету «Прогнозування розвитку дитячих захворювань, асоційованих з цивілізацією» відповідно до бюджетної програми (КПВК 2301020 – «Наукова та науково-технічна діяльність у галузі охорони здоров'я»), що фінансується з державного бюджету Міністерством охорони здоров'я України.

*Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Bin L, Leung DY. (2016, Oct 19). Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 12: 52. doi: 10.1186/s13223-016-0158-5.
- Chang J, Mitra N, Hoffstad O, Margolis DJ. (2017, Mar 1). Association of Filaggrin Loss of Function and Thymic Stromal Lymphopoietin Variation With Treatment Use in Pediatric Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol.* 153 (3): 275–281. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.4467. PMID: 27902816.
- Das S, Miller M, Broide DH. (2017). Chromosome 17q21 Genes *ORMDL3* and *GSDMB* in Asthma and Immune Diseases. *Adv Immunol.* 135: 1–52. doi: 10.1016/bs.ai.2017.06.001.
- Dyatiatkovsky VO, Abaturon OE, Naumenko NV, Pinayeva NL, Alifirenko OO. (2019). Associations of genotype variants of single nucleotide polymorphism of gene orosomucoid-1-like-protein 3 and atopic diseases at children. *MedPerspekt.* 24(3):67–73. <http://dx.doi.org/10.26641/2307-0404.2019.3.181882>.
- Dyatiatkovsky VO. (2021). Role of single nucleotide variants of thymic stromal lymphopoietin in the mono- and poly-organics lesions within atopic disorders in children. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 8 (120): 23–29. [Диятковський ВО. (2021). Роль одноклеотидних варіантів гена тимічного стромального лімфоетину у прогнозуванні моно- та поліорганного ураження в дітей, хворих на atopічні захворювання. *Сучасна педіатрія. Україна.* 8 (120): 23–29]. doi: 10.15574/SP.2021.120.23.
- Elmose C, Thomsen SF. (2015). Twin Studies of Atopic Dermatitis: Interpretations and Applications in the Filaggrin Era. *J Allergy (Cairo):* 902359. doi: 10.1155/2015/902359.
- Han H, Thelen TD, Comeau MR, Ziegler SF. (2014, Dec). Thymic stromal lymphopoietin-mediated epicutaneous inflammation promotes acute diarrhea and anaphylaxis. *J Clin Invest.* 124 (12): 5442–5452. doi: 10.1172/JCI77798.

8. Hill DA, Grundmeier RW, Ram G, Spergel JM. (2016, Aug 20). The epidemiologic characteristics of healthcare provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr.* 16: 133. doi: 10.1186/s12887-016-0673-z.
  9. Hill DA, Spergel JM. (2018, Feb). The atopic march: Critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 120 (2): 131–137. doi: 10.1016/j.anai.2017.10.037.
  10. Jimenez J, Paller AS. (2021, Sep). The atopic march and its prevention. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 127 (3): 289–290. doi: 10.1016/j.anai.2021.04.021.
  11. Liang Y, Chang C, Lu Q. (2016, Dec). The Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis–Filaggrin and Other Polymorphisms. *Clin Rev Allergy Immunol.* 51 (3): 315–328. doi: 10.1007/s12016-015-8508-5.
  12. Liu Y, Bochkov YA, Eickhoff JC, Hu T, Zumwalde NA, Tan JW et al. (2020, Jun). Orosomucoid-like 3 Supports Rhinovirus Replication in Human Epithelial Cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 62 (6): 783–792. doi: 10.1165/rcmb.2019-0237OC.
  13. Miyake Y, Hitsumoto S, Tanaka K, Arakawa M. (2015, Aug). Association Between TSLP Polymorphisms and Eczema in Japanese Women: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *Inflammation.* 38 (4): 1663–8. doi: 10.1007/s10753-015-0143-z.
  14. Ono JG, Kim BI, Zhao Y, Christos PJ, Tesfaigzi Y, Worgall TS, Worgall S. (2020). Decreased sphingolipid synthesis in children with 17q21 asthma-risk genotypes. *J Clin Invest.* 130: 921–926.
  15. Paller AS, Spergel JM, Mina–Osorio P, Irvine AD. (2019, Jan). The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol.* 143 (1): 46–55. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.006.
  16. Panek M, Jonakowski M, Ziolo J, Wieteska Ł et al. (2016, Jun). A novel approach to understanding the role of polymorphic forms of the NR3C1 and TGF-β1 genes in the modulation of the expression of IL-5 and IL-15 mRNA in asthmatic inflammation. *Mol Med Rep.* 13 (6): 4879–4887. doi: 10.3892/mmr.2016.5104.
  17. Panek M, Pietras T, Fabijan A, Ziolo J et al. (2015, Aug). The NR3C1 Glucocorticoid Receptor Gene Polymorphisms May Modulate the TGF-beta mRNA Expression in Asthma Patients. *Inflammation.* 38 (4): 1479–1492. doi: 10.1007/s10753-015-0123-3.
  18. Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, Baron S, du Toit G, Till S, Flohr C. (2016, Apr). Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 137 (4): 1071–1078. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.049.
  19. Ullemar V, Magnusson PK, Lundholm C, Zettergren A, Melén E, Lichtenstein P, Almquist C. (2016, Feb). Heritability and confirmation of genetic association studies for childhood asthma in twins. *Allergy.* 71 (2): 230–238. doi: 10.1111/all.12783.
  20. Zhang Y, Willis–Owen SAG, Spiegel S, Lloyd CM, Moffatt MF, Cookson WOCM. (2019, Feb 15). The ORMDL3 Asthma Gene Regulates ICAM1 and Has Multiple Effects on Cellular Inflammation. *Am J Respir Crit Care Med.* 199 (4): 478–488. doi: 10.1164/rccm.201803-0438OC.
  21. Ziegler SF. (2021, Sep). Thymic stromal lymphopoietin, skin barrier dysfunction, and the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 127 (3): 306–311. doi: 10.1016/j.anai.2021.06.004.
- 

**Відомості про авторів:**

**Дитяковський Володимир Олександрович** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0002-8508-5562>.  
Стаття надійшла до редакції 02.02.2023 р., прийнята до друку 16.05.2023 р.