

УДК 616.24-008.41:577.218:616-053.2

О.В. Кенс<sup>1</sup>, Г.Р. Акопян<sup>1</sup>, Н.С. Лук'яненко<sup>1</sup>, В.І. Бергтрам<sup>2</sup>

## Алельні поліморфізми С-590Т гена IL4 та С-159Т гена CD14 як імовірні генетичні маркери підвищеної схильності до розвитку повторних епізодів гострого обструктивного бронхіту у дітей

<sup>1</sup>ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів, Україна  
<sup>2</sup>КЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ», м. Львів, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.8(80):129-133; doi 10.15574/SP.2016.80.129

**Мета:** пошук молекулярно-генетичних маркерів підвищеної схильності дітей до повторних епізодів гострого обструктивного бронхіту (ГОб).

**Пацієнти і методи.** Обстежено 31 дитину віком від 2 до 8 років із частими гострими респіраторними захворюваннями, які перебігали з повторними епізодами ГОб. Групу контролю склали 35 дітей такого самого віку, що хворіли на гострий бронхіт не частіше 1–2 разів на рік. Результати молекулярно-генетичного дослідження порівнювали з даними 50 осіб, взятих методом випадкової вибірки, які увійшли до загальнопопуляційної контрольної групи.

**Результати.** Доведено, що наявність у генотипі дитини поліморфного локусу С-590Т гена IL4 утричі підвищує ризик повторних епізодів ГОб. Не зареєстровано достовірно вищої частоти генотипів СС, СТ та ТТ поліморфного локусу С-159Т гена CD14.

**Висновки.** З метою прогнозування у дітей генетично детермінованої схильності до повторних епізодів ГОб рекомендовано проведення молекулярно-генетичного тестування генотипів СТ та СС поліморфного локусу С-590Т гена IL4.

**Ключові слова:** гострі респіраторні захворювання, діти, молекулярно-генетичний аналіз, повторні епізоди гострого обструктивного бронхіту, поліморфізм генів.

### Вступ

Відомо, що гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) займають перше місце серед усіх захворювань у світі. У структурі захворюваності дітей віком 0–14 років захворювання органів дихання займають перше місце та становлять 62,0–65,0% [6,14,21].

За останні десять років частота патології бронхолегеневої системи у дітей збільшилася в 3,6 разу, переважно за рахунок гострих та рецидивних запальних захворювань верхніх та нижніх дихальних шляхів [13,22].

Щорічно на ГРЗ хворіють від 20 до 40 мільйонів осіб, з яких 45,0–60,0% – діти. Поряд із високим рівнем захворюваності на ГРЗ, у дітей, що часто хворіють, наявна висока частота гострого обструктивного бронхіту (згідно з класифікацією бронхітів у дітей за О.В. Катіловим), який, за даними різних авторів, виникає у 10,0–30,0% дітей, що значно ускладнює їх процес лікування [9,23].

Найчастіше обструктивні стани відмічаються у дітей з обтяженим сімейним алергоanamнезом. Така сама тенденція простежується і у дітей, що часто хворіють на ГРЗ [7]. Відмічено, що свистяче дихання та задишка хоча б один раз у житті мали 50,0% дітей, а рецидивний перебіг гострого обструктивного бронхіту (ГОб) притаманний 25,0% дітей [31].

На даний час відомо, що в межах кожної популяції у індивідуумів існують спадкові варіації в послідовності ДНК, так звані поліморфізми, які зустрічаються у людському геномі з частотою 1 на 1000 пар основ. Попри таку поширеність, лише невелика частина з них є функціонально значущою, тобто призводить до зміни продукції білків, зокрема цитокінів, тим самим визначаючи індивідуальну відповідь організму на пошкоджуючі фактори [1,29].

Ряд авторів припускають, що поліморфізм генів цитокінів може впливати на інтенсивність запального процесу та частоту епізодів захворювання дітей на ГРЗ, а також частоту розвитку у них бронхообструктивних станів [4].

Цитокін, продукт гена IL4 (5q31.1), часто називають «критичним цитокіном запалення». Це протизапальний

цитокін, який активує гуморальний імунітет, контролює проліферацію та диференціацію В-клітин і Т-хелперів, підвищує продукцію імуноглобуліну Е, що може провокувати розвиток алергічних реакцій та підтримувати запалення в дихальних шляхах. Крім того, він підвищує цитокінетичну активність макрофагів, сприяє міграції у вогнище запалення нейтрофілів, посилює продукцію колонієстимулюючих факторів [26].

Найбільше функціональне значення має поліморфізм С-590Т IL4 [25]. У низці досліджень показана асоціація цього поліморфізму з розвитком таких захворювань, як atopічна бронхіальна астма, хронічне обструктивне захворювання легень у дорослих [24,35].

Ряд авторів виявили зв'язок між бронхіальною астмою та поліморфізмом С-590Т гена IL4 [16]. Ці дані говорять про те, що ген IL4 відіграє важливу роль у розвитку запальної реакції будь-якого генезу, а також бере безпосередню участь у регуляції імунної відповіді. Саме тому дослідження алельних варіантів цього гена є надзвичайно важливим у дітей із частими ГРЗ та повторними епізодами ГОб.

Блок, що кодується геном CD14 (розташований на 5q31.1), являє собою поверхневий антиген, який експресується переважно на моноцитах/макрофагах [34]. Співпрацюючи з іншими білками, він опосередковує вроджену імунну відповідь на бактеріальні ліпополісахариди [14,15,28,36]. Взаємодія CD14 з лігандами призводить до активації експресії генів прозапальних цитокінів [18]. Багатьма авторами виявлена асоціація поліморфного локусу С-159Т гена CD14 з бронхіальною астмою [32], важкою формою пневмонії [5], розвитком піелонефриту у реципієнтів ренального трансплантату [11,30], туберкульозу [19,33], кардіоміопатії [20]. Роль поліморфізмів гена CD14 у виникненні ГОб досі не встановлена, хоча його продукт – глікопротеїн CD14 – вважається важливим модулятором клітинної та гуморальної відповіді в системі протизапального ефекту [2].

Таким чином, зростання кількості випадків ГРЗ у дітей, формування у них повторних епізодів ГОБ, який часто закінчується розвитком бронхіальної астми та призводить до інвалідизації, відкриває перед медичною наукою новий пріоритетний напрямок — встановлення молекулярно-генетичних маркерів підвищеної схильності до певних соціально значущих захворювань. Проблема є вкрай актуальною, але в Україні досліджується дуже обмежено.

**Мета** дослідження — пошук молекулярно-генетичних маркерів підвищеної схильності дітей до повторних епізодів ГОБ.

**Задачі:**

1. Провести клінічний аналіз стану здоров'я дітей, що схильні до розвитку повторних епізодів ГОБ.
2. Провести загальноклінічні лабораторні та інструментальні дослідження та визначення рівня сатурації у дітей з метою оцінки важкості перебігу вищевказаної патології.
3. Визначити рівень IgE у крові для оцінки рівня алергізації дітей.
4. Провести дослідження поліморфних локусів C-590T гена IL-4 та C-159T гена CD14 як молекулярно-генетичних маркерів схильності дітей до повторних епізодів ГОБ.

**Матеріал і методи дослідження**

Обстежено 31 дитину віком від 2 до 8 років з частими ГРЗ, які ускладнювались ГОБ (основна група), що знаходилися на стаціонарному лікуванні у пульмоно-алергологічному відділенні КЗ ЛОР ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ» з приводу повторного епізоду ГОБ (I-ГОБ).

Для порівняння отриманих даних дітей з повторними епізодами ГОБ була відібрана група із 35 дітей віком від 2 до 8 років, що хворіли на гострий бронхіт (ГБ) не частіше 1–2 разів на рік, яка склала групу контролю (II-ГБК). Обстеження цієї групи дітей проводилося на базі пульмоно-алергологічного відділення, де проводилися дослідження дітей основної групи.

Результати молекулярно-генетичного дослідження порівнювали з даними 50 осіб, взятих методом випадкової вибірки [12], які, відповідно, увійшли до загальнопопуляційної контрольної групи — ЗГПК (III-ЗГПК).

Матеріалом для дослідження служила ДНК, виділена із лейкоцитів периферійної крові пацієнтів. Згідно з вимогами біоетики «Про проведення лабораторних досліджень біологічного матеріалу», від батьків кожної дитини отримана письмова згода на дослідження біоматеріалу.

Виділення та очистка ДНК із лейкоцитів проводилась набором GenePak DNA PCR test (ООО «Лабораторія ІзоГен», м. Москва, РФ). На подальших етапах дослідження проводилась ампліфікація послідовностей ДНК *in vitro* з використанням методів полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [10,27,35] та поліморфізму довжин рестриктивних фрагментів (PDRF).

Полімеразна ланцюгова реакція проводилась в автоматичному режимі на термоциклері «Терцик» («ДНК-технологія», РФ) з використанням олігонуклеотидних праймерів (Fermentas, Вільнюс, Литва), специфічних ендонуклеаз рестрикції, набір реагентів для ампліфікації GenePak® PCR Core (ООО «Лабораторія ІзоГен», м. Москва, РФ). Специфічність продуктів ПЛР та аналіз рестриктивних фрагментів проводилися шляхом електрофорезу.

Усім дітям крім молекулярно-генетичного тестування проводилось загальноклінічне обстеження, яке включало вивчення даних первинної медичної документації,

Таблиця 1

**Розподіл обстежених груп дітей за віком і статтю**

Група дітей	Кількість, абс.	Вік				Стать			
		2–5 років		6–8 років		хлопчики		дівчатка	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I-ГОБ	31	21	68,0	10	32,0	16	52,0	15	48,0
II-ГБК	35	22	63,0	13	37,0	19	54,0	16	46,0

*Примітка:* \* достовірна різниця показника між даними дітей основної та контрольної групи,  $p < 0,01$ .

Таблиця 2

**Порівняльний аналіз стану дітей 2–8 років з повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту з даними дітей групи контролю**

Клінічні прояви	Частота клінічних та лабораторних проявів у групах			
	I-ГОБ		II-ГБК	
	n=31	q#	n=35	q
Блідість шкірних покривів	18	0,58*	3	0,09
Зниження сатурації	16	0,52*	—	—
Аускультативні зміни	22	0,71*	5	0,14
Коробковий перкуторний звук	16	0,52*	—	—
Рентгенологічні ознаки бронхіту	17	0,55*	8	0,23
Лейкоцитоз	9	0,29	5	0,14
Еозинофілія	14	0,45*	4	0,11
Лімфоцитоз	13	0,42**	8	0,23

*Примітка:* \* — достовірна різниця показника між даними дітей із частими гострими респіраторними захворюваннями і повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту та дітей контрольної групи,  $p < 0,01$ ; \*\* — достовірна різниця показника між даними дітей із частими гострими респіраторними захворюваннями і повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту та дітей контрольної групи,  $p < 0,05$ ; #q — частота відхилення параметра від норми чи від референтного значення.

збір анамнезу, огляд педіатра, рентгенологічне обстеження органів грудної клітки, визначення сатурації O<sub>2</sub>, лабораторні дослідження (клінічний аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові).

Клінічна частина роботи виконувалась на базі пульмоно-алергологічного відділення КЗ ЛОР ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ», молекулярно-генетичні дослідження виконані в ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» (директор — д.мед.н., проф. О.З. Гнатейко).

Статистична обробка результатів дослідження проводилась за загальноприйнятою методикою [8] із застосуванням персонального комп'ютера в пакеті програм Statistica [3].

**Результати дослідження та їх обговорення**

Розподіл обстежених дітей за віком та статтю наведений у табл. 1. Аналіз даних таблиці вказує на те, що порівнювані групи дітей не мали відмінностей у розподілі за віком та статтю. В обох групах дітей була приблизно однакова кількість хлопчиків та дівчаток віком від двох до восьми років.

Порівняльний аналіз стану обстежених дітей із повторними епізодами ГОБ та дітей, що склали групу контролю, за даними клінічного, рентгенологічного огляду та лабораторними показниками поданий у табл. 2.

Загальний стан дітей з повторними епізодами ГОБ на момент огляду оцінено як середньої важкості та важкий.

Таблиця 3

**Рівень IgE у сироватці крові дітей із частими гострими респіраторними захворюваннями і бронхообструктивним синдромом (M±m)**

Показник, ммоль/л	Група дітей			
	I-ГОБ (n=31)		II-ГБК (n=35)	
	M±m	q	M±m	q
Рівень IgE у крові	362,74±63,55*	0,84*	90±30,0	0,16

Примітка.\* — достовірна різниця показника між двома групами дітей, p<0,01.

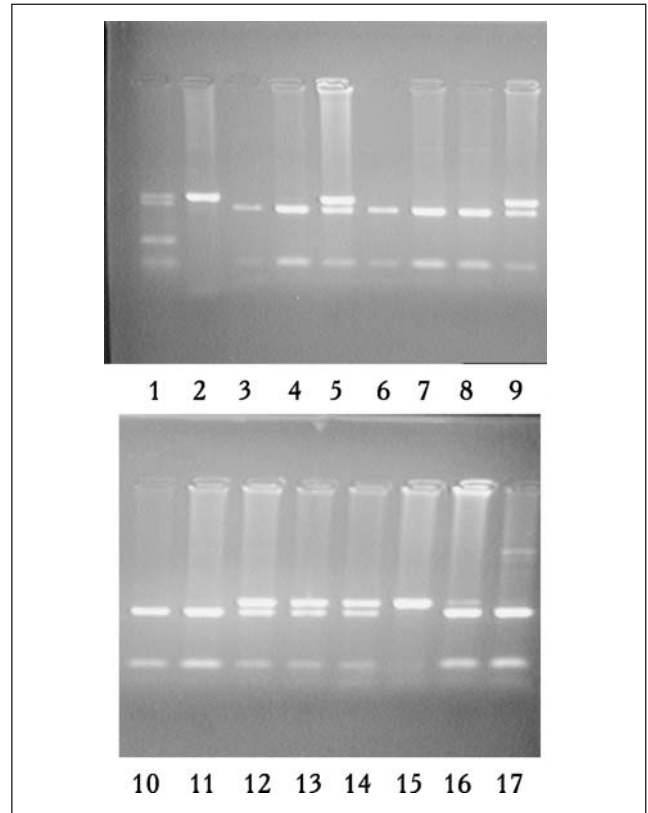
Стан дітей, що склали контрольну групу, при огляді оцінено як задовільний. Клінічні прояви гіпооксигенації реєстрували майже у половині дітей з повторними епізодами ГОБ: блідість шкірних покривів (q=0,58 проти 0,09 у контролі), зниження сатурації (q=0,52 проти 0,00 у контролі), частота яких вірогідно різнилась від даних контрольної групи (табл. 2). Відмічено також достовірно вищу частоту (q=0,71 проти 0,14 у контролі) аускультативних змін у легенях дітей з частими ГРЗ та повторними епізодами ГОБ (сухі свистячі хрипи, жорстке дихання, ослаблене дихання тощо) по відношенню до групи дітей контрольної групи. Високою виявилась і частота коробкового перкуторного звуку над легенями у дітей основної групи з повторними епізодами ГОБ (q=0,52 проти 0,00 у контролі), що пов'язано з наявністю у них синдрому бронхіальної обструкції, який характеризується запальними змінами в бронхах та звуженням їх просвіту за рахунок спазму. Крім того, зареєстровано високу частоту рентгенологічних ознак бронхіту, таких як ущільнення коренів легень та згущення і посилення легеневого рисунка (q=0,55 проти 0,23 у контролі). Зареєстровано зміни в аналізі крові дітей основної групи, такі як еозинофілію (q=0,45 проти 0,11 у контролі) та лімфоцитоз (q=0,42 проти 0,23 у контролі). Слід зазначити, що випадків зниженої сатурації та перкуторних змін над легенями у дітей контрольної групи взагалі не реєструвалось (табл. 2).

З метою оцінки рівня алергізації був проведений аналіз вмісту IgE у сироватці крові дітей з повторними епізодами ГОБ, за результатами якого у переважній більшості дітей групи I-ГОБ виявлено достовірне перевищення цього показника (у 4 рази), ніж в середньому у дітей групи контролю (табл. 3).

Відомо, що еозинофілія та підвищений рівень IgE у крові трактується педіатрами як умовно специфічні маркери алергічного процесу, зокрема локалізованого у бронхах. Отримані дані показали достовірне підвищення частоти еозинофілії (q=0,45 проти 0,11 у контролі), а також підвищення рівня IgE у крові (q=0,84 проти 0,16 у контролі) дітей з повторними епізодами ГОБ порівняно з контрольною групою. Зареєстровано достовірно підвищену частоту лімфоцитозу в крові (q=0,42 проти 0,23 у контролі) дітей з повторними епізодами ГОБ порівняно із контрольною групою (табл. 2).

За даними клінічного огляду та параклінічних даних встановлено, що в анамнезі хворих дітей було не менше 4–5 ГРЗ та 3–4 повторних епізодів ГОБ на рік, їх найчастіше турбували кашель, задишка, підвищення температури тіла, нежить, дистанційні хрипи. У цих дітей відмічався достовірно підвищений рівень IgE у сироватці крові, блідість, аускультативні зміни, рентгенологічні ознаки бронхіту, коробковий перкуторний звук, зниження сатурації O<sub>2</sub>.

На наступному етапі роботи проводився аналіз молекулярно-генетичного тестування поліморфних локусів C-590T гена IL4 та C-159T гена CD14.



Примітка: 1 — маркер мол. ваги (50 п.н.); 2 — ампліфікований ПЛР-продукт (252 п.н.); 3 — 8, 10, 11, 16, 17 — генотип -590CC (192, 60 п.н.); 5, 9, 12 — 14 — генотип -590CT (252, 192, 60 п.н.); 15 — генотип -590TT (252 п.н.).

Рис. Електрофореграма рестрикційних BsmFI фрагментів продукту ампліфікації поліморфного локусу IL-4 C-590T, 2% агарозний гель

Таблиця 4

**Аналіз розподілу генотипів за поліморфним локусом C-590T гена IL4**

Генотип	I-ГОБ (n=40)		III-ЗГПК (n=50)		χ <sup>2</sup>	p	OR, 95% CI
	абс.	%	абс.	%			
CC	11	35,5*	32	64,0	6,25	<0,01	0,31 (0,12–0,39)
CT	18	58,0*	16	38,0	5,34	<0,01	2,94 (1,16–7,45)
TT	2	6,5	2	14,0	0,25	>0,01	1,66 (0,22–12,4)

Примітка: \* — достовірна різниця показника між даними дітей із частими гострими респіраторними захворюваннями і бронхообструктивним синдромом та контрольної групи здорових осіб, p<0,01.

Проведено молекулярно-генетичне дослідження розподілу генотипів за поліморфним локусом C-590T гена IL4. На рис. зображено електрофореграму рестрикційних BsmFI фрагментів продукту ампліфікації поліморфного локусу IL-4 C-590.

Порівняльний аналіз розподілу генотипів за поліморфним локусом C-590T гена IL4 у дітей з повторними епізодами ГОБ проводили зі здоровими особами, вибрані методом випадкової вибірки, що склали III групу загальнопопуляційного контролю (III-ЗГПК). Зареєстровано достовірно вищу частоту генотипу -590CT у дітей з повторними епізодами ГОБ порівняно з результатами загальнопопуляційної групи контролю (58,0% проти 38,0% відповідно, p<0,01). Встановлено достовірно вища частота «дикого» генотипу CC у осіб загальнопопуляційної контрольної групи порівняно з даними дітей із повторними епізодами ГОБ (35,5% проти 64,0% у III-ЗГПК,

Таблиця 5

**Розподіл частоти генотипів поліморфного локусу C-159T гена CD14**

Генотип	I-ГОБ (n=31)		III-ЗГПК (n=50)		$\chi^2$	p	OR, 95% CI
	абс.	%	абс.	%			
CC	11	35,5	17	34,0	0,02	> 0,05	1,07 (0,42–2,73)
CT	10	32,25	22	44,0	1,1	>0,05	0,61 (0,24–1,55)
TT	10	32,25	11	22,0	1,05	>0,05	1,69 (0,62–4,62)

*Примітка.\** – достовірна різниця показника між даними дітей із частими гострими респіраторними захворюваннями і бронхообструктивним синдромом та контрольної групи здорових осіб,  $p < 0,01$ .

$p < 0,01$ ). Доведено, що наявність у дитини генотипу -590СТ ІІ4 утричі збільшує ризик розвитку повторних епізодів обструктивного бронхіту (OR 2,94, 95% CI 1,16–7,45) (табл. 4).

Проведено молекулярно-генетичне дослідження генотипів поліморфного локусу C-159T гена CD14. Порівняльний аналіз розподілу частоти генотипів поліморфного локусу C-159T гена CD14 обстежених дітей із повторними епізодами ГОБ проводили зі здоровими особами, вибраними методом випадкової вибірки (III-ЗГПК). Як свідчать дані табл. 5, у дітей з повторними епізодами ГОБ порівняно із загальнопопуляційною контрольною групою не зареєстровано достовірно вищої частоти генотипів CC, CT поліморфного локусу C-159T гена CD14 (35,5% та 32,25% проти 34,0% та 44,0% в контролі,  $p > 0,05$ ). Також не зареєстровано достовірно вищої частоти генотипу TT поліморфного локусу C-159T гена CD14 (32,25% проти 22,0%) у дітей з повторними епізодами ГОБ порівняно з групою загальнопопуляційного контролю.

Отже, аналіз молекулярно-генетичного тестування генотипів CC, CT, та TT поліморфного локусу C-159T гена CD14 у дітей з частими ГРЗ та бронхообструктивним

синдромом не виявив статистично значущої вищої частоти жодного із генотипів у дітей основної групи порівняно з групою контролю.

Проведене дослідження показало, що генотип TT поліморфного локусу C-159T гена CD14 частіше зустрічається в основній досліджуваній групі дітей порівняно із групою контролю (32,25% проти 22,0%), хоча достовірної різниці не зафіксовано, що вимагає подальших досліджень і збільшення кількості спостережень.

**Висновки**

1. У дітей з повторними епізодами ГОБ діагностована достовірно підвищена частота таких клінічних проявів, як блідість, наявність хрипів при аускультатії, коробковий перкуторний звук, зниження сатурації O<sub>2</sub>, спостерігалися еозинофілія та лімфоцитоз, рентгенологічні ознаки бронхіту.

2. У переважної більшості дітей з повторними епізодами ГОБ (84,0%) рівень IgE у сироватці крові був достовірно вищим (у чотири рази), ніж у середньому у дітей групи контролю.

3. Зареєстровано достовірно вищу частоту генотипів CC та CT поліморфного локусу C-590T гена ІІ4 у дітей із повторними епізодами ГОБ порівняно з групою загальнопопуляційного контролю.

4. Доведено, що наявність у дитини генотипу CT поліморфного локусу C-590T гена ІІ4 утричі підвищує ризик повторних епізодів ГОБ.

5. Не зареєстровано достовірно вищої частоти генотипів CC, CT та TT поліморфного локусу C-159T гена CD14.

6. З метою прогнозування у дітей генетично детермінованої схильності до повторних епізодів ГОБ рекомендується проведення молекулярно-генетичного тестування генотипів CT та CC поліморфного локусу C-590T гена ІІ4.

**ЛІТЕРАТУРА**

- Берсинбай Р. И. Роль полиморфизма генов в предрасположенности к бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких / Р. И. Берсинбай, А. Ю. Акпарова, А. К. Байгенжин // Вестник ЕНУ им. Л. Н. Гумилева. — 2010. — № 4. — С. 401—411.
- Бондаренко К. Р. Показатели антиэндотоксинового иммунитета при преэклампсии / К. Р. Бондаренко, А. Р. Мавзютов, Л. А. Озолина // Клиническая лабораторная диагностика. — 2014. — Т. 59, № 7. — С. 55—57.
- Боровиков В. Statistica: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов / В. Боровиков. — Санкт-Петербург : Питер, 2001. — 656 с.
- Генетика атопии: современное состояние / М. Б. Фрейдин, Е. Ю. Брагина, Л. М. Огородова [и др.] // Вестник ВОГиС. — 2006. — № 3. — С. 493—503.
- Говорин А. В. Клинические и патогенетические закономерности гриппа H1N1/09 / А. В. Говорин. — Новосибирск : Наука, 2015. — 256 с.
- Ефективність застосування лаферобіону в дітей із рецидивуючим бронхообструктивним синдромом, які часто хворіють на гострі респіраторні захворювання / А. П. Юрцева [та ін.] // Здоровье ребенка. — 2014. — № 5 (56). — С. 21—26.
- Зайцева О. В. Бронхиальная астма и респираторные инфекции у детей / О. В. Зайцева, С. В. Зайцева // Вестник педиатрич. фармакол. инутрициол. — 2008. — Т. 5, № 1. — С. 54—60.
- Каминский Л. С. Статистическая обработка лабораторных и клинических данных / Л. С. Каминский. — Ленинград : Медицина, 1964. — 250 с.
- Катиллов А. В. Клиническая пульмонология детского возраста / А. В. Катиллов, Д. В. Дмитриев, Е. Ю. Дмитриева. — Винница : ФЛП Кастелянов А.И., 2014. — 352 с.
- Маниатис Т. Молекулярное клонирование / Т. Маниатис, Е. Фриз, Ж. Сэмбрук. — Москва : Мир, 1985. — С. 420.
- Ракитина Н. С. Иммунологические предикторы инфекционных осложнений у реципиентов ренального трансплантата: дис. ... канд. мед. наук : 14.03.09 / Ракитина Надежда Сергеевна. — Киев, 2015. — 125 с.
- Сидоренко Г. И. Медико-биологические исследования в гигиене окружающей среды и перспективы их развития в двенадцатой пятилетке / Г. И. Сидоренко // Гигиена и санитария. — 1986. — № 12. — С. 4—7.
- Устінов О. В. Принципи діагностики та лікування хворих на гострі респіраторні вірусні захворювання / О. В. Устінов // Український мед. часопис. — 2010. — № 6 (80). — С. 3—7.
- Acute respiratory infections among under-5 children in India: A situational analysis / K. Selvaraj, P. Chinnakali, A. Majumdar [et al.] // Journals of Natural Science, Biology and Medicine. — 2014. — № 5 (1). — P. 15—20.
- Association between CD14 gen polymorphisms and cancer risk: a meta-analysis / J. Wang, X. Guo, S. Yu [et al.] // PLOS ONE. — 2014. — Vol. 9. — № 6. — P. 26—32.
- Association of -590C/T interleukin-4 gene promoter polymorphism with atopic asthma in south Indian people / S. Sellappa, C. Vishnumaya, N. Suhail [et al.] // International Journal of Bioassays. — 2013. — № 2 (4) — P. 723—726.
- Backert Steffen. Helicobacter pylori research from bench to bedside / Steffen Backert, Yoshio Yamaoka. — Book : Springer Nature, 2016. — 355 p.
- CD14 gene-159C/T polymorphism and coronary artery disease: a meta-analysis involving 4467 subjects / Y. Li, X. Wang, C. Zhou [et al.] // International Journal of Clinical and Experimental Medicine. — 2015. — № 8 (8). — P. 12149—12160.

19. CD14-159C>T gene polymorphism with increased risk of tuberculosis: evidence from a meta-analysis / M. Areeshi, R. Mandal, A. Panda [et al.] // PLOS ONE. — 2013. — Vol. 8. — № 5. — P. 42—48.
20. Effect of Genetic Polymorphisms in CD14 and TLR4 on Cardiomyopathy / A. Bardiaa, S. Rout, S. Wishwakarma [et al.] // Immunotherapy: Open Access. — 2016. — Vol. 2. — № 1. — P. 2—4.
21. Epidemiology of acute respiratory infections in children — preliminary results of a cohort in a rural north Indian community / A. Krishnan, R. Amarchand, V. Gupta [et al.] // BMC Infectious Diseases. — 2015. — № 15. — P. 2—10.
22. Epidemiology of Acute Respiratory Infections in Children in Guangzhou: A Three-Year Study / W. Kuan Liu, Q. Liu, D. Hui Chen [et al.] // PLOS ONE. — 2014. — Vol. 9. — № 5. — P. 1—9.
23. Mandal A. Upper airway obstruction in children / A. Mandal, S. Kabra, R. Lodha // Indian Journal of Pediatrics. — 2015. — № 8. — P. 737—744.
24. Meng J. Unraveling the Genetic Basis of Asthma and Allergic Diseases / J. Meng, L. Rosenwasser // Allergy, Asthma et Immunology Research. — 2010. — № 2(4). — P. 215—227.
25. Micheal S. IL-4 gene polymorphisms and their association with atopic asthma and allergic rhinitis in Pakistani patients / S. Micheal, K. Minhas, M. Ishaque [et al.] // Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology. — 2013. — № 23. — P. 107—111.
26. Miyake Y. Relationship between polymorphisms in IL4 and asthma in Japanese women: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study / Y. Miyake, K. Tanaka, M. Arakawa // Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology. — 2013. — № 23 (4). — P. 242—247.
27. Moghadampour M. Relationship between CD14-159/CT gen polymorphism and acute brucellosis risk / M. Moghadampour, E. Eskandari-Nasab, F. Shabani // Asian Pacific Journal of Tropical Medicine. — 2016. — № 3. — P. 247—251.
28. Perin P. CD14 gene polymorphism is not associated with asthma but rather with bronchial obstruction and hyperreactivity in Slovenian children with non-atopic asthma / P. Perin, V. Berce, U. Potocnik // Respiratory Medicine. — 2011. — № 1. — P. 54—59.
29. Pino-Yanes M. Assessing the validity of asthma associations for eight candidate genes and age at diagnosis effects / M. Pino-Yanes, A. Corrales, J. Cumplido // PLOS One. — 2013. — № 9. — P. 73—78.
30. Single nucleotide polymorphisms of innate immune receptors in patients with renal rejection / R. Abdolvahabi, A. Sarrafnejad, M. Nafar [et al.] // Molecular and Biochemical Diagnosis. — 2016. — Vol. 2. — № 1. — P. 43—50.
31. Smith C. Nebulizers versus pressurized metered-dose inhalers in preschool children with wheezing / C. Smith, R. Goldman // Canadian Family Physician Journal. — 2012. — № 5. — P. 528—530.
32. The —159C/T polymorphism in the CD14 gene and the risk of asthma: a meta-analysis / Y. Zhang, C. Tian, J. Zhang [et al.] // Immunogenetics. — 2011. — № 63 (1). — P. 23—32.
33. The CD14 C-260T single nucleotide polymorphism (SNP) modulates monocyte/macrophage activation in treated HIV-infected individuals / R. Rajasuriar, Y. Yean Kong, R. Nadarajah [et al.] // Journal of Translational Medicine. — 2015. — Vol. 13. — № 30. — P. 1—8.
34. The role of CD14 gene promoter polymorphism in tuberculosis susceptibility / E. Ayaslioglu, F. Kalpaklioglu, A. Baccioglu [et al.] // Journal of Microbiology, Immunology and Infection. — 2013. — № 46. — P. 158—163.
35. Trajkov D. Association of Cytokine Gene Polymorphisms with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Macedonians / D. Trajkov, J. Mirkovska-Stojkovic, A. Petlichkovski // Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology. — 2009. — № 8(1). — P. 31—42.
36. Zhao L. Association of CD14 -260 (-159) C>T and asthma: a systematic review and meta-analysis / L. Zhao, M. Bracken // Medical Genetics. — 2011. — № 11. — P. 122—129.

**Аллельные полиморфизмы C-590T гена IL4 и C-159T гена CD14 как вероятные генетические маркеры повышенной склонности к развитию повторных эпизодов острого обструктивного бронхита у детей**

*Е.В. Кенс<sup>1</sup>, Г.Р. Акопян<sup>1</sup>, Н.С. Лукьяненко<sup>1</sup>, В.И. Бергтрам<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ГУ «Институт наследственной патологии НАМН Украины», Львов, Украина

<sup>2</sup>КУ «Областная детская клиническая больница «ОХМАТДЕТ», Львов, Украина

**Цель:** поиск молекулярно-генетических маркеров повышенной склонности детей к повторным эпизодам острого обструктивного бронхита (ООБ).

**Пациенты и методы.** Обследован 31 ребенок в возрасте от 2 до 8 лет с частыми острыми респираторными заболеваниями, которые осложнялись повторными эпизодами ООБ. Группу контроля составили 35 детей аналогичного возраста, болевших острым бронхитом не чаще 1–2 раз в год. Результаты молекулярно-генетического исследования сравнивали с данными 50 человек, отобранных методом случайной выборки, которые вошли в общепопуляционную контрольную группу.

**Результаты.** Доказано, что наличие в генотипе ребенка полиморфного локуса C-590T гена IL4 в 3 раза увеличивает риск повторных эпизодов ООБ. Не зарегистрирована достоверно более высокая частота генотипов CC, CT и TT полиморфного локуса C-159T гена CD14.

**Выводы.** С целью прогнозирования у детей генетически детерминированной склонности к повторным эпизодам ООБ рекомендуется проведение молекулярно-генетического тестирования генотипов CT и CC полиморфного локуса C-590T гена IL4.

**Ключевые слова:** острые респираторные заболевания, дети, молекулярно-генетический анализ, повторные эпизоды острого обструктивного бронхита, полиморфизм генов.

**Allelic polymorphisms C-590T gene IL4 and C-159T gene CD14 as possible genetic markers of increased susceptibility to recurrent episodes of acute obstructive bronchitis in children**

*O. Kents<sup>1</sup>, G. Akopyan<sup>1</sup>, N. Lukyanenko<sup>1</sup>, V. Bergtravm<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Institute of Hereditary Pathology AMS of Ukraine, Lviv, Ukraine

<sup>2</sup>Regional Baby Clinical Hospital, Lviv, Ukraine

**Objective:** to search for molecular genetic markers of increased susceptibility of children to repeated episodes of acute obstructive bronchitis.

**Materials and methods:** 31 children of primary aged 2 to 8 years, with frequent acute respiratory infections (ARI), which are complicated by repeated episodes of acute obstructive bronchitis (GOB). For comparison of the data for children with recurrent GOB was selected a group of 35 children aged 2 to 8 years, who suffered from acute bronchitis (GB) of no more than 1–2 times a year, which was the control group results of molecular genetic studies compared 50 people with data taken by random sampling, which respectively included in a general population control group

**Results:** proved that the presence of a polymorphic locus genotype Child C-590T gene IL4 increases the risk of recurrent episodes of acute obstructive bronchitis 3 times. Not registered significantly higher frequencies of genotypes CC, CT and TT polymorphic locus C-159T gene CD14.

**Conclusion:** In order to forecast in children genetically determined predisposition to recurrent episodes of acute obstructive bronchitis recommended to perform molecular genetic testing and CT genotypes SS polymorphic locus gene C-590T IL4.

**Key words:** children, recurrent episodes of acute obstructive bronchitis, acute respiratory diseases, molecular genetic analysis, gene polymorphism.

**Сведения об авторах:**

**Кенс Елена Владимировна** — мл.н.с. отделения клинической генетики ГУ «Институт наследственной патологии НАМН Украины».

Адрес: г. Львов, ул. Лысенко, 31а.

**Акопян Гаяне Рубеновна** — д.мед.н., проф., зав. отделения клинической генетики ГУ «Институт наследственной патологии НАМН Украины».

Адрес: г. Львов, ул. Лысенко, 31а.

**Лукьяненко Наталья Сергеевна** — д.мед.н., ст.н.с., зав. отделением врожденной патологии ГУ «Институт наследственной патологии НАМН Украины».

Адрес: г. Львов, ул. Лысенко, 31а.

**Бергтрам Виктория Ивановна** — детский пульмонолог, зав. пульмоно-аллергологического отделения КЗ Областная детская клиническая больница «ОХМАТДЕТ».

Адрес: г. Львов, ул. Лысенко, 31.

Статья поступила в редакцию 28.11.2016 г.