

УДК 616.248

Л.В. Микалюк  
О.К. Колоскова

Буковинський державний медичний  
університет МОЗ України, м. Чернівці

## ПАТОГЕНЕТИЧНІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ ЕКОГЕНЕТИЧНИХ ЧИННИКІВ У ФОРМУВАННІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ДІТЕЙ

**Ключові слова:** бронхіальна астма,  
діти, ацетиляторний фенотип,  
екологічні чинники.

**Резюме.** На підставі аналізу даних наукових першоджерел, обговорені можливі патогенетичні паралелі та взаємозв'язки генетичних (зокрема, активності ацетиляторних процесів і генетичного поліморфізму гену N-ацетилтрансферази) та екологічних чинників у формуванні гіперреактивності дихальних шляхів та фенотипу бронхіальної астми в дітей. Показані сучасні наукові тенденції, зроблено акценти на суперечливих моментах.

Сучасні дослідження значно розширили погляди на механізми розвитку бронхіальної астми. Зокрема, на думку вчених, можна виділити дві основні групи чинників, що зумовлюють розвиток астми: екологічні фактори та генетичні зрушення в організмі дитини [20, 38, 32].

Разом із цим варто відзначити, що вивчення генетичних маркерів бронхіальної астми є вельми коштовним методом. У деяких дослідженнях альтернативним, більш ефективним та неінвазивним методом визнається визначення типу ацетилювання [7, 14]. З огляду на те, що ген N-ацетилтрансферази - NAT2 зумовлює поліморфізм ферментів біотрансформації ксенобіотиків, його вивченню останнім часом приділяють велику увагу, у зв'язку з посиленням впливу факторів навколишнього середовища на формування БА в дітей [45].

Враховуючи чисельні пошуки генетичних маркерів атопічної реактивності в дітей, у ряді робіт показана асоціація повільного фенотипу ацетилювання та атопічних захворювань [8, 39]. Так, дослідження, проведені польськими вченими [24], вказували, що повільний тип ацетилювання є фактором ризику щодо розвитку алергії, а частота такого фенотипу серед пацієнтів із алергічною патологією сягає 85%.

Відмічено, що N-ацетилтрансфераза бере участь не тільки в реакціях другої фази біотрансформації ксенобіотиків та метаболізмі речовин, що містять у своїй молекулі аміногрупи, але й відіграє важливу роль у метаболізмі ендогенних субстратів, які регулюють процеси бронхоспазму та запускають запальну реакцію (серотонін, дофамін, лейкотрієн E4) [9]. Таким чином, у формуванні тяжких алергічних реакцій на фоні низької активності N-ацетилтрансферази відіграють роль

не тільки провокуючі чинники, але й порушення метаболізму медіаторів алергії шляхом ацетилювання, зокрема, гістаміну, серотоніну тощо.

Упродовж останніх десятиліть досягнутий значний прогрес у розумінні молекулярно-генетичних механізмів цього феномену. Виявлена локалізація гена, що кодує активність N-ацетилтрансферази, та відмічено, що фенотиповий поліморфізм цього ферменту на 95% зумовлений генотипом [27]. Водночас, у деяких роботах показано, що даний фермент є поліморфним та на рівні фенотипу проявляється наявністю швидких та повільних "ацетиляторів" у популяції з широкими міжетнічними різновидами [28]. Так, у європейській популяції співвідношення швидких та повільних ацетиляторів майже однакове та становить 40% та 60% відповідно.

На думку окремих авторів [18], суттєва різниця між ризиком розвитку атопічних та неатопічних варіантів БА у дітей із різним типом ацетилювання наразі не доведена, що потребує подальшого вивчення.

Вплив генетичних факторів на реалізацію атопічної реактивності в дітей вельми значний, проте у випадках відсутності вказівок у генеалогічному анамнезі на прояви БА або інших алергічних захворювань, слід вважати, що провідними чинниками в таких дітей виступають фактори екологічного ризику [43]. Так, ряд авторів [4] вказують, що ризик виникнення бронхіальної астми в дітей, без вказівок на обтяжений спадковий анамнез, становить біля 5%.

У джерелах літератури відмічено, що на прогресування БА в дітей негативно впливає стан забруднення повітря в житлових приміщеннях, а також тютюновий дим, що пов'язане з реаліза-

цією дії диму у вигляді гострих та хронічних ефектів [26, 30]. Особливої згубності паління батьків набуває для дітей, що мають вказівки на обтяжений сімейний алергологічний анамнез, оскільки сприяє ранньому дебюту персистоючої астми [37].

Вплив екзоалергенів призводить до активації Th2-цитокінового профілю [36] та реалізації IgE-залежних механізмів запалення [41], поряд із активацією еозинофільних лейкоцитів, що є одним із факторів нестабільного перебігу астми [15]. Водночас, на першому році життя важливими сенсibilізуючими чинниками є харчові алергени (курячий білок, коров'яче молоко, риба, горіхи, пшениця, та ін.), проте у дітей старшого віку зростає роль побутових алергенів [35]. Сенсibilізація до домашнього пилу, найбільш важливим алергеним компонентом якого є мікроскопічні кліщі *Dermatophagoides*, визначається в переважній більшості хворих [33]. Так, сучасні дослідження показали, що ендотоксини домашнього пилу збільшують ризик розвитку візінгу на першому році життя, та, у поєднанні з впливом внутрішньо-утробної сенсibilізації, відіграють важливу роль у регуляції IL-5 [17].

Особливо чутливі індикаторні, щодо екологічного неблагополуччя, субпопуляції пацієнтів (діти певних вікових груп, з аномаліями конституції, діти дошкільного віку з недосконалим імунним захистом, пацієнти з гіперреактивністю дихальних шляхів, хворі з аутоімунними та генетично зумовленими захворюваннями), можуть виступати джерелом інформації для біологічного моніторингу [19]. Разом із тим, численні форми алергійного діатезу (атопічний, аутоалергійний) та навіть малі (мінорні) або компенсовані аномалії імунної системи, формуються під домінуючим впливом ксенобіотиків та вірусних інфекцій [42]. Підвищену чутливість окремих субпопуляцій дітей до ксенобіотиків можна пояснити з позицій наявності в них конституціональних особливостей (діатезів) [12, 34], які відзначаються, зокрема, особливостями функціонування системи імунологічного захисту. Імунна система є високочутливим індикатором стану довкілля, що, підтверджується позитивними внутрішньошкірними алерготестами зі стандартними алергенами [31], або ж латентним перебігом атопічного діатезу [21].

Пацієнти з алергійною (атопічною) аномалією конституції відзначаються нижчими показниками здоров'я, у них більш обтяженим є акушерський і перинатальний анамнез, частіше реєструються вади розвитку, повторні інфекційні захворювання, зміни мікробіоценозу кишечника тощо. Трансформація алергійного діатезу в алергічний фенотип

[16] відбувається на тлі харчової та медикаментозної полісенсibilізації під впливом несприятливих екологічних стимулів [29], супроводжується наростанням змін з боку дихальних шляхів та стійких, тривалих уражень шкіри з першого року життя [11]. Відомо, що ранні сенсibilізуючі впливи на дітей з атопічною реактивністю поллютантів оточення (домашнього пилу) в прогностичному відношенні є визначальними факторами формування в подальшому у даних пацієнтів фенотипу бронхіальної астми.

Натомість заходи по зменшенню екогенного пресингу на дитячий організм, захисту слизових від алергенів та іритантів, надають позитивного впливу на стан здоров'я пацієнтів з бронхіальною астмою [44].

Отже, пацієнти з атопічною реактивністю організму, зокрема, хворі на бронхіальну астму, які мають підвищену проникність клітинних мембран, знижену швидкість детоксикаційних процесів, особливо за умови уповільнення процесів деацетилювання, можуть вважатися чутливим біомаркером неблагополуччя зовнішнього середовища ще на донозологічному рівні [40].

Потрапляння сполук важких металів до організму дітей призводить до зростання їх захворюваності, зокрема респіраторної [1, 23]. Підвищення такого рівня звичайно асоціює із значним зростанням частоти алергічних захворювань у дітей [2]. Можливо, формування алергії та гіперреактивності дихальних шляхів під несприятливим екологічно детермінованим впливом, мабуть, слід розглядати як доцільну, з біологічної точки зору, захисну реакцію організму у відповідь на екогенні стимули, яка допомагає зменшити потрапляння ксенобіотиків аерогенним шляхом, а також розпізнавати надзвичайно низькі їх кількості та спрямовувати проти них запальну реакцію.

Таким чином, у реалізації генетично обумовленої алергічної патології в дітей групи ризику величезного значення набуває вплив зовнішньосередовищних факторів, які ініціюють генетичну компоненту, зокрема, при бронхіальній астмі [6]. Серед функціональних проб, що здатні виявляти підвищену реактивність дихальних шляхів, найбільш чутливими слід вважати провокаційні інгаляційні проби із серійним розведенням гістаміну (PC<sub>20</sub>H) [3, 5], а найбільш специфічним – визначення індексу лабільності бронхів та його компонентів: індексу бронхоспазму та бронходилатції [13]. Значне підвищення респіраторних захворювань з ознаками гіперреактивності дихальних шляхів у дітей в зонах екологічного неблагополуччя зазвичай пов'язують із несприятливою дією саме аерогенних поллютантів [10].

Алергічні стани та захворювання, що виникають у процесі агресії ксенобіотиків [30], можуть бути зумовлені підвищеним синтезом імуноглобулінів класу E [25], пригніченням супресорів, а також сенсibiliзацією Т-лімфоцитів із підвищеним синтезом прозапальних медіаторів та інтерлейкінів. Серед факторів, які сприяють розвитку екозалежної алергії, найбільше значення мають спадкові особливості організму, пошкодження тканин, а також частота і тривалість дії сенсibiliзуючих речовин на організм. Тому в цьому відношенні хронічний контакт дитини з малими, сенсibiliзуючими концентраціями поллютантів супроводжується формуванням алергійних реакцій у більшому ступені, ніж гострий вплив ксенобіотика [22], що потребує розробки медико-екологічної реабілітації та профілактичних заходів пацієнтам з клінічними ознаками атопічної аномалії конституції.

**Література.** 1. Андрушук А.А. Острые респираторные инфекции у детей / А.А. Андрушук // Доктор. - 2004. - №1. - С. 35-36. 2. Антипкин Ю.Г. Диагностика, лечение и профилактика рецидивирующего и хронического бронхитов у детей / Ю.Г. Антипкин, Н.И. Величко // Доктор. - 2004. - №1. - С. 37-40. 3. Безруков Л.А. Диагностическая ценность методов выявления неспецифической гиперреактивности бронхов у детей / Л.А. Безруков, Софьян Б.А. Ажми // Современная педиатрия. - 2005. - №3 (8). - С. 127-129. 4. Быкова Е. Факторы риска развития бронхиальной астмы у детей раннего возраста / Е. Быкова, В. Котлуков // Врач. - 2003. - №8. - С. 34-36. 5. Горovenko Н.Г. Генетические аспекты развития аллергических заболеваний / Н.Г. Горovenko // Доктор. - 2003. - №6. - С. 29-30. 6. Гушин И.С. О физиологическом смысле аллергической реакции / И.С. Гушин // Иммунология. - 2001. - №3. - С. 16-19. 7. Иващенко Т.Э. Генетические факторы предрасположенности к бронхиальной астме / Т.Э. Иващенко, О.Г. Сиделева, М.А. Петрова [и др.] // Генетика человека. - 2001. - Т.37, №1. - С. 107-111. 8. Макарова С.И. Полиморфизм гена арилами-*N*-ацетилтрансферазы 2 ассоциирован с риском развития атопического дерматита / С.И. Макарова // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 2005. - Т.139, №6. - С. 628-632. 9. Макарова С.И. Аллель NAT2\*5 – фактор устойчивости к заболеванию бронхиальной астмой у детей / С.И. Макарова, В.А. Вавилин, В.В. Ляхович [и др.] // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 2000. - №6. - С. 677-680. 10. Соф2ен Б.А. Ажмі. Виявлення неспецифічної гіперреактивності бронхів у дітей за допомогою індексу лабільності бронхів / Ажмі Соф2ен Б.А. // Одеський мед. ж. - 2004. - №6 (86). - С. 78-80. 11. Солошенко Э.Н. Атопический дерматит: современное состояние проблемы / Э.Н. Солошенко // Международный мед. журн. - 2001. - №4. - С. 57-62. 12. Тяжка О.В. Аномалії конституції (діатези) у дітей. Сучасні уявлення про патогенетичні механізми, прояви, реабілітацію / О.В. Тяжка // Мистецтво лікування. - 2003. - №3. - С. 24-28. 13. Чергінець В.І. Щодо виявлення феномену бронхіальної гіперчутливості за даними клініко-функціональних досліджень у дітей / В.І. Чергінець // Одеський мед. ж. - 2000. - №5 (61). - С. 80-83. 14. Яковлева О.А. Генетический и фенотипический полиморфизм *N*-ацетилтрансфераз в роли предикторов бронхолегочных заболеваний / О.А. Яковлева, А.И. Косован, О.В. Дякова О.В. [и др.] // Пульмонология. - 2003. - №4. - С. 115-121. 15. Bartoli M.L. Clinical assessment of asthma severity partially corresponds to sputum eosinophilic airway inflammation / M.L. Bartoli, E. Vacci, S. Carnevali [et al.] // Respir. Med. - 2004. - Vol. 98. - P. 184-193. 16. Bjorksten B. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life / B. Bjorksten, E. Sepp, K. Julge [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. - 2001. - Vol.108, №4. - P. 516-520. 17. Brussee J.E. Allergen exposure in infancy and the development of sensitization, wheeze, and asthma at 4 years / J.E. Brussee, H.A. Smit, van Strien R.T. // J.

Allergy Clin. Immunol. - 2005. - Vol.115, №5. - P. 946-952. 18. Ceyhan B.B. Lack of association of NAT2 (*N*-acetyltransferase 2) gene polymorphism with atopic asthma in Turkish subjects / B.B. Ceyhan, A. Burgos, L.J. Palmer [et al.] // Indian J. of Hum. Genetics. - 2004. - Vol.10, N2. - P. 65-69. 19. Committee of Environmental Health: Ambient air pollution: Health Hazards to children // Pediatrics. - 2004. - Vol.114, N6. - P. 1699-1707. 20. D'Amato G. Environmental risk factor and allergic bronchial asthma / G. D'Amato, G. Liccardi, M. D'Amato // Clin. Exp. Allergy. - 2005. - Vol.35, N9. - P. 1113-1124. 21. Delacourt C. Skin tests for trophallergens and asthma / C. Delacourt // Allerg. Immunol. (Paris). - 2002. - Vol.34, N10. - P. 375-376. 22. Dietert R.R. Workshop to identify critical windows of exposure for children's health: immune and respiratory systems work group summary / R.R. Dietert, R.A. Etzel, D. Chen [et al.] // Environ. Health Perspect. - 2000. - Vol.108, N3. - P. 483-490. 23. Ehlenfeld D.R. Eosinophilia at the time of respiratory syncytial virus bronchiolitis predicts childhood reactive airway disease / D.R. Ehlenfeld, K. Cameron, R.C. Welliver // Pediatrics. - 2000. - Vol.105, N1. - P. 79-83. 24. Gawronska-Sklarz B. Genotype of *N*-acetyltransferase 2 (NAT2) polymorphism in children with immunoglobulin-E mediated food allergy / B. Gawronska-Sklarz, A. Pawlik, G. Czaja-Bulska [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. - 2001. - Vol. 69. - P. 372-378. 25. Gavett S.H. Metal composition of ambient PM2.5 influences severity of allergic airways disease in mice / S.H. Gavett, N. Haykal-Coates, L.B. Copeland [et al.] // Environ. Health Perspect. - 2003. - Vol.111, N12. - P. 1471-1477. 26. Gergen P.J. Environmental tobacco smoke as a risk factor for respiratory disease in children / P.J. Gerden // Respir Physiol. - 2001. - Vol. 128. - P. 39-46. 27. Grant D.M. Pharmacogenetics of the human arylamine *N*-acetyltransferases / D.M. Grant, G.H. Goodfellow // Pharmacology. - 2000. - Vol.6, N3. - P. 204-211. 28. Hein D.W. Molecular genetics and epidemiology of the NAT1 and NAT2 acetylation polymorphisms / D.W. Hein, M.A. Doll // Cancer epidemiology biomarkers and prevention. - 2000. - Vol. 9. - P. 29-42. 29. Holgate S.T. Improving the management of atopic disease / S.T. Holgate, G. Lack // Archive of disease in Childhood. - 2005. - Vol. 90. - P. 826-831. 30. Jaakkola J.J.K. Case-crossover design in air pollution epidemiology / J.J.K. Jaakkola // Eur. Respir. J. - 2003. - Vol. 21. - Suppl. 40. - P. 81-85. 31. Karila C. Allergen skin tests. Asthmatic infants and young children / C. Karila // Arch. Pediatr. - 2002. - Aug, Suppl. 3. - P. 338-343. 32. Kauffmann F. Post-genome respiratory epidemiology: a multidisciplinary challenge / F. Kauffmann // Eur. Respir. J. - 2004. - Vol. 24. - P. 471-480. 33. Kilpelainen M. Childhood farm environment and asthma and sensitization in young adulthood / M. Kilpelainen, E.O. Terho, H. Helenius [et al.] // Allergy. - 2002. - Vol.57, N4. - P. 1130-1135. 34. Lemanske R.F. Origins and treatment of airway inflammation in childhood asthma: [Merck Pediatric Respiratory Specialists Consultants' Meeting "Challenges in Pediatric Asthma Management", Seattle, Wash, Aug. 26-29, 1999] / R.F. Lemanske // Pediatr. Pulmonol. - 2001. - N21. - P. 17-25. 35. Liccardi G. Systemic reaction from skin testing: literature review / G. Liccardi, G. D'Amato, G.W. Canonica [et al.] // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. - 2006. - Vol.16, N2. - P. 75-78. 36. Liu L. Enhanced generation of helper T type 1 and 2 chemokines in allergen-induced asthma / L. Liu, N.N. Jarjour, W.W. Busse [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2004. - Vol.169, N8. - P. 1118-1124. 37. London S.J. Family history and the risk of early-onset persistent, early-onset transient, and late-onset asthma / S.L. London, W.J. Gauderman, E. Avol [et al.] // Epidemiology. - 2001. - N12. - P. 577-583. 38. Mead M.N. Environmental roots of asthma / M.N. Mead // Environ. Health Perspect. - 2005. - Vol.113, N1. - P. 32-33. 39. Nacak M. Association between the *N*-acetylation genetic polymorphism and bronchial asthma / M. Nacak, A.S. Aynacioglu, A. Filiz [et al.] // Brit. J. Clin. Pharmacol. - 2002. - Vol.54, N6. - P. 671-678. 40. Ohshima Y. Early sensitization to house dust mite is a major risk factor for subsequent development of bronchial asthma in Japanese infants with atopic dermatitis: results of a 4-year followup study / Y. Ohshima, A. Yamada, M. Hiraoka [et al.] // Ann. Allergy Asthma Immunol. - 2002. - Vol.89, N3. - P. 265-270. 41. Peden D.B. Air pollution: indoor and outdoor / D.B. Peden // Middleton's allergy principles and practice. - 2003. - Vol.58, N1. - P. 515-528. 42. Pinkerton K.E. The mammalian respiratory system and critical windows of exposure for

children's health / K.E. Pinkerton, J.P. Joad // Environ. Health Perspect. - 2000. - Vol. 108. - Suppl. 3. - P. 457-462. 43. Rasanen M. Perinatal risk factors for asthma in Finnish adolescent twins / M. Rasanen, J. Kaprio, T. Laitinen [et al.] // Thorax. - 2000. - Vol. 55. - P. 25-31. 44. Roberts G. Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study / G. Roberts, N. Patel, F. Levi-Schaffer [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. - 2003. - Vol. 112, N1. - P. 168-174. 45. Wikman H. N-acetyltransferase genotypes as modifiers of diisocyanate exposure – associated asthma risk / H. Wikman, P. Piirila, C. Rosenberg [et al.] // Pharmacogenetics. - 2002. - Vol. 12, N3. - P. 227-233.

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ  
ЭКОГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В  
ФОРМИРОВАНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У  
ДЕТЕЙ**

*Л.В. Микалюк, Е.К. Колоскова*

**Резюме.** На основании анализа данных литературы об-суждены возможные патогенетические параллели и взаимо-связи генетических и экологических факторов в формиро-вании гиперреактивности дыхательных путей и фенотипа брон-

хиальной астмы у детей. Показаны современные научные тенденции, сделано акценты на спорные моменты.

**Ключевые слова:** дети, бронхиальная астма, ацетилятор-ный фенотип, экологические факторы.

**PATHOGENETIC INTERDEPENDENCIES OF  
ECOLOGENETIC FACTORS IN THE FORMATION OF  
BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN**

*L.V. Mykaliuk, O.K. Koloskova*

**Abstract.** Possible pathogenetic paralelli and interdependencies of genetic and ecological factors in the forma-tion of airway hyperresponsiveness and bronchial asthma phe-notypes in children have been discussed on the basis of literature review. Modern scientific trends were shown, disputed issues were focused on.

**Key words:** children, bronchial asthma, atsetilyatorny phenotype, environmental factors.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol. - 2013. - Vol. 12, №1 (43). - P. 190-193.*

*Надійшла до редакції 07.02.2013*

*Рецензент – проф. Т.В. Сорокман*

*© Л.В. Микалюк, О.К. Колоскова, 2013*