



Атопічний марш у педіатрії: генотип-асоційовані механізми

Частина 1. Генотип-асоційовані механізми хвороб атопічного маршу в дітей

For cite: Zdorov'ye Rebenka. 2017;12:498-504. DOI: 10.22141/2224-0551.12.4.2017.107632

Резюме. В огляді наведені дані досліджень за останні 10 років у популяціях різних країн щодо асоціації atopічних хвороб, що становлять atopічний марш у дітей (атопічного дерматиту, алергічного риніту, алергічного ринокон'юнктивіту та бронхіальної астми), і патологічних мутацій генів (однонуклеотидних поліморфізмів, *single nucleotide polymorphisms* — *SNP*), які кодують синтез молекул, що беруть участь в алергічному запаленні на шкірі та слизових оболонках. Як пошукову систему використано PubMed. Наданий аналіз досліджень вивчених *SNP* — філагрину, тол-подібних рецепторів, висвітлено перспективний каскад запалення при бронхіальній астмі — інтерлейкін-1-подібний рецептор 1 та інтерлейкін-33. Запропоновано проведення досліджень наведених *SNP* на українській педіатричній популяції для розробки персоналізованого генотип-асоційованого підходу до діагностики та лікування atopічних хвороб у дитячого населення України.

Ключові слова: atopічний марш; atopічний дерматит; алергічний ринокон'юнктивіт; бронхіальна астма; однонуклеотидні поліморфізми; огляд

Атопічний марш

Атопічні хвороби, зокрема atopічний дерматит (АД), мають у своєму механізмі патогенезу асоціацію з багатьма факторами внутрішнього і навколишнього середовища, що взаємодіють між собою. До цього часу залишається відкритим питання, чи є бронхіальна астма (БА) та алергічні хвороби (АХ) частиною одного й того ж патологічного континууму — atopічного синдрому, що виникає в різних органах та системах, або є окремі нозологічні форми, що мають специфічну етіологію [40]. Так, С. Flohr та J. Mann (2014) вказують на клімат та умови проживання в помешканні, міський або сільський спосіб життя, дієтичний стереотип та моделі харчування, забруднення повітря аерополітантами, експозицію до мікробів, особливо на першому році життя, та соціоекономічний статус як фактори започаткування запалення шкіри при

АД у дітей [18]. Та більшу проблему становить так званий atopічний марш (АМ) або atopічна хвороба — це трансформація АД в алергічний риніт (АР) або ринокон'юнктивіт (АРК) і БА. Гістологічно це означає розвиток шкірно-слизового синдрому у вигляді переходу процесу запалення зі шкіри на слизові оболонки верхніх і послідовно нижніх дихальних шляхів. О.Є. Абатуров вказує на те, що в розвитку хронічного запалення на слизовій оболонці бронхів при БА беруть участь понад 100 цитокінів, отже, це складний генетично детермінований процес [2]. Етіологічно першою формою АХ у дітей раннього віку є харчова алергія (ХА). Сам термін ХА потребує визначення для розуміння проблеми та диференціальної діагностики з харчовою непереносимістю та токсичними реакціями, спричиненими продуктами харчування. J. Turnbull та співавт. [58] дають таке визначення ХА: це несприятлива іму-

ноопосередкована реакція, що виникає при вживанні причинної їжі та зникає при її уникненні. ХА також може бути визначена як ускладнена імунна відповідь на харчовий протеїн. Імунопатогенез ХА є складним процесом, що може залучати множинні ланки імунної системи. Деякі фактори ризику пов'язані насамперед з їжею: перетравлення, шлях експозиції до харчових алергенів (гастроінтестинальний, або перкутанний, або респіраторний), їх доза та природа, час експозиції, показник всмоктування протеїнів із даного алергену тощо. Непрямі фактори ризику включають у себе генетичні (SNP генів, що беруть участь в алергічному запаленні), вік дитини, її індивідуальний та сімейний алергологічний анамнез (особливо atopічний анамнез), захворювання шлунково-кишкового тракту та дефекти імунної системи. Механізми розвитку ХА можуть бути розподілені на імуноглобулін-Е (IgE)-опосередковані, неопосередковані IgE та змішаного характеру. Механізм IgE-опосередкованої ХА потребує появи титру специфічних IgE до причинної їжі та відповідних симптомів, неопосередковані IgE проявляються імунологічно преобладаюванням Т-клітинноопосередкованого процесу та гістологічно — еозинофільним запаленням оболонок гастроінтестинального тракту. Клінічні маніфестації IgE-опосередкованих реакцій включають генералізовану кропив'янку, тошноту, блювання, діарею, зниження артеріального тиску (гіпотензію) та анафілактичний шок. Визначають час початку алергічного запалення та ступінь відповіді на аліментарні алергени диференціювання Т-хелперів 2-го типу з їх наївних попередників. Дисрегуляторні зміни в роботі генетичного апарату (дисметилування ДНК тощо) призводять до підвищеного формування CD⁴⁺-Т-клітин і асоціюється з розвитком ХА [33].

Генотип-діагностика харчової алергії в дітей

Сучасна дитяча алергологія та медична генетика стоять на початку шляху висвітлення асоціацій генетичних детермінант організму, способу життя та експозиції до причинних алергенів із розвитком АХ у дітей. В дослідженнях генетичних асоціацій atopії та ХА вже ідентифікували кількість генів, що відіграють важливу роль у каскадах алергічного запалення і, таким чином, становлять собою фактори ризику виникнення ХА в дітей. У декількох дослідженнях наводяться докази про комплексну взаємодію та регуляцію IgE-опосередкованої ХА факторами генотипу та навколишнього середовища [12].

Асоціація АХ у дітей та однонуклеотидних поліморфізмів як нового фактора патогенезу atopічних хвороб у дітей

Новітній погляд на механізми розвитку ХА в різних нозологічних формах — однонуклеотидні поліморфізми або SNP (single nucleotid polymorphisms)

генів алергенспецифічної відповіді. Предикторна роль SNP у розвитку алергічного запалення шкіри при харчовій алергії та інших atopічних хвороб у дітей недооцінена і знаходиться на початковій стадії вивчення. SNP впливають на експресію фенотипу одного и того ж захворювання в різних пацієнтів [12]. Одним із патогенетичних механізмів цього можуть бути SNP генів, що кодують синтез рецепторів глюкокортикостероїдів у шкірі та на слизових оболонках очей і респіраторного тракту, цитокінів алергічного запалення в цих структурах — інтерлейкінів-4, -5, -13 (IL-4, IL-5, IL-13), а також білка дерми філагрину (FLG), тол-подібних рецепторів тощо.

Пангеномні дослідження асоціацій SNP за atopічними хворобами в дітей

Результати цільових аналізів, пангеномних досліджень асоціацій за допомогою імуночипів (genome-wide association studies — GWAS) і транскриптомних й епігенетичних досліджень дають змогу розподілити гени, що залучені до АХ, на дві основні підгрупи — гени шкірного бар'єра та імунної відповіді. У більшості випадків АХ ці два головні шляхи перетинаються, формуючи вторинні каскади запалення, що клінічно проявляються, зокрема, АД, АР, АРК, БА [9]. Так, у GWAS було виявлено 19 типових локусів, пов'язаних із розвитком АД із достатнім рівнем значущості ($P < 5 \times 10^{-8}$ [57].

GWAS є поточним методом вибору для ідентифікації комплексних захворювань, що забезпечують виявлення асоціацій із 500 000+ (> 5 % частоти) типових SNP [49]. У перших GWAS-дослідженнях виявили зону, відповідальну за SNP на хромосомі 11q13, розташовану на 38 kb, нижче C11orf30. Подальші дослідження встановили SNP rs6661961 у комплексі епідермальної диференціації на хромосомі 1q21. Інші GWAS-дослідження — черговий регіон, пов'язаний з atopічними хворобами — 5q22.1, що відповідальний за синтез трансмембранного протеїну 232 (TMEM232), абсолютного носія сімейства 25, частки 46 (SLC25A46) та тимічного стромального лімфопропротеїну (TSLP), що посилює імунну відповідь, опосередковану Т-хелперами 2-го типу [49].

Однонуклеотидні поліморфізми гена філагрину — генетична основа atopічного дерматиту в дітей

Системний погляд на АД у дітей визначає як фактор їх розвитку комбінацію поліморфізмів генів кластера диференціації лімфоцитів CD14, експозицію до мікробів та віку, коли сталася первинна експозиція [11]. Особливе значення в механізмах розвитку та клінічних проявах має FLG — білок епідермісу, що утворює захисний бар'єр, який перешкоджає втраті води та проникненню алергенів і мікроорганізмів [5]. FLG — це проміжний філа-

мент-асоційований протеїн, що збирає проміжні волокна кератину в епідермісі ссавців. Він спочатку синтезується як поліпротеїновий прекурсор, профілагрин, що включає 324 множинні філагринові одиниці, та знаходиться в кератогіалінових гранулах, після чого протеолітично трансформується в індивідуальні функціональні молекули філагрину.

Мутації в гені філагрину є найважливішим генетичним фактором розвитку АД, тобто всього atopічного маршу [13, 14]. SNP гена *FLG*, що розташований у локусі 1q21, призводять до порушення продукції цього білка та сприяють розвитку АД та БА, а також до підвищеної схильності до АД із порушенням функції шкірного бар'єра [22]. Зокрема, у деяких дослідженнях показані дані щодо асоціації мутацій гена філагрину як філамент-агрегуючого фактора з розвитком АД [65]. Носії специфічних SNP гена *FLG* мають у 3 рази вищу ймовірність розвитку АД, ніж особи без носійства. Цей ефект є надзвичайно важливим для визначення біологічних змін при АД [14]. Так, I. Wang та ін. виявили, що SNP P478S гена *FLG* є фактором схильності до АД та гіперпродукції IgE [60]. У дослідженні L. Paternoster та ін. виявлено нові SNP (rs7927894; rs6010620) [46]. У цьому дослідженні був проведений метааналіз 5606 хворих на АД та 20 565 дітей контрольної групи з 16 когорт досліджуваної популяції, потім були вивчені 10 локусів, найбільш — у 5419 хворих на АД та в 19 833 хворих контрольних груп із 14 досліджень. Була відтворена асоціація SNP rs7927894, rs6010620 локусу філагрина з АД. Також у даному дослідженні були визначені 3 нові локуси ризику для АД (11q31.1, 19p13.2, 5q31). На додаток, був визначений новий пангеномний значущий сигнал у цитокіновому кластері на 5q31.1 унаслідок двох сигналів — одного з центром у RAD50/IL13 та другого на IL4/KIF3A [47].

Перше GWAS у дітей ірландської популяції виявило схильності носіїв SNP rs7927894 у локусі 11q13.5 до АД [42]. Припускають, що SNP rs7927894 виявляється маркером схильності дітей до АД та потребуватиме подальшого висвітлення через мапування цієї ділянки геному та аналізу функцій мутантних алелей. Дані інших досліджень показують статистично значущу асоціацію SNP rs7927894 на хромосомі 11q13.5 з АД, але не з іншими фенотипами АХ [63]. Таким чином, було зроблене припущення, що SNP rs7927894 селективно викликає розвиток АД.

Дві нульові мутації (R501X та 2282del4) у гені філагрину, на думку S. Weidinger та співавт. [64], є найбільш суттєво пов'язаними з ризиком розвитку АД, при цьому численні дослідження вказали на їх роль у розвитку інших АХ, таких як AP/APK, БА, передбачаючи генералізуючу роль цих SNP у АМ. Однак до цього часу триває дискусія про роль SNP філагрину в розвитку трансформації АД у AP/APK та/або БА [65].

Але, незважаючи на велику роль SNP гена філагрину, його частка в спадковості АД не перевищує

10 % [13]. SNP гена *FLG*, що призводять до втрати функції, асоціюються з АД, викликаним сенсibiliзацією до харчових та аероалергенів [70].

Однонуклеотидні поліморфізми та сигнальні шляхи в розвитку бронхіальної астми

Виявлені в сучасних дослідженнях гени-кандидати вказують на роль епідермальних бар'єрних функцій, вроджений адаптивний імунітет, сигнальні механізми сімейства IL-1, шлях обміну вітаміну D₃ та фактора росту нервів у патогенезі АД. Схожі спостереження надходять від GWAS, що вивчають інші АХ. Наприклад, SNP гена *ORMDL3* (сфінголіпідний регулятор біосинтезу 3) мають найсильнішу асоціацію з дитячою БА [41]. Асоціації між SNP генів *IL1RL1* та *IL33* виявилися найбільш пов'язаними з atopічною БА на відміну від неatopічної БА. S. Weidinger та ін. [64] провели дослідження GWAS для визначення генетичної різниці між ендотипами АД: АД + БА та АД без БА. У дослідженні були генотиповані 1563 пацієнти з АД, що почався в дитячому віці, та 4054 пацієнти контрольної групи. Варіанти асоціацій були протестовані у двох когортах (2286 хворих дослідження та 3160 осіб контрольної групи), зареєстрованих у Європі. Результати показали, що *FLG*-локус 5q31 між локусами RAD50 та *IL-13* та 11q13.5-локус були асоційовані з коморбідністю АД та БА. В іншому дослідженні із застосуванням більш строгих критеріїв АМ (початок АД до 3 років та початок БА до 16 років) порівняно з дослідженням I. Marenholz та ін. [32] провели метааналіз для знаходження генетичних маркерів АМ у хворих європейського походження. Це дослідження підтвердило результати роботи I. Weidinger та ін. [64], та до того ж були отримані 2 нові локуси (6p12.3/EFHC1 та 12q21.3/SLC6A15), пов'язані з розвитком АМ. Дуже важливим є те, що обидва дослідження вказують на сильний зв'язок генів ризику розвитку АД із виникненням БА як ступеня АМ, підтримуючи емпіричне спостереження: дитяча екзема (АД) є фактором схильності до розвитку БА (відношення шансів 4,33; 95% довірчий інтервал (ДІ) 3,72–5,01, $p < 0,0001$). Визначення причинного механізму з цією асоціацією може допомогти глибше зрозуміти механізми розвитку БА та персоналізувати діагностику, а отже, і лікування дітей з АХ.

Запальний каскад тол-подібних рецепторів та atopічні хвороби в дітей

Одне з центральних місць у фенотипі та клінічній картині АХ при АМ займають SNP генів рецепторів до інтерлейкінів та інших медіаторів запального процесу в клітині, зокрема сигнального каскаду ядерного фактора каппа-В (nuclear factor kappa B — NF-κB). Це гени-кандидати тол-подібних рецепторів (Toll-like receptors) та ген первинної відповіді міелоїдної диференціації

(myeloid differentiation primary response 88 gene — MyD88) — універсального сигнального адаптера для всіх TLR, окрім TLR3, що, діючи через систему інтерлейкін-1-рецептор-асоційованих кіназ (interleukin 1-receptor-associated kinases — IRAK), активують NF- κ B.

TLR використовують MyD88 та TRIF, що поєднані з IRAK4, IRAK1, IRAK2 (для MyD88) та TANK-зв'язуючою кіназою (TANK-binding kinase — TBK). MyD88 ссавців — це Toll/IL-1-рецептор (TIR)-домен-вміщуючий адаптерний протеїн, що відіграє вирішальну роль у сигналюванні через TLR-шлях. Усі TLR, за винятком TLR3, можуть ініціювати низхідне сигналювання через MyD88. MyD88-медійовні сигнали в епітеліальних клітинах кишечника є вирішальними для підтримання кишкового гомеостазу та контролюють продукцію антимікробного лектину REG3G у тонкому кишечнику. Відсутність MyD88 полегшила перебіг atopічних хвороб (зниження трансепідермальної втрати води, товщини шкіри, прозапальних цитокінів), тоді як дефіцит TRIF погіршив перебіг atopічного захворювання.

У дослідженні E.V. Brandt та ін. [11] було виявлено, що проходження запального сигналу через MyD88 при дисфункції шкірного бар'єра, індукованого алергеном, через TLR4 та адаптерний протеїн з TIR-вміщуючим доменом, що призводить до індукування IFN- β (TRIF), справляє захисний ефект щодо запалення шкіри.

TLR-асоційований каскад є важливим у захисті організму-хазяїна та може бути вирішальним у розвитку atopії та БА, що підтверджується численними дослідженнями, які вказують на асоціації генів TLR-каскаду з фенотипами atopії. Однак тепер не досліджено, чи бере участь взаємодія «ген — ген» у цьому каскаді у розвитку atopії та БА [50]. Тому не дивно, що SNP цих генів впливають на розвиток АХ у дітей [66].

На сьогодні, за даними Національного центру біологічної інформації (National centre of biological information, США), більшість досліджень з функції TLRs сфокусувалися на TLR2, TLR4 та TLR9. Сумарно 17 із 909 SNP виявилися асоційованими з алергічними захворюваннями, із них 2 знаходяться на TLR1, 4 — на TLR2, 2 — на TLR4, 3 — на TLR6, 1 — на TLR7, 2 — на TLR8, 1 — на TLR9 та 2 — на TLR10. Хоча ефекторні молекули TLR3 та TLR5 були асоційовані з АР [31] та БА [30], жоден SNP цих TLR3 та TLR5 не був визначений як такий, що має асоціацію з АХ. У SNP (rs5743595, rs4833095) гена *TLR1* визначена асоціація з atopічною БА. Перший SNP (rs5743595) розташований на інтронному регіоні *TLR1*, другий (rs4833095), місен-мутація — на кодуючому регіоні *TLR1*. Три SNP (rs5743789, rs5743810 та rs2381289) гену *TLR6* було показано як асоційовані з АР та atopічною БА. Два SNP (rs5743789 та rs2381289) розташовані в промоторному регіоні, а інший SNP rs5743810 — на кодуючому регіоні гена *TLR6*. Дослідження 1872 дітей

віком від 9 до 11 років німецької популяції показали переважання мінорної алелі А SNP rs5743789 та Т SNP rs5743810 на 18 та 40 % відповідно [25]. Один SNP rs179008 гена *TLR7* та два SNP (rs5741883 і rs2407992) гена *TLR8* були асоційовані з АР, atopією та АД [38].

М. Niebuhr та ін. [39] у своєму дослідженні показали, що продукція цитокінів моноцитами в пацієнтів з АД та носійством мінорної алелі на rs5743708 була значно вищою, ніж у носіїв дикого типу. Р. Ahmad-Nejad та ін. [6] вивчали 78 пацієнтів з АД легкого та середнього ступеня тяжкості та визначили, що генотипи на rs5743708 були асоційовані зі ступенем тяжкості, що було підтверджено за шкалою SCORAD. Пацієнти з АД та носійством мутантної алелі показали вищий рівень індексу, ніж пацієнти без носійства (медіана 55,8 проти 4,8).

SNP rs5743798 та rs6531666 гена *TLR6* спостерігались у дітей кавказької групи (даська популяція) з АД, у дітей контрольних груп, що свідчить про те, що вони можуть змінювати співвідношення Th₁/Th₂, викликаючи підвищений ризик виникнення АХ [34].

У дітей із генотипами *CD14*–159CC, *CD14*–159TT та *TLR9*/2848GA підвищена експозиція до кліщів домашнього пилу (КДП) була асоційована зі зниженим ризиком виникнення АР. Аналіз того, як експозиція до КДП впливає на частоту АХ у дітей, виявив значні асоціації з SNP генів *CD14* та *TLR4*. У дітей, у яких експресувались генотипи *CD14*–159CC та *CD14*–1359GG, були визначені значні позитивні кореляції між концентрацією КДП та сенсibilізацією, тоді як носійство алелі *TLR4*/896 AG наділяло захисними властивостями [28]. У вітчизняних та закордонних дослідженнях було продемонстровано вірогідний зв'язок між SNP генів *TLR2* та *TLR4* і схильністю організму до підвищеного синтезу IgE та, як наслідок, більшою схильністю до розвитку АХ [4, 17]. Інші дослідження не продемонстрували такого зв'язку [19]. Тому, незважаючи на зростаючу роль вродженого імунітету в патогенезі та експресії *TLR4* на кератиноцитах, інших вроджених та адаптивних імунних клітинах, що наявні в шкірі, повне розуміння ролі *TLR4* у розвитку АД ще має бути досліджено [26].

Підсумовуючи наведені факти, можна зазначити, що сигналювання через каскади *TLR4* та TRIF обмежує бар'єрну дисфункцію шкіри, шкірну алергічну сенсibilізацію та продукцію прозапальних цитокінів [11].

Перспективні підходи до розуміння механізмів алергії та atopічних хвороб у дітей

Важливу роль у розвитку atopії як імунно-клінічного феномена відіграють пренатальні фактори: спосіб життя та дієта вагітної жінки, експозиція до тютюнового диму та антибіотиків, наявність у батьків SNP за генами, що кодують синтез рецепторів та медіаторів алергічного запалення. Вагітність в

імунологічному розумінні — це Th₂-медійований процес, що реалізується через посилення синтезу IL-4, IL-10, IL-13 та TGF-β, що знижує материнську Th₁-відповідь на фетоплацентарні антигени та є фактором забезпечення виживання вагітності [62]. Далі вплив на імунітет новонародженого переймають інтранатальні фактори: вагінальні пологи та вакцинація з перших днів життя, раннє прикладення до грудей, що, сприяючи швидкій колонізації кишечника новонародженої дитини, призводять до більш швидкого вирівнювання Th₂/Th₁-балансу. До того ж із позицій епігенетики деякі фактори оточуючого середовища, зокрема раціон дитини на першому, другому та третьому роках життя, материнська алергія, впливають на експресію генів алергічного запалення та їх антагоністів, не змінюючи послідовність ДНК, тобто не викликаючи SNP.

За наявності SNP ступінь їх фенотипічної клінічної маніфестації залежить від способу життя дитини — якісного і кількісного складу раціону харчування, що впливає на шлунково-кишковий тракт та через нього активує ланцюг реакції алергічного запалення. Це так званий інтерактивний ефект оточуючого середовища [69], що також є дійсним фактором ризику або профілактики виникнення харчової алергії.

Висновки

Існуючих уявлень про патогенез алергічного запалення в шкірі чи на слизових оболонках недостатньо для розуміння механізмів розвитку atopічного маршу. Для розуміння механізмів АМ у дитячого населення України потрібні дослідження перспективних генів та маркерів-кандидатів, що нещодавно відкриті в міжнародних GWAS та інших дослідженнях, у пацієнтів української педіатричної популяції. Це дозволить розвивати напрям персоналізації діагностики, лікування та профілактики АХ та АМ у дітей.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Abaturov AYe. Drug management of bronchial asthma. Present and Future (Part I). *Zdorov'ye Rebenka*. 2008;5(14):145-50. (In Russian).
2. Abaturov AYe. Drug management of bronchial asthma. Present and Future (Part II). *Zdorov'ye Rebenka*. 2008;6(15):80-6. (In Russian).
3. Volosovets OP, Dosenko VYe, Kryvopustov SP, Pavlyk OV, Yemets OV, Stroi DO. Functional Significance of Single-Nucleotide Polymorphism (rs11204981) in Filaggrin (flg) Gene for the Treatment of Bronchial Asthma in Children with Atopic Dermatitis. *Zdorov'ye Rebenka*. 2015;1(60). (In Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0551.1.60.2015.74929.
4. Kutsenko NL, Izmailova OV, Vesnina LE, Kaidashev IP. The range of allergen-specific ige among poltava population and their synthesis dependence on the presence of Toll-like receptors polymorphisms. *Odes'kij medichnij zhurnal*. 2014;3:9-14.
5. Akan A, Azkur D, Ginis T, et al. Vitamin D level in children is correlated with severity of atopic dermatitis but only in patients with allergic sensitizations. *Pediatric Dermatology*. 2013;30(3):359-63, 2013. doi: 10.1111/pde.12058.
6. Ahmad-Nejad P, Mrabet-Dahbi S, Breuer K, Klotz M, Werfel T, Herz U, Heeg K, Neumaier M, Renz H. The toll-like receptor 2 R753Q polymorphism defines a subgroup of patients with atopic dermatitis having severe phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Mar;113(3):565-7. PMID: 15007364.
7. Akhbar L, Sandford AJ. Genome-wide association studies for discovery of genes involved in asthma. *Respirology*. 2011;16(3): 396-406. doi: 10.1111/j.1440-1843.2011.01939.x.
8. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, V. Heath L, Savelkoul HFJ, O'Garra A. 1α,25-Dihydroxyvitamin D3 has a direct effect on naive CD4+ T cells to enhance the development of Th2 cells. *Journal of Immunology*. 2001;167(9):4974-80. doi: 10.4049/jimmunol.167.9.4974.
9. Bin L, Leung DYM. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology*. 2016;12:52. doi: 10.1186/s13223-016-0158-5.
10. Binia A, Van Stiphout N, Liang LS, et al. A Polymorphism Affecting MYB Binding within the Promoter of the PDCD4 Gene is Associated with Severe Asthma in Children. *Hum Mutat*. 2013 Aug;34(8):1131-9. doi: 10.1002/humu.22340.
11. Brandt EB, Gibson AM, Bass S, Rydyznski C, Khurana Hershey GK. Exacerbation of allergen-induced eczema in TLR4 and TRIF deficient mice. *Journal of immunology*. 2013;191(7):3519-25. doi: 10.4049/jimmunol.1300789.
12. Brown P, Bindukumar Nair, Supriya D. Mahajan et al. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in key cytokines may modulate food allergy phenotypes. *Eur Food Res Technol*. 2012 Nov; 235(5): 971-80. doi: 10.1007/s00217-012-1827-3.
13. Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ, Campbell LE, Zhao Y, Liao H, et al. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):661-7. PMID: 21377035. PMCID: PMC3081065. doi: 10.1016/j.jaci.2011.01.031.
14. Brown SJ, McLean WH. One remarkable molecule: filaggrin. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3 Pt 2):751-62. doi: 10.1038/jid.2011.393.
15. Bussmann C, Weidinger S, Novak N. Genetics of atopic dermatitis. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2011 Sep;9(9):670-6. doi: 10.1111/j.1610-0387.2011.07656.x.
16. de Lange P, Koper JW, Brinkmann AO, de Jong FH, Lamberts SW. Natural variants of the beta isoform of the human glucocorticoid receptor do not alter sensitivity to glucocorticoids. *Mol Cell Endocrinol*. 1999 Jul 20;153(1-2):163. PMID:10459864.
17. Esparza-Gordillo J, Weidinger S, Folster-Holst R, et al. A common variant on chromosome 11q13 is associated with atopic dermatitis. *Nat Genet* 2009;41:596-601. doi: 10.1038/ng.347.
18. Flohr C, Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy* 2014;69:3-16. doi: 10.1111/all.12270.
19. Galli E, Ciucci A, Cersosimo S, et al. Eczema and food allergy in an Italian pediatric cohort: no association with TLR-2 and TLR-4 polymorphisms. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010 Apr-Jun;23(2):671-5.
20. Gazibara T, Elbert NJ, den Dekker HT, et al. Associations of maternal and fetal 25-hydroxyvitamin D levels with childhood eczema: The Generation R Study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(3):283-9. doi: 10.1111/pai.12530.
21. Greisenegger EK, Zimprich F, Zimprich A, Gleiss A, Kopp T. Association of the chromosome 11q13.5 variant with atopic dermatitis in Austrian patients. *Eur J Dermatol*. 2013 Apr 1;23(2):142-5. doi: 10.1684/ejd.2013.1955.
22. Heimall J, Spergel JM. Filaggrin mutations and atopy: consequences for future therapeutics. *Expert Rev Clin Immunol*. 2012;8(2):189-97. doi: 10.1586/eci.11.100.
23. Ho JE, Chen WY, Chen MH, et al. Common genetic variation at the IL1RL1 locus regulates IL-33/ST2 signaling. *J Clin Invest*. 2013 Oct;123(10):4208-18. doi: 10.1172/JCI67119.

24. Kim YH, Kim KW, Kim MJ, et al. Vitamin D levels in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27(6):580-90. doi: 10.1111/pai.12599.
25. Kormann MS, Ferstl R, Depner M, Klopp N, Spiller S, Illig T, Vogelberg C, et al. Rare TLR2 mutations reduce TLR2 receptor function and can increase atopy risk. *Allergy*. 2009 Apr; 64(4):636-42. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01891.x.
26. Kuo IH, Carpenter-Mendini A, Yoshida T, McGirt LY, Ivanov AI, Barnes KC et al. Activation of epidermal toll-like receptor 2 enhances tight junction function: implications for atopic dermatitis and skin barrier repair. *J Invest Dermatol*. 2013;133(4):988-98. doi: 10.1038/jid.2012.437.
27. Kuo IH, Yoshida T, De Benedetto A, Beck LA. The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Feb;131(2):266-78. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.1563.
28. Kurowski M, Majkowska-Wojciechowska B, Wardzyńska A, Kowalski ML. Associations of allergic sensitization and clinical phenotypes with innate immune response genes polymorphisms are modified by house dust mite allergen exposure. *Arch Med Sci*. 2011 Dec;7(6):1029-36. PMID: 22328887. PMCID: PMC3264996. doi: 10.5114/aoms.2011.26616.
29. Lee SA, Hong S, Kim HJ, Lee SH, Yum HY. Correlation between serum vitamin D level and the severity of atopic dermatitis associated with food sensitization. *Allergy, Asthma & Immunology Research*. 2013;5(4):207-10. PMID: 23814673. PMCID: PMC3695234. doi: 10.4168/aaair.2013.5.4.207.
30. Lun SW, Wong CK, Ko FW, Hui DS, Lam CW. Expression and functional analysis of toll-like receptors of peripheral blood cells in asthmatic patients: implication for immunopathological mechanism in asthma. *J Clin Immunol*. 2009 May;29(3):330-42. doi: 10.1007/s10875-008-9269-1. PMID: 19067129. doi: 10.1007/s10875-008-9269-1.
31. Månsson A, Fransson M, Adner M, Benson M, Uddman R, Björnsson S, Cardell LO. TLR3 in human eosinophils: functional effects and decreased expression during allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;151(2):118-28. doi: 10.1159/000236001.
32. Marenholz I, Esparza-Gordillo J, Rschendorf F, Bauerfeind A, Strachan DP, Spycher BD, Baurecht H, et al. Meta-analysis identifies seven susceptibility loci involved in the atopic march. *Nat Commun*. 2015 Nov 6;6:8804. doi: 10.1038/ncomms9804.
33. Martino D, Joo JE, Sexton-Oates A, Dang T, Allen K, et al. Epigenome-wide association study reveals longitudinally stable DNA methylation differences in CD4+ T cells from children with IgE-mediated food allergy. *Epigenetics*. 2014 Jul;9(7):998-1006. doi: 10.4161/epi.28945.
34. Miedema KG, Tissing WJ, Te Poele EM, Kamps WA, Alizadeh BZ, Kerkhof M, de Jongste JC, et al. Polymorphisms in the TLR6 gene associated with the inverse association between childhood acute lymphoblastic leukemia and atopic disease. *Leukemia*. 2012 Jun;26(6):1203-10. doi: 10.1038/leu.2011.341.
35. Mohiuddin MS, Curran-Everett D, Leung DYM. Vitamin D and food allergy in patients with severe atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;132(4):1011. doi: 10.1016/j.jaci.2013.06.039.
36. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F et al. GABRIEL Consortium. A large-scale, consortium-based genome-wide association study of asthma. *N Engl J Med*. 2010 Sep 23;363(13):1211-21. doi: 10.1056/NEJMoa0906312.
37. Moffatt MF, Kabesch M, Liang L, et al. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature*. 2007 Jul 26;448(7152):470-3. doi:10.1038/nature06014.
38. Møller-Larsen S, Nyegaard M, Haagerup A, Vestbo J, Kruse TA, Børglum AD. Association analysis identifies TLR7 and TLR8 as novel risk genes in asthma and related disorders. *Thorax*. 2008 Dec;63(12):1064-9. doi: 10.1136/thx.2007.094128.
39. Niebuhr M, Langnickel J, Draing C, Renz H, Kapp A, Werfel T. Dysregulation of toll-like receptor-2 (TLR-2)-induced effects in monocytes from patients with atopic dermatitis: impact of the TLR-2 R753Q polymorphism. *Allergy*. 2008 Jun;63(6):728-34. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01721.x.
40. Ober C, Yao T-C. The Genetics of Asthma and Allergic Disease: A 21st Century Perspective. *Immunological reviews*. 2011;242(1):10-30. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01029.x.
41. Ono JG, Worgall TS, Worgall S. 17q21 locus and ORMDL3: an increased risk for childhood asthma. *Pediatr Res*. 2014 Jan;75(1-2):165-70. doi: 10.1038/pr.2013.186.
42. O'Regan GM1, Campbell LE, Cordell HJ, Irvine AD, McLean WH, Brown SJ. Chromosome 11q13.5 variant associated with childhood eczema: an effect supplementary to filaggrin mutations. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jan;125(1):170-4.e1-2. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.046.
43. Ortiz RA, Barnes KC. Genetics of Allergic Diseases. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2015;35(1):19-44. doi: 10.1016/j.iac.2014.09.014.
44. Panek M, Pietras T, Antczak A, Górski P, Kuna P, Szymraj J. The role of functional single nucleotide polymorphisms of the human glucocorticoid receptor gene NR3C1 in Polish patients with bronchial asthma. *Molecular Biology Reports*. 2012;39(4):4749-57. doi: 10.1007/s11033-011-1267-3.
45. Panek M, Pietras T, Kupryś-Lipińska I, Górski P, Kuna P, Szymraj J. The analysis of the factors influencing the development of glucocorticoid resistance in the etiopathogenesis of severe bronchial asthma. *Postepy Biochem*. 2010;56(4):373-82. (In Polish). PMID: 21473041.
46. Paternoster L, Standl M, Chen CM, Ramasamy A, Bønnelykke K, Duijts L, Ferreira MA, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2011 Dec 25;44(2):187-92. doi: 10.1038/ng.1017.
47. Portelli MA, Hodge E, Sayers I. Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome-wide association. *Clinical and Experimental Allergy*. 2015;45(1):21-31. doi: 10.1111/cea.12327.
48. Raap U, Weißmantel S, Gehring M, Eisenberg AM, Kapp A, Fölster-Holst R. IL-31 significantly correlates with disease activity and Th2 cytokine levels in children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23:285. doi:10.1111/j.1399-3038.2011.01241.x.
49. Reijmerink NE. A search for missing pieces of the puzzle; the development of asthma and atopy Innate immunity genes and environment. Groningen, 2009. Available from: <https://www.narcis.nl/research/RecordID/OND1317947/Language/en>
50. Reijmerink NE, Renske WB, Bottema MK, et al. TLR related pathway analysis: novel gene-gene interactions in the development of asthma and atopy. *Allergy*. 2010 Feb;65(2):199-207. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02111.x.
51. Savenije OE, Mahachie John JM, Granell R, et al. Association of IL33-IL-1 receptor-like 1 (IL1RL1) pathway polymorphisms with wheezing phenotypes and asthma in childhood. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014 Jul;134(1):170-7. PMID: 24568840. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1080.
52. Shi H, Cheng D, Yi L, Huo X, Zhang K, Zhen G. Association between ORMDL3 polymorphism and susceptibility to asthma: a meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;8(3):3173-83. PMCID: PMC4443040.
53. Schröder PC, Casaca VI, Illi S, et al. PASTURE Study group. IL-33 polymorphisms are associated with increased risk of hay fever and reduced regulatory T cells in a birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016 Nov;27(7):687-95. PMID: 27171815. doi: 10.1111/pai.12597.
54. Machura E, Rusek-Zychma M, Jachimowicz M, Wrzask M, Mazur B, Kasperska-Zajac A. Serum TARC and CTACK concentrations in children with atopic dermatitis, allergic asthma, and urticaria. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2012;23(3):278-84. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01225.x.
55. Tamari M, Hirota T. Genome-wide association studies of atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2014;41:213-20. doi: 10.1111/1346-8138.12321.
56. Tantisira KG, Lasky-Su J, Harada M, et al. Genomewide association between GLCCI1 and response to glucocorticoid therapy in asthma. *N Engl J Med*. 2011 Sep 29;365(13):1173-83. doi: 10.1056/NEJMoa0911353.

57. Tulah AS, Holloway JW, Sayers I. Defining the contribution of SNPs identified in asthma GWAS to clinical variables in asthmatic children. *BMC Medical Genetics*. 2013;14:100. doi: 10.1186/1471-2350-14-100.
58. Turnbull JL, Adams HN, Gorard DA. Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(1):3-25. doi: 10.1111/apt.12984.
59. Vestita M, Filoni A, Congedo M, Foti C, Bonamonte D. Vitamin D and atopic dermatitis in childhood. *J Immunol Res*. 2015;2015:257879. doi: 10.1155/2015/257879.
60. Wang JJ, Lin TJ, Kuo CF, Lin SL, Lee YL, Chen PC. Filaggrin polymorphism P478S, IgE level, and atopic phenotypes. *British Journal of Dermatology*. 2011;164(4):791-6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10212.x.
61. Wang SS, Hon KL, Kong AP-S, Pong HN-H, Wong GW-K, Leung TF. Vitamin D deficiency is associated with diagnosis and severity of childhood atopic dermatitis. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2014 Feb;25(1):30-5. doi: 10.1111/pai.12167.
62. Warner J. The Early Life Origins of Asthma and Related Allergic Disorders. *Archives of Disease in Childhood*. 2004;89(2):97-102. doi: 10.1136/adc.2002.013029.
63. Weidinger S, O'Sullivan M, Illig T, Baurecht H, Depner M, Rodriguez E, Ruether A, Klopp N, Vogelberg C, Weiland SK, McLean WH, von Mutius E, Irvine AD, Kabesch M. Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 May;121(5):1203-9. doi: 10.1016/j.jaci.2008.02.014.
64. Weidinger S, Willis-Owen SA, Kamatani Y, Baurecht H, Morar N, Liang L, Edser P, Street T, et al. A genome-wide association study of atopic dermatitis identifies loci with overlapping effects on asthma and psoriasis. *Hum Mol Genet*. 2013 Dec 1;22(23):4841-56. doi: 10.1093/hmg/ddt317.
65. Weiss ST, Raby BA, Rogers A. Asthma genetics and genomics 2009. *Curr Opin Genet Dev*. 2009 Jun;19(3):279-82. doi: 10.1016/j.gde.2009.05.001.
66. Yang IA, Holgate ST, Holloway JW. Toll-like receptor polymorphisms and allergic disease: interpreting the evidence from genetic studies. *Clin Exp Allergy*. 2004 Feb;34(2):163-6. PMID: 14987291. doi: 10.1111/j.1365-2222.2004.01893.x.
67. Yasukochi Y, Nakahara T, Abe T, Kido-Nakahara M, Kohda F, Takeuchi S, Hagihara A, Furue M. Reduction of serum TARC levels in atopic dermatitis by topical anti-inflammatory treatments. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2014 Sep;32(3):240-5. doi: 10.12932/AP0419.32.3.2014.
68. Zhang Y, Moffatt MF, Cookson WO. Genetic and genomic approaches to asthma: new insights for the origins. *Curr Opin Pulm Med*. 2012 Jan;18(1):6-13. doi: 10.1097/MCP.0b013e32834dc532.
69. Zhang G, Khoo SK, Mäkelä MJ, et al. Maternal Genetic Variants of IL4/IL13 Pathway Genes on IgE with "Western or Eastern Environments/Lifestyles". *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014 Jul;6(4):350-6. doi: 10.4168/aaair.2014.6.4.350.
70. Ziyab AH, Karmaus W, Yousefi M, Ewart S, Schaubberger E, Holloway JW, et al. Interplay of filaggrin loss-of-function variants, allergic sensitization, and eczema in a longitudinal study covering infancy to 18 years of age. *PLoS One*. 2012;7(3):e32721. doi: 10.1371/journal.pone.0032721.

Отримано 06.06.2017

Дитятковський В.А.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

Атопический марш в педиатрии: генотип-ассоциированные механизмы

Часть 1. Генотип-ассоциированные механизмы болезней атопического марша у детей

Резюме. В обзоре приведены данные исследований за последние 10 лет в популяциях разных стран относительно ассоциаций атопических болезней, составляющих атопический марш у детей (атопического дерматита, аллергического ринита, аллергического риноконъюнктивита, бронхиальной астмы), и патологических мутаций генов (однонуклеотидных полиморфизмов, single nucleotide polymorphisms — SNP), кодирующих синтез молекул, которые принимают участие в аллергическом воспалении на коже и слизистых оболочках. В качестве поисковой системы использован PubMed. Приведен анализ исследований из-

ученных SNP — филагрина, толл-подобных рецепторов, освещен перспективный каскад воспаления при бронхиальной астме — интерлейкин-1-подобный рецептор 1 и интерлейкин-33. Предложено проведение исследований приведенных SNP на украинской педиатрической популяции для разработки персонализированного генотип-ассоциированного подхода к диагностике и лечению атопических болезней у детского населения Украины.

Ключевые слова: атопический марш; атопический дерматит; аллергический риноконъюнктивит; бронхиальная астма; однонуклеотидные полиморфизмы; обзор

V.O. Dytiatkovsky

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Atopic march in pediatrics: genotype-associated mechanisms

Part 1. Genotype-associated mechanisms of the atopic march in children

Abstract. The review deals with the data of studies over last 10 years of populations of different countries on association of atopic diseases being the components of the atopic march in children (atopic eczema, allergic rhinitis, allergic rhinoconjunctivitis, bronchial asthma) with pathologic mutations of genes (single nucleotide polymorphisms — SNP), which encode the molecules participating in allergic inflammation in the skin and mucosa. PubMed had been used as the search tool. There is a review of studies provided on investigated SNPs — filaggrin, receptors, toll-

like receptors; the article describes a perspective bronchial asthma inflammation cascade — interleukin-1 receptor-like-1 and interleukin-33. There has been proposed conducting the studies of SNP on Ukrainian pediatric population for working out the personalized genotype-associated approach for diagnosing and management of atopic diseases in Ukrainian children population. **Keywords:** atopic march; atopic dermatitis; allergic rhinoconjunctivitis; bronchial asthma; single nucleotide polymorphism; review