УДК 612.6.05:616-056

КРЮЧКО Т.А., ВОВК Ю.А., ТКАЧЕНКО О.Я.
Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ ТЯЖЕЛОЙ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Резюме. *Врожденная система иммунитета своими образраспознающими рецепторами первой распознает патогены и стимулирует формирование адаптивной иммунной системы. В этом процессе идентификации чужеродных структур участвуют Toll-подобные рецепторы, представленные на всех клетках организма. В зарубежной литературе опыт изучения атопической бронхиальной астмы свидетельствует о том, что точечные мутации являются актуальным направлением в генетических исследованиях. В статье обосновывается, что полиморфизм геномной ДНК нарушает функцию врожденного иммунитета, способствуя формированию фенотипа тяжелой бронхиальной астмы. Определение мутантной аллели 299Gly Toll-подобного рецептора 4 может быть использовано в качестве маркера прогнозирования заболевания.*

Ключевые слова: *ген, полиморфизм, Toll-подобный рецептор 4, бронхиальная астма, дети.*

Бронхиальная астма (БА) по социально-экономическому ущербу, влиянию на уровень здоровья и качество жизни пациентов входит в число первых трех патологий в структуре заболеваний человека [1, 2]. Хроническое рецидивирующее течение БА, часто проявляющееся в раннем детстве и продолжающееся в течение всей жизни, может быть причиной не только инвалидности, но и смертельных исходов, что определяет необходимость исследования сложных невыясненных механизмов развития данной патологии с целью разработки эффективных методов диагностики и профилактики [5].

Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA) является основным международным стандартом диагностики и лечения бронхиальной астмы [5]. Согласно разработанной схеме, для лечения используется ступенчатый подход — изменение объема терапии в зависимости от тяжести течения заболевания. Глюкокортикостероидные препараты (ГКС), обладающие выраженной противовоспалительной активностью, подавляют острое и хроническое воспаление, повышают апоптоз эозинофилов и усиливают транскрипцию генов, отвечающих за выработку противовоспалительного белка липокортина-1, ингибирующего фосфолипазу А2, синтез лейкотриенов, простагландинов, способствуют уменьшению выработки противовоспалительных цитокинов [9, 15].

Базовые принципы терапии болезни разработаны весьма детально и позволяют страдающим астмой пациентам поддерживать определенный уровень жизни и чувствовать себя полноценными членами общества. Принципиально важно своевременно диагностировать заболевание и сразу же ориентировать больного на необходимость длительного адекватного лечения в условиях регулярного врачебного наблюдения.

Общая стратегия лечения четко определена: в основе терапии лежит принцип сугубо индивидуального подхода к пациентам с учетом причин развития, клинических особенностей течения бронхиальной астмы, формы и фазы заболевания [5]. У некоторых детей на фоне терапии низкими и средними дозами ингаляционных ГКС (ИГКС) не удается достигнуть полного контроля, что может быть связано с гетерогенностью индивидуального ответа на противоастматическое лечение. Причиной этому может быть генетически детерминированное тяжелое течение атопии, что изначально определяет необходимость назначения высоких доз ИГКС для достижения полного контроля над заболеванием с последующим снижением объема терапии [14, 18].

Особенность терапии бронхиальной астмы приводит к тому, что лечение и профилактика заболевания практически неразрывны и не могут рассматриваться отдельно. Профилактика тяжелого течения бронхиальной астмы — важная система комплексных мер, направленная на предупреждение прогрессирования заболевания и обострения симптомов у тех, кто ее уже имеет, а также уменьшение неблагоприятных последствий патологии [5]. Сегодняшние задачи, стоящие перед аллергологами, принципиально отличаются от тех, которые ставили наши не столь уж далекие предшественники, заложившие научный фундамент иммунологии, —

именно ориентация на превентивную медицину должна быть приоритетным направлением, объединяющим интересы многих специалистов как в фундаментальных, так и прикладных областях науки, и должна стать базисом всей аллергопатологии.

Важно подчеркнуть, что для внедрения в практическую медицину профилактических мероприятий атопии необходимо наличие прогностических маркеров бронхиальной астмы. Но, к сожалению, мы должны признать, что сегодняшняя медицина посвящена острым и неотложным состояниям, а профилактика БА или предупреждение ее прогрессирования оставляют желать лучшего. Безусловно, превентивная медицина нуждается во времени, поэтому ее зачастую просто игнорируют. И все это в период, когда доказано, что профилактика является единственной надеждой в аллергологии.

Поэтому недостаточно изученные генетические аспекты предрасположенности к бронхиальной астме выдвигают новые перспективы в разработке диагностических критериев, индивидуальных программ профилактики и стратегии лечения атопической патологии [7, 9, 14].

На протяжении последних лет генетика врожденного иммунитета стала центром активных международных исследований как возможное патогенетическое звено атопии [7, 11–13, 16, 18]. Среди клеточных паттернраспознающих рецепторов главную роль в распознавании патогенов играют Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors — TLR), которые экспрессируются конститутивно и постоянно находятся в составе клеточной мембраны лейкоцитов, готовые к встрече и распознаванию патогенов [7, 16, 19]. В последние годы накапливается все больше сведений о патологиях, связанных с дефектами в системе Toll-подобного рецептора 4. В настоящее время перспективно рассматривается концепция точечных замен в геномной ДНК (однонуклеотидный полиморфизм), которые вносят изменения в структуру Toll-подобного рецептора 4, нарушая тем самым регуляцию врожденной иммунной системы при взаимодействии с липополисахаридом, что может быть ключевым фактором дисбаланса T_1/T_2-хелперов начиная с раннего неонатального периода [17].

Поскольку различия в генах, контролирующих защитные реакции организма, могут определять различный характер течения воспалительного ответа и специфических иммунологических реакций при внедрении чужеродных агентов, изучение распространенности однонуклеотидных замен у детей с бронхиальной астмой особо актуально в сфере детской иммунологии и аллергологии.

Цель нашего исследования: определить маркеры генетически детерминированного тяжелого течения БА, обосновать лечебную тактику у детей с полиморфизмом Asp299Gly Toll-подобного рецептора 4.

Объекты и методы исследования

Нами обследована группа детей, больных бронхиальной астмой, в возрасте 6–10 лет (n = 53). В качестве материала исследования использовали периферическую венозную кровь. Для изучения генотипа гена Toll-like рецептора 4 выделяли геномную ДНК методом фенол-хлороформной экстракции. Полиморфный участок Asp299Gly генотипировали методом полимеразной цепной реакции с использованием олигонуклеотидных праймеров. Амплификация проводилась на амплификаторе «Терцик» («ДНК-Технология», Москва). Группу контроля составили 95 практически здоровых людей с базы генетических образцов НИИ генетических и иммунных основ развития патологии и фармакогенетики ВГУЗУ «УМСА».

Полученные результаты статистически обработаны параметрическими и непараметрическими критериями с использованием Statistica for Windows 7.0 (StatSoft Inc.) и электронных таблиц MS Excel. Распределение частот аллелей между группами изучали с помощью χ^2 Пирсона с поправкой Йетса на беспрерывность при числе степеней свободы, равных 1. Сопоставление частот генотипов между исследуемыми группами проводили с помощью точного теста Фишера. Для сравнения частот вариантов в независимых группах использовали показатель отношения шансов (ОШ) с определением 95% доверительного интервала (ДИ). Для всех видов анализа статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$ [3, 10].

Результаты исследования

Для определения подходов к диагностике, ведению и лечению больных бронхиальной астмой проведено анкетирование пациентов, а также изучение историй болезни всех обследуемых. На момент включения в исследование средний возраст детей составил 7,82 ± 2,25 года. При ретроспективном анализе развития заболевания и времени, прошедшего от момента появления первых симптомов бронхообструкции до постановки диагноза, оказалось, что из 53 больных лишь у 18 % пациентов диагноз был установлен в течение первого года от появления симптомов, а у 82 % — в срок более 3 лет от начала заболевания. Все пациенты за этот период неоднократно обращались к врачу, большинство находились на диспансерном учете с диагнозом обструктивного или рецидивирующего бронхита. Следовательно, в детской аллергологии по-прежнему наблюдается поздняя диагностика заболевания, что обусловлено сложностью диагностических критериев у детей младшего возраста.

Следующим этапом нашего изучения стало исследование распространенности полиморфизма Asp299Gly гена Toll-подобного рецептора 4 в группе больных детей и сравнительная характеристика с соответствующими данными здоровой популяции. Анализ распределения частот генотипов по исследуемому гену в группах наблюдения отображен в табл. 1. Исходя из полученных результатов, у 96,85 % здоровых обследуемых определялись нормальный генотип TLR4 (AA) и два мутантных — частота гетерозигот (AG) составила 2,1 %, гомозигот (GG) — 1,05 %, в то время как у детей с атопической БА частота мутантного гетерозиготного и гомозиготного генотипов в 5,39 и 1,79 раза соответственно превышала показатели контроля (AG — 11,32 %, GG — 1,88 %, p = 0,0385).

Изучение распространенности нормальной и мутантной аллели 299Gly гена Toll-подобного рецептора 4 в обследуемых группах (табл. 2) показало, что среди здоровых аллель 299Asp встречалась с частотою 97,89 %, а аллель 299Gly — 2,11 %. У детей с бронхиальной астмой соответственная частота составила 92,45 и 7,54 %, что в 3,5 раза превосходило распространенность полиморфной аллели в группе контроля (табл. 2).

Согласно полученным результатам в распространенности однонуклеотидного полиморфизма, с целью дифференциации особенностей манифестации и течения атопического процесса нами сформированы две подгруппы больных: I — с диагностированным полиморфизмом Asp299Gly (генотипы AG, GG) и II — с нормальным распределением аллелей генотипом AA гена Toll-подобного рецептора 4.

При анализе факторов риска было отмечено, что сопутствующие аллергические заболевания наблюдались у большинства обследуемых. Манифестация атопического дерматита (АД) у больных первой подгруппы (84,7 %) наблюдалась в возрасте до 1 года, в то время как для других пациентов характерной была более поздняя клиника кожного синдрома (после 2 лет). Среди больных с нормальным генотипом преобладало легкое течение АД, а тяжелые формы кожных проявлений атопии отмечены у пациентов с диагностированной мутацией. Согласно анамнезу для больных первой подгруппы характерной была неэффективность назначенной терапии АД (длительное применение антигистаминных препаратов 1-го поколения, эпизодическое использование топических глюкокортикостероидов, увлажняющих средств). Легкое течение АД у детей второй подгруппы корригировалось гипоаллергенной диетой и не нуждалось в назначении базисной терапии. Кроме того, у этих пациентов в 82,6 % случаев зафиксирована длительная ремиссия. Необходимо подчеркнуть, что между возрастом пациентов и тяжестью течения АД установлена отрицательная корреляция ($r = -0,58$; $p = 0,04$). Полученные результаты согласуются с современными представлениями об атопии как о системном заболевании, в рамках которого более тяжелое течение кожного синдрома сопровождается ранней манифестацией респираторных форм аллергии [9]. То есть неэффективная терапия кожных проявлений атопии является связующим звеном к переориентации органов-мишеней и формированию респираторных форм аллергии.

Выявлена ассоциация мутантного генотипа с развитием персистирующего аллергического ринита, который более чем в 2 раза чаще реализовался у детей первой подгруппы, чем у больных с нормальным генотипом ($p < 0,001$). Ретроспективное изучение анамнеза заболевания дало возможность установить более раннее формирование респираторных форм аллергии у детей с полиморфизмом Asp299Gly гена Toll-подобного рецептора 4: эпизоды обструктивного бронхита ($p < 0,001$) и стенозирующего ларинготрахеита на первому году жизни более чем в 5 и 3 раза соответственно превосходили данные показатели у пациентов с нормальным генотипом ($p < 0,001$) (рис. 1).

Согласно полученным данным, у пациентов с полиморфизмом средний возраст появления первых симптомов БА составил $1,80 \pm 0,47$ года, а у больных с нормальным генотипом — $5,16 \pm 0,32$ года. В работах многих ученых показано, что раннее начало БА связано с более значимыми легочными нарушениями и персистенцией симптомов у взрослых [7, 9, 14]. Поэтому установление генотипа Toll-подобного рецептора 4 может способствовать своевременной постановке диагноза БА и обоснованному назначению базисной противовоспалительной терапии, так как диагностика бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста осложняется «масками» БА, требует много времени для дифференциации и откладывает назначение базисной терапии на длительный период.

Исследуя особенности течения респираторных проявлений аллергии, нами подчеркнуто превалирование количества эпизодов бронхообструкции у пациентов с мутацией, что в 3 раза выше соответствующих данных у детей с нормальным генотипом ($p < 0,05$). Поэтому риск формирования тяжелых форм БА достоверно выше у пациентов с полиморфизмом гена TLR4 (RR = 12,42; ДИ 95% 4,0–38,4; $p = 0,002$). Нормальная аллель 299A значительно уменьшает вероятность формирования тяжелых вариантов болезни (RR = 0,2; ДИ 95% 0,12–0,31;

Таблица 1. Распределение частоты генотипов в группах одномоментного наблюдения по маркеру Asp299Gly гена Toll-подобного рецептора 4, % (n)

Ген, полиморфизм	Генотип	Группа контроля, n = 95	Больные с атопической БА, n = 53	p*
TLR4 Asp299Gly	AA	96,85 (92)	86,80 (46)	0,0385
	AG	2,10 (2)	11,32 (6)	
	GG	1,05 (1)	1,88 (1)	

Примечание: * — уровень значимости, полученный точным тестом Фишера.

Таблица 2. Распределение частоты аллелей в группах одномоментного наблюдения по маркеру Asp299Gly гена Toll-подобного рецептора 4, % (n)

Ген, полиморфизм	Аллель	Группа контроля, n = 95	Больные с атопической БА, n = 53	χ^2 Пирсона, df = 1	ОШ (95% ДИ)	p*
TLR4 Asp299Gly	A	97,89 (186)	92,45 (98)	3,876	1,059 (0,9989–1,122)	0,049
	G	2,11 (4)	7,54 (8)			

Примечание: * — уровень значимости при сравнении показателей с контрольной группой (критерий χ^2 Пирсона).

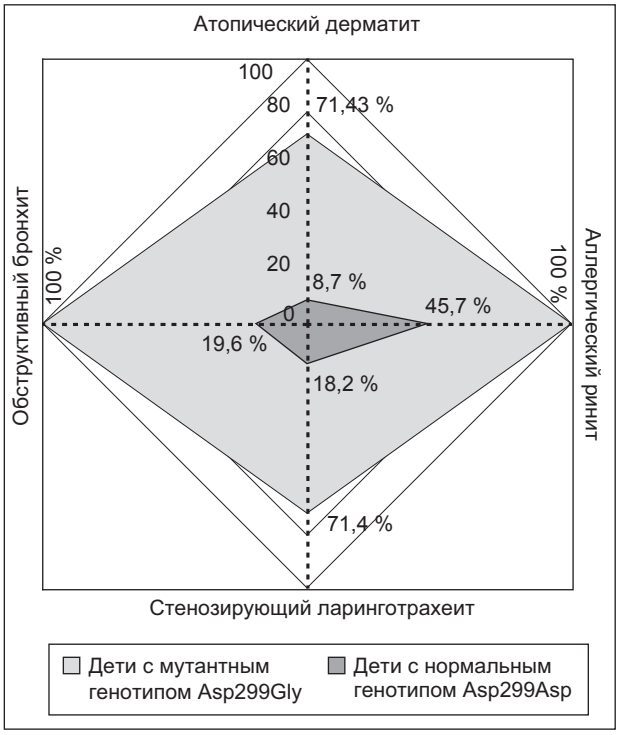

Рисунок 1. Анализ ассоциации генотипов TLR4 с особенностями формирования атопического марша у детей на первом году жизни

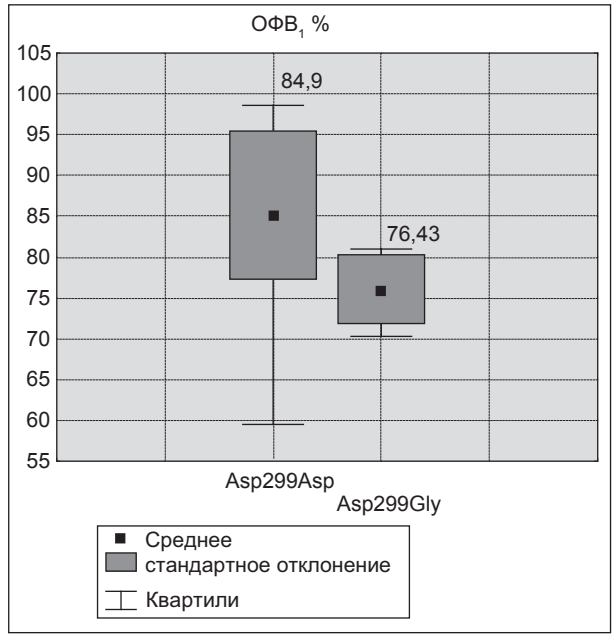

Рисунок 2. Показатели функции внешнего дыхания (ОФВ$_1$) у детей с разными генотипами TLR4

p < 0,001), в то время как носительство аллели 299G увеличивает возможность ранней манифестации бронхиальной астмы (RR = 5,88; ДИ 95% 3,67–9,42; p = 0,003), а также способствует прогрессированию и неконтролируемому течению патологии.

Показатели функции внешнего дыхания (ОФВ$_1$) были нарушенными у большинства носителей генотипа GG гена TLR4 (рис. 2) и составили в среднем 76,43 ± 5,80 % (p = 0,001), что значительно ниже соответствующих показателей у детей с нормальным распределением аллелей (84,9 ± 8,7 %).

Важно отметить, что в период реализации БА ни один из пациентов первой подгруппы не получал соответствующей ступенчатой терапии ингаляционными глюкокортикостероидами, а лечебная тактика была сконцентрирована вокруг симптоматического лечения. Генотипы Asp/Gly и Gly/Gly у больных первой подгруппы ассоциировались с развитием более тяжелых форм астмы, в то время как у больных с нормальным распределением аллелей TLR4 наблюдалась реализация БА легкой степени (p < 0,001).

Отвечая на вопрос вероятности достижения полного контроля над заболеванием, то она значимо выше у пациентов с нормальным генотипом (ОШ = 4,03; ДИ 95% 1,14–12,78; p = 0,003). Наличие мутантной аллели 299G более чем в 4 раза увеличивает вероятность неконтролируемого течения атопической бронхиальной астмы (ОШ = 4,13; ДИ 95% 1,05–1,44; p = 0,02).

С открытием субпопуляций Th$_1$- и Th$_2$-клеток стало очевидным, что продукция IgE зависит от Th$_2$-лимфоцитов. При этом одним из главных цитокинов, связанных с Th$_2$-ответом, является интерлейкин-10 (IL-10). Проведенные нами исследования показали, что спонтанная продукция IL-10 достоверно выше в группе больных с полиморфизмом в отличие от больных с нормальным распределением аллелей и практически здоровых (рис. 3). Кроме того, самая высокая липополисахаридиндуцированная продукция IL-10 наблюдалась у детей с мутацией.

Результаты, полученные в данном исследовании, характеризуются продукцией цитокиновой сети IgE-зависимых процессов, что особенно выражено в разности биосинтеза и секреции IL-10. Для детей с мутацией характерна генетически детерминированная неэффективность мононуклеарных клеток на любые филогенные стимулы, что подтверждается дисбалансом иммунной системы, т.е. вялотекущий хронический процесс сопровождается недостаточным по интенсивности иммунным ответом, а защитные реакции неадекватны по сравнению с активностью патологических стимулов. В результате происходит наслоение новых обострений на незавершенный репаративный процесс, в конечном итоге формируется порочный круг.

Заключение

XX столетие ознаменовалось крупными достижениями в области клинической иммунологии и аллергологии, что не могло не отразиться на показателях заболеваемости и качества жизни пациентов. В то же самое время, несмотря на поступательное развитие науки, крупные открытия, сделанные в области диагностики и лечения БА, значимость которых нельзя оценить иначе как революционные, сегодня мы продолжаем сталкиваться с неуклонным ростом аллергопатологии, распространение которой грозит перейти эпидемический рубеж.

Полученные результаты заставляют нас по-новому взглянуть на механизмы возникновения атопии, научиться выявлять ранние маркеры аллергического вос-

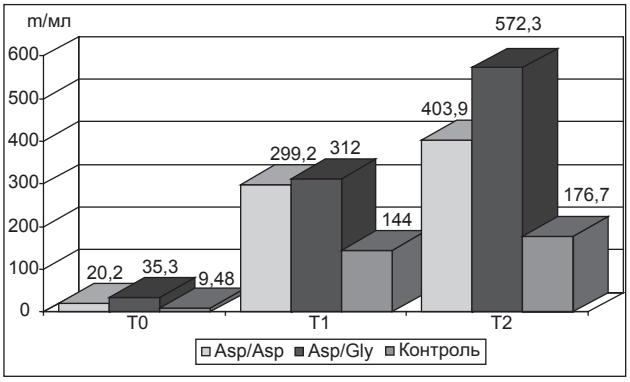

Рисунок 3. Сравнительная характеристика секреции IL-10 мононуклеарами периферической крови среди групп наблюдения

паления у детей групп риска, используя клинические и генетические методы обследования, что позволит своевременно осуществлять мероприятия первичной и вторичной профилактики этого социально значимого заболевания. Комплексное генетическое исследование при БА позволит оптимизировать диагностические протоколы, что в значительной мере будет способствовать внедрению профилактического лечения для решения проблем трансформации одной формы аллергического заболевания в другую.

Список литературы

1. *Абатуров А.Е., Волосовец А.П., Юлиш Е.И. Инициация воспалительного процесса при вирусных заболеваниях, возможности и перспективы медикаментозного управления. — Х.: ООО «С.А.М.», 2011. — 392 с.*
2. *Антипкин Ю.Г., Лапшин В.Ф. Довідник з дитячої пульмонології. — К.: Доктор-Медіа, 2011. — 254 с.*
3. *Бабич П.Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение второе. Применение критерия хи-квадрат / П.Н. Бабич, А.В. Чубенко // Український медичний часопис. — 2004. — № 2(40). — III/IV. — С. 138-144.*
4. *Варивода А.С. Опосредованные через Toll-подобные рецепторы выработка цитокинов и экспрессия поверхностных маркеров лейкоцитами человека / Ковальчук Л.В., Хореева М.В., Варивода А.С. и др. // Иммунология. — 2008. — № 4. — С. 223-227.*
5. *Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / Под ред. А.Г. Чучалина. — М.: Атмосфера, 2007. — 104 с.*
6. *Кайдашев І.П. Роль поліморфізму Toll-подібного рецептора 4 Asp299Gly у розвитку бактеріальних інфекцій, що передаються статевим шляхом / Кайдашев І.П., Ізмайлова О.В., Шликова О.А., Боброва Н.О. // Проблеми екології та медицини. — 2009. — № 5–6, Т. 13. — С. 3-6.*
7. *Лапшин В.Ф. Бронхиальная астма и фенотипы свистящих хрипов у детей / Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р. // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2010. — № 2. — С. 66-69.*
8. *Лебедев К.А. Иммунология образраспознающих рецепторов / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина. — М.: ЛИБРОКОМ, 2008. — 253 с.*
9. *Фрейдин М.Б. Генетика бронхиальной астмы / М.Б. Фрейдин, Л.М. Огородова, А.Н. Цой, Н.Г. Бердникова. — М.: Атмосфера, 2010. — 78 с.*
10. *Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. — СПб.: ВМедА., 2002. — 266 с.*
11. *Bottcher M.F. A TLR4 polymorphism is associated with asthma and reduced lipopolysaccharideinduced interleukin-12(p70) responses in Swedish children / M.F. Bottcher et al. // J. Allergy. Clin. Immunol. — 2004. — P. 561-567.*
12. *Ferwerda B. Functional Consequences of Toll-like Receptor 4 Polymorphisms / B. Ferwerda, M.B. McCall, K. Verheijen, B.J. Kullberg // MOL MED. — 2008. — 14 (5–6). — P. 346-352.*
13. *Garcia-Rodriguez C. Toll-like receptor 4-dependent pathways as sensors of endogenous «danger» signals. New evidences and potential therapeutic targets / C. Garcia-Rodriguez // Inmunologia. — 2007. — Vol. 26, № 4. — P. 210-215.*
14. *Holloway J.W. Genetics of allergic disease / J.W. Holloway, I.A. Yang, S.T. Holgate // J. Allergy. Clin. Immunol. — 2010. — № 125. — P. 81-S94.*
15. *Kuna P. Difficulties of asthma treatment in youth // Allergia Astma Immunologia. — 2006. — T. 11, Suppl. 1. — P. 1-5.*
16. *Lundberg A. Lipopolysaccharide induced immune responses in relation to TLR4(Asp299Gly) gene polymorphism / A. Lundberg, L.A. Wikberg, J. Ilonen, O. Vaarala, M.F. Bottcher // Clinical and Vaccine Immunology. — 2008. — Vol. 15(12). — P. 1878-1883.*
17. *Moser M., Murphy K.M. Dendritic cell regulation of TH1-TH2 development // Nat. Immunol. — 2000. — 1. — 199-205.*
18. *Schwartz D. The Genetics of Innate Immunity / David A. Schwartz // CHEST. — 2002. — 121. — P. 62-68.*
19. *Yang I.A. Toll-like receptor 4 polymorphism and severity of atopy in asthmatics / I.A. Yang, S.J. Barton, S. Rorke // Genes. Immun. — 2004. — № 5. — P. 41-5.*

Получено 10.04.12

Крючко Т.О., Вовк Ю.О., Ткаченко О.Я.
Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

РОЛЬ ГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ У РОЗВИТКУ ТЯЖКОЇ АТОПІЧНОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ДІТЕЙ

Резюме. Уроджена система імунітету своїми образрозпізнавальними рецепторами першою розпізнає патогени та стимулює формування адаптивної імунної системи. У цьому процесі ідентифікації чужорідних структур беруть участь Toll-подібні рецептори, що представлені на всіх клітинах організму. У закордонній літературі досвід вивчення атопічної бронхіальної астми свідчить про те, що точкові мутації є актуальним напрямом в генетичних дослідженнях. У статті обґрунтовується, що поліморфізм геномної ДНК порушує функцію вродженого імунітету, що може сприяти формуванню фенотипу тяжкої бронхіальної астми. Визначення мутантної алелі 299Gly Toll-подібного рецептора 4 може застосовуватися як маркер прогнозування захворювання.

Ключові слова: ген, поліморфізм, Toll-подібний рецептор, бронхіальна астма, діти.

Kruchko T.A., Vovk Yu.A., Tkachenko O.Ya.
Higher State Educational Institution of Ukraine «Ukrainian Medical Stomatological Academy», Poltava, Ukraine

ROLE OF GENETIC FACTORS IN DEVELOPMENT OF SEVERE ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

Summary. Innate immune system with its pattern recognition receptors recognizes pathogens first, and forming of the adaptive immune system. Toll-like receptors presented at all cells of the organism are involved in process of foreign structure identification. In foreign literature the experience of study of atopic bronchial asthma indicates that point mutations are actual direction in genetic investigations. In the article there is grounded, that polymorphism of genome DNA destroy the function of innate immunity, that furthers to forming of phenotype of severe bronchial asthma. Determination of mutant allele 299Gly Toll-like receptor 4 can be used as a prognostic marker of disease.

Key words: gene, polymorphism, Toll-like receptor 4, bronchial asthma, children.