

Варіанти однонуклеотидних поліморфізмів тимічного стромального лімфопоетину та орсомукоїд-1-подібного білка 3 як предиктори розвитку моно- або поліорганних клінічних фенотипів atopічних хвороб у дітей

For citation: *Child`s Health*. 2022;17(6):276-281 doi: 10.22141/2224-0551.17.6.2022.1529

Резюме. *Актуальність.* Атопічні хвороби (АХ), зокрема атопічний дерматит (АД), мають складне генетичне підґрунтя. Існують вірогідні свідчення асоціації поліморфізмів генів тимічного стромального лімфопоетину (*rs_11466749 TSLP*) і орсомукоїд-1-подібного білка 3 (*rs_7216389 ORMDL3*) з ризиком розвитку моно- і поліорганних фенотипів АХ у дітей. **Мета:** визначити асоціації між SNP *rs_11466749 TSLP* і *rs_7216389 ORMDL3* і моноорганним фенотипом АД, визначити ризики його виникнення при різних варіантах даних SNP відносно поліорганних фенотипів АХ. **Матеріали та методи.** У дослідження були залучені 293 дитини основної і 105 дітей контрольної групи віком від 3 до 18 років. Пацієнти основної групи мали встановлені діагнози АД, алергічного риніту/ринокон'юнктивіту (АР/АРК) і бронхіальної астми (БА) як у моноорганних, так і в поліорганних фенотипах, а контрольної групи — не мали АХ і хворіли на патологію шлунково-кишкового тракту. Усім хворим був зроблений букальний зскрібок для генотипування за варіантами А/А, А/Г і Г/Г *rs_11466749 TSLP*, С/Т, С/С і Т/Т *rs_7216389 ORMDL3* з використанням стандартних наборів методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі з рестриктивною довжиною фрагмента поліморфізму (qPCR). Для досягнення цілей дослідження були використані критерій χ^2 Пірсона, точний критерій Фішера, коефіцієнт контингенції Бравайса — Пірсона (rb) і показник співвідношення шансів (СШ) з 95% довірчим інтервалом (95% ДІ). Рівень статистичної вірогідності був прийнятий за $p < 0,05$; тенденцію визначали при $p < 0,1$. **Результати.** Найчастішими генотипами з досліджених при моноорганному фенотипі АД є А/А і А/Г *rs_11466749 TSLP* і С/Т *rs_7216389 ORMDL3*. Генотип Т/Т *rs_7216389 ORMDL3* має вірогідну негативну слабку асоціацію, а генотип А/Г *rs_11466749 TSLP* — вірогідну пряму асоціацію середньої сили з моноорганним фенотипом АД відносно поліорганних АД + АР/АРК і АД + АР/АРК + БА відповідно. Існує вірогідно знижений ризик розвитку моноорганного фенотипу АД відносно поліорганного фенотипу АД + АР/АРК при генотипі Т/Т *rs_7216389 ORMDL3* — 0,36 (95% ДІ 0,15–0,88). Відносно повного поліорганного фенотипу АД + АР/АРК + БА при генотипі А/Г *rs_11466749 TSLP* ризик розвитку фенотипу АД вірогідно збільшений у 5,81 раза (95% ДІ 1,57–21,5). **Висновки.** Носії генотипів А/А *rs_11466749 TSLP*, С/Т і Т/Т *rs_7216389 ORMDL3* мають більший ризик розвитку моноорганного фенотипу АД, ніж захворювань травної системи. Носійство генотипу А/Г *rs_11466749 TSLP* вірогідно підвищує ризик розвитку моноорганного фенотипу АД відносно повного поліорганного фенотипу АД + АР/АРК + БА, а варіант Т/Т *rs_7216389 ORMDL3* має протективний ефект щодо розвитку АД відносно поліорганного фенотипу АД + АР/АРК.

Ключові слова: однонуклеотидні поліморфізми; моноорганні фенотипи; поліорганні фенотипи; атопічний дерматит; діти

© 2022. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Володимир Олександрович Дитятковський, кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії 1 та медичної генетики, Дніпровський державний медичний університет, вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044; e-mail: ditiatkovskyvo@gmail.com; контактний тел.: +380675654849

For correspondence: Volodymyr Dytiatkovskiy, PhD, associate professor at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Volodymyra Vernadskogo st., 9, Dnipro, Ukraine, 49044; e-mail: ditiatkovskyvo@gmail.com; cellphone: +380675654849

Full list of author information is available at the end of the article.

Вступ

Дослідження останніх десятиріч вказують на atopічний дерматит (АД) як на хворобу з численними субтипамі/фенотипами, виникнення яких залежить від віку й статі людини, етнічного походження, мутацій гена філагрину (*FLG*), рівня продукції загального імуноглобуліну Е і молекулярних ендотипів [1]. Внесок генетичної складової в патогенез АД становить до 90 % у європейських популяціях [2]. При цьому генетичний комплекс АД виходить далеко за рамки мутацій із втратою функції гена філагрину [3, 4].

Так, тимічний стромальний лімфопоетин (Thymic stromal lymphopoietin — TSLP) є важливим медіатором патогенезу atopічних хвороб (АХ) у дітей. Зокрема, він був ідентифікований як протекторний агент щодо дитячої бронхіальної астми (БА) [5]. TSLP сприяє перетворенню CD4⁺-клітин у диференційовані Т-хелпери 2-го типу (Th-2), які є однією з основних ланок патогенезу АХ в людському організмі [6], зокрема atopічного дерматиту (АД) і бронхіальної астми (БА) [7]. Дослідження етапу початкового вивчення асоціацій TSLP та АХ, таких як atopічний дерматит, алергічний риніт (АР) і бронхіальна астма, виявили гіперпродукцію TSLP як спільну рису всіх вказаних алергічних захворювань [7, 8]. Проте дані новітніх досліджень на європейських популяціях вказують на відсутність впливу або протекторний вплив деяких однонуклеотидних поліморфізмів (SNP — single nucleotide polymorphisms) гена *TSLP* на розвиток АД або БА [10]. Водночас на некавказьких когортах було показано походження білка TSLP із тучних клітин, епітеліальних та ендотеліальних клітин, макрофагів і нейтрофілів [11]. Відкритим питанням щодо згаданого гена є невисвітленість впливу його поліморфізмів на ризик розвитку фенотипів АД у дітей, оскільки більшість доступних робіт фокусувалися на дослідженні асоціацій і ризиків стосовно фенотипів БА, здебільшого в дорослих пацієнтів [12].

Перспективним є дослідження ролі в патогенезі АД орсомкоїд-1-подібного білка 3, або сфінголіпідного регулятора біосинтезу 3 (orsomucoid-1-like protein 3 — *ORMDL3*), у розвитку АХ у дітей. Ген *ORMDL3* розташований на хромосомній ділянці 17q21.1 і кодує відповідний білок, що відіграє контраверсійну роль у патогенезі алергічної БА, відтвореної на мишачих моделях [13]. У власному дослідженні показана тенденція до вірогідності для генотипів SNP *ORMDL3* розвитку моноорганного фенотипу АД: варіант C/C rs_7216389 *ORMDL3* знижує у 0,41 раза, а C/T rs_7216389 *ORMDL3* — збільшує у 2,14 раза ризик розвитку даного фенотипу [14]. Проте переважна більшість досліджень останнього десятиріччя вказує на асоціації хромосомної ділянки 17q.12-21, яка містить в собі ген *ORMDL3* і різні варіанти його поліморфізмів, з алергічною БА, а не з АР або АД [15]. Більше того, підсумкове дослідження з вищезгаданого хромосомного регіону вказує на протективні властивості, зокрема, гена *ORMDL3* щодо ризику педіатричної БА у критичні «вікна розвитку» в ранньому дитячому віці, не визначивши асоціації з

ризиком розвитку АД як найчастішого АХ у ранньому дитячому віці [16].

Тому метою дослідження було вивчення ролі генотипних варіантів A/A, A/G і G/G SNP *TSLP* rs_11466749 і C/T, T/T і C/C SNP rs_7216389 *ORMDL3* у ризику розвитку моноорганного фенотипу АД.

Матеріали та методи

У дослідження були залучені діти віком від 3 до 18 років: до основної групи — хворі на різні фенотипи АХ: моноорганні АД, БА і поліорганні АД + алергічний риніт/ринокон'юнктивіт (АР/АРК), АД + АР/АРК + БА. Діагноз був підтверджений клінічно і за допомогою тестування на загальний сироватковий IgE. До контрольної групи були залучені 105 дітей, здорових відносно АХ і хворих на різні варіанти патології травної системи (функціональна диспепсія, хронічний гастрит, хронічний гастродуоденіт, виразкова хвороба шлунка й дванадцятипалої кишки, функціональні розлади біліарної системи).

Пацієнтам обох груп був зроблений зскрібок букального епітелію для отримання матеріалу генотипування. Зібраний матеріал зберігався при температурі -32°C у морозильній камері й далі транспортувався зі збереженням температурного ланцюга в спеціалізовану лабораторію. Для визначення генотипних варіантів SNP A/A, A/G і G/G SNP *TSLP* rs_11466749, C/T, T/T і C/C rs_7216389 *ORMDL3* були використані сертифіковані набори TaqMan™ C_31152869_10, C_29062108_10 методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі (qPCR). Для проведення qPCR було застосоване спеціалізоване обладнання — аналізатор ампліфікації для дискримінаційного алельного аналізу Applied Biosystems 7500. Зазначене генотипування проводилося в лабораторії відділу загальної і молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України.

Батьки та інші законні представники дітей, залучених до дослідження, перед його початком підписали добровільну інформовану згоду на проведення дослідження згідно з положеннями Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про проведення медичних досліджень із залученням людських суб'єктів (в останній редакції, прийнятій на 64-й Генеральній асамблеї у м. Форталеза, Бразилія, у 2013 р.).

Для статистичної обробки отриманих результатів були застосовані методи варіаційної статистики за допомогою ліцензованого програмного продукту Statistica v.6.1 (ліцензійний номер AGAR909E415822FA, Statsoft Inc., США) [17].

Зустрічальність генотипів SNP A/A, A/G і G/G SNP *TSLP* rs_11466749, C/T, T/T і C/C rs_7216389 *ORMDL3* при різних фенотипах АХ виражена у відносних величинах (%). Вірогідність різниці між відносними величинами генотипних варіантів при різних фенотипах АХ оцінена за критерієм χ^2 Пірсона (χ^2) для когорт понад 5 хворих і за двостороннім точним критерієм Фішера (ТКФ) для когорт, у яких менше ніж 5 хворих; для верифікації різниці між середніми показниками був використаний критерій Стьюдента (t). Асоціації

вищевказаних генотипів з фенотипами виражено за допомогою коефіцієнта кореляції (контингенції) Брауайса — Пірсона (rb). Ризики розвитку моноорганного фенотипу АД визначені за допомогою логістичного регресійного аналізу методом розрахунку співвідношення шансів (СШ) з 95% довірчим інтервалом (95% ДІ). Ступінь статистичної вірогідності був прийнятний як $p < 0,05$, тенденцію визначали при $p < 0,1$.

Результати

Групи дослідження не мали вірогідних відмінностей за статевим складом: основна — 68,6 % хлопчиків і 31,4 % дівчаток, контрольна — 60,0 % хлопчиків і 40,0 % дівчаток ($p > 0,05$ за критерієм χ^2). За віковим складом були виявлені вірогідні відмінності ($p < 0,001$ за критерієм Стюдента): середній вік в основній групі становив 9,6 (95% ДІ 9,1–10,1) року, у контрольній — 11,4 (95% ДІ 10,6–12,2) року.

За деякими варіантами генотипів SNP *TSLP* rs_11466749 і rs_7216389 *ORMDL3* були отримані показники з вірогідною різницею між основною і контрольною групами (табл. 1).

Зустрічальність генотипних варіантів досліджуваних поліморфізмів при різних фенотипах АХ у дітей відображена в табл. 2.

З табл. 2 видно, що генотипний варіант А/А rs_11466749 гена *TSLP* є найбільш поширеним серед усіх досліджуваних фенотипів АХ, а варіант С/Т rs_7216389 — найчастішим серед досліджуваних фенотипів для SNP гена *ORMDL3*.

У табл. 3 наведено порівняння асоціацій і ризиків розвитку моноорганного фенотипу АД відносно поліорганного АД + АР/АРК для досліджуваних генів *TSLP* і *ORMDL3*.

З табл. 3 видно негативні асоціації слабкої сили генотипів G/G rs_11466749 *TSLP* і T/T rs_7216389 *ORMDL3* з моноорганним фенотипом АД. Ризик розвитку моноорганного фенотипу АД відносно поліорганного АД + АР/АРК вірогідно знижується в носіїв генотипу T/T rs_7216389 *ORMDL3* і з тенденцією до вірогідності — у носіїв генотипу G/G rs_11466749 *TSLP*. У табл. 4 наведені дані щодо асоціацій і ризиків розвитку фенотипу АД відносно повного поліорганного фенотипу АД + БА + АР/АРК при різних варіантах генотипів гена SNP rs_11466749 гена *TSLP*.

У табл. 4 можна побачити, що лише гетерозиготний варіант А/Г rs_11466749 *TSLP* вірогідно має пряму асоціацію середньої сили і збільшує ризик розвитку фенотипу АД порівняно АД + БА + АР/АРК, у той

Таблиця 1. Структура генотипів SNP rs_11466749 гена *TSLP* і rs_7216389 гена *ORMDL3* у пацієнтів основної і контрольної груп, %

Варіанти SNP	Основна група (n = 293)	Контрольна група (n = 105)
<i>TSLP</i> rs_11466749		
A/A*	62,1	50,5
A/G*	33,1	45,7
G/G**	4,8	3,8
<i>ORMDL3</i> rs_7216389		
C/C*	15,0	27,6
C/T***	52,9	57,2
T/T*	32,1	15,2

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

Таблиця 2. Зустрічальність генотипів SNP rs_11466749 гена *TSLP* і rs_7216389 гена *ORMDL3* при різних фенотипах atopічних хвороб у дітей

Варіанти SNP	Фенотипи atopічних хвороб		
	АД (n = 58)	АД + АР/АРК (n = 43)	АД + БА + АР/АРК (n = 26)
<i>TSLP</i> rs_11466749			
A/A	55,2	55,8	77,0
A/G	43,1	34,9	11,5
G/G	1,7	9,3	11,5
<i>ORMDL3</i> rs_7216389			
C/C	20,7	14,0	15,4
C/T	60,3	46,5	65,4
T/T	19,0	39,5	19,2

час як гомозиготні варіанти A/A і G/G з тенденцією до вірогідності мають негативні асоціації слабкої сили і знижують ризик його розвитку.

Обговорення

З наведених вище даних можна зробити висновок, що SNP rs_11466749 гена *TSLP* і rs_7216389 гена *ORMDL3* значимо асоційовані з АХ взагалі та впливають на ризик розвитку їх моноорганного фенотипу АД зокрема. При цьому в доступних джерелах саме поліморфізм rs_11466749 *TSLP* і його вплив на ризик розвитку АД висвітлені недостатньо. Так, у роботі Ванг та співавт. було встановлено вірогідно підвищений ризик розвитку АД у носіїв гомозиготного генотипу C/C rs2289278 *TSLP* із сенсibiliзацією до окремих алергенів, а також підвищений ризик приєднання БА до існуючого клінічного фенотипу [18]. Такі дані побічно підтверджуються в роботі Вон Іл Хео та співавт. для мажорних алелів SNP даного гена, у тому числі rs_11466749, на корейській популяції стосовно ризику трансформації моноорганного фенотипу АД в поліорганні фенотипи atopічного маршу [19]. У власному дослідженні показаний вірогідно підвищений — у 5,81 раза (95% ДІ 1,57–21,5; $p < 0,01$) ризик розвитку монофенотипу АД порівняно з повним поліорганним фенотипом АД + БА + AP/APK при носійстві гетерозиготного генотипу A/G rs_11466749 *TSLP*. В іншому дослідженні асоціацій, виконаному Бірбен та співавт., було встановлено вірогідні асоціації гомозиготного генотипу A/A rs_11466749 *TSLP* і розвитку БА у дітей з підтвердженою atopією, а інший гомозиготний генотип G/G rs_11466749 *TSLP* вірогідно ($p < 0,001$) збільшував ризик розвитку поліорганного фенотипу AP, поєднаного з БА [20]. У нашому дослідженні генотип G/G rs_11466749 *TSLP* з тенденцією до вірогідності викликав зниження шансів розвитку моноорганного фенотипу АД до 0,17 (95% ДІ 0,02–1,59; $p = 0,08$)

відносно поліорганного фенотипу АД + AP/APK і до 0,14 (95% ДІ 0,01–1,36; $p = 0,09$) відносно повного поліорганного фенотипу АД + БА + AP/APK. Суттєвою відмінністю нашого дослідження є результати щодо ризику розвитку фенотипу АД відносно АД + БА + AP/APK: генотип A/A rs_11466749 *TSLP* з тенденцією до вірогідності мав протективний ефект — ризик знижений у 0,37 раза (95% ДІ 0,13–1,05; $p = 0,06$), а гетерозиготний варіант A/G rs_11466749 *TSLP* вірогідно збільшував його в 5,81 раза (95% ДІ 1,57–21,5; $p < 0,01$). Відмінним від двох вищезгаданих досліджень є одночасне дослідження SNP rs_7216389 *ORMDL3*, гомозиготний варіант T/T якого вірогідно знижує ризик розвитку моноорганного фенотипу АД відносно поліорганного АД + AP/APK у 0,36 раза (95% ДІ 0,15–0,88; $p < 0,05$).

Висновки

Генотипи A/A rs_11466749 *TSLP*, C/T і T/T rs_7216389 *ORMDL3* зумовлюють більший ризик розвитку моноорганного фенотипу АД, ніж захворювань травної системи. Гомозиготні генотипні варіанти A/A і G/G SNP rs_11466749 гена *TSLP* і T/T і C/C rs_7216389 *ORMDL3* мають протективні властивості щодо ризику розвитку моноорганного фенотипу АД відносно поліорганних фенотипів АХ. Гетерозиготний генотип A/G rs_11466749 гена *TSLP* вірогідно збільшує ризик розвитку моноорганного фенотипу АД відносно повного поліорганного АД + AP/APK + БА. Гомозиготний генотип T/T rs_7216389 *ORMDL3* є вірогідно протективним щодо розвитку фенотипу АД відносно поліорганного АД + AP/APK. Потрібні подальші дослідження із залученням нових SNP-кандидатів для створення персоналізованої предиктивної діагностичної моделі ризику розвитку моноорганних і поліорганних фенотипів АХ у дітей.

Таблиця 3. Генотипи-предиктори моноорганного фенотипу atopічного дерматиту відносно поліорганного АД + AP/APK у дітей за варіантами SNP rs_11466749 гена *TSLP* і rs_7216389 гена *ORMDL3*

Генотипні варіанти SNP генів	Характер і ступінь асоціації (rb)	Ризик розвитку фенотипу АД відносно АД + AP/APK, СШ (95% ДІ)
G/G** rs_11466749 <i>TSLP</i>	-0,173	0,17 (0,02–1,59)
T/T* rs_7216389 <i>ORMDL3</i>	-0,227	0,36 (0,15–0,88)

Примітки: * — $p < 0,05$ за критерієм χ^2 ; ** — $p = 0,08$ за критерієм χ^2 .

Таблиця 4. Генотипи-предиктори моноорганного фенотипу atopічного дерматиту відносно поліорганного АД + БА + AP/APK у дітей за варіантами SNP rs_11466749 гена *TSLP*

Генотипні варіанти SNP генів	Характер і ступінь асоціації (rb)	Ризик розвитку фенотипу АД відносно АД + БА + AP/APK, СШ (95% ДІ)
A/A* rs_11466749 <i>TSLP</i>	-0,207	0,37 (0,13–1,05)
A/G** rs_11466749 <i>TSLP</i>	0,310	5,81 (1,57–21,5)
G/G*** rs_11466749 <i>TSLP</i>	-0,213	0,14 (0,01–1,36)

Примітки: * — $p = 0,06$ за критерієм χ^2 ; ** — $p < 0,01$ за критерієм χ^2 і ТКФ, *** — $p = 0,09$ за ТКФ.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Дана робота є фрагментом дослідження кафедри педіатрії І та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету «Прогнозування розвитку дитячих захворювань, асоційованих з цивілізацією» (державний реєстраційний № 0120U101324) відповідно до бюджетної програми (КПКВК 2301020 — «Наукова та науково-технічна діяльність у галузі охорони здоров'я»), що фінансується з державного бюджету Міністерством охорони здоров'я України.

References

- Czarnowicki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Jan;143(1):1-11. doi:10.1016/j.jaci.2018.10.032.
- Bataille V, Lens M, Spector TD. The use of the twin model to investigate the genetics and epigenetics of skin diseases with genomic, transcriptomic and methylation data. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012 Sep;26(9):1067-1073. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.04444.x.
- Dytiatkovskiy VO. Role of single nucleotide variants of thymic stromal lymphopoietin in the mono- and polyorganic lesions within atopic disorders in children. *Modern pediatrics. Ukraine.* 2021;(120):23-29. doi:10.15574/SP.2021.120.23. (in Ukrainian).
- Dytiatkovskiy VO, Naumenko NV, Alifirenko OO, et al. Single nucleotide variants of filaggrin and glucocorticoid receptors genes in children suffering different phenotypes of atopic diseases. *Medicni perspektivi.* 2022;27(1):132-139. doi:10.26641/2307-0404.2022.1.254378. (in Ukrainian).
- Ntontsi P, Photiades A, Zervas E, Xanthou G, Samitas K. Genetics and Epigenetics in Asthma. *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 27;22(5):2412. doi:10.3390/ijms22052412.
- Ziegler SF, Artis D. Sensing the outside world: TSLP regulates barrier immunity. *Nat Immunol.* 2010 Apr;11(4):289-293. doi:10.1038/ni.1852.
- Demehri S, Yockey LJ, Visness CM, et al. Circulating TSLP associates with decreased wheezing in non-atopic preschool children: data from the URECA birth cohort. *Clin Exp Allergy.* 2014 Jun;44(6):851-857. doi:10.1111/cea.12270.
- Cianferoni A, Spergel J. The importance of TSLP in allergic disease and its role as a potential therapeutic target. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014 Nov;10(11):1463-1474. doi:10.1586/1744666X.2014.967684.
- Klonowska J, Gleń J, Nowicki RJ, Trzeciak M. Combination of FLG mutations and SNP of TSLP (rs1898671) influence on atopic dermatitis occurrence. *Postepy Dermatol Alergol.* 2022 Feb;39(1):152-158. doi:10.5114/ada.2021.102820.
- Mou Z, Xia J, Tan Y, et al. Overexpression of thymic stromal lymphopoietin in allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol.* 2009 Mar;129(3):297-301. doi:10.1080/00016480802225884.
- Ying S, O'Connor B, Ratoff J, et al. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in asthmatic airways and correlates with expression of Th2-attracting chemokines and disease severity. *J Immunol.* 2005 Jun 15;174(12):8183-8190. doi:10.4049/jimmunol.174.12.8183.
- He JQ, Hallstrand TS, Knight D, et al. A thymic stromal lymphopoietin gene variant is associated with asthma and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Aug;124(2):222-229. doi:10.1016/j.jaci.2009.04.018.
- Debeuf N, Zhakupova A, Steiner R, et al. The ORMDL3 asthma susceptibility gene regulates systemic ceramide levels without altering key asthma features in mice. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Dec;144(6):1648-1659.e9. doi:10.1016/j.jaci.2019.06.041.
- Dytiatkovskiy V, Drevytska T, Lapikova-Bryhinska T, Dosenko V, Abatur O. Genotype Associations with the Different Phenotypes of Atopic Dermatitis in Children. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2021;64(2):96-100. doi:10.14712/18059694.2021.17.
- Andiappan AK, Sio YY, Lee B, et al. Functional variants of 17q12-21 are associated with allergic asthma but not allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Mar;137(3):758-766.e3. doi:10.1016/j.jaci.2015.08.038.
- Stein MM, Thompson EE, Schoettler N, et al. A decade of research on the 17q12-21 asthma locus: Piecing together the puzzle. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Sep;142(3):749-764.e3. doi:10.1016/j.jaci.2017.12.974.
- Antomonov MYu. *Matematicheskaia obrabotka i analiz mediko-biologicheskikh dannykh [Mathematical processing and analysis of biomedical data].* 2nd ed. Kyiv: Medinform; 2018. 579 p. (in Russian).
- Wang JJ, Wu LS, Lockett GA, Karmaus WJ. TSLP polymorphisms, allergen exposures, and the risk of atopic disorders in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016 Feb;116(2):139-145.e1. doi:10.1016/j.ana.2015.11.016.
- Heo WI, Park KY, Lee MK, Moon NJ, Seo SJ. TSLP Polymorphisms in Atopic Dermatitis and Atopic March in Koreans. *Ann Dermatol.* 2018 Oct;30(5):529-535. doi:10.5021/ad.2018.30.5.529.
- Birben E, Sahiner UM, Karaaslan C, et al. The genetic variants of thymic stromal lymphopoietin protein in children with asthma and allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014;163(3):185-192. doi:10.1159/000358488.

Отримано/Received 14.08.2022

Рецензовано/Revised 23.08.2022

Прийнято до друку/Accepted 02.09.2022 ■

Information about author

Volodymyr Dytiatkovskiy, PhD, associate professor at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Volodymyra Vernadskogo st., 9, Dnipro, Ukraine, 49044; e-mail: ditiatkovskiy@gmail.com; cellphone: +380675654849; https://orcid.org/0000-0002-8508-5562

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. This work is a fragment of the research of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics of the Dnipro State Medical University "Predicting the development of childhood diseases of civilization" (state registration number 0120U101324) in accordance with the budget program (CPCEC 2301020 — "Scientific and scientific and technical activities in the field of health care"), financed from the state budget by the Ministry of Health of Ukraine.

V. Dytiatkovskiy

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Variants of the single nucleotide polymorphisms of thymic stromal lymphopoietin and orsomucoid-1-like protein 3 as predictors of the mono- and polyorganic clinical phenotypes of atopic disorders in children

Abstract. Background. Atopic disorders (AtD), in particular atopic dermatitis (AD), have a complex genetic basis. There is reliable evidence for associations of thymic stromal lymphopoietin (rs_11466749 *TSLP*) and orsomucoid-1-like protein 3 (rs_7216389 *ORMDL3*) gene polymorphisms with the risk of developing mono- and polyorganic phenotypes of AtD in children. The aim of study: to determine associations between SNPs rs_11466749 *TSLP* and rs_7216389 *ORMDL3* and the mono-organic phenotype of AD, to determine the risks of its occurrence with different variants of SNP data related to polyorganic phenotypes of AtD. **Materials and methods.** Two hundred and ninety-three children of the main group and 105 controls aged 3 to 18 years were recruited in the study. Patients of the main group had established diagnoses of AD, allergic rhinitis/conjunctivitis (AR/AC) and bronchial asthma (BA) in both mono- and multi-organic phenotypes, and the control group did not have AtD and suffered from the gastrointestinal diseases. All patients underwent buccal swab for genotyping the variants A/A, A/G and G/G rs_11466749 *TSLP*, C/T, C/C and T/T rs_7216389 *ORMDL3* using standardized kits by the means of real-time polymerase chain reaction with restriction fragment length polymorphism (qPCR). Pearson's χ^2 test, Fisher's exact test, Bravais-Pearson correlation coefficient (*r*_b) and odds ratio with 95% confidence interval (CI) were used to achieve the stated study aim. The level of statistical significance was taken at $p < 0.05$, the trend was determined

at $p < 0.1$. **Results.** The most frequent genotypes among those investigated within the mono-organic phenotype of AD are A/A and A/G rs_11466749 *TSLP* and C/T rs_7216389 *ORMDL3*. Genotype T/T rs_7216389 *ORMDL3* has a significantly negative low association, and genotype A/G rs_11466749 *TSLP* – significantly direct medium association with mono-organic AD phenotype relative to polyorganic AD + AR/AC and AD + AR/AC + BA, respectively. There is a significantly reduced risk of developing mono-organic phenotype of AD compared to polyorganic phenotype of AD + AR/AC with the T/T rs_7216389 *ORMDL3* genotype – 0.36 (95% CI 0.15–0.88). Related to the full polyorganic phenotype of AD + AR/AC + BA with the A/G rs_11466749 *TSLP* genotype, the risk of developing the AD phenotype is significantly increased to 5.81 times (95% CI 1.57–21.5). **Conclusions.** Carriers of A/A rs_11466749 *TSLP*, C/T and T/T rs_7216389 *ORMDL3* genotypes have a higher risk of developing mono-organic AD phenotype than digestive disorders. Carriership of the A/G rs_11466749 *TSLP* genotype significantly increases the risk of the developing the mono-organic AD phenotype compared to the full polyorganic phenotype AD + AR/AC + BA, and of the T/T rs_7216389 *ORMDL3* variant has a protective effect for the development of AD compared to the polyorganic phenotype AD + AR/AC.

Keywords: single-nucleotide polymorphisms; mono-organic phenotypes; polyorganic phenotypes; atopic dermatitis; children