

/ Т.Т. Глазко, О.А. Ковальова, Л.П. Якименко // Вісник ДАУ. – 2003. – №2. – С.77-85.

5. Гвоздев В.А. Гетерохроматин и его функциональные характеристики / В.А. Гвоздев, Л.А.Усакин, Г.Л. Коган // Медицинская генетика. – 2003. – №7. – С.290 – 296.

6. Встановлення динаміки мутагенного навантаження на організм на основі обліку змін показників функціонального стану геному дітей різних регіонів Івано-Франківської області / Л.С. Ковальчук, Р.В. Козовий, З.Р. Кочерга, Н.В. Чернюк // Вісник морфології. – 2003. – Т.2, №2. – С.430–432.

7. Ковальчук Л.С. Цитохімічні аспекти функціонального стану геному та розвитку мультифакторних хвороб / Л.С. Ковальчук // Галицький лікарський вісник. – 2002. – Т.10, №4. – С. 33–36.

8. Екологічний паспорт Івано-Франківської області (<http://www.menr.gov.ua/content/article/5982>)

9. Міністерство екології та природних ресурсів України. Інформаційно аналітичний центр Державної системи моніторингу довкілля. Розділ огляди, бюлетні і звіти стану довкілля <http://www.ecobank.org.ua/GovSystem/EnvironmentState/Reviews/Pages/default.aspx>

10. Newburger P.E. Global analysis of neutrophil gene expression / P.E. Newburger, Y.V. Subrahmanyam, S.M. Weissman // Cur. Opin. Haematol. – 2000 – V.1, №7. — P. 16 – 20.

11. Тепляков А.И. Топография интерфазного хроматина нейтрофильных гранулоцитов при атеросклерозе: еще одно подтверждение экспрессии генов для завершения ими функциональной программы / А.И. Тепляков // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2004. - №2. – С. 108-112.

12. Управляющая динамика хроматина в ядрах клеток эукариотов, проблема нестабильности хромосом и репарации двойных разрывов ДНК / Д.М.Спитковський, Н.Н.Вейко, О.С. Моисеева [и др.] // Медицинская генетика. – 2005. – Т.4, №11. – С.494 – 503.

13. Sims R.J. Histone lysine methylation; a signature for chromatin function / R.J.Sims, K. Nishioka, D. Reinberg // Trends Genet. – 2003. – V. 19. – P. 2117–2124.

14. Ковальчук Л.С. Особливості епігенетичних модифікацій геному нейтрофілних гранулоцитів периферійної крові дітей Прикарпаття / Л.С. Ковальчук, З.Р. Кочерга, Р.І. Багриновський // Галицький лікарський вісник. – 2008, №3. – С. 40 – 42.

*Козовий Р.В.*

**Исследование структурно-функционального состояния наследственного аппарата долгожителей из разных экологических районов Ивано-Франковской области**

**Резюме.** Проведено исследование структурно-функциональных изменений генома 332 долгожителей (основная группа) и 199

человек зрелого возраста (группа сравнения) из трех экологических зон Прикарпаття на основании изучения цитогенетических показателей эпителиоцитов слизистой оболочки ротовой полости. Анализом частоты микроядер доказано увеличение нестабильности наследственного аппарата у всех обследованных, что коррелировало с интенсивностью загрязнения окружающей среды. Эпигенетические изменения конденсации хроматина заключались в снижении его активности – преобладание степени компактизации у людей, проживающих в экологически неблагоприятных условиях. Угнетение активности хроматина и возможной транскрипции было существенным в группе сравнения. Установлено достоверное увеличение ядрышкового индекса у лиц из зоны с высокими техногенными нагрузками по сравнению с экологически благополучным регионом. Половой диморфизм степени активности хроматина и ядрышкового аппарата проявлялся более широкими границами нормы реакции у женщин по сравнению с такими у мужчин, что обеспечивало оптимальные компенсаторные возможности наследственного аппарата к неблагоприятным условиям окружающей среды.

**Ключевые слова:** *буккальные эпителиоциты, активность хроматина и ядрышкового аппарата, морфологически измененные ядра, микроядра.*

*R.V. Kozovyi*

**Investigation of Structural and Functional State of the Inheritable Apparatus in Centenarians from Different Ecological Areas of Ivano-Frankivsk Region**

**Summary.** Basing on the cytogenetical indicators of the oral mucosa epithelial cells the investigation of structural and functional changes in the genome of 332 centenarians (main group) and 199 persons in mature age (comparative group) from three ecological areas of Precarpathian region was conducted. Increasing instability of hereditary apparatus in all the patients was determined by the analysis of the frequency of micronuclei, which correlated with the intensity of environmental pollution. Epigenetic changes in the chromatin condensation were to decrease its activity - the prevalence of compaction degree of the people living in ecologically unfavorable conditions. Inhibition of activity of the possible transcription was more significant in the comparative group. Growth of the nucleolar index of patients from technogenic areas was higher, then those from environmentally prosperous regions. In women sexual dimorphism of chromatin activity degree and nucleolar apparatus was expressed with more wider norms of reaction, as compared to those of men, which provided optimal compensatory potential of hereditary apparatus to he unfavourable environmental conditions.

**Key words:** *buccal epithelial cells, chromatin activity, morphologically altered nuclei, micronuclei.*

Надійшла 08.04.2013 року.

УДК 616.433.664\_053.31\_08

*Колоскова О.К., Марусик У.І., Бєлашова О.В.*

**Досвід використання гіпоалергенної суміші у дітей з ознаками атопії**

Кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб (зав. каф. – проф. О.К. Колоскова)

Буковинського державного медичного університету

**Резюме.** Завдяки дослідженням близько чверті дітей в Україні мають атопічний прояв. Первинна профілактика алергії у дітей передбачає при неможливості грудного вигодовування слід використання гіпоалергенної суміші. Метою дослідження було вивчити ефективність гіпоалергенних молочних сумішей у дітей грудного віку з клінічними проявами атопічної аномалії конституції з урахуванням показників толерантності до нової їжі, динаміки проявів атопічного дерматиту, концентрації інтерлейкіну-4 та імунoglobуліну Е в сироватці крові. Проведено динамічне комплексне клінічно-імунологічне спостереження за 27 дітьми віком від 2 до 12 місяців з проявами атопічного дерматиту (І клінічна група) та 25 немовлятами, які знаходилися на вигодовуванні за звичайними формулами та мали ознаки повторного візінг-синдрому (ІІ клінічна група). У І клінічної групи серед пацієнтів з легкими фор-

мами екзєми (11,1%) бали за шкалою EASI знизилися з  $28,8 \pm 2,1$  до  $12,2 \pm 1,8$  ( $P < 0,05$ ). Використанням гіпоалергенної суміші призвело до зниження абсолютного ризику реєстрації високої концентрації ІІ-4 в сироватці крові на 20,9%, зниження відносного ризику - 23,5% (95% ДІ 15,5-33,1), а мінімальна кількість пацієнтів, які повинні бути проліковані, щоб отримати один позитивний результат, була 4,2 (95% ДІ 1,2-10,4). Отже, вживання гіпоалергенної суміші «Humana –HA» призводить до зникнення ознак атопічного дерматиту практично у кожній другій дитини віком від 2 до 12 місяців, значно покращує перебіг легких і середньотяжких його форм, сприяє нормалізації процесів травлення і вагової прибавки, знижує вміст імунoglobуліну Е та інтерлейкіну 4 в сироватці крові.

**Ключові слова:** *діти, харчова алергія, атопія, дерматит, часткові білкові гідролізати.*

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.**

Питання профілактики алергічних захворювання у дітей раннього віку на сьогодні є однією із важливих проблем сучасної медицини, що зумовлено невинним зростанням даної патології в структурі дитячих захворювань [1,3]. Дослідження, проведені протягом останніх 10 років, свідчать, що в Україні близько чверті дітей раннього віку мають прояви атопії [2], водночас, майже у третини популяції алергічні захворювання формуються виключно внаслідок впливу подразників зовнішнього середовища [4,5], якими для немовлят, у першу чергу, виступають харчові алергени, зокрема білки коров'ячого молока (БКМ). Відомо, що алергія до БКМ виявляється у 0,3 % дітей грудного віку та у 7,5 % дітей молодшого віку [6], а первинна профілактика харчової алергії до білків коров'ячого молока є по суті профілактикою формування алергічного фенотипу в дитини у подальшому.

Сучасні підходи до формування комплексу постнатальних немедикаментозних заходів щодо первинної профілактики алергії в дітей передбачають, у першу чергу, збереження грудного вигодовування для всіх дітей без винятку щонайменше впродовж перших 6 місяців життя [7]. За неможливості грудного вигодовування чи недостатній кількості молока в матері повинні використовуватися гіпоалергенні замінники [8,9,10].

Орієнтуючись на вимоги ESPHGAN (Європейська спілка педіатрів, гастроентерологів, нутриціологів, дієтологів) до гіпоалергенних сумішей, які повинні: характеризуватися гарною переносимістю у 90% дітей, що страждають на алергію до БКМ, містити низьку залишкову кількість антигенів, задовольняти темпи росту і розвитку дітей, як аналогічних показників немовлят на грудному вигодовуванні, - ми вирішили для себе гіпоалергенну лінійку продуктів ТМ "Humana HA", які повністю відповідають зазначеним вимогам. Ці продукти мають лікувально-профілактичні властивості і можуть бути використані для профілактики та лікування харчової алергії легкого та середнього ступеня тяжкості.

**Мета дослідження:** встановити клінічно-параклінічну ефективність гіпоалергенної лінійки продуктів ТМ "Humana HA" у дітей грудного віку з клінічними проявами атопічної аномалії конституції.

**Матеріал і методи дослідження**

Для досягнення поставленої мети проведено динамічне комплексне клінічно-імунологічне спостереження за 27 дітьми віком від 2 до 12 місяців з проявами атопічного дерматиту (I клінічна група). Референту групи сформували 25 немовлят, які знаходилися на вигодовуванні звичайними формулами та мали ознаки повторного візінг-синдрому. Усі діти обстежувалися у відділенні дітей до 1-го року Обласної дитячої клінічної лікарні, м. Чернівці, а середня тривалість проспективного динамічного нагляду становила  $3,2 \pm 0,06$  міс. За основними клінічними показниками групи були зіставлюваними.

Відповідно до програми клінічної апробації гіпоалергенних сумішей для дитячого харчування ТМ "Humana HA" вираженість симптомів атопічного дерматиту оцінювали за шкалою EASI [11]. Критеріями оцінки ефективності харчування були: показники толерантності до нової їжі (апетит, диспептичні прояви, характер випорожнень); динаміка антропометричних даних; показники терапевтичної ефективності (динаміка проявів атопічного дерматиту (АД)), зміни показників імунологічних досліджень. Прояви АД визначались в дітей у вигляді висипу різної локалізації та характеру, сухості, почервоніння, набряклості, зуду шкірних покривів, а також попрілостей при адекватному нагляді за шкірою. Крім того, реєструвалися тріщини, лусочки, кірочки на шкірі.

Поряд із клінічними спостереженнями проводили комплексне імунологічне дослідження крові II – III рівнів, зокрема, оцінювали вміст інтерлейкіну-4 (IL-4) та імуноглобуліну Е (Ig E) у сироватці крові.

Робота виконана згідно з вимогами до рандомізованого порівняльного дослідження у паралельних групах за методом "дослід-контроль". Отримані результати аналізували за допомогою методів варіаційної статистики з використанням статистичної програми StatSoft Statistica v5.0. і клінічної епідеміології з визначенням абсо-

лютного та відносного ризику (ЗАР, ЗВР) недостатньої ефективності суміші з урахуванням мінімальної кількості хворих (МКХ), яких необхідно пролікувати для одержання одного позитивного результату.

**Результати дослідження та їх обговорення**

На фоні використання суміші "Humana HA" у всіх дітей спостерігалась добра її переносимість, позитивний емоційний тонус, адекватна поведінка, значне покращення апетиту та сну. У 11 дітей (40,7%) з проявами АД при використанні гіпоалергенної суміші «Humana HA-2» відзначалась значна позитивна клінічна динаміка: всі симптоми починаючи з 3 дня, поступово зменшувались та повністю зникли до 14 дня спостереження. У 5 дітей (18,5%) з АД під час споживання суміші максимальний ефект спостерігався на 3 – 5 день. Зникли висип, гіперемія, зуд, однак до кінця дослідження зберігались сухість шкірних покривів, поодинокій висип різної локалізації. Нових шкірних проявів у цих дітей не відзначалось.

У всіх дітей з функціональними порушеннями шлунково-кишкового тракту спостерігався значний позитивний ефект: консистенція і частота стільця нормалізувалися повністю. Такі симптоми як метеоризм, зригування і болі в животі зникли повністю у всіх дітей після вживання суміші вже протягом першого тижня. У дітей з дефіцитом маси через 14 днів харчування сумішшю «Humana HA» реєструвалися щомісячні вагові надбавки в середньому на 400 г (від 150 до 600 г).

Згідно з використаною шкалою оцінки площі та тяжкості атопічного дерматиту (EASI), відбулися значні позитивні зміни на тлі гіпоалергенного харчування немовлят. Так, у I клінічній групі серед пацієнтів з легкими проявами екземи (11,1%) оцінка за даною шкалою зменшилася з  $28,8 \pm 2,1$  балу до  $12,2 \pm 1,8$  балу ( $P < 0,05$ ). У підгрупах дітей із середньо-тяжким (66,6%) і тяжким (22,2%) перебігом патології відповідні зміни становили:  $50,1 \pm 1,9$  та  $27,6 \pm 1,7$  балу у першому випадку і  $65,6 \pm 1,5$  проти  $39,3 \pm 1,4$  балу – у другому ( $P < 0,05$ ). Відмічено трансформацію у легший варіант перебігу атопічного дерматиту у 66,6% дітей із легкими та середньо-тяжкими проявами та лише у 33,3% - із тяжкими, що підкреслює кращу ефективність вивченого гіпоалергенного продукту в харчуванні легких і середньотяжких форм атопічних захворювань.

За даними літературних джерел [12,13], алергічне запалення супроводжується певними змінами в імунному статусі хворих, а саме підвищенням кількості Т – лімфоцитів, функція яких асоціює з хелперною, зниженням Т – клітинної субпопуляції, функція якої асоціює із супресорною. Посилена відповідь Т-хелперів супроводжується підвищеною продукцією інтерлейкіну-4, під дією якого виникає гіперсекреція загального імуноглобуліну Е - об'єктивного маркера атопії. Враховуючи підвищення концентрації в сироватці крові загального імуноглобуліну Е та роль інтерлейкіну-4 при атопічних захворюваннях, вважалося доцільним визначити зазначені показники гуморальної ланки імунної системи в дітей груп спостереження (табл. 1).

Як видно з представлених даних, між хворими груп спостереження вірогідної різниці за вмістом IL-4 в сироватці крові виявити не вдалось, хоча за вмістом IgE розбіжності були статистично значущими. Водночас, серед хворих, які не отримували гіпоалергенної суміші «Humana HA» відмічено вірогідно більшу частку дітей, у сироватці крові яких

**Таблиця 1. Вміст інтерлейкіну-4 та загального імуноглобуліну Е в сироватці крові обстежених дітей**

Клінічні групи	Кількість дітей	IL-4, пкг/мл	IgE, МО/мл
I	27	$30,1 \pm 2,9$	$824,0 \pm 87,4$
II	25	$24,4 \pm 2,7$	$144,6 \pm 42,3$
P: I:II		$>0,05$	$<0,01$

встановлено вміст ІЛ-4 більше 40 пкг/мл, по відношенню до дітей, які знаходились на штучному вигодовуванні гіпоалергенною сумішшю ( $33,3 \pm 6,8\%$  порівняно з  $11,5 \pm 5,1\%$ ,  $p < 0,05$ ). Слід зазначити, що застосування суміші «Humana-NA» призводило до зменшення абсолютного ризику реєстрації підвищеної концентрації ІЛ-4 в сироватці крові на 20,9%, зниження відносного ризику – 23,5% (95% ДІ 15,5-33,1), а мінімальна кількість хворих, яких слід пролікувати для досягнення одного позитивного результату, дорівнювала 4,2 (95% ДІ 1,2-10,4).

Таким чином, результати проведених клінічно-імунологічних досліджень доводять, що діти добре переносять суміш «Humana-NA», вона може бути рекомендована для застосування в харчуванні дітей з проявами харчової алергії або з ризиком її розвитку, atopічним дерматитом.

### Висновки

1. Вживання гіпоалергенної суміші «Humana-NA» призводить до зникнення ознак atopічного дерматиту практично у кожної другої дитини віком від 2 до 12 місяців.

2. Використання частково гідролізованої суміші «Humana-NA» у немовлят з ознаками atopічного дерматиту значно покращує перебіг легких і середньо тяжких його форм, сприяє нормалізації процесів травлення і вагової прибавки, внаслідок зменшення алергенного навантаження білками коров'ячого молока.

3. Застосування часткового білкового гідролізату «Humana-NA» в раціоні немовлят з atopічним дерматитом знижує вміст імуноглобуліну Е та інтерлейкіну 4 в сироватці крові, при цьому мінімальна кількість хворих, яких слід пролікувати для досягнення одного позитивного результату, становить 4,2 (95% ДІ 1,2-10,4).

### Перспективи подальших досліджень

Оцінити вплив гіпоалергенних сумішей на показники клітинної ланки дітей із ознаками atopії.

### Література

1. Л.В.Беш Сучасні можливості профілактики алергічної патології у дітей// Перинатологія і педіатрія - №2 (42)2010.- С. 27-31.
2. О.М. Охотнікова Профілактика алергії у дітей: сучасні можливості та перспективи// Дитячий лікар. – 2011.- №2.- С.26-35.
3. Arshad S.H. Primary prevention of asthma and allergy// J.Allergy Clin Immunol.- 2005.- vol. 116. - N. 1.- P. 3-14.
4. Kjellman N-IM (1977): Atopic disease in seven-year-old children. // Acta Paediatr Scand. – 1977.- vol. 66.- P. 465-471.
5. G.K.Scadding Further marches: allergic and non-allergic// Clin Exp Allergy – 2007.- vol.37. – is.4. – P.485-487.
6. G.Lack Epidemiologic risks for food allergy// J. Allergy Clin Immunol.- 2008.- vol. 121.- N 6.- P. 1331-1336.
7. Host A, Halken S, Muraro A, Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Review Up-Date// Pediatr. Allergy Immunol.- 2008.- vol. 19.- P. 1-4.
8. Gore C., Custovic A. Primary and secondary prevention of allergic airway disease// Paediatric Respiratory Reviews.- 2003.- vol. 4.- P. 213-224.
9. The importance of early complementary feeding in the development of oral tolerance: Concerns and controversies. Prescott S.L., Smith P., Tang M. Et al.// Pediatr. Allergy Immunology.- 2008.- vol. 19.- P. 375-380
10. The prevalence of food allergy: A meta-analysis. R.J.Rona, T.Kell, C.Summers et al.// J. Allergy Clin Immunol.- 2007. - vol. 120.- N. 3.- P. 638-646.
11. Hanfin J.M., Thurston M., Omoto M. Et al. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis.// Exp. Dermatol.- 2001.- vol. 10.- P. 11-18.

12. Pediatric allergy and immunology in Spain. Nieto A, Mazon A, Martin-Mateos MA, et al.// Pediatr Allergy Immunol. – 2011. – vol. 22.- is. 7.- P. 742-750.

13. The Innate Immune System and Its Role in Allergic Disorders. L. Vandembulcke, C. Bachert, P. V. Cauwenberge, S. Claeys// Int Arch Allergy Immunol. – 2006 – vol.139. – P.159-165.

*Колоскова О.К., Маруськ У.І., Белашиова О.В.*

**Опыт применения гипоаллергенных смесей у детей с признаками atopии**

**Резюме.** Благодаря исследованиям около четверти детей в Украине имеют atopические проявления. Первичная профилактика аллергии у детей предусматривает, при невозможности грудного вскармливания, использование гипоаллергенных смесей. Целью исследования было изучить эффективность гипоаллергенных молочных смесей у детей грудного возраста с клиническими проявлениями atopической аномалии конституции с учетом показателей толерантности к новой пище, динамики проявлений atopического дерматита, концентрации интерлейкина-4 и иммуноглобулина Е в сыворотке крови. Проведено динамическое комплексное клинико-иммунологическое наблюдение за 27 детьми в возрасте от 2 до 12 месяцев с проявлениями atopического дерматита (I клиническая группа) и 25 младенцев, находившихся на вскармливании обычными формулами и имели признаки повторного визинг-синдрома (II клиническая группа). В I клинической группе среди пациентов с легкими формами экземы (11,1%) баллы по шкале EASI снизились с  $28,8 \pm 2,1$  до  $12,2 \pm 1,8$  ( $P < 0,05$ ). Использование гипоаллергенной смеси привело к снижению абсолютного риска регистрации высокой концентрации ИЛ-4 в сыворотке крови на 20,9%, снижение относительного риска – 23,5% (95% ДИ 15,5-33,1), а минимальное количество пациентов, которых надо пролечить, чтобы получить один положительный результат 4,2 (95% ДИ 1,2-10,4). Таким образом, употребление гипоаллергенной смеси «Humana-NA» приводит к исчезновению признаков atopического дерматита практически у каждого второго ребенка в возрасте от 2 до 12 месяцев, значительно улучшает течение легких и средне-тяжелых его форм, способствует нормализации процессов пищеварения и весовой прибавки, снижает содержание иммуноглобулина Е и интерлейкина -4 в сыворотке крови.

**Ключевые слова:** дети, пищевая аллергия, atopия, дерматит, частичные белковые гидролизаты.

*O.K. Koloskova, U.I. Marusyk, O.V. Bielashova*

**The Experience of Using the Hypoallergenic Mixture in Children with Signs of Atopy**

**Summary.** According to the investigations, about a quarter of infants in Ukraine have atopical manifestations. Primary prevention of allergies in children, if the breastfeeding is impossible, presupposes that there should be used hypoallergenic mixtures. The aim of the research: to study the clinical and paraclinical efficacy of the hypoallergenic mixtures TM “Humana Ha” in infants with clinical manifestations of atopical abnormal constitution. There have been 27 children, aged from 2 to 12 months, with symptoms of atopical dermatitis and 25 infants, who were fed according to the formula and had the usual signs of wheezing syndrome. In the clinical group I among patients with mild forms of eczema (11,1%) EASI scale score decreased from  $28,8 \pm 2,1$  to score  $12,2 \pm 1,8$  score ( $P < 0,05$ ). The use of mixture “Humana-HA” led to the decrease in absolute risk register high concentration of IL-4 in serum by 20,9%, relative risk reduction – 23,5% (95% CI 15,5-33,1), and the minimal number of patients, who should be treated to get one positive result was 4,2 (95% CI 1,2-10,4). It was found that the use of hypoallergenic formula «Humana-HN» leads to the disappearance of signs of atopical dermatitis in almost every second child from 2 to 12 months, significantly improves its mild and moderate forms, contributes to normal digestion and gaining weight, reduces the levels of immunoglobulin E and interleukin-4 in serum.

**Keywords:** children, food allergy, atopical dermatitis, partial protein hydrolysates.

Надійшла 20.05.2013 року.