

© Калюжка Е. А.

УДК: 616 – 053.2/.5-056:575.191

Калюжка Е. А.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

ВГУЗ Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия» (г. Полтава)

umsakafped@mail.ru

Данная работа является фрагментом НИР «Робота методики підбору контингенту для роботи, пов'язаної з біологічною безпекою на підґрунті виявлення індивідуальних особливостей генотипу», № держ. реєстрації 0114 U 000785, № гос. реєстрації 0114U003088.

Аллергические заболевания относятся к числу наиболее распространенных заболеваний среди детского населения. В высокоразвитых странах судьба страдающих аллергией, преимущественно среди лиц молодого возраста, значительно выше, чем в развивающихся и слаборазвитых странах. Согласно статистическим данным многие страны мира (Германия, Великобритания, Франция и др.), 10-30% городского и сельского населения страдают аллергическими заболеваниями, в Украине до 22% населения [1]. Вместе с тем, в последние два десятилетия отмечается неуклонный рост заболеваемости особенно в развитых странах [2,3]. Выявление причин такого роста атопии является актуальной проблемой и остается предметом активного изучения.

Целью работы было проведение анализа научных публикаций и результатов исследования по влиянию генетических факторов на развитие аллергических заболеваний у детей.

Материалом исследования явились опубликованные в последние годы результаты научных работ по проблеме изучения генетических факторов, которые определяют развитие аллергических заболеваний у детей.

Анализ многочисленных исследований свидетельствует о мультифакториальном генезе аллергического заболевания, в манифестации которого участвуют как внутренние, так и внешние причины. К первым относят генетическую отягощенность [3,28].

Как клинические, так и клинико-генетические исследования позволяют с полной уверенностью считать генетические факторы предрасположенности основным и наиважнейшим фактором риска развития атопических заболеваний. Наличие в семье атопической болезни считается генетическим фактором предрасположенности к развитию у ребёнка IgE-обусловленной гиперчувствительности и является предпосылкой для определения новорождённого в группу «высокого риска» [25]. Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN) и европейская ассоциация детской аллергологии и клинической иммунологии (ESPACI) к группе риска относят детей, у которых хотя бы один из родителей или брат/сестра страдают атопиче-

ским заболеванием: бронхиальной астмой (БА), поллинозом, аллергическим ринитом (АР), атопическим дерматитом (АтД) [18]. Рассматривая генетические причины, нельзя также исключить патологические генные мутации, которые, возможно, вносят свой вклад в динамику роста заболеваемости АЗ. В то же время, по разным оценкам, от 10 до 20% детей с аллергической патологией не имеют наследственной отягощенности.

Первое исследование в доказательство наследования атопических заболеваний проведено Cooke RA и соавт. в 1916 году. В фундаментальной работе было подчеркнута семейное «накопление» атопии и её наследование [13]. Этими авторами впервые был предложен термин «атопия» для выделения группы аллергических синдромов, характеризующихся семейным предрасположением к аллергии. По их данным, для атопии характерно наличие следующих признаков: 1) возникновение ее как спонтанной сенсibilизации, вызванной иммунопатологическим механизмом, при контакте с антигенами окружающей среды; 2) развитие атопии, приводящее к формированию аллергических болезней, может отмечаться только у человека; 3) атопия представляет собой наследственную предрасположенность к аллергическим заболеваниям; 4) при атопии образуется особый тип антител – «реагинов», при проведении специфической иммунотерапии большим с атопическими заболеваниями происходит образование «блокирующих антител».

Современными исследованиями убедительно показано, что развитие БА у детей развивается под влиянием взаимодействия ряда генетических и экологических факторов [19]. Однако, проведенное в 2007 году расширенное международное исследование БА и аллергии у детей (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) показало, что связь между болезнью родителей и аллергической сенсibilизацией у ребенка не была статистически значимой. БА у обоих родителей повышала риск развития БА и у ребёнка, тогда как эффект наличия атопии у обоих родителей влиял совокупно, но достаточно ограниченно. Авторы пришли к заключению что, БА и атопия, несмотря на их причинные связи, являются всё же отдельными категориями и могут наследоваться различно [9].

Большинство исследователей едины в том, что детям из группы «высокого риска» по развитию аллергических заболеваний необходимо с самого раннего возраста проведение профилактических мероприятий. Ребенок попадает в такую группу

при наличии отягощенного аллергологического анамнеза (наличие у одного или более родственников БА, АР, АтД и/или пищевой аллергии). У детей с отягощённым аллергологическим анамнезом (больны родители или сибсы), по сравнению с детьми без отягощенного аллергологического анамнеза, развитие аллергических заболеваний отмечается в 50-80 и 20% случаев соответственно [32]. Наличие аллергической болезни родственника первой степени родства в настоящее время – единственный полезный индикатор повышенного риска развития аллергической болезни у ребенка [32]. Установлено, что при наличии атопического заболевания у одного из родителей вероятность развития аллергии у ребенка составляет около 30%, у обоих родителей – 60-70%. Сегодня это является постулатом для врачей. Ранее специалисты соглашались и в том, что для выделения новорожденных в группу высокого риска крайне важны не только точный семейный анамнез, но также измерение уровней IgE в пуповинной крови (ПКIgE) [27].

Однако несколько исследований продемонстрировали, что уровни PKIgE не обладают достаточной чувствительностью и имеют недостаточно достоверную прогностическую ценность. Lilja и соавторы в 1992 году показали, что на количественное определение уровней IgE могут влиять некоторые методы забора крови. Ученые, сравнивая три разных метода (взятие крови из пупочной вены, капиллярные образцы крови, собранные в возрасте 4-5 дней жизни, и пуповинная кровь, собранная естественным способом под воздействием «силы тяжести»), выявили, что при сборе пуповинной крови с помощью «силы тяжести» она может иметь значительную контаминацию с материнской кровью [23]. Кроме того, определение PKIgE в практике широко применяться не может, в противоположность сбору семейного анамнеза.

Рядом авторов предложен механизм, с помощью которого факторы риска способствуют развитию атопической болезни через изменения продукции Th1 – и Th2-цитокинов [11]. Сравнивая уровни цитокинов в молозиве, пуповинной крови и амниотической жидкости здоровых матерей и матерей, страдающих аллергией, а также у их новорожденных детей, Zizka J. с соавторами показали различия в уровнях содержания IL-5 и IL-10, TGF- β , TF- α и EGF у здоровых матерей и их детей, и больных аллергией матерей и их родившихся детей. Значительно более высокая концентрация IL-5 и IL-10 в молозиве матерей с аллергией и в пуповинной крови их детей, а также тенденция к повышению уровня IL-4 (по этому показателю статистическое различие не было достоверным), указывают на уклон в сторону Th2-ответа в этой группе. Более высокий уровень TGF- β в молозиве здоровых матерей свидетельствует о «благоприятной» иммунологической настройке их детей, включая ранний и достаточный синтез IgA и лучшее внутриутробное созревание [34].

До настоящего времени не идентифицирован ни один генетический маркер, который бы точно предсказывал вероятность развития аллергического заболевания, поэтому наследственно отягощённый анамнез остаётся единственным достоверным фак-

тором, позволяющим выделять детей с высокой степенью риска по развитию аллергии.

Одно из ранних исследований, проведённых в Гарвардском университете (Бостон, США), представило определённый взгляд на соотношение наследственной и приобретенной составляющих в патогенезе аллергического заболевания. Было выявлено, что кандидаты на роль генов аллергии локализованы в 11 хромосомах человека. Функция части этих генов раскрыта. К ним относится кластер генов хромосомы 6 – ГКГС (гены комплекса гистосовместимости), в частности гены DR и DQ. В хромосоме 11 локализуется хорошо известный врачам-аллергологам ген Fc RI, определяющий реакцию на взаимодействие аллергена с фиксированными IgE-антителами. В хромосоме 5 находится кластер цитокиновых генов, включая ген интерлейкина 4 (ИЛ-4), одного из ключевых факторов, контролирующего развитие аллергии. К генам аллергии относятся также ген β -цепи рецепторов для ИЛ-4 и ИЛ-13, гены ИЛ-9, хемокинов RANTES, β -адренорецепторов, триптазы тучных клеток, β -цепи Т-клеточного рецептора [15].

Генетически детерминированной при атопических болезнях является гиперпродукция IgE. Контроль синтеза IgE осуществляется Ig-генами и системой HLA. Развитие аллергических реакций связано с тремя типами генетического регулирования: регулирование синтеза IgE, не связанное с комплексом гистосовместимости; генетическое регулирование, ассоциированное с главным комплексом гистосовместимости; определяющее функционирование супрессорных генов и генетическое регулирование, связанное с выраженностью иммунного ответа на антигенное воздействие. Хромосома 5a23-31 содержит гены, контролирующие уровень IgE, уровень IL4, IL13, индуцирующих синтез IgE, синтез IL3, IL5, IL9, IL12, участвующих в развитии аллергического воспаления, а также гены, кодирующие синтез глюкокортикоидного и β_2 -адренергического рецептора. Важной функцией IL4 является активация экспрессии высокоаффинного рецептора к IgE Fc ϵ RI на В-лимфоцитах. Кроме этого, IL4 стимулирует продукцию В-лимфоцитами адгезивных молекул, усиливает цитолитическую активность CD8-лимфоцитов, способствует повышению экспрессии молекул MHC II класса на макрофагах и моноцитах, усиливает антигенпрезентирующую активность макрофагов, тормозит развитие макрофагальных колоний и высвобождение IL1, IL12, IFN γ . Ген IL4 локализуется в коротком плече в участке 31.1 хромосомы 5. Обнаружено несколько точечных полиморфизмов в промоторной области гена IL4 [4].

При анализе данных нескольких исследований по генетике БА, можно заключить, что генетический вклад в развитие БА может быть оценен в пределах от 48 до 79%. В огромном количестве исследований генетических взаимосвязей сделаны попытки идентифицировать восприимчивость к астме. Наиболее воспроизводимые результаты исследований генетических ассоциаций включают следующие пять областей человеческого генома: 5q31-32, 6p21, 11q12-13, 16p11-12 и 20p13. Только недавно, в результате общего исследования ассоциации генома, был иденти-

фицирован новый ген высокой вероятности развития БА (ORMDL3), который, как полагают, является главным детерминантом развития БА именно в детском возрасте. По-видимому, даже несколько локусов влияют на предрасположенность к развитию БА уже в детстве. Так, гены, расположенные на хромосоме 5q (ADRB2, IL-13 и IL-4), а не только упомянутый выше ORMDL3 (хромосома 17), вероятно, могут быть детерминантами БА детского возраста [30].

Известно три типа исследований, которые применялись для идентификации генов БА: исследования ассоциаций генов-кандидатов; редактирование, сцепление с известным геном, а затем детальное картирование сцепленной области (linked region); исследование, ассоциированное с изучением всего генома (Genome Wide Association Studies). У каждого из этих подходов есть преимущества и недостатки [33].

В одном исследовании, в котором в общей сложности наблюдалось 300 лиц (150 пациентов и 150 – группа контроля), ученые выделили 43 гена и их хромосомное местоположение, которые были связаны с фенотипом БА. Суть исследования заключалась в изучении генного полиморфизма. Дополнительными критериями для включения в исследование являлась репликация генов, по крайней мере в одной, отличной от данной, популяции генов и репликация с тем же самым SNP (single nucleotide polymorphism) – однонуклеотидным полиморфизмом. Относительно небольшое количество генов со многими репликациями TNF-альфа сопровождается списком с 17 полными исследованиями репликаций, наблюдаемых в генах IL-4, FCERB1, ADAM33, и GSTP1 [31]. Некоторые из этих генов были сначала идентифицированы сцеплением, а затем детально картированы (ADAM33, DPP10, GPR154, и PHF11) и изучены в исследовании, ассоциированном с изучением всего генома (genome-wide association studies) (ORMDL3) [29]. Преимущество этого подхода состоит в том, что никакое предшествующее знание патофизиологии БА, позволяющее идентифицировать гены, в этом исследовании не учитывалось, следовательно, экспериментаторы были «неангажированы» определёнными генами, где они могли бы искать ожидаемые изменения. Надо сказать, что большинство генов были просто кандидатами, которые были идентифицированы по ассоциации, при этом учитывалась патофизиология БА и, следовательно, это было не столь интересно. Оценка исследования показала, что ни один из этих генов не является геном «большого эффекта». Никто, фактически, не проводил исследований по генотипированию этих 43 генов и связи их полиморфизма с БА.

Конечно, полиморфизм отдельных нуклеотидов, так же как и отдельно взятые гены, не так важен, потому что почти у всех генов, которые значимы при бронхиальной астме и других сложных симптомокомплексах, эффект генного влияния достаточно широк. Не учтено то, что гены (и полиморфизм отдельных нуклеотидов) осуществляют свой эффект в «сетях», и, следовательно, мы должны соединить эти генные «сети», чтобы получить истинное понимание того, как гены функционируют эпистатически – т.е. в их способности как проявлять собственные признаки, так и подавлять другие неаллельные гены. Значение последнего предположения важно и означает, что клиническая значимость в патофизиологии данных признаков, а также предсказание того или иного эффекта возможны только при учёте действия целой группы генов в соответствующих «сетях». Только тогда возможен высокий уровень предсказания действия того или иного гена и связи его действия с конкретными клиническими проявлениями болезни.

Rogers и соавт. [31] показали, что даже гены-кандидаты с многократными репликациями плохо обнаруживаются в правильно проведенных исследованиях с использованием обычных чипов, применяемых при генетических исследованиях (GWAS-чипов). Таким образом, исследование, ассоциированное с изучением всего генома, – не подходящий способ подтвердить известные связи как сферу действия отдельного гена и генома в целом и не столь значимо, как казалось ранее.

Таким образом, семейное наследование БА и аллергических болезней предполагает, что генетические факторы важны в патогенезе аллергии. Однако надежные генетические маркеры IgE сенсбилизации или специфических аллергических болезней пока не идентифицированы. Хотя некоторое количество генов – «кандидатов» уже определено, роль в патогенезе заболевания ни одного из них еще не подтверждена.

Проведение геномных исследований позволяет идентифицировать участки генома, с которыми ассоциируется развитие atopических заболеваний. В таблице представлены результаты геномных исследований у больных atopическим дерматитом, которые были проведены в разных странах.

Как видно из **таблицы** проведение скрининговых геномных исследований не дает возможности идентифицировать специфические гены.

Увеличение частоты развития аллергических болезней свидетельствует, что экологические факторы влияют на манифестацию генетической предрасположенности. Функциональные генетические поли-

Таблица.

Результаты геномных исследований у больных АтД

Источник	Популяция	Выборка	Локусы
Lee YA et al. [23]	Европа	199 семей с 2 больными сибсами	3g21, 3g21
Cookson WQ et al. [24]	Великобритания	148 детей с активным АтД	1g21, 17g25, 20p, 16g-tel
Bradley M. [25]	Швеция	109 семей (197 пар больных сибсов)	3p24-22, 5p13, 6g16, 10p13-12, 18g21, 4g24-26, 6p, 1p32, 18p, 21g21
Haagerup A et al. [26]	Дания	23 семьи с больными сибсами	3p26-24, 4p15-14, 18g11-12

морфизмы могут определять различия в уязвимости к экологическим факторам, подчеркивая сложность взаимодействий «ген – внешняя среда». Эта область все еще изучена недостаточно.

Исследования взаимодействия между разными генами, а также между генами и окружающей средой («ген – ген», «ген – окружающая среда» – взаимодействия) позволяют сделать вывод, что профилактика аллергических болезней должна быть направлена на отдельные генетически уязвимые места («профиль гена») и экологические факторы воздействия [17].

За последние годы ученые добились важных успехов в понимании роли атопии при бронхиальной астме. С учетом этих данных требуется пересмотр концепции, согласно которой бронхиальная астма – исключительно атопическая болезнь. Также необходим пересмотр позиций в исследованиях «ген – окружающая среда». Недавние данные проспективных исследований показали, что атопия, видимо, играет достаточно ограниченную роль в развитии БА и еще меньшую – в возникновении выраженных приступов свистящего дыхания у детей. В подавляющем большинстве случаев острая респираторная вирусная инфекция и, реже, воздействие аллергена являются главными экологическими причинами развития приступов свистящего дыхания у детей, которым ставят диагноз БА. Это понимание привело к оценке влияния генов иммунной системы, особенно генов, управляющих врожденным иммунным ответом, на защиту организма от вирусов – важного компонента области взаимодействия «ген – окружающая среда» при бронхиальной астме [22]. В течение прошлого десятилетия в определенных странах наблюдалось увеличение частоты развития аллергии на известные пищевые аллергены, такие как арахис, а также ученые стали отмечать увеличение распространенности аллергических реакций на относительно «новые» пищевые аллергены, например киви [26] и семена сезама [12]. Маловероятно, что генетические факторы риска могут быть причиной такого роста пищевой аллергии, однако стало ясно, что есть генетические факторы, обуславливающие предрасположенность к развитию пищевой аллергии, так же, как предрасположенность к развитию других атопических болезней (БА и АтД). Существуют ли те же генетические полиморфизмы, которые связаны с БА и АтД у пациентов с пищевой аллергией, и есть ли уникальные полиморфизмы, связанные именно с пищевой аллергией, – пока неизвестно.

Lack G. показал в исследовании, что у ребенка имеется семикратное увеличение риска аллергии к арахису, если у него есть родитель или сибс с такой же аллергией. В случае однояйцевых близнецов у ребенка существует 64%-ная вероятность развития аллергии к арахису. Если у сибса есть аллергия к арахису, что указывает на сильный генетический вклад в развитие такой аллергии [20].

Было проведено небольшое исследование относительно связи HLA и развития отдельных аллергических реакций к пище. Данные литературы противоречивы, в некоторых исследованиях показана связь между HLA и аллергией к ореху и арахису. В одном исследовании был выявлен полиморфизм в STAT6-гене, который отвечал за развитие аллергии к орехам [7].

Полиморфизм генов IL-10 был связан с пищевой аллергией в японской популяции [10], а в другом исследовании в такой же связи был идентифицирован полиморфизм генов IL-13 [24]. Велика вероятность, что результаты этих исследований подтвердятся в дальнейшем при изучении в других популяциях.

Заключение. Проведенный анализ научных публикаций по проблеме влияния генетических факторов на развитие аллергических заболеваний у детей, показал, что несмотря на большое количество исследований, до настоящего времени не идентифицирован ни один генетический маркер, который бы точно предсказывал вероятность развития аллергического заболевания.

Сложность интерпретации генетических исследований предрасположенности к атопическим заболеваниям связана как с технической сложностью самих этих исследований, так и с возможностью выбора лиц, которым эти исследования можно было бы проводить. Несмотря на то, что безусловным остаётся клиническое доказательство наследования определённого типа иммунологического ответа, которое может фенотипически проявиться несколькими атопическими заболеваниями в различные возрастные периоды, доказательство наследования тех или иных «типичных» проявлений атопии ещё впереди.

Перспективы дальнейших исследований в данном направлении должны быть направлены на изучение роли генетической детерминации в развитии аллергических заболеваний и путей ранней первичной профилактики атопии у детей из группы «высокого риска».

Литература

1. Данилычева И.В. Некоторые аспекты образа жизни больных поллинозом / И.В. Данилычева // *Consilium Medicum*. – 2003. – № 5 (4). – С. 223-225.
2. Дидковский Н.А. Клиника, диагностика, лечение поллинозов: фокус на лоратодин (Кларидол) / Н.А. Дидковский, И.К. Малашенкова // *Русский медицинский журнал*. – 2013. – № 9. – С. 454-459.
3. Дыбунова Е.Л. Распространенность аллергических заболеваний у детей, проживающих в различных эколого-географических условиях / Е.Л. Дыбунова, А.А. Модестов, Р.Н. Терлецкая, Р.М. Торшхоева // *Вопросы современной педиатрии*. – 2007. – № 6 (4). – С. 12-16.
4. Казначеев В.А. Частота встречаемости полиморфизма (с-33Т) в промоторе гена IL4 у больных атопической бронхиальной астмой в российской популяции / В.А. Казначеев, Ю.Б. Гервазиев, В.Б. Гервазиева // *Астана*. – 2005. – № 6 (1-2). – С. 18-22.
5. Ткаченко В.И. Особенности течения и лечения сезонных аллергических реакций у пациентов с сопутствующей патологией дыхательных путей / В.И. Ткаченко // *Український медичний часопис*. – 2013. – № 3 (95). – С. 67-72.

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

6. Чернышева О.Е. Современные представления о патогенезе бронхиальной астмы у детей / О.Е. Чернышева // Здоровье ребенка. – 2014. – № 5 (56). – С. 84-90.
7. Amoli M.M. Polymorphism in the STAT6 gene encodes risk for nut allergy / M.M. Amoli, S. Hand, A.H. Hajeer, K.P. Jones [et al.] // Genes Immun. – 2002. – V. 3. – P. 220-224.
8. Bradley M. Susceptibility loci for atopic dermatitis on chromosome 3, 13, 15 and 18 in a Swedish population / M. Bradley, C. Soderhall, K. Lutmani [et al.] // Hum. Mol. Genet. – 2002. – V. 11. – P. 1539-1548.
9. Bjerg A. Family history of asthma and atopy: in – depth analyses of the impact on asthma and wheeze in 7 – to 8-year-old children / A. Bjerg, L. Hedman, M.S. Perzanowski, T. Platts-Mils, B. Lundbck, E. Runmark // Pediatrics. – 2007. – V. 120 (4). – P. 741-748.
10. Campos Alberto E.J. IL-10 gene polymorphisms, is associated with food allergy in a Japanese population / E.J. Campos Alberto, N. Shimojo, Y. Suzuki, Y. Mashimo [et al.] // Pediatr Allergy Immunol. – 2008. – V. 16 [epub ahead of print].
11. Chung E.K. Antenatal risk factors, cytokines and the development of atopic disease in early childhood / E.K. Chung, R.L. Miller, M.T. Wilson, S.J. McGeady Arch, J.F. Culhane // Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 2007. – V. 92 (1). – P. 68-73.
12. Cohen A. Sesame food allergy and sensitization in children: the natural history and long-term follow-up / A. Cohen, M. Goldberg, B. Levy [et al.] // Pediatr Allergy Immunol. – 2007. – V. 18. – P. 217-223.
13. Cooke R.A. Human sensitization / R.A. Cooke, AJR Van Der Veer // J Immunol. – 1916. – V. 1. – P. 201-305.
14. Cookson W.O. Genetic linkage of childhood atopic dermatitis to psoriasis susceptibility loci / W.O. Cookson, B. Ubhi, R. Laverence [et al.] // Nat. Genet. – 2001. – V. 27. – P. 372-373.
15. Jeremy O.S. Molecular genetics of allergic diseases / O.S. Jeremy // Ann. Rev. Immunol. Palo Alto (Calif). – 2000. – V. 18. – P. 347-366.
16. Haagerup A. Atopic dermatitis a total genome-scan for susceptibility genes / A. Haagerup, T. Bierke, P.O. Sniozt [et al.] // Acta Derm. Venerol. – 2004. – V. 84. – P. 346-352.
17. Hamelmann E. New visions for basic research and primary prevention of pediatric allergy: an iPAC summary and future trends / E. Hamelmann, U. Herz, P. Holt, A. Host. [et al.] // Pediatr Allergy Immunol. – 2008. – V. 19. – P. 4-16.
18. Host A. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition / A. Host, B. Koletzko, S. Dreborg. [et al.] // Arch. Dis. Child. – 1999. – V. 81 (1). – P. 80-84.
19. Kaza U. Risk factors for the development of food allergy / U. Kaza, A.K. Knight, S.L. Bahna Curr // Allergy Asthma Rep. – 2007. – V. 7 (3). – P. 182-186.
20. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy / G. Lack // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2008. – V. 121 (6). – P. 1331-1335.
21. Lee Y.A. A major susceptibility locus for atopic dermatitis maps in chromosome 3q21 / Y.A. Lee, U. Wahn, R. Kehr [et al.] // Nat. Genet. – 2000. – V. 26. – P. 470-474.
22. Le Souef P.N. Gene-environmental interaction in the development of atopic asthma: new developments / P.N. Le Souef // Curr Opin Allergy Clin Immunol. – 2009. – V. 9(2). – P. 123-127.
23. Lilja G. Neonatal IgE levels and three different blood sampling techniques / G. Lilja, C.G.M. Magnusson, S.G.O. Johansson, E. Kusoffsky // Allergy. – 1992. – V. 47. – P. 522-526.
24. Liu X. Associations between specific serum IgE response and 6 variants within the genes IL4, IL13 and IL4RA in German children: the German Multicenter Atopy Study / X. Liu, T.H. Beaty, P. Deindl, S.K. Huang [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2004. – V. 113. – P. 489-495.
25. Lubs V.L. Empiric risk for genetic counseling in families with allergy / V.L. Lubs // J Pediatr. – 1972. – V. 80. – P. 26-31.
26. Lucas J.S.A. Kiwi fruit allergy: a review / J.S.A. Lucas, S.A. Lewis, J.O'B. Hourihane // Pediatr Allergy Immunol. – 2003. – V. 14. – P. 420-428.
27. Magnusson C.G.M. Cord serum IgE in relation to family history and as predictor of atopic disease in early infancy / C.G.M. Magnusson // Allergy. – 1988. – V. 43. – P. 241-251.
28. Mapp C.E. What is the role of genetics in occupational asthma? / C.E. Mapp // Eur. Respir. J. – 2009. – V. 33. – P. 459-460.
29. Moffatt M.F. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma / M.F. Moffatt, M. Kabesch, L. Liang, A.L. Dixon [et al.] // Nature. – 2007. – 448 (7152). – P. 470-473.
30. Pinto L.A. Impact of genetics in childhood asthma / L.A. Pinto, R.T. Stein, M. Kabesch // J Pediatr (Rio). – 2008. – V. 84 (4). – P. 68-75.
31. Rogers A.J. Assessing the reproducibility of asthma candidate gene associations using genome-wide data / A.J. Rogers, B.A. Raby, J. Lasky-Su, A. Murphy, R. Lazarus [et al.] // Am J. Respir Crit Care Med. – 2009. – [epub ahead of print].
32. Tang M.L. Allergy prevention – Current recommendations and new insights / M.L. Tang, M. Robinson // Aust Fam Physician. – 2008. – V. 37 (4). – P. 204-208.
33. Weiss Scott T. Asthma genetics and genomics 2009 / T. Weiss Scott, B.A. Raby Benjamin, Rogers Angela // Current opinion in genetics development. – 2009. – V. 19 (3). – P. 279-282.
34. Zizka J. Perinatal period cytokines related to increased risk of future allergy development / J. Zizka, M. Kverka, O. Novotna, I. Stankova, R. Ladinova-Zadnikova, I. Kocourkova // Folia Microbiol (Praha). – 2007. – V. 52 (5). – P. 549-555.

УДК: 616 - 053.2 / .5-056: 575.191

ГЕНЕТИЧНІ ЧИННИКИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ

Калюжка Е. А.

Резюме. Проведено аналіз наукових публікацій і результати дослідження щодо впливу генетичних факторів на розвиток алергічних захворювань у дітей. Відзначено, що, незважаючи на велику кількість досліджень, до теперішнього часу не ідентифікований жоден генетичний маркер, який би точно передбачав ймовірність розвитку алергічного захворювання. Більшість авторів до групи ризику розвитку алергії відносять дітей, у яких хоча б один з батьків або брат / сестра страждають на atopічні захворювання. Тому, більшість дослідників схи-

ляються до того, що дітям з групи високого ризику розвитку алергічних захворювань необхідно з самого раннього віку проводити профілактичні заходи.

Ключові слова: генетичні фактори, алергія, діти.

УДК: 616 – 053.2/.5-056:575.191

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

Калюжка Е. А.

Резюме. Проведен анализ научных публикаций и результаты исследования по влиянию генетических факторов на развитие аллергических заболеваний у детей. Отмечено, что, несмотря на большое количество исследований, до настоящего времени не идентифицирован ни один генетический маркер, который бы точно предсказывал вероятность развития аллергического заболевания. Большинство авторов к группе риска развития аллергии относят детей, у которых хотя бы один из родителей или брат/сестра страдают atopическим заболеванием. Поэтому, большинство исследователей едины в том, что детям из группы высокого риска развития аллергических заболеваний необходимо с самого раннего возраста проведение профилактических мероприятий.

Ключевые слова: генетические факторы, аллергия, дети.

UDC: 616 – 053.2/.5-056:575.191

GENETIC RISK FACTORS OF DEVELOPMENT ALLERGIC KID'S DISEASES

Kalyuzhka E. A.

Abstract. An analysis of numerous studies indicates multifactorial pathogenesis of allergic diseases, in which the demonstration involved both internal and external causes.

Clinical and clinical-genetic studies allow us to confidently consider genetic factors predisposing major risk factor for atopical diseases. The presence of atopical disease in the family is considered with a genetic factor predisposing to the development of kid's IgE-mediated hypersensitivity, and is a prerequisite for the determination of the newborn in the group of «high risk».

Considering the genetic causes, we cannot exclude abnormal gene mutations that contribute to the dynamics of the incidence rate. At the same time, from 10 to 20% of children with allergic disorders have family history.

Nowadays, not identified any genetic marker that would accurately predict the likelihood of developing allergic disease, so burdened hereditary history remains the only significant factor that allows you to select children with high risk to develop allergies.

Genetically determined in atopical disease is the overproduction of IgE. Control IgE synthesis is carried Ir-genes and HLA system. The development of allergic reactions associated with three types of genetic regulation: regulation of IgE-synthesis is not associated with the major histocompatibility complex; genetic regulation associated with the major histocompatibility complex; specifying the functioning suppressor genes and genetic regulation associated with the severity of the immune response to antigenic exposure. 5a23-31 chromosome contains genes that control the levels of IgE, the level of IL4, IL13, inducing the synthesis of IgE, the synthesis of IL3, IL5, IL9, IL12, involved in the development of allergic inflammation, as well as the genes coding for the synthesis of glucocorticoid and β 2 adrenergic receptor. An important function is to activate IL4 high affinity receptor for IgE Fc ϵ RI expression on B-lymphocytes. Besides, IL4 stimulates the production of B-lymphocyte adhesion molecules enhances cytolytic activity of CD8 lymphocytes, promotes the expression of MHC class II molecules on macrophages and monocytes, antigen-presenting macrophage activity enhances, inhibits the development of the colonies and macrophage release of IL1, IL12, IFN γ . IL4 gene was localized to the short arm of chromosome in section 31.1 5. Several point detected polymorphisms in the promoter region of the gene IL4.

Family inheritance of asthma and allergic disease suggests that genetic factors are important in the pathogenesis of allergy. However, reliable genetic markers specific IgE sensitization and allergic diseases has not yet been identified. Although a number of genes – «candidates» is already defined, role in the pathogenesis of the disease or of one of them has not yet been confirmed.

Research on the interaction between different genes and between genes and the environment («gene - gene», «gene - environment» - interaction) suggest that prevention of allergic diseases should be directed to the individual genetic vulnerabilities («gene profile») and environmental impact factors.

The analysis showed that nowadays has not identified any genetic marker that would accurately predict the likelihood of developing allergic disease. Undoubtedly is still the logical proof of the inheritance of a certain type immunological response, which can appear in several phenotypically atopical diseases in different age periods.

Keywords: genetic factors, allergies, children.

Рецензент – проф. Похилько В. І.

Стаття надійшла 22.03.2016 року