

Огляди літератури

УДК: 616.24-008.41:577.218:616-053

ПОШУК ГЕНЕТИЧНИХ МАРКЕРІВ ПІДВИЩЕНОЇ СХИЛЬНОСТІ ДО ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ І РОЗВИТКУ БРОНХООБСТРУКЦІЙНИХ СТАНІВ У ДІТЕЙ

О.В. Кенс

Державна установа "Інститут спадкової патології Національної академії медичних наук України", відділення клінічної генетики (директор - проф. О.З. Гнатейко)

Реферат

Стаття присвячена актуальній проблемі - пошуку генетичних маркерів підвищеної схильності до гострих респіраторних захворювань і розвитку бронхообструкційних станів у дітей, які в кінцевому результаті можуть призвести до бронхіальної астми та значної інвалідизації. Як свідчать клінічні та експериментальні дослідження останніх 10 років, існує тісний зв'язок між частотою гострих респіраторних захворювань у дітей, розвитком в них бронхообструкційного синдрому та генотипом. Це відкриває перед медичною наукою новий пріоритетний напрямок - встановлення молекулярно-генетичних маркерів підвищеної схильності до певних соціально-вагомих захворювань, зокрема - патології дихальної системи.

Мета. Встановити ефективні молекулярно-генетичні маркери підвищеної схильності дітей до частих гострих респіраторних захворювань та бронхообструкційного синдрому.

Результати й обговорення. У статті розглянуто дані щодо частоти гострих респіраторних захворювань та виникнення ускладнень у вигляді бронхообструкційного синдрому у дітей. Продемонстрована негайна потреба у пошуку маркерів, на підставі встановлення яких можна формувати групи дітей підвищеного ризику щодо частих гострих респіраторних захворювань та більш важкого та затяжного їх перебігу з бронхообструкційним синдромом, при якому виникає необхідність тривалого та дорогавартісного лікування. Саме такими можуть стати молекулярно-генетичні маркери схильності дитячого організму до патології дихальної системи. Знання індивідуальної генетичної детермінанти схильності до частих гострих респіраторних захворювань та бронхообструкційного синдрому в дітей сприятиме можливості налагодження персоналізованих лікувально-профілактичних заходів при цих захворюваннях.

Висновки. Проведений літературний пошук щодо проблеми встановлення генетичних маркерів підвищеної схильності до гострих респіраторних захворювань і формування обструкційних станів у дітей дозволив констатувати, що інформативними молекулярно-генетичними маркерами підвищеної генетичної схильності дітей до гострих респіраторних захворювань та бронхообструкційного синдрому є поліморфні варіанти генів CD14 C159T, C260T та IL4 C589T, C33T.

Ключові слова: бронхообструкційний синдром, гострі респіраторні захворювання, діти, молекулярно-генетичні маркери, поліморфізм генів

Abstract

A SEARCH FOR GENETIC MARKERS OF INCREASED PREDISPOSITION TO ACUTE RESPIRATORY DISEASES AND DEVELOPMENT OF THE BRONCHO-OBSTRUCTIVE CONDITIONS IN CHILDREN

O.V. KENS

State Institution "Institute of Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Department of Clinical Genetics

The article is devoted to the problem of searching for genetic markers of increased susceptibility to acute respiratory infections and the development of broncho-obstructive conditions in children that may eventually result in asthma and significant disability. As clinical and experimental studies of recent 10 years have shown, there is a close relationship between frequency of acute respiratory infections in children and development of bronchial obstruction syndrome and the genotype. This opens up a new priority direction in medical science - establishing molecular genetic markers of increased susceptibility to certain socially important diseases, the pathology of the respiratory system in particular.

Aim. To establish effective molecular genetic markers of increased susceptibility of children to frequent acute respiratory diseases and bronchial obstruction syndrome.

Results and Discussion. The article reviews data on the frequency of acute respiratory infections and occurrence of complications in the form of bronchial obstruction syndrome in children. An immediate need to find markers to be used for determining a high risk of frequent acute respiratory diseases and more severe and protracted course of bronchial obstructive syndrome with a need for long and expensive as treatment is demonstrated. These may be the molecular genetic susceptibility markers of a child's body to the pathology of the respiratory system. Knowledge of the genetic determinants of individual susceptibility to frequent acute respiratory diseases and bronchial obstruction syndrome in children will contribute to establishing of individual treatment and prevention strategies in these diseases.

Conclusions. The review of literature devoted to the problem of determining genetic markers of increased susceptibility to acute respiratory infections and the formation of obstructive conditions in children allows to state that informative molecular genetic markers of increased genetic susceptibility of children to acute respiratory infections and bronchial

obstruction syndrome are the polymorphic variants of genes CD14 C159T, C260T and IL4 C589T, C33T.

Key words: acute respiratory infections, bronchial obstruction, children, molecular genetic markers, gene polymorphisms

Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) посідають, за даними ВООЗ і МОЗ України, перше місце у структурі дитячої захворюваності [1, 2]. Вітчизняні педіатри рекомендують виділяти групу "дітей, що часто хворіють" (ДЧХ), на долю яких припадає від 15,0% до 50,0% рецидивування ГРЗ [3, 4].

Особливе занепокоєння викликають часті ГРЗ у школярів початкових класів. Слід зазначити, що часті ГРЗ у дітей 6-8 років є важливим фактором, який призводить до виникнення синдрому "шкільної дезадаптації" [5, 6].

В Україні щороку реєструють 4,5-5 млн. випадків ГРЗ і, як наслідок, безліч днів хвороби, пропусків шкільних занять, недостатнє засвоєння шкільної програми, низький рівень успішності, значні матеріальні затрати сім'ї на придбання медикаментів [7, 8].

Поряд із високим рівнем захворюваності на ГРЗ, у дітей, що часто хворіють, наявна висока частота бронхообструкційного синдрому (БОС), який за даними різних авторів, виникає у 10,0-30,0% дітей, що значно ускладнює процес лікування таких дітей [9, 10].

У структурі захворюваності дітей від 0-14 років захворювання органів дихання займають перше місце та складають 62,0-65,0%. За останні десять років частота патології бронхолегеневої системи збільшилася в 3,6 рази, переважно за рахунок гострих та рецидивуючих запальних захворювань верхніх та нижніх дихальних шляхів [11-13].

За розповсюдженістю перше місце серед бронхолегеневої патології у дітей займають бронхіти (75-250 випадків на 1000 дітей у рік) [14]. Як вже сказано вище, окрему групу складають діти, що часто та тривало хворіють на ГРЗ (питома вага останніх, за даними різних авторів коливається в межах 15,0-75,0% дитячої популяції) [15].

Нерідко, бронхіальна обструкція може бути першим проявом різноманітних захворювань органів дихання та часто визначає як важкість протікання основного захворювання, так і його прогноз. Часто бронхіальна обструкція, почавшись у ранньому віці, продовжує ускладнювати

ГРЗ і у дітей старшого віку, що врешті респіраторні захворювання призводять до хронізації процесу та інвалідності [16, 17].

Серед факторів, що сприяють розвитку бронхіальної обструкції у дітей слід відмітити:

- спадково обумовлену схильність до атопії;
- спадкову та вроджену патологію бронхолегеневої системи;
- гіперреактивність дихальних шляхів;
- незрілість всіх ланок імунітету;
- широке розповсюдження ГРЗ у серед дітей [18, 19].

Оскільки розвиток бронхообструкційного синдрому найчастіше спостерігається у дітей, схильних до розвитку алергічних захворювань, слід проводити диференційну діагностику між обструкційним бронхітом та бронхіальною астмою (БА) [20].

Однак, такі діагностичні критерії, як визначення у крові рівня загального IgE, шкірні тести з алергенами та ін., що першочергово проводяться таким дітям, не є надто інформативними [21]. Тому пошук молекулярно-генетичних маркерів схильності до ГРЗ та бронхообструкційних станів у дітей є актуальними [22, 23].

Аналіз сучасних тенденцій розвитку науки переконливо свідчить, що в новому ХХІ столітті прогрес в галузі клінічної педіатрії визначатиметься активним міждисциплінарним вивченням причин виникнення та клітинно-молекулярних механізмів перебігу захворювань, широким впровадженням в практику методів молекулярної, клітинної та біохімічної генетики, біохімії, фізіології та інших фундаментальних дисциплін. Саме біохімічна унікальність визначає нашу стійкість або навпаки, чутливість до різноманітних зовнішніх впливів, нашу схильність до тих чи інших мультифакторних захворювань. Діагностика захворювань або патологічних станів за функціональним дефектом багатьох білків складає основу превентивної медицини, як одного з напрямків молекулярної медицини ХХІ сторіччя [24].

Відомо, що всі люди відрізняються один від одного не тільки зовнішньо, але й своїми внутрішніми біохімічними, фізіологічними, психічними характеристиками, що складають фенотип людини, який є відображенням індивідуальних особливостей генотипу, що реалізується в певних умовах.

На даний час відомо, що в межах кожної

популяції у індивідуумів існують спадкові варіації в послідовності ДНК, так звані поліморфізми, які зустрічаються у людському геномі з частотою 1 на 1000 пар основ.

До функціональних поліморфізмів генів належать:

- точкові мутації в кодуючих районах генів, що обумовлюють амінокислотні заміни. У результаті цього змінюється каталітична активність, ферментативна стабільність і / чи субстратна специфічність;
- дупліковані гени, що визначають підвищений рівень ферментів в організмі;
- повністю або частково делетовані гени, обумовлюють утрату генного продукту;
- варіанти, які виникають в результаті порушення сплайсингу, що призводить до зміни білкових продуктів [25].

Не дивлячись на таку розповсюдженість, лише невелика частина з них є функціонально значимою, тобто призводить до зміни продукції білків, а власне цитокінів, тим самим визначаючи індивідуальну відповідь організму на пошкодуючі фактори [26, 27]. Ряд авторів припускає, що поліморфізм генів цитокінів може впливати на інтенсивність запального процесу та важкість перебігу бронхіальної астми та atopічного дерматиту у дітей [28,29].

Ген IL4 часто називають "критичним цитокіном запалення". Протизапальний цитокін, який активує гуморальний імунітет, контролює проліферацію та диференціацію В-клітин і Т-гелперів, посилює вироблення імуноглобуліну Е, що може провокувати розвиток алергічних реакцій та запалення дихальних шляхів [30, 31]. Крім того він підвищує цитокінетичну активність макрофагів, сприяє міграції у вогнище запалення нейтрофілів, посилює продукцію колонієстимулюючих факторів [32].

Найбільш функціональне значення має поліморфізм C590T IL4. У ряді досліджень показана асоціація цього поліморфізму з розвитком ряду захворювань, таких, як atopічна бронхіальна астма, хронічне обструкційне захворювання легень, алергічний риніт, ревматоїдний артрит [33, 34]. Ряд авторів виявили зв'язок між бронхіальною астмою та поліморфізмами гену IL4 C590T та/ або C33T.

Окрім того, знайдений взаємозв'язок між

наявністю у пацієнтів хронічного обструкційного захворювання легень з генотипом IL-4 -33 / T:T [35-37]. Ці дані говорять про те, що ген IL4 відіграє важливу роль у розвитку запальної реакції будь-якого генезу а також приймає безпосередню участь у регуляції імунної відповіді. Саме тому дослідження цього гену є надзвичайно важливим у дітей з частими ГРЗ та БОС.

Блок, що кодується геном CD14 (розташований на 5q31.1), являє собою поверхневий антиген, який експресується переважно на моноцитах/макрофагах. Співпрацюючи з іншими білками, він опосередковує вроджену імунну відповідь на бактеріальні ліпополісахариди. Багатьма авторами виявлена асоціація поліморфізмів гену CD14 C159T та C260T з БА [38-40].

Наявні літературні дані, щодо зв'язку поліморфного локусу C260T гену CD14 із підвищеним ризиком розвитку атеросклерозу [41], хронічного періодонтиту [42], поліморфного локусу C159T гену CD14 із алергічним ринітом [43], туберкульозом легень [44], ревматоїдним артритом [45].

Висновок

Одним з найбільш актуальних напрямків медичної генетики являється профілактика тої чи іншої генетично обумовленої патології людини. Гострі респіраторні захворювання за частотою в структурі захворюваності дітей стоять на першому місці, набуваючи статусу не тільки медичної, але й соціальної проблеми. Для підбору коректних лікувально-профілактичних заходів необхідно знати механізми формування патології, а для медико-генетичного консультування сімей особливе значення має уточнення ступеня ризику її виникнення в кожному окремому випадку, що досягається шляхом визначення генетичних маркерів схильності до даної патології.

Не дивлячись на чисельні дослідження в області респіраторної патології дитячого віку, виявлення маркерів підвищеної схильності, в тому числі генетичної, дітей до частих респіраторних захворювань та більш важчого їх перебігу, все ще залишається складною задачею. Зокрема, не достатньо вивченими є питання можливості прогнозування схильності до частих гострих респіраторних захворювань та БОС в дітей і визначення генетичної схильності до більш важчого та затяжного перебігу бронхолегеневої патології

у дітей, у літературі недостатньо висвітлено питання корелятивних зв'язків між молекулярно-генетичними маркерами та рівнем IgE, що і визначило вибрану тему дослідження. Проблема є вкрай актуальною, яка в Україні досліджується дуже обмежено.

Зростання кількості випадків гострих респіраторних захворювань у дітей, формування в них бронхообструкційного 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.

Проведений літературний пошук щодо проблеми розробки генетичних маркерів підвищеної схильності до гострих респіраторних захворювань і розвитку обструкційних станів у дітей встановив, що інформативними молекулярно-генетичними маркерами підвищеної генетичної схильності дітей до гострих респіраторних захворювань та бронхообструкційного синдрому є поліморфні варіанти генів CD14 C159T, C260T та IL4 C589T, C33T.

Література

- To the problem of sickly children under school age / O.D. Zelins'ka, T. M. Kryvov'yaz, S. A. Shkarpeta [ta in.] // Biomedical and biosocial Anthropology. - 2010. - № 15. - P. 269-272. Ukrainian (До проблеми часто хворюючих дітей дошкільного віку / О.Д. Зелінська, Т. М. Кривов'яз, С. А. Шкарпета [та ін.] // Biomedical and biosocial Anthropology. - 2010. - № 15. - С. 269-272).
- Ustinov O.V. Principles of diagnosis and treatment of acute respiratory viral diseases / O.V. Ustinov // Ukrayins'kyu medychnyy chasopys. 2010. № 6(80). P.24-29. Ukrainian (Устїнов О.В. Принципи діагностики та лікування хворих на гострі респіраторні вірусні захворювання / О.В. Устїнов // Український медичний часопис. 2010. № 6(80). С.24-29).
- Ukraine Frequently ill children / [Al'bytskyu V.Yu., Baranov A.A., Ohneva M.L., Kamaev Y.A.] - K.: Nyzhnyy Novhorod: NHMA, 2003. - 180 p. Russian (Часто болеющие дети / [Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Огнева М.Л., Камаев И.А.] - К.: Нижний Новгород: НГМА, 2003. - 180 с).
- Bulhakova V.A. Acute respiratory infections in sickly children: the role etiotrop drug prevention and treatment / V.A. Bulhakova // Pedyatriya. 2013. №6. P. 90-94. Russian (Булгакова В.А. Острые респираторные инфекции у часто болеющих детей: роль этиотропного препарата в профилактике и лечении / В.А. Булгакова // Педиатрия. 2013. №6. С. 90-94).
- Marushko Yu.V. Functioning of local immunity and its features in children, who often suffer from respiratory infections / Yu.V. Marushko, O.S. Movchan, T.V. Marushko // Ukrayins'kyu medychnyy chasopys umj.com.ua. 2014. №1(99). P. 41-45. Ukrainian (Марушко Ю.В. Функціонування системи місцевого імунітету та її особливості в дітей, які часто хворіють на респіраторні інфекції / Ю.В. Марушко, О.С. Мовчан, Т.В. Марушко // Український медичний часопис umj.com.ua. 2014. №1(99). С. 41-45).
- Hurova O.A. Indicators cutaneous microcirculation and heart rate variability in sickly children 4-7 years / O.A. Hurova // Novie issledovaniya. 2011. №26. Tom 1. P. 51-54. Russian (Гурова О.А. Показатели кожной микроциркуляции и вариабельности ритма сердца у часто болеющих детей 4-7 лет / О.А. Гурова // Новые исследования. 2011. №26. Том 1. С. 51-54).
- Besh L.V. Treatment of acute respiratory infections in children who often sick: simple answers to difficult questions / L.V. Besh, O.I. Matsyura // Zdorov'ya Ukrayiny. - 2012. - Тематичний номер - P. 50-51. Ukrainian (Беш Л.В. Лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей, які часто хворіють: прості відповіді на складні запитання / Л.В. Беш, О.І. Мацюра // Здоров'я України. - 2012. - Тематичний номер - С. 50-51).
- Marushko T.V. Immunoprophylaxis of acute respiratory infections in children / T.V. Marushko // Ukrayins'kyu medychnyy chasopys. - 2012. - №4 (90). - P. 51-55. Ukrainian (Марушко Т.В. Імунопрофілактика гострих респіраторних інфекцій у дітей / Т.В. Марушко // Український медичний часопис. - 2012. - №4 (90). - С. 51-55).
- Abaturov A.E. ARI treatment of bronchial obstruction in children of early age / A.E. Abaturov // Zdorov'ya Ukrayiny. - 2013. - № 1 - P. 49. Russian (Абатуров А.Е. Лечение ОРЗ с бронхообструктивным синдромом у детей раннего возраста / А.Е. Абатуров // Здоров'я України. - 2013. - № 1 - С. 49).
- Schultz A. The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze / A. Schultz, S.G. Devadason, O.E. Savenije. // Acta Paediatr. - 2010. - № 99. - P. 56.
- A retrospective analysis of the peculiarities course and risk factors bronchial obstruction syndrome / V. P. Kostromina, O. A. Rechkina, L. B. Yaroshchuk, V. O. Stryzh [ta in.] // Ukrayins'kyu pul'monolohichnyy zhurnal. - 2011. - № 3 - P. 20-22. Ukrainian (Ретроспективний аналіз особливостей перебігу та факторів ризику бронхообструктивного синдрому / В. П. Костроміна, О. А. Речкіна, Л. Б. Ярошук, В. О. Стриж [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. - 2011. - № 3 - С. 20-22).
- Vysochyna Y.L. Cough in children: mechanisms and approaches to treatment / Vysochyna Y.L., Chernysheva O.E. // Zdorov'e rebenka. - 2013. - № 8 (51) - P. 20-22. Russian (Высочина И.Л. Кашель у детей: механизмы и подходы к лечению / Высочина И.Л., Чернышева О.Е. // Здоровье ребенка. - 2013. - № 8 (51) - С. 20-22).
- Lezhenko H.O. Rational antibiotic therapy of respiratory diseases in children / H.O. Lezhenko, O.Ye. Pashkova, L.I. Pantyushenko // Zdorov'e rebenka 2013. №8(51). P. 33-36. Ukrainian (Леженко Г.О. Рациональна антибактеріальна терапія захворювань органів дихання в дітей / Г.О.

- Леженко, О.С. Пашкова, Л.І. Пантюшенко // Здоровье ребенка 2013. №8(51). С. 33-36.
14. Stryzh V.O. Acute bronchitis in children: modern aspects of anti-inflammatory therapies / V.O. Stryzh, V.P. Kostromina / *Sovremennaya pedyatrya*. - 2010. - №1 (29). - P.1-6. Ukrainian (Стриж В.О. Гострий бронхіт у дітей: сучасні аспекти протизапальної терапії / В.О. Стриж, В.П. Костроміна // *Современная педиатрия*. - 2010. - №1 (29). - С.1-6).
 15. Yulysh E.Y. Acute respiratory infections in frequently and long ill children, depending on the time of year / E.Y. Yulysh, S. Ya. Yaroshenko, E.Y. Abylova // *Sovremennaya pedyatrya*. - 2011. - №3 (37). - P.19-22. Russian (Юлиш Е.И. Острые респираторные заболевания у часто и длительно болеющих детей в зависимости от времени года / Е.И. Юлиш, С.Я. Ярошенко, Е.И. Абилова // *Современная педиатрия*. - 2011. - №3 (37). - С.19-22).
 16. Нерпе N.A. The reasons bronchial obstruction in children and therapy directions / N.A. Нерпе, N.A. Selyverstova, V.S. Malyshev, N.H. Mashukova // *Russkyu medytsynskyu zhurnal*. - 2011. - №22. - P.21-24. Russian (Геппе Н.А. Причины бронхиальной обструкции у детей и направления терапии / Н.А. Геппе, Н.А. Селиверстова, В.С. Малышев, Н.Г. Машукова // *Русский медицинский журнал*. - 2011. - №22. - С.21-24).
 17. Besh L.V. Children who often get sick: discussion questions and possible solutions / L.V. Besh // *Zdorov'ya Ukrainy*. - 2011. - №3 (18). - P.13. Ukrainian (Беш Л.В. Діти, які часто хворіють: дискусійні питання і можливості їх вирішення / Л.В. Беш // *Здоров'я України*. - 2011. - №3 (18). - С.13).
 18. Garcia-Marcos L. International study of wheezing in infants: risk factors in affluent and non-affluent countries during the first year of life / L. Garcia-Marcos, J. Mallol, D. Sole. // *PediatrAllergy Immunol*. - 2010. - № 21. - P. 7- 8.
 19. Soroka Yu.A. Bronchial obstruction in pediatric practice / Yu. A. Soroka // *Zdorov'e rebenka*. - 2006. - № 21- P. 2-4. Russian (Сорока Ю.А. Бронхообструктивный синдром в педиатрической практике / Ю. А. Сорока // *Здоровье ребенка*. - 2006. - № 21- С. 2-4).
 20. Okhotnikova O.M. Bronchial obstruction syndrome in children: differential diagnosis and treatment/ O.M. Okhotnikova // *Mystetstvo likuvannya*. - 2010. - № 1(67) - P.45-55. Ukrainian (Охотнікова О.М. Синдром бронхіальної обструкції у дітей: диференційна діагностика та лікування / О.М. Охотнікова // *Мистецтво лікування*. - 2010. - № 1(67) - С.45-55).
 21. Zaykov S.V. Modern approaches to the laboratory diagnosis of allergic diseases / S.V. Zaykov, A.E. Bohomolov // *Novosty medytsyny u farmatsyyu*. - 2013. - № 14- P. 6. Russian (Зайков С.В. Современные подходы к лабораторной диагностике аллергических заболеваний / С.В. Зайков, А.Е. Богомоллов // *Новости медицины и фармации*. - 2013. - № 14- С. 6).
 22. Spycher B.D. Phenotypes of childhood asthma: are they real? / B.D. Spycher, M. Silverman, C.E. Kuehni // *Clin Exp Allergy*. - 2010. - №40. - P. 11-12.
 23. Lang J.E. Role of biomarkers in understanding and treating children with asthma: towards personalized care / J.E. Lang, K.V. Blake // *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. - 2013. - №6. - P. 73-84.
 24. Baranov V.S. Gene therapy of monogenic hereditary diseases. Duchenne muscular dystrophy [Текст] / V.S. Baranov, A.N. Baranov // *Voprosy Med. Khymyyu*. - 2000. - Т.46, №3. - P. 279-293. Russian (Баранов В.С. Генная терапия моногенных наследственных болезней. Миодистрофия Дюшена [Текст] / В.С. Баранов, А.Н. Баранов // *Вопросы Мед. Химии*. - 2000. - Т.46, №3. - С. 279-293).
 25. Borys O.M. Prediction of response to controlled ovarian stimulation by using genetic testing FSHR gene polymorphism and ESR2/ O.M. Borys // *Medykosotsyal'nyye problemy sem'yi*. - 2012. - №2. Том 17. - P. 23-26. Ukrainian (Борис О.М. Прогнозування відповіді на контрольовану оваріальну стимуляцію за допомогою тестування на генетичний поліморфізм генів FSHR і ESR2 / О.М. Борис // *Медико-соціальні проблеми сім'ї*. - 2012. - №2. Том 17. - С. 23-26).
 26. Paul R. Albert. What is a functional genetic polymorphism? Defining classes of functionality / Albert. R. Paul // *Psychiatry Neurosci*. - 2011. - №36 (6). - P. 363-365.
 27. Sripichai O. Genetic Polymorphisms and Implications for Human Diseases / O. Sripichai, S. Fucharoen // *MedAssoc Thai*. - 2007. - Vol. 90. - №2. - P. 394-398.
 28. Bersynbay R.Y. The role of gene polymorphisms in predisposition to bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease/ R.Y. Bersynbay, A.Yu. Akparova, A.K. Bayhenzhyn // *Vestnyk ENU ym. L.N. Humyleva*. - 2010. - № 4. - P. 401-411. Russian (Берсинбай Р.И. Роль полиморфизма генов в предрасположенности к бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких / Р.И. Берсинбай, А.Ю. Акпарова, А.К. Байгенжин // *Вестник ЕНУ им. Л.Н. Гумилева*. - 2010. - № 4. - С. 401-411).
 29. Assessing the validity of asthma associations for eight candidate genes and age at diagnosis effects / M. Pino-Yanes, A. Corrales, J. Cumplido // *PLOS One*. - 2013. - № 9. - P. 73-78.
 30. IL-4 and IL-13 employ discrete signaling pathways for target gene expression in alternatively activated monocytes/macrophages / A. Bhattacharjee, M. Shukla, V. Yakubenko [and other] // *Free Radic Biol Med*. - 2013. - № 54. - P. 1-16.
 31. Meng J. Unraveling the Genetic Basis of Asthma and Allergic Diseases / J. Meng, L. Rosenwasser // *Allergy, Asthma et Immunology Research*. - 2010. - № 2(4). - P. 215-227.
 32. Miyake Y. Relationship between polymorphisms in IL4 and asthma in Japanese women: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study / Y. Miyake, K. Tanaka, M. Arakawa // *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. - 2013. - № 23(4). - P. 242-247.
 33. IL-4 gene polymorphisms and their association with atopic asthma and allergic rhinitis in Pakistani patients / S. Micheal, K. Minhas, M. Ishaque [and other] // *J Investig Allergol Clin Immunol*. - 2013. - №23. - P. 107-111.
 34. Association of Cytokine Gene Polymorphisms with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Macedonians / D. Trajkov, J. Mirkovska-Stojkovicikj, A. Petlichkovski [and other] // *Allergy Asthma Immunol*. - 2009. - №8(1). - P. 31-42.

35. Freidin M. Immunological parameters and gene polymorphisms (C-590T IL4, C-597A IL10) in severe bronchial asthma in children from the Krasnoyarsk region / M. Smolnikova, S. Smirnova, M. Freidin [and other] // *Circumpolar Health*. - 2013. - V.72- №7. -P. 1-7.
36. Yang H.J. Association between the interleukin-4 gene C-589T and C+33T polymorphisms and asthma risk: a meta-analysis / H.J. Yang // *Archives of Medical Research*. - 2013. - №44. -P. 127-135.
37. Micheal S. IL-4 Gene Polymorphisms and Their Association With Atopic Asthma and Allergic Rhinitis in Pakistani Patients / S. Micheal, K. Minhas, M. Ishaque [and other] // *Investig Allergol Clin Immunol*. - 2013. - Volume 23 (2). - P. 107-111.
38. Zhao L. Association of CD14 -260 (-159) C>T and asthma: a systematic review and meta-analysis / L. Zhao, M. Bracken // *Medical Genetics*. - 2011. - № 11. -P. 122-129.
39. The -159C/T polymorphism in the CD14 gene and the risk of asthma: a meta-analysis / Y. Zhang, C. Tian, J. Zhang [and other] // *Immunogenetics*. - 2011. - № 63(1). - P. 23-32.
40. Perin P. CD14 gene polymorphism is not associated with asthma but rather with bronchial obstruction and hyperreactivity in Slovenian children with non-atopic asthma / P. Perin, V. Berce, U. Potocnik // *Respiratory Medicine*. - 2011 - №1. - P. 54-59.
41. Synergistic effect of Toll-like receptor 4 and CD14 polymorphisms on the total atherosclerosis burden in patients with peripheral arterial disease / T. Vainas, R. Frank, C. Bruggeman [and other] // *Journal of vascular surgery*. - 2006. - V.44. - № 2. - P. 326-332.
42. Laine M. Gene Polymorphisms in Chronic Periodontitis / M. Laine, B. Loos, W. Crielaard // *International Journal of Dentistry*. - 2010. - V. 12. - P. 1-22.
43. Demin H. Association of the CD14 gene polymorphism C-159T with allergic rhinitis / H. Demin, S. Wenyu, Z. Luo // *Journal of Rhinology & Allergy*. - 2010. - V. 24, No1. - P. 1-3.
44. The -159C/T Polymorphism in the CD14 Gene and Tuberculosis Risk: A Meta-Analysis / T. Wang, Y. Shen, L. Chen [and other] // *International Journal of Medical Sciences*. - 2013. - V. 10. - №11. - P. 1524-1529.
45. Polymorphisms of Toll-like receptor-4 and CD14 in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis / T. Dhaouadi, I. Sfar, Y. Haouami [and other] // *Biomarker Research*. - 2013. - V. 1. - №20. - P. 1-6.