

УДК 616.516-001/-002-074-053.2:575.113

**В.О. Дитятковський<sup>1</sup>, О.Є. Абатуров<sup>1</sup>, Н.В. Науменко<sup>1</sup>, О.О. Аліфіренко<sup>2</sup>,  
Н.Л. Пінаєва<sup>2</sup>, С.Т. Таран<sup>2</sup>, І.А. Філатова<sup>2</sup>**

## Асоціації SNP rs\_7927894 гена FLG та TARC/CCL17 з atopічним дерматитом у дітей

<sup>1</sup>Дніпропетровський державний медичний університет, Україна<sup>2</sup>Алергоцентр КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги Дніпровської міської ради», Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2021). 6(118): 12-18. doi 10.15574/SP.2021.118.12

**For citation:** Dityatkovsky VO, Abaturov OE, Naumenko NV, Alifirenko OO et al. (2021). Associations of SNP rs\_7927894 of FLG gene and TARC/CCL17 with atopic dermatitis in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(118): 12-18. doi 10.15574/SP.2021.118.12

Одним з основних генетичних факторів розвитку atopічного дерматиту (АД) у дітей є одонуклеотидні поліморфізми гена філагрину (FLG), зокрема rs\_7927894 FLG, а одним із найбільш вивчених і перспективних маркерних хемокинів (ХК) при АД є тимусом та активацією регульований хемокин (TARC/CCL17).

**Мета** – визначити асоціації та ролі різних варіантів SNP rs\_7927894 FLG та TARC/CCL17 у дітей, хворих на різні клінічні профілі (КП) АД — ізольований або сполучений з коморбідними atopічними хворобами (АХ).

**Матеріали та методи.** До основної групи залучено 39 пацієнтів, хворих на АД, ізольований або сполучений з коморбідними АХ, віком від 3 до 18 років. До контрольної групи залучено 47 дітей аналогічного віку, які мають патологію шлунково-кишкового тракту без клінічних ознак atopії. В усіх пацієнтів основної та контрольної груп визначено генотипні варіанти SNP rs\_7927894 гена FLG методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі та сироваткові концентрації TARC/CCL17 у венозній крові. Пороговим значенням статистичної достовірності прийнято  $p < 0,05$ .

**Результати.** Встановлено частоту та асоціації генотипних варіантів C/C, C/T та T/T SNP rs\_7927894 FLG у пацієнтів досліджуваних груп: C/T rs\_7927894 FLG є достовірно найчастішим у загальній основній групі (56,4%,  $p < 0,05$ ), КП ізольованого АД (61,1%,  $p < 0,05$ ) та АД, сполученого з коморбідними АХ (52,4%,  $p < 0,05$ ). Визначені асоціації досліджуваного SNP з АД: варіант C/T rs\_7927894 FLG достовірно прямо асоційований з АД ( $r = 0,291$ ,  $p < 0,05$ ), C/C rs\_7927894 FLG має негативну асоціацію з тенденцією до достовірності ( $r = -0,194$ ,  $p = 0,07$ ). Сироваткові концентрації TARC/CCL17 достовірно не відрізняються за середніми значеннями в пацієнтів основної та контрольної груп відповідно: загальна основна — 615,8 пг/мл, основна (КП з ізольованим АД) — 651,3 пг/мл, основна (КП з АД, сполученим із коморбідними АХ) — 585,4 пг/мл, контрольна — 608,4 пг/мл ( $p > 0,05$ ). Виявлено такі асоціації сироваткових концентрацій TARC/CCL17: збільшення з тенденцією до достовірності з посиленням ступеня тяжкості АД ( $r = 0,290$ ,  $p = 0,07$ ) та достовірне збільшення в періоді загострення АД ( $r = 0,426$ ,  $p < 0,05$ ). Достовірної прямої асоціації TARC/CCL17 щодо пацієнтів з АД порівняно з контрольною групою не встановлено ( $r = -0,027$ ,  $p > 0,05$ ).

**Висновки.** Генотипний гетерозиготний варіант C/T rs\_7927894 FLG є достовірно найчастішим та асоційованим із досліджуваними КП АД у дітей — ізольованим і сполученим із коморбідними АХ. Генотипний варіант C/C rs\_7927894 FLG з тенденцією до достовірності зворотно асоційований з АД у дітей. Сироваткові концентрації TARC/CCL17 не мають достовірної різниці в пацієнтів з АД та без atopії, водночас достовірно підвищуються в разі загострення та з тенденцією до достовірності зі збільшенням ступеня тяжкості різних КП АД у дітей.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** atopічний дерматит, діти, асоціації, поліморфізм, філагрин, тимусом та активацією регульований хемокин.

### Associations of SNP rs\_7927894 of FLG gene and TARC/CCL17 with atopic dermatitis in children

**V.O. Dityatkovsky<sup>1</sup>, O.E. Abaturov<sup>1</sup>, N.V. Naumenko<sup>1</sup>, O.O. Alifirenko<sup>2</sup>, N.L. Pinaeva<sup>2</sup>, S.M. Taran<sup>2</sup>, I.A. Filatova<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Dnipro State Medical University, Ukraine<sup>2</sup>Allergy Center of KNE «Clinical Ambulance Hospital of the Dnipro City Council», Ukraine

One of the main genetic factors of the development of atopic dermatitis (AD) in children are single nucleotide polymorphisms (SNP) of the filagrin gene (FLG), particularly rs\_7927894 FLG. One of the mostly studied and promising AD marker chemokines (CK) is the thymus- and activation regulated chemokine (TARC/CCL17).

**Purpose** – to detect the associations and role of different variants of SNP rs\_7927894 FLG gene and TARC/CCL17 in children suffering different AD clinical profiles (CP) – isolated or combined with comorbid atopic disorders (AtD).

**Materials and methods.** The main group comprised 39 patients aged 3 to 18 years, suffering the isolated AD or combined with comorbid AtD. The control group comprised 47 patients aged 3 to 18 years, suffering the pathology of gastrointestinal tract without clinical signs of atopy. All the patients of the main and control groups had undergone detection of the genotype variants of SNP rs\_7927894 FLG gene by real-time polymerase chain reaction and detection of TARC/CCL17 serum concentrations in venous blood. The cut-off value of statistical significance was set as  $p < 0,05$ .

**Results.** The incidence and association of genotype variants C/C, C/T and T/T SNP rs\_7927894 FLG gene in patients of cohorts of the studied groups were detected as follows: C/T rs\_7927894 FLG was significantly the most common in the general main group (56.4%,  $p < 0,05$ ), within the cohort of CP AD isolated (61.1%,  $p < 0,05$ ) and CP of AD combined with comorbid AtD (52.4%,  $p < 0,05$ ). There were detected the associations of studied SNP with AD: C/T rs\_7927894 FLG is significantly directly associated with AD ( $r = 0,291$ ,  $p < 0,05$ ), C/C rs\_7927894 FLG has a reverse association with a trend to significance ( $r = -0,194$ ,  $p = 0,07$ ). Mean serum concentrations of TARC/CCL17 did not differ significantly among patients cohorts of the main and control groups, respectively: general main group — 615.8 pg/ml, main with a CP AD isolated — 651.3 pg/ml, main with a CP of AD combined with comorbid AtD — 585.4 pg/ml, control — 608.4 pg/ml ( $p > 0,05$ ). Associations of serum TARC/CCL17 concentrations were determined as follows: elevation trending to significance within increasing AD severity degree ( $r = 0,290$ ,  $p = 0,07$ ) and significant elevation within the AD exacerbation period ( $r = 0,426$ ,  $p < 0,05$ ). No significant association of TARC/CCL17 as to AD patients compared to the control group was detected in our study ( $r = -0,027$ ,  $p > 0,05$ ).

**Conclusions.** The genotype heterozygote variant C/T rs\_7927894 FLG is significantly the most common and associated with all AD CP in children — isolated and combined with comorbid AtD. Variant C/C rs\_7927894 of FLG gene is significantly reversely associated with AD in children. Serum concentrations of TARC/CCL17 did not reveal any significant differences between the AD patients and non-atopic ones. However, they significantly elevate within AD exacerbation phase and trending to significance within AD severity degree increase in children.

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 institutions. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** atopic dermatitis, children, associations, polymorphism, filaggrin, thymus- and activation regulated chemokine.

## Ассоциации SNP rs\_7927894 гена FLG та TARC/CCL17 с атопическим дерматитом у детей

В.А. Дитяковський<sup>1</sup>, А.Е. Абатуров<sup>1</sup>, Н.В. Науменко<sup>2</sup>, О.А. Алифиренко<sup>2</sup>, Н.Л. Пинаева<sup>2</sup>, С.Н. Таран<sup>2</sup>, И.А. Филатова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Днепропетровский государственный медицинский университет, Украина

<sup>2</sup>Аллергоцентр КНП «Клиническая больница скорой медицинской помощи Днепропетровского городского совета», Украина

Одним из основных генетических факторов развития атопического дерматита (АД) у детей является однонуклеотидные полиморфизмы гена филагрина (FLG), в частности rs\_7927894 FLG. А одним из наиболее изученных и перспективных маркерных хемокинов (ХК) при АД является тимусом и активацией регулируемый хемокин (TARC/CCL17).

**Цель** — определить ассоциации и роли различных вариантов SNP rs\_7927894 FLG и TARC/CCL17 у детей, больных различными клиническими профилями (КП) АД — изолированным или сочетанным с коморбидными атопическими болезнями (АБ).

**Материалы и методы.** В основную группу включены 39 пациентов, больных АД, изолированным или сочетанным с коморбидными АХ, в возрасте от 3 до 18 лет, в контрольную — 47 детей аналогичного возраста, имеющих патологию желудочно-кишечного тракта без клинических признаков атопии. У всех пациентов основной и контрольной групп определены генотипные варианты SNP rs\_7927894 гена FLG методом полимеразной цепной реакции в реальном времени и сывороточные концентрации TARC/CCL17 в венозной крови. Пороговым значением статистической достоверности признано  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Установлены частота и ассоциации генотипных вариантов C/C, C/T и T/T SNP rs\_7927894 FLG у пациентов исследуемых групп: C/T rs\_7927894 FLG встречается достоверно чаще в общей основной группе (56,4%,  $p < 0,05$ ), при КП изолированного АД (61,1%,  $p < 0,05$ ) и АД, сочетанного с коморбидными АХ (52,4%,  $p < 0,05$ ). Определены ассоциации исследуемого SNP с АД: вариант C/T rs\_7927894 FLG достоверно прямо ассоциирован с АД ( $r = 0,291$ ,  $p < 0,05$ ), C/C rs\_7927894 FLG имеет негативную ассоциацию с тенденцией к достоверности ( $r = 0,194$ ,  $p = 0,07$ ). Сывороточные концентрации TARC/CCL17 достоверно не отличаются по средним значениям у пациентов основной и контрольной групп соответственно: общая основная — 615,8 пг/мл, основная (КП с изолированным АД) — 651,3 пг/мл, основная (КП с АД, сочетанным с коморбидными АХ) — 585,4 пг/мл, контрольная — 608,4 пг/мл ( $p > 0,05$ ). Выявлены следующие ассоциации сывороточных концентраций TARC/CCL17: увеличение с тенденцией к достоверности при усилении степени тяжести АД ( $r = 0,290$ ,  $p = 0,07$ ) и достоверное увеличение в период обострения АД ( $r = 0,426$ ,  $p < 0,05$ ). Достоверной прямой ассоциации TARC/CCL17 у пациентов с АД по сравнению с контрольной группой не установлено ( $r = -0,027$ ,  $p > 0,05$ ).

**Выводы.** Генотипный гетерозиготный вариант C/T rs\_7927894 FLG является достоверно чаще ассоциированным с исследованными КП АД у детей — изолированным и сочетанным с коморбидными АХ. Генотипный вариант C/C rs\_7927894 FLG с тенденцией к достоверности обратно ассоциирован с АД у детей. Сывороточные концентрации TARC/CCL17 не имеют достоверной разницы у пациентов с АД и без атопии, в то же время достоверно повышаются при обострении с тенденцией к достоверности с увеличением степени тяжести различных КП АД у детей.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** атопический дерматит, дети, ассоциации, полиморфизм, филаггрин, тимусом и активацией регулируемый хемокин.

### Вступ

Атопічний дерматит (АД) у дітей — хронічне запальне захворювання шкіри, що має складний патогенез, рецидивний перебіг і характеризується поліморфними вогнищами ураження шкіри на тлі обтяженого сімейного атопічного анамнезу. Однак на цей час існує дефіцит комбінованих панелей маркерів для персоналізованої діагностики розвитку різних клінічних профілів (КП) АД — ізольованого та сполученого з іншими атопічними хворобами (АХ).

Основною з ендогенних причин розвитку АД є дефіцит філагрину — філамент-агрегуючого протеїну, що складається з 324 амінокислот і має молекулярну масу  $\approx 37$  кДа. Продукти деградації — група амінокислот (глутамін, гістидин, аланін тощо), яка називається природним зволожуючим фактором, сприяє диференціюванню рогового шару епідермісу, зменшує трансепідермальну втрату води, підтримуючи водний баланс та рН шкіри у фізіологічному стані [2]. Дефіцит продуктів деградації філагрину, асоційований з мутаціями з втратою функції та однонуклеотидними поліморфізмами (single nucleotide poly-

morphism — SNP, англ.) гена філагрину (FLG), призводить до порушення будови рогового шару епідермісу (зменшення кількості корнеодесмосом, зменшення кількості міцних міжклітинних з'єднань, зменшення кератинових філаментів і кератогалінових гранул), підвищення рН шкіри до лужного (алкалінізація). Результатом вищенаведеного є значне поширення умовно-патогенної флори, зниження бар'єрної функції шкіри та підвищення експозиції до транскутанних алергенів — ці фактори є умовами розвитку АД [1]. Одним із найбільш досліджених генетичних маркерів АД є SNP гена FLG, розташованого в хромосомному регіоні 11.q13.5, а одним із найбільш досліджених його варіантів, асоційованих з ризиком розвитку АД у дітей, — SNP rs\_7927894 гена FLG [1,3]. Так, у дослідженні А. Debinska та співавт. вказують на достовірно вищу частоту гомозиготного варіанта Т SNP rs\_7927894 FLG у дітей, хворих на АД, віком до 2 років [3]. Аналогічні результати у дослідженні 2017 р. наводять J. Poninska та співавт., в якому автори підтверджують асоціації гомозиготного Т-алелі SNP rs\_7927894 FLG із захворюваністю на АД і,

окремо, на алергічний риніт у дорослих пацієнтів [11]. При цьому дослідники вказують на неможливість встановити асоціацію із захворюваністю на АХ за допомогою одного лише даного гаплотипу. До того ж на цей час у міжнародних і вітчизняних джерелах недостатньо комбінованих досліджень ролі SNP гена FLG в сполученні з сироватковими рівнями специфічних ХК у розвитку АД та інших АХ у дітей.

Тому в цьому дослідженні ми розглядаємо ХК, який активно вивчається протягом останніх 20 років – тимусом та активацією регульований хемокін (thymus and activation-regulated chemokine – TARC/CCL17). TARC відкритий у 1996 р. Imai та співавт. [7] і кодується відповідним геном, розташованим у хромосомному регіоні 16q13, він слугує хемоатрактором для Th<sub>2</sub>-клітин. В ураженій шкірі при АД кератиноцити та дендритні клітини продукують TARC/CCL27 [14]. Його рецепція відбувається ХК-рецепторами R4 (CCR4), розташованими на CCR4-позитивних Th<sub>2</sub>-лімфоцитах (CCR4+Th<sub>2</sub>). Як наслідок, підвищення рівня TARC/CCL17 призводить до підвищення міграції клітин CCR4+Th<sub>2</sub> у шкіру, уражену АД. Аналогічні дані отримані на мишачих моделях, що вказують на центральну роль у рівні тканинного та сироваткового TARC дендроцитів і кератиноцитів дерми. Введення TARC/CCL17 викликає вироблення інтерлейкіну-4, але не спричиняє безпосередньо повного каскаду алергічного запалення в шкірі, це пояснюється складним хемокіновим фоном АД. Головний результат дії TARC, за даними вищезгаданого метааналізу, – забезпечення рівня тяжкості запалення в шкірі при АД.

Метааналіз, в якому систематизовані дані 222 досліджень, які вивчали 115 різних біомаркерів у 30 063 пацієнтів з АД, показує ключову роль TARC/CCL17 у клінічному патогенезі цієї хвороби. TARC/CCL17 визначений як ХК, що впливає на тяжкість перебігу АД [12]. Його рівень у сироватці крові пов'язаний з інтенсивністю клінічних проявів АД [8].

Підвищений рівень TARC/CCL17, за даними багатьох джерел, є Th<sub>2</sub>-асоційованим маркером тяжкості АД у дітей різних вікових груп і може слугувати біомаркером інтенсивності запалення в шкірі та легенях [5] та ефективності лікування дітей з АД [5,10,13]. Інші автори вказують на достовірну помірну асоціацію між TARC/CCL17 як Th<sub>2</sub>-ХК та рівнем специфічного IgE до компонента Gal d1 (овомукоїду) у дітей, хворих на АД з коморбідною сенсibili-

зацією до цього алергену курячого яйця [4]. Y. Kataoka вказує на можливість контролювати ефективність початкового лікування тяжкого АД у дітей за допомогою даного хемокіну, це дає змогу попередити прогресію хвороби та розвиток подальшої харчової сенсibiliзації [7].

Протягом останніх 20 років накопичені дані про підвищення рівня TARC у пацієнтів з АД порівняно з хворими на псоріаз і здоровими пацієнтами груп контролю [6]. Зокрема, у вищезазначеному дослідженні T. Kakinuma та співавт. підтверджена гіпотеза про достовірні прямі асоціації сироваткового рівня TARC зі ступенем тяжкості АД й концентрацією еозинофілів у периферичній крові.

TARC/CCL17 може слугувати специфічним і сенситивним предиктором розвитку АД у дітей. Так, H. Miyahara та ін. у дослідженні його рівня в пуповинній крові довели високу специфічність, сенситивність і предиктивну цінність такої форми TARC для ризику виникнення АД у ранньому дитячому віці навіть у дітей, народжених від матерів без клінічної симптоматики АД, проте з високими сироватковими рівнями TARC у пуповинній крові [9].

У сучасній вітчизняній практиці бракує комбінованих персоніфікованих досліджень ХК АД у різних клінічних профілях (КП).

**Мета** дослідження – визначити асоціації варіантів SNP rs\_7927894 гена FLG і середніх сироваткових концентрацій TARC/CCL17 з різними клінічними профілями АД у дітей: ізольованим та сполученим із коморбідними АХ – сезонним алергічним ринітом (САРК) і/або цілорічним алергічним ринітом (ЦАР) і/або бронхіальною астмою (БА).

### Матеріали та методи дослідження

До дослідження залучено 2 групи дітей віком від 3 до 18 років: основну, яка складалася з 39 пацієнтів, і контрольну, яка складалася з 47 пацієнтів.

До основної групи залучено дітей, хворих на КП ізольованого АД та АД, поєднаного з коморбідними АХ (САРК/ЦАР/БА).

До контрольної групи залучено дітей, хворих на патологію шлунково-кишкового тракту (ШКТ) – хронічний гастрит, хронічний дуоденіт, виразкову хворобу, функціональні розлади біліарної системи. Усі хворі контрольної групи не мали клінічних ознак atopії.

Пацієнтів основної групи відібрано на базі кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського державного медичного університе-

ту, Алергоцентру КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги Дніпровської міської ради» (консультативно-діагностичного і стаціонарного відділень).

Дітей контрольної групи відібрано на базі відділення дитячої гастроентерології КНП «Клінічна лікарня № 1 Дніпровської міської ради».

Пацієнтам основної та контрольної груп проведено вимірювання сироваткових концентрацій TARC/CCL17 шляхом забору венозної крові в лабораторії Діагностичного центру ТОВ «Аптеки медичної академії» за допомогою сертифікованих діагностичних реактивів «Human TARC ELISA Kit» (ELH-TARC, серійний № 013018 02366, RayBio, США). Застосовано метод ферментпов'язаного імуносорбентного аналізу, подібного до описаного в роботі Х. Жао та співавт. ультрачутливого хемолюмінісцентного аналізу плазми людини на TARC/CCL17 [15].

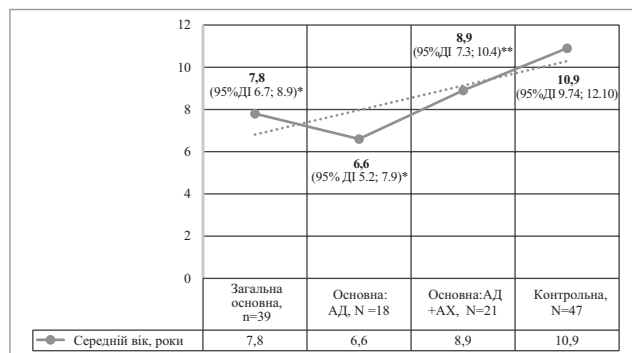
Статистичний аналіз отриманих результатів проведено за допомогою критерію хі-квадрат Пірсона ( $\chi^2$ ) (для когорт >5 пацієнтів) і точного критерію Фішера (подвійного, ТКФ для когорт пацієнтів <5). Середні значення викладено у вигляді середніх арифметичних показників (з 95% довірчим інтервалом (ДІ)). Напрямок і силу асоціацій виміряно за допомогою рангового коефіцієнта кореляції Спірмена ( $r$ ). Перевірку закону нормальності розподілення даних проведено за допомогою критеріїв Колмогорова—Смірнова (з поправкою Лілієфорса) та Шапіро—Вілка.

Усі статистичні обчислення проведено на ліцензованому програмному забезпеченні «Statistica v.6.1» (ліцензійний № AGAR909E415822FA, Statsoft Inc., США).

Права пацієнтів забезпечено за стандартом згідно з Гельсінською декларацією (остання редакція прийнята у м. Форталеза, Бразилія, жовтень 2013 року). Від батьків пацієнтів основної та контрольної груп отримано інформовану згоду на діагностичні процедури та обробку персональних даних згідно з чинним законодавством України. Протокол дослідження схвалено Комісією з питань біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету (протокол № 7 від 28.10.2020).

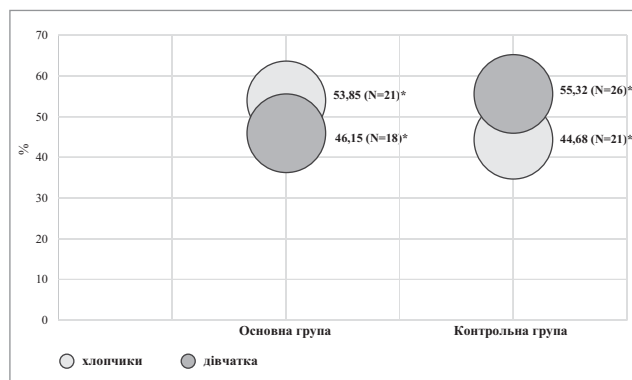
### Результати дослідження та їх обговорення

Пацієнти загальної основної та когорти основної з КП «АД» достовірно відрізнялися за віком від контрольної групи, а когорти основ-



Примітка: \* –  $p < 0,001$  за критерієм Стьюдента, \*\* –  $p = 0,05$  за критерієм Стьюдента.

Рис. 1. Віковий розподіл пацієнтів основної та контрольної груп



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

Рис. 2. Віковий розподіл пацієнтів основної та контрольної груп

ної групи з КП «АД+АХ» відрізнялися від контрольної групи з тенденцією до достовірності (рис. 1).

За статтю в основній групі переважали хлопчики, у контрольній — дівчатка, проте ці дані не підтвержені статистичною достовірністю (рис. 2).

У дослідженні встановлено, що варіант C/T rs\_7927894 гена FLG є достовірно найчастішим генотипом у пацієнтів з усіма КП АД порівняно з пацієнтами контрольної групи (табл. 1).

Дані таблиці 1 свідчать про відсутність статистично достовірних відмінностей за варіантами генотипу C/C та T/T rs\_7927894 FLG у пацієнтів загальної основної групи порівняно

Таблиця 1  
Генотипний спектр пацієнтів загальної основної та контрольної груп

Група	Варіант FLG rs_7927894		
	C/C	C/T	T/T
Загальна основна, n	14*	22**	3***
Загальна основна, %	35,9	56,4	7,7
Контрольна, n	26*	13**	8***
Контрольна, %	55,3	27,7	17,0
	$p=0,07223$	$p=0,00690$	$p=0,19721$
		$p=0,33128$	

Примітка: \* – за критерієм  $\chi^2$  Пірсона; \*\* – за точним критерієм Фішера.

Таблиця 2

**Частота генотипного варіанта С/Т rs\_7927894 FLG серед пацієнтів основної та контрольної груп (%)**

Група пацієнтів	Варіант С/Т rs_7927894 FLG		Статистична достовірність відносно контрольної групи
	позитивний	від'ємний	
Загальна основна	53,60	46,40	p<0,01*
Основна: АД	61,1	38,9	p<0,05*
Основна: АД+АХ	52,4	47,6	p<0,05*
Контрольна	27,7	72,3	–

Примітка: \* – за критерієм  $\chi^2$  Пірсона.

Таблиця 3

**Середні значення TARC/CCL17 у пацієнтів основної та контрольної груп**

Група пацієнтів	TARC/CCL17, пг/мл		Статистична достовірність відносно контрольної групи
	М	95% ДІ	
Загальна основна	615,8	523,4; 708,2	p>0,05*
Основна: АД	651,3	531,9; 770,7	p>0,05*
Основна: АД+АХ	585,4	439,2; 731,7	p>0,05*
Контрольна	608,4	543,8; 673,0	–

Примітка: \* – за критерієм Стьюдента.

Таблиця 4

**Спектр асоціацій з клінічними профілями atopічного дерматиту в пацієнтів загальної основної групи порівняно з контрольною**

Порівняння / асоціації	n	РКК Спірмена, r	Статистична достовірність*
С/С rs_7927894 FLG: загальна основна до контрольної групи	86	-0,194	p=0,07
С/Т rs_7927894 FLG: загальна основна до контрольної групи	86	0,291	p<0,01
Т/Т rs_7927894 FLG: загальна основна до контрольної групи	86	-0,139	p>0,05
TARC, пг/мл: загальна основна до контрольної групи	86	-0,027	p>0,05
TARC/CCL17, пг/мл до ступеня тяжкості АД	39	0,290	p=0,07
TARC/CCL17, пг/мл до АД в періоді загострення	26	0,426	p<0,05

Примітка: \* – за критерієм Стьюдента.

з контрольною: варіант С/С має тенденцію до достовірності як найчастіший варіант пацієнтів без atopії контрольної групи; варіант Т/Т є найрідшим в обох групах пацієнтів без підтвердженої достовірності.

Подальше порівняння частоти генотипного варіанта С/Т rs\_7927894 FLG виявило, що найчастіше цей варіант пов'язаний з розвитком КП

ізолюваного АД, меншою мірою – КП АД, поєднаного з коморбідними АХ (табл. 2).

Під час дослідження середніх значень TARC/CCL17 не мав суттєвих і достовірних відмінностей між когортами основної (загальною, КП «АД» та «АД+АХ») і контрольною групами (табл. 3).

У результаті статистичного аналізу асоціацій параметрів хворих з АД у різних КП отримано достовірні асоціації та такі, що мають тенденцію до достовірності (табл. 4). З усіх досліджених генотипних варіантів тільки гетерозиготний С/Т rs\_7927894 FLG має достовірну асоціацію із захворюваністю на АД у різних КП; гомозиготний варіант С/С rs\_7927894 FLG вказує на зворотну асоціацію з тенденцією до достовірності для АД – він частіше зустрічається при захворюваннях ШКТ. Гомозиготний варіант Т/Т rs\_7927894 FLG не має достовірної асоціації з жодним КП АД у пацієнтів основної групи.

Дослідження TARC/CCL17 підтверджують, що цей хемокин потребує подальших досліджень на педіатричних когортах в Україні. Він має достовірну пряму асоціацію лише до АД у фазі загострення в пацієнтів основної групи та асоціацію з тенденцією до достовірності зі ступенем тяжкості АД. Водночас не визначено достовірної асоціації до пацієнтів основної групи з різними КП АД.

У доступних літературних джерелах бракує комплексних досліджень маркерів АД у дітей, в яких би дослідники охоплювали гетерогенну природу факторів, що беруть участь у патогенезі хвороби в різних її клінічних варіантах. Здебільшого дослідження фокусуються або на генетичних, або на біохімічних маркерах АД.

Так, А. Debinska та співавт. у дослідженні дітей визначають алель Т rs\_7927894 FLG як пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку АД, особливо в поєднанні з однією з чотирьох «нульових мутацій» гена FLG [3]. Проте в цьому дослідженні не враховані ХК, зокрема TARC/CCL17 з його асоціаціями зі ступенем тяжкості АД та фазою загострення АД. Це значно розширює можливості діагностичного застосування власного дослідження порівняно з вищезгаданим прототипом. Аналогічне співставлення простежується між роботою J. Poninska та співавт. 2017 року [11] та власним дослідженням. У ньому досліджений гаплотип Т rs\_7927894 FLG у дорослих пацієнтів із більшим спектром АХ – АД, БА і САПК/ЦАР; але не проведено комбіноване співставлення з ХК-маркерами клінічних варі-

антів АД. При цьому вищенаведена дослідження підтверджує гіпотезу власної роботи, що алельний варіант T rs\_7927894 FLG окремо не асоціюється з АД та іншими АХ — він має бути сполучений з іншими факторами патогенезу різних КП АД.

Е. Machura та співавт. (2012) у дослідженні показують вищу концентрацію TARC/CCL17 у дітей, хворих на ізольовані форми АД та БА, з достовірною асоціацією згаданої концентрації з тяжкістю симптомів АД [8]. Але автори не враховують усіх можливих КП АД з АХ (САРК, ЦАР та/або БА) і не вивчають генотип-асоціації вищезазначених нозологій. У власному ж дослідженні ми виявляємо асоціації як генотипних варіантів SNP rs\_7927894 FLG, так і рівнів сироваткової концентрації TARC/CCL17 — у пацієнтів як з ізольованим АД, так і сполученим з іншими АХ. При цьому не встановлено достовірного підвищення його концентрації TARC/CCL17 при АД у дітей загалом, що зроблено у вищезгаданому прототипі.

У. Kataoka у дослідженні 2014 р. підтверджує важливу роль визначення сироваткових концентрацій TARC/CCL17 для моніторингу клінічно неманіфестних форм АД, інтенсивності запалення та появи біохімічної й гістологічної ремісії АД у дітей під впливом терапії [7]. У власному дослідженні ми підтверджуємо роль цього ХК-біомаркера в тяжкості запалення та фазі загострення при АД у кавказькій педіатричній популяції в Україні; водночас потрібні подальші дослідження для виявлення достовірних асоціацій TARC/CCL17 з КП АД дітей різних вікових груп.

## Висновки

Генотипний варіант С/Т SNP rs\_7927894 гена FLG є достовірно найчастішим при різних клінічних профілях АД у дітей — ізольованому та в сполученні з коморбідними АХ. Гетерозиготний диплоїдний генотип С/Т rs\_7927894 FLG є достовірно прямо асоційованим з АД у пацієнтів як з ізольованим АД, так і сполученим із коморбідними АХ. Гомозиготний диплоїдний генотип С/С rs\_7927894 FLG з тенденцією до достовірності зворотно асоційований з АД у дітей. TARC/CCL17 не має достовірної різниці в пацієнтів з АД та без нього. TARC/CCL17 достовірно підвищується в сироватці крові в разі загострення АД і з тенденцією до достовірності зі збільшенням ступеня тяжкості АД у дітей. Для впровадження комбінованої панелі діагностичних маркерів С/Т rs\_7927894 FLG та TARC/CCL17 у діагностику різних клінічних профілів АД у дітей потрібні подальші дослідження на більш численних і гомогенних когортах пацієнтів.

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

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Armengot—Carbo M, Hernandez—Martin A, Torrelo A. (2015, Mar). The role of filaggrin in the skin barrier and disease development. *Actas Dermosifiliogr.* 106 (2): 86–95. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2013.10.019. Epub 2014 Mar 24. PMID: 24674607.
2. Cepelak I, Dodig S, Pavic I. (2019). Filaggrin and atopic march. *Biochem Med (Zagreb).* 29 (2): 020501. doi: 10.11613/BM.2019.020501.
3. Debinska A, Danielewicz H, Drabik—Chamerska A, Kalita D, Boznanski A. (2020). Chromosome 11q13.5 variant as a risk factor for atopic dermatitis in children. *Postepy Dermatol Alergol.* 37 (1): 103–110. doi: 10.5114/ada.2020.93388.
4. Esaki H, Takeuchi S, Furusyo N, Yamamura K, Hayashida S, Tsuji G et al. (2016, Nov). Levels of immunoglobulin E specific to the major food allergen and chemokine (C-C motif) ligand (CCL) 17/thymus and activation regulated chemokine and CCL 22/macrophage-derived chemokine in infantile atopic dermatitis on Ishigaki Island. *J Dermatol.* 43 (11): 1278–1282. doi: 10.1111/1346-8138.13360. Epub 2016 Mar 30. PMID: 27028543.
5. Fujisawa T, Nagao M, Hiraguchi Y, Katsumata H, Nishimori H, Iguchi K et al. (2009, Nov). Serum measurement of thymus and activation-regulated chemokine/CCL17 in children with atopic dermatitis: elevated normal levels in infancy and age-specific analysis in atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 20 (7): 633–641. doi: 10.1111/j.1399-3038.2009.00851.x. Epub 2009 Feb 11. PMID: 19236603.
6. Kakinuma T, Nakamura K, Wakugawa M, Mitsui H, Tada Y, Saeki H et al. (2001). Thymus and activation-regulated chemokine in atopic dermatitis: serum thymus and activation-regulated chemokine level is closely related with disease activity. *J Allergy Clin Immunol.* 107: 535–541.
7. Kataoka Y. (2014, Mar). Thymus and activation-regulated chemokine as a clinical biomarker in atopic dermatitis. *J Dermatol.* 41 (3): 221–229. doi: 10.1111/1346-8138.12440.
8. Machura E, Rusek—Zychma M, Jachimowicz M, Wrzask M, Mazur B, Kasperska—Zajac A. (2012, May). Serum TARC and CTACK concentrations in children with atopic dermatitis, allergic asthma, and urticaria. *Pediatr Allergy Immunol.* 23 (3): 278–284. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01225.x. Epub 2011 Oct 21. PMID: 22017510.

9. Miyahara H, Okazaki N, Nagakura T, Korematsu S, Izumi T. (2011, Feb). Elevated umbilical cord serum TARC/CCL17 levels predict the development of atopic dermatitis in infancy. *Clin Exp Allergy*. 41 (2): 186–191. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03634.x. Epub 2010 Nov 5. PMID: 21054588.
10. Nakazato J, Kishida M, Kuroiwa R, Fujiwara J, Shimoda M, Shinomiya N. (2008, Nov). Serum levels of Th2 chemokines, CCL17, CCL22, and CCL27, were the important markers of severity in infantile atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 19 (7): 605–613. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00692.x. Epub 2008 Feb 6. PMID: 18266834.
11. Poninska JK, Samolinski B, Tomaszewska A, Raciborski F, Samel—Kowalik P, Walkiewicz A et al. (2017, Sep 8). Haplotype dependent association of rs7927894 (11q13.5) with atopic dermatitis and chronic allergic rhinitis: A study in ECAP cohort. *PLoS One*. 12 (9): e0183922. doi: 10.1371/journal.pone.0183922. PMID: 28886043. PMCID: PMC5590850.
12. Thijs J, Krastev T, Weidinger S, Buckens CF, de Bruin—Weller M, Bruijnzeel-Koomen C et al. (2015, Oct). Biomarkers for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 15 (5): 453–460. doi: 10.1097/ACI.0000000000000198.
13. Umeda M, Origuchi T, Kawashiri SY, Koga T, Ichinose K, Furukawa K et al. (2020). Thymus and Activation-regulated Chemokine as a Biomarker for IgG4-related Disease. *Sci Rep*. 10 (1): 6010. doi: 10.1038/s41598-020-62941-9. PMID: 32265499. PMCID: PMC7138842.
14. Vestergaard C. (2007). TARC and CTACK. Two Pivotal Chemokines in Atopic Dermatitis. *Forum Nordic Derm-Veneer*. 14 (12): 37.
15. Zhao X, Delgado L, Weiner R, Laterza OF. (2014, Apr). An ultra-sensitive clinical biomarker assay: quantitation of thymus and activation-regulated chemokine in human plasma. *Bioanalysis*. 6 (8): 1069–1080. doi: 10.4155/bio.14.72. PMID: 24830891.

### 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>.

**Абатуров Олександр Євгенович** — д.мед.н., проф., зав. Каф. педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0001-6291-5386>.

**Наumenko Наталія Василівна** — к.мед.н., зав. дитячого стаціонарного відділення Алергоцентру КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги ДМР». Адреса: м. Дніпро, вул. Шмідта, 28.

**Аліфіренко Оксана Олександрівна** — лікар-ординатор дитячого стаціонарного відділення Алергоцентру КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги ДМР». Адреса: м. Дніпро, вул. Шмідта, 28.

**Пінаєва Наталія Леонідівна** — лікар-ординатор дитячого стаціонарного відділення Алергоцентру КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги ДМР». Адреса: м. Дніпро, вул. Шмідта, 28.

**Таран Степанія Миколаївна** — лікар-ординатор консультативно-діагностичного відділення Алергоцентру КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги ДМР». Адреса: м. Дніпро, вул. Шмідта, 28.

**Філатова Ірина Анатоліївна** — лікар-ординатор консультативно-діагностичного відділення Алергоцентру КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги ДМР». Адреса: м. Дніпро, вул. Шмідта, 28.

Стаття надійшла до редакції 17.06.2021 р., прийнята до друку 09.10.2021 р.

## ДО УВАГИ АВТОРІВ!

### АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

#### Open Researcher and Contributor ID (ORCID) — міжнародний ідентифікатор науковця

Створення єдиного реєстру науковців та дослідників на міжнародному рівні є найбільш прогресивною та своєчасною ініціативою світового наукового товариства. Ця ініціатива була реалізована через створення в 2012 році проекту Open Researcher and Contributor ID (ORCID). ORCID — це реєстр унікальних ідентифікаторів вчених та дослідників, авторів наукових праць та наукових організацій, який забезпечує ефективний зв'язок між науковцями та результатами їх дослідницької діяльності, вирішуючи при цьому проблему отримання повної і достовірної інформації про особу вченого в науковій комунікації.

Для того щоб зареєструватися в ORCID через посилання <https://orcid.org/> необхідно зайти у розділ «For researchers» і там натиснути на посилання «Register for an ORCID iD».

В реєстраційній формі послідовно заповнюються обов'язкові поля: «First name», «Last name», «E-mail», «Re-enter E-mail», «Password» (Пароль), «Confirm password».

В перше поле вводиться ім'я, яке надане при народженні, по-батькові не вводиться. Персональна електронна адреса вводиться двічі для підтвердження. Вона буде використовуватися як Login або ім'я користувача. Якщо раніше вже була використана електронна адреса, яка пропонується для реєстрації, з'явиться попередження червоного кольору. **Неможливе створення нового профілю з тією ж самою електронною адресою.** Пароль повинен мати не менше 8 знаків, при цьому містити як цифри, так і літери або символи. Пароль, який визначається словами «Good» або «Strong» приймається системою.

Нижче визначається «Default privacy for new works», тобто налаштування конфіденційності або доступності до персональних даних, серед яких «Public», «Limited», «Private».

Далі визначається частота повідомлень, які надсилає ORCID на персональну електронну адресу, а саме, новини або події, які можуть представляти інтерес, зміни в обліковому записі, тощо: «Daily summery», «Weekly summery», «Quarterly summery», «Never». Необхідно поставити позначку в полі «I'm not a robot» (Я не робот).

Останньою дією процесу реєстрації є узгодження з політикою конфіденційності та умовами користування. Для реєстрації необхідно прийняти умови використання, натиснувши на позначку «I consent to the privacy policy and conditions of use, including public access and use of all my data that are marked Public».

Заповнивши поля реєстраційної форми, необхідно натиснути кнопку «Register», після цього відкривається сторінка профілю учасника в ORCID з особистим ідентифікатором ORCID ID. Номер ORCID ідентифікатора знаходиться в лівій панелі під ім'ям учасника ORCID.

Структура ідентифікатора ORCID являє собою номер з 16 цифр. Ідентифікатор ORCID — це URL, тому запис виглядає як <http://orcid.org/xxxx-xxxx-xxxxxxx>.

Наприклад: <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Інформацію про ідентифікатор ORCID необхідно додавати при подачі публікацій, документів на гранти і в інших науково-дослідницьких процесах, вносити його в різні пошукові системи, наукометричні бази даних та соціальні мережі.

Подальша робота в ORCID полягає в заповненні персонального профілю згідно із інформацією, яку необхідно надавати.