

УДК 616.248-053.2:575.191:616.037

О. О. Речкіна¹, Н. Г. Горovenко², В. О. Стриж¹, В. П. Костроміна¹,
Л. Б. Ярошук¹, А. С. Дорошенкова¹, З. І. Россоха³, С. П. Кир'яченко³

¹ ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ,

² Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, м. Київ,

³ ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України», м. Київ

Визначення ген-факторної взаємодії як прогностичного критерію ризику різного ступеня тяжкості перебігу бронхіальної астми у дітей

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, фактори ризику, гени.

У патогенезі розвитку та перебігу бронхіальної астми (БА) у дітей розглядають результат впливу генетичного поліморфізму та факторів зовнішнього середовища, від взаємодії яких залежать фенотипові прояви цього захворювання. Тяжка БА у дітей є однією з найбільш актуальних проблем педіатрії [1, 4], незважаючи на те що її поширеність становить лише 0,4–0,8 % у дитячій популяції (або 7–12,0 % серед усіх випадків БА у дітей).

Останні десятиріччя дослідники традиційно розглядають генетичну компоненту БА в контексті полігенної системи, для якої характерним є адитивна дія окремих генів, кожен з яких самостійно не здатний або вкрай рідко здатний спричинити хворобу. Схильність до БА визначається генотипом пацієнта, а реалізується під дією факторів зовнішнього середовища різними фенотиповими проявами. Тому більшість сучасних досліджень спрямовано на вивчення ролі цих чинників у патогенезі астми [6, 8, 11]. Проте залишається невирішеним питання щодо внеску генетичних та факторів зовнішнього середовища у досягнення контролю над перебігом БА.

У результатах досліджень генетичних чинників впродовж останніх років спостерігалися деякі протиріччя, пов'язані з розбіжностями, обумовленими популяційними відмінностями, величиною досліджених вибірок та особливостями застосованих методів статистичного аналізу, які здебільшого були однофакторними та не враховували ген-генної та ген-факторної взаємодії. Проте показано, що суттєву роль у захисті легень від

токсичних продуктів відіграють ферменти системи біотрансформації ксенобіотиків [10]. Група генів, що кодує синтез ферментів II фази детоксикації, представлена суперсімейством глутатіон-S-трансфераз (GSTT1, GSTM1, GSTP1) та N-ацетилтрансферазою-2 (NAT2). Продукти експресії генів ACE, AT2R1 синергічно взаємодіють у підтримці судинного та клітинного гомеостазу, функціонального стану ендотелію. Тому вивчення ген-зовнішньосередовищних взаємодій нині, в умовах екологічної катастрофи, залишається актуальним та своєчасним [3].

Мета дослідження – визначення прогностичних критеріїв перебігу БА у дітей на основі аналізу ген-факторної взаємодії.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводились за кошти держбюджету на базі відділення дитячої пульмонології та алергології. У дослідження залучено 163 дитини з БА віком від 3 до 17 років. У 38 з них діагностували тяжкий ступінь БА (група I), у 69 – середньотяжкий (група II), а у 56 – легкий (група III). Серед груп статистично значимої різниці за статевим співвідношенням та віком не було ($p > 0,05$).

Всі пацієнти обстежувалися після отримання інформаційної згоди від дитини та її батьків у відповідності до вимог GCP ІНС. Діагноз БА, а також ступінь її тяжкості та контрольованість у дітей встановлювалися на підставі Наказу МОЗ України від 08 жовтня 2013 р. №

868 [7]. Для досягнення поставленої мети дослідження застосовували загальноклінічні, антропометричні, інструментальні та молекулярно-генетичні методи.

Всебічну оцінку стану здоров'я дітей, особливостей перебігу БА проводили шляхом анкетування батьків, обчислення інтегральних клініко-антропометричних індексів. Результати підтверджували відповідною медичною документацією (історії розвитку дитини, виписки, епікризи).

Серед інтегральних індексів визначали індекс Кетле (співвідношення P/L^2 , де L – зріст (м) у квадраті, P – маса тіла в кг) – узагальнений показник гармонійної будови тіла дитини та непрямий показник харчування; індекс Пушкарьова ($IP = (L-P) \times L / (Kg \times 2T)$, де L – зріст у см, P – маса тіла у кг, Kg – коефіцієнт гетерохронності розвитку, T – обвід грудної клітки в см) – соматотип [5, 9]; індекс Кердо ($(1-ДАТ/П) \times 100$, де $ДАТ$ – діастолічний артеріальний тиск у мм рт. ст., $П$ – пульс за хвилину) – вегетативний тонус; індекс функціональних змін ($IFЗ = 0,011 \times П + 0,014 \times САТ + 0,008 \times ДАТ + 0,014 \times В + 0,009 \times Р - 0,009 \times L - 0,27$, де $П$ – пульс за хвилину, $САТ$ і $ДАТ$ – систолічний і діастолічний артеріальний тиск в мм рт. ст., $В$ – вік у роках, $Р$ – маса тіла в кг, L – зріст у см) – рівень адаптаційного потенціалу [2].

Для проведення молекулярно-генетичного дослідження виділяли геному ДНК зі зразків периферійної крові з використанням набору «ДНК-сорб-В». Визначення делеційного поліморфізму генів $GSTM1$, $GSTT1$ проводили методом мультиплексної полімеразної реакції, поліморфних варіантів генів $GSTP1$ (A313G), $AT2R1$ (A1166G), $NAT2$ (C481T), $NAT2$ (G857A) – методом полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів, а визначення делеційного поліморфізму гену ACE (ID) – методом алей-специфічної полімеразної реакції. Для аналізу відмінностей між групами та оцінки взаємодій застосовували метод бінарної логістичної регресії (програма SPSS_17.0) та множинної просторової редукції (MDR_2.0).

Результати та їх обговорення

Аналіз впливу генетичних маркерів на тяжкість перебігу БА дав змогу встановити вагомий внесок поліморфізму генів ACE та $AT2R1$. За наявності генотипів DD за геном ACE ($\chi^2 = 18,67$; $p = 0,001$; $OR = 14,3$; 95 % CI (3,79–53,93) та CC за геном $AT2R1$ ($\chi^2 = 8,17$; $p = 0,004$; $OR = 7,2$; 95 % CI (1,85–27,99) ризик розвитку БА тяжкого ступеня зростав відповідно у 14,3 та 7,2 раза порівняно з легким перебігом. Для дітей групи III встановлено протективний ефект щодо розвитку БА тяжкого ступеня генотипу II за геном ACE ($\chi^2 = 4,21$; $p = 0,040$; $OR = 0,31$; 95 % CI (0,11–0,87) та AA за геном $AT2R1$ ($\chi^2 = 5,73$; $p = 0,017$; $OR = 0,32$; 95 % CI (0,14–0,77).

У II групі переважав генотип DD за геном ACE ($\chi^2 = 14,12$; $p = 0,001$; $OR = 9,42$; 95 % CI (2,66–33,36) та генотип AC за геном $AT2R1$ ($\chi^2 = 3,91$; $p = 0,048$; $OR = 2,21$; 95 % CI (1,07–4,55) порівняно з частотою поширення цих генотипів у дітей групи III. Тяжкість перебігу БА була опосередкована поліморфними варіантами гену $AT2R1$, а поширення генотипу $1166CC$ характеризувалось зростанням його частоти в групі I на відміну від групи II та III.

Отримані дані достовірно різнилися між собою, частота поширення в групі I порівняно з групою II ($\chi^2 = 7,52$; $p = 0,011$; $OR = 4,28$; 95 % CI (1,44–12,75) та в групі I порівняно з групою III ($\chi^2 = 9,94$; $p = 0,002$; $OR = 7,2$; 95 % CI (1,85–27,99). Відповідно, при середньотяжкому та легкому перебігу БА ризик погіршення стану та перебігу захворювання у тяжкій формі виникає за наявності генотипу $1166CC$ за геном $AT2R1$. Частота генотипу $1166AC$ переважала в групі II порівняно з групою III ($\chi^2 = 4,66$; $p = 0,047$; $OR = 2,21$; 95 % CI (1,07–4,55).

Отже, гетерозиготний варіант гену $AT2R1$ у хворих на БА обумовлював середньотяжкий перебіг, а за наявності гомозиготного варіанту $1166CC$ у хворих спостерігався тяжкий перебіг.

У групі II переважав генотип DD за геном ACE ($\chi^2 = 14,12$; $p = 0,001$; $OR = 9,42$; 95 % CI (2,66–33,36) та генотип AC за геном $AT2R1$ ($\chi^2 = 3,91$; $p = 0,048$; $OR = 2,21$; 95 % CI (1,07–4,55) порівняно з групою III. У частотах поширення поліморфних варіантів генів $eNOS$ (T-786C,4b/4a) та $NAT2$ (C41T) відмінностей виявлено не було. Гетерозиготний варіант гену $NAT2$ (G857A) зустрічався з невисокою частотою, але для нього було виявлено істотне зростання в групі I порівняно з групою II ($\chi^2 = 6,35$; $p = 0,020$; $OR = 10,3$; 95 % CI (1,16–91,78).

Із представлених результатів стає очевидним, що генотип $857GA$ асоційований з тяжким перебігом БА та зростанням цього ризику більше ніж у 10 разів, що, враховуючи його невелику поширеність у групах дослідження, вказує на те, що понад 13 % дітей матимуть несприятливий тяжкий перебіг БА переважно за рахунок цього генотипу.

Після попереднього аналізу було проведено дослідження ген-генної взаємодії залежно від тяжкості перебігу захворювання у дітей. Для гену $GSTP1$ виявлено адитивну взаємодію з генами ACE та $AT2R1$. Гени ACE та $AT2R1$ мали незалежний вплив на зростання ризику середньотяжкої форми БА у дітей. Адитивну взаємодію також було визначено для генів NAT (C41T) та $eNOS$ (4b/4a). За результатами, отриманими в програмі мультифакторної просторової редукції, найкращими були показники ентропії для генів ACE та $AT2R1$ – 10,35 та 3,72 % відповідно. Показник ентропії гену $GSTP1$ був невисоким, але за його взаємодії з геном ACE їх загальний показник ентропії зростав на 4,19 %.

Для оцінки достовірності можливих статистичних моделей у прогнозуванні перебігу БА в обстежених дітей (табл. 1) було проведено пермутаційний тест, за допомогою якого з'ясували статистичну значущість усіх можливих моделей ген-генної взаємодії. Значущою моделлю у прогнозуванні середньотяжкого перебігу БА у дітей була двокомпонентна, яка містила гени $GSTP1$ та ACE . Вказана модель мала високі показники, а саме 100 % відтворюваність та 72,67 % точність прогнозування (див. табл. 1).

Після виявлення статистично значущої моделі проаналізували комбінації генотипів за генами $GSTP1$ та ACE , залученими програмою при проведенні розрахунків (див. табл. 1). У хворих групи III, порівняно з хворими групи II, спостерігалось достовірне зростання частоти поширення

Аналіз ген-генної взаємодії у прогнозуванні середньотяжкого перебігу БА у дітей

Таблиця 1

Число генів у моделі	Комбінації генів у прогностичній моделі	Відтворюваність моделі	Точність моделі
1	ACE	0,6471	10/10
2*	GSTP1_A313G ACE	0,7267	10/10
3	GSTP1_A313G ACE AT2R1_A1166C	0,5862	5/10
4	GSTP1_A313G ACE eNOS_T786C NAT_C41T	0,5611	4/10
5	GSTP1_A313G ACE eNOS_4b4a AT2R1_A1166C NAT_C41T	0,6302	7/10
6	GSTP1_A313G ACE eNOS_T786C eNOS_4b4a AT2R1_A1166C NAT_C41T	0,6401	10/10
7	GSTP1_A313G ACE eNOS_T786C eNOS_4b4a AT2R1_A1166C NAT_C41T NAT_G857A	0,6312	10/10

Примітка: * визначена найкраща модель ($p < 0,05$) серед n-генних моделей.

комбінації генотипів 313AA+II за цими генами. Частота виявлення вказаної комбінації у групах порівняння становила 26,8 та 8,7 % відповідно. Отже, для цієї комбінації генотипів встановлено протективний ефект, а зниження ризику середньотяжкого перебігу підтверджено при розрахунку показника співвідношення шансів ($\chi^2 = 6,00$; $p = 0,001$; OR = 0,26; 95 % CI (3,79–53,93). Частота поширення комбінації генотипів 313AG+DD у групі III становила 3,6 % та була значуще меншою порівняно з частотою цієї комбінації у пацієнтів групи II.

Для комбінації генотипів 313AG+DD за генами GSTP1 та ACE визначено асоціацію зі зростанням ризику середньотяжкого перебігу БА у 5 разів ($\chi^2 = 4,25$; $p = 0,037$; OR = 5,26; 95 % CI (1,05–23,81). Комбінація генотипів 313AG+ID, навпаки, мала протективний ефект щодо обтяження перебігу захворювання.

У таблиці 2 наведено комбінації генотипів за дослідженими генами, що модифікують перебіг захворювання: знижують ризик обтяженості або його підвищують, сприяючи розвитку середньотяжких форм. Важливий вплив на обтяженість перебігу БА мали також комбінації поліморфних варіантів генів ACE та AT2R1.

Важливий достовірний вплив на обтяженість перебігу БА та розвиток середньотяжких форм захворювання у дітей мала комбінація генотипів 1166AC+DD за генами AT2R1 та ACE, за наявності якої ризик зростав майже у 18 разів.

Після проведеного аналізу ген-генної взаємодії проаналізували клініко-лабораторні чинники в поєднанні з генетичними. Встановлено, що в дітей з тяжким перебігом захворювання переважали поєднання неконтрольованого перебігу захворювання та генотип DD за геном ACE, їх прогностична цінність становила 76,3 % (табл. 3).

Такі самі прогностичні особливості серед обстежених дітей було виявлено для гена AT2R1 (1166CC) в поєднанні з контрольованістю БА (табл. 4).

Встановлено, що гетерозиготний варіант гена AT2R1 у хворих на БА обумовлював середньотяжкий перебіг, а гомозиготний 1166CC – тяжкий. Генотип

AT2R1 1166CC у поєднанні з неконтрольованістю захворювання сприяв більш тяжкому перебігу, але цінність даної прогностичної моделі була меншою та становила 65,5 %.

Подібна ген-факторна взаємодія визначена для генотипу DD за геном ACE та індексу Кетле; як референсну групу використовували комбінацію факторів ACE (II) / індекс Кетле (табл. 5).

Для представлених індексів прораховано поріг відсікання, тобто точне число показника, за наявності якого спостерігатиметься тяжкий перебіг БА, якщо у хворого визначено генотип DD за геном ACE. З'ясовано, що за наявності генотипу DD та показника індексу Кетле понад 16,84 зростав ризик тяжкого перебігу БА. Прогностична цінність даної моделі становила 65,5 %.

Прогностична цінність наступної ген-факторної моделі, до складу якої було залучено програмою поліморфізм гена ACE та ІФЗ, була не набагато вищою – 66,5 %, достовірний вплив на тяжкий перебіг БА мали генотип DD за умови, що ІФЗ перевищував 1,82 (табл. 6).

Ризик розвитку тяжких форм БА зростав також при поєднаному впливі комбінації генотипу DD та ІП, якщо останній перевищував 99,71, що було встановлено при визначенні порогу відсікання для цього показника. При аналізі ІП у дітей з різними генотипами було визначено відмінності між пацієнтами з генотипами II та DD: ($99,89 \pm 2,33$) бала проти ($105,94 \pm 1,86$) бала відповідно (табл. 7).

Тобто, для достовірних показників визначено адитивний ефект – посилення ризику більш тяжкого перебігу БА, але прогностична цінність даної математичної моделі була не кращою (63,5 %) порівняно з тою моделлю, де генотип DD аналізували у поєднанні з рівнем контрольованості БА (76,3 %).

Іншим важливим поєднанням чинників, визначеним при аналізі ген-факторної взаємодії у прогнозуванні тяжкого перебігу БА у дітей, були делеція в гені GSTM1 та куріння в родині дітей. При проведенні цих розрахунків враховували всі випадки куріння серед родичів, що проживають з дитиною (табл. 8).

Аналіз поширення комбінацій генотипів за дослідженими генами у групах II та III

Таблиця 2

Комбінації генотипів	Група II (n = 69)		Група III (n = 56)		Результати статистичного аналізу			
	n	%	n	%	χ^2	p	OR	95 % CI
GSTP1 + ACE								
AA + II*	6	8,70	15	26,8	6,00	0,014	0,26	0,09–0,73
AA + ID	16	23,19	7	12,5	1,69	0,193	2,11	0,80–5,57
AA + DD*	13	18,84	1	1,8	7,41	0,006	12,77	1,61–100,95
AG + II	8	11,59	5	8,9	0,04	0,849	1,34	0,41–4,34
AG + ID*	10	14,49	21	37,5	7,58	0,006	0,28	0,12–0,67
AG + DD*	10	14,49	2	3,6	4,25	0,038	5,00	1,05–23,81
GG + II	3	4,35	1	1,8	0,12	0,732	2,62	0,6–25,91
GG + ID	2	2,90	4	7,1	0,44	0,506	0,39	0,07–2,24
GG + DD	1	1,45	0	0,0	0,01	0,916		
AT2R1 + ACE								
AA + II	8	11,59	10	17,9	0,54	0,462	0,60	0,22–1,65
AA + ID*	14	20,29	22	39,3	4,55	0,033	0,39	0,18–0,87
AA + DD	3	4,35	1	1,8	0,12	0,732	2,62	0,6–25,91
AC + II	8	11,59	10	17,9	0,54	0,462	0,60	0,22–1,65
AC + ID	13	18,84	9	16,1	0,03	0,866	1,21	0,48–3,09
AC + DD*	17	24,64	1	1,8	11,31	0,001	17,98	2,31–139,97
CC + II	1	1,45	1	1,8	0,32	0,570	0,81	0,05–13,23
CC + ID	1	1,45	1	1,8	0,32	0,570	0,81	0,05–13,23
CC + DD	4	5,80	1	1,8	0,46	0,497	3,38	0,37–31,18

Примітка. * p < 0,05.

Прогностична модель ризику розвитку тяжких форм БА залежно від поліморфізму за геном ACE та контрольованості БА

Таблиця 3

Показники	Коефіцієнт регресії	Стандартна помилка	Достовірність відмінностей	OR	95 % CI
ACE (ID) / частково контрольована БА	0,288	0,667	0,666	1,333	0,360–4,933
ACE (ID) / неконтрольована БА	0,619	0,611	0,311	1,857	0,560–6,154
ACE (DD) / частково контрольована БА	1,253	0,893	0,160	3,500	0,609–20,130
ACE (DD) / неконтрольована БА*	2,639	1,107	0,017	14,000	1,599–12,558
Константа	0,000	0,392	1,000	1,000	

Примітка: * вірогідно для комбінації факторів ACE (DD) / неконтрольована БА (p < 0,05) порівняно з комбінацією ACE (II) / контрольована БА.

Прогностична модель ризику розвитку тяжких форм БА залежно від поліморфізму за геном AT2R1 та контрольованості БА					
Показники	Коефіцієнт регресії	Стандартна помилка	Достовірність відмінностей	OR	95 % CI
AT2R1 (AC) / частково контрольована БА	0,770	0,669	0,250	2,159	0,581–8,018
AT2R1 (AC) / неконтрольована БА	1,349	0,970	0,454	0,000	0,000
AT2R1(CC) / частково контрольована БА	0,056	0,910	0,223	1,395	0,367–6,123
AT2R1 (CC) / неконтрольована БА*	1,335	0,586	0,023	3,800	1,205–11,987
Константа	0,147	0,313	0,640	1,158	

Примітка: * вірогідно для комбінації факторів AT2R1 (CC) / неконтрольована БА ($p < 0,05$) порівняно з комбінацією AT2R1 (AA) / контрольована БА.

Прогностична модель ризику розвитку тяжких форм БА залежно від генетичного поліморфізму ACE та індексу Кетле					
Показники	Коефіцієнт регресії	Стандартна помилка	Достовірність відмінностей	OR	95 % CI
ACE(ID) / індекс Кетле	,015	,033	,643	1,015	0,952–1,083
ACE (DD) / індекс Кетле*	,086	,040	,033	2,090	1,007–3,180
Константа	,177	,402	,660	1,193	

Примітка: * вірогідно для комбінації факторів ACE(DD) / індекс Кетле ($p < 0,05$) порівняно з комбінацією ACE (II) / індекс Кетле.

Прогностична модель ризику розвитку тяжких форм БА залежно від генетичного поліморфізму ACE та ІФЗ					
Показники	Коефіцієнт регресії	Стандартна помилка	Достовірність відмінностей	OR	95 % CI
ACE (ID) / ІФЗ	,217	,289	,453	1,242	,705–2,189
ACE (DD) / ІФЗ*	,869	,375	,020	2,384	1,143–4,969
Константа	,079	,403	,844	1,082	

Примітка: * вірогідно для комбінації факторів ACE (DD) / ІФЗ ($p < 0,05$) порівняно з комбінацією ACE (II) / ІФЗ.

Прогностична модель ризику розвитку тяжких форм БА залежно від генетичного поліморфізму ACE та ІП					
Показники	Коефіцієнт регресії	Стандартна помилка	Достовірність відмінностей	OR	95 % CI
ACE (ID) / ІП	,003	,005	,572	1,003	0,993–1,013
ACE (DD) / ІП*	,014	,006	,026	1,015	1,002–2,028
Константа	,137	,403	,733	1,147	

Примітка: * Вірогідно для комбінації факторів ACE (DD) / ІП, ($p < 0,05$) порівняно з комбінацією ACE (II) / ІП.

Варто зазначити, що серед 15 (71,43 %) дітей з тяжким перебігом БА та делеційним поліморфізмом гена GSTM1 пасивне куріння дітей мало місце у 33,33 % родин. При цьому, як було зазначено вище, GSTM1 делеційний поліморфізм був фактором ризику для молодшої вікової групи, а наявність пасивного куріння в родині (прогностична цінність 77,0 %) збільшувала ризик тяжкого перебігу БА в загальній групі пацієнтів у 5 разів.

Таким чином, виходячи з вищевикладеного, ризик тяжкого перебігу БА у дітей встановлено вищим за наявності ген-факторної взаємодії генотипу DD за геном ACE та індексу Кетле $> 16,84$, ІФЗ $> 1,82$, ІП $> 99,71$, а також делеційного поліморфізму в гені GSTM1 та неконтрольованого перебігу захворювання, особливо в умовах пасивного тютюнокуріння дитини, генотипу ACE DD або AT2R1 1166CC

Таблиця 8

Прогностична модель ризику розвитку тяжких форм БА залежно від поєднання факторів генетичного поліморфізму GSTM1 та пасивного куріння у дітей

Показники	Коефіцієнт регресії	Стандартна помилка	Достовірність відмінностей	OR	95 % CI
GSTM1(del) / куріння в родині*	1,609	,785	,040	5,000	1,073–23,303
Константа	-1,099	,289	,000	,333	

Примітка: * вірогідно для поєднання факторів GSTM1 (del) / куріння в родині ($p < 0,05$) порівняно з комбінацією GSTM1 (allele) / відсутність куріння в родині.

та неконтрольованістю захворювання. Цінність останньої прогностичної моделі була найменшою.

Гетерозиготний варіант гена AT2R1 у хворих на БА дітей обумовлює середньотяжкий перебіг астми, а за наявності комбінації генотипів 1166AC+DD за генами AT2R1 та ACE цей ризик зростає майже у 18 разів.

Висновки

Для прогнозування перебігу БА у дітей доцільно проводити генетичне тестування та визначати поліморфізм генів. Подібне тестування може

виконуватися в будь-якому періоді життя дитини, особливо у разі появи перших проявів захворювання або підозри на нього. Ефективність зростає за умови комплексного аналізу результатів генетичного тестування, об'єктивних даних і показників функціональних змін, а також урахування окремих екзогенних чинників (куріння у родині). Використання у сукупному аналізі об'єктивних даних і показників функціональних змін сприяє визначенню індивідуального ризику, вказує за яких умов наявність несприятливого генотипу реалізується у тяжкий перебіг захворювання.

Список літератури

1. Балаболкин, И. И. Актуальные проблемы аллергологии детского возраста на современном этапе [Текст] / И. И. Балаболкин // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 3. – С. 69–75.
2. Калиниченко, І. Інформативність індексних способів оцінки соматотипів у дітей // Фізичне виховання, спорт і культура здоров'я у сучасному суспільстві: збір. наук. праць. – 2009. – № 3. – С. 72–75.
3. Пат. 100494 Україна, МПК9 А 61 Р 11/06, А 61 В 17/24, А 61 В 10/00, С 12 N 15/00. Спосіб прогнозування ступеня тяжкості перебігу бронхіальної астми у дітей [Текст] / Костроміна В. П. [та ін.]; заявник і власник патенту Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України». – № у 2015 01518; заявл. 23.02.15; опубл. 27.07.15, Бюл. № 14. – 1 с.
4. Прогнозирование тяжелого течения бронхиальной астмы у детей [Текст] / О. О. Речкина [и др.] // Материалы VIII съезда фтизиатров и пульмонологов Узбекистана. – Ташкент, 2015. – С. 259.
5. Пушкарев, С. А. Критерии оценки гармонического морфологического развития детей школьного возраста [Текст] / С. А. Пушкарев // Теория и практика физической культуры. – 1983. – № 1. – С. 18–21.
6. Соматотипы и тяжесть течения бронхиальной астмы у детей [Текст] / В. А. Стриж [и др.] // Материалы VIII съезда фтизиатров и пульмонологов Узбекистана. – Ташкент, 2015. – С. 259.
7. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Бронхіальна астма у дітей [Текст]: Наказ МОЗ України № 868 від 08.10.2013. – Київ. – 54 с.
8. Gorovenko, N. Polymorphic variants of genes ADRB2, NR3C1, MDR1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obesity [Text] / N. Gorovenko, G. Stupnytska, S. Podolskaya // Eur Respir J. – 2015. – Vol. 46, № 59. – P. 46.
9. Harlem children's zone asthma initiative. Childhood asthma and extreme values of body mass index the Harlem children's zone asthma initiative [Text] / Knoen H. L. [et al.] // J. Urban Health – 2006. – Vol. 83. – P. 421–433.
10. Koppelman, G. Genetic testing for asthma [Text] / G. Koppelman, G. te Meerman, D. Postma // Eur Respir J. – 2008. – Vol. 32. – P. 775–782.
11. Michel S. Unifying Candidate Gene and GWAS Approaches in Asthma [Text] / S. Michel, L. Liang, M. Depneret // PLoS ONE – 2010. – Vol. 5, № 11. – P. 138.

References

1. Balabolkin II. Aktual'nye problemy allergologii detskogo vozrasta na sovremennom etape (Actual problems of pediatric allergy at the present). *Pediatriya*. 2012;91(3):69–75.
2. Kalinichenko I. Informativnist' indeksnikh sposobiv otsinki somatotipiv u ditey (Informational value of index methods of assessment of somatotypes in children). *Fizichne vikhovannya, sport i kul'tura zdorov'ya u suchasnomu suspil'stvi: zbir. nauk. prats'*. 2009;3:72–75.
3. Kostromina VP, et al.; zayavnik i vlasnik patentu Derzhavna ustanova «Natsional'niy institut ftiziatrii i pul'monologii im. F. G. Yanovs'kogo Natsional'noi akademii medichnikh nauk Ukraini». Pat. 100494 Ukraina, MPK9 A 61 P 11/06, A 61 B 17/24, A 61 B 10/00, C 12 N 15/00. Sposib prognozuvannya stupenya tyazhkosti perebigu bronkhial'noi astmi u ditey (The method of predicting severity of asthma in children). № u 2015 01518; zayavl. 23.02.15; opubl. 27.07.15, Byul. № 14. 1 s.
4. Rechkina OO, et al. Prognozirovaniye tyazhelogo techeniya bronkhial'noy astmy u detey (The predicting severe course of asthma in children. Materials of the VIII Congress of phthysiologists and pulmonologists in Uzbekistan). Tashkent; 2015:259.
5. Pushkarev SA. Kriterii otsenki garmonicheskogo morfologicheskogo razvitiya detey shkol'nogo vozrasta (Criteria for assessment of the harmonic morphological development in school-age children). *Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury*. 1983;1:18–21.
6. Strizh VA, et al. Somatotipy i tyazhest' techeniya bronkhial'noy astmy u detey (Somatotypes and severity of asthma in children. Materials of the VIII Congress of phthysiologists and pulmonologists in Uzbekistan). Tashkent; 2015:259.
7. Nakaz MOZ Ukraini № 868 vid 08.10.2013. Unifikovaniy klinichniy protokol pervinnoi, vtorinnoi (spetsializovanoi) medichnoi dopomogi. «Bronkhial'na astma u ditey». Decree of MOH Ukraine № 868 from 08.10.2013. Unified clinical protocols of primary, secondary (specialized) medical care. «Asthma in children». Kyiv. 54 p.
8. Gorovenko N, Stupnytska G, Podolskaya S. Polymorphic variants of genes ADRB2, NR3C1, MDR1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obesity. *Eur Respir J*. 2015;46(59):46.
9. Knoen HL, et al. Harlem children's zone asthma initiative. Childhood asthma and extreme values of body mass index the Harlem children's zone asthma initiative. *J. Urban Health*. 2006;83:421–433.
10. Koppelman G, te Meerman G, Postma D. Genetic testing for asthma. *Eur Respir J*. 2008;32:775–782.
11. Michel S, Liang L, Depneret M. Unifying Candidate Gene and GWAS Approaches in Asthma. *PLoS ONE*. 2010;5(11):138.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕН-ФАКТОРНОГО
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В КАЧЕСТВЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОГО
КРИТЕРИЯ РИСКА РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Е. А. Речкина, Н. Г. Горovenko, В. А. Стриж,
В. П. Костромина, Л. Б. Ярошук, А. С. Дорошенкова,
З. И. Россоха, С. П. Кирьяченко

Резюме

Цель: определение прогностических критериев течения бронхиальной астмы (БА) у детей на основе анализа ген-факторного взаимодействия.

Материалы и методы: обследовано 163 ребенка с бронхиальной астмой в возрасте 3–17 лет: с тяжелой степенью БА – 38 детей (группа I), среднетяжелой – 69 (группа II), легкой – 56 (группа III). Группы были репрезентативны по полу и возрасту.

Использовали общеклинические, инструментальные, антропометрические, молекулярно-генетические методы исследований. Определяли полиморфизм генов системы детоксикации ксенобиотиков II фазы *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* (A313G), эндотелиальной дисфункции и сосудистого тонуса *AT2R1* (A1166G), *NAT2* (C481T), *NAT2* (G857A). Ген-факторное взаимодействие устанавливали между выявленными генотипами и наличием пассивного курения, уровнями интегральных индексов Кетле, Пушкарева, Кердо, функциональных изменений.

Результаты: риск тяжелого течения БА у детей установлен высоким при комбинации генотипа DD гена ACE и индекса Кетле > 16,84 или индекса функциональных изменений > 1,82, индекса Пушкарева > 99,71, а также в случае сочетания делеционного полиморфизма в гене *GSTM1* или генотипа *AT2R1* 1166CC с неконтролируемым течением заболевания. Ценность последней прогностической модели была наименьшей (65,5 %).

Гетерозиготный вариант гена *AT2R1* обуславливает среднетяжелое течение астмы у детей.

Выводы: Для прогнозирования течения БА у детей целесообразно проводить генетическое тестирование и определять полиморфизм генов. Подобное тестирование может выполняться в любой период жизни ребенка, особенно при появлении первых симптомов заболевания или при подозрении на него. Эффективность возрастает при условии комплексного анализа результатов генетического тестирования, объективных данных и показателей функциональных изменений, а также с учетом отдельных экзогенных факторов (курение в семье). Сочетанное использование объективных данных и показателей функциональных изменений позволяет устанавливать индивидуальный риск и условия, при которых, в случае наличия неблагоприятного генотипа, реализуется тяжелое течение заболевания.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, факторы риска, гены.

Научно-практический журнал «Астма и аллергия», 2016, № 3

Е. А. Речкина

д-р мед. наук, ст. н. с.

заведующая отделением детской пульмонологии и аллергологии

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии

им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»,

ул. Н. Амосова, 10, г. Киев, Украина, 03680

тел.: +38 (044) 273-31-26

e-mail: rechkina@ifp.kiev.ua

DETERMINATION OF GENE-FACTOR INTERACTIONS
AS A PROGNOSTIC CRITERION OF RISK OF VARYING
SEVERITY DEGREES OF ASTHMA IN CHILDREN

E. A. Rechkina, N. G. Horovenko, V. A. Strizh,
V. P. Kostromina, L. B. Yaroshchuk, A. S. Doroshenkova,
Z. I. Rossokha, S. P. Kiryachenko

Summary

The aim: defining prognostic criteria of bronchial asthma by analyzing the gene-factor interactions in children.

Materials and methods: it surveyed 163 child with bronchial asthma (BA), 3–17 years old: with severe asthma – 38 children (group I), moderate – 69 (Group II), light – 56 (group III). The groups were representative by gender and age.

The clinical, instrumental, anthropometric, molecular genetic methods it was used. Polymorphisms in genes encoding Phase II xenobiotic detoxification enzymes *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* (A313G) and cardiovascular tone genes *AT2R1* (A1166G), *NAT2* (C481T), *NAT2* (G857A) has been determined. Gen-factor interaction established between the identified genotypes and the presence of second-hand smoke, the levels of integrated Quetelet index, Pushkarev, Kerdo, functional changes.

Results: the risk of severe asthma in children is set high when the combination of DD genotype of ACE gene and Quetelet index > 16,84 or functional changes > 1,82, the Pushkarev index > 99,71, and in the case of a *GSTM1* deletion polymorphism or genotype *AT2R1* 1166SS combination with uncontrolled disease. The value of the last prediction model was the lowest (65.5 %).

Heterozygous variant at *AT2R1* gene causes moderate asthma in children.

Conclusions: to carry out genetic testing and gene polymorphism install makes sense for predicting the course of asthma in children. This test can be performed at any time during the life of the child, especially when the first symptoms of the disease or suspected it.

Efficiency increases provided a comprehensive analysis of the results of genetic testing, objective and functional changes indicators, as well as the specific exogenous factors (smoking in the family). Combined use of objective and functional changes indicators of allows the individual risk and the conditions under which, in the event of an unfavorable genotype, implemented severe disease.

Key words: children, bronchial asthma, risk factors, genes.

Theoretical and practical J. «Asthma and allergy», 2016, 3

E. A. Rechkina

Doctor of medical science

Chief of Pediatric Pulmonology and Allergology dpt.

SO «National institute of phthisiology and pulmonology named after

F. G. Yanovsky NAMS of Ukraine», Kyiv

N. Amosova str., 10, Kyiv, Ukraine, 03680

tel.: +38 (044) 273-31-26

e-mail: rechkina@ifp.kiev.ua