

Н.Ю. Яковлева, канд. мед. наук, доцент,
О.М. Охотнікова, д-р мед. наук, професор,
 зав. кафедри педіатрії № 1
 Національна медична академія післядипломної освіти
 ім. П.Л. Шупика, м. Київ



Д-р мед. наук, професор
 О.М. Охотнікова

Генетичні аспекти алергічних захворювань

Генетика atopії – один з напрямів дослідження мультифакторіальних захворювань, які в наш час найактивніше вивчаються. Численні дані, що отримані у близнюкових та епідеміологічних дослідженнях, однозначно свідчать про генетичну схильність дітей до atopії; сучасні геномні роботи конкретизують роль окремих факторів у цьому процесі. Найбільша кількість досліджень присвячена вивченню atopії при бронхіальній астмі (БА) та atopічному дерматиті (АД). Окрім того, є багато робіт з вивчення спадкової основи специфічних ознак алергічних захворювань (АЗ), таких як рівень IgE, шкірні алергопроби, бронхіальна гіперреактивність при астмі (Anderson, Cookson, 1999).

Нині генетики використовують два підходи до картування генів: позиційний та кандидатний. При **позиційному підході** проводять сканування геному за допомогою великого набору мікросателітних або одонуклеотидних поліморфних маркерів і в аналізі зчеплення без попередньої «прив'язки» до будь-якого конкретного регіону. При **кандидатному підході** аналіз зчеплення проводиться в окремій ділянці геному, де розташовані відомі гени-кандидати захворювання або ознаки. Обидва підходи мають переваги та недоліки; найбільш точні результати можна одержати при їх сумісному використанні.

За результатами багатьох широкогеномних міжнародних досліджень, гени atopії та пов'язаних з нею захворювань розташовані здебільшого в десяти ділянках геному людини (табл. 1). Для них вказані найбільші значення LOD-балів (показників «за» зчеплення) і відмічена висока узгодженість результатів у різних дослідженнях. **LOD-бал**, або логарифм відношення імовірності того, що існує зчеплення даної ділянки хромосоми

з ознакою, що вивчається, до імовірності того, що таке зчеплення відсутнє, є загальноприйнятою мірою для оцінки зчеплення. У зарубіжних статтях $LOD > 1$ зазвичай вважається достатнім для припущення, що ділянка хромосоми, що вивчається, може містити ген, який грає роль у розвитку АД.

Таблиця 1. Хромосомні регіони, зчеплені з АЗ та ознаками (за Cookson, 2003; Caroll, 2005)

Хромосомний регіон	Найбільший LOD-бал	Етнічна група
2q33	2,30	Латиноамериканці
5p15	2,15	Афроамериканці
5q23-31	3,56	Аміші, англійці, європеоїди США та Австралії, японці, гаттеріти (ізольована релігійна група в США), голандці
6p21,1-p23	2,6	Колумбійці, європеоїди США та Австралії, голандці, німці
11q	4,38	Афроамериканці
11q13	9,35	Англійці, європеоїди Австралії, німці, японці
12q14-24,33	3,3	Афро-карибі, аміші, європеоїди США, латиноамериканці, гаттеріти, німці, англійці
13q11-32	3,0	Німці, шведи, європеоїди США, англійці, японці, французи
14q24	4,0	Ісландці
20p13	2,94	Європеоїди США, англійці

Примітка: LOD – логарифм відношення імовірності.

Широкогеномний скринінг генів схильності до БА та atopії був проведений також у мишей, що мали фенотипово подібні ознаки (запалення дихальних шляхів, еозинофільну інфільтрацію, бронхіальну гіперреактивність). Показаний зв'язок астми з п'ятьма генними локусами, чотири з яких відповідають гомологічним хромосомним ділянкам, де локалізуються гени-кандидати в людини: 5q31, 6p21, 12q22-24, 17q12-22 (Zhang et al., 1999).

Позиційний підхід дає змогу ідентифікувати гени схильності до захворювання навіть без інформації про їх конкретну роль у патогенезі. Але аналіз зчеплення лише локалізує найбільш вірогідну ділянку на хромосомі, де можуть бути розташовані шукані гени. На наступному етапі проводять послідовне звуження регіону, пошук усіх розташованих там генів, визначення їх мінливості та встановлення генних варіантів, які мають значення у детермінації захворювання або ознаки. За допомогою такого дослідження був визначений перший позиційно клонований ген астми ADAM33 (Van Eerdegeweg et al., 2002). Був проведений аналіз зчеплення у сибсових пар, хворих на БА, з США та Англії, що виявив потенційно важливий регіон на короткому плечі 20-ї хромосоми, де розташовано близько 40 генів. Аналіз 135 однонуклеотидних поліморфізмів (SNP) у 23 з них показав найбільш суттєву асоціацію захворювання з варіантом гена ADAM33, який кодує металопротеазу, що грає важливу роль у функціонуванні гладеньких м'язів.

За допомогою позиційного клонування були виявлені ще 3 гени астми та atopії, функції яких ще точно не відомі: PHF11(13q14), який імовірно кодує хроматин-залежний транскрипційний регулятор; DPP10(2q14) – серинову протеазу, що бере участь у метаболізмі хемокінів; GPRA – рецептор ще невідомого ліганда, що має значення у патогенезі астми.

За допомогою кандидатного підходу було ідентифіковано понад 100 генів-кандидатів схильності до АЗ. Маючи інформацію про молекулярні та клітинні механізми реалізації АЗ (вони натеper вивчені досить добре), можна намітити гени, що кодують субстанції, які беруть участь або пов'язані з основними ланками патогенезу алергічного запалення. Важлива роль у патогенезі АЗ належить цитокінам, що відповідають за гуморальний імунітет, факторам антигенного розпізнавання, рецепторам лімфоцитів, ферментам метаболізму та ін.

Відповідно, можна виділити декілька *груп генів-кандидатів*, які можуть брати участь у розвитку atopії та пов'язаних з нею станів:

1) гени факторів антигенного розпізнавання та гуморальної імунної відповіді (інтерлейкін-4 (IL-4), IL-5, IL-13, людський лейкоцитарний антиген-DR (HLA-DR), α -ланцюжок рецепторів Т-лімфоцитів (TCRA) та ін.);

2) гени метаболізму медіаторів запалення та супутніх факторів (лейкотрієн-С4-синтетаза (LTC4S), ацетилгідролаза фактора активації тромбоцитів (PAFAN), синтаза-3 оксиду азоту (NOS3) та ін.);

3) гени рецепторів цитокінів та медіаторів запалення (IL4RA, рецептор 2A гідрокситриптаміну (HTR2A), ABRB2, FCER1B та ін.);

4) гени факторів транскрипції (STAT6, JAK1, JAK3, NFYB та ін.);

5) інші гени (GSTM1, GSTT1, CYP2E1, NAT2, SLC11A1 та ін.).

Цікавий огляд досліджень асоціації генів-кандидатів з atopією зробили Фрейдін М.Б. та співавт. (2006; табл. 2).

Наведені дані демонструють, з одного боку, успіхи у розшифровці генетичного коду АЗ, а з іншого – підтверджують особливості клінічного поліморфізму АЗ, особливості індивідуальної відповіді на базову терапію.

БА є класичним прикладом мультифакторіального захворювання, що розвивається при взаємодії множинних факторів зовнішнього середовища та спадкової схильності. За даними близнюкових досліджень, генетичний вклад у розвиток БА оцінюється у 30–70%.

Натеper виділені гени, що відповідають за розвиток atopії, гіперреактивність бронхів, гени, що визначають відповідь на терапію. Виділені хромосомні регіони, що містять гени сприйнятливості до БА: 6p22,3-p21,1 (гіперреактивність бронхів), 5q11,2-q14,3, 6pter-p22,3 (концентрація загального IgE), 3p22,1-q22,1 та 17p12-q24,3 (позитивний шкірний тест). Але асоціації, що переважає, серед наведених регіонів не виявлено, що пояснює гетерогенність та варіабельність перебігу захворювання.

На ділянці хромосоми 5q24-33 розташовані гени, що відповідають за розвиток atopії та гуморальної імунної відповіді та містять кластер сімейства цитокінів (IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF), що відповідають за розвиток реакцій негайного типу (IgE-опосередкованих).

Продукт ADR β 2 (гена β_2 -адренергічного рецептора; 11q13) контролює лабільність бронхів. Встановлений поліморфізм гена ADR β 2 (Arg16Gly, Glu27Gln), що визначає підвищену ймовірність розвитку тяжкої БА. У хворих гомозигот за цим варіантом гена швидко втрачається чутливість до β_2 -агоністів, що потребує переходу до гормональної терапії. Цікаво, що ген рецептора IL-4 (IL4RA) та ген, що кодує β -субодиницю високоафінного рецептора до IgE (Fc RI β), належать до генів atopії, а ген ADR β 2 – до генів бронхіальної гіперреактивності.

Palikhe N. et al. (2010) виявили два поліморфних гени CRTH2, що експресуються на поверхні еозинофілів, з однонуклеотидними замінами -466T>C та -129C>A, які тісно пов'язані з інфільтрацією еозинофілами дихальних шляхів у хворих на аспірин-індуковану астму.

У 2009 р. були виявлені нові гени сприйнятливості до БА, які не пов'язані з імунною системою. Поліморфізм генів хітинази та хітиназоподібних білків CHIT1, CH1A, CH13L1 поєднується з ризиком розвитку БА.

Досліджена взаємодія генів між собою при БА та atopії, що може підвищувати або зменшувати ризик розвитку захворювання. Наявність у пацієнта генів, що кодують IL-13 та IL-4RA (основні молекули Th2-відповіді), підвищує ризик БА більше ніж у 2,5 раза у порівнянні з пацієнтами, що мають лише 1 ген.

Натеper розвиток БА пов'язують і з автоімунними механізмами. Не виключено, що появі автоантитіл до епітеліального антигену сприяє генетично обумовлений дефіцит антиоксидантної системи. Вільні радикали здатні перетворювати макромолекули на автоантигени, у відповідь на які виробляються автоантитіла. Тобто в організмі запускається автоімунний процес, який у підсумку і призводить до БА. Нещодавно виявлена популяція Т-хелперів (Th17), що бере участь у автоімунних захворюваннях. У хворих на БА у слині виявлено підвищений рівень IL-17, який продукують Th17-клітини. Також існують відомості про варіант гена IL-17, His161Arg, який асоційований з протективним ефектом при БА.

Таблиця 2. Гени, для яких показана асоціація з АЗ та ознаками

Ген (білковий продукт)	Пов'язаний фенотип	Посилання
Гени цитокінів та факторів антигенного розпізнавання		
IL-1A	БА	Adjers et al., 2004
IL-4	БА, загальний та специфічний IgE, АД	Rosenwasser et al., 1995; Sandford et al., 2000
IL-13	БА, АД, загальний IgE	Van der Pouw Kraan, 1999, Graves, 2000; He et al., 2003
IL-17F	БА	Ramsey et al., 2005
CSF2 (гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулювальний фактор)	БА	Hoffjan et al., 2004
TNFA (фактор некрозу пухлин- α)	БА	Sandford et al., 2004
LTA (лімфотоксин- α)	БА	Moffatt, Cookson, 1997
RANTES (хемокін)	БА, АД	Nickel et al., 2000; Fryer et al., 2000
MCC (хімаза небезпечних клітин)	Екзема, загальний IgE	Tanaka et al., 1999
CC16 (утероглобін)	БА	Laing, 1998
TGFB1 (трансформуючий фактор росту-1 β)	БА	Hoffjan et al., 2004
TLR4 (Toll-like рецептор-4)	БА	Fageras Bottcher et al., 2004
HLA-DQ/DR, HLA-G	IgE	Moffatt, Cookson, 1996; Nicolae et al., 2005
CD14 (рецептор лімфоцитів)	Загальний IgE	Baldini et al., 1999
TCR (Т-клітинні рецептори)	Специфічний IgE	Moffatt et al., 1998
Гени рецепторів цитокінів та медіаторів запалення		
CCR5 (хемокіновий рецептор-5)	БА	Hall et al., 1999
FCER1B (високоафінний рецептор до IgE)	БА, атопія	Shirakawa et al., 1994; Hill et al., 1996
CYSLTR2 (клітинний лейкотрієновий рецептор)	БА	Fukai et al., 2004
IL-4RA (α -ланцюг рецептора до IL-4)	БА, АД, атопія, рівень IgE	Hershey et al., 1997; Mitsuyasu et al., 1998; Rruse et al., 1999
IL-13RA1 (α -ланцюг рецептора до IL-13)	Загальний IgE	Heinzmann et al., 2000
ADRB2 (β_2 -адренорецептор)	Відповідь на медикаментозну терапію, легенева функція, нічна БА, гормонзалежна БА	Reihnsaus et al., 1993; Gao et al., 2004
Гени метаболізму медіаторів запалення		
SPINK5 (інгібітор серинових протеаз)	БА	Kabesch et al., 2004
PAFAN	БА, загальний та специфічний IgE	Kruse et al., 2000
LTC4	БА	Senak et al., 2000
NOS1, NOS2A (NO-синтетази)	БА, загальний IgE	Hoffjan et al., 2004; Holla et al., 2004
Гени внутрішньоклітинних сигнальних молекул		
GATA3 (ядерний активатор транскрипції)	Асоційовані з БА фенотипи	Puhalainen, 2005
STAT6 (внутрішньоклітинний активатор транскрипції)	БА	Gao et al., 2000
Інші гени		
SLC11A1 (транспортёр іонів заліза та марганцю)	Алергія на повітряні політанти в осіб, вакцинованих БЦЖ	Alm et al., 2002
HNMT (гістамін N-метилтрансфераза)	БА	Yan et al., 2000
GSTM1 (глутатіон S-трансфераза μ 1)	БА, атопія	Ляховія та ін., 2000
CYP1A1 (цитохром P450 1A1)	БА та її клінічні прояви у дітей	Вавілін та ін., 2002

Ген (білковий продукт)	Пов'язаний фенотип	Посилання
NAT2 (N-ацетилтрансфераза-2)	БА	Ляхович та ін., 2000
GSTP1 (глутатіон S-трансфераза-п1)	БА, АД, рівень IgE, шкірні алергопроби	Сафронова та ін., 2003; Fryer, 2000
GSTT1 (глутатіон S-трансфераза-θ1)	БА, атопія	Вавілін та ін., 2002; Fryer, 2000
C3, C3AR1 (компоненти системи комплементу)	БА, загальний IgE	Hasegawa et al., 2004
DAP3 (смерть-асоційований білок апоптозу-3)	БА, загальний IgE	Hirota et al., 2004
ADAM33	БА, бронхіальна гіперчутливість	Van Eerdewegh et al., 2002

Дослідження, проведені у Саудівській Аравії, Китаї, підтвердили важливу роль генетичних варіацій ADAM33 (кодує металопротеазу, що бере участь у функціонуванні гладеньких м'язів бронхів та фібробластів легень) у механізмах сприйнятливості до БА.

У 2010 р. в локусі хромосоми 1q31 був ідентифікований ген DENND1B, який експресується натуральними кілерами та дендритними клітинами, кодує білок, що взаємодіє з рецептором TNF, і пов'язаний з розвитком БА.

На сьогодні відомо, що в патогенезі БА беруть участь білкові продукти генів системи детоксикації ксенобіотиків. Дослідження І.С. Сардарян (2009), присвячені вивченню фенотипічних особливостей БА при алейному поліморфізмі генів глутатіон-S-трансферази-T1 (GSTT1), глутатіон-S-трансферази-M1 (GSTM1), ангіотензин-перетворювального ферменту (ACE), ендотеліальної синтетази оксиду азоту (eNOS), виявили, що асоціація генотипів GSTT1-/GSTM1- у 5 разів підвищує ризик розвитку БА у дітей порівняно із загальною популяцією. За наявності функціонально активного генотипу GSTT1+/GSTM1+ в асоціації з поліморфізмом I/I за геном ACE у дітей ризик розвитку БА знижується у 7 разів, що дозволяє вважати дану асоціацію протективною.

Крім того, у розвитку БА бере участь генний комплекс HLA, розташований на 6-й хромосомі. Існує низка робіт, що прямо демонструють вплив генів головного комплексу гістосумісності на сприйнятливості до БА. А. Dasgupta та співавт. виявили при атопії підвищення частоти алелі A1 та зниження B8. Існують дані, що у хворих на БА частіше, ніж у дітей контрольної групи, виявляють алелі B27, DR2, тоді як B14, BW41 і DR5 є «протективними» щодо розвитку БА. Серова Л.Д. та співавт. встановили у хворих на БА статистично значуще підвищення частоти деяких алелей системи HLA – A2, BW16, BW21; причому легка форма захворювання асоціювалась з A9, B7 та BW21, а тяжка – з A2 та BW16.

Але у дослідженні D.K. Flaherty та співавт., які провели типування за 19 антигенами HLA-A, 20 антигенами HLA-B та 5 антигенами HLA-C у 187 хворих на БА та 189 здорових індивідів, будь-яких статистично значущих розбіжностей у частоті антигенів серед порівнюваних груп виявлено не було.

АД теж належить до мультифакторіальних захворювань з полігенним типом успадкування. Генетично обумовленою при АЗ, зокрема АД, є не тільки сукупність патогенетичних ланок, що сприяють формуванню алергічного запалення, але й порушення епідермального бар'єру, що сприяє проникненню в організм високомолекулярних алергенів, підвищує ризик вторинного інфікування.

М. Uehara та С. Kimura показали, що 60% дітей, батьки яких хворіють на АД, також страждають

на це захворювання: воно розвивається у 81% дітей, якщо хворіють і батько, і мати; 59% – якщо хворіє один з батьків, а інший має тільки ознаки атопії дихальних шляхів; 56% – коли хворіє тільки один з батьків. За даними норвезьких дослідників, АД розвивається у 57% дітей, якщо хвора мати, і 46% – якщо хворий батько.

У 2000 р. Y.-A. Lee та співавт. на вибірках хворих європейського походження був проведений перший повногеномний аналіз зчеплення АД з регіоном на хромосомі 3q21. Повногеномні дослідження W.O. Cookson та співавт. (2001) виявили зчеплення АД з поліморфними локусами на хромосомах 1q21 та 17q25. Відомо, що в ділянці 1q21 локалізовані гени епідермального диференціального комплексу, що відповідають за диференціювання епідермісу, а ділянка 17q25 містить гени білків, що експресуються у шкірі. Повногеномні дослідження зчеплення у шведській популяції в 2007 р. виявили зчеплення АД з поліморфними локусами на 3-й хромосомі (3p24-22).

В 2007 р. був виявлений перший позиційно-клонований ген АД – ген COL29A1 на хромосомі 3q, що кодує епідермальний колаген, який бере участь у підтримці тканинної цілісності. Недостатня кількість колагену може сприяти полегшенню проникнення антигенів крізь шкіру.

Повногеномний аналіз асоціації АД, проведений в німецькій популяції у 2008 р., виявив асоціацію захворювання з поліморфним локусом на хромосомі 11q13,5. Крім того, було виявлено 2 одноклеотидних поліморфізми, асоційованих з АД, на хромосомах 1q21 та 9p21. Інший повногеномний аналіз асоціації, проведений в китайській популяції, виявив 2 нових локуси АД, локалізовані на хромосомах 5q22.1 та 20q13.33.

Також активно досліджуються гени, що кодують білки епідермісу, гени розпізнавальних рецепторів, гени білків цитокінової мережі.

Ген TSLR (ген тимусного стромального лімфопоетину) експресується в місцях проникнення алергенів – епітеліальних клітинах шкіри, легень та кишечника. Експресія гена TSLR значно підвищена в кератиноцитах пошкодженої шкіри хворих на АД на відміну від здорових індивідів та хворих на АД з непошкодженою шкірою (ремісія). Механічне пошкодження епідермісу стимулює експресію TSLR. Порушення бар'єрної функції призводить до посилення контакту з мікробами. Зокрема, *Staphylococcus aureus* запускає Th2-запалення у кератиноцитах шляхом активації TSLR. Крім того, ген TSLR спроможний пригнічувати Th1-відповідь. Відомо, що у хворих на АД у порівнянні з контролем рівень TSLR у сироватці значно підвищений.

Ген TSLR людини локалізований на хромосомі 5q22.1 поряд з цитокіновим кластером в ділянці 5q31.2. Деякі одноклеотидні поліморфізми гена TSLR, за даними різних

досліджень, можуть бути асоційовані не тільки з розвитком АД, але й з БА.

Проникнення алергенів також може індукувати продукцію ІЛ-25, який теж запускає Th2-відповідь. ІЛ-25, крім того, безпосередньо впливає на кератиноцити, посилює порушення епідермального бар'єру, знижує експресію філагрину. Ген ІЛ-25 розташований в ділянці 14q11.2. Експресія гена підвищена у шкірі хворих на АД, рівень його вищий у пошкодженій шкірі.

На запуск Th2-відповіді також впливає ІЛ-33, який запускає експресію ІЛ-5 та ІЛ-13, сприяє підвищенню кількості еозинофілів у крові та рівня сироваткових імунoglobulinів. Крім того, ІЛ-33 може активувати дозрівання опасистих клітин. Рівень мРНК ІЛ-33 у шкірі хворих на АД у 10 разів перевищує нормальні показники. Ген даного цитокіну локалізований на хромосомі 9p24.1. У деяких повногеномних дослідженнях була виявлена асоціація поліморфних варіантів гена ІЛ-33 з розвитком БА.

ІЛ-4 є необхідним для диференціювання Th2-клітин та продукції ІgE. З ним структурно і функціонально схожий ІЛ-13. Крім того, ІЛ-13 опосередковує низку фізіологічних змін (підвищення рівня ІgE, еозинофілів, опасистих клітин та ін.), які виникають у тканинах при алергічному запаленні. Дослідження, проведені у різних етнічних популяціях у Канаді, Австралії, Японії та Німеччині, показали асоціацію з розвитком АД поліморфних варіантів гена ІЛ-13 та ІЛ-4. Заміни в промоторній ділянці гена ІЛ-13 асоційовані з підвищенням його транскрипційної активності, що призводить до посилення синтезу ІЛ-13 і розвитку алергічного запалення.

ІЛ-10, ген якого локалізований в ділянці 1q32.1, захищає тканини від ураження при запаленні. У хворих на АД відзначається підвищення його рівня, що призводить до послаблення протиінфекційного захисту внаслідок зниження вмісту антимікробних пептидів. Так у дослідженні М.А. Sohn та співавт. виявили асоціацію заміни в промоторній ділянці даного гена з розвитком АД у дітей в Кореї. Але в дослідженні хворих на АД з Німеччини асоціації поліморфних варіантів гена ІЛ-10 з розвитком АД виявлено не було.

Ген філагрину людини (FLG) локалізований в хромосомній ділянці 1q21 в кластері генів, з яких складається епідермальний диференційний комплекс, що кодує білки, які беруть участь у кінцевому диференціюванні епідермісу. Ген FLG складається з трьох екзонів: перший містить лише некодовану ділянку, у другому знаходиться ініціюючий кодон, третій містить високогомологічні послідовності нуклеотидів, що повторюються, які кодує пептиди філагрину (повтори). Кількість високогомологічних повторів філагрину детермінована і становить 10, 11 та 12, в залежності від наявності або відсутності дуплікацій 8-го та/або 10-го повторів. Кількість цих повторів визначає кількість білка, що синтезується і, таким чином, вносить вклад у ризик розвитку АД. Було виявлено, що у хворих на АД значно частіше визначається менше число повторів філагрину, ніж у здорових індивідів. Різні мутації у гені FLG зустрічаються при таких патологіях, як іхтіоз, АД та дерматореспіраторний синдром. У різних популяціях описано близько 40 мутацій. Рівні пенетрантності мутацій гена FLG становлять приблизно 60% для гетерозигот та 90% – для гомозигот.

АД, пов'язаному з нульовими мутаціями FLG (ADFLG), притаманні ранній початок, тяжкі і стійкі прояви хвороби, підвищений рівень ІgE та алергічна сенсibiliзація (S. Weidinger et al., 2007). Дослідження С.Н. Palmer

і співавт. (2006) показали, що мутації гена FLG тісно пов'язані з розвитком БА, але тільки у індивідів з АД в анамнезі. Подальші дослідження, у яких вивчали асоціації FLG з алергічною сенсibiliзацією, підтримують концепцію атопічного маршруту з розвитком БА та інших АЗ у дітей з БА. Крім того, пацієнти з ADFLG мають більшу частоту інфікування вірусом герпесу, а також вищий ризик розвитку різних форм алергії та БА, ніж пацієнти з ADNON-FLG.

Одержані дані про те, що FLG-генотип є основним фактором, який визначає стан природного зволожувального фактора шкіри (natural moisturizing factor – NMF), тяжкість АД пов'язана зі зменшенням рівня NMF.

Також відомі дані, що ІЛ-17 α пригнічує експресію філагрину на рівні мРНК профілагрину, продукцію функціональних мономерів філагрину та їх деградацію. Більш того, ІЛ-17 α спроможний діяти на експресію не лише філагрину, а й інших важливих компонентів епідермального бар'єру, за даними D. Gustovska та співавт. (2012). На шляхи генерації функціональних мономерів філагрину може впливати й ІЛ-22.

На 5-й хромосомі в ділянці 5q31-q32 локалізований ген SPINK5, який теж розглядається як ген-кандидат АД. Цей ген кодує інгібітор серинових протеаз (LEKTI), що бере участь у підтримці бар'єрної функції епітелію та в імунних реакціях. Цей білок пригнічує дію трипсинових ферментів, таких як трипсин, субтилізин, плазмін, кателпсин G. LEKTI також бере участь у морфогенезі шкіри та волосся, у протизапальному і протимікробному захисті епітелію слизових оболонок.

Мутації гена SPINK5 призводять до зниження інгібіторних функцій LEKTI, і, як наслідок, підвищення активності протеаз і порушення формування рогового бар'єра; далі виникає втрата інтеграції рогового шару, посилення десквамації і ослаблення бар'єрної функції епітелію.

З мутаціями гена SPINK5 пов'язане спадкове захворювання – синдром Нетертона (іхтіозіформна вроджена еритродермія) з такими проявами, як висип, підвищений рівень ІgE та множинна харчова алергія. Це дозволило припустити, що білок LEKTI також може брати участь у патогенезі АД. Дослідження Roedel і співавт. показали, що експресія даного білка знижена в кератиноцитах хворих на АД, тобто у них підвищена гідролітична активність трипсиноподібних ферментів в епідермісі.

У розпізнаванні алергенів бере участь також система об'єднано-розпізнавальних рецепторів, серед яких слід виділити толл-подібні рецептори (TLR). TLR – це трансмембранні білки, що містять множинні копії лейцин-багатих повторів у позаклітинному домені та цитоплазматичний домен Toll/ІЛ-1-рецепторного гомолога (TIR), який активує молекули сигналіну і запускає таким чином транскрипцію низки генів, що визначають запальну відповідь клітини. Гени TLR експресуються у тканинах, які взаємодіють з навколишнім середовищем (шкіра, слизова оболонка шлунково-кишкового тракту).

Ген TLR2 локалізований на хромосомі 4q32. Низка досліджень показали асоціацію поліморфних варіантів гена TLR2 з тяжкою формою АД і БА. Виявлено, що більше 10% хворих на АД є гетерозиготами за поліморфним варіантом rs743708 (p.Arg753Gln) гена TLR2. Крім того, гетерозиготи за даним поліморфним варіантом хворі на АД зі схильністю до стафілококової інфекції. А TLR2 опосередковує процеси продукції ІЛ-8 та оксиду азоту, які беруть участь у захисті організму від стафілокока.

Ген TLR6 локалізований на хромосомі 4p13, його експресія показана в опасистих клітинах. Активация цих клітин за допомогою TLR4 або гетеродимеру TLR2/TLR4 чинить додатковий ефект на продукцію цитокінів. Поліморфні асоціації гена TLR6 асоціюють з розвитком БА та алергічного риніту.

Ген TLR4 локалізований у ділянці 9q32-q33. Декілька досліджень показали асоціацію поліморфних варіантів цього гена на розвиток БА. Лігандами TLR4 є бактеріальні ліпополісахариди. Взаємодія TLR4 з ліпополісахаридами запускає каскад запальних реакцій Th2-напрямку.

Ген TLR9 картований на 3-й хромосомі в локусі 21.3. Дослідження однонуклеотидних поліморфізмів гена TLR9 виявило його асоціацію з розвитком БА та АД.

Ген TLR10 на хромосомі 4p14 знаходиться в одному кластері з TLR1 і TLR6. Показана асоціація поліморфних варіантів даного гена з розвитком БА у американців європейського походження та з розвитком алергічного риніту у китайців.

Також виявлена асоціація АД з різними алелями HLA B8, DR2, DR5. Маркерами схильності до комбінованої алергічної патології (поєднані прояви АД, БА, полінозів) можуть виступати HLA B12, B7, DR2.

Слід враховувати, що в розвитку мультифакторіальних захворювань беруть участь не лише окремі поліморфні локуси, але й складні взаємовідносини між ними та факторами зовнішнього середовища. Так, у дослідженні хворих на АД у Польщі A. Lesiak та співавт. виявили підвищення ризику розвитку захворювання при поєднанні змін нуклеотидної послідовності в генах IL-10 та IL-13 з мутацією в гені FLG. У дослідженні хворих на АД корейського походження Namkung та співавт. виявили взаємодію між генами IL-13 та IL-13R α 1.

Наведені дані демонструють успіхи у розшифровці генетичного коду АЗ, підтверджують особливості клінічного поліморфізму захворювань, вплив на розвиток хвороби факторів довкілля, особливості відповіді хворих на базову терапію, але більше мають накопичувальний характер, інформація розрізнена, характеризується міжпопуляційною

варіабельністю. На сьогодні найбільш перспективним напрямом видається проведення фармакогенетичних досліджень, які дадуть змогу оптимізувати комплексне лікування АЗ.

Список літератури

1. Асанов А.Ю., Намазова Л.С., Пинеліс В.Г., Журкова Н.В., Вознесенская Н.И. Генетические основы бронхиальной астмы // Педиатрическая фармакология. – 2008. – Т. 5. – № 4. – С. 31–37.
2. Балаболкин И.И., Тюменцева Е.С. Влияние генетических факторов на развитие atopического дерматита у детей // Педиатрия. – 2009. – Т. 87. – № 2. – С. 25–129.
3. Будчанов Ю.И., Делягин В.М. Генетика бронхиальной астмы // Практическая медицина. – Т. 6 (45). – 2010. – С. 19–21.
4. Волосовец А.П., Кривоустов С.П., Павлик Е.В. Вопросы генетики аллергических заболеваний у детей // Дитячий лікар. – 2013. – № 7–8 (28–29). – С. 5–8.
5. Гималова Г.Ф., Карунас А.С., Хуснутдинова Э.К. Молекулярно-генетические аспекты atopического дерматита // Медицинская генетика. – 2012. – № 12. – С. 18–26.
6. Делягин В.М., Ракчеева Е.Е., Уразбагамбетов А., Будчанов Ю.И. Генетика бронхиальной астмы и atopии // Медицинский совет. – 2012. – № 5. – С. 33–38.
7. Каюмова Л.Н., Ханбабян А.Б., Брускин С.А., Кочергин Н.Г., Олисова О.Ю. Генетические и эпигенетические факторы развития некоторых иммунозависимых дерматозов // Доктор.Ру. – 2013. – № 4 (82). – С. 40–46.
8. Фрейдин М.Б., Брагина Е.Ю., Огородова Л.М., Пузырев В.П. Генетика atopии: современное состояние // Вестник ВОГиС. – 2006. – Т. 10. – № 3. – С. 492–503.
9. Elias P.M., Steinhoff M. «Outside-to-inside» (and now back to «outside») pathogenic mechanisms in atopical dermatitis // J. Invest. Dermatol. – 2008. – Vol. 128 (5). – P. 1067–1070.
10. Esparza-Gordillo J., Weidinger S., Folster-Holst R., et al. A common variant on chromosome 11q13 is associated with atopical dermatitis // Nature Genetics. – 2009. – Vol. 41 (5). – P. 596–601.
11. Harada H., Hirota T., Jodo A.I., et al. TSLP promoter polymorphisms are associated with susceptibility to bronchial asthma // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. – 2011. – Vol. 44 (6). – P. 787–793.
12. Kiyohara C., Tanaka K., Miyake Y. Genetic susceptibility to atopical dermatitis // Allergol. Int. – 2008. – Vol. 57 (1). – P. 39–56.
13. Morar N., Cookson W.O., Harper J.L., Moffatt M.F. Filaggrin mutations in children with severe atopical dermatitis // J. Invest. Dermatol. – 2007. – Vol. 127. – P. 1667–1672.
14. Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A., et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopical dermatitis // Nature Genetics. – 2006. – Vol. 38 (4). – P. 441–446.
15. Sohn M.H., Song J.S., Kim K.W., et al. Association of interleukin-10 gene promoter polymorphism in children with atopical dermatitis // J. Pediatr. – 2007. – Vol. 150 (1). – P. 106–108.
16. Zhang J., Pare P.D., Sandford A.J. Recent advances in asthma genetics // Respir. Res. – 2008. – Vol. 9 (4). – P. 1–8.

Шановні колеги!

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика,
кафедра педіатрії №1 НМАПО ім. П.Л. Шупика,
Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ»,
Асоціація педіатрів України, Асоціація алергологів України, Асоціація педіатрів Київської області
запрошують вас взяти участь у роботі науково-практичної конференції:

**«Актуальні питання діагностики і лікування алергічних хвороб та аутоімунних станів у дітей»
(для педіатрів, дитячих алергологів, пульмонологів, імунологів,
ревматологів, неонатологів і сімейних лікарів),**

яка відбудеться **16–17 березня 2017 р.** в м. Києві.

Робота конференції буде проводитися у вигляді доповідей, міні-лекцій провідних фахівців з дитячої алергології та кардіоревматології, майстер-класів, дискусій.

Місце проведення заходу: м. Київ, 04112, вул. Дорогожицька, 9, зала засідань (аудиторія №3).

Реєстрація учасників: 16–17 березня 2017 р. з 8.00.

За довідками звертатися: тел.: (044) 236-21-97; тел.-факс: (044) 238-77-11, E-mail: kaf-ped1@yandex.ru

Адреса оргкомітету: вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, НМАПО ім. П.Л. Шупика, або вул. Чорновола, 28/1, корпус 13 (педіатричний), 01135, НДСЛ «ОХМАТДИТ», кафедра педіатрії №1 НМАПО імені П.Л. Шупика

Медіапартнер – журнал «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія»