

Т.В. Кузьменко¹, М.Л. Аряев¹, Л.І. Сеньківська¹, John B Lowe²

Частота поліморфних варіантів IL4 (C-589T) та TNFα (G-308A) у малюків — пасивних курців в Одеському регіоні, Україна

¹Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

² University of the Sunshine Coast

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.4(64):82-85;doi10.15574/PP.2015.64.82

Мета — вивчити вплив пасивного тютюнопаління на дітей першого року життя з пневмонією в контексті зв'язку між тяжкістю перебігу пневмонії і генетичними детермінантами запальної відповіді.

Пацієнти та методи. Дослідження проводилось серед 150 дітей першого року життя з пневмонією різного ступеня тяжкості. До першої групи увійшли 50 малюків — пасивних курців, матері яких палять, до другої — 50 малюків — пасивних курців, матері яких не палять, але палять інші родичі в сім'ї, до третьої — 50 дітей першого року життя з пневмонією різного ступеня тяжкості, в сім'ях яких ніхто не палить.

Результати. В обстеженій популяції малюків із пневмонією різного ступеня тяжкості відмічено найбільшу частоту гетерозиготного варіанту С/Т поліморфізму гена IL-4 (C-589T) — 43% і гетерозиготного варіанту G/A поліморфізму гена TNF-α (G-308A) — 49%. Виявлено високу частоту алелю С/Т поліморфізму гена IL-4 (C-589T) серед малюків з IV ступенем тяжкості пневмонії, OR=3,63 (95% CI 1,08–12,18). Встановлено високу частоту прояву мутантного варіанту Т/Т поліморфізму гена IL-4 (C-589T) серед малюків із V ступенем тяжкості пневмонії, OR=7,0 (95% CI 1,85–26,46). Виявлено високу частоту гетерозиготної форми G/A поліморфізму гена TNF-α (G-308A), OR=3,77 (95% CI 1,31–10,91) серед малюків — пасивних курців із V ступенем тяжкості пневмонії. Визначено високу частоту мутантного варіанту A/A поліморфізму гена TNF-α (G-308A) у малюків — пасивних курців із IV ступенем тяжкості.

Висновки. Отримані дані свідчать про взаємозв'язок гетерозиготних і мутантних форм поліморфізму генів IL-4 (C-589T) та TNF-α (G-308A) у малюків — пасивних курців зі ступенем тяжкості пневмонії й особливостями її перебігу.

Ключові слова: пасивне тютюнопаління, поліморфізм генів IL-4 (C-589T) та TNF-α (G-308A), діти.

Вступ

Тютюновий дим має виражений токсичний вплив на організм людини [9]. Особливо насторожує популярність пагубної звички тютюнопаління серед молоді й жінок фертильного віку. За останні 10 років в Україні відмічено зростання більш ніж удвічі поширеності тютюнопаління серед жіночого населення, що, своєю чергою, призводить до патології вагітності, пологів, підвищення перинатальної смертності та захворюваності дітей. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, майже половина (700 млн) дітей у світі піддається пасивному впливу тютюнового диму 1,2 млрд дорослих, що палять [8, 13].

Доведено, що приблизно 43% австралійських, 33% канадських і 41% британських дітей щоденно зазнають впливу тютюнового диму в себе вдома. У США щорічно від 150 тис. до 300 тис. випадків бронхітів і пневмоній серед дітей до 3 років перебігали за наявності паління членів їхніх родин [7, 10, 11]. Наявність у сім'ї курців є фактором ризику внутрішньоутробного пошкодження

ендотелію плоду і, як наслідок, затримки внутрішньоутробного розвитку, синдрому раптової смерті, патології легенів у постнатальному періоді розвитку дитини [5, 14].

Вища частота захворюваності дітей на респіраторну патологію пояснюється тим, що слизові оболонки верхніх дихальних шляхів приймають основне навантаження токсинами тютюнового диму, тим часом як їх цитоморфологічна та функціональна цілісність постає важливим елементом першої лінії захисту організму від дії несприятливих чинників навколишнього середовища [3, 4, 6].

Мережа цитокінів є найважливішим інструментом імунної системи, що здійснює взаємодію клітин різного типу в імунній відповіді. Їх концентрація в крові дає змогу судити про функціональну активність різних типів імунокомпетентних клітин, про тяжкість запального процесу, його перехід на системний рівень і про прогноз захворювання. Відомо, що під дією токсичних речовин тютюнового диму підвищується вміст запальних медіаторів на ендотеліальних клітинах; імунологічні зсуви крові у таких хворих характеризуються підвищенням протизапальних

Таблиця 1

Розподіл малюків від приналежності до різних варіантів поліморфізму гена IL-4 (C-589T)

Поліморфізм гена IL-4 (C-589T)	Частота виявлення в популяції
	n=150 (n/%) (95% CI)
C/C	56/37 ^a (22,36–51,15)
C/T	64/43 ^a (31,34–55,15)
T/T	30/20 (10,18–34,4)

Примітка: ^a значно відрізняються в групах (p<0,05).

Таблиця 2

Розподіл малюків від приналежності до різних варіантів поліморфізму гена TNF-α (G-308A)

Поліморфізм гена TNF-α (G-308A)	Частота виявлення в популяції
	n=150 (n/%) (95% CI)
G/G	62/41 ^a (28,93–51,6)
G/A	74/49 ^a (38,14–59,12)
A/A	14/9 (3,79–21,18)

Примітка: ^a значно відрізняються в групах (p<0,05).

Таблиця 3

Розподіл малюків — пасивних курців, у сім'ях яких палять обоє батьків, залежно від ступеня тяжкості пневмонії, наявності поліморфізмів гена IL-4 (C-589T)

Поліморфізм гена IL-4 (C-589T)	Ступінь тяжкості пневмонії		
	III ступінь (n/%) (95% ДІ)	IV ступінь (n/%) (95% ДІ)	V ступінь (n/%) (95% ДІ)
C/C	5/46 (34,83–58,86)	3/27 (18,36–41,08)	3/27 (18,36–41,08)
C/T	5/24 (14,48–36,14)	12/57 ^a (42,23–69,91)	4/19 (9,56–31,02)
T/T	2/22 (11,12–35,22)	2/22 (11,12–35,22)	14/78 ^a (69,83–89,55)

Примітка: ^a значно відрізняються в групах (p<0,05).

Таблиця 4

Розподіл малюків — пасивних курців, у сім'ях яких палять обоє батьків, залежно від ступеня тяжкості пневмонії, наявності поліморфізмів гена TNF-α (G-308A)

Поліморфізм гена TNF-α (G-308A)	Ступінь тяжкості пневмонії		
	III ступінь (n/%) (95% ДІ)	IV ступінь (n/%) (95% ДІ)	V ступінь (n/%) (95% ДІ)
G/G	4/45 (38,31–56,15)	3/33 (21,36–44,08)	2/22 (10,14–34,18)
G/A	7/20 (12,27–33,15)	11/31 (21,44–45,08)	17/49 ^a (32,68–61,17)
A/A	1/17 (8,24–28,52)	3/50 ^a (38,22–62,23)	2/33 (22,34–44,7)

Примітка: ^a значно відрізняються в групах (p<0,05).

(IL-4) і прозапальних (IL-6, IL-8, TNFα) цитокінів. Водночас, молекулярно-генетичні механізми, які виступають в якості модуляторів змін цитокінового статусу організму малюків — пасивних курців при пневмонії різного ступеня тяжкості, не вивчені. У зв'язку з цим актуальним є дослідження частоти поліморфізму генів цитокінів IL-4 (C-589T) та TNFα (G-308A) у малюків-пасивних курців із пневмонією різного ступеня тяжкості [12].

Мета роботи — вивчити вплив пасивного тютюнопаління на дітей першого року життя з пневмонією в контексті зв'язку між тяжкістю перебігу пневмонії та генетичними детермінантами запальної відповіді.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилось серед 150 дітей першого року життя з пневмонією різного ступеня тяжкості, які знаходились на стаціонарному лікуванні в педіатричному відділенні Одеської обласної дитячої клінічної лікарні. Основну групу склали 100 дітей першого року життя з пневмонією різного ступеня тяжкості: перша група — 50 малюків — пасивних курців, матері яких палять; друга група — 50 малюків — пасивних курців, матері яких не палять, але палять інші родичі в сім'ї. Третю групу склали 50 дітей першого року життя з пневмонією різного ступеня тяжкості, в сім'ях яких ніхто не палить. Аналіз генетичних поліморфізмів проводився на базі інформаційно-дослідницького німецького центру «ГЕРМЕДТЕХ».

Результати дослідження та їх обговорення

Регіональна частота поліморфізмів генів IL-4 (C-589T) і TNF-α (G-308A) вивчена серед 150 малюків,

госпіталізованих у педіатричне відділення Одеської обласної дитячої клінічної лікарні.

Частота прояву варіанта T поліморфізму IL-4 (C-589T) серед малюків наведена в таблиці 1.

Виявлено різну частоту генетичних поліморфізмів гена цитокіну IL-4 (C-589T). Найбільшу частоту мав гетерозиготний варіант C/T поліморфізму гена IL-4 (C-589T) порівняно з малюками, що мали мутантний варіант T/T, OR=2,98 (95% CI 1,78–4,98). Встановлено високу частоту нормального варіанта C/C поліморфізму гена IL-4 (C-589T) порівняно з малюками, що мали мутантний варіант T/T поліморфізму гена IL-4 (C-589T), OR=2,38 (95% CI 1,42–4,01).

Частота прояву варіанта A поліморфізму TNF-α (G-308A) серед малюків наведена в таблиці 2.

При вивченні генотипу TNF-α (G-308A) нормозигота G/G спостерігалася частіше, ніж мутантна гомозигота A/A, OR=6,84 (95% CI 3,61–12,97). Виявлено високу частоту гетерозиготного варіанта G/A поліморфізму гена TNF-α (G-308A) порівняно з малюками, що мали мутантний варіант A/A, OR=9,46 (95% CI 5,01–17,88). Виявлена частота різних варіантів поліморфізму генів IL-4 (C-589T) і TNF-α (G-308A) в популяції дітей із захворюваннями органів дихання співпадає з даними літератури [1, 2].

Для уточнення взаємозв'язку між ступенем тяжкості пневмонії і наявністю пасивного тютюнопаління в сім'ї, вивчалась частота поліморфізму генів цитокінів IL-4 (C-589T) та TNF-α (G-308A) у малюків-пасивних курців, хворих на пневмонію.

Частота прояву варіанта T поліморфізму гена IL-4 (C-589T) та варіанта A поліморфізму гена TNF-α (G-308A) серед малюків — пасивних курців, у сім'ях яких палять обоє батьків, залежно від пневмонії різного ступеня тяжкості наведена в таблиці 3 і таблиці 4.

Виявлено високу частоту гетерозиготного варіанта C/T поліморфізму гена IL-4 (C-589T) серед малюків із IV ступенем тяжкості пневмонії, OR=3,63 (95% CI 1,08–12,18). Відмічено високу частоту прояву мутантного варіанта T/T поліморфізму гена IL-4 (C-589T) серед малюків із V ступенем тяжкості пневмонії, OR=7,0 (95% CI 1,85–26,46). Серед малюків — пасивних курців із V ступенем тяжкості пневмонії виявлено високу частоту гетерозиготної форми G/A поліморфізму гена TNF-α (G-308A), OR=3,77 (95% CI 1,31–10,91). Малюки — пасивні курці з IV ступенем тяжкості мали високу частоту мутантного варіанта A/A поліморфізму гена TNF-α (G-308A). Достовірних відмінностей за ступенем тяжкості пневмонії залежно від виявленого нормального варіанта C/C поліморфізму гена IL-4 (C-589T) і нормального варіанта G/G поліморфізму гена TNF-α (G-308A) не встановлено.

Взаємозв'язок між ступенем тяжкості пневмонії (III чи IV ступінь тяжкості) та наявністю поліморфізму гена (C-589T) IL-4 (генотипи C/C, C/T, T/T) та поліморфізму гена (G-308A) TNF-α (генотипи G/G, G/A, A/A) серед малюків — пасивних курців, у сім'ях яких палить тільки батько, визначали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмена.

Серед малюків — пасивних курців, в сім'ях яких палить тільки батько, виявлено високу частоту гетерозиготного варіанта C/T поліморфізму гена IL-4 (C-589T) ($\chi^2=5,85$ p<0,001), OR=0,18 (95% CI 0,04–0,76) та гетерозиготного варіанта G/A гена TNF-α (G-308A) серед малюків — пасивних курців із IV ступенем тяжкості пневмонії порівняно з III ступенем

тяжкості пневмонії ($\chi^2=7,25$ $p<0,001$), OR=0,31 (95% CI 0,11–0,75).

Висновки

Малюки — пасивні курці, в сім'ях яких палять обоє батьків, та малюки — пасивні курці, в сім'ях яких палять тільки батько, мали більш тяжкий перебіг пневмонії. Отримані дані свідчать про взаємозв'язок гетерозиготних

і мутантних форм поліморфізмів генів IL-4 (C-589T) та TNF- α (G-308A) у малюків-пасивних курців із більш тяжким перебігом пневмонії.

Факт негативного впливу пасивного тютюнопаління на тяжкість пневмонії в дітей першого року життя залежно від виявлених особливостей імунітету і генетичних поліморфізмів може стати основою для розробки прогностичної моделі перебігу захворювання.

ЛИТЕРАТУРА

1. Епифанцева Н.В. Роль полиморфизма генов IL-4 (C589T), IL-10 (C592A, G1082A, C819T) и ФНО α (G308A) в патогенезе коклюша у детей: дис. ... к.мед.н. : 14.03.03; Н.В. Епифанцева; Читинская государственная медицинская академия. — Чита, 2011.
2. Костина Е.М. Изучение полиморфизма генов цитокинов IL-4, IL-10, IL-17A и TNF α у больных с инфекционно-зависимой бронхиальной астмой / Е.М. Костина, Б.А. Молотил, О.А. Левашова // Иммунопатология, Аллергология, Инфектология. — 2013. — № 1. — С. 53–58.
3. Особливості захворюваності на гострі респіраторні вірусні інфекції та цитоморфологічні особливості слизової оболонки носа і рота у дітей раннього віку, які потрапляють під вплив тютюнового диму / О.В. Тяжка, Т.О. Ванханова, Л.М. Яременко, І.Ф. Пилипенко // Здоровье ребенка. — 2012. — № 8 (43). — С. 47–52.
4. Платонова О.М. Тютюнопаління в дітей шкільного віку і його вплив на перебіг бронхітів / О.М. Платонова, І.Л. Бабій // Одеський мед. журнал. — 2010. — № 1 (117). — С. 50–52.
5. Подольський В.В. Вплив тютюнопаління на репродуктивне здоров'я жінок фертильного віку / В.В. Подольський, М.М. Гульчій // Здоровье женщины. — 2011. — № 1 (57). — С. 167–170.
6. Хоценко Г.О. Особливості розвитку та захворюваності дітей раннього віку, що народились від матерів, які палять тютюн: автореф. дис. ... к.мед.н.: 14.01.10 / Г.О. Хоценко; Харк. мед. акад. післядиплом. освіти. — Харків, 2009. — 20 с. — укр.
7. Assessing the knowledge of the potential harm to others caused by second-hand smoke and its impact on protective behaviours at home / K.A. Evans, M. Sims, K. Judge, A. Gilmore // Journal of Public Health. — 2012. — Vol. 34 (2). — P. 183–194.
8. Best D. From the American Academy of Pediatrics: Technical report. Secondhand and prenatal tobacco smoke exposure / D. Best // Pediatrics. — 2009. — Vol. 124. — P. e1017–1044.
9. German environmental survey IV: children's exposure to environmental tobacco smoke / A. Conrad [et al.] // Toxicology Letters. — 2010. — Vol. 192 (1). — P. 79–83.
10. Investigating the use of social media to help women from going back to smoking post-partum / J.B. Lowe, M. Barnes, C. Teo, S. Sutherns // Australian and New Zealand Journal of Public Health. — 2012. — Vol. 36 (1). — P. 30–33.
11. Kuzmenko T. Passive smoking in the Odessa Region, Ukraine: prevalence and association with respiratory diseases in infants / T. Kuzmenko, John B Lowe, M. Aryayev // Medical Research Archives. — 2015. — Issue 3. — P. 82–89.
12. Proinflammatory cytokines IL-6 and TNF- α and the development of inflammation in obese subjects / K. Popko, E. Gorska, A. Stelmaszczyk-Emmel [et al.] // Eur. J. Med. Res. — 2010. — Vol. 11 (15 Suppl 2). — P. 120–122.
13. Tobacco is a global pediatric concern / H.A. Lando [et al.] // Bulletin of the World Health Organization. — 2010. — Vol. 88. — P. 2.
14. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking-50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. — Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014 [accessed 2014 Mar 5].

Частота полиморфных вариантов IL4 (C-589T) и TNF α (G-308A) у малышей — пассивных курильщиков в Одесском регионе, Украина

Т.В. Кузьменко¹, Н.Л. Аряев¹, Л.І. Сеньковская¹, John B Lowe²

¹Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина

²University of the Sunshine Coast

Цель — изучить влияние пассивного табакокурения на детей первого года жизни с пневмонией в контексте связи между тяжестью хода пневмонии и генетическими детерминантами зажигательного ответа.

Пациенты и методы. Исследование проводилось среди 150 детей первого года жизни с пневмонией разной степени тяжести. В первую группу вошли 50 малышей — пассивных курильщиков, матери которых курят, во вторую — 50 малышей — пассивных курильщиков, матери которых не курят, но курят другие родственники в семье, в третью — 50 детей первого года жизни с пневмонией разной степени тяжести, в семьях которых никто не курит.

Результаты. В обследованной популяции малышей с пневмонией разной степени тяжести отмечена наибольшая частота гетерозиготного варианта С/Т полиморфизма гена IL-4 (C-589T) — 43% и гетерозиготного варианта G/A полиморфизма гена TNF- α (G-308A) — 49%. Выявлена высокая частота аллеля С/Т полиморфизма гена IL-4 (C-589T) среди малышей с IV степенью тяжести пневмонии, OR=3,63 (95% CI 1,08–12,18). Установлена высокая частота проявления мутантного варианта Т/Т полиморфизма гена IL-4 (C-589T) среди малышей с V степенью тяжести пневмонии, OR=7,0 (95% CI 1,85–26,46). Выявлена высокая частота гетерозиготной формы G/A полиморфизма гена TNF- α (G-308A), OR=3,77 (95% CI 1,31–10,91) среди малышей — пассивных курильщиков с V степенью тяжести пневмонии. Определена высокая частота мутантного варианта А/А полиморфизма гена TNF- α (G-308A) у малышей — пассивных курильщиков с IV степенью тяжести.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о взаимосвязи гетерозиготных и мутантных форм полиморфизма генов IL-4 (C-589T) и TNF- α (G-308A) у малышей — пассивных курильщиков со степенью тяжести пневмонии и особенностями ее течения.

Ключевые слова: пассивное табакокурение, полиморфизм генов IL-4 (C-589T) и TNF- α (G-308A), дети.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.4(64):82-85;doi10.15574/PP.2015.64.82

The frequency of polymorphic variants of IL4 (C - 589T) and TNF α (G - 308A) in infants — passive smokers in the Odessa region, Ukraine

T.V. Kuzmenko ¹, *M.L. Aryayev* ¹, *L.I. Senkivska* ¹, *John B Lowe* ²

¹Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

²University of the Sunshine Coast

Purpose — to study the effect of passive smoking on infants with pneumonia in the context of the relationship between severity of pneumonia and genetic determinants of inflammatory response.

Patients and methods. the study was conducted among 150 infants with pneumonia of varying severity. The first group included 50 infants-passive smokers whose mothers smoke, the second group included 50 infants-passive smokers whose mothers did not smoke, but smoke other relatives in the family, the third group included 50 infants with pneumonia of varying severity in families where no one smokes.

Results. among the infants with pneumonia of varying severity has been found the greatest frequency of heterozygous variant C / T polymorphism of the gene IL-4 (C-589T) — 43% and heterozygous variant G / A polymorphism of the gene TNF- α (G-308A) — 49%. It was found a high frequency of polymorphism C / T gene IL-4 (C-589T) among infants with IV stage of pneumonia severity, the odds ratio was 3.63 (95% CI 1.08–12.18). It was found a high risk of manifestation of the mutant variant of the gene polymorphism of IL-4 (C-589T) among infants with V stage of pneumonia severity, the odds ratio was 7.0 (95% CI 1.85–26.46). Among infants-passive smokers with V stage of pneumonia severity was found high frequency of polymorphisms heterozygous form of TNF- α (G-308A), the odds ratio was 3.77 (95% CI 1.31–10.91). Infants-passive smokers with IV stage of pneumonia severity had a high frequency of mutant variant gene polymorphism TNF- α (G-308A).

Conclusions. The data suggests the presence of heterozygous and mutant forms of gene polymorphisms in cytokines IL-4 (C-589T) and TNF- α (G-308A) in infants-passive smokers with IV and V stages of severity that correlated with a more severe course of pneumonia.

Key words: passive smoking, polymorphisms in cytokines IL-4 (C-589T) and TNF- α (G-308A), infants.

Сведения об авторах:

Кузьменко Татьяна Владимировна — аспирант каф. педиатрии №1 Одесского национального медицинского университета. Адрес: г. Одесса, Валиковский пер., 2.
Аряев Николай Леонидович — чл.-кор. НАМНУ, д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №1 Одесского национального медицинского университета. Адрес: г. Одесса, Валиковский пер., 2.
Сенькивская Людмила Ивановна — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии №1 Одесского национального медицинского университета. Адрес: г. Одесса, Валиковский пер., 2.
 John B Lowe - Head of School of Health and Sport Sciences, professor University of the Sunshine Coast. Tel - +61 7 5456 5030.

Статья поступила в редакцию 4.12.2015 г.

НОВОСТИ

Назван оптимальный возраст матери для рождения здорового ребенка

Женщины, родившие в возрасте от 30 до 39 лет, чаще дают жизнь более умным и здоровым детям, чем те, кто обзавелся потомством с 20 до 29 или с 40 до 49. Такие данные были получены учеными из Лондонской школы экономики и политических наук (Великобритания).

Исследователи решили проверить, влияет ли возраст, в котором женщина стала матерью, на здоровье ее ребенка. Для этого они проанализировали данные масштабной программы Millennium Cohort Study, в ходе которой были собраны многочисленные сведения о 18 000 британских детей.

Выяснилось, что дети женщин 30–39 лет демонстрируют более высокие когнитивные способности, превосходя по этому показателю отпрысков более молодых женщин и значительно превосходя сверстников, чьи матери родили их в 40–49. Кроме того, выяснилось, что матери зрелого возраста (после 40) мало по сравнению с более молодыми играют со своими чадами.

«30-летние женщины, как правило, более образованы, имеют высокий уровень дохода, вероятнее всего, наладили к этому возрасту стабильные отношения с партнером,

ведут здоровый образ жизни, планировали беременность и поэтому заботились о себе и ребенке в период его ожидания», — объясняет полученные результаты автор исследования, специалист в области социальной политики Элис Гоисис. Также, отмечает Гоисис, такие матери меньше склонны к курению, чаще выступают за грудное вскармливание и с большей охотой читают своим детям книги.

Между тем исследователи подчеркивают, что, несмотря на доступ к большому объему данных, им пришлось в рамках работы дополнительно собирать информацию о матерях, родивших первого ребенка после 40 лет, — было проанализировано всего 53 таких случая.

Также ученые обратили внимание, что средний возраст, в котором британские женщины впервые становятся матерями, неуклонно растет с 1980 года. Тогда он составлял 24,5 года, сегодня — 28,1.

Напомним, ранее другая команда британских исследователей выяснила, как влияет рождение ребенка на жизнь матери. Оказалось, что женщины с детьми имеют на 20% меньше шансов умереть в раннем возрасте, чем те, у кого детей нет.

Текст: Татьяна Турбал
Источник: med-expert.com.ua