



УДК 575.113.2+616.248+613.95+616-02+616-092+616-071

ЛИТВИНЕЦЬ Л.Я., СИНОВЕРСЬКА О.Б.

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

ГНАТЕЙКО О.З., ВИШТАК Н.В.

ДУ «Інститут спадкової патології НАН України», м. Львів

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ОСНОВИ І СТРАТЕГІЯ АНАЛІЗУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ДІТЕЙ

Резюме. Вивчено фенотипові особливості бронхіальної астми (БА) в 94 дітей Івано-Франківської області з різними варіантами алейного поліморфізму гена І фази детоксикації ксенобіотиків — *mEPXH1*. Описана асоціація між поліморфізмом гена *mEPXH1* та схильністю до виникнення й тяжкістю перебігу БА в дітей. Установлено, що на реалізацію БА як екодетермінованої патології впливають індивідуальні варіанти метаболічної активності генів детоксикації ксенобіотиків. Доведено, що у хворих із неконтрольованою бронхіальною астмою вірогідно частіше зустрічались генотипи *CC* та *GG* ($p < 0,05$). У дітей із БА найчастіше зустрічається висока ферментативна активність гена *mEPXH1* (поліморфні варіанти *AG-TT* та *AA-TT*). Доволі часто також спостерігається повільний функціональний стан гена *mEPXH1*, що відповідає варіантам гомо- та гетерозигот по мутантних аелях: *CC-AA* та *TC-AA*.

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, гени детоксикації ксенобіотиків, поліморфізм генів.

Вступ

Ідентифікація специфічних генів й екзогенних факторів, які, взаємодіючи, формують стійкість людини до середовища проживання, становить значний інтерес для клінічної медицини. Однак, очевидно, спектр реакцій різних індивідумів на однотипні впливи зовнішнього середовища достатньо варіабельний і коливається від збереження упродовж певного періоду здоров'я в одних до розвитку тяжких захворювань в інших. Якщо однакові впливи призводять до різних реакцій організму, то обов'язково постає питання про причинні фактори такої вибірковості.

Відомо, що діти є групою населення, найбільш сприйнятливою до шкідливих впливів зовнішніх факторів, унаслідок недосконалого розвитку всіх функціональних систем організму. Тому в умовах несприятливої екологічної ситуації особливої актуальності набувають проблеми вивчення внеску генетичних і факторів зовнішнього середовища в патогенез хронічних захворювань систем, що безпосередньо контактують із факторами зовнішнього середовища (дихальна система, шлунково-кишковий тракт і т.д.).

Бронхіальна астма (БА) займає провідне місце у структурі бронхолегеневих захворювань, що викликаються впливом пневмотропних забруднювачів. Доведено, що у 2–15 % пацієнтів

основною причиною бронхіальної обструкції є безпосередній вплив органічних і неорганічних хімічних сполук [2, 6, 14, 16, 18]. У той же час дослідження останніх років показали, що клінічні прояви й перебіг БА в дітей, які проживають в однакових умовах, визначаються не стільки характером, складом і тривалістю впливу несприятливих факторів зовнішнього середовища, скільки індивідуальними особливостями організму. Тому актуальним є вивчення тих систем організму, які визначають тип та ступінь його реакцій у відповідь на впливи середовища.

Важливу роль у захисті легень від токсичних продуктів відіграють ферменти системи біотрансформації ксенобіотиків (ДТК). Біотрансформація полягає у модифікації фізичних властивостей ксенобіотиків від ліпофільних до гідрофільних, що полегшує їх виведення з організму. Дисбаланс між здатністю організму знешкоджувати ксенобіотики і їх надходженням в організм може призвести до небажаних наслідків, таких як порушення гомеостазу та накопичення токсичних речовин. Система захисту від ксенобіотиків представлена трьохетапним процесом, що включає фази активації, нейтралізації й виведення ксенобіотиків з організму та забезпечується системою ферментів ДТК [1, 5, 6, 11, 15, 18, 20]. Важливою особливістю цих ферментів є вибіркова локалізація і висока активність на головних шляхах надходження

ксенобіотиків в організм — харчовому (печінка, ШКТ) і дихальному (легені, бронхи). У кожній групі ферментів, що беруть участь у детоксикації, можуть виявлятися мутантні ізоформи, функція яких порушена порівняно з нормальними алелями. На сьогодні відомо, що функціонально неповноцінні алелі значно частіше зустрічаються в осіб із захворюваннями, в етіології яких важливу роль відіграють несприятливі екзогенні фактори [3, 4, 6, 10, 13, 15, 18–20].

Процес ДТК регулюється відповідними генами, що контролюють кожну з фаз детоксикації. До таких генів належать: гени цитохромів P450, цитоплазматичної та мітосомальної EPHX1, родини GST — GSTNT1, GSTM1, GSTP1, гени ацетилювання ксенобіотиків — NAT1, NAT2, VDR та ін. Гени, що контролюють синтез ферментів ДТК, належать до типових представників генів схильності (predisposing genes). Гени схильності — це, по суті, мутантні алелі, сумісні з народженням і життям у постнатальному періоді, але при певних умовах можуть сприяти розвитку того чи іншого захворювання. Залежно від природи провокуючого фактора їх зараховують до генів зовнішнього середовища (environmental genes) або до генів-тригерів, що запускають патологічний процес при поєднанні будь-яких несприятливих факторів [1, 4, 5, 9, 14, 16, 17, 21].

На відміну від моногенних хвороб, для виникнення яких достатньо наявності мутацій у структурному гені, БА належить до групи мультифакторних захворювань, у розвитку яких задіяні як генетичні, так і екзогенні фактори. Гени ферментів біотрансформації розглядаються як кандидати для формування БА у зв'язку з тим, що вони беруть участь у метаболізмі медіаторів алергічного запалення лейкотрієнів і простагландинів, а також у регуляції механізмів оксидативного стресу, що суттєво в патогенезі БА [3, 11, 13, 15]. Одним із генів, що можуть бути причетним до розвитку БА, є ген EPHX1, локалізований на хромосомі 1 у локусі 1q42.1. Фермент гена EPHX1 складається з 445 амінокислотних залишків. Ген EPHX1 може знаходитись у двох функціонально різних станах — повільному і швидкому, які обумовлені одонуклеотидними замінами у 3-му екзоні (мутація T337C) (Tyr113His), генотип S/S й у 4-му екзоні (мутація A415G) (His139Arg), генотип F/F (Zusterzeel et al., 2001).

Метою нашої роботи була оцінка розподілу варіантних алелей гена ферментів I фази біотрансформації ксенобіотиків mEPHX1 у дітей, хворих на БА, залежно від тяжкості перебігу недуги та встановлення характеру його поліморфізму в популяції здорових та дітей із БА.

Матеріали і методи дослідження

Обстежені 94 дитини віком від 6 до 18 років, хворих на БА, які лікувалися в алергологічному відділенні ОДКЛ м. Івано-Франківська у 2009–

2010 рр. Діагноз БА верифікували згідно з Протоколом діагностики і лікування БА у дітей. Щодо рівня контрольованості БА, то за результатами застосування тесту контролю астми (GINA, 2009) діти були розподілені так: 44 (46,8 %) — із частково контрольованою БА (ЧКБА), 50 (53,2 %) — із неконтрольованою БА (НКБА). Групу контролю становили діти, відібрані методом випадкової вибірки, що проживають у різних районах Івано-Франківської області (157 осіб). Матеріалом генетичних досліджень служила ДНК, виділена з лейкоцитів периферичної крові пацієнтів. Виділення та очистку ДНК проводили за допомогою комерційних наборів DIAtom™ DNA Prep200, GenePak DNA PCR test (ООО «Лабораторія ІзоГен», м. Москва, РФ), згідно з рекомендаціями виробника.

На подальших етапах дослідження проводили ампліфікацію послідовностей ДНК *in vitro*, використовуючи метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). ПЛР проводили в автоматичному режимі на термоциклері «Терцик» («ДНК-технологія», Росія), використовували олігонуклеотидні праймери (Fermentas, Вільнюс) «Лабораторія ІзоГен», м. Москва, РФ). Специфічність ПЛР-продуктів визначали послідовністю специфічних праймерів, температурою відпалу та складом реакційної суміші. Для генотипування поліморфних локусів досліджуваних генів використовували різні програми проведення полімеразної ланцюгової реакції та кількість циклів.

Поліморфні варіанти гена EPHX1 визначали за допомогою мультилокусної ПЛР [6]. Математичну обробку результатів проводили з використанням статистичної програми Statistica. Вірогідність різниць у розподілі частот алелей, генотипів і фенотипів між групами визначали за критерієм χ^2 . У випадку попарного порівняння вибірок за частотою однієї ознаки використовували точний критерій Фішера.

Результати та їх обговорення

Під час дослідження нами проаналізовано поліморфізм генів першої фази ДТК у загальній вибірці пацієнтів із різною тяжкістю перебігу БА і контрольній групі. Проведений нами комплексний аналіз поліморфізму гену EPHX1 виявив ряд закономірностей (табл. 1).

Аналіз частоти комбінацій генотипів mEPHX1 генів детоксикації ксенобіотиків у дітей із різним ступенем контрольованості БА показав, що фенотиповий варіант БА значною мірою визначається станом генотипу. Зокрема, гомозиготна мутантна делеція CC (His113His) мала місце у 20,5 % обстежених із НКБА та у 12,0 % пацієнтів із ЧКБА ($p < 0,05$). При цьому вказаний показник у пацієнтів із НКБА відрізнявся від такого у здорових ($p_N > 0,05$). Порівняння частот алелей і генотипів TC (Tyr113His) у дітей із різним ступенем контролю БА виявило, що в дітей із НКБА гетероно-

Таблиця 1. Розподіл поліморфізму гена *mEPHX1* у здорових та дітей, хворих на бронхіальну астму

Варіант генотипу	НКБА (n = 50)	ЧКБА (n = 44)	P ₁₋₂	Здорові (n = 157)	P ₁₋₃	P ₂₋₃
<i>Генотип mEPHX1 T337C</i>						
TC	14 (31,8)	23 (46,0)	0,08	64 (41,0)	0,14	0,26
TT	21 (47,7)	21 (42,0)	0,29	69 (44,0)	0,33	0,40
CC	9 (20,5)	6 (12,0)	0,13	24 (15,0)	0,21	0,28
<i>Генотип mEPHX1 A415G</i>						
GG	6 (13,6)	5 (10,0)	0,004	13 (8,0)	0,00003	0,354
AG	17 (38,8)	21 (42,0)	0,29	46 (29,0)	0,011	0,047
AA	21 (47,6)	24 (48,0)	0,003	99 (63,0)	0,000003	0,029

Примітки: тут і в табл. 2: усі дані наведені в абсолютних цифрах; у дужках подано відсоток осіб із певним генотипом до загальної кількості дітей у групі; P – вірогідність різниці, визначена методом порівняння двох часток.

Таблиця 2. Частота алелей поліморфних варіантів гена *mEPHX1* у дітей із БА залежно від ферментативної активності та тяжкості нозології

Генотипи	ЧКБА (n = 44)	НКБА 2 (n = 50)	P ₁₋₂	Усього (n = 94)
AA-ТТ	7 (15,9)	9 (18,0)	0,393905	16 (17,0)
AG-ТТ	10 (22,7)	13 (26,0)	0,356328	23 (24,5)
CC-AA	4 (9,1)	7 (14,0)	0,230007	11 (11,7)
TC-AA	9 (20,5)	14 (28,0)	0,197908	23 (24,5)
TC-GG	2 (4,6)	2 (4,0)	0,447994	4 (4,3)
CC-GG	3 (6,8)	2 (4,0)	0,271751	5 (5,3)
TC-AG	5 (11,4)	2 (4,0)	0,087401	7 (7,5)
CC-AG	4 (9,1)	1 (2,0)	0,063180	5 (5,3)

сії становили 31,8 проти 46,0 % у дітей із ЧКБА ($p < 0,05$), причому вірогідно спостерігалась різниця з аналогічним показником у здорових ($p_N < 0,01$). Щодо порівняння частот нормального гомозиготного алеля ТТ (Tyr113Tyr) у дітей із різними фенотипами БА та у здорових, то вірогідної різниці виявлено не було.

Щодо наявності поліморфних варіантів локусу A415G гена *mEPHX1* у дітей із різним ступенем контролю недуги, то отримані такі дані: у дітей із НКБА — гомозиготний варіант GG фіксувався вірогідно частіше (13,6 проти 8,0 % у здорових ($p_N < 0,05$)). Відомо, що переважання гомозиготного варіанта GG вказує на збільшення активності ферментів, що кодуються *mEPHX1*, до 20,0 % [1, 6, 26]. За таких умов можна припустити, що в дітей із тяжчим перебігом БА, незважаючи на високу активність ферментів, тяжкість перебігу недуги може визначатися недостатньою активністю продуктів генів II фази ДТК. У той же час зростання активності ферментів, що кодуються *mEPHX1*, індукує накопичення активних інтермедіатів, сприяє виникненню оксидативного стресу і, як наслідок, розвитку захворювання. Гомозиготний варіант AA (His139His) у дітей із ЧКБА та НКБА був на рівні 48,0 і 47,6 % відповідно та зустрічався значно рідше, ніж у здорових ($p_N < 0,05$). Гетерозиготний варіант AG (His139Arg) практично з однаковою частотою був зафіксований у дітей із НКБА (42,0 %) та ЧКБА (38,8 %). У той же час у здорових цей

варіант зустрічався вірогідно частіше, ніж у дітей із БА ($p_N < 0,05$).

Із літературних даних відомо, що в носіїв мутантного генотипу CC швидкість ДТК знижується до 50,0 %, оскільки поліморфізм гена *mEPHX1* чітко корелює з рівнем ферментативної активності білка (Zusterzeel et al., 2001). Проаналізувавши фенотипові прояви БА та спираючись на те, що фермент може знаходитись у декількох функціонально різних станах — повільному, швидкому, нормальному, обумовлених мутаціями в 3-му і 4-му екзонах відповідно, виділили 3 фенотипи — швидкий (має 1 або 2 мутації в 4-му екзоні і не має мутацій у 3-му екзоні (ТТ-GG або AG)); повільний (2 мутації в 3-му екзоні і відсутні в 4-му екзоні (CC-AA)); нормальний або проміжний (немає мутації в гені *mEPHX1* або є гетерозиготним по мутаціях у 3-му і 4-му екзонах (ТТ-AA, або TC-AG)) (табл. 2).

За отриманими нами даними, наявність повільного генотипу в дітей із НКБА в 1,5 раза перевищувала такий у дітей із ЧКБА. Висока активність ферменту спостерігалася в дітей із НКБА вірогідно частіше ($p < 0,05$). При цьому в дітей із БА незалежно від фенотипу найбільш поширеними були комбінації алелей AA-ТТ та AG-ТТ, що відповідають швидкому метаболізму ферментів ДТК в організмі, тобто спостерігалася тенденція до накопичення мутантного генотипу, що при недостатній активності ферментів II фази ДТК призводить до накопичення активних інтермедіатів.

Аналіз поширеності частот генотипів поліморфізму TC-AG, що відповідає проміжному рівню ферментативної активності, виявив статистично вірогідну різницю частот у пацієнтів із ЧКБА (11,4 %) та НКБА (4,0 %) ($p < 0,05$). Найчастіше в пацієнтів із БА мав місце швидкий функціональний стан ферментів, що кодується геном mEPHX1. Зокрема, поліморфізм AA-ТТ визначався у 18,0 % пацієнтів із НКБА та 15,9 % — із ЧКБА, а AG-ТТ — у 26,0 та 22,7 % відповідно. Доволі часто спостерігався і повільний функціональний стан гена mEPHX1, що відповідає варіантам гомо- та гетерозигот по мутантних алелях — CC-AA та TC-AA. При аналізі поширеності частот даних генотипів між пацієнтами із НКБА та ЧКБА зареєстровані показники є більшими в дітей із тяжчим перебігом захворювання, хоча вірогідної різниці не виявлено. Поширеність алелей поліморфних варіантів гена mEPHX1, що відповідають проміжному рівню ферментативної активності, була меншою в обох групах пацієнтів, але при цьому вірогідно частіше зустрічалась у дітей із ЧКБА ($p < 0,05$).

Отже, тенденція до збільшення частоти мутантного генотипу в пацієнтів із БА та її пряма залежність від ступеня тяжкості захворювання вказує на те, що розвиток і прогресування БА в дітей можуть бути пов'язані з накопиченням проміжних електрофільних метаболітів, що сприяє виникненню оксидативного стресу. На основі отриманих результатів можна припустити, що комбінація різних поліморфних варіантів гена mEPHX1 та наявність швидких і повільних його варіантів є доволі вагомим прогностичним фактором щодо розвитку та тяжкості перебігу БА, а на реалізацію БА як екодетермінованої патології впливають індивідуальні варіанти метаболічної активності генів детоксикації ксенобіотиків.

Таким чином, генетичний поліморфізм генів ферментів біотрансформації ксенобіотиків призводить до відмінностей у їх активності, а притаманні ферментам індукцибельність і генетичний поліморфізм лежать в основі широкої міжіндивідуальної варіабельності в метаболізмі чужорідних сполук, створюючи можливість дисбалансу процесів детоксикації і токсифікації.

Висновки

1. На реалізацію БА як екодетермінованої патології впливають індивідуальні варіанти метаболічної активності генів детоксикації ксенобіотиків. Наявність генотипу CC та GG у дітей із БА із високою ймовірністю ($p < 0,05$) передбачає її неконтрольований перебіг.

2. У дітей із БА має місце висока ферментативна активність гена mEPHX1, що чітко корелює із ступенем тяжкості захворювання.

3. Генетичне тестування дітей із БА дозволяє виявити наявні у геномі тенденції до появи БА та розвитку захворювання певного ступеня тяж-

кості, намітити шляхи ранньої профілактики і за допомогою корекції послабити несприятливі ефекти функціонально неповноцінних алельних генів схильності.

Перспектива подальших досліджень. Розуміння механізмів спадкових і середовищних факторів у детермінації БА в дітей повинно в перспективі сприяти покращенню диференціальної діагностики і створенню принципово нових напрямків терапії захворювання. А кінцева оцінка практичної цінності генетичних маркерів БА вимагає продовження наукових досліджень у даному напрямку у великій популяційній вибірці.

Список літератури

1. Ахмадишина Л.З. Поліморфізм генів цитохромів P450 (CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1) і ризик розвитку професійного хронічного бронхіта / Л.З. Ахмадишина, Г.Ф. Корятина, О.В. Кочетова і др. // Мед. генетика. — 2007. — № 6(7). — С. 32-37.
2. Балаболкин И.И. Вчера, сегодня и завтра детской аллергологии / И.И. Балаболкин // Педиатрия. — 2002. — № 5. — С. 38-43.
3. Брагина Е.Ю. Поліморфізм генів біотрансформації ксенобіотиків GSTT1, GSTM1, CYP2E1 і CYP2C19 у больних atopической бронхиальной астмой / Е.Ю. Брагина, М.Б. Фрейдін, И.А. Тен, Л.М. Огородова // Бюллетень СО РАМН. — 2005. — № 3(117). — С. 121-125.
4. Баранов В.С. Геном человека и гены «предрасположенности» / В.С. Баранов, В.Е. Баранова, Т.Э. Иващенко, М.В. Асеев // Введение в предиктивную медицину. — СПб., 2000. — 272 с.
5. Баранов В.С. Тестирование генотипов системы детоксикации в профилактике некоторых мультифакториальных болезней / В.С. Баранов, Т.Э. Иващенко, Е.В. Баранова // Журнал акушерства и женских болезней. — 2003. — Том LII, № 2. — С. 11-16.
6. Віштак Н.В. Алельний поліморфізм гена mEPHX як маркер схильності до формування екологічно детермінованих станів у дітей / Н.В. Віштак, О.З. Гнатейко // Довкілля та здоров'я. — 2011. — № 2, 957. — С. 15-19.
7. Дрожжев М.Е. Современные показатели распространенности бронхиальной астмы среди детей / М.Е. Дрожжев, Н.С. Лев и соавт. // Пульмонология. — 2002. — № 1. — С. 42-46.
8. Иващенко Т.Э. Анализ полиморфных аллелей генотипов, кодирующих ферменты 1-й и 2-й фазы детоксикации у больных эндемтризмом / Т.Э. Иващенко, Н.Ю. Швед, Н.А. Крамарева // Генетика. — 2003. — № 4, Т. 39. — С. 539-545.
9. Кононыхина Н.В. Вовлеченность полиморфных вариантов гена EPHX1 в формирование хронической патологии легких профессионального и непрофессионального генеза в популяции жителей Курской области / Н.В. Кононыхина, О.Н. Бачинский, В.И. Бабкина и др. // Пульмонология. — 2011. — № 5. — С. 25-28.
10. Мазурина С.А. Роль полиморфизма генотипов-кандидатов в развитии atopической бронхиальной астмы / С.А. Мазурина, В.А. Казначеев // Российский аллергологический журнал. — 2011. — № 3. — С. 14-22.
11. Мизерницкий Ю.Л. Значение экологических факторов при бронхиальной астме у детей / Ю.Л. Мизерницкий // Пульмонология. — 2002. — № 1. — С. 56-62.
12. Огородова Л.М. Значение генетических предикторов для первичной профилактики бронхиальной астмы у детей с atopическим дерматитом / Л.М. Огородова, О.С. Федорова, Е.Ю. Брагина и др. // Педиатрия им. Сперанского. — 2005. — № 6. — С. 4-6.
13. Пузырев В.П., Степанов В.А., Фрейдін М.Б. Молекулярные основы распространенных мультифакториальных заболеваний / В.П. Пузырев, В.А. Степанов, М.Б. Фрейдін //

Геномика — медицине / Под ред. академика РАМН В.И. Иванова и академика РАН Л.Л. Киселева. — М.: ИКЦ «Академкнига», 2005. — 392 с.

14. Тюменцева Е.С. Использование молекулярно-генетических методов исследования наследственных основ предрасположенности к atopическим болезням у детей / Е.С. Тюменцева, Н.В. Петрова, И.И. Балаболкин // Российский аллергологический журнал. — 2011. — № 3. — С. 48-55.

15. Фрейдин М.Б. Генетика atopии: современное состояние / М.Б. Фрейдин, Е.Ю. Брагина, Л.М. Огородова и др. // Информационный вестник ВОГуС. — 2006. — Т. 10, № 3. — С. 492-503.

16. Фрейдин М.Б. Синтропные гены аллергических заболеваний / М.Б. Фрейдин, В.П. Пузырев // Генетика. — 2010. — Т. 46, № 2. — С. 224-229.

17. Fryer A.A. Polymorphism at the glutathione S-transferase GSTP1 locus. A new marker for bronchial hyperresponsiveness and asthma / A.A. Fryer, A. Bianco, M. Hepple et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2000. — V. 161. — P. 1437-1442.

18. Garcia-Aymerich J. Phenotypic heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease / J. Garcia-Aymerich, A. Agusti, J.A. Barbera et al. // Arch. Bronconeumol. — 2009. — V. 45. — P. 133-142.

19. Just J. Air pollution and asthma in children / J. Just, L. Nisakinovic, Y. Laoudi, A. Grimfeld // Arch. Pediatr. — 2006. — V. 7. — P. 1055-1060.

20. London S.J. Gene-air pollution interactions in asthma / S.J. London // Proc. Am. Thorac. Soc. — 2007. — V. 3. — P. 217-220.

Отримано 17.09.12 □

Литвинец Л.Я., Синоверская О.Б.
ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет»
Гнатейко О.З., Виштак Н.В.
ГУ «Институт наследственной патологии НАН Украины»,
г. Львов

Lytvynets L.Ya., Synoverska O.B.
State Higher Educational Institution «Ivano-Frankivsk National Medical University»
Gnatayko O.Z., Vyshtak N.V.
State Institution «Institute of Hereditary Disease», Lviv, Ukraine

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И СТРАТЕГИЯ АНАЛИЗА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Резюме. Изучены фенотипические особенности бронхиальной астмы (БА) у 94 детей Ивано-Франковской области с различными вариантами аллельного полиморфизма гена I фазы детоксикации ксенобиотиков — mEPXH1. Описана ассоциация между полиморфизмом гена mEPXH1 и предрасположенностью к возникновению и тяжести течения БА у детей. Установлено, что на реализацию БА как экодетерминированной патологии влияют индивидуальные варианты метаболической активности генов детоксикации ксенобиотиков. Доказано, что у больных с неконтролируемой бронхиальной астмой достоверно чаще встречались генотипы CC и GG ($p < 0,05$). У детей с БА чаще встречается высокая ферментативная активность гена mEPXH1 (полиморфные варианты AG-TT и AA-TT). Достаточно часто встречается медленное функциональное состояние гена mEPXH1, отвечающее вариантам гомо- и гетерозигот по мутантным аллелям: CC-AA и TC-AA.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, гены детоксикации ксенобиотиков, полиморфизм генов.

MOLECULAR AND GENETIC BASICS AND STRATEGY OF BRONCHIAL ASTHMA ANALYSIS IN CHILDREN

Summary. The phenotype features of bronchial asthma (BA) in 94 children from the Ivano-Frankivsk region with different types of the allelic polymorphism of microsomal epoxide hydrolase gene 1 (mEPXH 1) have been studied. The association between the polymorphism of mEPXH 1 gene and predisposition to appearance and severity of asthma in children has been described. It is found that individual types of metabolic activity of xenobiotic detoxification genes influence the BA realization. It's proved that CC and GG ($p < 0.05$) genotypes of BA were noticed more frequently in patients with uncontrolled bronchial asthma. High enzyme activity of mEPHX 1 gene (polymorphic AG-TT and AA-TT types) is more often observed in children with BA. Slow allele of mEPHX 1 gene responding to variants of homo- and heterozygotes by mutant alleles CC-AA and TC-AA is quite often.

Key words: bronchial asthma, children, xenobiotic detoxification genes.