

## АЛЕЛЬНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ С-590Т ГЕНА IL4 ЯК ЙМОВІРНИЙ ГЕНЕТИЧНИЙ МАРКЕР ПІДВИЩЕНОЇ СХИЛЬНОСТІ ДО РОЗВИТКУ ПОВТОРНИХ ЕПІЗОДІВ ГОСТРОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХІТУ У ДІТЕЙ

О.В. КЕНС<sup>1</sup>, Н.В. ВИШТАК<sup>1</sup>, Г.Р. АКОПЯН<sup>1</sup>, В.І. БЕРГТРАВМ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Інститут спадкової патології НАМН України, Львів

<sup>2</sup> Обласна дитяча клінічна лікарня «Охматдит», Львів

E-mail: kensle@mail.ru

*Відомо, що гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) займають перше місце серед всіх захворювань у світі. ГРЗ нерідко ускладнюються розвитком гострого обструктивного бронхіту (ГОБ). За даними різних авторів, частота розвитку ГОБ на тлі ГРЗ у дітей становить від 5 до 40 %. Зростання кількості випадків гострих респіраторних захворювань у дітей, формування в них бронхообструктивного синдрому, який часто закінчується розвитком бронхіальної астми та призводить до інвалідизації, відкриває перед медичною наукою новий пріоритетний напрямок – встановлення молекулярно-генетичних маркерів підвищеної схильності до певних соціально вагомих захворювань. Молекулярно-генетичне тестування поліморфного локусу С-590Т гена IL-4 як маркера підвищеної схильності до розвитку повторних епізодів гострого обструктивного бронхіту проводилось у 31 дитини з частими ГРЗ і повторними епізодами ГОБ та у 50 осіб, що склали загальнопопуляційну контрольну групу. Рівень IgE в сироватці крові вивчався у 31 дитини із частими повторними епізодами ГОБ, який порівнювали з даними 35 дітей із гострим бронхітом, що склали групу контролю. Порівняльний молекулярно-генетичний аналіз результатів обстеження дітей з повторними епізодами ГОБ із даними осіб загальнопопуляційної контрольної групи показав, що частота генотипу СТ за поліморфним локусом С-590Т гена IL4 достовірно вища у дітей з повторними епізодами ГОБ. Показано достовірно вищу частоту генотипу СС за поліморфним локусом С-590С гена IL4 у осіб контрольної групи в порівнянні з даними дітей основної групи. Доведено, що носійство генотипу 590 СТ за алельним поліморфізмом гена IL4 збільшує ризик повторних епізодів гострого обструктивного бронхіту у дітей в три рази. У більшості хворих дітей основної групи (74,0 %) рівень IgE у сироватці крові був в чотири рази вищий, ніж у дітей групи контролю.*

**Ключові слова:** повторні епізоди гострого обструктивного бронхіту, гострі респіраторні захворювання, діти, молекулярно-генетичний аналіз, поліморфізм генів.

**Вступ.** Щорічно від гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) страждають від 20 до 40 млн людей, з яких 45–60 % – діти [1]. Відомо, що ГРЗ займають перше місце серед усіх захворювань у світі [2]. Особливо сприйнятливі до респіраторних захворювань діти в перші роки життя, що обумовлено відсутністю попереднього контакту з інфекційними агентами і, у зв'язку з цим, банку імунологічної пам'яті [3]. За даними різних авторів, частота розвитку гострого обструктивного бронхіту на тлі ГРЗ у дітей становить від 5 до 40 % [4–6]. Повторні епізоди гострого обструктивного бронхіту, почавшись у ранньому віці, продовжують ускладнювати ГРЗ і у дітей старшого віку, що врешті решт призводить до їх непрацездатності та інвалідності [7, 8]. В той же час ГРЗ нерідко ускладнюються гострим обструктивним бронхітом (ГОБ) (згідно з класифікацією бронхітів у дітей за Катіловим) [9].

Серед факторів, що сприяють розвитку бронхіальної обструкції у дітей, слід зазначити спадково обумовлену схильність до атопії; спадкову та вроджену патологію бронхолегеневої системи; гіперреактивність дихальних шляхів; широке розповсюдження ГРЗ серед дітей [10, 11].

Оскільки такі діагностичні критерії, як визначення у крові рівня загального IgE, шкірні тести з алергенами та ін., що першочергово проводяться таким дітям, не надто інформативні [12, 13], актуальним є пошук більш інформативних та специфічних маркерів схильності до повторних епізодів гострого обструктивного бронхіту у дітей, зокрема молекулярно-генетичних маркерів [14–17].

Ряд авторів припускають, що поліморфізм генів цитокінів може впливати на інтенсивність запального процесу та частоту епізодів захворювання дітей на ГРЗ, а також частоту розвитку у них бронхообструктивних станів [18–20].

Продукт гена *IL4* (5q31.1) часто називають «критичним цитокіном запалення». Протизапальний цитокін, який активує гуморальний імунітет, контролює проліферацію та диференціацію В-клітин і Т-хелперів [21], посилює вироблення імуноглобуліну Е, що може провокувати розвиток алергічних реакцій та підтримувати запалення дихальних шляхів. Крім того, він підвищує цитокінетичну активність макрофагів, сприяє міграції у вогнище запалення нейтрофілів, посилює продукцію колонієстимулюючих факторів [22].

Найбільш функціональне значення має поліморфізм C-590T *IL4* [23]. У ряді досліджень показана асоціація цього поліморфізму з розвитком хронічного обструктивного захворювання легенів у дорослих [24, 25].

Ряд авторів виявили зв'язок між атопією та поліморфізмами C-590T та C-33T гена *IL4* [26–29]. Ці дані свідчать про те, що ген *IL4* відіграє важливу роль у розвитку запальної реакції будь-якого генезу, а також бере безпосередню участь у регуляції імунної відповіді. Саме тому дослідження алельних варіантів цього гена є надзвичайно важливими у дітей з повторними епізодами ГОБ.

Таким чином, необхідність пошуку шляхів зменшення зростання кількості випадків гострих респіраторних захворювань у дітей, формування в них бронхообструктивного синдрому, який в подальшому часто призводить до інвалідизації, відкриває перед медичною наукою нову пріоритетну сферу досліджень – встановлення молекулярно-генетичних маркерів підвищеної схильності до певних соціально важких захворювань, що дозволить розробити індивідуалізовані схеми лікування та профілактики таких станів. Визначення інформативних маркерів схильності дітей до респіраторної патології стало особливо актуальним сьогодні в зв'язку з вираженим ростом частоти різноманітної патології дихальних шляхів у структурі дитячої захворюваності, що дотепер в Україні практично не досліджувалось.

**Матеріали та методи.** Обстежено 31 дитину основної групи у віці від 2 до 7 років з частими ГРЗ, які ускладнювались ГОБ. Хворі знаходилися на стаціонарному лікуванні у пульмоно-алергологічному відділенні клінічної лі-

карні «Охматдит» з приводу повторного епізоду гострого обструктивного бронхіту (І-ГОБ). Для порівняння отриманих даних дітей з повторними епізодами ГОБ була відібрана контрольна група із 35 дітей у віці від 2 до 7 років, що хворіли на гострий бронхіт (ГБ) не частіше 1–2 разів на рік (ІІ-ГБК). Обстеження цієї групи дітей здійснювалося на базі пульмоно-алергологічного відділення, де проводилися дослідження дітей основної групи. Результати молекулярно-генетичного дослідження порівнювали з даними 50 осіб, взятих методом випадкової вибірки [33], які відповідно увійшли до загальнопопуляційної контрольної групи – ЗГПК (ІІІ-ЗГПК).

Матеріалом для дослідження служила ДНК, виділена із лейкоцитів периферійної крові пацієнтів. Згідно з вимогами біоетики «Про проведення лабораторних досліджень біологічного матеріалу» від батьків кожної дитини отримали письмову згоду на дослідження біоматеріалу.

Виділення та очистку ДНК із лейкоцитів здійснювали набором «GenePak DNA PCR test» (ООО «Лаборатория ИзоГен», РФ). На подальших етапах дослідження проводилась ампліфікація послідовностей ДНК *in vitro* з використанням методів полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [25, 30] та поліморфізму довжин рестриктних фрагментів (ПДРФ).

ПЛР здійснювали в автоматичному режимі на термоциклері «Терцик» («ДНК-технология», РФ) з використанням олігонуклеотидних праймерів («Fermentas», Литва), специфічних ендонуклеаз рестрикції, набору реагентів для ампліфікації GenePak® PCR Core (ООО «Лаборатория ИзоГен», РФ). Аналіз рестриктних фрагментів та специфічність продуктів ПЛР визначали шляхом електрофорезу.

Усім дітям, крім молекулярно-генетичного тестування, проводилось загальноклінічне обстеження, яке включало вивчення даних первинної медичної документації, збір анамнезу, огляд педіатра, рентгенологічне обстеження органів грудної клітки, визначення сатурації O<sub>2</sub>, лабораторні дослідження (клінічний аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові, аналіз рівня IgE у крові методом ІФА).

Клінічну частину роботи виконували на базі пульмоно-алергологічного відділення клінічної лікарні «Охматдит», молекулярно-генетичні до-

слідження – в Інституті спадкової патології АМН України.

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за загальноприйнятою методикою [31] із застосуванням персонального комп'ютера в пакеті програм «Statistica» [32].

**Результати досліджень та їх обговорення.** Розподіл обстежених дітей за віком та статтю представлений у табл. 1. В обох групах дітей була приблизно однакова кількість хлопчиків та дівчаток віком від 2 до 7 років.

Результати порівняльного аналізу стану обстежених дітей із повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту та дітей, що склали групу контролю, за даними клінічного, рентгенологічного огляду та лабораторними показниками наведено у табл. 2.

Загальний стан дітей з повторними епізодами ГОБ на момент огляду оцінено як середньої важкості та важкий. Стан дітей, що склали контрольну групу, при огляді оцінено як задовільний. Клінічні прояви гіпооксигенації реєстрували майже у половини хворих з повторними епізодами ГОБ: блідість шкірних покривів ( $q = 0,58$  проти  $0,09$  в контролі), зниження сатурації ( $q = 0,52$  проти  $0,00$  в контролі), частота яких вірогідно різнилась від даних контрольної групи (табл. 2). Зазначено також достовірно вищу частоту ( $q = 0,71$  проти  $0,14$  в контролі) аускультативних змін в легенях у обстежених дітей з частими ГРЗ та повторними епізодами ГОБ (сухі свистячі хрипи, жорстке дихання, ослаблене дихання тощо) по відношенню до групи дітей з конт-

Таблиця 1. Розподіл обстежених груп дітей за віком і статтю

Групи дітей	n	Вік		Хлопчики		Дівчатка	
		n	%	n	%	n	%
I-ГОБ	31	31	100,0	16	52,0	15	48,0
II-ГБК	35	35	100,0	19	54,0	16	46,0

Примітка. Вірогідна різниця показника між даними дітей основної та контрольної групи  $p < 0,01$ .

Таблиця 2. Порівняльний аналіз стану дітей 2–7 років з повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту в порівнянні з даними дітей групи контролю

Клінічні прояви	Частота клінічних та лабораторних проявів в групах дітей			
	I-ГОБ		II-ГБК	
	n = 31	q	n = 35	q
Блідість шкірних покривів	18	0,58*	3	0,09
Зниження сатурації	16	0,52*	–	–
Аускультативні зміни	22	0,71*	5	0,14
Коробковий перкуторний звук	16	0,52*	–	–
Рентгенологічні ознаки бронхіту	17	0,55*	8	0,23
Лейкоцитоз	9	0,29	5	0,14
Еозинофілія	14	0,45*	4	0,11
Лімфоцитоз	13	0,42**	8	0,23
Підвищений рівень IgE у крові, МО/мл	23	0,74*	5	0,14

Примітка. q – частота відхилення параметра від норми чи від референтного значення  $p < 0,05$ . \* Вірогідна різниця показника між даними дітей із частими гострими респіраторними захворюваннями і повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту та дітей контрольної групи;  $p < 0,01$ . \*\* Вірогідна різниця показника між даними дітей із частими гострими респіраторними захворюваннями і повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту та дітей контрольної групи;  $p < 0,05$ .

рольної групи. Високою виявилась і частота коробкового перкуторного звуку над легенями у основній групі дітей з повторними епізодами ГОБ ( $q = 0,52$  проти  $0,00$  в контролі), що пов'язано з наявністю у цих дітей синдрому бронхіальної обструкції, який характеризується запальними змінами в бронхах та звуженням їх просвіту за рахунок спазму. Крім того, зареєстровано високу частоту рентгенологічних ознак бронхіту, таких як ущільнення коренів легенів та згущення і посилення легеневого малюнка ( $q = 0,55$  проти  $0,23$  в контролі). Потрібно зауважити, що випадків зниженої сатурації та перкуторних змін над легенями серед дітей контрольної групи взагалі не зареєстровано (табл. 2).

З метою оцінки рівня IgE та ступеня алергічного запалення в організмі дітей з повторними епізодами ГОБ у порівнянні з даними дітей з ГБ проведено аналіз його вмісту в сироватці крові, який показав, що в переважній більшості хворих дітей основної групи (74 %) рівень IgE у сироватці крові був в чотири рази вищий ( $374,68 \pm 64,67$  МО/мл), ніж в середньому у дітей групи контролю з ГБ ( $90,0 \pm 30,0$  МО/мл), в яких підвищення рівня IgE зафіксовано тільки у 14,0 % обстежених.

Відомо, що еозинофілія та підвищений рівень IgE у крові трактується педіатрами як умовно специфічні маркери алергічного процесу, зокрема локалізованого і у бронхах [34, 35]. Отож, достовірно підвищена частота еозинофілії ( $q = 0,45$  проти  $0,11$  в контролі), а також підвищення рівня IgE у крові ( $q = 0,74$  проти  $0,14$  в контролі) у дітей, що хворіють на повторні епізоди гострого обструктивного бронхіту, в порівнянні із контрольною групою дітей свідчать про atopічну складову даного

захворювання. Зареєстровано достовірно підвищену частоту лімфоцитозу в крові ( $q = 0,42$  проти  $0,23$  в контролі) у дітей з повторними епізодами ГОБ в порівнянні із контрольною групою (табл. 2).

Таким чином, проведений аналіз результатів клінічного огляду та параклінічних даних показав, що в анамнезі хворих дітей зазначалось не менше 4–5 гострих респіраторних захворювань з повторними епізодами ГОБ. Їх частіше, ніж дітей контрольної групи, турбували кашель, задишка, підвищення температури тіла, нежить, дистанційні хрипи. В них спостерігався достовірно підвищений рівень IgE у сироватці крові, блідість, аускультативні зміни, рентгенологічні ознаки бронхіту, коробковий перкуторний звук, зниження сатурації  $O_2$ .

На наступному етапі роботи проводився аналіз молекулярно-генетичного тестування поліморфного локусу С-590Т гена *IL4*. Проведено молекулярно-генетичне дослідження розподілу генотипів за поліморфним локусом С-590Т гена *IL4*. Порівняльний аналіз розподілу генотипів за поліморфним локусом С-590Т гена *IL4* у обстежених дітей з повторними епізодами ГОБ здійснювали із особами, вибраними методом випадкової вибірки, що склали II групу контролю. Отримані результати представлено у табл. 3.

Зареєстровано достовірно вищу частоту генотипу 590СТ у дітей з повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту в порівнянні з даними контрольної групи (58,0 % проти 32,0 % в контролі,  $p < 0,01$ ). Встановлено достовірно вищу частоту генотипу СС у осіб загальнопопуляційної контрольної групи в порівнянні з даними дітей основної групи із повторними епізодами ГОБ (35,5 % проти

Таблиця 3. Аналіз розподілу генотипів за поліморфним локусом С-590Т гена *IL4*

Генотипи	I-ГОБ, $n = 31$		III-ЗПГК, $n = 50$		$\chi^2$	$p$	OR (95% CI)
	$n$	%	$n$	%			
CC	11	35,5*	32	64,0	6,25	<0,01	0,31 (0,12–0,79)
CT	18	58,0*	16	32,0	5,34	<0,01	2,94 (1,16–7,45)
TT	2	6,5	2	4,0	0,25	>0,01	1,66 (0,22–12,4)

\* Вірогідна різниця показника між даними дітей із частими гострими респіраторними захворюваннями і повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту та контрольної групи здорових осіб;  $p < 0,01$ .

64,0 % в контролі,  $p < 0,01$ ). Доведено, що наявність у дитини генотипу 590СТ *IL4* збільшує ризик повторних епізодів гострого обструктивного бронхіту в три рази (OR 2,94, 95 % CI 1,16–7,45).

ALLELIC POLYMORPHISM C-590T OF THE GENE *IL-4* AS THE MOST POSSIBLE GENETIC MARKER OF HIGH PREDISPOSITION TO DEVELOPMENT OF RECURRENT EPISODES OF ACUTE OBSTRUCTIVE BRONCHITIS IN CHILDREN

O. Kents, N. Vishtak, H. Acopyan, V. Bergtramm

Institute of Hereditary Pathology AMS of Ukraine, Lviv Regional Baby Clinical Hospital, Lviv  
E-mail: kensle@mail.ru

Molecular-genetic study of C-590T polymorphic locus of *IL-4* gene in 31 children with recurrent episodes of acute obstructive bronchitis and 50 people who constituted the control population-based group has been carried out. It is proved that the presence of this polymorphic locus leads to three-fold increase of the risk of acute obstructive bronchitis recurrent episodes.

АЛЛЕЛЬНЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ C-590T ГЕНА *IL4* КАК ВОЗМОЖНЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МАРКЕР ПОВЫШЕННОЙ СКЛОННОСТИ К РАЗВИТИЮ ПОВТОРНЫХ ЭПИЗОДОВ ОСТРОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА У ДЕТЕЙ

Кенс Е.В., Виштак Н.В., Акоюн Г.Р., Бергтрамм В.И.

Проведено молекулярно-генетическое исследование полиморфного локуса C-590T гена *IL4* у 31 ребенка с повторными эпизодами острого обструктивного бронхита, а также у 50 людей, которые составили общепопуляционную контрольную группу. Доказано, что наличие в генотипе ребенка полиморфного локуса C-590T гена *IL4* увеличивает риск повторных эпизодов острого обструктивного бронхита в 3 раза.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Zaytseva, O.V., and Zaytseva, S.V., Bronhialnaya astma i respiratornyie infektsii u detey, *Vestnik pediatricheskoy farmakologii i nutritsiologii*, 2008, vol. 5, no. 1, pp. 54–60.
- Yurtseva, A.P., Fofanova, O.V., Osadets, N.B., and Bodnar, O.P., Efektivnist zastosuvannya laferobionu v ditey iz retsidivuyuchim bronhoobstruktivnim sindromom, yaki chasto hvoriyut na gostri respiratorni zahvoryuvannya, *Zdorove rebenka*, 2014, vol. 56, no. 5, pp. 21–26.
- Antipkin, Yu.G., Lapshin, V.F., and Umanets, T.R.,

Retsidiviruyuschiy bronhit u detey: diskussionnyie voprosyi, *Zdorove Ukraini*, 2008, no. 18, pp. 19–21.

- Balabolkin, I.I., Sovremennyye problemyi terapii bronhialnoy astmyi u detey, *Pediatrics*, 2009, vol. 87, no. 2, pp. 6–11.
- Osipova, L.S., Osobennosti klinicheskogo primeneniya preparatov interferona, *Mistetstvo likuvannya*, 2011, no. 2(78), pp. 70–73.
- Abaturov, A.E., Lechenie ORZ s bronhoobstruktivnim sindromom u detey rannego vozrasta, *Zdorove Ukraini*, 2013, no. 1, pp. 49–54.
- Schultz, A., Devadason, S.G., Savenije, O.E., Sly, P.D., Le Soulf, P.N., and Brand P.L., The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze, *Acta Paediatr*, 2010, vol. 99, no. 1, pp. 56–62.
- Zubarenko, A.V., Portnova, O.A., and Stoeva, T.V., Osnovnyie printsipyi etiopatogeneza, dIagnostiki i differentsialnoy dIagnostiki bronhoobstruktivnoy sindroma u detey, *Zdorove rebenka*, 2007, vol. 4, no. 7, pp. 49–54.
- Katilov, A.V., Dmitriev, D.V., and Dmitrieva, E.Yu., *Klinicheskaya pulmonologiya detskogo vozrasta*, Vinnytsya, 2014, 352 p.
- Soroka, Yu.A. Bronhoobstruktivnyiy sindrom v pediatricheskoy praktike, *Zdorove rebenka*, 2006, no. 21, pp. 2–4.
- Garcia-Marcos, L., Mallol, J., Solé, D., Brand, P.L.; and EISL Study Group, International study of wheezing in infants: risk factors in affluent and non-affluent countries during the first year of life, *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2010, vol. 21, no. 5, pp. 878–888.
- Zaykov, S.V., and Bogomolov, A.E., Sovremennyye podhodyi k laboratornoy diagnostike allergicheskikh zabolevaniy, *Novosti meditsiny i farmatsii*, 2013, no. 14, pp. 6–10.
- Just, J., Gouvis-Echraghi, R., Couderc, R., Guillemot-Lambert, N., and Saint-Pierre, P., Novel severe wheezy young children phenotypes: boys atopic multiple-trigger and girls nonatopic uncontrolled wheeze, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2012, vol. 130, no. 1, pp. 103–110.
- Spycher, B.D., Silverman, M., and Kuehni, C.E., Phenotypes of childhood asthma: are they real? *Clin. Exp. Allergy.*, 2010, vol. 40, no. 8, pp. 1130–1141.
- Lang, J.E., and Blake, K.V., Role of biomarkers in understanding and treating children with asthma: towards personalized care, *Pharmacogenomics Pers. Med.*, 2013, no. 6, pp. 73–84.
- Ginter, E.K., *Meditsinskaya genetika*, M: Meditsina, 2003, 448 p.
- Brookes, A.J., The essence of SNPs, *Gene*, 1999, vol. 234, no. 2, pp. 177–186.

18. Bersinbay, R.I., Akparova, A.Yu., and Baygenzhin, A.K., Rol polimorfizma genov v predraspolzhenosti k bronhialnoy astme i hronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkih, *Vestnik ENU im. L.N. Gumileva*, 2010, no. 4, pp. 401–411.
19. Freydin, M.B., Bragina, E.Yu., and Ogorodova, L.M., Genetika atopii: sovremennoe sostoyanie, *Vestnik VOGiS*, 2006, no. 3, pp. 493–503.
20. Pino-Yanes, M., Corrales, A., Cumplido, J., Poza, P., Sánchez-Machín, I., Sánchez-Palacios, A., Figueroa, J., Acosta-Fernández, O., Buset, N., Garcna-Robaina, J.C., Hernández, M., Villar, J., Carrillo, T., and Flores, C., Assessing the validity of asthma associations for eight candidate genes and age at diagnosis, *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 9, e73157.
21. Allahverdieva, L.I., and Eyubova, A.A., Polimorfizm genov IL-4 i IL-5 pri atopicheskoy bronhialnoy astme u detey azerbaydzhanskoy populyatsii, *Allergologiya i immunologiya*, 2007, vol. 8, no. 1, pp. 90–91.
22. Miyake, Y., Tanaka, K., and Arakawa, M., Relationship between polymorphisms in IL4 and asthma in Japanese women: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study, *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.*, 2013, vol. 23, no. 4, pp. 242–247.
23. Micheal, S., Minhas, K., Ishaque, M., Ahmed, F., and Ahmed, A., IL-4 gene polymorphisms and their association with atopic asthma and allergic rhinitis in Pakistani patients, *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.*, 2013, vol. 23, no. 2, pp. 107–111.
24. Meng, J.F., and Rosenwasser, L.J., Unraveling the genetic basis of asthma and allergic diseases, *Allergy Asthma Immunol. Res.*, 2010, vol. 2, no. 4, pp. 215–227.
25. Trajkov, D., Mirkovska-Stojkovikj, J., Petlichkovski, A., Strezova, A., Efinanska-Mladenovska, O., Sandevska, E., Sibinovska, O., Hristomanova, S., Djulejic, E., Petrov, J., Gogusev, J., and Spiroski, M., Association of cytokine gene polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease in Macedonians, *Iran. J. Allergy, Asthma Immunol.*, 2009, vol. 8, no. 1, pp. 31–42.
26. Kabesch, M., Tzotcheva, I., Carr, D., Höfler, C., Weiland, S.K., Fritsch, Ch., von Mutius, E., and Martinez, F.D. A complete screening of the IL4 gene: novel polymorphisms and their association with asthma and IgE in childhood, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2003, vol. 112, no. 5, pp. 893–898.
27. Chiang, C.H., Tang, Y.C., Lin, M.W., and Chung, M.Y., Association between the IL-4 promoter polymorphisms and asthma or severity of hyperresponsiveness in Taiwanese, *Respirology*, 2007, vol. 12, no. 1, pp. 42–48.
28. Vishnumaya, C.P., Sudha, S., Suhail, N., Gemitha, G., Saranya, R.S., and Sreejaya, S., Association of 590C/T interleukin-4 gene promoter polymorphism with atopic asthma in south Indian people, *Int. J. Bioassays*, 2013, no. 4, pp. 723–726.
29. Hosseini-Farahabadi, S., Tavakkol-Afshari, J., Rafatpanah H., Farid-Hosseini, R., and Khale Daluei, M., Association between the polymorphisms of IL-4 gene promoter (-590C>T), IL-13 coding region (R130Q) and IL-16 gene promoter (-295T>C) and allergic asthma, *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.*, 2007, vol. 6, no. 1, pp. 9–14.
30. Maniatis, T., Fritsch, E.F., and Sambrook, J., *Molecular cloning : A laboratory manual*, New York, 1982, 545 p.
31. Kaminskiy, L.S., *Statisticheskaya obrabotka laboratornykh i klinicheskikh dannykh*, L., Meditsina, 1964, 250 p.
32. Borovikov, V., *Statistica: iskusstvo analiza dannykh na kompyutere. Dlya professionalov*, SPb.:Piter, 2001, 656 p.
33. Sidorenko, G.I., Mediko-biologicheskie issledovaniya v gigiene okruzhayushey sredy i perspektivy ih razvitiya v dvenadtsatoy, *Gig. i san.*, 1986, no. 12, pp. 4–7.
34. Kulya, O.O., Besh, L.V., Tkachenko, S.K., and Kurak, O.I., Kliniko-laboratorna charakteristika alergiyi u novonarodzenih ditey, *Zdorove rebenka*, 2009, vol. 4, no. 19, pp. 21–26.
35. Zabolotniy, D.I., Melnikov, O.F., Zabrodskaya, L.V., and Timchenko, M.B., Immunodiagnostichniy algoritm alergichnoy formi angionevrotichnogo nabryaku u patsientiv z harchovoyu alergieyu, *Novosti meditsiny i farmatsii, Allergologia i pulmonologia (380)*, 2011, tematicheskij nomer, pp. 29–33.

Надійшла 11.02.15