

УДК 616-056.43-056.7-053.2:575.2

В.О. Дитятковський

Генотип-асоційовані клінічні маркери розвитку atopічного фенотипу в дітей

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 1(93): 45-50; doi 10.15574/PP.2023.93.45

For citation: Dytiatkovskiy VO. (2023). Genotype-associated clinical markers of atopic phenotype development in children. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(93): 45-50. doi: 10.15574/PP.2023.93.45.

Атопічний марш (АМ) виникає за лінійної прогресії атопічних хвороб (АХ) із фенотипу атопічного дерматиту (АД) до його комбінацій з іншими видами АХ: алергічним ринітом/ринокон'юнктивітом (АР/АРК) та бронхіальною астмою (БА). У патогенезі АХ важливу роль відіграє тимічний стромальний лімфопоетин (*TSLP*). Генотипи А/А, А/Г і Г/Г SNV rs11466749 гена *TSLP* упродовж останніх десятиліть показали контрарверсійні ролі у виникненні моно- та поліорганних фенотипів АМ у дітей.

Мета — визначити асоціації та ризики виникнення фенотипів АМ у дітей при різних генотипах SNV rs11466749 гена *TSLP*.

Матеріали та методи. До дослідження залучено 398 дітей віком від 3 до 18 років: 293 дитини — до основної; 105 — до контрольної групи. Пацієнти основної групи хворіли на АХ у шести різних фенотипічних варіантах АМ: «АД», «АР/АРК», «БА», «АД+АР/АРК», «БА+АР/АРК», «АД+АР/АРК+БА»; пацієнти контрольної групи хворіли на патологію шлунково-кишкового тракту. Пацієнтам усіх когорт проведено генотипування гена *TSLP* (rs11466749) методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі.

Для статистичної обробки отриманих результатів використано коефіцієнт контингенції Бравайса–Пірсона (r_b), критерій Пірсона (χ^2), точний критерій Фішера (ТКФ), відношення шансів (ВШ) з 95% довірчим інтервалом (95% ДІ). Статистично достовірними прийнято результати за $p \leq 0,05$.

Результати. Гомозиготний генотип А/А rs11466749 *TSLP* виявився достовірно найчастішим при фенотипах із моно- або олігоорганним ураженням «АР/АРК» та поліорганним ураженням «БА+АР/АРК» і «АД+АР/АРК+БА»: 66,2%, 65,3% і 76,9% відповідно ($p < 0,05$). Гетерозиготний генотип А/Г rs11466749 *TSLP* виявився другим за достовірністю і частотою: «АР/АРК» — 31,0% ($p < 0,05$); «БА+АР/АРК» — 31,9% ($p = 0,05 - 0,1$) і «АД+АР/АРК+БА» — 11,5% ($p < 0,05$). Генотип А/А rs11466749 *TSLP* достовірно асоціювався і підвищував ризики розвитку трьох зазначених фенотипів АМ: «АР/АРК» — $r_b = 0,156$, ВШ=1,92 (95% ДІ: 1,03-3,58, $p < 0,05$); «БА+АР/АРК» — $r_b = 0,147$, ВШ=1,84 (95% ДІ: 1,0-3,42, $p < 0,05$); «АД+АР/АРК+БА» — $r_b = 0,212$, ВШ=3,27 (95% ДІ: 1,22-8,80, $p < 0,05$). Генотип А/Г rs11466749 *TSLP* достовірно асоціювався і мав протекторний вплив щодо розвитку визначених фенотипів АМ: «АР/АРК» — $r_b = 0,148$, ВШ=0,53 (95% ДІ: 0,28-1,0, $p < 0,05$); «БА+АР/АРК» — $r_b = 0,138$, ВШ=0,55 (95% ДІ: 0,30-1,04, $p = 0,05 - 0,1$); «АД+АР/АРК+БА» — $r_b = 0,280$, ВШ=0,15 (95% ДІ: 0,04-0,55, $p < 0,05$).

Висновки. Гомозиготний генотип А/А SNV rs11466749 гена *TSLP* достовірно підвищує ризик розвитку фенотипів АМ «АР/АРК», «БА+АР/АРК» і «АД+АР/АРК+БА», а гетерозиготний генотип А/Г SNV rs11466749 гена *TSLP* має достовірний протекторний вплив стосовно їхнього розвитку в дітей.

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: діти, генотипи, тимічний стромальний лімфопоетин, атопічний марш, фенотипи.

Genotype-associated clinical markers of atopic phenotype development in children

V.O. Dytiatkovskiy

Dnipro State Medical University, Ukraine

Atopic march (AM) occurs as the linear progression of atopic disorders (AtD) from atopic dermatitis (AD) phenotype to its combinations with other AtD: allergic rhinitis/rhinoconjunctivitis (AR/ARC) and bronchial asthma (BA). Thymic stromal lymphopoietin (*TSLP*) plays an important role in AtD pathogenesis. Single nucleotide variant (SNV) rs11466749 of the *TSLP* gene during the last decades showed the controversial roles of A/A, A/G and G/G genotypes in occurrence of the mono- and polyorgan AM phenotypes in children.

Purpose — to determine the associations and risks of AM phenotypes with homozygous or heterozygous SNV rs11466749 genotypes of the *TSLP* gene in children.

Materials and methods. The study involved 398 children aged 3 to 18 years old: 293 children in the main group and 105 — in the control group. Patients of the main group suffered from AtD in 6 different AM phenotypes: «AD», «AR/ARC», «BA», «AD+AR/ARC», «BA+AR/ARC», «AD+AR/ARC+BA»; patients of the control group suffered from gastrointestinal pathology. Patients of all cohorts were genotyped for genotype variants A/A, A/G and G/G rs11466749 *TSLP* by the polymerase chain reaction in real time. Pearson's contingency coefficient (r_b), Pearson test (χ^2), Fisher's exact test, odds ratio (OR) with a 95% confidence interval (95% CI) were used for statistical processing of the obtained results. Results at $p \leq 0.05$ were considered statistically significant.

Results. The homozygous A/A rs11466749 *TSLP* genotype was significantly most frequent in phenotypes with mono- or oligoorgan affection «AR/ARC» and polyorgan affection «BA+AR/ARC» and «AD+AR/ARC+BA»: 66,2%, 65,3% and 76,9% respectively ($p < 0.05$). Heterozygous genotype A/G rs11466749 *TSLP* was the second most significant and frequent: «AR/ARC» — 31,0% ($p < 0.05$); «BA+AR/ARC» — 31,9% ($p = 0.05 - 0.1$) and «AD+AR/ARC+BA» — 11,5% ($p < 0.05$). Genotype A/A rs11466749 *TSLP* was significantly associated and increased the development risks of the 3 specified AM phenotypes: «AR/ARC» — $r_b = 0.156$, OR=1.92 (95% CI: 1.03-3.58, $p < 0.05$); «BA+AR/ARC» — $r_b = 0.147$, OR=1.84 (95% CI: 1.0-3.42, $p < 0.05$); «AD+AR/ARC+BA» — $r_b = 0.212$, OR=3.27 (95% CI: 1.22-8.80, $p < 0.05$). Genotype A/G rs11466749 *TSLP* was reliably associated and had a protective effect on the development of bespoke AM phenotypes: «AR/ARC» — $r_b = 0.148$, OR=0.53 (95% CI: 0.28-1.0, $p < 0.05$); «BA+AR/ARC» — $r_b = 0.138$, OR=0.55 (95% CI: 0.30-1.04, $p = 0.05 - 0.1$); «AD+AR/ARC+BA» — $r_b = 0.280$, OR=0.15 (95% CI: 0.04-0.55, $p < 0.05$).

Conclusions. The homozygous genotype A/A SNV rs11466749 of *TSLP* gene significantly increases the risk of developing AM phenotypes «AR/ARC», «BA+AR/ARC» and «AD+AR/ARC+BA», and the heterozygous genotype A/G SNV rs11466749 of *TSLP* gene possesses a significantly protective effect on their development in children.

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 patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the author.

Keywords: children, genotypes, thymic stromal lymphopoietin, atopic march, phenotypes.

Вступ

Атопічний марш (АМ) — це лінійна прогресія атопічних хвороб (АХ) з одного клінічного фенотипу до іншого з розширенням площі і видів уражених тканин. Атопічний марш у класичному варіанті починається з атопічного дерматиту (АД) та з лінійною прогресією долучає до себе алергічний риніт/ринокон'юнктивіт (АР/АРК) та бронхіальну астму (БА) [7]. За даними V. Ullemar та співавт. [17], у шведських близнюків віком 9–12 років встановлено високий ступінь спадковості у виникненні АХ: для БА вона дорівнює 82%, для інших АХ — від 60% до 80%. У дослідженні співвідношення етіологічних факторів розвитку АМ S.J. Khan та співавт. [10] показано, що генетичні фактори відіграють значну роль у виникненні АД в комбінації з АР або БА, які також не залежать від факторів навколишнього середовища в ранньому дитячому віці. Зважаючи на важливу роль у патогенезі АД дефектів епітеліального бар'єра, зумовлених мутаціями із втратою функції гена філагрину, за останні роки виявлено багато інших генетичних факторів прогресії алергічного запалення шкіри та його поширення на слизові оболонки верхніх і нижніх дихальних шляхів. Зокрема, це — ген тимічного стромального лімфопоетину (thymic stromal lymphopoietin — *TSLP*), варіації якого призводять до підвищення ризику розвитку АД, харчової алергії та БА [8]. Деякі новітні дослідження вказують на протективну роль *TSLP* відносно Т-хелпер-2-опосередкованої БА, що є контраверсійним фактом відносно більшості інших праць, у яких цей агент виступає як фактор ризику розвитку АХ загалом і окремих їхніх фенотипів зокрема. Це зумовлено його участю в запаленні слизової оболонки при БА [16]. Так, у разі пошкодження епітеліоцитів слизових оболонок бронхів виділяється *TSLP*, який стимулює дозрівання мієлоїдних дендритних клітин із продукцією ліганду ОХ40L за повторного контакту з алергенами, що стимулює трансформацію CD4⁺ клітин до Т-хелперів 2-го типу. Вони, своєю чергою, продукують інтерлейкіни 4, 9, 13, які в присутності головного комплексу гістосумісності класу II трансформують В-лімфоцити на режим продукції імуноглобулінів класу Е [11]. Окрім участі в основному каскаді алергічного запалення через антигенпрезентуючі дендритні клітини, *TSLP* може стимулювати його через мастоцити, базофіли, епітеліоцити, макрофаги і вроджені

лімфатичні клітини [9]. Х. Хан та співавт. показано стимуляцію розвитку АМ від АД до харчової алергії гастроінтестинальними проявами та анафілаксією на приєпікутанному введенні *TSLP* на мишачих моделях [5]. У дослідженнях останнього десятиліття встановлено роль різних однонуклеотидних варіантів (single nucleotide variants — SNV) гена *TSLP* у розвитку АД у дорослих пацієнтів [13]. В інших відмічено протективну роль гомозиготного генотипу SNV rs1898671 гена *TSLP* щодо ефективності лікування АД в дітей топічними інгібіторами кальциневрину на тлі підвищеної потреби в топічних кортикостероїдах при мутаціях із втратою функції гена філагрину [2]. У системному огляді ролі дефектів шкіри в алергічній сенсibilізації в ході трансформації АД в інші хвороби АМ вказано на геномні дослідження минулого десятиліття, які встановили зв'язки між SNV rs1837253 гена *TSLP* та схильністю до БА з дебютом у дитячому віці [20]. У роботах із застосування біологічних препаратів моноклональних антитіл виявлено потужний ефект від інгібування *TSLP* щодо загострень вірус-індукованої БА [18] — це підтверджує одну з центральних ролей, яку відіграє цей цитокін у патогенезі АХ в рамках розвитку АМ у дітей. Цікавим є дослідження, в якому вказано, що *TSLP*, індукований риносинцитіальною інфекцією, змінює хроматин дендритних клітин, що призводить до патологічної генної програми через збільшення експресії епігенетично активних ферментів, таких як лізин-специфічна диметилаза-1 [12].

SNV гена *TSLP* відіграють одну з основних ролей у патогенезі як АД, так і АХ інших локалізацій — АР/АРК і БА. Так, у власному дослідженні встановлено, що гетерозиготний генотипний варіант А/Г SNV rs11466749 гена *TSLP* достовірно підвищує ризик розвитку моноорганного фенотипу «БА» і поліорганного «БА+АР/АРК» відносно повного фенотипу АМ «АД+АР/АРК+БА» та відповідно знижує ризик розвитку зазначеного фенотипу відносно моноорганного «АД» і поліорганного «АД+АР/АРК» [3]. При цьому не визначено ролі окремих алелей А та Г у ризику виникнення фенотипів, які становлять АМ у дітей.

Мета дослідження — визначити асоціації та ризики виникнення фенотипів АМ у дітей при різних генотипах SNV rs11466749 гена *TSLP*.

Матеріали та методи дослідження

До дослідження залучено 398 дітей віком від 3 до 18 років: 293 дитини — до основної та 105 — до контрольної групи. Діти основної групи хворіли на АХ в різних фенотипах, залежно від яких були поділені на шість кластерів: «АД», «АР/АРК», «БА», «АД+АР/АРК», «БА+АР/АРК» та «АД+АР/АРК+БА». Діти контрольної групи були здорові щодо АХ, але мали органічну та функціональну патологію шлунково-кишкового тракту (функціональна диспепсія, хронічний гастрит, хронічний дуоденіт, виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки, функціональні розлади біліарної системи). Основну групу сформовано на базі дитячого стаціонарного відділення Алергоцентру КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги Дніпровської міської ради», а контрольну групу — на базі відділення дитячої гастроентерології КНП «Міська клінічна лікарня № 1 Дніпровської міської ради» (м. Дніпро, Україна). Усім пацієнтам проведено полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) у реальному часі з обмеженою довжиною фрагмента поліморфізму для визначення генотипного варіанта А/А, А/Г або Г/Г SNV rs11466749 гена *TSLP*. Матеріал для ПЛР отримано шляхом букального зішкрібу слизової оболонки порожнини рота з подальшим зберіганням отриманого матеріалу за температури -32°C і транспортуванням до спеціалізованої лабораторії з дотриманням температурного ланцюга. Дослідження виконано у відділі загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології імені О.О. Богомольця НАН України із застосуванням сертифікованих наборів для алейного дискримінаційного аналізу T C_31152869_10 (rs11466749) на приладі «7500 Fast Real Time PCR System».

Дизайн дослідження схвалено Локальним біоетичним комітетом (Дніпровський державний медичний університет) у Протоколі

№ 7 від 28.10.2020. Перед початком дослідження законні представники пацієнтів (батьки, близькі родичі тощо) підписали інформовану згоду на проведення діагностичних і лікувальних процедур згідно із Загальною декларацією з біоетики прав людини, прийнятою у м. Париж (Франція) 19.10.2005 на засіданні ЮНЕСКО, і також Гельсінською декларацією з прав людини, прийнятою в останній редакції на 64-й Генеральній асамблеї Всесвітньої медичної асоціації у м. Форталеза (Бразилія) у 2013 р.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснено за допомогою ліцензійної програми «Statistica v.6.1» (№ AGAR909E415822FA, Statsoft Inc., США). Отримані результати розподілу за віком, статтю і варіантами А/А, А/Г та Г/Г SNV rs11466749 гена *TSLP* представлено у вигляді абсолютних середніх арифметичних показників і відносних відсоткових (%) показників, валідованих за допомогою критеріїв Пірсона (χ^2) для когорт із понад 5 пацієнтами і точного критерію Фішера (ТКФ) для когорт до 5 пацієнтів. Асоціації вищезазначених генотипів до фенотипічних визначено за допомогою рангового коефіцієнта контингенції Бравайса–Пірсона (γ), рівень ризику розвитку різних фенотипів АМ виміряно методом логістичного регресійного аналізу з визначенням відношення шансів (ВШ) з 95% довірчим інтервалом (95% ДІ) — валідацію отриманих результатів здійснено за допомогою критеріїв χ^2 та ТКФ (див. вище). Достовірність отриманих результатів валідовано за допомогою р-критерію Стьюдента, за поріг достовірності прийнято значення $p \leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Статистичний аналіз не виявив достовірної різниці в гендерному та віковому складі пацієнтів між більшістю фенотипічних кластерів основної та контрольної груп (табл. 1), окрім фенотипів «БА» і «БА+АР/АРК».

Таблиця 1

Розподіл за статтю пацієнтів в основній та контрольній групах (%)

Фенотип	Стать	
	дівчатка	хлопчики
АД***	44,8	55,2
АР/АРК***	28,2	71,8
БА**	21,7	78,3
АД+АР/АРК***	39,5	60,5
БА+АР/АРК*	23,6	76,4
АД+АР/АРК+БА***	26,9	73,1
Відсутність АХ (контрольна група)	40,0	60,0

Примітки: * — $p < 0,05$; ** — $p = 0,05 - 0,1$; *** — $p > 0,05$ за критерієм χ^2 .

Таблиця 2

Розподіл за віком між пацієнтами основної та контрольної груп (%)

Фенотип	Вік, роки			
	0–3	4–6	7–11	12–18
АД*	12,1	41,4	34,5	12,1
АР/АРК*	2,8	29,6	46,5	21,1
БА*	0,0	26,1	52,2	21,7
АД+АР/АРК**	2,3	18,6	46,5	32,6
БА+АР/АРК**	1,4	6,9	38,9	52,8
АД+АР/АРК+БА**	7,7	0,0	38,5	53,8
Відсутність АХ (контрольна група)	1,9	13,3	30,5	54,3

Примітки: * — $p < 0,05$; ** — $p > 0,05$ за критерієм χ^2 .

Таблиця 3

Асоціації та ризики розвитку фенотипу «АР/АРК» при rs11466749 TSLP у дітей

Фенотип	Генотип		
	*A/A rs11466749 TSLP	*A/G rs11466749 TSLP	**G/G rs11466749 TSLP
АР/АРК; %	66,2	31,0	2,8
Відсутність АХ (контрольна група); %	50,5	45,7	3,8
АР/АРК; rb	0,156	0,148	0,027
АР/АРК; ВШ (95% ДІ)	1,92 (1,03–3,58)	0,53 (0,28–1,0)	0,73 (0,13–4,11)

Примітки: * — $p < 0,05$ за критерієм χ^2 ; ** — $p > 0,05$ за ТКФ.

Таблиця 4

Асоціації та ризики розвитку фенотипу «БА+АР/АРК» при rs11466749 TSLP у дітей

Фенотип	Генотип		
	*A/A rs11466749 TSLP	**A/G rs11466749 TSLP	***G/G rs11466749 TSLP
БА+АР/АРК; %	65,3	31,9	2,8
Відсутність АХ (контрольна група); %	50,5	45,7	3,8
БА+АР/АРК; rb	0,147	0,138	0,028
БА+АР/АРК; ВШ (95% ДІ)	1,84 (1,0–3,42)	0,55 (0,30–1,04)	0,72 (0,13–4,05)

Примітки: * — $p < 0,05$ за критерієм χ^2 ; ** — $p = 0,05-0,1$ за критерієм χ^2 ; *** — $p > 0,05$ за ТКФ.

Таблиця 5

Асоціації та ризики розвитку фенотипу «АД+АР/АРК+БА» при rs11466749 TSLP у дітей

Фенотип	Генотип		
	*A/A rs11466749 TSLP	**A/G rs11466749 TSLP	***G/G rs11466749 TSLP
АД+АР/АРК+БА; %	76,9	11,5	11,5
Відсутність АХ (контрольна група); %	50,5	45,7	3,8
АД+АР/АРК+БА; rb	0,212	0,280	0,137
АД+АР/АРК+БА; ВШ (95% ДІ)	3,27 (1,22–8,80)	0,15 (0,04–0,55)	3,29 (0,69–15,74)

Примітки: * — $p < 0,05$ за критерієм χ^2 ; ** — $p < 0,05$ за ТКФ; *** — $p > 0,05$ за ТКФ.

Аналіз розподілу за віком у когортах основної та контрольної груп дав достовірні відмінності між фенотипними кластерами основної групи з моноорганним ураженням, тоді як достовірних відмінностей у віці між кластерами з поліорганним ураженням та контрольною групою не виявлено (табл. 2).

Результати аналізу достовірних асоціацій та ризиків розвитку в окремих кластерах основної групи дослідження показали різновекторну роль алелей А і G у патогенезі вищезазначених фенотипів АМ у дітей.

У таблиці 3 наведено асоціації та ризик розвитку фенотипу з моноорганним ураженням

«АР/АРК» залежно від носійства варіантів rs11466749 TSLP.

У таблиці 4 наведено дані щодо асоціацій та ризиків розвитку фенотипу АМ з поліорганним ураженням «БА+АР/АРК» залежно від носійства генотипів rs11466749 TSLP.

У таблиці 5 наведено результати аналізу щодо ролі генотипних варіантів rs11466749 TSLP у розвитку повного фенотипу АМ з поліорганним ураженням «АД+АР/АРК+БА».

У прототипному дослідженні від 2021 р. показано роль варіантів генотипів А/А, А/Г і G/G SNV rs11466749 гена TSLP у розвитку фенотипів АМ з моно- або поліорганним ураженням відносно один одного [3]. Зокрема, встановлено

контраверсійні ролі, які відігравав гетерозиготний генотипний варіант A/G SNV rs11466749 *TSLP*: він достовірно знижував ризики розвитку повного фенотипу АМ «АД+АР/АРК+БА» відносно моноорганних «АД», «БА» та «БА+АР/АРК», відповідно підвищуючи ризик розвитку останніх. Проте не отримано достовірних даних щодо гомозиготного генотипу A/A SNV rs11466749 *TSLP* стосовно впливу на розвиток фенотипів АМ — як проміжних, так і повного «АД+АР/АРК+БА». У поточному дослідженні показано, що гомозиготний генотип A/A SNV rs11466749 *TSLP* є достовірно найчастішим і прямо асоційованим з фенотипами АМ з моноорганним або олігоорганним, або поліорганним ураженням — «АР/АРК», «БА+АР/АРК», «АД+АР/АРК+БА» — і достовірно підвищує ризик їхнього розвитку у 1,92 (1,03–3,58), 1,84 (1,0–3,42) і 3,27 (1,22–8,80) рази відповідно ($p < 0,05$).

Гетерозиготний генотип A/G SNV rs11466749 *TSLP* достовірно асоціювався зі зниженим ризиком розвитку вищезгаданих фенотипів «АР/АРК», «БА+АР/АРК», «АД+АР/АРК+БА» до 0,53 (0,28–1,0), 0,55 (0,30–1,04) і 0,15 (0,04–0,55) рази відповідно ($p < 0,05$). Це вказує на провідну роль А-алелі для rs11466749 *TSLP* у патогенезі АХ, які являють собою АМ у дітей. Схожі дані отримано в дослідженні Е. Бірбен та співавт. [1], в якому встановлено достовірний зв'язок між гомозиготним A/A-генотипом SNV rs11466749 *TSLP* і наявністю БА у дітей з атопією. У цьому ж дослідженні виявлено прямий достовірний зв'язок між гомозиготним G/G-генотипом SNV rs11466749 *TSLP* і фенотипом поліорганного ураження, який включає в себе як «АР/АРК», так і «БА». Саме цей показник суперечить результатам нашого дослідження, в якому такий генотипний варіант визначено як найрідший у всіх шести фенотипних кластерах і такий, що не має ні достовірних асоціацій, ні ризиків із розвитком фенотипів АМ у дітей.

Водночас вплив SNV *TSLP* виходить далеко за рамки rs11466749. М. Nagada та співавт. показано, що SNV rs3806933 призводять до збільшення поляризації імунної відповіді в бік алергічного запалення через збільшення продукції *TSLP* нормальними людськими епітеліоцитами слизової оболонки бронхіального дерева після її ураження вірусними інфекціями [6]. Центральну роль, яку відіграє *TSLP* в алергічному запаленні в шкірі при АД та бронхах при БА, визначено дослідженнями останнього десяти-

тирччя. Так, варіанти rs2289278 та rs1837253 *TSLP* підвищують ризик розвитку АХ [4]. І-Дж. Ванг та співавт. у 2016 р. встановлено прямий зв'язок між гомозиготним варіантом C/C SNV rs2289278 *TSLP* та розвитком АД на тлі алергічних сенсibiliзацій у дітей дошкільного віку; також встановлено підвищення ризику розвитку педіатричної БА за наявності С-алелі SNV rs2289278 *TSLP* [19]. Інше дослідження вказує на підвищену експресію *TSLP* клітинами назального епітелію у хворих на БА і протективний ефект Т-алелі SNV rs1837253 *TSLP* щодо розвитку БА в дорослих пацієнтів [14]. До того ж, патогенез і клінічна маніфестація АХ є наслідком кумулятивної взаємодії ризикових алелей SNV *TSLP*, експресії мРНК у слизових оболонках дихального тракту та рівня концентрації самого протеїну в плазмі крові — в одному з останніх досліджень вказано на необхідність враховувати всі рівні експресії цього агента для точного прогнозування ризику розвитку БА в дітей [15]. У наведеному власному дослідженні встановлено асоціації і запропоновано моделі прогнозування ризику розвитку як БА, так і інших АХ, що вони формують АМ у дітей на основі окремої варіації досліджуваного гена.

Вищезазначені факти свідчать про потребу в дослідженнях різних SNV *TSLP*, мРНК для синтезу панелі причинних варіацій цього гена, які достовірно асоційовані та підвищують ризик розвитку як окремих АХ, так і їхніх комбінованих фенотипів АМ у дітей.

Висновки

Гомозиготний варіант A/A SNV rs11466749 гена *TSLP* є детермінантним генотип-маркером для виникнення АХ у дітей при різних фенотипах, які формують АМ. Вищезгаданий генотип A/A SNV rs11466749 *TSLP* достовірно прямо асоційований та підвищує ризик розвитку фенотипів «АР/АРК», «БА+АР/АРК» і «АД+АР/АРК+БА».

Гетерозиготний генотип A/G SNV rs11466749 *TSLP* має протекторні властивості щодо розвитку АХ в дітей і достовірно знижує ризик розвитку фенотипів «АР/АРК», «БА+АР/АРК» і «АД+АР/АРК+БА».

Потрібні дослідження гомозиготного генотипу G/G SNV rs11466749 гена *TSLP* на більших когортах пацієнтів для визначення достовірних асоціацій та ризиків виникнення фенотипів АМ у дітей в Україні.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Birben E, Sahiner UM, Karaaslan C, Yavuz TS, Cosgun E, Kalayci O, Sackesen C. (2014). The genetic variants of thymic stromal lymphopoietin protein in children with asthma and allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol.* 163 (3): 185–192. doi: 10.1159/000358488.
- 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.
- Dyiatkovskiy VO. (2021). Role of single nucleotide variants of thymic stromal lymphopoietin in the mono- and polyorganic lesions within atopic disorders in children. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 8 (120): 23–29. [Дитятковський ВО. (2021). Роль одноступеневих варіантів гена тимічного стромально-го 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.
- Ebina-Shibuya R, Leonard WJ. (2023, Jan). Role of thymic stromal lymphopoietin in allergy and beyond. *Nat Rev Immunol.* 23 (1): 24–37. doi: 10.1038/s41577-022-00735-y.
- 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.
- Harada M, Hirota T, Jodo AI, Doi S, Kameda M, Fujita K et al. (2009, Mar). Functional analysis of the thymic stromal lymphopoietin variants in human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 40 (3): 368–374. doi: 10.1165/rcmb.2008-0041OC.
- Hill DA, Spergel JM. (2018). The atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 120 (2): 131–137. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2017.10.037>.
- Hirota T, Nakayama T, Sato S, Yanagida N, Matsui T, Sugiura S et al. (2017, Dec). Association study of childhood food allergy with genome-wide association studies-discovered loci of atopic dermatitis and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 140 (6): 1713–1716. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.034.
- Kabata H, Flamar AL, Mahlaköiv T, Moriyama S, Rodewald HR, Ziegler SF, Artis D. (2020, Jul). Targeted deletion of the TSLP receptor reveals cellular mechanisms that promote type 2 airway inflammation. *Mucosal Immunol.* 13 (4): 626–636. doi: 10.1038/s41385-020-0266-x.
- Khan SJ, Dharmage SC, Matheson MC, Gurrin LC. (2018, Jan). Is the atopic march related to confounding by genetics and early-life environment? A systematic review of sibship and twin data. *Allergy.* 73 (1): 17–28. doi: 10.1111/all.13228.
- Lin SC, Cheng FY, Liu JJ, Ye YL. (2018, Apr 18). Expression and Regulation of Thymic Stromal Lymphopoietin and Thymic Stromal Lymphopoietin Receptor Heterocomplex in the Innate-Adaptive Immunity of Pediatric Asthma. *Int J Mol Sci.* 19 (4): 1231. doi: 10.3390/ijms19041231.
- Malinczak CA et al. (2021). TSLP-driven chromatin remodeling and trained systemic immunity after neonatal respiratory viral infection. *J. Immunol.* 206: 1315–1328. doi: 10.4049/jimmunol.2001205.
- 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): 1663–1668. doi: 10.1007/s10753-015-0.
- Moorehead A, Hanna R, Heroux D, Neighbour H, Sandford A, Gauvreau GM et al. (2020, Apr). A thymic stromal lymphopoietin polymorphism may provide protection from asthma by altering gene expression. *Clin Exp Allergy.* 50 (4): 471–478. doi: 10.1111/cea.13568.
- Murrison LB, Ren X, Preusse K, He H, Kroner J, Chen X et al. (2022, Jan). TSLP disease-associated genetic variants combined with airway TSLP expression influence asthma risk. *J Allergy Clin Immunol.* 149 (1): 79–88. doi: 10.1016/j.jaci.2021.05.033.
- Ntontsi P, Photiades A, Zervas E, Xanthou G, Samitas K. (2021, Feb 27). Genetics and Epigenetics in Asthma. *Int J Mol Sci.* 22 (5): 2412. doi: 10.3390/ijms22052412.
- 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.
- Uller L, Persson C. (2018, Aug). Viral induced overproduction of epithelial TSLP: Role in exacerbations of asthma and COPD? *J Allergy Clin Immunol.* 142 (2): 712. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.051.
- Wang JJ, Wu LS, Lockett GA, Karmaus WJ. (2016, Feb). TSLP polymorphisms, allergen exposures, and the risk of atopic disorders in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 116 (2): 139–145.e1. Epub 2015 Dec 18. doi: 10.1016/j.anai.2015.11.016. PMID: 26712523.
- 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:

Дитятковський Володимир Олександрович — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та медичної генетики Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.

Scopus Author ID: 57223347519. <https://orcid.org/0000-0002-8508-5562>.

Стаття надійшла до редакції 20.12.2022 р.; прийнята до друку 13.03.2023 р.