

ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

CHILD AND ADOLESCENT HEALTH

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Старкова К.Г., Долгих О.В., Легостаева Т.А.

Читать
онлайн
Read
online

Полиморфизмы *836A>G* гена *MMP9* и *-174G/C* гена *IL-6*, ассоциированные с риском развития аллергических заболеваний у детей

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 614045, Пермь, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Высокая распространённость детской аллергопатологии определяет необходимость разработки современных подходов к диагностике и профилактике атопических процессов, идентификации чувствительных и специфических биомаркеров иммунорегуляции, в том числе генетических, с детальным анализом отдельных этиопатогенетических звеньев развития заболевания.

Материалы и методы. Обследовано детское население среднего школьного возраста Пермского края: 65 детей с аллергопатологией и 55 относительно здоровых детей. Маркеры гиперчувствительности исследовали с помощью иммуноферментного анализа. SNP-генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. У детей с проявлениями аллергии наблюдалось возрастание индекса аллергизации в 1,4 раза, эозинофилов крови — в 2,3 раза, концентрации общего IgE — в 12,6 раза относительно группы здоровых детей ($p < 0,001$). Показаны значимые ассоциации с развитием аллергопатологии полиморфизмов кандидатных генов *836G*MMP9* (отношение шансов (ОШ) = 2,09; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,10–3,99) и *-174G*IL-6* (ОШ = 2,25; 95% ДИ 1,20–4,25). Сравнительный анализ комбинации аллелей иммунорегуляторных генов *836G*MMP9/-174G*IL-6* с альтернативными аллельными комбинациями показал её выраженную связь с риском развития аллергических заболеваний (относительный риск 2,08; 95% ДИ 1,27–3,41), активацией маркеров аллергического воспаления: общего IgE и эозинофилов крови (в среднем в 4,5 и 1,8 раза) для детей с аллергопатологией ($p = 0,003$ – $0,014$).

Ограничения исследования. Исследование ограничено объёмом обследованной выборки.

Заключение. Полученные данные указывают на риск формирования аллергопатологии в популяции детей с комбинацией аллелей кандидатных генов *836G*MMP9/-174G*IL-6*, что позволяет рекомендовать использовать полиморфизмы кандидатных генов иммунорегуляции — *836A>G* гена *MMP9* и *-174G/C* гена *IL-6* в качестве перспективных маркеров ранней диагностики, профилактики и коррекции атопических заболеваний у детей.

Ключевые слова: генетический полиморфизм; *836A>G MMP9*; *-174G/C IL-6*; иммуноглобулин E; аллергические заболевания

Соблюдение этических стандартов. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2013 г.) и одобрено Этическим комитетом ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (протокол № 9 от 14.03.2023). Все законные представители обследованных детей подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Старкова К.Г., Долгих О.В., Легостаева Т.А. Полиморфизмы *836A>G* гена *MMP9* и *-174G/C* гена *IL-6*, ассоциированные с риском развития аллергических заболеваний у детей. Здравоохранение Российской Федерации. 2024; 68(6): 505–510. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2024-68-6-505-510> <https://elibrary.ru/xpibab>

Для корреспонденции: Долгих Олег Владимирович, e-mail: oleg@fcrisk.ru

Участие авторов: Старкова К.Г. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста; Долгих О.В. — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи; Легостаева Т.А. — сбор и обработка материала, написание текста. *Все авторы* — утверждение окончательного варианта статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Ksenia G. Starkova, Oleg V. Dolgikh, Tatyana A. Legostaeva

Polymorphisms 836A>G of the MMP9 gene and -174G/C of the IL-6 gene associated with a high risk of allergic pathology in children

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The high level of allergic diseases among the child population requires for research to develop modern approaches to the diagnosis and prevention of atopic processes with the detection of specific highly sensitive biomarkers of immunoregulation, including genetic ones, with a detailed analysis of individual etiopathogenetic links in the development of the disease.

Materials and methods. The children's population of secondary school age in the Perm region was examined: 65 children with allergic pathology and 55 relatively healthy children. Markers of hypersensitivity were studied using enzyme-linked immunosorbent assay. SNP genotyping was performed using real-time PCR.

Results. Children with manifestations of allergy showed an increase in the allergization index by 1.4 times, in blood eosinophils – by 2.3 times, and total IgE concentration by 12.6 times relative to the group of healthy children ($p < 0.001$). Significant associations with the development of allergic diseases of candidate genes polymorphisms 836G*MMP9 (OR = 2.09; 95% CI = 1.10–3.99) and -174G*IL-6 (OR = 2.25; 95% CI = 1.20–4.25) was revealed. A comparative analysis of the combination of alleles of candidate immunoregulatory genes 836G*MMP9/-174G*IL-6 with alternative allelic combinations showed its significant association with an increased risk of developing allergic pathology (RR = 2.08; 95% CI = 1.27–3.41), activation of allergic inflammation markers: total IgE and blood eosinophils (on average 4.5 and 1.8 times) for children with allergic pathology ($p = 0.003–0.014$).

Research limitations. The study is limited by the size of the sample examined.

Conclusion. The data obtained indicates to the risk of developing allergic pathology in children for the combination of candidate gene alleles 836G*MMP9/-174G*IL-6 (RR = 2.08; 95% CI = 1.27–3.41), so it should be recommended as a promising marker for early diagnosis, prevention and correction of atopic diseases in children.

Keywords: genetic polymorphism; 836A > G MMP9; -174G/C IL-6; immunoglobulin E; allergy

Compliance with ethical standards. The study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki by the World Medical Association (revised in 2013) and approved by the Ethics Committee of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies (Protocol No. 9 of March 14, 2023). All legal representatives of the examined children signed a voluntary informed consent to participate in the study.

For citation: Starkova K.G., Dolgikh O.V., Legostaeva T.A. Polymorphisms 836A>G of the MMP9 gene and -174G/C of the IL-6 gene associated with a high risk of allergic pathology in children. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii / Health Care of the Russian Federation, Russian journal*. 2024; 68(6): 505–510. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2024-68-6-505-510> <https://elibrary.ru/xpibab> (in Russian)

For correspondence: Oleg V. Dolgikh, e-mail: oleg@fcrisk.ru

Contributions of the authors: Starkova K.G. — concept and design of the study, collection and processing of material, statistical processing, text writing; Dolgikh O.V. — concept and design of the study, editing, responsibility for the integrity of all parts of the article; Legostaeva T.A. — collection and processing of material, text writing. All authors — approval of the final version of the article.

Acknowledgment. The research was not granted any sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential competing interests related to publication of this article.

Received: August 12, 2024 / Accepted: October 3, 2024 / Published: December 28, 2024

Введение

Аллергические заболевания становятся серьёзной проблемой здравоохранения ввиду значительного распространения среди населения, более 40% в отдельных промышленно развитых странах, и сопровождаются существенным снижением качества жизни людей и экономическими потерями [1]. Генетические особенности, факторы окружающей среды и их взаимные эффекты определяют механизмы прогрессирования и проявления заболеваний данной группы, причём загрязнение окружающей среды считаю основной причиной стремительного роста числа случаев аллергии в последние десятилетия [2].

Достижения современной персонализированной медицины позволяют сформировать новый подход в терапии аллергических заболеваний, связанный с идентификацией специфических высокочувствительных биомаркеров, в том числе генетических, для целей ранней диагностики, мониторинга и прогноза развития, а также профилактики аллергопатологии у детского населения [3, 4].

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) является мультифункциональным цитокином с широким спектром регуляторных свойств в отношении гуморальных и клеточно-опосредованных иммунных реакций, стимулируя дифференциров-

ку и активацию CD4+T-клеток и индуцируя продукцию ИЛ-4 (Th2-цитокинов), что является важным сигналом для координации хронического воспаления и адаптивного иммунитета. Экспрессия ИЛ-6 может индуцировать другие провоспалительные медиаторы (ИЛ-1 β , фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), ИЛ-8, матриксные металлопротеиназы (ММР)-3, 9, 12), которые вносят существенный вклад в развитие патологических процессов, в том числе аллергического воспаления [5]. Показано, что ИЛ-6 увеличивает назальную секрецию у пациентов при аллергическом рините, а также связан с развитием таких заболеваний, как астма и атопический дерматит [6].

ММР9, или желатиназа В относится к семейству цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать основные компоненты экстрацеллюлярного матрикса, и к маркерам с провоспалительной активностью, регулируя передачу клеточных сигналов путём мобилизации и процессинга биоактивных молекул, включая факторы роста и цитокины, и индуцируя другие провоспалительные факторы, такие как ФНО- α , ИЛ-1, через NF κ B-путь [7]. Повышенные уровни экспрессии ММР9 отмечаются при астме и атопическом дерматите, они коррелируют с интенсивностью клинических проявлений и активной клеточной инфильтрацией [8].

Таблица 1. Маркеры аллергизации в группе детей с аллергопатологией относительно группы здоровых детей
Table 1. Markers of allergization in children with allergic pathology relative to a group of healthy children

Показатель Parameter	Группа наблюдения Observation group	Группа сравнения Comparison group	Уровень значимости межгрупповых различий Level of significance of intergroup differences <i>p</i>
IgE общий, МЕ/см ³ Total IgE, IU/cm ³	243,73 ± 11,72	19,30 ± 3,91	< 0,001
Эозинофилы, % Eosinophils, %	4,63 ± 1,13	1,93 ± 0,28	< 0,001
Эозинофильно-лимфоцитарный индекс, усл. ед. Eosinophilic-lymphocytic index, c.u.	0,126 ± 0,035	0,047 ± 0,007	< 0,001
Индекс аллергизации, усл. ед. Allergization index, c.u.	1,78 ± 0,13	1,23 ± 0,05	< 0,001

Варианты однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) генов иммунорегуляции, ответственные за стабильность мРНК, функциональную активность экспрессируемого белка, а также особенности механизма работы транскрипционных факторов и уровни медиаторов воспаления, имеют особую клиническую значимость в диагностике аллергии, опосредуя миграцию и пролиферацию эозинофилов, стимуляцию продукции сывороточного IgE, активацию Th2-цитокинов, а также бронхиальную гиперреактивность [9, 10].

Цель исследования — определить роль полиморфизмов 836A>G гена MMP9 (rs17576) и -174G/C гена IL-6 (rs1800795) у детей в качестве факторов риска формирования аллергопатологии.

Материалы и методы

Для проведения исследования выбрали 120 детей школьного возраста (средний возраст 12,04 ± 0,30 года). Группу наблюдения составили 65 детей с аллергическими заболеваниями, среди которых были представлены аллергический ринит (40,0%), аллергический контактный дерматит (12,5%), атопический дерматит (35,0%), астма с преобладанием аллергического компонента (12,5%). Группу сравнения составили 55 условно здоровых детей без аллергии. Сформированные группы были сопоставимыми по возрастным особенностям и гендерному составу, этнической принадлежности ($p > 0,05$).

Фракции лейкоцитов исследовали на автоматическом анализаторе крови Drew-3. Эозинофильно-лимфоцитарный индекс (ЭЛИ) рассчитывали по формуле (1):

$$\text{ЭЛИ} = (\text{количество EOS}) / (\text{количество LYM}), \quad (1)$$

Индекс аллергизации (ИА) рассчитывали по формуле (2):

$$\text{ИА} = (\text{LYM} + 10 \cdot (\text{EOS} + 1)) / (\text{NEU} + \text{MON} + \text{BAS}), \quad (2)$$

где LYM — лимфоциты; EOS — эозинофилы; NEU — нейтрофилы; MON — моноциты; BAS — базофилы. Содержание общего IgE определяли на спектрофотометре Elx808 (BioTek) коммерческими наборами для иммуноферментного анализа (ООО «Хема», Россия). Особенности генетического полиморфизма исследовали с помощью наборов SNP-скрин (ООО «НПФ Синтол», Россия) методом ПЦР с детекцией в реальном времени на амплификаторе BioRAD CFX96 (Bio-Rad).

Результаты исследования представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$) или частоты (%). Обработку данных проводили в программе Statistica v. 10.0 (Statsoft Inc., США). Частоты аллелей и генотипов рассчитывали в онлайн-калькуляторе Gen-Expert, оценивали соответствие равновесию Харди-

Вайнберга (HWE). Межгрупповое сравнение проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента и теста χ^2 . При отсутствии нормального распределения использовали нормализующую \sqrt{x} -трансформацию. Рассчитывали отношение шансов (ОШ), относительный риск (ОР) с определением границ 95% доверительного интервала (ДИ). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Изменение иммунного профиля детей в группе с аллергическими заболеваниями характеризовалось повышенным уровнем аллергизации (табл. 1), при этом индекс аллергизации был увеличен в среднем в 1,4 раза относительно группы здоровых детей ($p < 0,001$). Отмечен повышенный в 2,3 раза уровень эозинофилов крови при возрастании эозинофильно-лимфоцитарного индекса в 2,6 раза ($p < 0,001$). Содержание сывороточного IgE превышало средние показатели группы сравнения в 12,6 раза, повышенный уровень сенсибилизации наблюдался у 80,0% обследованных детей ($p < 0,001$).

Результаты генетического анализа (табл. 2) выявили повышение распространённости вариантного аллеля 836G гена MMP9 и плюс-аллеля -174G гена IL-6 в группе обследованных детей с аллергопатологией по сравнению с группой здоровых детей, с кратностью превышения в 1,6 и 1,5 раза соответственно ($p = 0,01–0,02$). Показано возрастание доли генотипов, гетерозиготных и гомозиготных по аллелю 836G гена MMP9, в 1,5 раза: 80,0% против 52,5% в группе сравнения ($p = 0,009$). Частота встречаемости генотипов, гетерозиготных и гомозиготных по аллелю -174G гена IL-6, превышала показатели сравнения в 1,3 раза: 87,5% против 67,5% ($p = 0,03$).

Таким образом, можно предположить, что аллели 836G*MMP9 (ОШ = 2,09; 95% ДИ 1,10–3,99) и -174G*IL-6 (ОШ = 2,25; 95% ДИ 1,20–4,25) выступают маркерами чувствительности в группе детей с аллергопатологией и могут быть ассоциированы с развитием аллергического воспаления. Распространённость комбинации полиморфизмов кандидатных генов 836G*MMP9/-174G*IL-6, включающей аллели одновременно по двум исследованным полиморфизмам, составила 67,5% в группе с аллергопатологией против 32,5% в группе здоровых детей. Расчёт ОР показал возрастание вероятности развития аллергического воспалительного процесса в 2,1 раза у обладателей комбинации 836G*MMP9/-174G*IL-6 в обследованной группе (ОР = 2,08; 95% ДИ 1,27–3,41).

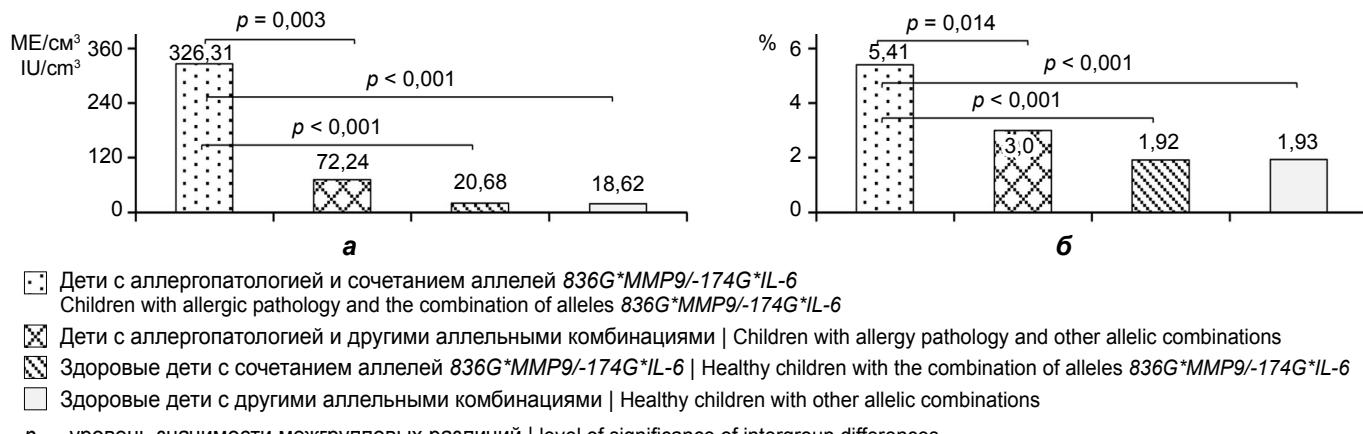
Исследование маркеров аллергизации в зависимости от носительства 836G*MMP9 и -174G*IL-6 аллельных вариантов кандидатных генов в группе детей с аллерго-

Таблица 2. Анализ полиморфизма генов *MMP9* (836A>G) и *IL-6* (-174G/C) в исследуемых группах детей**Table 2.** Analysis of polymorphism of *MMP9* (836A>G) and *IL-6* (-174G/C) genes in the examined children

Ген	Генотип, аллель Genotype, allele	Группа наблюдения, % Observation group, %	Группа сравнения, % Comparison group, %	χ^2	p	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)
<i>IL-6</i>	<i>GG</i>	37,5	17,5	6,46	0,04	2,83 (1,00–7,98)
	<i>CG</i>	50,0	50,0	6,46	0,04	1,00 (0,42–2,40)
	<i>CC</i>	12,5	32,5	6,46	0,04	0,30 (0,09–0,93)
	<i>GG + CG</i>	87,5	67,5	4,59	0,03	3,37 (1,07–10,61)
	<i>CG + CC</i>	62,5	82,5	4,01	0,05	0,35 (0,13–1,00)
	<i>G</i>	62,5	42,5	6,42	0,01	2,25 (1,20–4,25)
	<i>C</i>	37,5	57,5	6,42	0,01	0,44 (0,24–0,84)
p_{HWE}		0,71	1,00	—	—	—
<i>MMP9</i>	<i>AA</i>	20,0	47,5	6,82	0,03	0,28 (0,10–0,75)
	<i>AG</i>	62,5	42,5	6,82	0,03	2,25 (0,92–5,52)
	<i>GG</i>	17,5	10,0	6,82	0,03	1,91 (0,51–7,12)
	<i>AA + AG</i>	82,5	90,0	0,95	0,33	0,52 (0,14–1,95)
	<i>AG + GG</i>	80,0	52,5	6,76	0,009	3,62 (1,34–9,77)
	<i>A</i>	51,3	68,8	5,10	0,02	0,48 (0,25–0,91)
	<i>G</i>	48,8	31,3	5,10	0,02	2,09 (1,10–3,99)
p_{HWE}		0,21	1,00	—	—	—

Примечание. HWE — равновесие Харди–Вайнберга.

Note. HWE — the Hardy–Weinberg equilibrium.



Сравнение уровней иммунных маркеров общего IgE (ME/cm^3) (а) и эозинофилов (%) (б) у детей с аллергопатологией и здоровых детей в зависимости от носительства комбинации аллелей 836G*MMP9/-174G*IL-6 по сравнению с другими аллельными комбинациями.

Comparison of levels of immune markers of total IgE (IU/cm^3) (a) and blood eosinophils (%) (b) in children with allergic pathology and healthy children, depending on the carriage of the 836G*MMP9/-174G*IL-6 allele combination compared with other allelic combinations.

патологией показало значительно более высокие концентрации IgE общего и относительного содержания эозинофилов крови у обладателей сочетания аллелей кандидатных генов 836G*MMP9/-174G*IL-6 (рисунок) — в среднем в 4,5 и 1,8 раза выше значений группы детей с аллергопатологией с другими аллельными вариантами соответственно ($p = 0,003$ – $0,014$), а также существенно выше показателей группы сравнения ($p < 0,001$).

Обсуждение

Патогенез аллергических процессов, в основе которого находится хроническая рецидивирующая воспалительная реакция, реализуемая преимущественно через IgE-опосредованный механизм, включает множество составляющих, таких как генетические, эпигенетические

факторы, средовое окружение, уровень иммунной реактивности. Индивидуальные молекулярно-генетических особенности, связанные с изменением экспрессии, концентрации и активности провоспалительных медиаторов, потенциально определяют предрасположенность к развитию аллергических заболеваний [11]. Мультигенные SNP-SNP-взаимодействия могут усиливать основной эффект отдельных SNP при сложных патологиях, повышая свою прогностическую способность, при этом комбинация 2 или более SNP-вариантов реализует или синергетический, или антагонистический эффект, изменяя восприимчивость к заболеванию [12].

Ген *IL-6* локализован на коротком плече 7 хромосомы (7p15-p21) и содержит 5 экзонов и 4 интрона. Замена G/C в положении -174 промоторного участка гена

IL-6 (rs1800795) является хорошо изученным полиморфизмом, при этом известно, что вариантный аллель *C* определяет снижение уровня экспрессии ИЛ-6. Полиморфизм *-174G/C* гена *IL-6* расположен вблизи сайтов многих факторов транскрипции, включая NF κ B и NF-IL6. Гуанин-содержащие олигонуклеотиды в положении -174 имеют больше взаимодействий с белками ДНК, чем цитозин-содержащие олигонуклеотиды. Следовательно, они обладают более высоким сродством к транскрипционным факторам, что приводит к увеличению экспрессии гена *IL-6* [13]. ИЛ-6 может повышать риск развития аллергических заболеваний через регуляцию функций эффекторных Т-клеток (CD4+), ингибируя Th1-дифференцировку и способствуя дифференцировке Th2- и Th17-лимфоцитов. ИЛ-6 также может индуцировать высвобождение специфических аллергических медиаторов и, как следствие, усиливать аллергическое воспаление в координации с другими провоспалительными факторами [14]. Исследования отмечают положительные корреляции между уровнем ИЛ-6 и повышением экспрессии MMP9, ассоциированные с развитием хронических воспалительных процессов, сердечно-сосудистой патологией [15, 16]. Предполагаемый механизм связан с индукцией циклооксигеназы-2 и простагландин E2 с последующей активацией JAK-STAT и MAPK-сигнальных путей.

Ген *MMP9* локализован на 20q11.2-q13.1 хромосоме на участке, ассоциированном с бронхиальной гиперреактивностью и специфической сенсибилизацией. Полиморфизм *836A>G* (rs17576) располагается в 6-м экзоне гена *MMP9* вблизи каталитического домена и относится к миссенс-мутациям с аминокислотной заменой Gln279Arg в соответствующем полипептиде, при этом наблюдается модификация трёхмерной структуры фермента с увеличением аффинности к субстрату и повышением уровня функциональной активности, что может увеличивать риск развития аллергопатологии [17]. Аллерген-зависимая стимуляция секреции MMP9 воспалительными клетками приводит к мобилизации ростовых факторов и хемокинов, развитию гиперреактивности и ремодели-

рованию дыхательных путей, в частности при астме [18, 19]. MMP9 является индуциальным ферментом, процесс транскрипции которого находится под контролем ростовых факторов, оксидантного стресса, гормонов, которые могут повышать экспрессию MMP9, проявляя синергетические эффекты при совместном воздействии с другими провоспалительными цитокинами (ИЛ-1 и ФНО- α) [20].

В нашем исследовании показано возможное участие двух полиморфизмов *836A>G* гена *MMP9* и *-174G/C* гена *IL-6*, а также комбинаций аллельных вариантов в развитии аллергических нарушений в качестве генетических факторов риска, которые ассоциированы с достоверным повышением активности маркеров гиперчувствительности общего IgE и эозинофилов крови у детей с аллергопатологией. Однако ввиду небольшого размера обследованной популяции, этнических особенностей, мультифакторной этиологии атопических нарушений в подтверждение научной гипотезы требуется продолжение научных исследований в данном направлении.

Ограничения исследования. Исследование ограничено объёмом обследованной выборки.

Заключение

Результаты выполненного исследования показали связь развития аллергических заболеваний с носительством полиморфных вариантов *-174G/C* гена *IL-6* и *836A>G* гена *MMP9* у обследованного детского населения, которые ассоциировались с повышенным уровнем эозинофилов и активацией продукции IgE ($p < 0,001$). Распространённость вариантного аллеля *836G*MMP9* (ОШ = 2,09; 95% ДИ 1,10–3,99) и плюс-аллеля *-174G*IL-6* (ОШ = 2,25; 95% ДИ 1,20–4,25) определяет возрастание риска формирования аллергии у носителей комбинации аллелей кандидатных генов *836G*MMP9/-174G*IL-6* в 2,1 раза (ОР = 2,08; 95% ДИ 1,27–3,41). Таким образом, полиморфизмы иммунорегуляторных генов *836A>G MMP9* и *-174G/C IL-6* могут рассматриваться в качестве перспективных критериев определения риска развития аллергических заболеваний у детского населения.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1–3, 6, 9–17, 19, 20 см. References)

4. Зайцева Н.В., Землянова М.А., Чащин В.П., Гудков А.Б. Научные принципы применения биомаркеров в медико-экологических исследованиях (обзор литературы). *Экология человека*. 2019; (9): 4–14. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2019-9-4-14> <https://elibrary.ru/wswnqj>
5. Тийс Р.П., Осипова Л.П. Интерлейкин-6: его роль в организме, генетический полиморфизм и значение при некоторых заболеваниях (литературный обзор). *Медицинская генетика*. 2022; 21(1): 14–27. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2022.01.14-27> <https://elibrary.ru/wvenmu>
7. Шадрина А.С., Плиева Я.З., Кушлинский Д.Н., Морозов А.А., Филиппенко М.Л., Чанг В.Л. и др. Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм матриксных металлопротеиназ в норме и при патологии. *Альманах клинической медицины*. 2017; 45(4): 266–79. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279> <https://elibrary.ru/zcquyh>
8. Семерник О.Е., Лебеденко А.А., Аппоева А.А. Металлопротеиназа-9 и ее роль в патогенезе аллергических заболеваний у детей. *Медицинская иммунология*. 2023; 25(5): 1027–32. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-MAI-2721> <https://elibrary.ru/wprioxy>
18. Маркелова Е.В., Здор В.В., Романчук А.Л., Бирко О.Н. Матриксные металлопротеиназы: их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2016; (2): 11–22. <https://doi.org/10.14427/jipai.2016.2.23> <https://elibrary.ru/weatpt>

REFERENCES

1. Long A., Bunning B., Sampath V., DeKruyff R.H., Nadeau K.C. Epigenetics and the environment in airway disease: asthma and allergic rhinitis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020; 1253: 153–81. https://doi.org/10.1007/978-981-15-3449-2_6
2. Nanda A., Mustafa S.S., Castillo M., Bernstein J.A. Air pollution effects in allergies and asthma. *Immunol. Allergy Clin. North. Am.* 2022; 42(4): 801–15. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2022.06.004>
3. Ogulur I., Pat Y., Ardieli O., Barletta E., Cevheratas L., Fernandez-Santamaría R., et al. Advances and highlights in biomarkers of allergic diseases. *Allergy*. 2021; 76(12): 3659–86. <https://doi.org/10.1111/all.15089>
4. Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Chashchin V.P., Gudkov A.B. Scientific principles of use of biomarkers in medico-ecological studies (review). *Ekologiya cheloveka*. 2019; (9): 4–14. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2019-9-4-14> <https://elibrary.ru/wswnqj> (in Russian)
5. Tiis R.P., Osipova L.P. Interleukin-6: its role in the organism, genetic polymorphism and significance in certain diseases (literature review). *Meditinskaya genetika*. 2022; 21(1): 14–27. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2022.01.14-27> <https://elibrary.ru/wvcnmu> (in Russian)

6. Maqsood R., Iqbal H., Gul S., Ali I., Malik J. Expression and clinical significance of *IL-6* in patients with allergic rhinitis. *Int. J. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg.* 2023; 9(2): 165–8. <https://doi.org/10.18203/issn.2454-5929.ijohns20230103>
7. Shadrina A.S., Plieva Y.Z., Kushlinskiy D.N., Morozov A.A., Filipenko M.L., Chang V.L., Kushlinskii N.E. Classification, regulation of activity, and genetic polymorphism of matrix metalloproteinases in health and disease. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2017; 45(4): 266–79. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279> (in Russian)
8. Semernik O.E., Lebedenko A.A., Appoeva A.A. Metalloproteinase 9 and its role in the pathogenesis of allergic diseases in children. *Medical Immunology (Russia)*. 2023; 25(5): 1027–32. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-MAI-2721> <https://elibrary.ru/wpiohy> (in Russian)
9. Choi B.Y., Han M., Kwak J.W., Kim T.H. Genetics and epigenetics in allergic rhinitis. *Genes (Basel)*. 2021; 12(12): 2004. <https://doi.org/10.3390/genes12122004>
10. Kabesch M., Tost J. Recent findings in the genetics and epigenetics of asthma and allergy. *Semin. Immunopathol.* 2020; 42(1): 43–60. <https://doi.org/10.1007/s00281-019-00777-w>
11. Babusikova E., Jurecekova J., Jesenak M., Evinova A. Association of gene polymorphisms in interleukin 6 in infantile bronchial asthma. *Arch. Bronconeumol.* 2017; 53(7): 381–6. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2016.09.012>
12. Li T., Zhang X., Sang L., Li X.T., Sun H.Y., Yang J., et al. The interaction effects between *TLR4* and *MMP9* gene polymorphisms contribute to aortic aneurysm risk in a Chinese Han population. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2019; 19(1): 72. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1049-8>
13. Yang Y., Xiao J., Tang L., Wang B., Sun X., Xu Z., et al. Effects of *IL-6* polymorphisms on individual susceptibility to allergic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Front. Genet.* 2022; 13: 822091. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.822091>
14. Gao S., Yu L., Zhang J., Li X., Zhou J., Zeng P., et al. Expression and clinical significance of *VCAM-1*, *IL-6*, and *IL-17A* in patients with allergic rhinitis. *Ann. Palliat. Med.* 2021; 10(4): 4516–22. <https://doi.org/10.21037/apm-21-546>
15. Naik S.P., Mahesh P.A., Jayaraj B.S., Madhunapantula S.V., Jahromi S.R., Yadav M.K. Evaluation of inflammatory markers interleukin-6 (*IL-6*) and matrix metalloproteinase-9 (*MMP-9*) in asthma. *J. Asthma*. 2017; 54(6): 584–93. <https://doi.org/10.1080/02770903.2016.1244828>
16. Akbari T., Kazemi Fard T., Fadaei R., Rostami R., Moradi N., Movahedi M., et al. Evaluation of *MMP-9*, *IL-6*, *TNF-α* levels and peripheral blood mononuclear cells genes expression of *MMP-9* and *TIMP-1* in Iranian patients with coronary artery disease. *J. Cardiovasc. Thorac. Res.* 2023; 15(4): 223–30. <https://doi.org/10.34172/jcvtr.2023.31844>
17. Zou F., Zhang J., Xiang G., Jiao H., Gao H. Association of matrix metalloproteinase 9 (*MMP-9*) polymorphisms with asthma risk: a meta-analysis. *Can. Respir. J.* 2019; 2019: 9260495. <https://doi.org/10.1155/2019/9260495>
18. Markelova E.V., Zdor V.V., Romanchuk A.L., Birko O.N. Matrix metalloproteinases: on their relationship with cytokine system, diagnostic and prognostic potential. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2016; (2): 11–22. <https://doi.org/10.14427/jipai.2016.2.23> <https://elibrary.ru/weatpt> (in Russian)
19. Bajbouj K., Ramakrishnan R.K., Hamid Q. Role of matrix metalloproteinases in angiogenesis and its implications in asthma. *J. Immunol. Res.* 2021; 2021: 6645072. <https://doi.org/10.1155/2021/6645072>
20. Cui N., Hu M., Khalil R.A. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2017; 147: 1–73. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.005>

Информация об авторах

Старкова Ксения Геннадьевна, канд. бiol. наук, зав. лабораторией иммунологии и аллергологии ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора, 614045, Пермь, Россия. E-mail: skg@fcrisk.ru

Долгих Олег Владимирович, доктор мед. наук, профессор, зав. отделом иммунобиологических методов диагностики, ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора, 614045, Пермь, Россия. E-mail: oleg@fcrisk.ru

Легостаева Татьяна Андреевна, врач клинической лабораторной диагностики ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора, 614045, Пермь, Россия. E-mail: ms.legota@mail.ru

Information about the authors

Ksenia G. Starkova, PhD (Biology), Head of the Laboratory for Immunology and Allergology, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-5162-9234> E-mail: skg@fcrisk.ru

Oleg V. Dolgikh, DSC (Medicine), Professor, Head of the Department of Immunobiological Diagnostic Methods, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-4860-3145> E-mail: oleg@fcrisk.ru

Tatyana A. Legostaeva, doctor of the Laboratory for Clinical Diagnostics, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-1368-9703> E-mail: ms.legota@mail.ru