

УДК 616-021.5-053.2-037-07:57.088.7:575.2

**В.О. ДИТЯТКОВСЬКИЙ**

## Роль одонуклеотидних варіантів гена тимічного стромального лімфопоетину у прогнозуванні моно- та поліорганного ураження в дітей, хворих на atopічні захворювання

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2021). 8(120): 23-29. doi 10.15574/SP.2021.120.23

**For citation:** Dytiatkovskiy VO. (2021). Role of single nucleotide variants of thymic stromal lymphopoietin in the mono- and polyorganic lesions within atopical disorders in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(120): 23-29. doi 10.15574/SP.2021.120.23.

Атопічні захворювання (АЗ) у дітей — атопічний дерматит (АД), алергічний риніт / ринокон'юнктивіт (АР / АРК), бронхіальна астма (БА) — залишаються актуальною проблемою сучасної педіатрії. Одним із ключових агентів, який бере участь у розвитку алергічного запалення в бар'єрних органах — шкірі та слизових оболонках дихальних шляхів — є тимічний стромальний лімфопоетин (TSLP). Роль одонуклеотидних варіантів (SNV) гена TSLP у розвитку моноорганних або поліорганних уражень при АЗ у дітей вивчена недостатньо і потребує висвітлення.

**Мета** — визначити роль SNV rs11466749 гена TSLP у ризику розвитку в дітей моно- і поліорганних фенотипів ураження при АЗ (АД, АР / АРК і/або БА).

**Матеріали та методи.** До дослідження долучено 293 дитини основної та 105 осіб контрольної групи віком від 3 до 18 років. Пацієнтам основної групи клінічно встановлено діагнози АЗ: АР / АРК і/або БА ізольовано або в різних сполученнях. Пацієнтам контрольної групи клінічно виключено діагноз АЗ та встановлено діагнози захворювань травної системи (хронічний гастрит, хронічний дуоденіт, виразкова хвороба, функціональні розлади біліарної системи). Для генотипування за варіантами А / А, А / G, G / G SNV rs11466749 гена TSLP пацієнтам основної та контрольної груп проведено буккальний зішкріб зі слизової оболонки порожнини рота. Застосовано кластерний аналіз, для проведення якого всіх пацієнтів основної групи поділено на 6 кластерів: із моноорганним ураженням: № 1 — АД (58 хворих); № 2 — АР / АРК (71 хворий); № 3 — БА (26 хворих); із поліорганним ураженням: № 4 — АД+АР / АРК (43 хворих); № 5 — БА+АР / АРК (23 хворих); № 6 — АД+АР / АРК+БА (72 хворих). Порівняльний аналіз між кластерами проведено за варіантами генотипів А / А, А / G, G / G SNV rs11466749 гена TSLP. Критерієм достовірності визначено  $p < 0,05$ .

**Результати.** Генотип А / А SNV rs11466749 гена TSLP є достовірно найчастішим варіантом у пацієнтів з АЗ та підвищує ризик їх розвитку в 1,61 раза. Варіант А / G SNV rs11466749 гена TSLP є антагоністичним А / А та достовірно найчастіше зустрічається в пацієнтів без АЗ і знижує ризик їх розвитку в 1,69 раза. Генотип А / А rs11466749 гену TSLP — найчастіший генотип як при моноорганному, так і при поліорганному ураженні дітей, хворих на АЗ. Його найвища зустрічальність відмічається при фенотипі повного поліорганного ураження — АД+АР / АРК+БА. Варіант А / G SNV rs11466749 гена TSLP достовірно підвищує ризик розвитку моноорганного фенотипу БА у 4,93 раза та поліорганного БА+АР / АРК у 3,89 раза відносно повного поліорганного фенотипу АД+АР / АРК+БА. Варіант А / G SNV rs11466749 гена TSLP достовірно знижує ризик розвитку повного поліорганного фенотипу АД+АР / АРК+БА у 3,23 та 4,17 раза відносно моноорганного фенотипу АД та поліорганного АД+АР / АРК відповідно. Варіант А / G SNV rs11466749 гена TSLP з тенденцією до достовірності у 3,44 раза збільшує ризик розвитку моноорганного фенотипу АР / АРК відносно повного поліорганного фенотипу АД+АР / АРК+БА. Варіант А / А SNV rs11466749 гена TSLP з тенденцією до достовірності збільшує ризик розвитку повного поліорганного фенотипу АД+АР / АРК+БА у 2,71 та 2,64 раза відносно моноорганного фенотипу АД та поліорганного АД+АР / АРК відповідно. Варіант А / А SNV rs11466749 гена TSLP з тенденцією до достовірності зменшує у 3,03 раза ризик розвитку моноорганного фенотипу БА відносно повного поліорганного фенотипу АД+АР / АРК+БА.

**Висновки.** Генотипні варіанти rs11466749 гена TSLP відіграють антагоністичні ролі в дітей: А / А достовірно підвищує, а А / G достовірно знижує ризик розвитку загального фенотипу АЗ. Визначення генотипних варіантів А / А, А / G і G / G SNV rs11466749 гена TSLP дає змогу персоналізувати та підвищити ефективність предиктивної діагностики АЗ у дітей з моно- та поліорганними фенотипами ураження.

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:** атопічні захворювання, діти, одонуклеотидні варіанти, тимічний стромальний лімфопоетин, моноорганне ураження, поліорганне ураження.

### Role of single nucleotide variants of thymic stromal lymphopoietin in the mono- and polyorganic lesions within atopical disorders in children

**V.O. Dytiatkovskiy**

Dnipro State Medical University, Ukraine

Atopic diseases (AtD) in children — atopic dermatitis (AD), allergic rhinitis / rhinoconjunctivitis (AR / ARC), bronchial asthma (BA) — remain an actual problem in modern pediatrics. Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) is one of the key agents involved in the development of allergic inflammation in the barrier organs — the skin and mucous membranes of the airways. The role of single nucleotide variants (SNVs) of the TSLP gene in the development of monoorganic or polyorganic lesions within AD in children has been insufficiently studied and needs to be elucidated.

**Purpose** — to determine the role of SNV rs11466749 of TSLP gene in the risk of developing mono- and polyorganic phenotypes of AtD in children (AD, AR / ARC and / or asthma).

**Materials and methods.** The study recruited 293 children into the main and 105 — into control groups aged 3 to 18 years. Patients of the main group had been clinically diagnosed with AD, AR / ARC and BA isolated or in different combinations. Patients in the control group were clinically excluded the diagnosis of AD and diagnosed with diseases of the digestive system (chronic gastritis, chronic duodenitis, peptic ulcer disease, functional disorders of the biliary system). For genotyping of the variants A / A, A / G, G / G SNV rs11466749 of the TSLP gene, buccal swab of the oral mucosa was performed in patients of the main and control groups. Cluster analysis was used, for which all patients of the main group were divided into 6 clusters: with monoorganic lesions: № 1 — AD (58 patients); № 2 — AR / ARC (71 patient); № 3 — BA (26 patients); with polyorganic lesions: № 4 — AD+AR / ARC (43 patients); № 5 — BA+AR / ARC (23 patients); № 6 — AD+AR / ARC+BA (72 patients). Comparative analysis between clusters was performed for the genotype variants A / A, A / G, G / G SNV rs11466749 TSLP gene. The criterion of statistical significance was determined as  $p < 0.05$ .

**Results.** The A / A genotype SNV rs11466749 of TSLP gene is the most common variant in patients with AtD and significantly increases the risk of their development by 1.61 fold. Variant A / G SNV rs11466749 of TSLP gene is antagonistic to A / A and is significantly more common in patients without AtD and decreases the risk of their development by 1.69 times. The A / A genotype rs11466749 of TSLP gene is the most common genotype in both monoorganic and polyorganic lesions in children with AtD. Its highest incidence was recorded in the phenotype of complete polyorganic lesion — AD+AR / ARC+BA. Variant A / G SNV

rs11466749 of TSLP gene significantly increases the risk of developing the monoorganic phenotype of BA by 4.93 times and polyorganic BA+AR / ARC by 3.89 fold related to the complete polyorganic phenotype AD+AR / ARC+BA. Variant A / G SNV rs11466749 of TSLP gene significantly decreases the risk of developing the complete polyorganic phenotype AD+AR / ARC+BA by 3.23 and 4.17 fold related to the monoorganic phenotype of AD and polyorganic AD+AR / ARC respectively. Variant A/G SNV rs11466749 of TSLP gene with a tendency to statistical significance increases by 3.44 fold the risk of developing the monoorganic phenotype of AR / ARC related to the complete polyorganic phenotype AD+AR / ARC+BA. Variant A / A SNV rs11466749 of TSLP gene with a tendency to significance increases the risk of developing the complete polyorganic phenotype AD+AR / ARC+BA by 2.71 and 2.64 fold related to the monoorganic phenotype of AD and polyorganic AD+AR / ARC respectively. Variant A / A SNV rs11466749 of TSLP gene with a tendency to significance decreases by 3.03 fold the risk of developing the monoorganic phenotype of AD related to the complete polyorganic phenotype AD+AR / ARC+BA.

**Conclusions.** Genotypic variants of the rs11466749 of TSLP gene play antagonistic roles in children: A / A significantly increases and A / G significantly decreases the risk of developing a common AtD phenotype. Determination of genotype variants A / A, A / G and G / G SNV rs11466749 of TSLP gene in children allows to personalize and increase the efficiency of predictive AtD diagnostics in children with mono- and polyorganic lesion phenotypes.

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 all participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** atopic diseases, children, single nucleotide variants, thymic stromal lymphopoietin, monoorganic lesions, polyorganic lesions.

## Роль однонуклеотидных вариантов гена тимического стромального лимфопоэтина в прогнозировании моно- и полиорганного поражения у детей, больных atopическими заболеваниями

**В.А. Дитятковский**

Днепропетровский государственный медицинский университет, Украина

Атопические заболевания (АЗ) у детей — atopический дерматит (АД), аллергический ринит / риноконъюнктивит (АР / АРК), бронхиальная астма (БА) — остаются актуальной проблемой современной педиатрии. Одним из ключевых агентов, участвующих в развитии аллергического воспаления в барьерных органах — коже и слизистых оболочках дыхательных путей, является тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP). Роль однонуклеотидных вариантов (SNV) гена TSLP в развитии моноорганного или полиорганного поражения при АЗ у детей изучена недостаточно и требует освещения.

**Цель** — определение роли SNV rs11466749 гена TSLP в риске развития у детей моно- и полиорганного фенотипа поражения при АЗ (АД, АР / АРК и/или БА).

**Материалы и методы.** В исследование включены 293 ребенка основной и 105 детей контрольной группы в возрасте от 3 до 18 лет. Пациентам основной группы клинически установлены диагнозы АД, АР / АРК и/или БА изолированные или в разных сочетаниях. Пациентам контрольной группы клинически исключен диагноз АЗ и установлены диагнозы заболеваний пищеварительной системы (хронический гастрит, хронический дуоденит, язвенная болезнь, функциональные расстройства билиарной системы). Для генотипирования по вариантам A / A, A / G, G / G SNV rs11466749 гена TSLP пациентам основной и контрольной групп проведен буккальный соскоб из слизистой оболочки полости рта. Применен кластерный анализ, для проведения которого все пациенты основной группы разделены на 6 кластеров: с моноорганным поражением: № 1 — АД (58 больных), № 2 — АР / АРК (71 больной), № 3 — БА (26 больных); с полиорганным поражением: № 4 — АД+АР / АРК (43 больных); № 5 — БА+АР / АРК (23 больных); № 6 — АД+АР / АРК+БА (72 больных). Сравнительный анализ между кластерами проведен по вариантам генотипов A / A, A / G, G / G SNV rs11466749 гена TSLP. Критерием статистической достоверности определен  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Генотип A / A SNV rs11466749 гена TSLP является достоверно наиболее часто встречающимся вариантом у пациентов с АЗ и повышает риск их развития в 1,61 раза. Вариант A / G SNV rs11466749 гена TSLP является антагонистическим A / A и наиболее часто встречается у пациентов без АЗ, снижая риск их развития в 1,69 раза. Генотип A / A rs11466749 гена TSLP — самый частый генотип как при моноорганном, так и при полиорганном поражении у детей, больных АЗ. Его наивысшая встречаемость зафиксирована при фенотипе полного полиорганного поражения — АД+АР / АРК+БА. Вариант A / G SNV rs11466749 гена TSLP достоверно повышает риск развития моноорганного фенотипа БА в 4,93 раза и полиорганного БА+АР / АРК в 3,89 раза относительно полного полиорганного фенотипа АД+АР / АРК+БА. Вариант A / G SNV rs11466749 гена TSLP достоверно снижает риск развития полного полиорганного фенотипа АД+АР / АРК+БА в 3,23 и 4,17 раза относительно моноорганного фенотипа АД и полиорганного АД+АР / АРК соответственно. Вариант A / G SNV rs11466749 гена TSLP с тенденцией к достоверности в 3,44 раза увеличивает риск развития моноорганного фенотипа АР / АРК относительно полного полиорганного фенотипа АД+АР / АРК+БА. Вариант A / A SNV rs11466749 гена TSLP с тенденцией к достоверности увеличивает риск развития полного полиорганного фенотипа АД+АР / АРК+БА в 2,71 и 2,64 раза относительно моноорганного фенотипа АД и полиорганного АД+АР / АРК соответственно. Вариант A / A SNV rs11466749 гена TSLP с тенденцией к достоверности уменьшает в 3,03 раза риск развития моноорганного фенотипа БА относительно полного полиорганного фенотипа АД+АР / АРК+БА.

**Выводы.** Генотипные варианты rs11466749 гена TSLP играют антагонистическую роль у детей: A / A достоверно повышает, а A / G достоверно снижает риск развития общего фенотипа АЗ. Определение генотипных вариантов A / A, A / G и G / G SNV rs11466749 гена TSLP позволяет персонализировать и повысить эффективность предиктивной диагностики АЗ у детей с моно- и полиорганными фенотипами поражения.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом участвующего учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие родителей, детей.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** atopические заболевания, дети, однонуклеотидные варианты, тимический стромальный лимфопоэтин, моноорганное поражение, полиорганное поражение.

### Вступ

Сучасний стан atopічних захворювань (АЗ) у дітей характеризується зростанням комбінованих фенотипів із поліорганним ураженням: шкіри — atopічний дерматит (АД); слизових оболонок верхніх дихальних шляхів і/або органа зору — алергічний риніт / ринокон'юнктивіт (АР / АРК); слизових оболонок нижніх дихальних шляхів — бронхіальна астма (БА). З усіх генів, що беруть участь у патогенезі АЗ, виділені гени, відповідальні за пошкодження шкірного бар'єру та імунопатофізіоло-

гічної відповіді — комбінація патологічних варіантів яких призводить до розвитку сполучених фенотипів АЗ — комбінація АД з АР / АРК і/або БА [16]. АД здебільшого є стартовою топографічною платформою для розвитку АЗ у дітей. Незважаючи на вивченість мутацій зі втратою функції та однонуклеотидних варіантів (SNV) гена філагрину (FLG) [7] та біомаркерів АД [13], на цей час розуміння ролі окремих встановлених біомаркерів у патогенезі АД та особливо інших АЗ залишається невисвітленим.

Зокрема, одним із важливих біомаркерів, що пригнічують експресію філагрину кератиноцитами шкіри, є тимічний стромальний лімфопоетин (TSLP), який є інтерлейкін-7-подібним цитокином, що індукуює мієлоїдні дендритні клітини до розвитку Th<sub>2</sub>-опосередкованої імунної відповіді [18]. Тому він знаходиться усередині механізму патогенезу АД як atopічного запалення шкіри [8]. Зокрема, він пригнічує експресію профілагрину та філагрину кератиноцитами шкіри, що формує матрицю для пошкодження епідермісу та початку АД. Нещодавні дослідження описують експресію TSLP нормальними кератиноцитами шкіри людини — це вказує на відсутність відмінностей між експресією рецепторів до TSLP у здоровій шкірі та шкірі хворих на АД [10]. Але інші дослідження вказують на TSLP як на потужний фактор росту та виживання Т-хелперів 2-го типу [9]. Крім того, молекула TSLP здатна стимулювати гемопоєз тканинних базофілів у кістковому мозку при Th<sub>2</sub>-опосередкованих захворюваннях незалежно від інтерлейкіну 13 [15].

Підсумовуючи вищенаведені дані, можна зробити висновки, що TSLP відіграє одну з центральних ролей у започаткуванні та розвитку алергічного запалення при всіх топографічних видах АЗ — АД, АР / АРК, БА. Зокрема, він запускає Th<sub>2</sub>-асоційоване запалення у шкірі та в інших топографіях, вкритих епітеліальними оболонками — він чинить прямий вплив на недиференційовані Т-хелпери (CD4 клітини), тканинні дендроцити, базофіли та натуральні кілери, підтримуючи Th<sub>2</sub>-гомеостаз бар'єрних органів [17]. Це відбувається як на стадії сенситизації дендроцитів, так і на стадії розвитку самої алергічної імунної відповіді.

Окремі роботи вказують на зміни концентрацій TSLP у бронхо-альвеолярному лаважі хворих на тяжкі форми БА [10]. Інші вказують на зв'язок TSLP з іншим АЗ: АР [11], АРК [12].

Однак на цей час у профільній вітчизняній та міжнародній літературі недостатньо даних щодо ролі однонуклеотидних варіантів (*single nucleotide variants* — SNV) гена TSLP у прогнозуванні ризику розвитку АЗ у дітей. Більше того, деякі дослідження останнього часу вказують на відсутність SNV у або навколо регіону гена TSLP, які б були асоційовані з АД [2]. Водночас існують роботи, які розвивають гіпотезу про роль SNV гена TSLP у підвищеній схильності до БА на різному етнічному фоні [3,5]. Зокрема, зважаючи на найбільш

досліджену роль TSLP у шкірі, перспективним є дослідження ролі SNV гена TSLP відносно розвитку моноорганих і поліорганних фенотипів АЗ у дітей — це варіанти ізольованих АД, АР / АРК та БА або комбінації АД як стартового АЗ з АР / АРК і/або БА. Ми виділили SNV rs11466749 гена TSLP, який одночасно з аналогічними SNV продемонстрував неоднозначні зв'язки з АЗ на популяціях із Південної Кореї, Китаю, Туреччини та Коста-Ріки і підвищення ризику розвитку так званого «атопічного маршу» [6].

**Мета** дослідження — визначити роль SNV rs11466749 гена TSLP у ризику розвитку в дітей моно- та поліорганних фенотипів ураження при АЗ — АД, АР / АРК і/або БА.

### Матеріали та методи дослідження

До дослідження залучено 293 дитини основної та 105 осіб контрольної груп віком від 3 до 18 років.

Пацієнтам основної групи клінічно встановлено діагноз АД, АР / АРК і/або БА ізольовано або в різних сполученнях у стаціонарному та консультативно-діагностичному відділенні Алергоцентру КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги Дніпровської міської ради», м. Дніпро, Україна.

Пацієнтам контрольної групи клінічно виключено діагноз АЗ та встановлено діагнози захворювань травної системи (хронічний гастрит, хронічний дуоденіт, виразкова хвороба, функціональні розлади біліарної системи) у дитячому гастроентерологічному відділенні КНП «Міська клінічна лікарня № 1 Дніпровської міської ради», м. Дніпро, Україна.

Для генотипування за варіантами А / А, А / G, G / G SNV rs11466749 гена TSLP пацієнтам основної та контрольної груп проведено буккальний зішкріб зі слизової оболонки порожнини рота, зразки якого зберігалися та були транспортовані з дотриманням холодового ланцюга до лабораторії відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології імені О.О. Богомольця НАН України. Для виявлення носійства того чи іншого генотипу проведено полімеразну ланцюгову реакцію в реальному часі з рестриктивною довжиною фрагменту поліморфізму (qPCR). Для проведення цього методу застосовано сертифіковані реактиви «TaqMan SNP Genotyping Assays® C\_31152869\_10 (rs11466749)» та спеціалізоване обладнання «7500 Fast Real Time PCR System». За біологічно значущі прийнято SNV із частотою мінорної алелі >5%.

Таблиця 1

**Статевий розподіл між основною і контрольною групами (%)\***

Стать	Основна група	Контрольна група
Дівчатка	31,4	40,0
Хлопчики	68,6	60,0

Примітка: \* —  $p > 0,05$  за критерієм  $\chi^2$ .

Для диференціювання між моно- і поліорганными формами АЗ проведено кластерний аналіз, для чого всіх пацієнтів основної групи поділено на 6 кластерів залежно від кількості органів, залучених у хворобу: з моноорганним ураженням: кластер № 1 — ураження шкіри, АД (58 хворих), кластер № 2 — ураження верхніх дихальних шляхів і/або очей, АР / АРК (71 хворий), кластер № 3 — ураження нижніх дихальних шляхів, БА (26 хворих); із поліорганним ураженням: кластер № 4 — ураження шкіри і верхніх дихальних шляхів і/або очей: АД+АР / АРК (43 хворих); кластер № 5 — ураження верхніх і нижніх дихальних шляхів і/або очей, БА+АР / АРК (23 хворих); кластер № 6 — ураження шкіри, верхніх і нижніх дихальних шляхів і/або очей, АД+АР / АРК+БА (72 хворих). Порівняльний аналіз між кластерами проведено за варіантами генотипів А / А, А / G, G / G SNV rs11466749 гена TSLP.

Дизайн дослідження ухвалено комісією з питань біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету.

Батьками або іншими законними представниками пацієнтів перед початком дослідження підписано добровільні інформовані згоди на медичне діагностичне обстеження згідно з Гельсінською декларацією в редакції від 2013 р., прийнятою у м. Форталеза, Бразилія.

Дані статі та віку хворих у порівнянні основної та контрольної груп наведено у вигляді середніх арифметичних значень (М) з 95% довірчим інтервалом (ДІ), валідованих за критерієм Манна—Уїтні ( $p < 0,05$ ). Частоту генотипних варіантів А / А, А / G, G / G SNV rs11466749 гена TSLP у досліджуваних кластерах наведено у вигляді відносних величин (%). Для валідації достовірності різниці між даними, отриманими для досліджуваних кластерів, використано критерій  $\chi^2$  Пірсона ( $\chi^2$ ) для

когорт  $> 5$  і точний критерій Фішера (ТКФ) для когорт  $< 5$ . Асоціації вказаних генотипів із кластерами № 1–6 обчислено за допомогою рангового коефіцієнта кореляції Спірмена (r). Ризики розвитку моно- та поліорганных варіантів ураження при АЗ у дітей залежно від генотипу встановлено за допомогою логістичного регресійного аналізу у вигляді відношення шансів із 95% довірчим інтервалом (ВШ; 95% ДІ). Статистично достовірною прийнято різницю за критерієм  $p < 0,05$ .

Статистичні розрахунки проведено з використанням програмного продукту «Statistica v.6.1» (ліцензійний № AGAR909E415822FA, Statsoft Inc., США).

### Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік в основній групі становив 9,6 року (95% ДІ: 9,1; 10,1), а в контрольній — 11,14 року (95% ДІ: 10,6; 12,2), що підтверджено статистичною достовірністю ( $p < 0,05$ ).

За статтю не виявлено достовірних відмінностей між основною і контрольною групами (табл. 1).

Внутрішній аналіз між кластерами основної групи дав змогу отримати статевий розподіл між досліджуваними кластерами — його результати наведено в таблиці 2.

Наведені дані свідчать про достовірну різницю за віком і відсутність такої за статтю між основною та контрольною групами. Аналіз статевого розподілу між кластерами основної групи надав дані про переважання хлопчиків — воно було максимальним у кластерах без АД, як із моноорганним, так і з поліорганним ураженням. Проте достовірною була різниця тільки між фенотипами АД, АР / АРК і БА+АР / АРК, а також АД+АР / АРК і БА+АР / АРК. Нами встановлено зустрічальність генотипних варіантів А / А, А / G, G / G SNV rs11466749 гена TSLP у дітей основної та контрольної груп (табл. 3).

З наведених вище даних випливає, що генотип А / А SNV rs11466749 гена TSLP є достовірно найчастішим варіантом у пацієнтів з АЗ та підвищує ризик їх розвитку в 1,61 раза. Варіант А / G SNV rs11466749 гена TSLP є антагоністичним А / А та достовірно найчастіше

Таблиця 2

**Статевий розподіл між кластерами основної групи (%)**

Стать / кластери	№ 1: АД*	№ 2: АР / АРК*	№ 3: БА	№ 4: АД+АР / АРК**	№ 5: БА+АР / АРК**	№ 6: АД+АР / АРК+БА
Дівчатка	44,8	28,2	21,7	39,5	23,2	26,9
Хлопчики	55,2	71,8	78,3	60,5	76,8	73,1

Примітки: \* —  $p < 0,05$  для кластерів № 1, 2 і 5; \*\* —  $p < 0,05$  для кластерів № 4 і 5 (за критерієм  $\chi^2$ ).



Таблиця 3

**Розподіл за генотипними варіантами SNV rs11466749 гена TSLP між пацієнтами основної та контрольної груп (%)**

Генотип rs11466749 TSLP	Основна група	Контрольна група	ВШ (95% ДІ)
TSLP: A / A	62,1*	50,5*	1,61 (1,03;2,52)
TSLP: A / G	33,1*	45,7*	0,59 (0,37; 0,93)
TSLP: G / G	4,8**	3,8**	1,27 (0,41;3,94)

Примітки: \* –  $p < 0,05$  за критерієм  $\chi^2$ ; \*\* –  $p > 0,05$  за ТКФ.

Таблиця 4

**Зустрічальність генотип-варіантів SNV rs11466749 гена TSLP у пацієнтів основної групи з моно- і поліорганим типом ураження при atopічних захворюваннях (%)**

Кластер	Генотипи SNV rs11466749 гена TSLP		
	A / A	A / G	G / G
<b>3 моноорганим ураженням</b>			
№ 1: АД	55,20	43,10	1,70
№ 2: AP / APK	66,20	31,00	2,80
№ 3: БА	52,20	39,10	8,70
<b>3 поліорганим ураженням</b>			
№ 4: АД+AP / APK	55,80	34,90	9,30
№ 5: БА+AP / APK	65,30	31,90	2,80
№ 6: АД+AP / APK+БА	76,90	11,50	11,50

зустрічається в пацієнтів без АЗ і знижує ризик їх розвитку в 1,69 раза. Варіант G / G SNV rs11466749 гена TSLP не виявив статистично достовірної різниці між групами дослідження.

Для виявлення асоціацій генотипних варіантів SNV rs11466749 гена TSLP нами проаналізовано зустрічальність згаданих варіантів серед пацієнтів основної групи – у кластерах із моно- і поліорганим ураженням (табл. 4).

Дані таблиці 4 вказують на варіант A / A rs11466749 гена TSLP як на найчастіший генотип як при моноорганим, так і при поліорганим ураженні дітей, хворих на АЗ. Його най-

вища зустрічальність зафіксована при фенотипі повного поліорганного ураження – АД+AP / APK+БА.

На завершальному етапі дослідження обчислено асоціації варіантів A / A та A / G SNV rs11466749 гена TSLP з моно- або поліорганими фенотипами АЗ у дітей разом із ризиками розвитку даних фенотипів (табл. 5).

Дані таблиці 5 очевидно вказують на неоднозначність ролі варіантів A / A та A / G SNV rs11466749 гена TSLP у ризику виникнення як моно-, так і поліорганих фенотипів АЗ. Так, генотип A / G SNV rs11466749 гена TSLP

Таблиця 5

**Асоціації та ризики розвитку моно- і поліорганих фенотипів atopічних захворювань у дітей при носійстві різних генотипів SNV rs11466749 гена TSLP**

Варіант SNV rs11466749 гена TSLP	Відношення фенотипів АЗ	Асоціація, r	Ризик розвитку, ВШ (95% ДІ)
A / G*	№ 6: АД+AP / APK+БА до № 1: АД	0,31	0,17 (0,05–0,64)
A / G*	№ 6: АД+AP / APK+БА до № 4: АД+AP / APK	0,258	0,24 (0,06–0,95)
A / G*	№ 3: БА до № 6: АД+AP / APK+БА	0,32	4,93 (1,14–21,35)
A / G*	№ 5: БА+AP / APK до № 6: АД+AP / APK+БА	0,201	3,89 (1,09–13,95)
A / G**	№ 2: AP / APK до № 6: АД+AP / APK+БА	0,197	3,44 (0,93–12,68)
A / A**	№ 6: АД+AP / APK+БА до № 1: АД	0,207	2,71 (0,95–7,73)
A / A**	№ 6: АД+AP / APK+БА до № 4: АД+AP / APK	0,213	2,64 (0,88–7,87)
A / A**	№ 3: БА до № 6: АД+AP / APK+БА	0,259	0,33 (0,10–1,11)

Примітки: \* –  $p < 0,05$ ; \* –  $0,05 < p < 0,1$  за критерієм  $\chi^2$ .

достовірно помірно прямо асоційований та знижує ризик розвитку розгорнутого поліорганного фенотипу АД+АР / АРК+БА у його носіїв відносно моноорганного фенотипу АД у 3,23 раза та поліорганного АД+АР / АРК у 4,17 раза. Водночас той самий генотип — який є менш типовим для групи дітей з АЗ — достовірно прямо асоційований та достовірно підвищує ризики розвитку моноорганного фенотипу БА та поліорганного БА+АР / АРК відносно розгорнутого поліорганного АД+АР / АРК+БА; А / G SNV rs11466749 гена TSLP з тенденцією до достовірності прямо слабо асоційований та підвищує ризик розвитку моноорганного фенотипу АР / АРК відносно АД+АР / АРК+БА.

Варіант генотипу А / А SNV rs11466749 гена TSLP із тенденцією до достовірності помірно прямо асоційований та підвищує ризики розвитку розгорнутого поліорганного фенотипу АД+АР / АРК+БА відносно моноорганного АД і поліорганного АД+АР / АРК відповідно. Водночас цей генотип із тенденцією до достовірності помірно прямо асоційований та знижує ризик розвитку моноорганного фенотипу БА відносно поліорганного АД+АР / АРК+БА у 3,03 раза.

У дослідженні отримано дані, які характеризуються суперечливістю асоціацій та ризиків для генотипних варіантів А / А та А / G SNV rs11466749 гена TSLP. Первинний аналіз виявив більшу зустрічальність ризику розвитку АЗ при носійстві генотипу А / А SNV rs11466749 гена TSLP і, на противагу, генотип А / G SNV rs11466749 гена TSLP достовірно частіше зустрічався в дітей без АЗ і знижував ризики розвитку останніх.

Вищенаведені дані частково корелюють з основними положеннями Cianferoni, Spergel (2014) про зв'язок вищеописаного поліморфізму з розвитком АД і БА та atopічного маршу [4]. У нашому дослідженні цю гіпотезу розвинуто до підтверджених достовірних асоціацій та підвищених ризиків для розвитку моноорганного фенотипу БА і поліорганного БА+АР / АРК у носіїв генотипного варіанта А / G SNV rs11466749 гена TSLP.

Birben та співавт. отримали достовірний зв'язок генотипу А / А SNV rs11466749 гена TSLP з БА у дітей з atopією та генотипу G / G SNV rs11466749 гена TSLP для поліорганного фенотипу БА+АР [1]. У нашому дослідженні підвищував ризик моноорганного фенотипу БА генотип А / G SNV rs11466749 гена TSLP, тоді як варіант А / А з тенденцією до достовірності знижував ризик розвитку БА, а G / G

не виявив достовірних відмінностей між основною, контрольною групами та кластерами всередині основної групи взагалі. Дані розбіжності пояснюються різною клінічною характеристикою основних груп обох досліджень: у нашому дослідженні були залучені діти, хворі як на моноорганні (АД, АР / АРК, БА), так і на поліорганні (АД+АР / АРК, БА+АР / АРК, АД+АР / АРК+БА) АЗ усіх топографій, до порівнюваного дослідження залучалися тільки діти, хворі на БА. Дослідження в дітей з фенотипом БА в Україні має підтвердити результати Birben та співавт. стосовно генотипних варіантів А / А та G / G. Також потрібні додаткові дослідження щодо виявлення достовірних ризиків, асоційованих із носійством генотипів А / А та G / G SNV rs11466749 гена TSLP.

Дані таблиць 4 і 5 вказують на збіг результатів щодо ролі SNV rs11466749 гена TSLP у розвитку загального фенотипу АЗ у дітей — як в Україні, так і в Японії, Китаї, Туреччині та Коста-Риці [6]. Перевагою нашого дослідження є стратифікація фенотипів АЗ на моно- і поліорганні, а також аналіз ролі в їхньому розвитку різних генотипів SNV rs11466749 гена TSLP.

## Висновки

Генотипні варіанти rs11466749 гена TSLP відіграють антагоністичні ролі в дітей: А / А достовірно підвищує, а А / G достовірно знижує ризики розвитку загального фенотипу АЗ.

Носійство генотипного варіанта А / G SNV rs11466749 гена TSLP достовірно підвищує ризик розвитку моноорганного фенотипу БА у 4,93 раза та поліорганного БА+АР / АРК у 3,89 раза відносно повного поліорганного фенотипу АД+АР / АРК+БА.

Носійство генотипного варіанта А / G SNV rs11466749 гена TSLP достовірно знижує ризик розвитку повного поліорганного фенотипу АД+АР / АРК+БА у 3,23 та 4,17 раза відносно моноорганного фенотипу АД і поліорганного АД+АР / АРК відповідно.

Носійство генотипного варіанта А / G SNV rs11466749 гена TSLP з тенденцією до достовірності у 3,44 раза підвищує ризик розвитку моноорганного фенотипу АР / АРК відносно повного поліорганного фенотипу АД+АР / АРК+БА.

Носійство генотипного варіанта А / А SNV rs11466749 гена TSLP з тенденцією до достовірності збільшує ризик розвитку повного поліорганного фенотипу АД+АР / АРК+БА у 2,71 та 2,64 раза відносно моноорганного

фенотипу АД і поліорганного АД+АР / АРК відповідно.

Носійство генотипного варіанта А / А SNV rs11466749 гена TSLP із тенденцією до достовірності зменшує у 3,03 раза ризик розвитку моноорганного фенотипу БА відносно повного поліорганного фенотипу АД+АР / АРК+БА.

Визначення генотипних варіантів А / А, А / G та G / G SNV rs11466749 гена TSLP у дітей дає змогу персоніфікувати та підвищити ефективність предиктивної діагностики АЗ у дітей з моно- і поліорганными фенотипами ураження.

## Фінансування

Дане дослідження є фрагментом роботи кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету «Прогнозування розвитку дитячих захворювань, асоційованих з цивілізацією» (державний реєстраційний № 0120U101324) відповідно до бюджетної програми (КПКВ 2301020 — «Наукова та науково-технічна діяльність у галузі охорони здоров'я»), що фінансується з державного бюджету Міністерством охорони здоров'я України.

*Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- 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. Epub 2014 Feb 13. PMID: 24525665.
- Boguniewicz M, Leung DY. (2011, Jul). Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev.* 242 (1): 233–246. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01027.x.
- Bunyavanich S, Melen E, Wilk JB, Granada M, Soto-Quiros ME, Avila L, Lasky-Su J, Hunninghake GM, Wickman M, Pershagen G, O'Connor GT, Weiss ST, Celedon JC. (2011, Jan 18). Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) is associated with allergic rhinitis in children with asthma. *Clin Mol Allergy.* 9: 1. doi: 10.1186/1476-7961-9-1.
- Cianferoni A, Spergel J. (2014). The importance of TSLP in allergic disease and its role as a potential therapeutic target. *Expert Rev Clin Immunol.* 10 (11): 1463–1474. doi: 10.1586/1744666X.2014.967684.
- Harada M, Hirota T, Jodo AI, Hitomi Y, Sakashita M, Tsunoda T, Miyagawa T, Doi S, Kameda M, Fujita K, Miyatake A, Enomoto T, Noguchi E, Masuko H, Sakamoto T, Hizawa N, Suzuki Y, Yoshihara S, Adachi M, Ebisawa M, Saito H, Matsumoto K, Nakajima T, Mathias RA, Rafaels N, Barnes KC, Himes BE, Duan QL, Tantisira KG, Weiss ST, Nakamura Y, Ziegler SF, Tamari M. (2011, Jun). Thymic stromal lymphopoietin gene promoter polymorphisms are associated with susceptibility to bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 44 (6): 787–793. doi: 10.1165/rcmb.2009-0418OC.
- Heo, Won & Park, Kui & Lee, Mi-Kyung & Moon, Nam & Seo, Seong. (2018). TSLP Polymorphisms in Atopic Dermatitis and Atopic March in Koreans. *Annals of Dermatology.* 30: 529. doi:10.5021/ad.2018.30.5.529.
- Kim JE, Kim JS, Cho DH, Park HJ. (2016). Molecular Mechanisms of Cutaneous Inflammatory Disorder: Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 17 (8): 1234. doi: 10.3390/ijms17081234.
- Kim JH, Bae HC, Ko NY, Lee SH, Jeong SH, Lee H, Ryu WI, Kye YC, Son SW. (2015, Jul). Thymic stromal lymphopoietin downregulates filaggrin expression by signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) and extracellular signal-regulated kinase (ERK) phosphorylation in keratinocytes. *J Allergy Clin Immunol.* 136 (1): 205–208.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.026.
- Kitajima M, Lee HC, Nakayama T, Ziegler SF. (2011). TSLP enhances the function of helper type 2 cells. *Eur J Immunol.* 41: 1862–1871.
- Kubo T, Kamekura R, Kumagai A, Kawata K, Yamashita K, Mitsuhashi Y, Kojima T, Sugimoto K, Yoneta A, Sumikawa Y, Yamashita T, Sato N, Himi T, Ichimiya S. (2014, Aug 29). ΔNP63 controls a TLR3-mediated mechanism that abundantly provides thymic stromal lymphopoietin in atopic dermatitis. *PLoS One.* 9 (8): e105498. doi: 10.1371/journal.pone.0105498.
- Li DQ, Zhang L, Pflugfelder SC, De Paiva CS, Zhang X, Zhao G, Zheng X, Su Z, Qu Y. (2011, Dec). Short ragweed pollen triggers allergic inflammation through Toll-like receptor 4-dependent thymic stromal lymphopoietin / OX40 ligand / OX40 signaling pathways. *J Allergy Clin Immunol.* 128 (6): 1318–1325.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2011.06.041.
- Matsuda A, Ebihara N, Yokoi N, Kawasaki S, Tanioka H, Inatomi T, de Waal Malefyt R, Hamuro J, Kinoshita S, Murakami A. (2010, Jan). Functional role of thymic stromal lymphopoietin in chronic allergic keratoconjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 51 (1): 151–155. doi: 10.1167/iov.09-4183.
- Renert-Yuval Y, Thyssen JP, Bissonnette R, Bieber T, Kabashima K, Hijnen D, Guttman-Yassky E. (2021). Biomarkers in atopic dermatitis – a review on behalf of the International Eczema Council. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 147: 4.
- Shikotra A, Choy DF, Ohri CM, Doran E, Butler C, Hargadon B, Shelley M, Abbas AR, Austin CD, Jackman J, Wu LC, Heaney LG, Arron JR, Bradding P. (2012, Jan). Increased expression of immunoreactive thymic stromal lymphopoietin in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 129 (1): 104–111.e1–9. doi: 10.1016/j.jaci.2011.08.031.
- Siracusa MC, Saenz SA, Hill DA, Kim BS, Headley MB, Doering TA et al. (2011). TSLP promotes interleukin-3-independent basophil haematopoiesis and type 2 inflammation. *Nature.* 477: 229–233.
- Stoieva TV, Reshetilo OV, Vesilyk NL, Ryzhykova TI, Myronov OYu. (2021). Роль генетичного поліморфізму білка філаггріну при поєднанні atopічного дерматиту та бронхіальної астми у дітей. *Акушерства та гінекології.* 1: 24–29. [Стоєва ТВ, Решетіло ОВ, Весілик НЛ, Рижикова ТІ, Миронов ОЮ. (2021). Роль генетичного поліморфізму білка філаггріну при поєднанні atopічного дерматиту та бронхіальної астми у дітей. *Акушерства та гінекології.* 1: 24–29].
- Ziegler SF, Artis D. (2010). Sensing the outside world: TSLP regulates barrier immunity. *Nat Immunol.* 11: 289–293.
- Ziegler SF. (2012). Thymic stromal lymphopoietin and allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 130: 845–852.

## Відомості про авторів:

Дитяковський Володимир Олександрович — к.мед.н., доц. каф. педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0002-8508-5562>.

Стаття надійшла до редакції 11.09.2021 р., прийнята до друку 07.12.2021 р.