

В.О. Дитятковський^{1*},
Н.В. Науменко^{1,}
О.О. Аліфіренко^{2,}
Н.Л. Пінаєва^{2,}
С.Т. Таран^{2,}
І.А. Філатова^{2,}
О.Є. Абатуров¹

ОДНОНУКЛЕОТИДНІ ВАРІАНТИ ГЕНІВ ФІЛАГРИНУ ТА ГЛЮКОКОРТИКОЇДНИХ РЕЦЕПТОРІВ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА РІЗНІ ФЕНОТИПИ АТОПІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Дніпровський державний медичний університет¹

вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна

Алергологічний центр КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» Дніпровської міської ради²

вул. Шмідта, 28, Дніпро, 49000, Україна

Dnipro State Medical University¹

V. Vernadskyi str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine

*e-mail: 419_04@dmu.edu.ua

Allergological Center of the Municipal Communal Enterprise "Clinical Hospital of Ambulance"
 of the Dnipro City Council²

Shmidta str., 28, Dnipro, 49000, Ukraine

e-mail: dneprallergy@gmail.com

Цитування: Медичні перспективи. 2022. Т. 27, № 1. С. 132-139

Cited: Medicni perspektivi. 2022;27(1):132-139

Ключові слова: atopічні захворювання, діти, однонуклеотидні варіанти, філаггрин, глюкокортикоїдні рецептори

Ключевые слова: atopические заболевания, дети, однонуклеотидные варианты, филлаггрин, глюкокортикоидные рецепторы

Key words: atopic diseases, children, single nucleotide variants, filaggrin, glucocorticoid receptors

Реферат. Однонуклеотидные варианты генов филлаггрин и глюкокортикоидных рецепторов у детей, больных различными фенотипами atopических заболеваний. Дитятковский В.А., Науменко Н.В., Алифиренко О.А., Пинаева Н.Л., Таран С.Т., Филатова И.А., Абатуров А.Е. В настоящее время существует актуальная потребность в генотип-ассоциированной персонализации диагностического процесса atopических заболеваний (АЗ) у детей: atopического дерматита (АД), сезонного аллергического ринита (конъюнктивита) (САР(К)), круглогодичного аллергического ринита (конъюнктивита) (КАР(К)) и бронхиальной астмы (БА) в различных фенотипных сочетаниях – монотопических и политопических. Цель исследования – выявление ассоциаций генотипных вариантов SNV rs_7927894 гена FLG, rs10052957 и rs41423247 гена NR3C1 у детей, больных АД, САР(К), ЦАР(К), БА в моно- и политопических фенотипах. В исследование было включено 293 ребенка, больных АЗ, которые были распределены на 6 фенотипических кластеров: монотопические фенотипы: № 1 – АД (58 больных); № 2 – САР(К)/ЦАР(К) (71 больной); № 3 – БА (23 больных); политопические фенотипы: № 4 – АД+САР(К)/ЦАР(К) (43 больных), № 5 – БА+САР(К)/ЦАР(К) (72 больных), № 6-АД+БА+САР(К)/ЦАР(К) (26 больных). Пациентам всех 6 кластеров был взят буккальный соскоб слизистой оболочки полости рта для генотипирования по вариантам С/С, С/Т, Т/Т SNV rs7927894 гена FLG; А/А, А/Г, Г/Г SNV rs10052957, С/С, С/Г, Г/Г SNV rs41423247 гена NR3C1. Гетерозиготный вариант С/Т SNV rs_7927894 гена FLG наиболее часто встречается, прямо ассоциирован и повышает риски развития политопических фенотипов АЗ: АД+САР(К)/ЦАР(К) в 2,47 раза (95%ДИ 1,14-5,38), $p < 0,05$ и АД+БА+САР(К)/ЦАР(К) в 3,13 раза (95%ДИ 1,24-7,95, $p < 0,05$) относительно монотопического фенотипа САР(К)/ЦАР(К). Гетерозиготный вариант А/Г SNV rs10052957 гена NR3C1 наиболее распространен при всех фенотипах АЗ, кроме монотопического БА и политопического АД+САР(К)/ЦАР(К), и достоверно до 0,40 раза (95%ДИ 0,18-0,93, $p < 0,05$) снижает риск развития последнего в отношении АД. Гомозиготный вариант Г/Г SNV rs10052957 гена NR3C1 наиболее частый при монотопическом фенотипе САР(К)/ЦАР(К) и политопических АД+САР(К)/ЦАР(К) и АД+БА+САР(К)/ЦАР(К) и достоверно повышает в 2,97 раза (95% ДИ 1,31-6,74, $p < 0,05$) и в 0,45 раза снижает (95% ДИ 0,21-0,97) риск развития АД+САР(К)/ЦАР(К) относительно АД. Гетерозиготный вариант А/Г rs10052957 гена NR3C1 достоверно снижает до 0,40 раза (95% ДИ 0,18-0,93) риск политопического фенотипа БА+САР(К)+ЦАР(К) относительно АД+САР(К)+ЦАР(К). Гетерозиготный вариант С/Г SNV 41423247 гена NR3C1 был наиболее частым и достоверно увеличивает в 2,03 раза (95%ДИ 1,01-4,10, $p < 0,05$) риск заболевания монотопическим фенотипом АД относительно САР(К)/ЦАР(К).

Abstract. Single nucleotide variants of filaggrin and glucocorticoid receptors genes in children suffering different phenotypes of atopical diseases. Dityatkovsky V.O., Naumenko N.V., Alifirenko O.O., Pinaeva N.L., Taran S.T., Filatova I.A., Abaturov O.Ye. Currently, there is an apparent need for genotype-associated personalization of the

diagnostic process for atopic diseases (AtD) in children: atopic dermatitis (AD), seasonal allergic rhinitis (conjunctivitis – (SAR(C)), perennial allergic rhinitis (conjunctivitis – (PAR(C)) and bronchial asthma (BA) in different phenotype combinations - monotopic and polytopic. The aim of the study was to identify associations of the genotype variants of SNV rs_7927894 of FLG gene, rs10052957 and rs41423247 of NR3C1 gene in children with AD, SAR(C), PAR(C) and/or BA in mono- and polytopic phenotypes. The study recruited 293 children with AD who were divided into 6 phenotypic clusters: monotopic phenotypes: No. 1 – AD (58 patients); No. 2 – SAR(C)/PAR(C) (71 patients); No. 3 – BA (23 patients); polytopic phenotypes: No. 4 – AD+ SAR(C)/PAR(C) (43 patients), No. 5 – BA+SAR(C)/PAR(C) (72 patients), No. 6-AD+BA+SAR(C)+PAR(C) (26 patients). In patients of all 6 clusters buccal swab of the oral mucosa was taken for genotyping the variants: C/C, C/T, T/T SNV rs7927894 of FLG gene; A/A, A/G, G/G SNV rs10052957 and C/C, C/G, G/G SNV rs41423247 of NR3C1 gene. Heterozygous variant C/T SNV rs_7927894 FLG is the most common, directly associated and significantly increases the risk of polytopic AtD phenotypes: AD+SAR(C)/PAR(C) by 2.47 (95% CI 1.14-5.38, $p < 0.05$) times and AD+BA+SAR(C)+PAR(C) – by 3.13 times (95% CI 1.24-7.95, $p < 0.05$) related to monotopic phenotype SAR(C)/PAR(C). The heterozygous variant A/G SNV rs10052957 of the NR3C1 gene is the most common in all AtD phenotypes, except for monotopic BA and polytopic AD+SAR(C)/PAR(C), and significantly, by 0.40 times (95% CI 0.18-0.93, $p < 0.05$) reduces the risk of the polytopic phenotype related to AD. Homozygous variant G/G SNV rs10052957 of the NR3C1 gene is most common in the monotopic phenotype SAR(C)/PAR(C) and polytopic AD+SAR(C)/PAR(C) as well as in AD+BA+SAR(C)/PAR(C) and significantly increases by 2.97 times (95% CI 1.31-6.74, $p < 0.05$) and decreases by 0.45 times (95% CI 0.21-0.97, $p < 0.05$) the risk of developing AD+SAR(C)/PAR(C) related to AD. Heterozygous variant A/G rs10052957 of the NR3C1 gene significantly reduces by 0.40 times (95% CI 0.18-0.93, $p < 0.05$) the risk of polytopic phenotype BA+SAR(C)+PAR(C) related to AD+SAR(C)/PAR(C). Heterozygous variant C/G SNV 41423247 of the NR3C1 gene was the most common and significantly increased by 2.03 times (95% CI 1.01-4.10, $p < 0.05$) the risk of monotopic AD phenotype related to SAR(C)/PAR(C).

Атопічні захворювання (АЗ) – це хронічні алергічні стани, в основі яких лежить генетично зумовлена схильність до гіперпродукції імуноглобулінів класу Е. Атопічні захворювання характеризуються поліморфізмом клінічних проявів у вигляді ураження шкіри (атопічний дерматит – АД), верхніх дихальних шляхів та/або очей (сезонний алергічний ринокон'юнктивіт – САРК, цілорічний алергічний риніт/ринокон'юнктивіт – ЦАРК) або нижніх дихальних шляхів (бронхіальна астма – БА) [4].

Розвиток атопічних захворювань асоційований з генетичними одонуклеотидними варіантами (single nucleotide variants – SNV) різних генів [11]. Зокрема, SNV rs7927894 гена філагрина (filaggrin – FLG), який розташований у хромосомному регіоні 11q13.5, відіграє ключову роль у розвитку атопічного дерматиту в дітей незалежно від алергічної сенсibiliзації [3]. Проте не продемонстровано вплив SNV rs7927894 гена FLG на розвиток інших атопічних захворювань у дітей. Практично не вивченим залишається клінічне значення в педіатричній практиці SNV гена глюкокортикоїдного рецептора (nuclear receptor subfamily 3 group C member 1 – NR3C1), функціональна активність якого зумовлює перебіг атопічних захворювань та індивідуальну чутливість до глюкокортикоїдної (ГК) терапії [6]. У науковій літературі представлені окремі роботи, в яких визначені клінічні асоціації SNV гена NR3C1. Так, SNV rs10052957 гена NR3C1 асоційований з низьким рівнем відповіді на лікування ГК препаратами й підвищеним рівнем ризику розвитку тяжких форм атопічних захворювань [8], а SNV rs41423247 гена NR3C1

асоційований з високим ризиком розвитку БА у дорослих [10]. Інші дослідження вказують на здатність SNV NR3C1 rs10052957 викликати знижену здатність препаратів ГК інгібувати експресію генів та синтез відповідно трансформуючого фактора росту-бета в ізоформі 1, що збільшує частоту та силу загострень БА через підвищення концентрації зазначеного медіатора запалення, посилюючи перибронхіальний та субепітеліальний фіброз [9]. У дослідженні популяції хань було вказано на більшу зустрічальність генотипів A/A та G/G SNV NR3C1 rs10052957 у дорослих, хворих на БА, але ці результати не виявилися статистично достовірними [5].

Метою нашого дослідження було визначення асоціацій та ризику розвитку різних фенотипів АЗ у дітей з генотипами SNV rs7927894 гена FLG та rs10052957, rs41423247 гена NR3C1.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

До дослідження було залучено 293 дитини, вік яких становив від 3 до 18 років (медіана (інтерквартильний розмах – IQR) – 9 (6-12) років). Перед початком дослідження батьками або законними представниками дітей-пацієнтів було підписано добровільні інформовані згоди на медичне діагностичне обстеження згідно з Гельсінською декларацією (редакція від 10.2013 р., м. Форталеза, Бразилія). Протокол цього дослідження схвалений комісією з питань біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету.

Діагноз АЗ був установлений клінічно й підтверджений додатковими методами дослідження в стаціонарному та консультативно-діагностичному дитячих відділеннях Алергоцентру КНП «Клінічна

лікарня швидкої медичної допомоги Дніпровської міської ради», м. Дніпро, Україна.

Пацієнти хворіли на АД, САРК, ЦАРК та/або БА в різних фенотипах – монотопічних з ураження одного топографічного регіону та політопічних з ураженням декількох топографічних регіонів. З огляду на це, нами був введений розподіл усіх пацієнтів на 6 кластерів для встановлення асоціацій та ризиків досліджуваних генотипів з фенотипами АЗ. Монотопічні фенотипи: кластер № 1 – ураження шкіри, АД (58 хворих); кластер № 2 – ураження верхніх дихальних шляхів та/або очей, САР(К)/ЦАР(К) (71 хворий); кластер № 3 – ураження нижніх дихальних шляхів, БА (23 хворих). Політопічні фенотипи: кластер № 4 – ураження шкіри й верхніх дихальних шляхів та/або очей: АД+ САР(К)/ЦАР(К) (43 хворих); кластер № 5 – ураження верхніх і нижніх дихальних шляхів та/або очей, БА+САР(К)/ЦАР(К) (72 хворих); кластер № 6 – ураження шкіри, верхніх і нижніх дихальних шляхів та/або очей, АД+САР(К)/ЦАР(К)+БА (26 хворих). Кластери порівнювалися один з одним за варіантами генотипів С/С, С/Т, Т/Т SNV rs7927894 гена *FLG*; А/А, А/Г, Г/Г SNV rs10052957, С/С, С/Г, Г/Г SNV rs41423247 гена *NR3C1*.

Усім пацієнтам, залученим у дослідження, був проведений букальний зішкріб, отриманий матеріал потім був доправлений на зберігання в холодильному обладнанні при температурі -32°C. Після закінчення забору матеріалу він був транспортований з дотриманням температурного ланцюга до лабораторії відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України. Для генотипування використаний метод полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі з рестриктивною довжиною фрагмента поліморфізму (ПЛР-РДФП; англ. – RFLP-PCR/qPCR). Для проведення цієї реакції були застосовані сертифіковані реактиви Applied Biosystems TaqMan SNP Genotyping Assays ® С_3243267_10, Custom TaqMan

® SNP Genotyping Assays 300 rxn (4331349) та TaqMan ®Pre-designed SNP Genotyping Assays, small scale/human (4351379) на спеціалізованому обладнанні Applied Biosystems 7500 Fast Real Time PCR System. Для генотипування проби від кожного пацієнта використовувалося 10-15 мкл екстракту з первинного зразка, які було екстраговано за допомогою реактиву Neoprep¹⁰⁰. SNV вважалися зробленими при частоті мінорного алеля >0,05 або >5%.

Дані зустріваності генотипних варіантів С/С, С/Т, Т/Т SNV rs7927894 гена *FLG*; А/А, А/Г, Г/Г SNV rs10052957 і С/С, С/Г, Г/Г SNV 41423247 гена *NR3C1* у кластерах 1-6 представлені у вигляді відносних (%) величин; описова статистика середніх величин включала медіану (Me) та інтерквартильний розмах (interquartile range – IQR). Для оцінки достовірності різниць між відносними показниками, отриманими для кластерів 1-6, був використаний критерій χ^2 Пірсона (χ^2), для середніх величин – критерій Манна-Уїтні (U) з поправкою на множинні порівняння. Для виявлення асоціацій (кореляцій) вищевказаних генотипів з різними кластерами досліджування був використаний ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена (r). Для визначення ризиків розвитку моно- та політопічних фенотипів АЗ був застосований логістичний регресійний аналіз з розрахунком показника відношення шансів (ВШ) з 95% довірчим інтервалом (95% ДІ). Ступенем статистичної достовірності був установлений критерій $p \leq 0,05$ [1].

Статистичні обчислення були проведені за допомогою ліцензованого програмного продукту Statistica v.6.1 (ліцензійний № AGAR909E415822FA, Statsoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За статевими ознаками було отримане загальне переважання хлопчиків як у всій виборці, так і в окремих кластерах зокрема (табл. 1). Найбільше пацієнти чоловічої статі переважали в кластерах 2, 3 та 5 ($p \leq 0,05$ порівняно з кластером 1).

Таблиця 1

Статевий розподіл пацієнтів між кластерами

Стать	Кластери, №						Повна група (n=293)
	монотопічні фенотипи			політопічні фенотипи			
	1 (n=58)	2 (n=71)	3 (n=23)	4 (n=43)	5 (n=72)	6 (n=26)	
Дівчатка	44,8	28,2 *	21,7 *	39,5	23,6 *	26,9	31,4
Хлопчики	55,2	71,8 *	78,3 *	60,5	76,4 *	73,1	68,6
Разом	100	100	100	100	100	100	100

Примітка. * – достовірна різниця ($p \leq 0,05$) порівняно з кластером 1 (за критерієм χ^2 Пірсона).

Аналіз вікового розподілу пацієнтів виявив такі достовірні відмінності між досліджуваними кластерами: фенотипний варіант монотопічного АД частіше зустрічається в дітей віком від 4 до 6 років, повний політопічний фенотип (АД+БА+САР(К)+ЦАР(К)) частіше зустрічається

в старшій віковій групі від 12 до 18 років, а монотопічне ураження верхніх дихальних шляхів та очей – САР(К)/ЦАР(К) – частіше зустрічається в дітей молодшого шкільного віку від 7 до 11 років (табл. 2).

Таблиця 2

Віковий розподіл між хворими у кластерах (%)

Вік, (роки)	Кластери, №						Повна група (n=293)
	1 (n=58)	2 (n=71)	3 (n=23)	4 (n=43)	5 (n=72)	6 (n=26)	
0-3	12,1	2,8	0,0	2,3	1,4	7,7	4,4
4-6	41,3	29,6	26,1	18,6	6,9	0,0	21,8
7-11	34,5	46,5	52,2	46,5	38,9	38,5	42,0
12-18	12,1	21,1	21,7	32,6	52,8	53,8	31,8
Me (IQR)	6 (4-10)	9 (6-11)	8 (6-11)	9 (7-12)	12 (9-15)	12 (10-14)	9 (6-12)
Різниця з кластером*	2,4,5,6	1,5,6	5	1,6	1,2,3	1,2,4	-

Примітка. * – достовірна різниця середніх значень ($p \leq 0,05$) між відповідними кластерами (за критерієм Манна-Уїтні).

При визначенні спектра генотипних варіантів SNV rs7927894 гена *FLG* було встановлено, що генотип С/С частіше зустрічався у хворих з фенотипом БА (3 кластер), а генотип С/Т у хворих з комбінацією АД з іншими АЗ (4 і 6 кластери) (табл. 3).

Подальший аналіз відмінностей за цим генотипом дозволив виявити кластери хворих, достовірно гомогенні за різними його варіантами відносно інших, та встановити їх асоціації та ризик (шанси) захворіти на окремі комбінації нозологій (табл. 4).

Таблиця 3

Розподіл генотипів SNV rs7927894 гена *FLG* у різних кластерах хворих на АЗ (%)

Кластери, №	Генотипи SNV rs7927894 гену <i>FLG</i>		
	С/С	С/Т	Т/Т
Повна група (n=293)	37,9	45,7	16,4
1 (n=58)	34,5	46,6	19,0
2 (n=71)	43,7	33,8	22,5
3 (n=23)	52,2	39,1	8,7
4 (n=43)	27,9	55,8	16,3
5 (n=72)	38,9	47,2	13,9
6 (n=26)	30,8	61,5	7,7

З таблиці 4 видно, що гетерозиготний генотип С/Т достовірно асоційований з політопічними фенотипами АЗ – у його носіїв ризик (шанси) захворювання на АД, сполучений з САР(К)/ЦАР(К), зростає у 2,47 рази (95% СІ 1,14-5,38), а на АД, сполучений з БА та САР(К)/ЦАР(К), – у 3,13 рази (95% ДІ 1,24-7,95) порівняно з монотопічним фенотипом САР(К)/ЦАР(К). Тобто за

наявності генотипу С/Т SNV rs_7927894 гена *FLG* суттєво зростає ризик комбінованого ураження шкіри й верхніх та/або нижніх дихальних шляхів. Гомозиготний генотип С/С більш асоційований з розвитком монотопічного фенотипу БА, ніж фенотипу АД+САР(К)/ЦАР(К) (ВШ=2,82, 95% ДІ 1,0-8,10, $p=0,05$).

Таблиця 4

**Асоціації та ризику розвитку фенотипів АЗ
з різними генотипами SNV rs7927894 гена *FLG***

Відношення кластерів, №	Генотип SNV rs7927894 гена <i>FLG</i>	Асоціація, r	Відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
4 до 2	C/T	0,216	2,47 (1,14-5,38)
6 до 2	C/T	0,250	3,13 (1,24-7,95)
3 до 4	C/C	0,240 *	2,82 (1,0-8,10) *

Примітка. * – $p=0,05$, в інших випадках $p<0,05$ (за критерієм χ^2 Пірсона).

Розподіл генотипів SNV rs10052957 гена *NR3C1* у хворих наведено в таблиці 5. Найбільш висока частота генотипу A/A спостерігалася у хворих на БА (17,4%), генотипу A/G – у хворих

на АД (51,7%), генотипу G/G SNV rs10052957 гена *NR3C1* – у хворих з політопічною патологією АД+САР(К)/ЦАР(К) (62,8%).

Таблиця 5

Розподіл генотипів SNV rs10052957 гена *NR3C1* у різних кластерах хворих на АЗ (%)

Кластери, №	Генотипи SNV rs10052957 гена <i>NR3C1</i>		
	A/A	A/G	G/G
Повна група (n=293)	9,9	43,0	47,1
1 (n=58)	12,1	51,7	36,2
2 (n=71)	7,0	42,3	50,7
3 (n=23)	17,4	39,1	43,5
4 (n=43)	7,0	30,2	62,8
5 (n=72)	11,1	45,8	43,1
6 (n=26)	7,7	42,3	50,0

У таблиці 6 наведені дані щодо достовірних відмінностей, асоціацій та ризику захворюваності на різні фенотипи АЗ для SNV rs10052957 гена *NR3C1*.

Дані таблиці 6 вказують на достовірні асоціації гетеро- та гомозиготних генотипів SNV rs10052957 гена *NR3C1* з політопічними фенотипами АЗ: A/G з АД+САР(К)/ЦАР(К) зі зменшенням ризику розвит-

ку захворювання до 0,40 раза (95% ДІ 0,18-0,93); G/G – з АД+САР(К)/ЦАР(К) зі збільшенням ризику до 2,97 раза (95% ДІ 1,31-6,74) відносно монотопічного варіанта АД. Водночас цей генотип зворотно асоційований з БА+САР(К)/ЦАР(К) ($r=-0,191$) зі зменшенням ризику до 0,45 раза (95% ДІ 0,21-0,97) порівняно з політопічним фенотипом АД+САР(К)/ЦАР(К).

Таблиця 6

Асоціації та ризику розвитку АЗ з різними генотипами SNV rs10052957 гена *NR3C1*

Відношення кластерів, №	Генотип SNV rs10052957 гена <i>NR3C1</i>	Асоціація, r	Відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
4 до 1	A/G	-0,215	0,40 (0,18-0,93)
4 до 1	G/G	0,263 *	2,97 (1,31-6,74) *
5 до 4	G/G	-0,191	0,45 (0,21-0,97)

Примітка. * – $p<0,01$, в інших випадках $p<0,05$ (за критерієм χ^2 Пірсона).

У таблицях 7 та 8 наведені дані щодо розподілу, асоціацій та ризику захворюваності на різні фенотипи АЗ у дітей за генотипними SNV rs414232477 гена *NR3C1*.

Дані таблиць 7 і 8 вказують на те, що гетерозиготний генотип C/G SNV rs414232477 гена *NR3C1* найбільш частий у кластері № 1 (56,9%) та прямо асоційований з розвитком монопоіч-

ного фенотипу АД ($r=0,174$, $p<0,05$), збільшуючи його ризик до 2,03 раза (95% ДІ 1,01-4,10) порівняно з фенотипом САР(К)/ЦАР(К). Тобто цей генотип достовірно знижує ризик (ВШ=0,49 (95% ДІ 0,24-0,99), $p<0,05$) розвитку ураження верхніх дихальних шляхів у вигляді САР(К)/ЦАР(К) порівняно з АД.

Таблиця 7

Розподіл генотипів SNV rs414232477 гена *NR3C1* у різних кластерах хворих на АЗ (%)

Кластери, №	Генотипи SNV rs41423247 гена <i>NR3C1</i>		
	C/C	C/G	G/G
Повна група (n=293)	8,2	47,1	44,7
1 (n=58)	6,9	56,9	36,2
2 (n=71)	11,3	39,4	49,3
3 (n=23)	8,7	43,5	47,8
4 (n=43)	7,0	48,8	44,2
5 (n=72)	5,6	47,2	47,2
6 (n=26)	11,5	46,2	42,3

Результати, отримані в нашому дослідженні, збігаються з даними дослідження Marenholz I. et al. [6], у якому автори визначили достовірні ризику розвитку атопічних фенотипів «астма та екзема» й «астма й сінна лихоманка» в носіїв Т-алельного варіанта SNV rs7927894 гена *FLG* серед дорослих і дітей в європейських когортах ALPSAC і GENUFAD. Авторами у власному дослідженні виявлено достовірні асоціації та

ризик розвитку політопічних фенотипів АД+САР(К)/ЦАР(К) та АД+БА+САРК/ЦАРК порівняно з монопоічним фенотипом САР(К)/ЦАР(К). Головна відмінність полягає в гетерозиготному генотипі C/T *FLG* rs_7927894, який виявив вищезазначені асоціації та ризику – у дослідженні Marenholz I. et al. досліджувався лише алель Т.

Таблиця 8

Асоціації та ризику розвитку АЗ з різними генотипами SNV rs414232477 гена *NR3C1*

Відношення кластерів, №	Генотип SNV rs414232477 гена <i>NR3C1</i>	Асоціація, r	Відношення шансів, ВШ (95%ДІ)
1 до 2	C/G	0,174 *	2,03 (1,01-4,10) *
2 до 1	C/G	-0,174 *	0,49 (0,24-0,99) *

Примітка. * – $p<0,05$ (за критерієм χ^2 Пірсона).

Уперше в Україні проведено дослідження клінічних асоціацій SNV rs10052957 та rs41423247 гена *NR3C1* у дітей. Нами продемонстровано розподіл генотипів даних SNV у хворих з АЗ та асоціації з ризиком виникнення різних клінічних фенотипів АЗ. Зокрема, було встановлено, що генотип A/G SNV rs10052957

гена *NR3C1* найчастіше зустрічається при будь-яких проявах АЗ, окрім БА та АД+САР(К)/ЦАР(К), а генотип G/G SNV rs10052957 гена *NR3C1* виявився другим за поширеністю серед дітей, хворих на АЗ. Установлено, що генотип G/G SNV rs10052957 гена *NR3C1* пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку політопічного

фенотипу АД+САР(К)/ЦАР(К) порівняно з монотопічним варіантом АД (відношення шансів становить 2,97). При цьому він достовірно знижує ризик розвитку іншого політопічного фенотипу БА+САР(К)/ЦАР(К) (відношення шансів становить 0,45 разів) відносно фенотипу АД+САР(К),ЦАР(К). Panek M. et al. [8] у своєму дослідженні отримали достовірну асоціацію гомозиготних дорослих носіїв генотипу А/А SNV rs10052957 гена *NR3C1* з розвитком БА нетяжкого ступеня з доброю здатністю до контролю – розбіжність результатів пояснюється різницею дизайну, у першу чергу дитячими когортами та різними фенотипами АЗ у власному дослідженні.

Порівняння результатів асоціацій SNV rs41423247 гена *NR3C1* показали, що його генотип С/С характерний для всіх фенотипів АЗ, крім захворювань з монотопічним ураженням верхніх або нижніх дихальних шляхів, та пов'язаний з підвищеним ризиком (2,03) розвитку АД. Ці результати не збігаються з дослідженням Al-Shami et al. [2], в якому була встановлена асоціація між генотипом С/С у дітей кавказької популяції близькосхідного регіону й ризиком розвитку БА. У нашому дослідженні цей генотип SNV rs41423247 гена *NR3C1* був найрідкіснішим, зокрема у хворих на монотопічний фенотип БА (8,7%).

Персоніфікація діагностичного та лікувального процесу в дітей, хворих на АЗ, з урахуванням генотипів SNV ключових генів, що беруть участь у розвитку вищезгаданих станів, дозволить підвищити ефективність терапевтичних заходів, що дозволяють контролювати патологічний процес, та покращить прогноз одужання та якості життя в дітей.

ВИСНОВКИ

1. Генотипи С/Т SNV rs7927894 гена *FLG*, G/G та А/С rs10052957 і С/С rs41423247 гена *NR3C1* достовірно асоційовані з ризиком розвитку різних фенотипів АЗ.

2. Носії гетерозиготного генотипу С/Т SNV rs7927894 гена *FLG* мають у 2,47 та 3,13 рази

достовірно підвищений ризик розвитку політопічних фенотипів АД+САР(К)+ЦАР(К) та АД+БА+САР(К)+ЦАР(К) відповідно порівняно з монотопічним фенотипом САР(К)/ЦАР(К).

3. Носії гомозиготного генотипу G/G rs10052957 гена *NR3C1* мають достовірні ризики розвитку політопічного фенотипу АД+САР(К)+ЦАР(К) – підвищений у 2,97 рази відносно монотопічного фенотипу АД та політопічного фенотипу БА+САР(К)+ЦАР(К) – знижений до 0,45 рази відносно політопічного фенотипу АД+САР(К)+ЦАР(К).

4. Носії гетерозиготного генотипу А/С rs10052957 гена *NR3C1* мають достовірно знижений до 0,40 рази ризик розвитку політопічного фенотипу АД+САР(К)+ЦАР(К) відносно монотопічного фенотипу АД.

5. Носії гетерозиготного генотипу С/С rs414232477 гена *NR3C1* мають достовірно підвищений у 2,03 рази ризик розвитку монотопічного фенотипу АД відносно фенотипу САР(К)/ЦАР(К).

Внески авторів:

Дитятковський В.О. – методологія, перевірка, формальний аналіз, дослідження, ресурси, написання – початковий проєкт, візуалізація, знаходження фінансової підтримки;

Науменко Н.В. – методологія, перевірка, дослідження;

Аліфіренко О.О. – дослідження, ресурси;

Пінаєва Н.Л., Таран С.Т., Філатова І.А. – ресурси;

Абатуров О.С. – концептуалізація, методологія, курація даних, ведення, написання – рецензування та редагування, адміністрування проєкту.

Фінансування. Дослідження проведені за підтримки Міністерства охорони здоров'я України, в рамках НДР, № 0118U006629.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Antomonov MY. [Mathematical processing and analysis of medical and biologic data]. Kyiv: IIC «Medinform»; 2018. p. 579. Russian.

2. Al-Shami HM, Al-Awadi SJ, Khaleel KJ. Association of glucocorticoid receptor gene *NR3C1* (Tth111I, BclI) polymorphisms with asthma children in Iraq. *Annals of RSCB*. 2021;14055-62.

3. Dêbińska A, Danielewicz H, Drabik-Chamerska A, Kalita D, Boznański A. Chromosome 11q13.5 variant as a risk factor for atopic dermatitis in child-

ren. *Postepy Dermatol Alergol*. 2020;37(1):103-10. doi: <https://doi.org/10.5114/ada.2020.93388>

4. Dytiatkovskiy V, Drevytska T, Lapikova-Bryhinska T, Dosenko V, Abaturov O. Genotype associations with the different phenotypes of atopic dermatitis in children. *Acta medica (Hradec Kralove)*. 2021;64(2):96-100. doi: <https://doi.org/10.14712/18059694.2021.17>

5. Cheng Z, Dai LL, Liu Q, Liu M, Wang Q, Li PF, et al. Correlation between polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene *NR3C1* and susceptibility to asthma

in a Chinese population from the Henan Province. *Genet Mol Res.* 2016 Jun 3;15(2). PMID: 27323143.

doi: <https://doi.org/10.4238/gmr.15028507>

6. Marenholz I, Bauerfeind A, Esparza-Gordillo J, Kerscher T, Granell R, Nickel R, et al. The eczema risk variant on chromosome 11q13 (rs7927894) in the population-based ALSPAC cohort: a novel susceptibility factor for asthma and hay fever. *Hum Mol Genet.* 2011 Jun 15;20(12):2443-9.

doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr117>

7. Panek M, Jonakowski M, Ziolo J, Wieteska Ł, Małachowska B., Pietras T, et al. 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. *Molecular Medicine. Reports* 13.6. 2016;4879-87.

doi: <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5104>

8. Panek M, Pietras T, Fabijan A, Miłanowski M, Wieteska L, Górski P, et al. Effect of glucocorticoid

receptor gene polymorphisms on asthma phenotypes. *Exp Ther Med.* 2013;5:572-80.

doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2012.809>

9. Panek M, Pietras T, Fabijan A, Ziolo J, Wieteska Ł, Małachowska B, et al. The NR3C1 glucocorticoid receptor gene polymorphisms may modulate the TGF-beta mRNA expression in asthma patients. *Inflammation.* 2015 Aug;38(4):1479-92.

doi: <https://doi.org/10.1007/s10753-015-0123-3>

10. Pietras T, Panek M, Tworek D, Oszejca K, Wujcik R, Górski, et al. The Bcl I single nucleotide polymorphism of the human glucocorticoid receptor gene h-GR/NR3C1 promoter in patients with bronchial asthma: pilot study. *Molecular biology reports.* 2011;38(6):3953-8. doi: <https://doi.org/10.1007/s11033-010-0512-5>

11. Tamari M, Hirota T. Genome-wide association studies of atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2014 Mar;41(3):213-20. doi: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.12321>

Стаття надійшла до редакції
30.11.2021

