



УДК 616-021.5-02:577.21]053.2

ШУМНА Т.Є., СОЛОВЙОВА С.В., ЗІНЧЕНКО Т.П., МАЗУР В.І.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

## ЗНАЧЕННЯ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ У РОЗВИТКУ АЛЕРГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ДІТЕЙ

**Резюме.** Наведений огляд літератури дозволив ознайомитися з перспективним напрямком сучасної медицини, а саме — ДНК-дослідженнями поліморфних генів. Виявлення структури генів, що кодують білкові молекули, а також впровадження в рутинну лабораторну практику нових діагностичних технологій зробили можливим тестування різних генних поліморфізмів, що дозволяє передбачати ризики розвитку певних захворювань у конкретного індивіда. Зокрема, генетичне тестування дозволяє з'ясувати, чи є спадкова схильність до розвитку алергічної патології, а саме — бронхіальної астми, алергічного риніту або атопічного дерматиту.

**Ключові слова:** поліморфізм генів, алергічні захворювання, діти.

На сьогодні молекулярно-генетичні дослідження є актуальними в алергології та медицині взагалі. Згідно з сучасним уявленням, індивідуальні відмінності кожної людини обумовлені так званими поліморфізмами генів. Поліморфні гени — це гени, які представлені в популяції багатьма алелями (різні форми одного і того ж гена), що обумовлює різноманітність внутрішньовидових ознак [3]. Вже давно відома істина, що причинами зміни програми індивідуального розвитку організму можуть бути мутації, коли ймовірність захворювань близька до абсолютної і залежить від поєднання функціонально неповноцінних генів «схильності» і стану несприятливих факторів зовнішнього середовища. Генетичний поліморфізм пов'язаний найчастіше з наявністю точкових нуклеотидних замін у молекулі ДНК. Важливою особливістю цих замін є те, що більшість з них асоційовані зі спадковою схильністю людини до багатьох мультифакторних захворювань, у тому числі і до алергічних захворювань (АЗ) [8].

Останнім часом ДНК-діагностика широко застосовується в різних наукових і клінічних установах, а генетичні механізми АЗ в останні роки стали галуззю активних міжнародних досліджень. Серед клітинних рецепторів головну роль в розпізнаванні патогенів відіграють Toll-подібні рецептори (Toll like receptors — TLR), які експресуються конститутивно і постійно перебувають у складі клітинної мембрани лейкоцитів, готові до зустрічі і розпізнавання патогенів. Останнім часом накопичується все більше відомостей про патології, пов'язані

з дефектами в системі Toll-подібного рецептора, адже останні є центральним елементом багаторівневої системи розпізнавання патогенасоційованих молекулярних структур, збудження яких за умови інфікування організму призводить до активації декількох груп генів, що відповідають за регуляцію запального процесу та вроджених механізмів захисту [1]. В даний час перспективно розглядається концепція точкових замін в геномній ДНК (однонуклеотидний поліморфізм), які вносять зміни в структуру Toll-подібного рецептора 4, порушуючи тим самим регуляцію вродженої імунної системи при взаємодії з ліпополісахаридом, що може бути ключовим фактором дисбалансу Т1/Т2-хелперів, починаючи з раннього неонатального періоду. Наступним етапом вивчення стало дослідження поширеності поліморфізму Asp299Gly гена Toll-подібного рецептора 4 у групі хворих дітей та порівняльна характеристика з відповідними даними здорової популяції. З огляду на отримані резуль-

Адреса для листування з авторами:

Шумна Таміла Євгенівна

E-mail: tshumnaya@mail.ru

Соловійова С.В.

E-mail: solsophia@yandex.ru

© Шумна Т.Є., Соловійова С.В., Зінченко Т.П.,  
Мазур В.І., 2016

© «Здоров'я дитини», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

тати, у 96,85 % здорових обстежуваних визначалися нормальний генотип TLR4 (AA) і два мутантних — частота гетерозигот (AG) становила 2,1 %, гомозигот (GG) — 1,05 %, у той час як у дітей з atopічною бронхіальною астмою (БА) частота мутантного гетерозиготного і гомозиготного генотипів у 5,39 і 1,79 разів відповідно перевищувала показники контролю [8, 9]. Більше 15 дослідницьких груп опублікували результати повногеномних аналізів зчеплення (genome-wide linkage analysis) при atopії, atopічному дерматиті та астмі в різних популяціях. Згідно з висновками цих робіт, для 10 хромосомних ділянок (2p16; 2q32-33, 5q31-33, 6p21-24, 11q12-13; 12q14-24; 13q14-22, 14q24, 16p12, 17q21, 20p13) показаний високий ступінь зчеплення з астмою та супутніми з нею ознаками. Численні асоціативні дослідження відмічають, що в патогенезі БА беруть участь безліч функціонально взаємопов'язаних генів (генних мереж), у тому числі головні, ключові гени, і гени-модифікатори, фенотиповий ефект яких залежить від факторів навколишнього середовища [8].

За результатами сучасних наукових досліджень, здійснених в Україні провідними вченими-педіатрами Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, роботу яких очолив член-кореспондент Національної академії медичних наук України, заслужений діяч науки і техніки, доктор медичних наук, професор О.П. Волосовець, для генотипування був зроблений такий вибір SNP: поліморфізм rs11121704 у гені MTOR (білка-мішені рапаміцину), rs510432 у гені ATG5 (автофагії), rs11204981 у гені FLG (філагрину) та rs4769628 гена РОМР (білка дозрівання протеасоми). Отримані результати довели, що на розвиток atopічних захворювань у дітей і безпосередньо бронхіальної астми впливали структурні особливості протеїну РОМР внаслідок поліморфізму цього гена, а варіанти з мінорними генотипами rs11204981 гена FLG та rs11121704 у гені MTOR виявлялись у 2,5 та 2,4 рази відповідно частіше серед хворих, ніж в групі контролю. В той же час підвищений ризик ранньої маніфестації БА у дітей до 3 років асоціювався з TT-генотипом поліморфізму rs510432 гена ATG5 [5].

Отже, на різних етапах розвитку БА мають значення різні групи генів, а мутації в гені філагрину ведуть до зниження бар'єрної функції і є фактором ризику розвитку atopічного дерматиту, алергічного риніту (АР) і бронхіальної астми, відображаючи вікову послідовну сенсibilізацію і патологічні зміни в шкірі, верхніх і нижніх дихальних шляхах. За розвиток АР відповідає також нуклеотидний поліморфізм гена IL-13 в хромосомі 5q31, а пацієнти з БА та АР відрізняються деякими гаплотипами HLA-DR [10, 11]. Особливу увагу привертає хромосома 5, оскільки в регіоні 5q31-5q33 зосереджені гени, які за своїми функціональними властивостями можуть мати пряме відношення до БА: інтерлейкіну-4 (IL-4), а також (ближче до дистального району довгого плеча хромосоми) синтази лейкотрієну

S4 або рецептора кортикостероїдів. Дійсно, у ряді робіт були показані асоціації та генетичне зчеплення зазначених локусів і БА. Так, при дослідженні нідерландських сімей виявлено зчеплення маркерів близько гена IL 4 і гена  $\beta_2$ -адренорецептора з рівнем загального IgE і БА. У цих же сім'ях виявили кореляцію між рівнем загального IgE і чутливістю бронхів до гістаміну [3, 11]. Вченими було встановлено, що продукт гена  $\beta_2$ -адренорецептора (ADRB2) відіграє важливу роль у регуляції контрактильності дихальних шляхів. Ген ADRB2 розташований на хромосомі 5 в локусі 5q32-34. Участь  $\beta_2$ -адренорецептора у патогенезі БА реалізується через механізм розслаблення бронхів, поліпшення мукоциліарного кліренсу, збільшення утворення сурфактанту альвеолоцитами, перешкоди виділення медіаторів запалення тучними клітинами, базофілами і лімфоцитами, а також зміни відповіді на стероїдну терапію хворих БА [13]. Також у недавніх дослідженнях було продемонстровано, що поліморфізм гена ADAM33 пов'язаний з особливостями функціонування м'язових волокон дихальних шляхів при БА [3].

Отримано дані про роль гена високоафінного рецептора IgE (FCER1B). Взаємодія підвищеного рівня специфічного IgE з FCER1B відіграє центральну роль у патогенезі алергічної БА. Було висловлено припущення, що молекулярні варіанти FCER1B можуть сприяти розвитку atopічного стану за рахунок посилення вивільнення медіаторів запалення тучними клітинами або стимуляції експресії IL4 і CD40-ліганду. Прямим секвенуванням в шостому екзоні гена FCER1B були виявлені місенс-мутації Leu181Ile і Leu183Val. На випадковій вибірці автори роботи виявили асоціацію алелі Leu181Ile з високим рівнем загального IgE і позитивними алергопробами до пилоквих алергенів. Більше ніж у половини (56 %) досліджених індивідумів, які мають алель Leu181Ile, була діагностована atopія (за результатами шкірних алергопроб і високого рівня загального IgE). При обстеженні сибсів пробандів з алергічною БА було виявлено, що носії алелі Leu181Ile також страждали від алергії, тоді як 85 % дітей, які не мають цієї алелі, були здорові. Інший варіант гена FCER1B, що приводить до амінокислотної заміни Glu237Gly відповідного білка, асоційований з позитивними алергопробами до пилок рослин та антигенів кліща домашнього пику. Ризик розвитку БА в індивідів з даною заміною був у 2,3 рази вищий порівняно з особами без неї [2, 12].

При дослідженні хворих дітей з японської популяції встановлена істотна асоціація варіанта Glu237Gly з високим рівнем загального IgE і з atopічною БА. Незважаючи на те, що механізм асоціації поліморфних варіантів гена FCER1B з БА поки до кінця невідомий, вже зараз можна стверджувати, що цей ген є важливою складовою частиною спадкової схильності до atopічної форми захворювання [7, 12].

Інтерлейкіни займають особливе місце в патогенезі БА, беручи участь у формуванні, контролі і регуляції запального процесу в дихальних шляхах. Переважно це інтерлейкіни, віднайдені при детермінації Th2-типу імунної відповіді: IL-4, IL-5, IL-9, IL-13. Було встановлено, що гени цих цитокінів розташовані тандемно в одному кластері на хромосомі 5q31-33. Виявлення зчеплення генетичних маркерів на хромосомі 5 з Th2-залежними цитокінами дозволило асоціювати atopію з гіперекспресією цього генного кластера і, як наслідок, здатністю до їх полегшеного синтезу Th2. Генетичний локус, що кодує кластер генів Th2-залежних цитокінів (IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13), розташований на довгому плечі хромосоми 5 (5q31.1-5q33), розглядається як один з кандидатів, що визначають розвиток atopії і БА [14]. IL-4 є ключовим цитокіном у розвитку алергічного запалення. Він перемікає В-лімфоцити на синтез IgE, активує молекули клітинної адгезії в ендотелії судин, що призводить до міграції Т-лімфоцитів, моноцитів, базофілів і еозинофілів у вогнище запалення, а також сприяє диференціюванню Th2-лімфоцитів. Раніше був виявлений поліморфізм гена IL-4 у промоторній ділянці 590С/Т, який асоційований з БА і підвищеною концентрацією сироваткового IgE. Надалі були знайдені асоціація і зчеплення БА з іншими поліморфізмами гена IL-4 і гена рецептора IL-4 [11].

У дослідженні В.А. Казначеева і співавторів, присвяченому з'ясуванню ролі поліморфізмів промоторної ділянці гена IL-4 (С-33т; С-590Т і G1098Т), було показано, що тільки С-33т-поліморфізм асоційований з БА. Автори вважають, що поліморфізм С-33т гена IL-4 може розглядатися як один із факторів схильності до БА, оскільки він модулює концентрацію сироваткового IL-4 і рівень загального IgE [4]. Вивчення поліморфізму по транзиції С-703Т у промоторній ділянці гена IL-5, проведеного на виборці хворих, показало істотний зв'язок алелі С-703 з БА і atopією за даними шкірних проб. Молекулярний механізм отриманої асоціації може бути пов'язаний з посиленням експресії гена IL-5 і, відповідно, з підвищенням рівня його білкового продукту, що є потужним активатором еозинофілів, які, у свою чергу, провокують розвиток запалення, що приводить до обструкції і гіперреактивності дихальних шляхів [11].

Іншим важливим чинником, що впливає на перебіг запальних процесів в цілому і хронічних алергічних хвороб, є ферменти біотрансформації ксенобіотиків (ФБК), зокрема глутатіон-S-трансферази (GSTT1 і GSTM1), що здійснюють метаболізм безлічі екзогенних (у тому числі лікарських засобів), і медіаторів запалення. В даний час відомі функціонально-значущі поліморфні варіанти генів GSTT1, GSTM1 представлені широкою делецією, наявність якої веде до відсутності синтезу відповідних ферментів і підвищує чутливість організму до несприятливих факторів екзогенної та ендоген-

ної природи. Рівень загального IgE в групах дітей із комбінацією генотипів GSTT1 (–) GSTM1 (–) вірогідно нижче порівняно з іншими групами, що свідчить про опосередкований вплив генетичного поліморфізму глутатіон-S-трансферази на рівень загального IgE в сироватці крові у пацієнтів з atopією [2, 4].

Генетичними маркерами схильності до бронхіальної астми у дітей є генотип 105IV гена GSTP1, del/del гена GSTM1 і відсутність дикого генотипу 105II гена GSTP1, фактором генетичної схильності до atopічного дерматиту — мутантний генотип 105VV гена GSTP1, делеційний генотип del/del гена GSTT1. Встановлена статистично вірогідна асоціація генотипу GSTT1del/del з розвитком у хворих БА, AP [6, 15]. Отримані дані свідчать, що порушення кон'югації з глутатіоном, пов'язане з дефіцитом глутатіон-S-трансферази, клінічно проявляється більш раннім розвитком БА, тяжким перебігом і прогресуванням захворювання. Для раннього розвитку бронхіальної астми характерна наявність генотипів del/del гена GSTM1, del/del гена GSTT1, atopічного дерматиту — мутантного генотипу 105VV гена GSTP1, який підвищує ризик розвитку захворювання більше ніж у 2 рази. Пізніше розвиток БА асоційований з генотипом 105IV гена GSTP1, atopічного дерматиту — з генотипом del/del гена GSTT1, для AP пізній вік початку захворювання поєднується з відсутністю функціонального генотипу 462II гена CYP1A1 [6]. Таким чином, генотипи ферментів біотрансформації ксенобіотиків справляють модулюючий вплив на вік маніфесту розглянутих захворювань.

В асоціаціях генотипів ферментів біотрансформації ксенобіотиків з досліджуваними алергічними захворюваннями спостерігався виражений статевий диморфізм: для хлопчиків підвищений ризик розвитку бронхіальної астми асоціювався з генотипами del/del GSTT1, del/del GSTM1, 105IV GSTP1. Ризик розвитку atopічного дерматиту для хлопчиків — з поліморфізмом del/del GSTT1. Підвищений ризик atopічного дерматиту для дівчаток — з присутністю генотипу 462IV CYP1A1. Також схильність до підвищеного ризику БА у дітей визначалась поєднанням середовищного фактора (тютюновий дим) і наявністю певних генотипів: 139RR гена EPHX1, 105IV гена GSTP1 [7, 12].

Отже, делеційні поліморфізми GSTM1 і GSTT1 з повною підставою можуть бути віднесені до генетичних факторів ризику розвитку переважно алергічної БА і розглядатися як кандидатні гени захворювання з помірними, але в той же час синергічними фенотипічними ефектами. При цьому генотип GSTT1del/del має більшу ризикову значимість, ніж генотип GSTM1del/del, що узгоджується з результатами раніше проведених досліджень у популяції дітей з atopічною БА. Механізми, за допомогою яких глутатіон-S-трансферази залучаються до імунопатологічної ланки розвитку бронхіальної астми, можуть бути пов'язані з недостатньою інак-

тивацією реактивних метаболітів, цитотоксичні ефекти яких сприяють утворенню аутоантигенів з індукцією клітинної та гуморальної імунної відповіді [4, 13].

Таким чином, вивчення генетичних основ розвитку бронхіальної астми та алергії засновано на оцінці складних схем гаплотипових комбінацій поліморфних генів, що відносяться до однакових молекулярних шляхів. Розвиток алергічних захворювань може бути визначений як зміна у фенотипі людини, що призводить до послідовного розвитку тяжкого хронічного захворювання. Отримані дані поглиблюють уявлення про багатофакторність етіології і поліморфізм патогенетичної структури атопії у дітей, що визначає подальший пошук методів ранньої діагностики, терапії та профілактики.

## Список літератури

1. Абатуров А.Е. Роль Toll-подобных рецепторов в рекогниции патоген-ассоциированных молекулярных структур инфекционных патогенных агентов и развитии воспаления. Часть 1. Семейство TLR / А.Е. Абатуров, Е.И. Юлиш // *Здоровье ребенка*. — 2012. — № 5(40).
2. Алимова Ю.Б. Инновационный подход к диагностике фенотипов бронхальной астмы у детей на основании изучения полиморфизма генов системы детоксикации ксенобиотиков / Ю.Б. Алимова, Л.А. Желенина, А.Н. Галустян, С. Сардарян. — СПб.: *ИнВестРегион*, 2012. — 12 с.
3. Асанов А.Ю. Генетические основы бронхальной астмы / А.Ю. Асанов // *Генетика в педиатрии*. — 2008. — № 8. — С. 31-48.
4. Беляева Л.М. Инфекционный фактор, функциональное состояние эндокринной системы и полиморфизм генов биотрансформации глутатион-S-трансферазы (GSTT1 и GSTM1) у детей с «атопической болезнью» / Л.М. Беляева, Н.Н. Чакова, Н.В. Микутьчик, Н.И. Панулина, Д.В. Буза, Э.В. Крупнова, Е.П. Михаленко, С.С. Кругленко // *Репродуктивное здоровье в Беларуси*. — 2010. — № 2. — С. 19-28.
5. Волосовець О.П. Асоціація варіацій генів POMP, FLG, MTOR, ATG5 із ризиком розвитку бронхіальної астми в дітей / О.П. Волосовець, С.П. Кривоустов, О.В. Павлик, О.В. Ємець, Д.О. Строй, В.Є. Досенко // *Здоровье ребенка*. — 2016. — № 1(69). — С. 18-24.

6. Дедков А.А. Структурный полиморфизм кандидатных генов при аллергических заболеваниях (бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит) у детей / А.А. Дедков. — *Издательство Курского государственного медицинского университета*, 2012. — 56 с.

7. Иванов В.П., Полоников А.В., Солодилова М.А., Кожухов М.А., Панфилов В.И. Анализ ассоциации делеционных полиморфизмов генов глутатион S-трансфераз GSTM1 и GSTT1 с предрасположенностью к бронхальной астме и особенностями ее проявлений / В.П. Иванов, А.В. Полоников, М.А. Солодилова, М.А. Кожухов, В.И. Панфилов // *Человек и его здоровье*. — 2005. — № 3. — С. 49-61.

8. Крючко Т.А., Вовк Ю.А., Ткаченко О.Я. Роль генетических методов исследования в прогнозировании тяжелых неконтролируемых форм атопической бронхальной астмы у детей / Т.А. Крючко, Ю.А. Вовк, О.Я. Ткаченко // *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии*. — 2013. — № 1 (Т. 3). — С. 20-33.

9. Крючко Т.А. Роль генетических факторов в развитии тяжелой атопической бронхальной астмы у детей / Т.А. Крючко, Ю.А. Вовк, О.Я. Ткаченко // *Здоровье ребенка*. — 2012. — № 5(40).

10. Романюк Л.И. Взаимосвязь аллергического ринита и бронхальной астмы. Место специфической иммунотерапии в комплексном лечении / Л.И. Романюк // *Клиническая иммунология, аллергология, инфектология*. — 2010. — № 2. — С. 29-31.

11. Фрейдин М.Б. Синтропные гены аллергических заболеваний / М.Б. Фрейдин, В.П. Пузырев // *Генетика*. — 2010. — № 2(46). — С. 255-261.

12. Фрейдин М.Б. Геномные основы подверженности атопическим заболеваниям / М.Б. Фрейдин, В.П. Пузырев // *Молекулярная медицина*. — 2007. — № 3. — С. 26-35.

13. Finkelstein Y. Polymorphism of the ADRB2 gene and response to inhaled beta-agonists in children with asthma: a meta-analysis / Finkelstein Y., Bournissen F.G. et al. // *Journal of Asthma*. — 2009. — Vol. 46, № 9. — P. 900-905.

14. Noguchi E. Candidate genes for atopic asthma: current results from genome screens / E. Noguchi, T. Arinami // *Am. J. Pharmacogenomics*. — 2001. — Vol. 1, № 4. — P. 251-261.

15. Tamer L. Glutathione S-transferase gene polymorphisms (GSTT1, GSTM1, GSTP1) as increased risk factors for asthma / L. Tamer, M. Calikoglu, N.A. Ates et al. // *Respirology*. — 2004. — Vol. 9, № 4. — P. 493-498.

Отримано 10.04.16 ■

Шумная Т.Е., Соловьёва С.В., Зинченко Т.П., Мазур В.И.  
Запорожский государственный медицинский  
университет, г. Запорожье, Украина

### ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ В РАЗВИТИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

**Резюме.** Представленный обзор литературы позволил познакомиться с перспективным направлением современной медицины, а именно — ДНК-исследованиями полиморфных генов. Определение структуры генов, которые кодируют белковые молекулы, а также внедрение в рутинную лабораторную практику новых диагностических технологий сделали возможным тестирование разных генных полиморфизмов, что позволяет прогнозировать риск развития определенных заболеваний у конкретного индивида. В частности, генетическое тестирование позволяет выяснить роль наследственной предрасположенности в развитии аллергической патологии, а именно — бронхальной астмы, аллергического ринита или атопического дерматита.

**Ключевые слова:** полиморфизм генов, аллергические заболевания, дети.

Shumna T.E., Soloviova S.V., Zinchenko T.P., Mazur V.I.  
Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

### VALUE OF GENE POLYMORPHISM IN THE DEVELOPMENT OF ALLERGIC DISEASE IN CHILDREN

**Summary.** The present literature review has allowed familiarize with a perspective direction of modern medicine, namely DNA researches of polymorphic genes. Determining of genes structure coding albuminous molecules, as well as introduction of new diagnostic technologies in a routine laboratory practice have made possible testing various gene polymorphisms, that allows predict risks of progress of certain diseases in an individual. In particular, genetic testing allows reveal hereditary predisposition to progression of an allergic pathology, namely bronchial asthma, an allergic rhinitis or atopic dermatitis.

**Key words:** gene polymorphism, allergic diseases, children.