

Таким образом, проведенные экспериментальные исследования установили патологические изменения в печени при развитии у животных сахарного диабета 2 типа: увеличение органа, повышение активности АЛПТ и уровня общего билирубина в сыворотке крови, а также увеличение активности маркеров воспаления (активности эластазы, АЛПТ, кислой и щелочной фосфатаз) в печени. Лечебно-профилактическое введение крысам с сахарным диабетом 2 типа пасты черники Liqberry® эффективно предотвращало изменение исследованных показателей, характеризующих функциональное состояние печени с преимуществом высокой дозы (20 г/кг), что для человека соответствует 200 г в сутки.

На основании проведенного исследования можно заключить о выраженном гепатопротекторном действии пасты черники Liqberry®, проявляющемся на фоне развития сахарного диабета 2, и рекомендовать в качестве диетического продукта в клинике лечения сахарного диабета для предотвращения осложнений со стороны гепатобилиарной системы.

Выводы

1. Моделирование сахарного диабета 2 типа у лабораторных крыс индуцировало развитие системного воспаления, увеличение органного индекса печени, активности «печеночных» маркеров в сыворотке крови и маркеров воспаления в ткани печени.

2. Введение двух высоких доз пасты черники Liqberry® крысам с сахарным диабетом 2 типа способствовало нормализации органного индекса печени, а также уровня глюкозы и уменьшения степени системного воспаления.

3. Применение пасты черники Liqberry® при сахарном диабете 2 типа оказывает выраженное гепатопротекторное действие, снижая уровень «печеночных» маркеров в сыворотке крови и показателей воспаления в ткани печени.

4. Преимущества высокой дозы пасты черники Liqberry® (20г/кг) заключаются в способности в большей степени снижать уровень глюкозы в крови, проявлять противовоспалительное и гепатопротекторное действие.

Список литературы

1. Чернявська І. В., Скрипник Н. В., Боцюрко В. І., Дідушко О. М. Цукровий діабет – епідемія XXI століття (Огляд літератури) // Art of medicine. – 2017. – № 3(3) липень-вересень. – С. 95-98.
2. Танирбергенова А. А., Тулебаев К. А., Аканов Ж. А. Распространение сахарного диабета в современном мире // Вестник КазНМУ. – 2017. – № 2 – С. 376-378.
3. Ковалевська І. В., Рубан О. А., Євтушенко О. М. Дослідження асортименту препаратів для лікування цукрового діабету II типу на фармацевтичному ринку України // Фармацевтичний журнал. – 2019. – № 2. – С.13-23.
4. Современные подходы к фармакотерапии сахарного диабета II типа / И. Р. Ковельман, А. И. Точилкин, Н. Ф. Беляева [и др.] // Вопр. мед. хим. – 2012. – Т. 48, № 4. – С. 337-352.
5. Клярская И. Л., Максимова Е. В. Поражение печени у пациентов с сахарным диабетом // Крымский терапевтический журнал. – 2010. – № 2 (2). – С. 8-13.
6. Левицкий А. П., Осипенко С. Б., Цисельский Ю. В., Демьяненко С. А., Макаренко О. А., Селиванская И. А. Гепатопротекторные свойства пасты из плодов черники при экспериментальном токсическом гепатите и кишечном дисбиозе // Фітотерапія. Часопис. – 2009. – № 3 – С. 26-30.
7. Осипенко С. Б. Патент на винахід UA 110064 C2 Спосіб і пристрій для отримання функціонального продукту із ягід у вигляді пасти з подрібненим насінням та оболонками і продукт, одержаний таким способом. – № заяв. а201401629 Дата чин. права 10.11.2015. Бюл. № 21 10.11.2015.
8. Ульянов А. М. Инсулярная система животных при хроническом дефиците гепарина / А. М. Ульянов, Ю. А. Тарасов // Вопр. мед. химии. – 2000. – Т. 46, № 2. – С. 149-154.
9. Горячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / Горячковский А. М. – [3-е изд.]. – Одесса: Экология, 2005. – 616 с.
10. Левицкий А. П. Методы экспериментальной стоматологии: учебно-методическое пособие / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, С. А. Демьяненко. – Симферополь: Тарпан, 2018. – 78 с.

УДК 575.117.2:616.248-053.2

Вальда А.В.,

Деньга О.В.,

доктор медицинских наук

Вербицкая Т.Г.,

кандидат биологических наук

Государственное учреждение «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Национальной академии медицинских наук Украины»

Ходорчук К.В.,

кандидат медицинских наук

Одесский национальный медицинский университет

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМА РАЗЛИЧНЫХ ГЕНОВ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЛОСТИ РТА

Valda A.V.,

Denga O.V.,

Doctor of Sciences in Medicine

Verbitskaya T.G.,

Candidate of Sciences in Biology

State Establishment «The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Science of Ukraine»

Hodorchuk K.V.,

Candidate of Sciences in Medicine

Odessa National Medical University

DOI: [10.24412/2520-6990-2021-14101-51-56](https://doi.org/10.24412/2520-6990-2021-14101-51-56)**FUNCTIONAL SIGNIFICANCE OF POLYMORPHISM OF DIFFERENT GENES IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA AND ITS INFLUENCE ON ORAL CAVITY DISEASES**

Аннотация. Проведена оценка влияния полиморфизма генов детоксикации *GSTM1* N/del(+)/(0), матричной металлопротеиназы *MMP9* 8202A>G (rs11697325), рецептора витамина D *VDR* T352C (rs10735810), а также *VEGFA* и *IL-4* у детей с бронхиальной астмой на заболевания полости рта. Показано, что наличие функционально значимых генетических полиморфизмов генов *GSTM1* *MMP9* (-8202 A>G), *VDR* (T352C) снижает резистентность организма в целом, повышая вероятность возникновения бронхиальной астмы и заболеваний полости рта у детей. Дети с бронхиальной астмой в исследуемой группе имели аллель G полиморфизма C634G гена *VEGFA* (66 %) и соответственно потенциально повышенный уровень VEGF, проявляющийся в усиленном ангиогенезе и склонности, как к аллергической реакции, так и к воспалению в тканях пародонта. Гетерозиготный CT и гомозиготный TT генотипы *IL-4* у детей с бронхиальной астмой встречались реже, чем у здоровых детей.

Abstract. The influence of polymorphism of genes for detoxification *GSTM1* N / del (+) / (0), matrix metalloproteinase *MMP9* 8202A> G (rs11697325), vitamin D receptor *VDR* T352C (rs10735810), as well as *VEGFA* i *IL-4* in children with bronchial diseases of the oral cavity. It was shown that the presence of functionally significant genetic polymorphisms of the genes *GSTM1* *MMP9* (-8202 A> G), *VDR* (T352C) reduces the resistance of the organism as a whole, increasing the likelihood of bronchial asthma and oral diseases in children. Children with bronchial asthma in the study group had the G allele of the C634G polymorphism of the *VEGFA* gene (66 %) and, accordingly, a potentially increased level of VEGF, manifested in increased angiogenesis and a tendency to both an allergic reaction and inflammation in the periodontal tissues. Heterozygous CT and homozygous TT *IL-4* genotypes were less common in children with bronchial asthma than in healthy children.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, полиморфизм генов.

Key words: bronchial asthma, children, gene polymorphism.

Индивидуальную чувствительность к воздействию факторов внешней среды определяет полиморфизм различных генов [1]. Аллельный полиморфизм генов и результаты его изучения необходимо учитывать в процессе формирования групп детей для проведения адекватной терапии при бронхиальной астме (БА) и воспалительных заболеваний пародонта.

Основной причиной заболевания бронхиальной астмой является действие на ткани легких различных химических соединений. Бронхиальная астма оказывает существенное влияние на многие процессы в организме детей, в том числе на их стоматологический статус. Поэтому изучение влияния её на патологические процессы в полости рта детей и разработка лечебно-профилактических мероприятий с учётом генетической предрасположенности является актуальной задачей стоматологии.

Целью данного исследования была оценка функциональной значимости делеционного полиморфизма гена детоксикации *GSTM1* N/del(+)/(0), гена матричной металлопротеиназы *MMP9* 8202A>G (rs11697325), гена рецептора витамина D

VDR T352C (rs10735810), а также *VEGFA* и гена *IL-4* у детей с бронхиальной астмой и их влияния на заболевания полости рта.

Материалы и методы. Было обследовано 12 детей возраста 6-10 лет с бронхиальной астмой, у которых была определена смешанная форма персистирующей БА средней степени тяжести, составивших основную группу, а также 10 детей, которые составили контрольную группу (здоровые дети). Все пациенты проходили комплексное обследование основного заболевания (БА) и стоматологического статуса по единой схеме.

Выделение ДНК из клеток буккального эпителия пациентов основной группы и группы сравнения проводили по модифицированной методике с Chelex [2]. Полиморфизм генов оценивали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с соответствующими праймерами. Амплификацию проводили на термоциклере CFX96 (Bio-Rad). Электрофоретический анализ осуществляли в 2 % агарозном геле.

При статистическом анализе результатов исследований использовали такие показатели, как частота встречаемости генотипов и аллелей, отно-

шение шансов с расчетом 95%-го доверительного интервала. Частоту аллелей генов цитокинов вычисляли методом прямого подсчета по формуле: $f = n/2N$, где n – количество раз встречаемости аллеля (у гомозигот он учитывался дважды), N – численность обследованных. Частоту встречаемости отдельных генотипов определяли, как процентное отношение человек, несущих генотип, к общему числу обследованных в группе по формуле: $f = n/N$, где n – количество раз встречаемости генотипа (комбинации), N – численность обследованных. Достоверность различий частот распределения изучаемых признаков при сравнении в группах обследованных определяли по двустороннему варианту точного метода Фишера для четырехпольных таблиц. Для оценки значимости различий независимых групп использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Одними из предикторов развития воспалительных заболеваний тканей пародонта у взрослых и детей являются варианты генов детоксикации [3, 4]. При астме происходит ремоделирование стенок дыхательных путей, что связано со значительным утолщением ретикулярной базальной мембраны и отложением компонентов внеклеточного матрикса [5]. Матриксная металлопротеиназа 9 (MMP-9) действует как провоспалительная молекула, представляя иммунный ответ [6]. Она также участвует в процессах восстановления после повреждения ткани и может подавлять ремоделирование во время воспалительных реакций [7]. Система MMP

и ингибиторы играют большое значение в процессах ремоделирования соединительнотканного матрикса на фоне любой патологии, в том числе и при заболеваниях полости рта.

Недостаточность витамина D ассоциируется с тяжелым обострением астмы [8]. Витамин D в большинстве случаев оказывает свое влияние через ядерный гормональный рецептор витамина D (VDR). В связи с этим полиморфизм гена VDR может напрямую влиять на активность гена и витамин D-опосредованные процессы. Биологически активная форма витамина D (1,25 (OH) $2D$) и рецептора витамина D (VDR), играют важную роль в поддержании орального иммунитета и целостности пародонта.

Ген VEGF – сигнальный белок, который активирует процессы неоангиогенеза в бронхолегочной системе и способствует повышению проницаемости сосудов, поддерживая тем самым процесс аллергического воспаления [9].

Интерлейкины играют ключевую роль на всех стадиях реализации атопических реакций. IL-4, цитокин адаптивного иммунитета, является основным фактором регуляции аллергического ответа. [10, 11]. Кроме того, полиморфизм гена IL-4 влияет на цитокины, регулирующие иммунные ответы, которые непосредственно связаны с развитием кариеса и периодонтитом [12].

Результаты и их обсуждение. Для выявления ассоциации делеционного полиморфизма гена GSTM1 с риском развития БА у детей нами был проведен сравнительный анализ частот аллелей делеционного полиморфизма гена GSTM1 у детей с БА и контрольной группы (табл. 1).

Таблица 1

Частота встречаемости аллелей гена GSTM1 N/del(+)/(0) среди детей с бронхиальной астмой и здоровых детей

Аллель, Генотип	Дети с БА n=12	Здоровые дети n=10	ОШ		p
			значение	95 %-ный дов.инт.	
(+)	42 %	80 %	0,179	0,026-1,228	p>0,05
(0)	58 %	20 %	5,600	0,814-38,514	p>0,05

Согласно полученным результатам частота функционального аллеля среди детей, страдающих БА, составила 42 %, тогда как в контрольной группе – 80 %. Делеционный полиморфизм преобладает у детей с бронхиальной астмой (58 %). У детей контрольной группы делеции выявлены у 20%. Сила связи между наличием нулевого генотипа и вероятностью развития бронхиальной астмы согласно коэффициента сопряженности Пирсона является средней.

Однако расчет U-критерия Манна-Уитни показал, что различия уровня признака в сравниваемых группах статистически незначимы. В случае делеции (отсутствия) гена GSTM1 фермент мю-1 глутатион S-трансфераза не образуется, в результате чего способность организма избавляться от некоторых вредных соединений значительно снижается. Это приводит к повышению риска развития различных патологий, в том числе астмы и

кариеса. При этом под влиянием аллергенов может повышаться уровень продукции иммуноглобулина E, гистамина [13].

По нашим данным отношение шансов вероятности развития бронхиальной астмы у детей с нулевым генотипом гена GSTM1 оказалось в 5,6 раза выше, чем у детей с полноценно функциональным аллелем. Данные М. Б. Фрейдина и др. также констатируют, что нуль-генотипы GSTM1 «-» и GSTT1 «-» являются факторами риска бронхиальной астмы у детей [14].

Система глутатиона – глутатион-S-трансферазы является также одной из защитных систем ротовой жидкости. Глутатион-S-трансфераза с использованием водорастворимого антиоксиданта, восстановленного глутатиона, в качестве кофермента катализирует реакцию конъюгации глутатиона со многими токсичными веществами, защищающими организм человека. Нали-

чие делеционного полиморфизма усугубляет влияние ингаляционных гормональных препаратов у детей с бронхиальной астмой на слизистую оболочку полости рта и эмаль зубов.

Исследования полиморфизма 8202 A>G гена MMP9 показали, что среди детей, страдающих бронхиальной астмой, наиболее часто регистрируется функционально полноценные гомо AA и гетерозиготные генотипы AG (по 42%) и аллель A

(62,5%) полиморфного локуса -8202A>G гена MMP9 (табл. 2). В то же время носительство минорного G аллеля в 1,8 раза было выше у детей с астмой (37,5 %) по сравнению с детьми здоровой группы (20 %) и повышало вероятность возникновения бронхиальной астмы в 1,3 раза по сравнению с группой контроля (ОШ – 1,40; при наличии GG + AG генотипов ОШ – 1,80).

Таблица 2

Частота встречаемости генотипов и аллелей гена MMP9 8202 A>G среди детей с бронхиальной астмой и здоровых детей

Аллель, генотип	Дети с астмой n=12	Здоровые дети n=10	ОШ		p
			значение	95%-ный дов.инт.	
A	62,5 %	80 %	0,71	0,39-4,96	p>0,05
G	37,5 %	20 %	1,40	0,20-2,53	
AA	42 %	60 %	0,71	0,13-3,86	p>0,05
AG	42 %	30 %			
GG	16 %	10 %	1,80	0,14 -23,38	p>0,05

Полиморфизм rs11697325 расположен вблизи каталитической области этого фермента и изменяет сродство каталитической области MMP-9. Ремоделирование дыхательных путей у пациентов с бронхиальной астмой связано с повышенной экспрессией MMP-9, вызванной контактом с аллергеном, и приводит к обструкции воздушного потока и гиперчувствительности дыхательных путей [15]. Отмечается, что у пациентов с генотипом GG по полиморфизму -8202 A>G гена MMP9 наблюдается более тяжелое течение заболевания, сопряженное с поливалентной сенсибилизацией и повышенным уровнем общего IgE в сыворотке крови

[16]. Известно, что матриксные металлопротеиназы вовлечены и в патогенез кариеса зубов [17]. Т.е. ген MMP-9 вовлечен в развитие и астмы и болезней полости рта посредством функциональных генетических полиморфизмов.

Полиморфизм длины рестрикционных фрагментов (RFLP) для Taq I в девятом экзоне гена VDR анализировали с помощью ПЦР с последующим рестрикционным расщеплением Taq I и гель-электрофорезом. Частота встречаемости генотипов и аллелей гена VDR T352C в исследованных группах детей представлена в таблице 3.

Таблица 3

Частота встречаемости генотипов и аллелей гена VDR T352C среди детей с бронхиальной астмой и здоровых детей

Аллель, Генотип	Дети с астмой n=12	Здоровые дети n=10	ОШ		p
			значение	95%-ный дов.инт	
T	54 %	45 %	1,44	0,44-4,76	p>0,05
C	46 %	55 %	0,69	0,21-2,28	p>0,05
TT	25 %	20 %	2,14	0,28-16,37	p>0,05
TC	58 %	50 %			
CC	17 %	30 %	0,750	0,10-5,69	p>0,05

Аллельные варианты полиморфизма гена VDR у детей с бронхиальной астмой в нашем исследовании представлены в 25 % TT (норма), в 17 % CC (мутантные) и 58 % составляют гетерозиготы (TC). Распределения генотипов в контрольной группе 20,0 %, 30,0% и 50 % для TT, CC и CT соответственно. Частоты аллелей T и C в группе астмой составляли 54,0 % и 46,0 %, а в контрольной группе – 45,0 % и 55,0 %, демонстрируя незначительную связь между распространенностью более частотного аллеля (T) и бронхиальной астмы.

Действуя через свой рецептор, гормонально-активная форма витамина D – 1,25(OH)₂ может вызывать множество эффектов, которые влияют на различные биологические процессы в организме.

Описана связь между низким уровнем холекальциферола и появлением астмы при физическом усилии у детей и взрослых, то есть его дефицит может способствовать началу астмы и аллергии [18]. Положительное влияние витамина D на течение бронхиальной астмы обусловлено тем, что, вмешиваясь в генетическую регуляцию, он воздействует на разные звенья иммуногенеза. Генетический полиморфизм рецептора может реализовываться при различном течении астмы, атопии и ответе на гормональную терапию [19]. Поскольку рецептор витамина D (VDR) координирует метаболизм кости и иммунологические реакции, а резорбция альвеолярного отростка является основной особенностью заболеваний пародонта, то ге-

нетические полиморфизмы VDR играют роль и в предрасположенности к периодонтиту. Так, в работе [20] показано, что доминантный аллель (TT+TC по сравнению с CC) связан с хроническим периодонтитом. Результаты наших исследований показали, что у детей с бронхиальной астмой имеются изменения в полиморфизме гена VDR, приводящие к изменению стоматологического статуса.

Также было проведено исследование ассоциации C634G полиморфизма гена VEGFA с риском развития БА у детей (табл. 5). Установлено, что среди обследованных пациентов по полиморфизму C634G гена VEGF преобладают гомозиготы по аллели G. Частота данного генотипа среди детей, страдающих БА, составила 58 %, тогда как в контрольной группе – 40 %. При этом 33 % детей с бронхиальной астмой имели гетерозиготы по по-

лиморфизму C634G гена VEGFA. Частота аллеля G в промоторной области -634 гена VEGF в нашем исследовании составляет 75 %. Однако, статистически значимой гетерогенности среди отобранных исследований как в доминантной (CC + CG против GG), так и в рецессивной модели (CC против GG + CG) не выявлено. Расчет U-критерия Манна-Уитни показал, что различия уровня признака в сравниваемых группах статистически не значимы ($p > 0,05$). Статистически значимых различий не выявлено и в частотах аллелей по полиморфизму C634G гена VEGFA между группами здоровых и больных БА детей. Полиморфизм, локализованный в промоторе (-634G/C; rs 2010963), связан с повышенным уровнем VEGF. Самый высокий уровень встречаемости полиморфизма был отмечен для генотипа GG, промежуточный для генотипа CG и самый низкий – для генотипа CC [14].

Таблица 5

Частота встречаемости генотипов и аллелей по полиморфизму C634G гена VEGFA среди детей с бронхиальной астмой и здоровых детей

Аллель, Генотип	Дети с астмой n=12	Здоровые дети n=10	ОШ		p
			значение	95 %-ный дов.инт.	
C	25 %	40 %	1,250	0,72-2,18	>0,05
G	75 %	60 %			
CC	8 %	20 %	0,48	0,09-2,63	>0,05
CG	33 %	40 %			
GG	58 %	40 %	2,75	0,21-35,84	>0,05

У детей при наличии (GG + CG) генотипов отношение шансов развития бронхиальной астмы составляет 2,75. Аллель G предопределяет повышенный уровень VEGF у детей, проявляющийся в усиленном ангиогенезе и склонности к аллергическому воспалению, а также к воспалению пародонта.

Полученные данные свидетельствуют, что наличие в геноме определенных вариантов гена VEGF, расположенных в регуляторных регионах могут отражать характер иммунопатологических механизмов при бронхиальной астме у детей.

Был проведен также анализ промоторного полиморфизма гена IL4 (-590 C>T) у детей с БА и здоровых детей (табл. 6).

Таблица 6

Частота встречаемости аллелей и генотипов по полиморфизму C-589T гена IL-4 среди детей с бронхиальной астмой и здоровых детей

Аллель, генотип	Дети с астмой n=12	Здоровые дети n=10	ОШ		p
			значение	95 %-ный дов.инт.	
C	75 %	70 %	1,286	0,196-8,431	p>0,05
T	25 %	30 %			
CC	58 %	50 %	1,222	0,067-22,402	p>0,05
CT	33 %	40 %			
TT	8 %	10 %	1,400	0,259-7,582	p>0,05

Генотипирование обследованных детей показало, что доля гомозиготного генотипа CC гена IL-4 составляет 58 % случаев, что несколько выше, чем в контрольной группе (50 %). Гетерозиготный CT и гомозиготный TT генотипы встречались реже, у 33 % и 8 % детей с БА соответственно. У здоровых детей данные величины составляют 40 % и 10 %.

Выводы. Изучение функционально значимых генетических полиморфизмов генов GSTM1 MMP9 (-8202 A>G), VDR (T352C) показало, наличие полиморфизмов, что снижает резистентность

организма в целом, повышая вероятность возникновения бронхиальной астмы и заболеваний полости рта детей. Дети с бронхиальной астмой в исследуемой группе имели аллель G полиморфизма C634G гена VEGFA (66 %) и соответственно потенциально повышенный уровень VEGF, проявляющийся в усиленном ангиогенезе и склонности к аллергическому воспалению, а также к воспалению пародонта. Гетерозиготный CT и гомозиготный TT генотипы IL-4 у детей с БА встречались реже, чем у здоровых детей.

Список литературы

1. Баранов С.В. Генетический паспорт - основа индивидуальной и предиктивной медицины. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.
2. Sean P. Walsh, David A. Metzger, Russell Higuchi. Chelex 100 as a Medium for Simple Extraction of DNA for PCR-Based Typing from Forensic Material // *BioTechniques*. – 2013. – Vol. 54. – No. 3. – P. 134-139.
3. Деньга О.В., Ефремова О.В., Вербицкая Т.Г. Молекулярно-генетическая оценка предрасположенности работников химической промышленности к стоматологическим заболеваниям. *Инновации в стоматологии*. – 2014. – Т.4. – С. 56-61.
4. Трубка И.А., Россоха З.И., Кирьяченко С.П., Савичук Н.Н., Горовенко Н.Г. Оценка влияния генетических предикторов на риск развития хронического генерализованного катарального гингивита у детей и формирование его фенотипических особенностей // *Український медичний часопис*. – 2018. – Т. 2. – №3 (125). – С. 1-4.
5. Westergren-Thorsson G., Larsen K., Nihlberg K., et al. Pathological airway remodelling in inflammation // *Clinical Respiratory Journal*. – 2010. – V.4. – P. 1-8.
6. Atkinson JJ, Senior RM. Matrix metalloproteinase-9 in lung remodeling // *Am J Respir Cell Mol Biol*. – 2003. – V. 28(1). – P. 12–24.
7. Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, Ueda T, Minakuchi M, Tabuena R, Chin K, Mio T, Ito Y, Muro S. et al. Relationship of airway wall thickening to an imbalance between matrix metalloproteinase-9 and its inhibitor in asthma // *Thorax*. – 2005. – V. 60(4). – P. 277–281.
8. Brehm J.M. et al. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – V. 126. – № 1. – P. 52–58.
9. Lebedenko A.A., Semernik O.E., Avanesyan A.A. The role of vascular endothelial growth factor in the genesis of chronic allergic inflammation in children with bronchial asthma // *Journal of Basic Medicine and Biology*. – 2014. – No3. – P. 24–28.
10. Laitinen T, Kauppi P, Ignatius J, Ruotsalainen T, Daly MJ, Kääriäinen H, et al. Genetic control of serum IgE levels and asthma: linkage and linkage disequilibrium studies in an isolated population // *Hum Mol Genet*. – 1997. – V. 6. – P. 2069-2076.
11. Sandford A.J., Chagani T., Zhu S. Polymorphisms in the IL4, IL4RA, and FCER1B genes and asthma severity // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2000. – V. 106. – P. 135–140.
12. Anovazzi G., Medeiros M., Pigossi S., Finoti L., Mayer M., Rossa C. et al. Functional Haplotypes in Interleukin 4 Gene Associated with Periodontitis // *PLOS ONE*. – 2017. – V. 12(1).
13. Gilliland F.D., Li Y.F., Saxon A., Diaz-Sanchez D. Effect of glutathione-S-transferase M1 and P1 genotypes on xenobiotic enhancement of allergic responses: randomised, placebo-controlled crossover study // *Lancet*. – 2004. – V. 10. – № 363. – P. 119-125.
14. Фрейдин М. Б., Брагина Е. Ю., Огородова Л. М. Оценка связи полиморфизма генов глутатион S-трансфераз с факторами риска атопической бронхиальной астмы // *Генетика человека и патология : сборник научных трудов, под ред. В. П. Пузырева*. – Вып. 6. – Томск : Печатная мануфактура, 2002. – С. 220–225.
15. Смирнова О.В., Выхристенко Л.Р. Роль клеток системы иммунитета в патогенезе бронхиальной астмы // *Медицинские новости*. – 2011. – №5.
16. Лебеденко А.А., Шкурят Т.П., Машкина Е.В., Семерник О.Е., Дрейзина Т.К., Тюрина Е.Б. Ассоциация полиморфных вариантов генов матриксных металлопротеиназ с клиническими проявлениями бронхиальной астмы у детей // *Медицинская иммунология*. – 2018. – Т. 20. – № 6. – С. 905-912.
17. Chaussain-Miller C., Fioretti F., Goldberg M., Menashi S. The role of matrix metalloproteinases (MMPs) in human caries // *Journal of Dental Research*. – 2006. – V. 85(1). – P. 22–32.
18. John M. Brehm, Juan C. Celedón, Manuel E. Soto-Quiros et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2009. – V.179. – №9. – P. 765–771.
19. Raby B.A., Lazarus R., Silverman E.K., et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with childhood and adult asthma // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2004. – V. 170 (10). – P. 1057-1065.
20. Martelli F.S., Mengoni A., Martelli M., Rosati C., Fanti E. VDR TaqI polymorphism is associated with chronic periodontitis in Italian population // *Archives of Oral Biology* – 2011. – №56(12). – P. 1494-1498.