

**Н.В. Банадига, С.Б. Волошин**

## Генетичні маркери, що визначають виникнення та перебіг бронхіальної астми у дітей

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.2(74):100-104; doi 10.15574/SP.2016.74.100

**Мета:** вивчити частоту асоціації поліморфних локусів rs 1042713 (Arg16Gly) гена ADRβ<sub>2</sub> у дітей із бронхіальною астмою.

**Пацієнти і методи.** Поглиблене клінічне обстеження із застосуванням спеціальних методів дослідження проведено 62 дітям, що страждають на бронхіальну астму.

**Результати.** Встановлено обтяжений анамнез у 73,68% пацієнтів. У ранньому віці бронхіальна астма манифестувала у 18 (33,96%), у дошкільному — у 17 (32,08%), у молодшому шкільному — у 18 (33,96%) дітей. Ранній дебют хвороби асоціюється із генотипом Arg16Gly, натомість пізня манифестація спостерігалась у дітей переважно із генотипом Gly16Gly. Здебільшого родинне успадкування притаманне по материнській лінії, незалежно від важкості бронхіальної астми. Аналізуючи частоту випадків обтяженого родинного анамнезу та діагностований генотип, з'ясували, що при обох видах спадковості (материнській та батьківській) домінував генотип Arg16Gly. Встановлено, що у дівчаток бронхіальна астма частіше асоціюється із генотипом Gly16Gly (56,52%) та Arg16Gly (39,13%), у хлопчиків — із генотипом Arg16Gly (53,84%) та меншою мірою із Gly16Gly (38,89%). Генотип Arg16Arg виявлений у поодиноких пацієнтів та в разі інтермітуючого перебігу хвороби. У випадку алергеніндукованого та вірусіндукованого фенотипу найчастіше діагностований генотип Arg16Gly. Інтермітуючий перебіг захворювання асоціюється з двома генотипами — Arg16Gly (47,37%) та Gly16Gly (42,11%). Персистуючий легкий перебіг бронхіальної астми відповідав генотипу Gly16Gly (64,71%), а середньоважкий персистуючий — Arg16Gly (57,69%). Добра бронхолітична відповідь спостерігалась у хворих із генотипами Arg16Gly та Gly16Gly. Пацієнти із генотипом Arg16Arg ADRβ<sub>2</sub> потребували застосування комбінованих препаратів для купірування нападу.

**Висновки.** Діагностовані відмінності алейного поліморфізму гена ADRβ<sub>2</sub> у дітей із бронхіальною астмою свідчать про генетично обумовлену залежність дебюту хвороби, важкість перебігу та чутливість β<sub>2</sub>-адренорецепторів до засобів невідкладної допомоги (β<sub>2</sub>-агоністів короткої дії).

**Ключові слова:** генетичні маркери, діти, бронхіальна астма.

### Вступ

Діагностика, ведення бронхіальної астми (БА) у дітей залишаються в колі підвищеного професійного інтересу педіатрів та дитячих алергологів. Останнє зумовлено двома групами причин. По перше, захворювання стає поширеним [1,6,8] та потребує цілеспрямованої вчасної діагностики. Щодо поширеності БА в дитячому віці відомі певні усталені факти: переважно хворіють хлопчики, а в період пубертату серед хворих збільшується кількість дівчаток, і перебіг хвороби у них є важчим. Загалом поширеність БА серед дітей становить 5–10% (попри вітчизняні дані (Україна, 2013) — 0,56–0,6%) [2,5]. Принагідно сказати, що досягнуті певні позитивні зрушення у веденні хворих. Визначальною у веденні пацієнтів із БА є сформована спільними зусиллями лікарів прихильність батьків до лікування, свідченням чого є те, що всі пацієнти користуються в домашніх умовах дозованими інгаляторами (або небулайзерами інгаляторами) для купірування загострень, збільшення кількості наявної необхідної техніки для ведення БА. Водночас залишаються не вирішеними питання дотримання батьками складу (передусім це стосується інгаляційних глюкокортикостероїдів), дозування, тривалості проведення базисної терапії, що визначають належний контроль за перебігом ядухи. По друге, попри добру обізнаність із ростом алергічних захворювань, передусім БА, не запроваджена жодна профілактична програма. Це не може не хвилювати, оскільки вже не лише медики, але й населення стривожене ситуацією щодо зростання алергічних захворювань. Очевидним є те, що збільшується кількість сімей, які вже виховують хвору на БА дитину, і у батьків логічно та все частіше виникає запитання, яка ймовірність розвитку цього захворювання у решти дітей

в родині. Існує чітка залежність між частотою БА та обтяженим алергологічним анамнезом в родині, а більшість батьків розуміють, що ця патологія є спадковою обумовленою.

Водночас БА — мультифакторіальне захворювання, в основі якого є сукупність генетичної схильності та впливу факторів навколишнього середовища. Суттєве значення має обтяжена спадковість щодо atopічних захворювань, що призводить до розвитку БА, тобто на формування фенотипу захворювання впливає наявність генетичної схильності та несприятливих факторів зовнішнього середовища. Проте генетично детермінованими можуть бути наступні варіанти: схильність до гіперпродукції IgE, гіперреактивності бронхів або до алергічних захворювань у цілому. Формування хронічного алергічного запалення обумовлене генетичною схильністю до виникнення порушень з боку клітинної ланки імунітету: порушення рівноваги між різними кластерами лімфоцитів, передусім між Th1- та Th2-типу. Диференціація Т-лімфоцитів відбувається під впливом зовнішніх антигенів, за участю цитокінів, які обумовлюють стимуляцію Т-лімфоцитів. Завдяки цитокінам IFN та IL-12 активуються Т-лімфоцити, надалі, в присутності IL-4, IL-25, IL-33, тимічного стромального лімфопоетину диференціюються Th2-лімфоцити. Зрушення імунної рівноваги в бік переважання Th2-типу за умов активності секреції IL-4, IL-5, IL-13 обумовлюють надмірний синтез IgE [2,12]. Саме тому формується алергічний (IgE-залежний) тип запалення у слизовій оболонці бронхів.

Вирішальне значення має і «генетичне» здоров'я обох батьків та їхніх близьких родичів, оскільки за наявності atopічної патології за обома лініями частота захворюваності зростає, а дебют припадає на перші роки життя дитини.

Таблиця 1

Гени, асоційовані із розвитком atopічної БА (HGNetTM (<http://hugenavigator.net>))

Ген	Локус	Мутація	Функція
ADRB2 *	5q 31-q 32	Arg16 Gly, Glu27Glu	Розслаблення гладкої мускулатури бронхів
IL13 *	5q 31	-1112 C/T, Arg 130Gln	Ефекторна функція Th2-клітин
GST T1 *	22q 11.23	A/null	Оксидативний стрес
GST M1 *	1 p 13.3	+/null	Оксидативний стрес
GST P1	11q 13	Ile 105Val	Оксидативний стрес
TNF *	6 p 21.3	-3086/A1 -857C/T	Активация синтезу IL-1,6,8
LTC4S	5q 35	-444 A/C	Біосинтез цистеїнових лейкотрієнів
LTA	6 p 21.3	Nool	Запалення
IL 10	1q 31-q 32	-1082 A/G,-571 C/A	Пригнічення активації Th-клітин
CTLA4	2q 33	- 318 C/T,49 A/G	Пригнічення клітинної відповіді
IL 18	11q 222 - q 22.3	- 656 T/G,-137 G/C	Посилення індукції TNF і NF-у
TBXA 22	19q 13.3	924 T/C, 795T/C	Скорочення гладкої мускулатури, запалення

ни. Зважаючи на важливість генетичних факторів у виникненні БА, слід зазначити, що, на думку окремих дослідників [6,14,15], вона за значущістю поступається ролі несприятливих чинників зовнішнього середовища та способу життя. До речі буде пригадати, що генетичні фактори визначають стан здоров'я людини на 40%, у випадку БА значущість генетичної детермінанти зростає.

Ретроспективний аналіз результатів різнопланових генетичних досліджень встановив зв'язок понад тисячі генів із виникненням алергічної патології, серед яких вивчено 417, пов'язаних саме із БА [2,3,6]. Використання різних прийомів повногеномного скринінгу дозволило визначити регіони різних хромосом, які містять гени схильності до БА (табл. 1). Особливу увагу привертають ділянки 17q21.1-q21.2, 13q14.1, 11q12.3-q13.1, 10q11.2, 6p21.2-p12, 6p21.3, 6p21.3, 5q32-q34, 5q31.1-q33.1, 5q31-q34, 5q31, 4q13-q21, 2q22 [4]. Водночас ген ADRB2 розташований в локусі 5q-31-q 32, що є близькими до локалізації генів IL-13 (5q 31), які відповідають за ефекторну функцію Th2-клітин. Підвищений інтерес викликають дослідження поліморфних варіантів гена β2-адренорецепторів (ADRB2), які є важливими у виникненні хвороби, а надалі – чутливості до невідкладної терапії. На даному етапі виявлено понад 200 поліморфних варіантів гена ADRB2, серед яких найчастіше досліджують Arg16Gly, Glu27Glu. У кодуючій частині гена ADRB2 (ген невеликий, локалізований на хромосомі 5q31) виявлено дев'ять поліморфізмів, три з яких змінюють функціональні особливості рецептора, асоційовані з астматичними фенотипами та ефективністю терапії β2-агоністами [4,10,13].

Більшість досліджень фокусується на вивченні впливу двох загальних одонуклеотидних поліморфізмів Arg16Gly і Glu27Gln ADRB2. Останнє засвідчує спорідненість генетичної регуляції провідних механізмів виникнення БА: обструкції, гіперреактивного бронхіту (ADRB2) та запалення (IL-13), генів LTCAS (5q35), які кодуєть біосинтез цистеїнових лейкотрієнів, що запускають механізми алергічного запалення і визначають виразність бронхообструкції. Саме тому встановлення ролі генетичних маркерів може послужити надалі формуванню профілактичних заходів та персоналізації лікування.

**Мета** дослідження: вивчити частоту асоціацій поліморфних локусів rs 1042713 (Arg16Gly) гена ADRB2 у дітей із бронхіальною астмою.

### Матеріали і методи дослідження

Поглиблене клінічне обстеження із застосуванням спеціальних методів дослідження проведено 62 дітям старше 5 років, що страждають на БА. Обсяг обов'язкових досліджень, верифікація важкості перебігу, фенотипу, сту-

пеня контролю БА проводились відповідно до чинного клінічного протоколу (2013) в умовах Тернопільської міської дитячої комунальної лікарні. Генотип ДНК для молекулярно-генетичного дослідження виділили з периферійної крові за допомогою тест-системи «innu PREP Blood DNA Mini Kit» (Німеччина). Для визначення поліморфних варіантів генів ADRB2 (Arg16Gly) rs1042713 використовували модифіковані протоколи з олігонуклеотидними праймерами із застосуванням методу ПЛР та наступним аналізом поліморфізму довжини рестраційних фрагментів. Досліджувані ділянки генів ампліфікували за допомогою специфічних праймерів «Metabion» (Німеччина), що виконувались у молекулярно-генетичній лабораторії державного закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України».

### Результати дослідження та їх обговорення

До групи обстежених увійшли діти із верифікованим діагнозом БА, тривалістю захворювання понад один рік. Серед хворих переважали діти шкільного віку та особи чоловічої статі. За результатами поглибленого збору анамнезу встановлено, що у 73,68% пацієнтів він був обтяжений (табл. 2). Здебільшого родинне успадкування притаманне по материнській лінії, незалежно від важкості БА. Натомість по лінії батька обтяжений генетичний анамнез (23,8%) спостерігався саме при персистуючому перебігу БА.

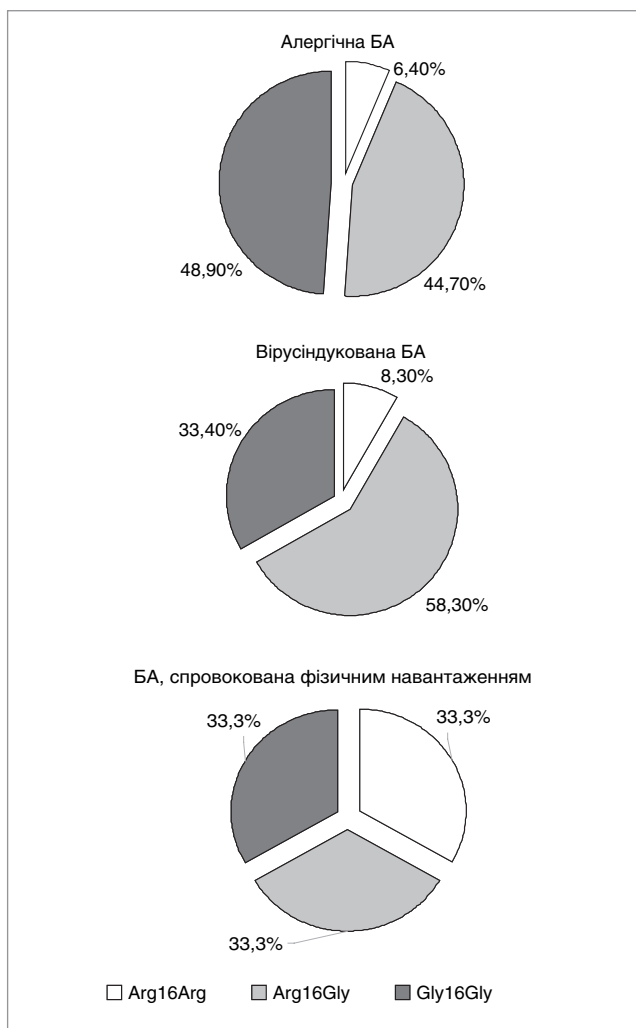
Аналізуючи частоту випадків обтяженого родинного анамнезу та діагностований генотип, з'ясували, що при обох лініях спадковості (по материнській і батьківській) домінував генотип Arg16Gly – 58,33% і 60,00% відповідно. Водночас генотип Arg16Arg виявлений у поодиноких пацієнтів та в разі інтермітуючого перебігу хвороби.

На думку багатьох провідних дослідників та клініцистів, дебют хвороби залежить, передусім, від спадкових факторів. В обстежених пацієнтів БА маніфестувала в різні вікові періоди практично з однаковою частотою (табл. 3), що дало підстави надалі коментувати результати молекулярно-генетичних досліджень. Встановлено, що ранній дебют хвороби асоціюється із генотипом Arg16Gly,

Таблиця 2

Обтяжена спадковість у пацієнтів з БА (%)

Перебіг	Успадкування	
	По материнській лінії	По батьківській лінії
інтермітуючий	45,83	20,00
персистуючий легкий	16,67	50,00
персистуючий середньоважкий	37,50	30,00



**Рис.** Залежність встановлених фенотипу та генотипу при БА у дітей

натомість пізня маніфестація спостерігалась у дітей із генотипом Gly16Gly. Водночас серед усіх пацієнтів, незалежно від часу дебюту БА, домінував алергеніндукований фенотип хвороби.

Оцінка клінічних особливостей перебігу БА призвела до виділення трьох основних фенотипів: алергеніндукований, вірусіндукований, спровокована фізичним навантаженням БА. Достовірної різниці чи залежності важкості перебігу хвороби від фенотипу не встановлено. Однак при персистуючому перебігу суттєво переважав фенотип алергеніндукованої БА (83,45%), а при інтермітуючому перебігу-спровокована фізичним навантаженням астма (57,90%). Викликало інтерес співвідношення між фенотипом та генотипом у хворих дітей. У випадку алергеніндукованого та вірусіндукованого фенотипу найчастіше діагностований генотип Arg16Gly, з меншою частотою – Gly16Gly. У пацієнтів із БА, спровокованою фізичним

**Таблиця 3**

**Вікова залежність дебюту БА від генотипу (n=62), %**

Генотип	Вік		
	Ранній (n=18)	Дошкільний (n=17)	Молодший шкільний (n=18)
Arg16Arg	5,55	–	11,11
Arg16Gly	66,67	58,82	38,89
Gly16Gly	27,77	41,18	50,00

**Таблиця 4**

**Залежність діагностованого генотипу від важкості перебігу БА, %**

Генотип	Перебіг БА (n=62)	Персистуючий (n=43)	
		інтермітуючий (n=19)	легкий середньоважкий
Arg16Arg	10,52	5,88	7,69
Arg16Gly	47,37	29,41	57,69
Gly16Gly	42,11	64,71	34,62

навантаженням, усі генотипи зустрічались із однаковою частотою (рис.).

Важкість перебігу БА у дітей визначається багатьма факторами екзогенного та ендогенного впливу, у тому числі генетичними. З'ясувалось, що інтермітуючий перебіг асоціюється з двома генотипами – Arg16Gly та Gly16Gly. Персистуючий легкий перебіг БА відповідав генотипу Gly16Gly, а при середньоважкому персистуючому перебігу захворювання переважав Arg16Gly (табл. 4).

Загальновідомо, що існує певна залежність перебігу БА від статі хворої дитини [1,14]. Зокрема на БА частіше хворіють хлопчики, проте у підлітковому віці важкість перебігу у них зменшується, натомість у дівчаток у період статевого дозрівання зростають важкість перебігу та частота захворюваності. У зв'язку з цим логічним є питання щодо ймовірності існування генетично обумовленого типу перебігу БА у дітей обох статей. Встановлено, що у дівчаток БА частіше асоціюється із генотипами Gly16Gly (56,52%) та Arg16Gly (39,13%), а у хлопчиків – із генотипами Arg16Gly (53,84%) та, меншою мірою, Gly16Gly (38,89%). Отримані дані дозволяють припускати залежність діагностованих генотипів від статі хворого.

Особливе клінічне значення та прикладну цінність мають напрацювання стосовно вивчення чутливості хворого до різної за складом і метою (базисна, невідкладна) терапії [3,5,9]. Адже зрозуміло, що ці механізми є генетично обумовленими, можливість їх окреслити в кожного пацієнта дасть підстави призначати адекватне та цілеспрямоване лікування. Низка геномних досліджень виявила нові генетичні локуси, відповідальні за відповідь на β2-агоністи – засоби невідкладної допомоги [10,11,13]. Доведено зв'язок між потребою госпіталізації пацієнта та поліморфізмом Thr164Ile гена ADRβ2 [4,11]. Зі зменшенням експресії гена ADRβ2 і бронходилататорної відповіді асоціюється поліморфізм гена – регулятора тривожності ADCYAP1R1 (rs34548976). Нашу увагу привернула ефективність β2-агоністів короткої дії як засобу першої допомоги у дітей із БА залежно від генотипу. Добра бронхолітична відповідь спостерігалась у хворих з інтермітуючим та легким і середньоважким персистуючим перебігом БА при діагностованому генотипі Arg16Gly (47,37% і 67,87% відповідно) і гомозиготним генотипом Gly16Gly (42,10% і 58,60% відповідно). Водночас пацієнти, у яких діагностований генотип Arg16Arg ADRβ2, потребували застосування комбінованих препаратів для купірування нападу. Генетично обумовлена чутливість β2-адренорецепторів бронхів до медикаментів вирізняє потребу встановлення поліморфізму гена ADRβ2 з метою цілеспрямованого підходу до вибору препаратів невідкладної терапії. Чутливість рецепторів до глюкокортикостероїдів у кожного пацієнта теж індивідуальна [9], а тому ефективність базисної терапії не можуть визначати лише тип запалення, доза препарату, тривалість застосування та важкість перебігу БА. Вочевидь, що саме молекулярно-генетичні дослідження будуть здатні максимально співставити вибір, ефектив-

ність та склад терапії БА з позиції унікальності генетичного здоров'я дитини.

Отримані результати (зауважимо, на невеликій кількості досліджень) дають підстави зробити певні узагальнення. Зокрема встановлено, що генетичний поліморфізм, що зачіпає амінокислоти в положенні 16 гена ADR $\beta$ 2, причетні до виникнення, дебюту та важкості перебігу БА. Здебільшого наявна БА у дітей, не залежно від тяжкості перебігу, асоціюється із генотипом Arg16Gly або Gly16Gly ADR $\beta$ 2, на що вказують результати інших дослідників [6,8,10]. Водночас, по мірі зростання тяжкості перебігу хвороби збільшується частота виявлення гомозиготного генотипу Gly16Gly ADR $\beta$ 2. У роботі стосовно вивчення зв'язку між частотою тахіфілаксії залежно від генотипу [4] встановлено, що саме генотип Arg16 алей співвідноситься із високим ризиком тахіфілаксії, а наявність алейя Glu27 є захисним фактором. Діагностична цінність вивчення поліморфізму гена ADR $\beta$ 2 вбачається не лише в удосконаленні критеріїв

діагностики БА [2,8,15], але й в аспектах чутливості до бронхолітичної терапії [11,13], прогнозу перебігу хвороби [5,14] тощо. У кодуєчій частині гена ADR $\beta$ 2 виявлено 9 поліморфізмів, три з яких видозмінюють функціональні особливості рецепторів, асоційовані не лише з фенотипом БА, але й з ефективністю застосування  $\beta$ 2-агоністів короткої дії [11,13], що визначає диференційований підхід до складу терапії.

Отже, аналіз власних отриманих результатів та аналогічних досліджень наводить на думку про необхідність такого спрямування досліджень, що дасть можливість персоналізувати лікувальну тактику при БА.

### Висновки

Діагностовані відмінності алейного поліморфізму гена ADR $\beta$ 2 у дітей із БА свідчать про генетично обумовлену залежність дебюту хвороби, важкість перебігу та чутливість  $\beta$ 2-адренорецепторів до засобів невідкладної допомоги ( $\beta$ 2-агоністів короткої дії).

### ЛІТЕРАТУРА

1. Алейний поліморфізм гена eNOS у дітей, які страждають від бронхіальної астми, за еозинофільного та панцигранулоцитарного субтипу запалення бронхів / Л. О. Безруков, О. К. Колоскова, Т. М. Білоус [та ін.] // Здоров'я ребенка. — 2015. — № 3. — С. 12—15.
2. Волосовец А. П. Концепция синтропий/дистропий в наследовании атопической бронхиальной астмы у детей / А. П. Волосовец, С. В. Врублевская // Патология. — 2015. — № 2 (34). — С. 11—16.
3. Значення однонуклеотидних поліморфізмів в генах mTOR (rs11121704) та ATG5 (rs510432) в розвитку алергічних захворювань у дітей / О. П. Волосовець, В. Є. Досенко, С. П. Кривопустов [та ін.] // Здоров'я ребенка. — 2015. — № 3. — С. 5—11.
4. Хайтович М. В. Фармакогенетика бронхіальної астми / М. В. Хайтович // Фармакологія та лікарська токсикологія. — 2015. — № 3 (44). — С. 17—27.
5. Ярошук Л. Б. Фактори ризику неконтрольованого перебігу бронхіальної астми у дітей / Л. Б. Ярошук // Здоров'я України. — 2014. — Тематичний номер. — С. 44—45.
6. A Navigator for Human Genome Epidemiology / W. Yu, M. Gwinn, M. Clyne [et al.] // Nat. Genet. — 2008. — Vol. 40. — P. 124—125.
7. Association of CD14 C159T polymorphism with atopic asthma susceptibility in children from Southeastern China: a case-control study / Y. N. Zhang, Y. J. Li, H. Li [et al.] // Genet. Mol. Res. — 2015. — Vol. 14, № 2. — P. 4311—4317.
8. Banadyha N. V. The investigation of gene polymorphism  $\beta$ 2-adrenoceptors in children with bronchial asthma / N. V. Banadyha, S. B. Voloshyn // Journal of Education, Health and Sport. — 2015. — № 5 (12). — P. 417—423.
9. BCL1 polymorphism of glucocorticoids receptor gene and bronchial asthma / V. Kmyta, V. Orlovskiy, L. Prystupa, E. Prystypa // Georgian Med News. — 2015. — № 240. — P. 51—55.
10. Beta-2 Adrenergic Receptor (ADRB2) Gene Polymorphisms and the Risk of Asthma: A Meta-Analysis of Case-Control Studies, Si-Qiao Liang 2014.
11. Lima J. J. Do genetic polymorphisms alter patient response to inhaled bronchodilators? / J. J. Lima // Expert Opin Drug Metab. Toxicol. — 2014. — Vol. 10, № 9. — P. 1231—1240.
12. 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.
13. Salah Khalid Effects of  $\beta$ 2-adrenergic receptor polymorphisms on asthma severity and response to salbutamol in Egyptian children / Khalid Salah, Saed Morsy, Amal Atta // Egypt. J. Pediatr. Allergy Immunol. — 2012. — № 10 (2). — P. 81—86.
14. The Genetics of Asthma / S. T. Holgate, Y. Yang, H.-M. Haitchi [et al.] // Proc. American Thoracic Societ. — 2006. — Vol. 3. — P. 122—134.
15. The prevalence of atopic triad in children with physician confirmed atopic dermatitis / R. Kapoor, C. Menon, O. Hofstad [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. — 2008. — Vol. 58. — P. 68—73.

### Генетические маркеры, определяющие возникновение и течение бронхиальной астмы у детей

**Н.В. Банадыха, С.Б. Волошин**

ДВНЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины»

**Цель:** изучить частоту ассоциаций полиморфных локусов rs 1042713 (Arg16Gly) генов ADR $\beta$ 2 у детей с бронхиальной астмой.

**Пациенты и методы:** Углубленное клиническое обследование с применением специальных методов исследования проведено 62 детям, страдающим бронхиальной астмой.

**Результаты.** Установлен отягощенный анамнез у 73,68%. В раннем возрасте бронхиальная астма манифестировала у 18 (33,96%), в дошкольном — у 17 (32,08%), в младшем школьном — у 18 (33,96%) детей. Ранний дебют болезни ассоциируется с генотипом Arg16Gly, в то время как поздняя манифестация наблюдалась у детей с генотипом Gly16Gly. В основном семейное наследование присуще по материнской линии, независимо от тяжести бронхиальной астмы. Анализируя частоту случаев отягощенного семейного анамнеза и диагностированный генотип выяснили, что при обоих видах наследственности (материнской и отцовской) доминировал генотип Arg16Gly. У девочек бронхиальная астма чаще ассоциируется с генотипом Gly16Gly (56,52%) и Arg16Gly (39,13%), а у мальчиков — с генотипом Arg16Gly (53,84%) и, в меньшей степени, Gly16Gly (38,89%). Генотип Arg16Arg установлен у отдельных пациентов и в случае интермиттирующего течения болезни. В случае аллелгендицированного и вирусиндуцированного фенотипа чаще диагностирован генотип Arg16Gly. Интермиттирующее течение заболевания ассоциируется с двумя генотипами — Arg16Gly (47,37%) и Gly16Gly (42,11%). Персистирующее легкое течение бронхиальной астмы отвечало генотипу Gly16Gly (64,71%), а среднетяжелое персистирующее — Arg16Gly (57,69%). Хороший бронхолитический ответ наблюдался у пациентов с генотипом Arg16Gly и Gly16Gly. Пациентам с генотипом Arg16Arg ADR $\beta$ 2 требовалось применение комбинированных препаратов для купирования приступа.

**Выводы.** Выявленные отличия аллельного полиморфизма гена ADR $\beta$ 2 у детей с бронхиальной астмой свидетельствуют о генетически обусловленной зависимости дебюта болезни, тяжести течения, чувствительности  $\beta$ 2-адренорецепторов к средствам неотложной помощи ( $\beta$ 2-агонисты короткого действия).

**Ключевые слова:** генетические маркеры, дети, бронхиальная астма.

**Genetic markers, which define the occurrence and course of bronchial asthma in children**

*N.V. Banadyha, S.B. Voloshyn*

Ternopil State Medical University named after I.Ya. Horbachevsky of the Ministry of Public Health of Ukraine

**Purpose:** to analyze the frequency of polymorphic loci associations rs 1042713 (Arg16Gly) of ADRβ2 gene in children with bronchial asthma.

**Patients and methods:** in-depth clinical examination using the special methods of investigation, conducted to 62 children suffering from bronchial asthma.

The results of investigation: As a result of depth collection of anamnesis, it was revealed that in 73,68% of patients the anamnesis was unburdened. Among the examined patients, bronchial asthma manifested at the early age in 18 children (33,96%) in preschool age in 17 children (32,08%), and in a primary school in 18 children (33,96%). The early debut of disease associated with genotype Arg16Gly, while late manifestation observed in children with genotype Gly16Gly. Mostly the family inheritance depends on mother health, regardless of the severity of bronchial asthma. It was found that in both types of inheritance (paternal and maternal) dominated genotype Arg16Gly. Found that girls often associated with asthma genotype Gly16Gly (56,52%) and Arg16Gly (39,13%) while the boys with genotype Arg16Gly (53,84%), less with Gly16Gly (38,89%). However, genotype Arg16Arg was observed in individual patients and in the case of intermittent disease. In case of allergen-induced and virus-induced phenotypes the genotype Arg16Gly was more often diagnosed.

It was clarified that intermittent flow associated with two genotypes: Arg16Gly (47,37%) and Gly16Gly (42,11%). The persistent mild course of bronchial asthma replied to genotype Gly16Gly (64,71%), but with moderate persistent — to Arg16Gly (57,69%). A good bronchodilator response was observed in patients with genotype diagnosed Arg16Gly and Gly16Gly. At the same time, patients with genotype Arg16Arg ADRβ2 needed the use of combined drugs to overcome the attack.

**Conclusions:** Allelic polymorphism differences of ADRβ2 gene in children with asthma were diagnosed and it indicates that dependence of debut was genetically based as well as the severity of the disease and sensitivity of receptors for emergency care facilities (β2-agonists of short action).

**Key words:** genetic markers, children, bronchial asthma.

**Сведения об авторах:**

**Банадига Наталья Васильевна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии ННИПО ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины». Адрес: г. Тернополь, ул. Клиническая, 1А; тел. (0352)52 67 47.

**Волошин Станислава Богдановна** — аспирант каф. педиатрии ННИПО ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины». Адрес: г. Тернополь, ул. Клиническая.

Статья поступила в редакцию 10.02.2016 г.

**НОВОСТИ**

**Гиперактивность приписывают самым младшим в классе**

Из-за неправильной диагностики некоторые школьники вынуждены принимать препараты, в которых не нуждаются. Медики ошибочно списывают на психическое расстройство проблемы с поведением у детей, которые просто младше одноклассников и не дозрели до учебной деятельности, пишет английский «Журнал педиатрии».

Синдром дефицита внимания и гиперактивность — это диагноз, признаками которого являются импульсивность, тревожность, суетливость, неспособность длительно сосредоточиться. Чаще всего такое расстройство определяют, когда ребенку 7–10 лет. Проблемы с учебой — один из сигналов о проблемах школьника.

Изучив 400 тысяч детей, возрастом до 17 лет, тайваньские ученые определили закономерность: количество школьников, которым приписывают гиперак-

тивность, меняется в зависимости от месяца рождения ребенка. В 1,5 раза чаще его выставляют самым младшим в классе детям. Например, если ребенок родился в октябре, он пошел в школу в 6 лет и 11 месяцев, а тот, кто появился на свет в августе, в 6 лет и 1 месяц. Поскольку это не принимают ко вниманию, учителя и родители оценивают первоклассников как сверстников и сравнивают их зрелость и усидчивость. Психиатры же при постановке диагноза собирают данные как раз по рассказам учителей, пап и мам.

Ученые считают, что из-за этого гиперактивность выставляют излишне часто, примерно каждому 20-му ребенку в мире, а препараты назначают в 2 раза чаще, чем 10 лет назад. Лекарства могут давать серьезные побочные эффекты: гормональные сбои, депрессия, расстройство обмена веществ.

*Источник: med-expert.com.ua*