

## ТЕЧЕНИЕ МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МУТАЦИЙ ГЕНОВ-МОДИФИКАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-4 И ИНТЕРЛЕЙКИНА-10

КЛИМЕНКО В.А., ДРОБОВА Н.Н.

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №6. – С. 77-84.

## CYSTIC FIBROSIS COURSE IN CHILDREN DEPENDING ON THE MUTATIONS OF INTERLEUKIN-4 AND INTERLEUKIN-10 INFLAMMATION MODIFIER GENES

KLYMENKO V.A., DROBOVA N.N.

Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine

Vestnik VGMU. 2018;17(6):77-84.

### Резюме.

Цель – усовершенствование оказания медицинской помощи больным муковисцидозом (МВ) путем уточнения прогноза заболевания на основании определения патогенетической роли полиморфизма генов-модификаторов воспаления интерлейкина (ИЛ) -4 и ИЛ-10.

Материал и методы. 42 ребенка с диагнозом МВ обследованы по стандартной методике согласно действующим национальным протоколам оказания медицинской помощи. Определение полиморфизмов генов ИЛ-4 С589Т и ИЛ-10 G1082А проведено с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени. ДНК выделено из клеток буккального эпителия.

Результаты. Основную группу составили 12 больных, у которых мутации генов интерлейкинов 4 и 10 присутствуют в гомо- или гетерозиготном состоянии, контрольную группу – 17 пациентов без мутаций генов. Для основной группы характерно: ранняя манифестация (преимущественно в периоде новорожденности) гастроинтестинальных симптомов, более тяжелая степень поражения дыхательной системы с ранней колонизацией *Staphylococcus aureus* (83,4%; 35,2%;  $p < 0,05$  – для основной и контрольной групп соответственно) и *Candida albicans* (66,7%; 29,4%;  $p < 0,05$ ), развитие пневмофиброза (91,6%; 41,2;  $p < 0,05$ ) и бронхоэктаз (75,0%; 5,8%;  $p < 0,05$ ), частое формирование цирроза печени (50%; 0%;  $p < 0,05$ ). Со стороны системного иммунитета для данного фенотипа МВ характерно повышение уровня общего IgE 389,55 (46,42; 662,53) МЕ/мл, снижение уровня теста с нитросиним тетразолием спонтанного, индекса активности нейтрофилов спонтанного.

Заключение. Охарактеризованы особенности течения МВ у детей в зависимости от наличия двух мутантных аллелей генов цитокинов ИЛ-4 (С589Т) и ИЛ-10 (G1082А).

*Ключевые слова:* дети, муковисцидоз, клинико-параклиническое обследование, полиморфизм, ген интерлейкина-4, ген интерлейкина-10.

### Abstract.

Objectives. To improve the provision of medical care for patients with cystic fibrosis (CF) by clarifying the pathogenetic role of the interleukin-4 (IL) and IL-10 inflammation modifier genes polymorphism in the course of the disease.

Material and methods. Forty-two children with CF were examined. The examination was carried out by means of the standard methods in the remission period. The determination of C589T polymorphism of the IL-4 gene and G1082A polymorphism of the IL-10 gene was carried out using polymerase chain reaction in real time. DNA was isolated from buccal epithelium cells.

Results. Clinical and paraclinical features were studied in the main group of children with IL-4 gene and IL-10 gene mutations (homozygous or heterozygous) and compared to those of patients without any mutations in these genes (control group). The early manifestation of gastrointestinal symptoms (in an infant period predominantly), more severe course

of CF (with early *Staphylococcus aureus* (83,4% vs 35,2%;  $p < 0,05$ ) and *Candida albicans* (66,7% vs 29,4%;  $p < 0,05$ ) colonization of the tracheobronchial tree, bronchiectasis (75,0% vs 5,8%;  $p < 0,05$ ) and lung fibrosis (91,6% vs 41,2%;  $p < 0,05$ ), severe liver lesions (50% vs 0%;  $p < 0,05$ ) were found. The immune status was characterized by the increase of the total serum IgE 389,55 (46,42; 662,53) IU/ml, the decrease in the level of spontaneous nitroblue tetrazolium test and spontaneous index of activated neutrophils test.

Conclusions. CF phenotype associated with C589T polymorphism of the IL-4 gene and G1082A polymorphism of the IL-10 gene has been characterized.

*Key words: children, cystic fibrosis, clinical and paraclinical examination, polymorphism, interleukin-4 gene, interleukin-10 gene.*

Муковисцидоз (МВ) является одним из наиболее распространенных фатальных наследственных аутосомно-рецессивных заболеваний среди представителей европеоидной расы, обусловленных мутацией гена трансмембранного регулятора МВ (англ. Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator – CFTR) [1].

После открытия гена CFTR в 1989 году большое количество клинических исследований было посвящено изучению фенотипов МВ в зависимости от различных мутаций гена. В настоящее время описано более 1900 мутаций CFTR, которые разделяются на 5 классов [2, 3]. Для многих мутаций не только описаны клинические особенности МВ, но и предложены современные терапевтические стратегии с учетом генетического дефекта. Так, например, для мутаций III класса (типа G551D) доказана эффективность препарата «Kalydeco», а при мутации F508del в гомозиготном состоянии рекомендовано применение «Orkambi» (Ivacaftor/lumacaftor) [4].

Дальнейшее наблюдение за больными продемонстрировало значительную изменчивость клинического течения МВ у пациентов с одинаковой мутацией гена CFTR, что стало началом нового этапа генетических исследований при МВ – поиск других причинных патогенетических факторов, среди которых выделяют «гены-модификаторы» [1, 5].

Например, De Vries L., 2014, наблюдал различные течения МВ и развитие таких патологических состояний, как мекониальный илеус, тяжесть панкреатической недостаточности, тяжесть поражения легких у пациентов с мутацией CFTR одного типа (delF508) в зависимости от полиморфизма генов фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкина-6 (ИЛ) и переносчика растворимых веществ семейства 26 член 9 (SLC26A9) [6].

В «Консенсусе по использованию и интерпретации мутаций гена МВ в клинической практике» отмечено, что с 1998 года опубликовано более 30 научных исследований о влиянии различных

«генов-модификаторов». Доказан эффект мутаций генов трансформирующего фактора роста.

Цель работы – изучить клинические и параклинические особенности детей с МВ в зависимости от полиморфизма генов ИЛ-4 и ИЛ-10.

### Материал и методы

Исследование проведено на базе пульмонологического отделения КУОЗ «Областная детская клиническая больница №1» в 2015-2017 гг. Обследование больных проводилось согласно приказам МОЗ Украины от 29.01.2013 №59 «Об утверждении унифицированных клинических протоколов оказания медицинской помощи детям с заболеваниями органов пищеварения», от 15.07.2016 № 723 «Об утверждении унифицированного клинического протокола первичной, вторичной (специализированной) и третичной (высокоспециализированной) медицинской помощи «Муковисцидоз». Под наблюдением находилось 42 ребенка с диагнозом МВ. Определение полиморфизма генов ИЛ-4 C589T и ИЛ-10 G1082A проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. ДНК выделяли из клеток буккального эпителия с помощью специального набора «ДНК-ЭКСПРЕСС» (фирма «Литех»).

Определение системного иммунитета (CD3, CD4, CD8, CD16, CD 22, CD25, IgA, IgM, IgG, циркулирующие иммунные комплексы, фагоцитоз, комплемент) проводилось традиционными методиками согласно приказу МОЗ Украины от 19.11.2002 №422 «О дальнейшем развитии клинической иммунологии в Украине». Общий иммуноглобулин E (IgE) в сыворотке крови определялся с помощью иммуноферментного анализа («сэндвич»-метод).

Контрольную группу составили 54 практически здоровых ребенка, рандомизированных по возрасту. Исследование проведено с соблюдением прав человека в соответствии с действующим в

Украине законодательством, соответствует международным этическим требованиям и не нарушает этических норм в науке и стандартов проведения биомедицинских исследований.

Результаты обработаны с помощью программы IBM SPSS Statistics методами непараметрической статистики, статистически достоверной считали разницу между показателями при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Под наблюдением находилось 42 ребенка с диагнозом МВ. Медиана (Me) и интерквартильные интервалы (Q1; Q3) возраста больных составили 9,0 (4,0; 13,0) лет. Среди больных преобладали мальчики (66,7%). Распределение больных в зависимости от наличия мутаций генов ИЛ-4 и ИЛ-10 представлены в таблице 1 и рисунке 1.

Установлено, что 17 (40,5%) пациентов не имеют мутации в данных генах воспаления, и 12 (28,5%) детей имеют мутации в гомо- или гетерозиготном состоянии обоих исследуемых генов. Чаще встречаются мутации гена ИЛ-10 (52,4%) по сравнению с ИЛ-4 (35,7%). В контрольной группе 34 (63%) ребенка не имеют мутаций генов, 19 (35,2%) – имеют мутацию одного из исследуемых генов – ИЛ-4 ( $n=8$ ) или ИЛ-10 ( $n=11$ ); 1 (1,8%) ребенок имеет мутации в обоих генах.

С целью определения влияния полиморфизма генов ИЛ-4 и ИЛ-10 на течение МВ выделены больные, у которых мутации в гомо- или гетерозиготном состоянии обоих генов (12 детей – основная группа), и больные, которые не имеют мутаций (17 пациентов – группа сравнения). Проведена статистическая оценка различий клинико-параclinical признаков МВ у больных данных групп.

В обеих группах преобладали мальчики (58,4% и 70,5%;  $p > 0,05$  в основной и сравнитель-

ной группах соответственно). Медиана и интерквартильные интервалы возраста больных в группах составили 8,0 (3,0; 13,0) лет и 9,0 (7,0; 14,0) лет ( $p > 0,05$ ) соответственно.

Манифестация МВ в обеих группах представлена, в основном, гастроинтестинальными признаками (75,0% и 70,5% соответственно,  $p > 0,05$ ), но у детей основной группы отмечена достоверно ( $p < 0,05$ ) более ранняя манифестация – в период новорожденности, тогда как в группе сравнения – в грудном возрасте. Вероятность различия также подтверждена расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r = -0,45$ ;  $p < 0,05$ ). Манифестация респираторных симптомов отмечена преимущественно в периодах грудного и раннего возраста без достоверной разницы между группами. Сроки манифестации гастроинтестинальных и респираторных симптомов представлены на рисунке 2.

Изучение клинических особенностей пациентов с наличием мутаций воспалительных генов выявило более тяжелое течение МВ у этих больных. Так, фиброзные изменения легких отмечены в 91,6% (в группе сравнения – 41,2%;  $p < 0,01$ ), бронхоэктазы – в 75,0% (в группе сравнения – 5,8%;  $p < 0,001$ ).

У детей старше 5 лет при наличии комплаенса была исследована функция внешнего дыхания (ФВД), что объективизировало выводы и подтвердило неблагоприятный прогноз по поражению легких у пациентов с мутациями исследуемых генов – результаты представлены в таблице 2.

В бактериологическом пейзаже мокроты и промывных вод бронхов у пациентов основной группы чаще определялись патогены: *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) – 83,4%; 35,2%;  $p < 0,05$ ; *Candida albicans* – 66,7%; 29,4%;  $p < 0,05$ ; *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) – 41,6%; 11,8%;  $p > 0,05$  – у больных основной группы и

Таблица 1 – Распределение больных муковисцидозом в зависимости от мутаций гена интерлейкина-4 C589T и гена интерлейкина-10 G1082A

Генотип	Основная группа, n=42		Контрольная группа, n=54	
	Абс.	%	Абс.	%
CC	27	64,3*	45	83,3
CT	11	26,2*	8	14,8
TT	4	9,5*	1	1,9
Всего	42	100	54	100
GG	20	47,6*	42	77,8
GA	16	38,2*	10	18,5
AA	6	14,2*	2	3,7
Всего	42	100	54	100

Примечание: \*  $p < 0,05$  – сравнение с контрольной группой.

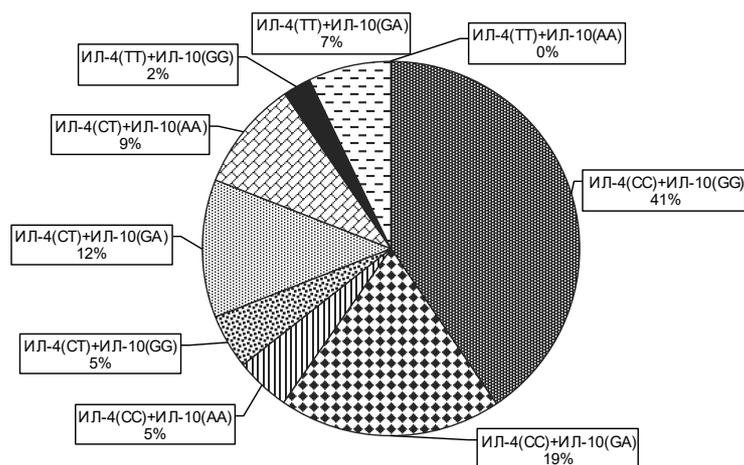


Рисунок 1 – Распределение мутаций генов интерлейкина-4 и интерлейкина-10 у детей, больных муковисцидозом.

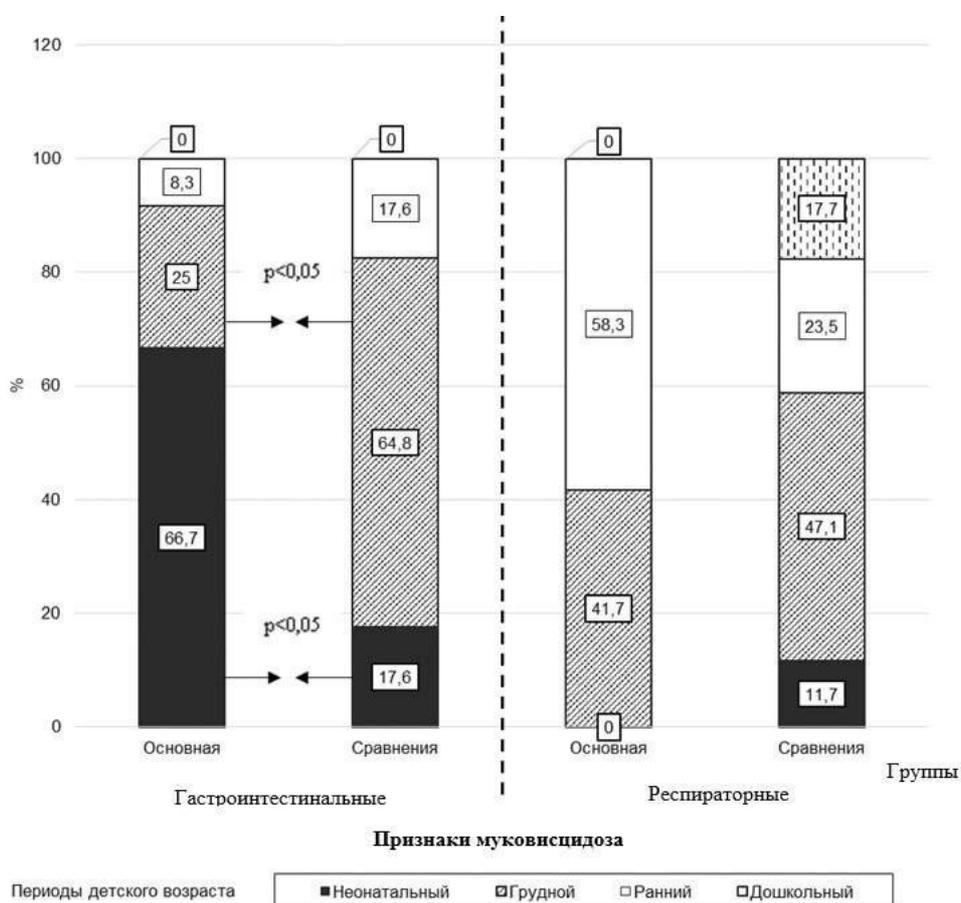


Рисунок 2 – Сроки манифестации гастроинтестинальных и респираторных симптомов у больных муковисцидозом в зависимости от наличия мутаций генов интерлейкина-4 и интерлейкина-10.

группы сравнения соответственно.

Степень поражения паренхимы печени больных в зависимости от наличия мутаций генов отражено на рисунке 3 – 50% детей основной группы имели цирротические изменения паренхимы печени ( $p < 0,01$ ).

Исследование показателей иммунного статуса в зависимости от наличия мутантных аллелей ИЛ-4 и ИЛ-10 показало достоверное повышение уровня общего IgE – 389,55 (46,42; 662,53) МЕ/мл против 43,63 (16,25; 70,4) МЕ/мл ( $p < 0,01$ ), снижение уровня теста с нитросиним тетразолием (НСТ)

Таблица 2 – Показатели функции внешнего дыхания в зависимости от наличия мутаций генов интерлейкина-4 и интерлейкина-10

Показатели ФВД	Основная группа, n=10	Группа сравнения, n=17	Корреляция в зависимости от наличия мутации, n=27
	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )		Коэффициент (r)
ЖЕЛ, %	67,0 (62,0;70,5)**	79,5 (69,75;82,25)	-0,635**
ФЖЕЛ, %	66,0 (59,0;70,5)**	79,0 (69,0;83,75)	-0,653**
ОФВ <sub>1</sub> , %	70,5 (68,0;75,5)*	82,0 (71,0;83,5)	-0,529*
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ, %	100,0 (86,0;106,5)	102,0 (90,0;114,0)	-0,229

Примечание: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01.

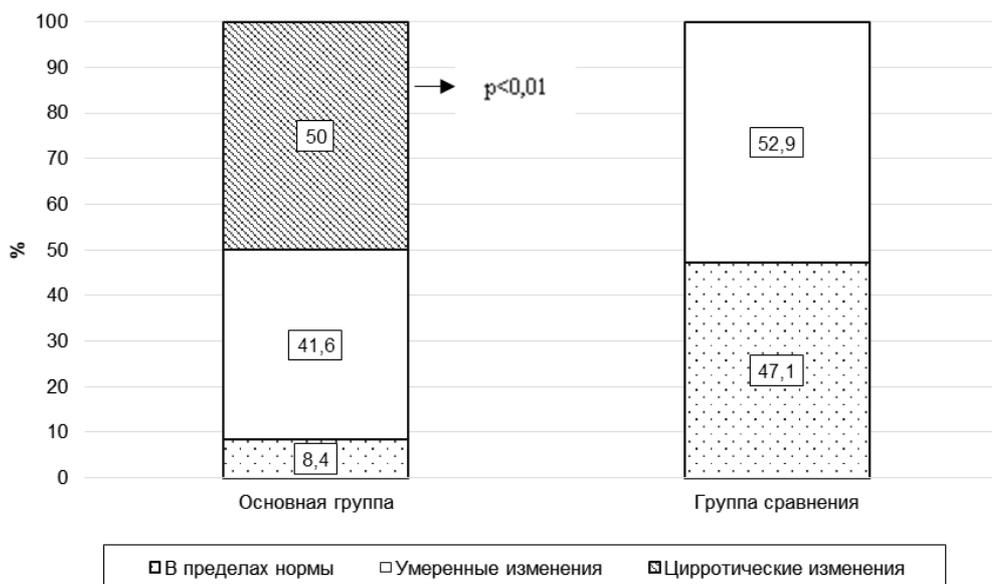


Рисунок 3 – Поражение паренхимы печени в зависимости от мутаций генов интерлейкина-4 и интерлейкина-10.

спонтанного, индекса активности нейтрофилов (ИАН) спонтанного. При сравнении с контрольной группой у пациентов с мутациями отмечается повышение CD3, CD25, ИАН стимулированного, снижение CD4, CD8 (табл. 3).

### Обсуждение

В последнее время ученые уделяют большое внимание изучению влияния мутаций генов ИЛ-4 и ИЛ-10, поскольку именно для них доказан модифицирующий эффект на течение многих заболеваний. Так, было доказано, что мутация гена IL-10 (C592A) ассоциирована с развитием нефротического синдрома при хроническом гломеруло-нефрите [13].

В научной работе Li Z.P. (2014) выявлена достоверная связь между полиморфизмом C589T гена ИЛ-4 и аллергическим ринитом, что указывает на влияние данной мутации на развитие атопии [14]. Костина Е. М. и соавторы (2013) также

указывают на связь полиморфизмов генов ИЛ-4 (C589T) и ИЛ-10 (G1082A) с тяжестью течения инфекционно-зависимой бронхиальной астмы и считают, что мутации обуславливают недостаточный ответ на проведение противовоспалительной терапии [10]. А в исследовании Wang Z.D. (2013), наоборот, отрицается связь между полиморфизмом C589T гена ИЛ-4 и атопической формой бронхиальной астмы [15].

Относительно информации о влиянии мутации генов ИЛ-4 и ИЛ-10 на ход МВ, она также достаточно противоречива. Так, Сергиенко А.Д. (2011) указывает на связь мутации 3'-UTR G/C гена ИЛ-4 с тяжестью течения бронхолегочного процесса при МВ, что подтверждается достоверным снижением показателей ФВД у этих пациентов, но не обнаружено достоверных связей мутации гена с частотой инфицирования респираторного тракта (*P. aeruginosa* и *S. aureus*) [16]. Loic Guillot (2014) также указывает на отсутствие влияния мутации G1082A гена IL-10 на колонизацию *P. aeruginosa*. А

Таблица 3 – Показатели иммунного статуса детей с муковисцидозом в зависимости от мутаций генов интерлейкина-4 и интерлейкина-10

Показатель	Основная группа, n=12	Группа сравнения, n=17	p <sub>1</sub>	Контрольная группа, n=30	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
Лейкоциты, x10 <sup>9</sup> /л	5,95 (4,95; 7,02)	6,0 (4,9; 7,7)	>0,05	6,35 (5,47;7,0)	>0,05	>0,05
Нейтрофилы, %	47,0 (41,2; 56,0)	44,0 (37,0; 61,0)	>0,05	51,0 (48,0;63,0)	>0,05	>0,05
Лимфоциты, %	50,0 (42,5; 58,7)	51,0 (39,5; 64,0)	>0,05	43,0 (36,5;47,0)	<0,05	<0,05
CD 3, %	67,0 (63,2; 70,0)	68,0 (64,0; 69,5)	>0,05	61,0 (58,7;69,0)	<0,05	<0,05
CD 4, %	40,0 (37,2; 41,0)	39,0 (38,0;40,5)	>0,05	44,0 (39,0;48,0)	0,010	>0,05
CD 8, %	27,5 (26,2; 29,0)	28,0 (27,0; 29,0)	>0,05	30,0 (29,0; 32,0)	<0,05	<0,05
CD 16, %	12,0 (8,2; 16,0)	14,0 (10,0; 18,0)	>0,05	14,0 (13,75;15,0)	>0,05	>0,05
CD 22, %	19,5 (18,0; 22,0)	18,0 (17,0; 21,0)	>0,05	18,0 (17,0; 20,0)	>0,05	>0,05
CD 25, %	21,0 (16,5;32,7)	22,0 (18,5; 37,0)	>0,05	17,0 (14,0;22,0)	<0,05	<0,05
Фагоцитоз с латексом, %	66,0 (55,0; 70,0)	61,0 (58,5; 68,5)	>0,05	60,0 (54,0; 65,0)	>0,05	>0,05
Фагоцитарное число	3,8 (3,57; 4,1)	3,9 (3,7; 4,1)	>0,05	3,5 (3,3;3,7)	>0,05	>0,05
Общий комплемент СН 50, %	64,0 (62,0; 67,7)	63,0 (60,5; 66,0)	>0,05	48,0 (45,5; 52,0)	>0,05	>0,05
Циркулирующие иммунные комплексы с 3,5% ПЕГ, ед.	7,8 (7,15; 9,7)	7,6 (5,5; 8,6)	>0,05	7,95 (6,8; 9,5)	>0,05	>0,05
НСТ спонтанный, %	21,0 (12,5; 43,5)	28,0 (18,0; 44,5)	<0,05	30,0 (22,0; 32,0)	>0,05	>0,05
ИАН спонтанный, ед.	0,43 (0,22; 0,77)	0,58 (0,33; 0,92)	<0,05	0,58 (0,46; 0,8)	>0,05	>0,05
НСТ стимулированный, %	67,5 (62,2; 72,0)	65,0 (52,0; 69,0)	>0,05	55,0 (49,7; 70,0)	>0,05	<0,05
ИАН стимулированный, ед.	1,43 (1,24; 1,48)	1,33 (1,08; 1,49)	>0,05	1,18 (0,87; 1,29)	<0,05	0<0,05
Лизосомальные катионные белки, ед.	1,15 (0,99; 1,25)	1,18 (1,0; 1,22)	>0,05	1,12 (0,93; 1,17)	>0,05	>0,05
Ig A г/л	1,33 (1,02; 1,66)	1,42 (0,95; 1,56)	>0,05	1,22 (0,83; 1,33)	>0,05	>0,05
Ig M, г/л	0,98 (0,85; 1,18)	0,89 (0,81; 1,22)	>0,05	0,97 (0,64;1,2)	>0,05	>0,05
Ig G, г/л	10,29 (9,8; 10,58)	10,36 (10,05;10,9)	>0,05	10,09 (8,53;10,9)	>0,05	>0,05

Примечание: различия между группами: p<sub>1</sub> – основной и сравнения; p<sub>2</sub> – основной и контрольной; p<sub>3</sub> – сравнения и контрольной.

исследование R. Tesse (2008), наоборот, доказывает сильную достоверную связь между мутацией гена ИЛ-10 и частотой инфицирования синегнойной палочкой [17]. Наше исследование также не выявило достоверных связей распространения данного патогена в группе с наличием мутантных аллелей генов цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10, но доказаны более ранние сроки инфицирования *S. aureus* и *C. albicans*.

Таким образом, во всем мире проводится ряд исследований по данной проблеме, многие результаты противоречивы. В наших предыдущих работах были проанализированы клинические и параклинические особенности МВ при мутациях одного гена (ИЛ-4 или ИЛ-10) [18]. Дальнейшее исследование влияния генов-модификаторов воспаления поможет расширить представления о различных фенотипах заболевания с последующей индивидуализацией наблюдения, терапии пациентов и улучшением прогноза МВ.

### Заключение

Охарактеризованы особенности течения МВ у детей в зависимости от наличия двух мутантных аллелей генов цитокинов ИЛ-4 (С589Т) и ИЛ-10 (G1082А). Для этого фенотипа МВ характерно: ранняя манифестация (преимущественно в периоде новорожденности) с гастроинтестинальными симптомами, более тяжелая степень поражения дыхательной системы с ранней колонизацией *S. aureus* (83,4%) и *C. albicans* (66,7%), развитие пневмофиброза (91,6%) и бронхоэктаз (75,0%), частое формирование цирроза печени (50%). Со стороны системного иммунитета для данного фенотипа МВ характерно повышение уровня общего IgE 389,55 (46,42;662,53) МЕ/мл, снижение НСТ спонтанного и ИАН спонтанного, что является патогенетической основой выявленных особенностей воспалительного процесса при МВ.

### Литература

1. Муковисцидоз / под ред. Н. И. Капранова, Н. Ю. Каширской. – М. : Медпрактика, 2014. – 672 с.
2. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA / J. R. Riordan [et al.] // Science. – 1989 Sep. – Vol. 245, N 4922. – P. 1066–1073.
3. Vallières, E. Cystic fibrosis gene mutations: evaluation and assessment of disease severity / E. Vallières, J. Elborn // Adv. Genom. Genet. – 2014. – Vol. 4. – P. 161–172.
4. Deeks, E. D. Lumacaftor/Ivacaftor: A Review in Cystic Fibrosis / E. D. Deeks // Drugs. – 2016 Aug. – Vol. 76, N 12. – P. 1191–1201.
5. Lung disease modifier genes in cystic fibrosis / L. Guillot [et al.] // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2014 Jul. – Vol. 52. – P. 83–93.
6. Cytokine gene polymorphisms and severity of CF lung disease / L. de Vries [et al.] // J. Cyst. Fibros. – 2014 Dec. – Vol. 13, N 6. – P. 699–705.
7. Histo-blood group gene polymorphisms as potential genetic modifiers of infection and cystic fibrosis lung disease severity / J. L. Taylor-Cousar [et al.] // PLoS One. – 2009. – Vol. 4, N 1. – P. e4270.
8. Пузырева, Л. В. Генетический полиморфизм цитокинов: прошлое и будущее / Л. В. Пузырева, А. Д. Сафонов // Инфекция и иммунитет. – 2016. – Т. 6, № 2. – С. 103–108.
9. Изучение полиморфизма генов цитокинов ИЛ4, ИЛ10, ИЛ17А и TNFA у больных с инфекционно зависимой бронхиальной астмой / Е. М. Костина [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2013. – № 1. – С. 53–58.
10. Ассоциация воспалительных генов с невротизмом, тревожностью и депрессией у мужчин с ишемической болезнью сердца / В. Е. Голимбет [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 3. – С. 74–79.
11. Cystic fibrosis lung environment and Pseudomonas aeruginosa infection / A. Y. Bhagirath [et al.] // BMC Pulm. Med. – 2016. – Vol. 16. – P. 174.
12. Kuz'mina, L. P. Role of Interleukin-4, Interleukin-10, and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Polymorphic Genes in the Pathogenesis of Occupational Allergic Dermatoses / L. P. Kuz'mina, N. I. Izmerova, M. M. Kolyaskina // Bull. Exp. Biol. Med. – 2015 Oct. – Vol. 159, N 6. – P. 779–781.
13. Клиническое значение полиморфных маркеров генов TNF, IL6 и IL10 при хроническом гломерулонефрите / Е. С. Камышова [и др.] // Терапевт. архив. – 2016. – № 6. – С. 45–50.
14. Association between promoter polymorphisms of interleukin-4 gene and allergic rhinitis risk: a meta-analysis / Z. P. Li [et al.] // J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci. – 2014 Jun. – Vol. 34, N 3. – P. 306–313.
15. Association between the interleukin-4, interleukin-13 polymorphisms and asthma: a meta-analysis / Z. D. Wang [et al.] // Mol. Biol. Rep. – 2013 Feb. – Vol. 40, N 2. – P. 1365–1376.
16. Сергиенко, Д. Ф. Влияние генетических полиморфизмов на течение муковисцидоза у детей / Д. Ф. Сергиенко // Астрахан. мед. журн. – 2010. – Т. 5, № 4. – С. 92–96.
17. Association of interleukin-10 gene haplotypes with Pseudomonas aeruginosa airway colonization in cystic fibrosis / R. Tesse [et al.] // J. Cyst. Fibros. – 2008 Jul. – Vol. 7, N 4. – P. 329–332.
18. Drobova, N. M. Features of cystic fibrosis course in children depending on interleukin-4 gene mutation / N. M. Drobova // Inter Collegas. – 2018. – Vol. 5, N 2. – P. 73–79.

Поступила 10.09.2018 г.

Принята в печать 29.11.2018 г.

## References

1. Kapranov NI, Kashirskiy NYu, red. Mucoviscidosis. Moscow, RF: Medpraktika, 2014. 672 p. (In Russ.)
2. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989 Sep;245(4922):1066-73.
3. Vallières E, Elborn J. Cystic fibrosis gene mutations: evaluation and assessment of disease severity. *Adv Genom Genet*. 2014;4:161-72. doi: 10.2147/AGG.S53768
4. Deeks ED. Lumacaftor/Ivacaftor: A Review in Cystic Fibrosis. *Drugs*. 2016 Aug;76(12):1191-201. doi: 10.1007/s40265-016-0611-2
5. Guillot L, Beucher J, Tabary O, Le Rouzic P, Clement A, Corvol H. Lung disease modifier genes in cystic fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2014 Jul;52:83-93. doi: 10.1016/j.biocel.2014.02.011
6. de Vries L, Griffiths A, Armstrong D, Robinson PJ. Cytokine gene polymorphisms and severity of CF lung disease. *J Cyst Fibros*. 2014 Dec;13(6):699-705. doi: 10.1016/j.jcf.2014.04.007
7. Taylor-Cousar JL, Zariwala MA, Burch LH, Pace RG, Drumm ML, Calloway H, et al. Histo-blood group gene polymorphisms as potential genetic modifiers of infection and cystic fibrosis lung disease severity. *PLoS One*. 2009;4(1):e4270. doi: 10.1371/journal.pone.0004270
8. Puzyreva LV, Safonov AD. Genetic polymorphism of cytokines: past and future. *Infektsiia Immunitet*. 2016;6(2):103-8. (In Russ.)
9. Kostina EM, Molotilov BA, Levashova OA, Osipova MV. Study of cytokine gene polymorphisms in IL4, IL10, IL17A and TNFA in patients with infectious - dependent bronchial asthma. *Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya*. 2013;(1):53-8. (In Russ.)
10. Golimbet VE, Volel' BA, Korovaytseva GI, Kasparov SV, Kondrat'yev NV, Kopylov FYu. Association of inflammatory genes with neuroticism, anxiety and depression in men with coronary heart disease. *Zhurn Nevrologii Psikhiiatrii im SS Korsakova*. 2017;117(3):74-9. (In Russ.)
11. Bhagirath AY, Li Y, Somayajula D, Dadashi M, Badr S, Duan K. Cystic fibrosis lung environment and *Pseudomonas aeruginosa* infection. *BMC Pulm Med*. 2016;16:174. doi: 10.1186/s12890-016-0339-5
12. Kuz'mina LP, Izmerova NI, Kolyaskina MM. Role of Interleukin-4, Interleukin-10, and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Polymorphic Genes in the Pathogenesis of Occupational Allergic Dermatoses. *Bull Exp Biol Med*. 2015 Oct;159(6):779-81. doi: 10.1007/s10517-015-3074-7
13. Kamyshova ES, Shvetsov MYu, Kutyrina IM, Burdennyi AM, Chzhen A, Nosikov VV, i dr. Clinical significance of polymorphic markers of TNF, IL 6 and IL 10 genes in chronic glomerulonephritis. *Terapevt Arkhiv*. 2016;(6):45-50. (In Russ.)
14. Li ZP, Yin LL, Wang H, Liu LS. Association between promoter polymorphisms of interleukin-4 gene and allergic rhinitis risk: a meta-analysis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2014 Jun;34(3):306-313. doi: 10.1007/s11596-014-1275-3
15. Wang ZD, Lian D, Shen JL, Sun R, Xu W, Xin Z, et al. Association between the interleukin-4, interleukin-13 polymorphisms and asthma: a meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2013 Feb;40(2):1365-76. doi: 10.1007/s11033-012-2180-0
16. Sergienko DF. Effect of genetic polymorphisms on the course of cystic fibrosis in children. *Astrakhan Med Zhurn*. 2010;5(4):92-6. (In Russ.)
17. Tesse R, Cardinale F, Santostasi T, Polizzi A, Mappa L, Manca A, et al. Association of interleukin-10 gene haplotypes with *Pseudomonas aeruginosa* airway colonization in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2008 Jul;7(4):329-32
18. Drobova NM. Features of cystic fibrosis course in children depending on interleukin-4 gene mutation. *Inter Collegas*. 2018;5(2):73-9.

Submitted 10.09.2018

Accepted 29.11.2018

### Сведения об авторах:

Клименко В.А. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики педиатрии №2, Харьковский национальный медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6762-9650>;

Дробова Н.Н. – аспирант кафедры пропедевтики педиатрии №2, Харьковский национальный медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7493-5701>.

### Information about authors:

*Klymenko V.A. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Pediatrics Propedeutics No. 2, Kharkov National Medical University;*

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6762-9650>;*

*Drobova N.N. – postgraduate of the Chair of Pediatrics Propedeutics No. 2, Kharkov National Medical University.*

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7493-5701>.*

**Адрес для корреспонденции:** Украина, 61022, г. Харьков, пр. Науки, 4, Харьковский национальный медицинский университет, кафедра пропедевтики педиатрии №2. E-mail: [dn88n5@gmail.com](mailto:dn88n5@gmail.com) – Дробова Надежда Николаевна.

**Correspondence address:** Ukraine, 61022, Kharkov, 4 Nauky ave., Kharkov National Medical University, Chair of Pediatrics Propedeutics No. 2. e-mail: [dn88n5@gmail.com](mailto:dn88n5@gmail.com) – Nadezhda N. Drobova.