

А. П. Волосовец<sup>1</sup>, С. В. Врублевская<sup>2</sup>

## Концепция синтропий/дистропий в наследовании атопической бронхиальной астмы у детей

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев,<sup>2</sup>Запорожский государственный медицинский университет**Ключевые слова:** синтропные гены, дистропные гены, астма, аллергические реакции, дети.

С целью выделить общие (синтропные) гены бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний провели статистический анализ с использованием системных баз геномного исследования человека. Руководствуясь информацией интернет-базы данных HuGENet, установили общие (синтропные) гены для бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний. Протективные и ассоциированные с бронхиальной астмой гены в мировых популяциях локализованы преимущественно в DRB1, DQA1, DQB1 областях HLA – главного комплекса гистосовместимости человека. Функциональная сфера компетенции этих генов лежит в области инициации и регуляции иммунного ответа и воспаления. Установлена важность этих процессов в развитии аллергических заболеваний. Представлены результаты анализа кластеризации аллергических заболеваний на основе данных об общности предрасполагающих к их развитию генов. Установлено, что генетическая кластеризация подтверждает принятую в клинике классификацию аллергических заболеваний.

### Концепція синтропій/дистропій в успадкуванні атопічної бронхіальної астми у дітей

О. П. Волосовець, С. В. Врублевська

З метою визначити загальні (синтропні) гени бронхіальної астми та інших алергічних захворювань виконали статистичний аналіз із використанням системних баз геномного дослідження людини. На основі інформації інтернет-бази даних HuGENet визначили загальні (синтропні) гени для бронхіальної астми та інших атопічних захворювань. Протективні й асоційовані з бронхіальною астмою гени у світових популяціях локалізовані переважно у DRB1, DQA1, DQB1 областях HLA – головного комплексу гістосумісності людини. Функціональна сфера компетенції цих генів лежить в області ініціації та регуляції імунної відповіді та запалення. Встановлено важливість цих процесів у розвитку алергічних захворювань. Наведені результати аналізу кластеризації алергічних захворювань на підставі даних про спільність генів, які зумовлюють їхній розвиток. Встановлено, що генетична кластеризація підтверджує усталену у клініці класифікацію алергічних захворювань.

**Ключові слова:** синтропні гени, дистропні гени, астма, алергічні реакції, діти.*Патологія.* – 2015. – №2 (34). – С. 11–16

### Concept of syntropias / dystropias in the inheritance of atopic asthma in children

O. P. Volosovets, S. V. Vrublevskaya

**Aim.** To identify common (syntropic) genes of asthma and allergic diseases using system base of genomic studies in humans.

**Methods and results.** We were guided by information of online database HuGENet and we have identified common (syntropic) genes of allergic diseases (AD). Protective and associated with bronchial asthma (BA) genes in world populations are located mainly in the DRB1, DQA1, DQB1 areas of HLA – human major histocompatibility complex. Functional competence of these genes lies in the initiation and regulation of immune response and inflammation. The importance of these processes in the development of allergic diseases is emphasized. The results of the analysis of the clustering of AD based on the basis of common predisposing to the development of their genes are presented.

**Conclusion.** It was found that the genetic clustering of allergic diseases in the clinic confirms adopted classification of allergic diseases.**Key words:** Syntropic / Dystropic Genes, Asthma, Allergic Reaction, Children.*Pathologia.* 2015; №2 (34): 11–16

По прогнозам комиссии экспертов Всемирной организации здравоохранения, к 2020 г. ожидается не только дальнейший рост числа больных бронхиальной астмой (БА), но и переход этой нозологии в группу наиболее распространенных заболеваний [1,2]. Если в странах с высоким уровнем диагностирования БА снижена смертность от этого заболевания, то в странах СНГ отмечают противоположные тенденции: самый низкий в мире уровень заболеваемости среди европейских (8–10%) и североамериканских (>10%) стран и самая высокая смертность от БА. На лечение пациентов с астмой расходуется до 10% ресурсов общественного здравоохранения, поэтому БА относится к социально значимым болезням [2].

Бронхиальная астма – хроническое заболевание мультифакторной природы, в развитии которого наследственность, по данным ВОЗ, уступает по значимости суммарному влиянию среды обитания и образу жизни (курение, употребление алкоголя и др.) [2,3]. В 90% случаев табакокурение считают основным фактором развития хронических воспалительных заболеваний легких (ХВЗЛ) [4]. Однако лишь у 15–30% курящих развивается бронхиальная обструкция.

М. Пфаундлер и Л. фон Зехт (1921 г.) выдвинули концепцию синтропных и дистропных болезней, обозначив синтропией взаимную склонность двух болезненных состояний к совместному проявлению, а дистропией – «взаимное отталкивание» болезней [7]. Аналогичные

соображения высказаны в конце XIX в. французским патологом Ш. Бушаром в его концепции «артритизма» [8].

Синтропия – природно-видовое явление сочетания двух и более патологических состояний (нозологий или синдромов) у индивидуума и его ближайших родственников, неслучайное и имеющее эволюционно-генетическую основу [9]. Неслучайность сочетания отдельных форм патологии (нозологий, синдромов), объединённых сходством патогенеза, указывает на возможность участия общих генов подверженности к развитию отдельных патологических составляющих и формированию конкретной синтропии.

Синтропные гены – это набор функционально взаимодействующих корегулируемых генов, локализованных во всем пространстве генома человека, вовлеченных в общий для этой синтропии биохимический и физиологический путь [10,11]. Когда регуляторные связи приводят к взаимоисключению на клиническом уровне отдельных фенотипов (дистропии), такие гены следует назвать дистропными в отношении соответствующих фенотипов.

Считаем, что в сочетании с современными геномными исследованиями мультифакторных заболеваний концепция синтропий/дистропий позволит разработать подход к более фокусированному анализу генетического разнообразия, закономерному сужению спектра генов-кандидатов и их маркеров, рассматриваемых с точки зрения возможной предрасполагающей к болезням значимости.

Генетическая составляющая концепции синтропных болезней может способствовать решению проблемы молекулярной классификации патологии, впервые четко сформулированной V.A. McKusick (конец 1960-х гг.), назвавшим исследователей, классифицирующих патологические фенотипы на основе цитогенетических и молекулярно-генетических методов, «объединителями» и «разделителями» («lumpers and splitters») [11]. Современные систематики патологии человека также опираются на принципы, сформулированные в дискуссиях о «генетической нозологии» [12,13].

Есть мнение, что исследования по генетике атопии носят скорее накопительный, чем практический характер и на современном этапе не могут быть использованы для лечебных целей. Многие отечественные и зарубежные авторы предлагают использовать 6 основных генов для диагностики предрасположенности к бронхиальной астме: GSTT1, GSTM1, TNFA, IL-4, IL4R. Однако есть суждение, что в генетическом анализе недостаточно изучать отдельно взятые гены, т.к. при наличии мутации генов, предрасполагающих к заболеванию, обязательно будут и мутации, компенсирующие патологическую цепь мутаций. Согласно этой теории, необходимо путем секвенирования полностью исследовать последовательность ДНК генома, но международная база генов недостаточна для интерпретации полученных данных. Другие авторы предлагают использовать для прогнозирования риска развития атопии гены HLAII-системы гистосовместимости, отвечающие за специфичность человеческих лейкоцитарных антигенов, в локусах

DRB 1/-07, DRB1/-08, DQB1/-01, DQB1/-05, DQA1/-01, DQA1/-01.

В *таблице 1* представлена краткая информация обо всех генах, ассоциированных с развитием аллергических заболеваний.

### Цель работы

Выделить общие (синтропные) гены бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний, используя системные базы геномного исследования человека.

### Материалы и методы исследования

Представлены результаты поиска синтропных генов аллергических заболеваний (АЗ) на основании сведений интернет-ресурса HuGE Navigator, а также результаты анализа кластеризации АЗ по данным об общности и специфичности ассоциированных с ними генов.

Проведен статистический анализ информации о генах, полученной из базы данных HuGE Navigator с целью поиска общих (синтропных) генов для аллергозаболеваний путем формирования соответствующих поисковых запросов согласно нозологическим формам.

HGNetTM (<http://www.hugenavigator.net>) – часть проекта The Human Genome Epidemiology Network, предоставляет свободный доступ к постоянно обновляющейся базе данных по генетической эпидемиологии человека, включая информацию о популяционной частоте генетических вариантов, ассоциациях генов с заболеваниями, взаимодействиях ген-ген и ген-среда, а также информацию по оценке эффективности генетических тестов [14]. HUGENavigator, заявленный как интегрированная база знаний по генетическим ассоциациям и эпидемиологии генома человека, является одним из таких ресурсов.

При поиске генов программа ранжирует их в соответствии с найденным баллом (score), который рассчитывается по формуле:

$$\text{Score} = H/\Sigma Ni + GA/\Sigma GAI + GWAS/\Sigma GWASi + MA/\Sigma MAi + GT/\Sigma GTi,$$

где H – общее число статей в PubMed, в которых изучен данный ген при данной болезни;

$\Sigma Ni$  – общее число статей в базе, посвященных данной болезни;

GA – число генетических ассоциативных исследований с участием данного гена при данной болезни;

$\Sigma GAI$  – общее число ассоциативных исследований для данной болезни;

GWAS – число полногеномных ассоциативных исследований с участием данного гена при данной болезни;

$\Sigma GWASi$  – общее число полногеномных ассоциативных исследований для данной болезни;

MA – число статей по метаанализу ассоциаций с участием данного гена при данной болезни;

$\Sigma MAi$  – общее число статей по метаанализу ассоциаций для данной болезни;

GT – число статей по генетическому тестированию с участием данного гена при данной болезни;

$\Sigma GTi$  – общее число статей по генетическому тестированию для данной болезни.

## Гены, ассоциированные с развитием atopической бронхиальной астмы

Ген	Локус	Мутация	Функции, за которые отвечает ген
ADRB2*	5q31-q32	Arg16Gly, Gln27Glu	Расслабление гладкой мускулатуры бронхов
IL13*	5q31	-1112C/T, Arg130Gln	Эффекторная функция Th2 клеток
GSTT1*	22q11.23	A/null	Окислительный стресс
GSTM1*	1p13.3	+/null	Окислительный стресс
GSTP1	11q13	Ile105Val	Окислительный стресс
TNF*	6p21.3	-308G/A, -857C/T	Активация синтеза IL-1, IL-6, IL-8 Окислительный стресс
CD14*	5q31.1	-1721G/A, -260C/T	Врожденный иммунитет (микробное распознавание)
IL4*	5q31.1	-589C/T, +33C/T	Дифференциация Th2 клеток, индукция синтеза IgE
IL4R*	16p12.1-p12.2	Ile50Val, Glu551Arg	Ген рецептора к IL4
TGFB1	19q13.1	-509C/T	Иммунорегуляция, клеточная пролиферация
SPINK5	5q32	Glu420Lys	Ингибитор сериновой протеазы эпителия
LTC4S	5q35	-444A/C	Биосинтез цистеиновых лейкотриенов
CCL5	17q11.2-q12	-403A/G, -28C/G	Хемоаттрактант для Т-лимфоцитов, моноцитов
FLG	1q21.3	Arg510X, 2282del4	Целостность эпителиального барьера
HLADQB1	6p21	Множественные SNP аллели	Представление антигенов
HLADPB1	6p21	Множественные SNP аллели	Представление антигенов
HLADQA1	6p21	Множественные SNP аллели	Представление антигенов
LTA	6p21.3	Ncol (интрон 1)	Воспаление
IL10	1q31-q32	-1082A/G, -571C/A	Подавление активации Th-клеток
CTLA4	2q33	-318C/T, 49A/G	Ингибирование клеточного ответа
IL18	11q22.2-q22.3	-656T/G, -137G/C	Усиливает индукцию TNF INF $\gamma$
ACE	17q23.3	In/del	Инактивация воспалительных медиаторов
NOS1	12q24.2-q24.31	3391C/T, 5266C/T	Синтез азота (межклеточная связь)
STAT6	12q13	2964G/A, (GT)n	Активация внутриклеточной транскрипции
NAT2	8p22	Слабое ацетилирование SNP	Детоксикация лекарств и канцерогенов
CCL11	17q21.1-q21.2	Ala23Thr, -1328G/A	Хемоаттрактант эозинофилов эпителиального происхождения
HAVCR1	5q33.2	5383_5397del	Регуляция Т-клеточного ответа – HAV-рецептор
TBXA2R	19p13.3	924T/C, 795T/C	Сокращение гладкой мускулатуры, воспаление

Примечание: \* – гены, имеющие высокие баллы ассоциации с клиническими проявлениями бронхиальной астмы.

Анализ общности генов, ассоциированных с аллергическими заболеваниями, проведен в качестве примера синтропии: atopическая бронхиальная астма (БА), atopический дерматит (АД), аллергический ринит (АР), пищевая аллергия (ПА), лекарственная аллергия (ЛА), поллиноз (П), крапивница и отек Квинке (К/ОК). Кроме того, в анализ включили уровень IgE, поскольку опосредованная антителами этого класса аллергия является наиболее частой.

Принимали к рассмотрению только гены, для которых значение балла составило не менее 0,01. Данные об ассоциации генов с АЗ использовали для построения дендрограммы, отражающей близость/удаленность болезней относительно друг друга на основе общности связанных с ними генов. Дендрограмма построена с помощью иерархического кластерного анализа; расчеты проведены по алгоритму невзвешенных парногрупповых средних, в качестве меры дистанционности объектов использовано евклидово расстояние.

#### Результаты и их обсуждение

Поиск и характеристика синтропных и дистропных генов для конкретных групп заболеваний (синтропий) – сложная задача, но она может позволить получить

хотя бы частичное решение путем анализа доступной в публичных базах данных информации об ассоциации генов с клиническими фенотипами. Высокую информативность и пригодность HGNavigator для такого рода работ подтвердило недавнее исследование, направленное на поиск синтропных генов болезнью сердечно-сосудистой системы [10].

В результате нашего исследования доказана связь с бронхиальной астмой 1042 генов, наибольшее значение балла составило 0,894 – ген ADRB2; GSTT1 – 0,314, GSTM1 – 0,306, CD14 – 0,292, IL13 – 0,25, SPINK5 – 0,163, для atopического дерматита – SPINK5 – 1,083, FLG – 1,033, CD14 – 0,292; для аллергического ринита: I-13 – 0,33, CD14 – 0,158; для поллиноза; 0,188 – FLG; для лекарственной аллергии: HLA B – 3,143; для пищевой аллергии: FLG – 1,29; для крапивницы и отека Квинке: TNF – 1,143, 0,486 – HLA-DRB1; для уровня IgE: 1,253 – CD14 (табл. 2).

Анализ генов, связанных с пищевой, лекарственной аллергией и кожными реакциями, позволил заключить, что 143 гена могут быть ассоциированы с пищевой аллергией, 77 – с IgE-ассоциированным отеком Квинке и крапивницей (табл. 3). Доказана связь 141 гена с развитием лекарственной аллергии.

Таблица 2

**Результаты поиска генов, связь которых с бронхиальной астмой, атопическим дерматитом и аллергическим ринитом имеет уровень доказательности более 0,1 балла (HGNavigator, 2010–2014)**

Бронхиальная астма		Всего статей по БА	Атопический дерматит		Всего статей по АД	Аллергический ринит		Всего статей по АР
Score	Ген		Score	Ген		Score	Ген	
0.894	ADRB2	136	0.191	IL13	10	0.334	IL13	10
0.314	GSTT1	45	1.083	SPINK5	9	0.243	FLG	10
0.306	GSTM1	65	0.118	IL10	12	0.229	TSLP	5
0.25	IL13	86	1.06	FLG	75	0.184	TRR4	2
0.14	IL4	62	0.207	KIF3A	2	0.184	NOD2	2
0.202	CD14	68	0.207	ASTL9	2	0.184	LRRC32	2
0.198	IL14	79	0.207	OVOL1	2	0.184	HLA-DRB	2
0.188	TNF	72	0.157	C11orf30	2	0.184	C11orf30	2
0.177	ALOX	24	0.157	TMEM232	2	0.182	IL4	6
0.172	GSTP1	69	0.157	ZGPAT	2	0.169	TMEM232	1
0.163	SPINK5	13	0.157	TNFRSG6B	2	0.169	SLC25A46	1
0.102	IL4R	28	0.157	SLC25A46	2	0.137	CD14	9
0.16	PTGS	11	0.103	CCDC80	1	0.098	TNF	6
0.151	ADAM33	56	0.103	CYP24A1	1	0.098	IL18	6
0.146	ALDH2	3	0.103	OR10A3	10	0.035	TLR4	6
0.11	LTS4	34	0.098	IL4	10	0.055	GSTP1	4
0.102	CCL5	26	0.088	TNF	9	0,011	IL10	2
0.034	IL10	23	0.078	IL4R	8	0.334	IL13	10
0.028	TLR4	35	0.039	TLR4	4	33	40	

Таблица 3

**Результаты поиска генов, связь которых с пищевой и лекарственной аллергией, другими кожными аллергическими реакциями имеет уровень доказательности более 0,1 балла (HGNavigator, 2010–2014)**

Score FA	Ген ПА	Всего статей ПА	Score DA	Ген ЛА	Т Всего статей ЛА	Score кожные ал.реакции	Ген	Всего статей
1.297	FLG	6	3.276	HLA-B	79	0.583	ACE	10
0.248	IL4	5	0.569	HCP5	4	0.372	XPNPEP2	10
0.248	HLA-DOB	5	0.487	HLA-A	25	0.244	RIMS1	2
0.248	HLA-DRB	5	0.214	NAT2	6	0.244	FBXL7	2
0.248	IL4R	5	0.19	HLA-C	16	0.244	COL24A1	2
0.225	CD14	4	0.155	HLA-DRB1	16	0.244	ABI3BP	6
0.198	IL13	3	0.131	TNF	13	0.244	GALNT3	1
0.149	MS4A2	3	0.128	RIMS1	1	0.244	HLF	1
0.149	IL10	3	0.128	FBXL7	1	0.244	RAD51B	9
0.099	TNF	1	0.128	COL24A1	1	0.244	TP53	9
0.099	IL9	1	0.128	ABI3BP	1	0.244	BICC1	9

Примечания: ПА – пищевая аллергия; ЛА – лекарственная аллергия.

В результате нашего исследования не обнаружено общих генов, протективных и ассоциированных с высокой степенью достоверности (Score более 0,1 балла) для БА и ПА, ЛА, IgE-неассоциированного отека Квинке и крапивницы, что свидетельствует об их дистропной природе наследования.

Гиперчувствительность немедленного типа – общая характеристика патогенеза АЗ, которая может быть реализована через различные механизмы: IgE-опосредованный, цитотоксический, иммунокомплексный. Реагиновый тип аллергии (атопия), вероятно, наиболее распространен. Клинически сходные АЗ могут иметь разные молекулярные механизмы патогенеза, в том числе неиммунологические (псевдоаллергия), в связи с этим клиническая классификация АЗ – непростая задача [8].

Семейное накопление, что предполагает важность генетических факторов в их этиологии и патогенезе, а также тенденция к совместному проявлению являются, как правило, общими свойствами АЗ [2–8]. Так, при исследовании 3916 пациентов во Франции установлено, что имеет место тенденция к более высокому риску проявления однопипных АЗ: например, чаще сочетаются заболевания с преимущественно кожной симптоматикой (АД, К/ОК, контактный дерматит) или заболевания, затрагивающие респираторный тракт (БА, АР, синусит, носовые полипы) [7–8]. В результате исследования 2270 детей в США установлено, что при наличии БА относительный риск любого второго АЗ варьирует от 1,8 до 4,8, при наличии АР – от 2,0 до 12,9 [7]. Наконец, АЗ могут последовательно сменять друг

друга в онтогенезе. В типичных случаях у пациента с атопией с возрастом развивается спектр атопических заболеваний, определяемый как «атопический марш»: на первых годах жизни преобладают желудочно-кишечные и экзематозные кожные симптомы, часто вызываемые пищевыми аллергенами, позже развивается астма и ринит на ингаляционные аллергены [2,5].

Результаты наших исследований позволяют отнести АЗ к синтропиям, предполагая наличие как общих (синтропных) генов, отвечающих, видимо, за общие звенья патогенеза (предрасположенность к аллергиям вообще), так и генов, специфических для разных групп заболеваний, обеспечивающих «привязку» тенденции к аллергии к конкретному «шоковому органу».

Современные генетические и геномные исследования подтверждают эту точку зрения, демонстрируя наличие не менее 3 групп генов, наиболее значимые эффекты которых в отношении АЗ позволяют определить их как «гены атопии» (экспансии IgE), «гены воспаления» и «гены органной специфичности» [2].

В соответствии с базой данных HuGE Navigator для БА, авторы [9] показали, что число изученных генов составляло 417, для АД – 82, AP – 85, П – 39, К/ОК – 30, ПА – 20, ЛА – 51, IgE – 203. Общими для всех АЗ и IgE оказались 5 генов: HLA-DQB1, HLA-DRB1, IL4, IL4RA, MS4A2. Эти гены могут быть названы синтропными применительно к АЗ. Кроме того, еще 5 генов (HLA-DQA1, LTC4S, IL13, IL10, TGFB1) были общими для IgE и всех АЗ, кроме одного: HLA-DQA1 и LTC4S не связаны с ПА, IL13 – с К/ОК, IL10 и TGFB1 – с П. Учитывая, что одно из обстоятельств, осложняющих такого рода анализ, – недостаточная изученность генов в отношении конкретной патологии, можно предположить: эти 5 генов также синтропны для АЗ. Действительно, при анализе специализированной литературы в базе данных HuGE Navigator не найдено ни одного сообщения, указывающего на ассоциацию HLA-DQA1 и LTC4S с ПА, IL13 – с К/ОК, IL10 и TGFB1 – с П.

В результате наших исследований, которые мы провели по аналогичной методике, доказана связь с бронхиальной астмой 1042 генов, наибольшее значение балла составило 0,894 – ген ADRB2, GSTT1 – 0,314, GSTM1 – 0,306, CD14 – 0,292, IL13 – 0,25, SPINK5 – 0,163 (табл. 2).

Таким образом, ассоциированные с бронхиальной астмой (БА) гены локализованы преимущественно в DRB1, DQA1, DQB1 областях HLA – главного комплекса гистосовместимости человека. Протективные антигены в DRB1 локусе для обследованных популяций не идентифицированы. В случае атопической (пыльцевой) БА маркеры предрасположенности и устойчивости по расположению в исследуемых локусах инвертированы: HLA-DQB1\*05 аллель ассоциирована с риском развития, а DRB1\*13 является протективной специфичностью.

Общими для всех АЗ и БА оказались пять генов: IL4, IL4R, CD14, IL13, SPINK5. Эти гены могут быть названы синтропными применительно к АЗ. Единственным общим геном с высокой степенью изученности для БА, АД и AP оказался только 1 ген хромосомы 5q31 – CD14, отвечающий за состояние рецепторов к липополисахаридам микроорганизмов. Он определяет изменение уровня синтеза специфического и неспецифического IgE в ответ на антигенную стимуляцию. Скомпрометированными локусами являются 1619; 1359; 1145; 809; 159.

Наивысший уровень IgE и наименьшее количество sCD14 на мембране клеток – при генотипе: -1359T; -1145A; -159C. Наименьший уровень IgE и наивысшая концентрация sCD14-рецепторов при -1359G; -1145G; -159T. Показано также, что CD14/-159с чаще отмечают у людей с положительными аллергопробами, CD14/-1359G – наиболее редкий набор генов для детей с положительными прик-тестами к аллергенам. Отмечена сцепленность 2 генов – CD14 и TLR4. Гомозиготы по CD14/-159TT дают более низкий уровень общего IgE, а CD14/-1196CT и TLR4/-896AG – у гетерозигот отмечают более легкое течение бронхиальной астмы.

В нашем исследовании не установлены общие гены, протективные и ассоциированные с высокой степенью достоверности (Score более 0,1 балла) для БА и ПА, ЛА, IgE-неассоциированного отека Квинке и крапивницы, что свидетельствует об их дистропной природе наследования.

#### Выводы

Протективные и ассоциированные с бронхиальной астмой гены в мировых популяциях локализованы преимущественно в DRB1, DQA1, DQB1 областях HLA – главного комплекса гистосовместимости человека. Так, в Российской Федерации, где проводится много исследований этого направления, с риском развития БА ассоциированы гены DRB1\*07, DRB1\*08, DQB1\*05, отмеченные в 2 популяциях астраханского и московского регионов РФ.

Протективные антигены в DRB1 локусе для обследованных популяций не идентифицированы. В случае атопической (пыльцевой) БА маркеры предрасположенности и устойчивости по расположению в исследуемых локусах инвертированы: HLA-DQB1\*05 аллель ассоциирована с риском развития, а DRB1\*13 является протективной специфичностью.

Перспективными являются дальнейшие исследования в этой области генетической медицины среди разных популяций жителей Украины, особенно проживающих в Запорожском регионе – наиболее экологически неблагоприятном, лидирующем по распространенности аллергических заболеваний.

#### Список литературы

1. Global Initiative for Asthma (GINA) Report 2009. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.ginasthma.com.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Report 2008. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.gold.com.
3. The Genetics of Asthma / S.T. Holgate, Y. Yang et al. // Proc. American Thoracic Societ. – 2006. – Vol. 3. – P. 122–134.
4. Пузырев В.П. Генетический взгляд на феномен сочетан-

- ной патологии у человека / В.П. Пузырев // Медицинская генетика. – 2008. – Т.7. – №9. – С. 3–9.
5. Пузырев В.П. Синтропные гены болезней сердечно-сосудистого континуума / В.П. Пузырев, В.А. Степанов, О.А. Макеева // Медицинская генетика. – 2009. – Т. 8. – №3. – С. 31–38.
6. A Navigator for Human Genome Epidemiology / W. Yu, M. Gwinn, M. Clyne et al. // Nat. Genet. – 2008. – Vol. 40. – P. 124–125.

7. The prevalence of atopic triad in children with physician confirmed atopic dermatitis / R. Kapoor, C. Menon, O. Hoffstad et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2008. – Vol. 58. – P. 68–73.
8. Prevalence and comorbidity of allergic eczema, rhinitis, and asthma in a city of Western Turkey / H. Yuksel, G. Dinc, A. Sakar et al. // *J. Investing. Allergol. Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 18. – P. 31–35.
9. Фрейдин М.Б. Синтропные гены аллергических заболеваний / М.Б. Фрейдин, В.П. Пузырев // *Генетика.* – 2010. – Т. 46. – №2. – С. 255–261.
5. Пузырев, В. П., Степанов, В. А., & Makeeva, O. A. (2009) Sintropnye geny boleznej serdechno-sosudistogo kontinuum [Syntropic genes of cardiovascular disease continuum] *Medicinskaya genetika*, 8(3), 31–38. [in Russian].
6. Yu, W., Gwinn, M., Clyne, M., Yesupriya, A., & Khoury, M. J. (2008) A Navigator for Human Genome Epidemiology. *Nat. Genet.* 4, 124–125. doi: 10.1038/ng0208-124.
7. Kapoor, R., Menon, C., Hoffstad, O., Bilker, W., Leclerc, P., & Margolis, D. J. (2008) The prevalence of atopic triad in children with physician confirmed atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 58, 68–73. doi: 10.1016/j.jaad.2007.06.041.
8. Yuksel, H., Dinc, G., Sakar, A., Yilmaz, O., Yorgancioglu, A., Celik, P., & Ozcan, C. (2008) Prevalence and comorbidity of allergic eczema, rhinitis, and asthma in a city of Western Turkey. *J. Investing. Allergol. Clin. Immunol.*, 18, 31–35.
9. Freidin, M. B. & Puzyrev, V. P. (2010) Sintropnye geny allergicheskikh zabolevanij [Syntropic Genes of Allergic Diseases]. *Genetika*, 46(2), 255–261. [in Russian].

#### References

1. (2009) Global Initiative for Asthma (GINA) Retrieved from [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com).
2. (2008) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Retrieved from [www.gold.com](http://www.gold.com).
3. Holgate, S. T., Yang, Y. et al. (2006) The Genetics of Asthma. *Proc. American Thoracic Societ.*, 3, 122–134.
4. Puzyrev, V. P. (2008) Geneticheskij vzglyad na fenomen sochetannoj patologii u cheloveka [Genetic view on the

#### Сведения об авторах:

Волосовец А.П., д. мед. н., профессор, член-корр. НАМН Украины, заместитель директора Департамента по работе с персоналом, образования и науки МЗ Украины, зав. каф. педиатрии №2, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца.

Врублевская С.В., к. мед. н., ассистент каф. госпитальной педиатрии и детских инфекционных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: [svs\\_zp@mail.ru](mailto:svs_zp@mail.ru).

#### Відомості про авторів:

Волосовець О.П., д. мед. н., професор, член-кор. НАМН України, заступник директора Департаменту роботи з персоналом, освіти та науки МОЗ України, зав. каф. педіатрії №2, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця.

Врублевська С.В., к. мед. н., асистент каф. госпітальної педіатрії і дитячих інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, E-mail: [svs\\_zp@mail.ru](mailto:svs_zp@mail.ru).

#### Information about authors:

Volosovets O.P., MD, PhD, DSci, professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Deputy Director of the Department of Human Resources, Education and Science of Ministry of Health of Ukraine, Head of the Department of Pediatrics №2, Bogomolets National Medical University.

Vrublevskaya S.V., MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: [svs\\_zp@mail.ru](mailto:svs_zp@mail.ru).

Надійшла в редакцію 24.02.2015 р.