

Н.В. Чернюк¹, д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри,

Р.І. Яцишин¹, д-р мед. наук, професор,

Л.Є. Ковальчук², д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри,

В.Я. Камінський¹, канд. мед. наук, доцент

¹ кафедра внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. академіка Є.М. Нейка

² кафедра медичної біології і медичної генетики

^{1,2} ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»



Д-р мед. наук, професор
Н.В. Чернюк



Д-р мед. наук, професор
Р. І. Яцишин



Канд. мед. наук, доцент
В.Я. Камінський

Сучасні погляди на роль генетичних і епігенетичних факторів у формуванні бронхіальної астми

Алергічні захворювання (АЗ) мають складну мультифакторну природу і розвиваються при взаємодії факторів довкілля, спадкової схильності, низки епігенетичних, а також стохастичних чинників. Останніми роками дослідження мультифакторних захворювань (МФЗ) базувалися на концепції чотирьох «П» в медицині: предиктивна (прогностична), превентивна (запобіжна), партисипаторна (мотивуюча), персоналізована (інтегральна). З 2015 р. додатково введено поняття Precision medicine – прецизійна, точна медицина, яка на основі інформаційних технологій дає змогу транслювати нові інноваційні досягнення в клінічну практику [4] та розробляти індивідуальні способи лікування для конкретного пацієнта (частково завдяки активному розвитку мобільної медицини mHealth). Тобто нині запропоновано в медицині МФЗ базуватися на п'яти «П». Також важливого значення набуває позитивне спрямування медицини

(вплив психоемоційного стану пацієнта на позитивний ефект лікування і профілактики). Враховуючи сучасну модель медицини та спрямованість вектора уваги на персоналізовану діагностику, максимальна увага науковців акцентується на генетичному та епігенетичному факторах, дослідження яких дає змогу прогнозувати ймовірність виникнення більшості соціально-значущих хвороб.

Існують різні підходи до картування генів, основними є *позиційний* (сканування геному за допомогою набору мікросателітних або однонуклеотидних поліморфних маркерів) та *кандидатний* (аналіз зчеплення проводиться в окремій ділянці геному, де розташовані відомі гени-кандидати захворювання або ознаки) [5]. За останні 30 років для вивчення нуклеотидних варіантів застосовувались генетичні фактори, повногеномний аналіз зв'язування, біологічно переконливі підходи ген-«кандидат», повногеномні дослідження асоціацій

(GWAS) [16, 25]. Завдяки дослідженню GWAS генотипування близько 500 000 одиничних нуклеотидних поліморфізмів (SNP) уможливує майже повні обстеження всієї поширеної генетичної мінливості [28]. Відповідно до цієї концепції було розроблено цілі матриці генотипування геномних SNP, застосовані для вивчення генетичного середовища МФЗ. Тоді як моногенні розлади з одиничною Менделівською спадковістю були успішно ідентифіковані з використанням аналізу зв'язування у цілому геномі, позиційного клонування та дослідження методом «випадок-контроль», було виявлено більш як 100 локусів на автосомних та статевих хромосомах, що можуть мати відношення до бронхіальної астми (БА).

У цілому світі ведеться активний пошук генів, які відповідають за формування схильності до АЗ, що зумовлено актуальністю вивчення факторів ризику БА і появою нових можливостей генетичних досліджень [19, 24]. Нині виконані аналізи асоціації БА та інших АЗ з поліморфними варіантами сотень генів [1, 17]. За даними 20 повногеномних аналізів зчеплення БА і atopічного дерматиту (АД), алергічного риніту (АР) встановлено, що в патогенезі АЗ беруть участь понад 150 функціонально пов'язаних генів-кандидатів, зокрема: гени цитокінів (інтерлейкіну-4 (IL-4), IL-4RA, IL-12B, IL-13, фактора некрозу пухлин- α (TNF- α), CCL5); гени головного комплексу гістосумісності (HLA-DRB1); гени адренорецепторів (ADRB2); гени ферментів біотрансформації ксенобіотиків (GSTM1, GSTP1, GSTT1); гени, білкові продукти яких беруть участь у розпізнаванні консервативних структур мікроорганізмів (CD14, TLR2, TLR4CARD15), в регуляції бар'єрної функції епітелію (FLG, SPINK5); гени позиційно клоновані (ADAM33, DPP10, GPR154) та гени (ORMDL3 GSDMB), виявлені при повногеномному аналізі асоціацій [18, 29].

Оскільки результати генетичних досліджень характеризуються вираженими міжетнічними відмінностями, актуальною проблемою залишається ідентифікація етноспецифічних факторів ризику АЗ [11].

Широка варіабельність клінічних проявів АЗ доводить необхідність вивчення загальних генетичних факторів ризику розвитку АЗ і специфічних факторів схильності до певних клініко-патогенетичних варіантів перебігу АЗ – БА, АР, АД та їх поєданого прояву. Це дасть змогу з високою точністю передбачити ймовірність розвитку захворювань і розробити профілактичні заходи з урахуванням індивідуальних можливостей кожного хворого, що сприятиме розвитку персоналізованого напрямку медицини.

Першим кроком на шляху генетичного обстеження пацієнта є **клініко-генеалогічний аналіз** (метод родоводів): доступний, відтворюваний, матеріально необтяжливий, легкий для оволодіння, потребує знання хворими своїх родоводів (3–4 покоління). Метод дає змогу встановити: генетичну схильність, тип успадкування БА (автосомно-рецесивний, автосомно-домінантний), спосіб передачі генів (за материнською, батьківською, обома лініями). Кінцевою метою є встановлення ризику виникнення хвороби у нащадків, що визначає актуальність генеалогічного методу не лише для генетиків, а й для педіатрів, сімейних лікарів, алергологів, пульмонологів, акушерів-гінекологів.

Комплексне генетичне дослідження дає змогу виділити групу спадково обтяжених пацієнтів, встановити тип успадкування БА та розробити низку превентивних заходів у нащадків. Враховуючи дані про відмінності експресії батьківських і материнських генів – **генетичний імпринтинг**, здійснюється аналіз закономірностей успадкування БА, пов'язаних зі статтю, а також підтверджується ефект (феномен) антиципації.

Хоча спадкова схильність до БА була встановлена у багатьох генетичних дослідженнях, очевидно, що не лише генетичні аспекти відповідають за розвиток БА та АЗ [6, 27]. Збільшення частоти випадків БА впродовж останніх десятиліть вплинуло на визначення ролі **епігенетики** в розвитку БА [27]. Передбачають, що саме епігенетика визначає формування різних фенотипів БА [3, 7].

Вперше термін «епігенетика» запропонував англійський генетик К. Уоддінгтон у 1942 р., було сформовано концепцію «епігенетичного ландшафту» [30]. Різниця між генетичними і епігенетичними механізмами успадкування полягає в стабільності і відтворенні ефектів [10]. Молекулярна основа епігенетики характеризується модифікацією реалізації генетичної інформації (експресія і репресія генів) без змін первинної послідовності нуклеотидів ДНК. Доведено, що в організмі працюють потужні регуляторні елементи (в самому геномі або цілі системи в клітинах), які контролюють експресію генів, зокрема залежно від різних внутрішніх і зовнішніх сигналів біотичної та абіотичної природи. Такі сигнали можуть пригнічувати або виключати роботу нормальних генів. Епігенетичні ефекти можливі на різних етапах реалізації спадкової інформації – від транскрипції ДНК, процесингу РНК до трансляції (синтезу білкової молекули). Сукупність епігенетичних маркерів являє собою епігеном. Таким чином, епігенетичні зміни можуть впливати на фенотип.

Набір і природа **епігенетичних сигналів** у клітині різноманітні, однак їх можна розділити на кілька груп:

- метилювання і деметилювання цитозинових основ ДНК;
- гістоновий код (ензиматична модифікація гістонів – метилювання, ацетилювання, убіквінування, фосфорилування та ін.);
- транскрипційне і трансляційне блокування генів малими РНК;
- диференційний сплайсинг, фосфорилування негістонових протеїнів;
- ремоделювання хроматину – зміни його структури (еухроматин/гетерохроматин) (рис. 1) [26].

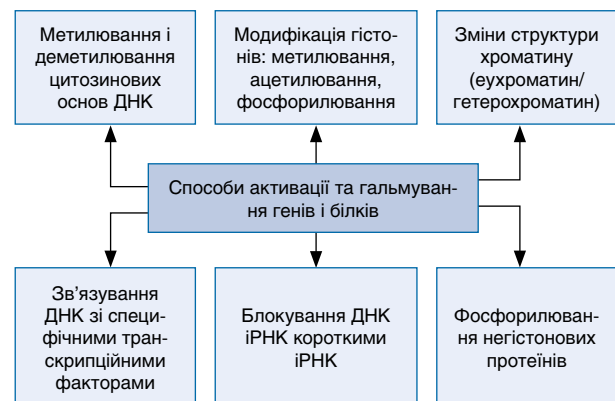


Рис. 1. Способи активації та гальмування генів і білків

Варто зазначити, що більшість цих процесів переплетені між собою і взаємопов'язані. Саме це забезпечує і гарантує надійність генетичного контролю за вибірковою функціонуванням генів. Від батьків успадковуються гени, а також передаються і специфічні «модифікації» ДНК у формі хімічних міток. Ці мітки впливають на те, яким чином гени визначають фенотипові ознаки. Такі мітки називають *епігенетичними маркерами*, оскільки вони існують поза фактичною послідовністю ДНК. Батьки можуть передавати епігенетичні маркери або тільки наступному поколінню, або багатьом поколінням. У будь-якому випадку зміни мають тимчасовий характер, оскільки змінюють не саму послідовність ДНК, а спосіб її вираження. Доведено, що деякі ліки також можуть спричинювати зміни в епігенетичних маркерах і призводити до розвитку деяких МФЗ у нащадків.

Епігенетичні механізми беруть участь у геномному імпринтингу (епігенетично вибіркової експресії тільки одного з алельних генів, успадкованих від батьків), який реалізується шляхом метилювання ДНК в промоторах з наступним блокуванням процесу транскрипції [20].

Екологічні фактори здійснюють ініціаторні сигнали через епігенетичні механізми. Враховуючи широкий спектр епігенетичних ланок, доцільно зупинитися на основних епігенетичних механізмах: метилювання ДНК, модифікації гістонів та некодуючих мікро-РНК.

Метилювання ДНК

Метилювання ДНК в клітині контролює генетичні процеси (реплікацію, репарацію, рекомбінацію, транскрипцію, інактивацію Х-хромосоми). При цьому метильні групи порушують ДНК-білкову взаємодію, впливають на структуру хроматину, блокують транскрипційні репресори [2, 8, 31]. Водночас профіль метилювання ДНК (активація або супресія) змінюється залежно від середовищних факторів [14]. Експериментально встановлено, що метилювання ДНК виконує роль захисного механізму та пригнічує значну частину геному чужорідного походження (вірусні та інші повторювані послідовності).

Метилювання ДНК відбувається шляхом зворотної хімічної реакції азотистої основи цитозину, внаслідок чого метильна група CH_3 приєднується до вуглецю з утворенням 5-метилцитозину. Ковалентне приєднання метильної групи відбувається у промоторній ділянці гена – універсальний механізм регуляції генної експресії (повне виключення гена); у некодуючих регіонах геному – забезпечує підтримку конформаційної структури хроматину і репресію мобільних генетичних елементів. Метилюються цитозини обох комплементарних ланцюгів ДНК [12]. Цей процес каталізується ферментами метилтрансферазами.

Метилювання забезпечують два класи ферментів ДНК-метилтрансфераз: DNMT3a, DNMT3b приєднують метильні групи до неметилюваних послідовностей ДНК, а також DNMT1 – підтримуюча метилаза, яка забезпечує відтворення статусу метилювання (передача по спадковості). Водночас для метилювання цитозину необхідний гуанін, в результаті утворюються два нуклеотиди, які розділені фосфатом (CpG). В організмі людини метильовано приблизно 1% геному, а скупчення неактивних послідовностей CpG називається острівцями CpG, які нерівномірно представлені в геномі (більшість в промоторах генів, транскрипційних

ділянках, міжгенному просторі). Гіперметилювані острівці призводять до інактивації гена, що порушує взаємодію регуляторних білків з промоторами.

Важливо зазначити, що метилювання ДНК чинить потужний вплив на експресію генів, функцію клітин, тканин та організму в цілому. Пасивне деметилювання (видалення метильних груп з ДНК внаслідок відсутності метилазної активності) реалізується після реплікації ДНК. В активному деметилюванні бере участь ферментна система, яка перетворює 5-метилцитозин на цитозин незалежно від реплікації.

Метилювання ДНК має найбільш вагомий прикладний значення серед усіх епігенетичних механізмів, оскільки профіль метилювання змінюється залежно від середовищних факторів (харчового раціону, емоційного статусу) [15].

Втрата здатності підтримувати метилювання ДНК може призводити до імунодефіцитних порушень, онкопатології та інших захворювань. Для визначення метилювання ДНК клітини необхідно провести секвенування з метою дослідження експресії генів; існують методи повногеномного аналізу розподілу метильованих нуклеотидів.

Профіль метилювання ДНК є динамічним, змінюється з віком [12, 14]. Вікові зміни метилювання отримали назву «епігенетичний дрейф». З віком спостерігається деметилювання (гіпометилювання) і пов'язана з цим хромосомна нестабільність, що вказує на ймовірний взаємозв'язок між метилюванням ДНК та біологічним віком людини (біогеронтологічні дослідження).

В 2013 р. Стів Хорват запропонував використовувати *епігенетичний годинник* (годинник Хорвата), що включав сукупність більше ніж 300 обраних послідовностей CpG, які мають сильну кореляцію з біологічним старінням. Епігенетичний годинник можна використовувати як алгоритм (інструмент) прогнозування віку, захворювань, визначення прискорення старіння (порівняння метилювання ділянок годинника окремої людини з середнім для її віку) та перевірки ефективності біогеронтологічної терапії. Також були створені й інші годинники: годинник Ханнума, який характеризується специфічністю, – зразки ДНК беруться з клітин крові, а також новий епігенетичний маркер DNAm PhenoAge. Необхідно зазначити, що порівняння епігенетичного і хронологічного віку має прогностичну цінність для оцінки ризику смертності та розвитку багатьох МФЗ.

Епігенетичні феномени (механізми) відіграють провідну роль у функціонуванні організму та допомагають сфокусувати увагу науковців на нових прогностичних біомаркерах старіння, формуванні різних МФЗ, зокрема БА, з наступною розробкою превентивних заходів.

Зміни в метилюванні ДНК можуть виникнути в результаті недостатності фолатів, метіоніну або селену, що може призвести до тяжких дефектів нервової трубки, онкологічних захворювань, атеросклерозу та інших патологій.

Доведено залежність епігенетичних змін від наявності у продуктах донорів метильних груп та ко-факторів. Бажано харчовий раціон доповнювати донорами фолієвої кислоти (зелений чай, зелені листові овочі, морква, бобові, висівки, злаки, горіхи, дріжджі, апельсини,

банани, коренеплоди, гарбуз та ін.), донорами метіоніну (м'ясо яловиче і куряче, печінка, тріска, сир, курячі яйця, крупи, бобові). Можливо, у майбутньому будуть широко використовувати медикаментозні препарати, які активно впливатимуть саме на цей епігенетичний механізм.

Ацетилювання (модифікація) гістонів

Гістони є основними структурними протеїнами хромосом, навколо яких закручена молекула ДНК і утворює нуклеосому. Існує значна кількість посттрансляційних модифікацій гістонів, які формують хроматин. Ферменти ацетилювання і деацетилювання (ацетилтрансферази) гістонів опосередковано впливають на процеси транскрипції (каталізують ацетилювання локальних гістонів, що послаблює зв'язок між ДНК і гістонами). Ацетилювання полягає в приєднанні хімічної ацетил-групи (амінокислота лізин) до вільної ділянки гістону. Це епігенетичний механізм зміни експресії генів. При цьому шаблон, за яким відбувається модифікація ядерних білків, називають *гістоновим кодом*. Більшість гістонових модифікацій, на відміну від метилювання, варіабельні. Вони впливають на експресію генів, збереження структури хроматину, диференціацію клітин, процеси старіння, диференціацію ДНК, канцерогенез, реплікацію, транскрипцію.

Некодуючі мікроРНК

Молекули РНК виконують в клітині низку функцій, зокрема регулюють експресію генів (відповідають регуляторні РНК). До них належать антизмистові РНК (aRNA), мікроРНК (miRNA), малі інтерферуючі РНК (siRNA). Регуляторні РНК пригнічують експресію генів шляхом комплементарного приєднання регуляторної РНК до мРНК з утворенням дволанцюгової молекули (длРНК), що призводить до порушення зв'язування мРНК з рибосомою та пригнічує процеси трансляції. Можливий також феномен РНК-інтерференції.

МікроРНК – це клас малих РНК довжиною близько 22 нуклеотидів регуляторних РНК, які є продуктами малих протеїн-некодуючих генів. Сприяють деградації комплементарної інформаційної мРНК або (частіше) супресують трансляцію відповідних протеїнів (кількість у людини – близько 37 тис., більше ніж 1000 з них було передбачено за допомогою комп'ютерних технологій, понад 400 з цих miRNA-генів на даний момент вже ідентифіковано за рахунок експериментального клонування miRNAs). Існує окрема наукова галузь – РНК-епігенетика, яка вивчає епігенетичні процеси, пов'язані з РНК, в тому числі метилювання інформаційної РНК.

Успадкування епігенетичних змін (трансгенеративна епігенетична спадковість) відбувається в процесі мейозу або мітозу. Важливо зазначити, що епігенетичні механізми забезпечують запуск процесів у хроматині через модифікацію гістонів і метилювання ДНК. Доведено роль гістонів у регуляції трансляції та виявлений гістоновий код (неоднакова модифікація гістонів у різних ділянках геному). Видозмінені гістонові коди можуть призводити до активації або репресії генів.

Аналізуючи вищезазначену інформацію, можна навести узагальнену схему взаємозв'язку генетичних і епігенетичних факторів (рис. 2).

Останніми роками відкрито низку *епігенетичних феноменів*, а саме ефект положення (зміни фенотипового

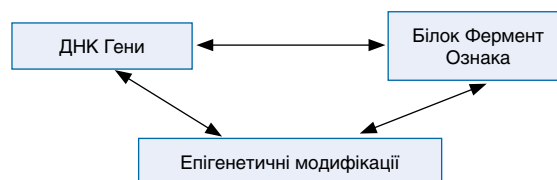


Рис. 2. Схема взаємозв'язку генетичних і епігенетичних факторів

ефекту гена залежно від сусідніх генів), парамутація, трансекція, РНК-інтерференція, явище пріонізації, супресія транспозонів, геномний імпринтинг, інактивація Х-хромосоми. При цьому коректна експресія та ефективна транскрипція генів залежить від стану промоторної ділянки, стану коротких ділянок РНК, локального стану хроматину, що оточує промотори й енхансери.

Діагностичні можливості епігенетики активно розвиваються, впроваджуються нові технології аналізу епігенетичних змін (рівень метилювання ДНК, експресія мікроРНК, посттрансляційні модифікації гістонів): імунопреципітація хроматину, проточна цитометрія, лазерне сканування, що сприятиме ідентифікації біомаркерів МФЗ.

Найбільш вивченими епігенетичними механізмами розвитку БА, які змінюють експресію генів без зміни структури ДНК, є метилювання ДНК, модифікації гістонів, некодуючі мікро-РНК, стан конденсації хроматину [6, 7, 13, 16, 32]. Ці механізми регулюють імунні реакції (диференціація та регуляція Т-клітин) та експресію запальних генів при БА та алергії [23]. Екологічні фактори здійснюють ініціаторні сигнали через епігенетичні механізми (рис. 3).

Враховуючи важливе значення епігенетики в імунологічних змінах при БА, проведення повногеномних досліджень статусу метиляції на різних локусах можуть ідентифікувати нові ініціюючі та моделюючі БА гени [22].

В епітелії дихальних шляхів виділяють такі основні епігенетичні регуляторні фактори: метилювання ДНК, ацетилювання гістонів та некодуюча РНК (рис. 4).

Екологічні фактори (наприклад, алергени або віруси) можуть пошкодити цілісність епітеліальних клітин дихальних шляхів (перша захисна ланка). Деякі гени сприйнятливості, експресовані в епітеліальних клітинах дихальних шляхів (наприклад, ADAM33), можуть додатково погіршувати цей структурний дефект через процес епітеліально-мезенхімальної трофічної одиниці (ЕМТ) і, таким чином, заохочувати реконструкцію дихальних шляхів та гіперреактивність (рис. 5). Інші гени чутливості до БА (наприклад, IRAKM) можуть опосередковано сприяти активації запальних реакцій. Деякі гени відіграють більш захисну роль (наприклад, SPINK5 та TSLP). Окрім того, епігенетичні регуляторні механізми можуть впливати на деякі з цих генів (наприклад, гіперметилювання ADAM33 та пригнічення HLA-G мікро-РНК) [9].

Враховуючи вищезазначене, комплексна система оцінки пацієнта з БА охоплює заходи, спрямовані на досягнення контролю симптомів і підтримку нормального рівня активності; мінімізацію майбутніх ризиків загострень, ефективну оцінку лікування

та коморбідної патології з обов'язковим врахуванням генетично-епігенетичного профілю. Це обумовлює необхідність наступних комплексних досліджень генетичних чинників у поєднанні з епігенетичними механізмами, які можуть відігравати провідну роль у розвитку БА, з розробкою превентивно-продиктивних (запобіжно-прогностичних) маркерів формування БА (рис. 6).

Генетико-епігенетичні маркери дають змогу оптимізувати клінічний маршрут спадково-обтяженого пацієнта згідно з розробленим алгоритмом діагностики таких хворих. Іншим перспективним напрямом досліджень є проведення фармакогенетичних досліджень, які дають змогу оптимізувати комплексне лікування БА та контролювати перебіг захворювання у конкретного пацієнта.

Перспективи вивчення МФЗ

Основою продиктивної персоналізованої медицини майбутнього є портретування пацієнта. Комплексний портрет будь-якого пацієнта охоплює

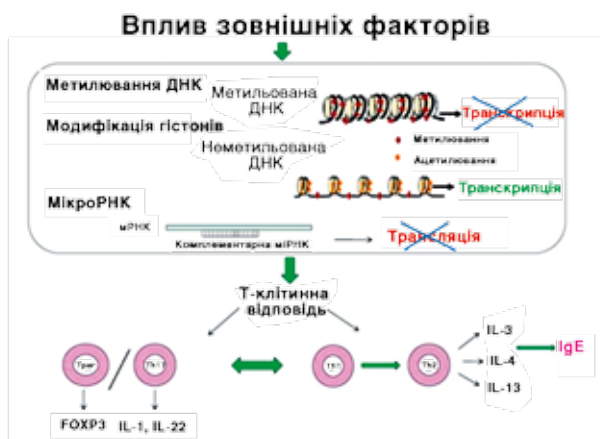


Рис. 3. Роль епігенетичних факторів в патогенезі БА (адаптовано за Zahra Alizadeh et al., 2017 [32])

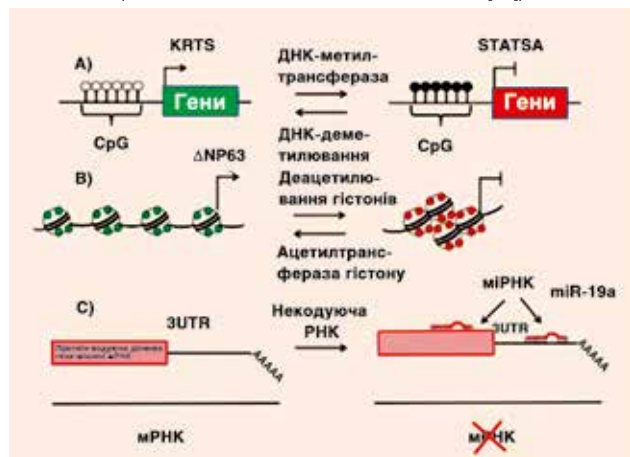


Рис. 4. Епігенетичні регуляторні фактори в епітелії дихальних шляхів (адаптовано за Fatemeh Moheimani et al., 2016 [9])

Примітки: А) метилювання ДНК: білі кола є неметилюваними CpG, які індукують експресію генів (наприклад, KRT5), чорні кола – метилювані CpG, які пригнічують експресію генів (наприклад, STAT5A); В) ацетилювання гістону: зелені кола позначають ацетилюваний гістон-хвіст, який стимулює експресію генів (наприклад, ΔNp63), червоні кола вказують на вільні хвости гістонів, які пригнічують експресію генів; С) некодуюча РНК: мікроРНК впливають на експресію генів шляхом розпаду РНК або трансляційного гальмування. Таким чином, мікроРНК (наприклад, miR-19a) можуть пригнічувати експресію мРНК (наприклад, TGF-β рецептор 2)

генетично-епігенетичний, метаболічний, алергологічний та імунологічний паспорти. Актуальним є поєднання клінічних даних, генетичних та епігенетичних результатів і створення на цій основі біоінформаційної моделі МФЗ, що, безумовно, становить суть нового системного генетично-епігенетичного підходу до їх вивчення та прогнозування.

Таким чином, медицина майбутнього – це персоналізована медицина, яка акцентуватиме увагу на розробці індивідуальних заходів діагностики й лікування на основі геноміки, протеоміки та інших «омік»-технологій; тестуванні на схильності до захворювань (гени схильності), ефективних превентивних заходах та моніторингу лікування (рис. 7).

Водночас персоналізована медицина пов'язана з трансляційною медициною (медицина 7 «П»), яка займається питаннями впровадження нових досягнень і біоінформаційних технологій в медичну практику.

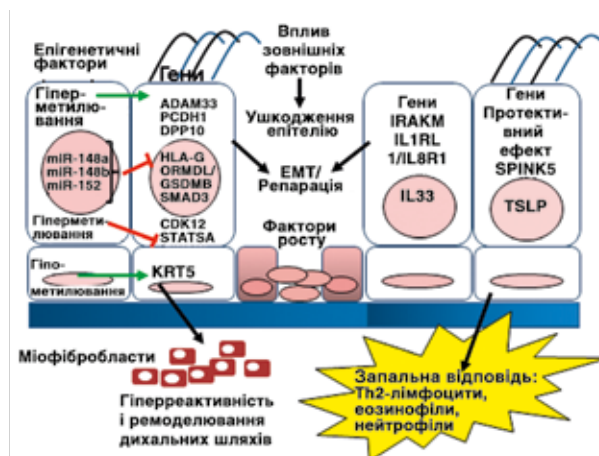


Рис. 5. Ключові гени та епігенетичні регуляторні механізми, пов'язані з БА, в епітеліальних клітинах дихальних шляхів (адаптовано за Fatemeh Moheimani et al., 2016 [9])



Рис. 6. Ваги, які демонструють значення генетичних і епігенетичних маркерів в сучасній медицині

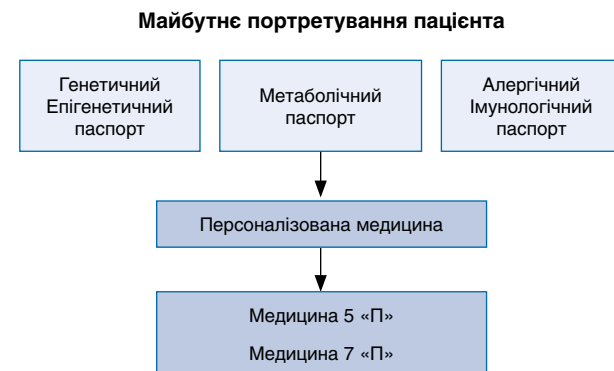


Рис. 7. Портретування хворого на БА

Висновки

1. БА належить до мультифакторних патологій з полігенним типом успадкування, розвивається внаслідок взаємодії факторів довкілля, спадкової схильності, епігенетичних та стохастичних чинників.

2. Першим кроком у діагностиці спадкової схильності до бронхолегеневої патології є клініко-генеалогічне дослідження, що дає змогу виділити групу спадково обтяжених пацієнтів, встановити тип успадкування та виявити ймовірність розвитку БА у нащадків.

3. В цілому світі ведеться активний пошук генів, які відповідають за формування схильності до АЗ, що зумовлено актуальністю вивчення факторів ризику розвитку АЗ, однак без комплексного та послідовного аналізу діагностичного ланцюга «гени—епігенетичні чинники—відповідні ферменти» неможливий розвиток медицини 7 «П» та персоналізованого підходу до пацієнта.

4. Діагностичний алгоритм визначення ризику виникнення БА, який базується на генетичному, епігенетичному, метаболічному, алергічному та імунологічному портретуванні, сприяє комплексному підходу та створенню генетико-епігенетичного портрета (профіля) пацієнта і розвитку предиктивного напрямку медицини.

Список літератури

1. Делягин ВМ, Ракчеева ЕЕ, Уразбагамбетов А, Будчанов ЮИ. Генетика бронхиальной астмы и атопии. Медицинский совет. 2012; № 5: 33–38.
2. Коваленко ТФ. Метилирование генома млекопитающих. Молекулярная медицина. 2010; № 6: 21–29.
3. Ненартович ИА. Эпигенетика бронхиальной астмы: обзор литературы. Вестник ВГМУ. 2017; Т. 16. № 2: 7–14.
4. Щербов СМ. Медицинский алфавит. Современная лаборатория. 2015; № 4.
5. Яковлева НЮ, Охотникова ОМ. Генетичні аспекти алергічних захворювань. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2017; № 2 (99): 61–66.
6. Begin P, Nadeau KC. Epigenetic regulation of asthma and allergic disease. Allergy Asthma Clin. Immunol. 2014; May 28, 10(1): 27.

7. Brook PO, Petty MM, Adcock IM, Durham AL. Epigenome-modifying tools in asthma. Epigenomics. 2015; 7(6):1017–32.
8. DNA methylation signatures link prenatal famine exposure to growth and metabolism. E.W. Tobin et al. Nat. Commun. 2014; Nov. Vol. 5.: 5592.
9. Fatemeh Moheimani, Alan C-Y Hsu., Andrew T Reid, Teresa Williams. The genetic and epigenetic landscapes of the epithelium in asthma Respiratory Research. 2016; 17: 119.
10. Goldberg AD, Allis CD, Bernstein E. Epigenetics: a landscape takes shape. Cell 2007;128: 635–638.
11. Jang AS, Kwon HS, Cho YS, Bae YJ, Kim TB, Park JS, et al. Identification of subtypes of refractory asthma in Korean patients by cluster analysis. Lung 2013;191:87–93.
12. Jones PA Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. Nat. Rev. Genet. 2012; 13: 484–492.
13. Kabesch M, Adcock IM. Epigenetic in asthma and COPD. Biochimie 2012; 94 (11): 2231–41.
14. Kim YJ, Park SW, Kim TH, Park JS, Cheong HS, Shin HD et al. Genome-wide methylation profiling of the bronchial mucosa of asthmatics: relationship to atopy. BMC Med Genet. 2013;14:39.
15. Klose RJ, Bird AP. Genomic DNA methylation: the mark and its mediators. Trends Biochem Sci. 2006; 31: 89–97.
16. Liu Y, Li H, Xiao T, Lu Q. Epigenetics in immunomediated pulmonary diseases. Clin. Rev Allergy Immunol. 2013; 45 (3): 314–30.
17. Mechanisms of allergic disease—environmental and genetic determinants for the development of allergy. D.E. Campbell et al. Clin. Exp.Allergy. 2015; May. Vol.45 (5): 844–858.
18. Moffatt MF, Kabesch M, Liang L, Dixon AL, Strachan D, Heath S et al. Genetic variants regulating ORM3L3 expression contribute to the risk of childhood asthma. Nature. 2007; 448:470–473.
19. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181:315–323.
20. Plasschaert RN, Bartolomei MS. Genomic imprinting in development, growth, behavior and stem cells. Development. 2014; May, 141(9): 1805–1813.
21. Roth HM, Wadsworth SJ, Kahn M, Knight DA. The airway epithelium in asthma: developmental issues that scar the airways for life? Pulm. Pharmacol.Theor. 2012; 25 (6): 420–6.
22. Sato S, Yagi S, Arai Y, Hirabayashi K, Hattori N, Iwatani M et al. Genome-wide DNA methylation profile of tissue-dependent and differentially methylated regions (T-DMRs) residing in mouse pluripotent stem cells. Genes Cells. 2010;15: 607–618.
23. Tay HL, Plank M, Collison A, Mattes J, Kumar RK, Foster PS. MicroRNA: potential biomarkers and therapeutic targets for allergic asthma? Ann Med. 2014; 46 (8):633–9.
24. The metabolism of asthma control: a promising link between genetic and disease. M.J. McGeachie et al. Imm. Inflamm. Dis. 2015; Vol.3 (3): 224–238.
25. Thomas D. Gene – environment-wide association studies: emerging approaches. Nat Rev Genet. 2010;11:259–272.
26. Hannum G, Gysinney J, Zhao L, Zyang L et al. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. Mol. Cell. 2013; 49: 359–367.
27. Harb H, Renz H. Update on epigenetics in allergic disease. J. Allergy Clin Immunol. 2015; 135 (1): 15–24.
28. Hardy J, Singleton A. Genomewide association studies and human disease. N Engl J Med 2009;360:1759–1768.
29. Van Eerdewegh P, Little RD, Dupuis J, Del Mastro RG, Falls K, Simon J, et al. Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. Nature 2002;418:426–430.
30. Waddington C.H. The Epygenotype. Endeavour. 1942; 18–20.
31. Weidner CI, Lin Q, Koch CM, Eisele L, Beier F. et al. Aging of blood can be tracked by DNA methylation changes at just three CpG sites. Genome Biol. 2014; 15: R24.
32. Zahra Alizadeh, Esmaeil Mortaz, Ian Adcock, Mostafa Moin Role of Epigenetics in the Pathogenesis of Asthma. Iran J. Allergy Asthma Immunol. April 2017; 16 (2):82–91.

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Н.В. Чернюк, Р.И. Яцишин, Л.Е. Ковальчук, В.Я. Каминский
ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет»

Резюме

В статье проанализированы механизмы взаимосвязей генетических и эпигенетических (метилирование ДНК, модификация гистонов, микроРНК) факторов возникновения и формирования мультифакториальных заболеваний, в частности бронхиальной астмы. Предложен диагностико-прогностический алгоритм, который обеспечивает возможность создания генетико-эпигенетического портрета (профиля) больного бронхиальной астмой.

Ключевые слова: генетика, эпигенетика, бронхиальная астма, предиктивная медицина.

MODERN VIEWS ON THE ROLE OF GENETIC AND EPIGENETIC FACTORS IN THE FORMATION OF BRONCHIAL ASTHMA

N.V. Cherniuk, R.I. Yatsyshyn, L.Ye. Kovalchuk, V. Ya. Kaminskyi
Ivano-Frankivsk National Medical University

Abstract

The mechanisms of interconnections of genetic and epigenetic (DNA methylation, histone modification, microRNA) factors of multifactorial diseases occurrence and formation, in particular bronchial asthma, are analyzed in the article. A diagnostic and prognostic algorithm, which provides the possibility of creating a genetic-epigenetic portrait (profile) of a patient with bronchial asthma, is proposed.

Key words: genetics, epigenetics, bronchial asthma, predictive medicine.