

УДК 616.248-053.2:614.7:611/612:575.191

Н.Г. Чумаченко

## Роль екологічних та генетичних чинників у формуванні бронхіальної астми в дітей (огляд літератури)

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.3(67):127-133; doi 10.15574/PP.2016.67.127

У статті наведено аналітичний огляд літератури вітчизняних і закордонних авторів щодо факторів ризику розвитку бронхіальної астми в дітей. Стан здоров'я залежить від якості навколишнього середовища на 20–40%, а розвиток бронхіальної астми — від генетичних факторів на 35–70%. Взаємодія генетичних факторів і факторів навколишнього середовища приводить до розвитку антиоксидантного стресу, змін не тільки на рівні організму, але й на клітинному та молекулярному рівнях. Для оцінки прогнозу формування і прогресування бронхіальної астми в дітей, які проживають в екологічно несприятливих регіонах, необхідно продовжити вивчення молекулярно-генетичного поліморфізму генів ферментів системи детоксикації ксенобіотиків, а також метаболічних порушень у дітей з метою виявлення груп високого ризику щодо формування захворювання і розробки показань для антиоксидантної терапії, направленої на корекцію молекулярних порушень, що формуються задовго до клінічної маніфестації хвороби.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, генетика астми, екологія, діти.

### Вступ

Бронхіальна астма (БА) — це хронічне захворювання зі складним багатокомпонентним механізмом розвитку та прогресуванням, входить до числа найбільш поширених алергічних захворювань у дитячому віці [4, 11, 23, 26, 29, 42]. За критеріями поширеності, тяжкості перебігу, складності в діагностиці, терапії та реабілітації, БА посідає провідне місце серед «захворювань сторіччя». У світі на цю патологію страждають до 300 млн осіб [15, 37, 56]. Показники захворюваності на БА варіюють у різних країнах та популяціях і становлять від 1% до 18%. У дітей такий показник коливається в межах 5–10% у популяції і залежить від віко-статевих характеристик та має стійку тенденцію до зростання [6, 37, 47, 49, 50]. В Україні у 2015 р. серед дитячого населення, за даними офіційної статистики МОЗ України, зареєстровано 37 422 (0,49%) хворих на БА, даний показник нижчий за світові значення в 10 разів. Це свідчить передусім про проблему гіподіагностики даного захворювання в нашій країні [3, 9, 47].

Бронхіальна астма залишається однією з найбільш актуальних медико-соціальних проблем сучасної педіатрії [8, 9, 15, 32, 45, 47, 59]. Особлива значущість проблеми полягає в тому, що БА, яка розпочалася в дитинстві, часто продовжується в дорослому віці, приводить до зниження якості життя, може спричинити інвалідність, а інколи — і смерть пацієнта [3, 9, 13, 29, 48, 56].

Проблема БА в дітей надзвичайно актуальна. У 2011 р. на нараді Організації Об'єднаних Націй з неінфекційних захворювань (Noncommunicable Diseases — NCDs) увага зосереджувалася на підвищенні загрози БА та інших неінфекційних захворювань глобальному здоров'ю, соціальному благополуччю та економічному розвитку [14].

Незважаючи на численні фундаментальні дослідження тонких механізмів патогенезу, розробку нових ефективних лікарських препаратів, освіченість пацієнтів і лікарів, створення спеціальних програм Всесвітньої організації охорони здоров'я, до теперішнього часу не відомий внесок різних факторів ризику у формування фенотипу БА, їх прогностична цінність і вплив на досягнення контролю симптомів хвороби.

#### Бронхіальна астма як багатфакторна патологія

Бронхіальна астма — це типове мультифакторне захворювання, клінічна маніфестація якого відбувається внаслідок складної взаємодії генетичних факторів із відповід-

ними чинниками навколишнього середовища [4, 6, 7, 9, 13, 23, 29, 33, 35, 48].

Багатофакторний характер формування БА, який включає генетичну схильність [6, 17, 19, 22, 33], вплив навколишнього середовища [2, 3, 6, 40], імунні і нейрогенні ланки неспецифічної та специфічної гіперреактивності [7, 9, 33], роль вірусно-мікробного чинника [20, 32, 33], потребує врахування кожного додаткового компоненту, здатного впливати на перебіг астми.

Причинами виникнення патологічних змін при БА можуть бути різні тригери, такі як алергени, вірусні інфекції, активне і пасивне тютюнопаління, зовнішні хімічні полютанти на фоні взаємодії з генетичними факторами.

За сучасними уявленнями, фактори ризику розвитку БА поділяють на внутрішні (вроджені, ендогенні) та зовнішні (екзогенні) [9, 23]. Внутрішні фактори передусім відображають особливості патогенетичних механізмів, які проходять на клітинному та молекулярному рівнях, зовнішні — контакти з причинно значущими алергенами, обсягом терапії та іншими.

#### Внутрішні фактори ризику розвитку бронхіальної астми

Внутрішні (вроджені) фактори ризику розвитку БА в дітей: атопія, генетична схильність, гіперреактивність дихальних шляхів, стать і расова належність [9, 13, 23, 29].

Бронхіальна астма в дитячому віці у 80–90% випадків має переважно атопічний характер. Атопія — спадкова схильність до IgE-обумовленої імунної відповіді організму з розвитком вираженої алергічної реакції на контакт з алергенами навколишнього середовища [5, 23, 33]. При атопії дисбаланс між Th-1- і Th-2-клітинами характеризується підвищенням активності Th-2, виробленням основних цитокінів, які контролюють алергічне запалення (IL-4, IL-13, IL-5, IL-10 тощо), гіперпродукцією IgE-антитіл, вивільненням медіаторів алергічних реакцій (гістаміну, лейкотрієнів, простагландинів, триптази тощо), які, своєю чергою, викликають підвищення судинної проникності, спазм гладкої мускулатури бронхів, гіперсекрецію слизу, міграцію еозинофілів і Th-2-клітин у слизові оболонки дихального тракту. Вищезазначені процеси реалізуються розвитком хронічного алергічного запалення [8, 11, 32, 50, 61].

Реалізація атопічної схильності, як правило, проходить у ранньому віці, часто у 2–6 років життя дитини. БА в дітей формується в усіх вікових періодах, однак її дебют

у 50–80% відмічається до 5 років та визначається клінічними особливостями її перебігу, тяжкістю, різною відповіддю на терапію [30, 47, 48, 53]. Діти з дебютом захворювання в ранньому віці мають більш високий ризик формування персистуючого перебігу БА в пубертатному періоді життя [37, 55]. Вік дебюту визначається гендерною різницею хворих. Серед пацієнтів, які захворіли на БА в дитячому віці, преважують хлопчики, а в періоді пубертату серед хворих збільшується кількість дівчаток, і перебіг хвороби у них є тяжчим [6, 11, 29, 33].

Ризик розвитку БА зростає в дитини, якщо в родичів є комбінація atopії та бронхіальна гіперреактивність (БГР). Бронхіальна гіперреактивність – стан дихальних шляхів, що характеризується швидким і вираженим звуженням у відповідь на вплив провокуючих факторів, які в нормі не викликають або практично не викликають бронхоспазм. БГР може бути використана для прогнозу БА і зниження легеневої функції в дитячому віці [23, 33, 54].

Успадкування БГР пов'язують із 5, 6, 11 і 14 хромосомами. Гіперреактивність дихальних шляхів контролюється окремим геном, розташованим у хромосомі 5q. Загально визнаною концепцією розвитку БА є хронічне алергічне запалення дихальних шляхів, яке зберігається і під час клінічної ремісії, що свідчить про персистенцію хронічного алергічного запального процесу [9, 29, 33].

#### Генетичні фактори ризику розвитку захворювання

Вивчення спадкових основ atopічних захворювань – напрямок сучасної науки, який стрімко розвивається [12, 19, 31]. В останні роки виявлено гени atopії, які локалізуються в 3, 5, 6, 11, 13, 14, 16, 17 хромосомах людини, що дає змогу визнати їх маркерами atopії, які можна виявити задовго до розвитку atopічних захворювань [23, 33]. Виконані в багатьох країнах дослідження виявили високу вірогідність розвитку atopії в дітей при встановленні випадків алергії в роду [33, 43]. Сімейний анамнез алергічних захворювань залишається кращим маркером щодо ризику розвитку алергії в дитини [1, 22, 39, 42, 51]. Більш сильним предиктором atopії є atopічний статус матері. Відомо, що спадкова обтяженість за алергічними захворюваннями визначає більш тяжкий перебіг БА [1, 23].

Вплив генетичних факторів на розвиток БА знаходиться в межах 35–70% [6, 13]. За останні 20 років дослідження генетичних основ алергології досягли значних успіхів і стало очевидним, що розвиток алергічних захворювань обумовлений участю багатьох функціонально взаємопов'язаних генів [16, 19, 58].

Важливим напрямом сучасних генетичних досліджень являється визначення варіантів генів, за допомогою яких можна прогнозувати індивідуальний перебіг захворювання і відповідь на терапію [13, 19, 28, 35, 44, 60].

Персоніфікований прогноз БА, можливо, буде складатися з персональних факторів ризику навколишнього середовища і комплексу генів, які спричинять розвиток і персистенцію БА [10, 12, 44, 50].

Серед генетичних факторів, що впливають на формування і перебіг БА, можна виділити головні гени і гени-«модифікатори», взаємодія яких визначає фенотипові особливості захворювання [13].

За даними досліджень останніх років, основні гени, відповідальні за розвиток БА, локалізовані в хромосомах 1, 2q, 4q, 5p, 9, 13q, 16q, 17q, 19q, 20p, 21q [8, 9, 45, 49]. Встановлена асоціація БА з поліморфними варіантами сотень генів. Доведено, що чим вищий ступінь схильності до алергії, тим менший вплив потрібен ззовні для маніфестації хвороби. Генетична гетерогенність визначає фенотипів різноманіття БА [13].

Ідентифіковано понад 150-генів кандидатів: гени цитокінів та їх рецепторів (TNFA, CCL5, IL4, IL4RA, IL12B, IL13); гени бета-2 адренорецепторів (ADRB2); гени IgE-рецептора (FCER1, FCER2); гени NO-синтаз (NOS3, NOS2 і NOS1); гени фази біотрансформації ксенобіотиків (GSTM1, GSTP1 і GSTT1); гени локалізовані в області 17q12-q21 (ORMDL3, GSDMB, ZPBP2 і IKZF3). Для різних рас, народів, народностей частоти алелів і спектр генів-кандидатів значно різняться [19, 34].

У результаті повногеномного аналізу (GWAS), проведеного в 19 країнах, виявлено чітку асоціацію однонуклеотидних поліморфізмів (ОНП), локалізованих в області 17q12-21q (гени ORMDL3, GSDMB) з БА в дітей [53]. Встановлено їх етнічну різницю в європеоїдів, афроамериканців, японців, китайців, корейців, а також у жителів Волго-Уральського регіону [19].

Незважаючи на успіхи у вивченні генетики БА, залишається багато невіршених питань: кількість патогенетично значущих генів (полігенне успадкування), можливий вплив генів на різні ознаки у фенотипі (плейотропний ефект), етнічна і генетична гетерогенність. Актуальним залишається питання пошуку генетичних маркерів, які визначають не лише виникнення, але й тяжкість перебігу [19, 53].

До внутрішніх факторів ризику формування БА певною мірою відносяться стимулятори розвитку внутрішньоутробної сенсibiliзації плода.

Визнаними факторами ризику розвитку atopічних захворювань є перинатальні фактори (гестози вагітних, загроза переривання вагітності, анемія, гострі інфекції в період вагітності тощо), несприятливі фактори інтранатального періоду (гостра асфіксія, низька або висока маса тіла новонародженого, неонатальна жовтуха, пізні прикладання до грудей матері тощо) [2, 16, 23].

Усвідомлення генетичних механізмів виникнення БА приведе до нового розуміння генезу захворювання і дозволить зробити значний крок у розробці методів лікування і профілактики. Визначення ступеня спадкової схильності до БА та ідентифікація значущих факторів середовища не лише підвищить рівень надання допомоги хворим, але й дасть змогу розробити заходи дієвої профілактики астми, індивідуально підібрати методи лікування з урахуванням особливостей генотипу кожного хворого.

#### Зовнішні фактори ризику розвитку і тригери загострення бронхіальної астми в дітей

У розвитку БА, як багатофакторного захворювання, важливу роль відіграють як внутрішні фактори ризику, що обумовлюють розвиток захворювання, так і зовнішні фактори, що провокують появу симптомів. Зовнішні фактори ризику здатні викликати розвиток БА у прихильних до неї дітей.

За оцінками закордонних та вітчизняних учених, стан здоров'я залежить від якості навколишнього середовища на 20–40% [25, 29].

До факторів зовнішнього середовища, які мають вплив на організм людини, відносять ксенобіотики. Ксенобіотики – чужорідні для організму речовини: промислові відходи, препарати побутової хімії, вакцини, віруси тощо, які не використовуються організмом в якості джерел енергії, пластичних матеріалів чи каталізаторів. Потрапляючи в навколишнє середовище в значних кількостях, ксенобіотики можуть бути причиною багатьох захворювань, впливати на генетичний апарат організмів, викликати їх загибель або мутації, порушувати рівновагу природних процесів у біосфері [17, 18, 38, 40].

Стійкість організму до несприятливих факторів навколишнього середовища залежить від активності роботи

ферментів системи детоксикації ксенобіотиків. Перша фаза детоксикації ксенобіотиків забезпечується, головним чином, суперсімейством цитохрому P-450 (CYP-450). Унаслідок дії ізоферментів P-450 проходить активація ксенобіотиків з утворенням проміжних електрофільних метаболітів (вільних радикалів, пероксидів, активного кисню і азоту), які являються потенційно небезпечними для клітин. Суперсімейство цитохрому P-450 включає велику кількість ізоферментів, серед яких центральне місце посідають CYP1A1, CYP2A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3F5 [13, 19, 25, 39, 44].

Система другої фази представлена генним сімейством глутатіон-трансфераз (GSTT1, GSTM1) і генами ацетилювання (NAT2, NAT1). Під впливом цих ферментів ксенобіотики і ендотоксини перетворюються у водорозчинні нетоксичні продукти, які виводяться з організму через легені, нирки, кишечник — третя фаза. Генетично запрограмована система виведення ксенобіотиків робить унікальними адаптаційні можливості кожної людини: її стійкість або, навпаки, чутливість до шкідливих факторів навколишнього середовища [13, 25].

Вплив забруднення атмосферного повітря у промислових містах збільшує напругу неспецифічних адаптаційних реакцій, про що свідчать відхилення в показниках (імунологічних, біохімічних, морфологічних) умовного контролю. У містах України спостерігається інтенсивне забруднення атмосферного повітря, яке, своєю чергою, викликає захворювання верхніх дихальних шляхів, у т.ч. різні прояви алергічного стану. Встановлено достовірні кореляційні зв'язки між захворюваністю на БА і забрудненням атмосферного повітря такими поширеними алергенними чинниками, як нетоксичний пил і діоксид азоту [21, 40].

Значна кількість експериментальних, клінічних і епідеміологічних досліджень свідчить про те, що фактори навколишнього середовища, швидка урбанізація, незадовільний контроль за забрудненням навколишнього середовища, складний характер забруднюючого повітря впливають на посилення симптомів астми. Доведено, що поширеність симптомів астми вища в дітей, що живуть біля джерел транспортного забруднення [14, 21].

У провідних промислових містах Придніпровського регіону — Дніпропетровську та Дніпродзержинську проведено аналіз за результатами спостережень Держкомгідромету і міських санітарно-епідеміологічних станцій щодо вмісту в атмосферному повітрі пилу, оксиду вуглецю, діоксиду азоту, діоксиду сірки, сірководню, формальдегіду, фенолу, бенз(а)пірену за період 1991–2006 рр. З аналізу результатів спостереження встановлено, що до організму дітей — мешканців промислових міст Дніпропетровськ, Дніпродзержинськ надходить більша добова доза, ніж в інших регіонах України (Київ), вуглецю оксиду у 2,8 разу, доза фенолу в 3,3 разу, формальдегіду у 2,2 разу, бенз(а)пірену до 3,5 разу. Найменшого аерогенного навантаження зазнають діти — мешканці району порівняння (Київ): надходження пилу, вуглецю оксиду в 2,1 разу, формальдегіду в 1,4 разу нижче ( $p < 0,05-0,001$ ) у районі порівняння, ніж у районі з інтенсивним транспортним рухом. Надходження діоксиду сірки у 2,8 разу, сірководню в 1,5 разу вище ( $p < 0,05$ ) у промисловому районі, ніж у районі порівняння [38].

Залишається актуальною проблема радіаційного забруднення різних областей України і його патогенного впливу на організм дитини.

В умовах багатокомпонентного забруднення атмосферного повітря актуальним є не стільки рівень захворю-

ваності, скільки можливість визначити потенціальний ризик окремих форм патологій [21, 25].

Значний внесок у забруднення навколишнього середовища робить хімізація сільського господарства. Особливу стурбованість викликає використання модифікованих речовин, барвників, консервантів при виготовленні продуктів харчування [17, 25, 29].

Багаточисленні наукові дані дають змогу віднести респіраторні інфекції в групу ризику алергічних захворювань та їх загострень [1, 2, 3, 17, 20, 27, 32, 33]. Часті респіраторні інфекції поглиблюють фізіологічний дефіцит синтезу INF- $\gamma$ , спричиняють більш активне вироблення IL-10 і формують Th-2 тип адаптивної імунної відповіді. У дітей, які часто хворіють, з обтяженим алергологічним анамнезом спостерігається зниження активності усіх показників INF-статусу і рівня сироваткових IgA та IgM. Часті респіраторні інфекції пошкоджують епітеліальний покрив слизових оболонок і порушують бар'єрні функції респіраторного тракту дитини, зумовлюють формування гіперчутливості рецепторів епітелію до аероалергенів, що приводить до епізодів свистячого дихання і виникнення БА в генетично обтяжених осіб. Установлено високий ступінь асоціації перенесених у ранньому віці вірусних інфекцій з формуванням БА і атопії в подальші роки життя дитини [2, 3, 32].

У розвитку БА беруть участь як генетичні фактори, так і негенетичні фактори, що можуть визначити тяжкість і персистенцію астми. Напади астми найбільш часто спричиняються інфекціями верхніх дихальних шляхів і фізичними навантаженнями [14, 50].

Часті прояви атопії в ранньому віці пов'язані з харчовими алергенами. Наявність харчової алергії являється фактором ризику розвитку симптомів БА в дітей віком 2–3 роки, які частіше мають генетичну схильність. У дітей раннього віку частота харчової алергії становить 6–8%. Найчастіше її викликають білки коров'ячого молока, курячі яйця. У дітей шкільного віку поширеність харчової сенсibiliзації зменшується і починає превалювати аеросенсибилізація [35, 36, 52, 59].

За сучасними науковими уявленнями, пізніє прикладання новонародженого до грудей матері і тривалість грудного вигодовування менше 6 місяців порушують становлення мікрофлори кишечника в дитини і урівноваженої відповіді клітин Т-хелперів (Th-1=Th-2=Th-3/Th-1), формування харчової толерантності і являються фактором ризику розвитку БА [1, 57], та, навпаки, тривале грудне вигодовування розглядається як захист від алергічних захворювань, включаючи астму [14].

Потрапляючи в організм через дихальну та травну систему, шкіру, багаточисленні патогенні фактори чинять різноманітний вплив, одним з яких є утворення значного числа активних форм кисню, які приводять до розвитку гіпоксії та оксидантного (окислювального) стресу.

#### **Оксидантний стрес та антиоксидантний захист при бронхіальній астмі в дітей**

На сучасному етапі БА розглядається як хронічне алергічне запалення дихальних шляхів, в якому беруть участь багаточисленні клітини і клітинні елементи — еозинофіли, тучні клітини, Т-лімфоцити, макрофаги, медіатори.

Основним і обов'язковим ланцюгом патогенезу БА являється підвищення чутливості й реактивності бронхів, які лежать в основі нестабільності дихальних шляхів, що проявляється вираженою бронхоконстрикторною реакцією на широкий спектр екзогенних та ендогенних факторів [9, 23, 33, 54, 61].



До гіперреактивності бронхів може приводити запалення слизової дихальних шляхів. Суттєва роль при цьому відводиться молекулярно-біохімічним порушенням в організмі, які характеризуються підвищенням процесів вільнорадикального окислення (ВРО), надмірним утворенням активних форм кисню (АФК) і ослабленням ефективності антиоксидантного захисту (АОЗ) та розвитком оксидантного (окислювального) стресу (ОС) одного з ключових ланцюгів патогенезу [24, 34].

У нормі АФК необхідні для реалізації багатьох найважливіших фізіологічних і метаболічних процесів в організмі, таких як регуляція внутрішньоклітинних процесів, обмін речовин, акумуляція і біотрансформація енергії, ферментативний каталіз, передача інформації, експресія генів, ділення клітин, імунна відповідь тощо. Практично будь-яка окислювальна реакція супроводжується утворенням АФК, таких як суперокислювальний аніонний радикал ( $O_2^-$ ), пероксид водню ( $H_2O_2$ ), гідроксильний радикал (HO), оксид азоту (NO), гіпохлорна кислота (HOCl), пероксидний радикал ( $ROO\cdot$ ) і гідропероксидний радикал (НОО). Основними джерелами АФК у легенях і бронхіальному дереві є нейтрофіли, еозинофіли, альвеолярні макрофаги, епітеліальні клітини бронхів і клітини ендотелію [41].

Загальновідомо, що АФК є хімічно високоактивними частками, що легко вступають у реакції з найрізноманітнішими класами речовин. Тому багато біологічно значущих компонентів живих тканин — білки, ліпіди, нуклеїнові кислоти, вуглеводи — можуть легко підлягати окислювальній модифікації. Показано, що в силу високої реакційної здібності АФК можуть незворотно пошкоджувати такі біологічно важливі молекули, як ДНК, РНК, білки, ліпіди, що приводить до порушення структури і функції біомембран, руйнування різних клітин і тканин [24, 41].

Таким чином, з одного боку, кисень є основним учасником метаболізму аеробних організмів, джерелом метаболічної енергії, з іншого, — джерелом АФК. Коли процеси утворення і незараження АФК виходять із-під контролю, порушується баланс між інтенсивністю окислювальних і антиокислювальних реакцій, унаслідок чого накопичуються продукти ВРО, що приводить до дисбалансу в системі «оксиданти-антиоксиданти», який обумовлений значним підвищенням продукції АФК і (або) зниженням активності АОЗ та спричиняє розвиток ОС. Найбільш значну роль ОС має в молекулярних механізмах патогенезу захворювань бронхолегеневої системи, що пов'язано з анатомо-фізіологічними особливостями органів дихання, а також екзо- і ендогенними факторами активації процесів ВРО в респіраторних шляхах [41].

Респіраторний тракт піддається постійному безпосередньому впливу екзогенних оксидантів, які знаходяться в повітрі (ксенобіотиків); ненасичені жирні кислоти легеневої тканини служать субстратом для реакції перекисного окислення ліпідів; поллютанти та мікроорганізми викликають активацію фагоцитів, які продукують при цьому значну кількість АФК.

Збиткове утворення АФК може приводити до виснаження резервів АОЗ і розвитку окислювального ушкодження різних типів клітин бронхолегеневої системи. Джерелом утворення вільних радикалів у тканинах легень і дихальних шляхів є ферменти прооксидантної дії, такі як NADPH-оксидазафагоцитуючих клітин, ксантиноксидази клітин ендотелію, мітохондріальна цитохром с оксидаза і мікросомальні монооксигенази [24, 34, 41].

Окислювальний стрес, індукований у бронхолегеневої системі під впливом факторів навколишнього середовища

прооксидантної природи (алергени рослинного та тваринного походження, збудники інфекції, поллютанти атмосферного повітря тощо) на фоні зниження активності АОЗ і збиткової генерації АФК, мають не тільки етіопатогенетичний зв'язок, але й приводять до вторинних патологічних змін у дихальних шляхах і легеневої тканині на фоні уже сформованого захворювання.

Сьогодні доведено, що в стані окислювального стресу під впливом АФК, перекисному окисленню підлягають не тільки ліпіди, але й білки плазматичних мембран. Вважається, що негативний ефект окислювально-модифікованих білків у клітинах пов'язаний з тим, що окислені білки є джерелом вільних радикалів, які виснажують запаси клітинних антиоксидантів. Продукти ВРО білків призводять до окислювального ураження ДНК. При цьому перекисне окислення білків є не тільки пусковим механізмом патологічних процесів при стресі, але й найбільш раннім маркером окислювального стресу. Динаміка змін продуктів перекисного окислення білків є відображенням ступеня окислювального ураження клітин і резервно-адаптаційних можливостей організму [24].

Антиоксидантний захист включає в себе значну кількість ланцюгів регуляції, але генетично детермінованими являються тільки антиокислювальні ферменти, які характеризуються міжіндивідуальними відмінностями у зв'язку з наявністю в структурі їх генів функціонально неповноцінних поліморфних алелів. Наявність ДНК-поліморфних генів ферментів АОЗ робить кожен людину унікальною щодо регуляції антиокислювального статусу, фактично визначає індивідуальну чутливість чи стійкість до пошкоджувальної дії окислювачів навколишнього середовища і розвитку патологічних процесів, таких як БА [34].

Недостатнє функціонування АОЗ у бронхолегеневої системі при БА може проявлятися дефіцитом і (або) пониженою активністю таких ферментів, як: 1) глутатіонпероксидази 1, 2, 3 і 4 типів та каталази, які здійснюють детоксикацію перексиду водню і органічних гідропероксидів; 2) ферментів метаболізму глутатіону — глутаматцистеїнілази і глутатіонредуктази, які можуть бути причиною ендогенного дефіциту природного антиоксиданту глутатіону; 3) інших ферментів (NQO1, ERHX1, PON1 і PON2), які чинять детоксикацію реактивних метаболітів, у тому числі тих, які утворюються внаслідок метаболічної активації цитохрому P450 на 1-й фазі біотрансформації ксенобіотиків [34].

Так, у багаточисленних біохімічних дослідженнях встановлено, що у хворих на БА спостерігаються суттєві зрушення в балансі між продукцією окислювачів і вмістом антиокислювачів, що проявляються надмірною активністю окислювальних ферментів і збитковою генерацією вільних радикалів, а також суттєвим зниженням активності і (або) вмістом ферментів АОЗ. Зміни вмісту окислювачів, АОЗ і маркерів ОС виявлені як у бронхолегеневих рідинах, мокроті, сироватці, плазмі крові і клітинах дихальних шляхів, так і в конденсаті видихуваного повітря. Це свідчить про системні порушення та їх зв'язок із патогенезом захворювання.

З метою розкриття механізмів формування та прогресування БА в дітей з екологічно несприятливих регіонів України, з точки зору метаболічних змін, впливу екологічних та генетичних чинників, важливим є вивчення стану бронхіального епітелію, амінокислотного спектра сироватки крові та конденсату видихуваного повітря, визначення прогностичних комбінацій мутантних варіантів генів системи детоксикації та ADBR2 (адресорецепторів) у дітей з БА.

Багаточисленні публікації свідчать про наявність при БА первинних порушень у функціонуванні системи АОЗ, що характеризується зниженням активності і (або) вмісту ферментів АОЗ, яке корелює з тяжкістю перебігу хвороби і ступенем обструкції бронхів, зберігається і в період між нападами, і у фазі клінічної ремісії. Слід зазначити, що генетичні дослідження щодо вивчення асоціації поліморфізму генів ферментів АОЗ із ризиком розвитку БА не багаточисленні і характеризуються певними міжпопуляційними відмінностями. Патогенетичну основу розвитку БА становлять не тільки порушення вродженого імунітету і пов'язаних із ними змін диференціації та активності Т-хелперів 2-го типу, але й генетично детермінований дисбаланс у функціонуванні ферментів проокислювальної і антиокислювальної дії. Проокислювальна дія може бути викликана, з одного боку, впливом факторів навколишнього середовища на бронхолегеневу систему, з іншого, — підтримка первинно підвищеної активності антиокислювальних ферментів.

Генетико-біохімічні порушення при БА обґрунтовують доцільність втілення в клінічну практику елементів антиоксидантної терапії, направленої на превентивну корекцію молекулярних порушень, які формуються задовго до клінічної маніфестації хвороби. З метою корекції порушень у системі АОЗ ефективним є призначення метаболічних препаратів [34, 41].

Значне зростання рівня поширеності БА в дитячій популяції (за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, за останні 10 років становить близько 18%) зумовлює необхідність досліджень щодо пошуку нових можливостей її профілактики та лікування, у тому числі адаптивних механізмів, не тільки на рівні організму людини, але й на клітинному та молекулярному рівнях. Незважаючи на значний поступ у розумінні багатьох ланцюгів виникнення, перебігу та прогресування, БА залишається складною діагностичною проблемою в бронхолегеневій патології дітей [16, 47].

Поширеність БА у дітей, враховуючи дані епідеміологічних досліджень, можна вважати біологічним індикатором здоров'я, за умови забрудненого зовнішнього середо-

вища. Багатофакторний характер формування БА, що включає генетичну схильність, вплив навколишнього середовища, імунні та нейрогенні ланки неспецифічної та специфічної гіперреактивності, роль вірусно-мікробного чинника, потребує вивчення кожного додаткового компонента, здатного впливати на перебіг захворювання. Незважаючи на врахування існуючих патогенетичних механізмів і створених на цій основі лікувальних алгоритмів, не завжди вдається контролювати БА в дітей.

У сучасних умовах набирає розвитку персоналізована медицина, спрямована на поліпшення надання медичної допомоги дітям, хворим на БА, індивідуалізацію їх лікування, що значною мірою має враховувати особливості перебігу недуги залежно від регіону проживання дитини, у тому числі генетичні предиктори, метаболічні порушення.

## Висновки

Бронхіальна астма — спадкове мультифакторне захворювання, клінічна маніфестація якого проходить унаслідок взаємодії генетичних факторів із відповідними умовами навколишнього середовища.

Зростання рівня поширеності БА і наростання тяжкості перебігу захворювання можуть спричинятися екологічними чинниками, які приводять до молекулярно-біохімічних порушень в організмі, розвитку оксидантного стресу, що викликає зміни на генному рівні.

Незважаючи на проведені екологічні та генетичні дослідження, присвячені БА, не має чіткого прогнозу щодо раннього виявлення дітей групи ризику з формування та прогнозування захворювання в екологічно забрудненому регіоні, а навпаки, акцентується увага на індивідуальній чутливості до пошкоджувальної дії факторів навколишнього середовища.

Для оцінки прогнозу формування БА в окремо взятому екологічно несприятливому регіоні і розробки профілактичних заходів з урахуванням індивідуальних особливостей дитячого організму необхідно продовжити вивчення метаболічного стану дітей, взаємодії генетичних факторів із відповідними умовами навколишнього середовища та інших чинників.

## ЛІТЕРАТУРА

- Абатуров А.Е. Прогнозування індивідуального ризику розвитку бронхіальної обструкції при гострих бронхітах / А.Е. Абатуров // Здоров'я дитини. — 2015. — № 1 (60). — С. 55—60.
- Аліфанова С.В. Фактори ризику розвитку бронхіальної астми у дітей / С.В. Аліфанова // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. — 2013. — № 3 (13). — С. 4—7.
- Антипкін Ю.Г. Вплив факторів навколишнього середовища на стан здоров'я дітей раннього віку / Ю.Г. Антипкін, Ю.Г. Резніченко, М.О. Ярцева // Перинаталогія и педиатрія. — 2012. — № 1 (49). — С. 48—51.
- Балаболкин И.И. Возможности терапевтического контроля аллергических болезней у детей на современном этапе / И.И. Балаболкин // Педиатрия. — 2015. — № 4. — С. 146—150.
- Балаболкин И.И. Генетика атопических болезней у детей / И.И. Балаболкин, Е.С. Тюменцева // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2010. — № 4. — С. 15—22.
- Банадига Н.В. Генетичні маркери, що визначають виникнення та перебіг бронхіальної астми у дітей / Н.В. Банадига, С.Б. Волошин // Современная педиатрия. — 2016. — № 2 (74). — С. 100—103.
- Безруков Л.О. Неспецифічна гіперреактивність бронхів у школярів із атопічним та неатопічним фенотипами бронхіальної астми / Л.О. Безруков, М.Н. Гарас // Астма та алергія. — 2015. — № 1. — С. 13—16.
- Беш Л.В. Алерген-специфічна імунотерапія та її місце в лікуванні бронхіальної астми: сучасний стан проблеми / Л.В. Беш, О.М. Радченко // Экспериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. — 2014. — № 3. — С. 77—85.
- Беш Л.В. Бронхіальна астма у дітей / Л.В. Беш // Здоров'я ребенка. — 2012. — № 8 (43). — С. 8—20.
- Будчанов Ю.И. Генетика бронхиальной астмы / Ю.И. Будчанов, В.М. Делягин // Практическая медицина. — 2010. — № 45. — С. 19—21.
- Воронцова И.М. Аллергенспецифическая иммунотерапия у детей: сравнительный анализ подкожного и сублингвального методов введения аллергенов (обзор зарубежной литературы) / И.М. Воронцова, Е.С. Коровкина // Педиатрия. — 2015. — № 4. — С. 158—163.
- Генетика бронхолегочных заболеваний / под ред. В.П. Пузырева, Л.М. Огородовой. — Москва: Атмосфера, 2010. — 160 с.
- Генетическая гетерогенность и фенотипы бронхиальной астмы у детей / Ю.Б. Алимova, Л.А. Желенина, А.Н. Галустян [и др.] // Вопросы практической педиатрии. — 2012. — Т. 7, № 6. — С. 14—18.
- Геппе Н.А. Актуальность проблемы бронхиальной астмы у детей / Н.А. Геппе // Педиатрия. — 2012. — Т. 91, № 3. — С. 76—82.
- Геппе Н.А. Новые международные рекомендации по бронхиальной астме у детей PRACTALL / Н.А. Геппе, В.А. Ревякина // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2008. — № 1. — С. 60—67.
- Емелина Ю.Н. Влияние ante- и постнатальных факторов на формирование респираторной пыльцевой аллергии у детей / Ю.Н. Емелина, И.В. Вахлова, И.А. Тузанкина // Российский

- иммунологический журнал. — 2015. — Т. 9 (18), № 3 (1). — С. 70—72.
17. Зайцева О.В. Новые подходы в комплексном лечении детей с бронхиальной астмой, часто болеющих острыми респираторными инфекциями / О.В. Зайцева // Вестник Ферона. — 2015. — № 2. — С. 22—25.
  18. Зайцева С.В. Синдром бронхиальной обструкции у детей / С.В. Зайцева, О.А. Муртазаева // Трудный пациент. — 2012. — № 2—3. — С. 34—39.
  19. Каранус А.С. Молекулярно-генетическое исследование аллергических заболеваний: автореф. дис. ... д.мед.н. / А.С. Каранус. — Уфа, 2012. — 47 с.
  20. Клинико-иммунологическая эффективность рибомуниала при персистенции респираторных вирусов у детей больных бронхиальной астмой / С.А. Мокія-Сербина, Т.В. Литвинова, Л.И. Пономарева [и др.] // Современная педиатрия. — 2010. — № 2 (30). — С. 131—135.
  21. Кобец Т.В. Роль экологических факторов в формировании бронхиальной астмы у детей (обзор литературы) / Т.В. Кобец, В.А. Танага // Таврический медико-биологический вестник. — 2011. — Т. 14, № 1 (53). — С. 173—177.
  22. Лаврова Т.Е. Возможности индукции оральной толерантности как ответ на эпидемию аллергии / Т.Е. Лаврова, С.Г. Макарова // Педиатрия. — 2015. — № 4. — С. 151—157.
  23. Ласиця О.І. Фактори ризику розвитку бронхіальної астми у дітей / О.І. Ласиця, О.М. Охотнікова // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2006. — № 1. — С. 36—40.
  24. Литвинець Л.Я. Окислювальний стрес та антиоксидантний захист у дітей із різним ступенем контролю за бронхіальною астмою / Л.Я. Литвинець // Здоров'я дитини. — 2013. — № 8 (51). — С. 71—74.
  25. Лучак М.В. Маркери ранніх стадій ушкодження гепатобіліарної системи у дітей, проживають в регіонах з різним характером забруднення довкілля: автореф. дис. ... к.мед.н. / М.В. Лучак. — Львів, 2016. — 20 с.
  26. Маркери запалення та апоптозу клітин індукованого мокротиння у дітей з бронхіальною астмою та рецидивуючим бронхітом / Ю.Г. Антипкін, В.Ф. Лапшин, Т.Р. Уманець [та ін.] // Журнал НАМН України. — 2015. — Т. 21, № 1. — С. 108—114.
  27. Мизерницький Ю.Л. Дифференційована імунотерапія у дітей з частими респираторними інфекціями / Ю.Л. Мизерницький, І.М. Мельникова. — Москва: Оверлей, 2009. — 142 с.
  28. Молекулярно-генетичні основи і стратегія аналізу бронхіальної астми в дітей / Л.Я. Литвинець, О.Б. Синоверська, О.З. Гнатейко [та ін.] // Здоров'я дитини. — 2012. — № 7 (42). — С. 85—89.
  29. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» / Всероссийское научное общество пульмонологов, Союз педиатров России. — 4-е изд., перераб. и доп. — Москва, 2012. — 184 с.
  30. Недельская С.Н. Диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста: возможные, проблемные вопросы, дифференциальная диагностика / С.Н. Недельская, Д.А. Ярцева // Здоров'я дитини. — 2013. — № 2 (45). — С. 108—111.
  31. Ненартович И.А. Бронхиальная астма со структурными изменениями легких у детей школьного возраста: автореф. дис. ... к.мед.н. / И.А. Ненартович. — Минск, 2015. — 31 с.
  32. Охотнікова О.М. Бронхіальна астма та алергійний риніт у дітей до 6 років: особливості терапії коморбідної патології / О.М. Охотнікова, О.В. Шарікадзе // Современная педиатрия. — 2015. — № 8 (72). — С. 111—116.
  33. Охотнікова О.М. Патогенетичні особливості бронхообструктивного синдрому у дітей і сучасні можливості невідкладної терапії / О.М. Охотнікова // Астма та алергія. — 2013. — № 2. — С. 52—61.
  34. Полонников А.В. Генетико-биохимические механизмы вовлеченности ферментов антиоксидантной системы в развитие бронхиальной астмы / А.В. Полонников, В.П. Иванов, А.Д. Богомазов // Биомедицинская химия. — 2015. — Т. 61, вып. 4. — С. 427—439.
  35. Пономарєва М.С. Семейный полиморфизм гена ADRB2 при бронхиальной астме в детском возрасте / М.С. Пономарєва, Е.Г. Фурман, Е.А. Хузина // Пермский медицинский журнал — 2015. — Т. XXXII, № 5. — С. 30—36.
  36. Распространенность аллергических заболеваний у школьников Астрахани / Д.А. Безрукова, Л.С. Намазова, А.А. Джумагазиев, О.А. Шелкова // Педиатрическая фармакология. — 2007. — Т. 4, № 4. — С. 72—75.
  37. Рекомендации Глобальной инициативы по борьбе с бронхиальной астмой (Global Initiative for Asthma, GINA), пересмотр 2009 г. // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2010. — № 5—6 (34—35). — С. 56—63.
  38. Рублевська Н.І. Гігієнічне обґрунтування заходів зниження ризику виникнення донозологічних станів у дітей- мешканців промислових територій / Н.І. Рублевська // Український медичний альманах. — 2012. — Т. 15, № 1. — С. 132—134.
  39. Савенко Ю.О. Генетичні, імунні і клінічні критерії прогнозування та оптимізація профілактики алергійних захворювань у дітей: автореф. дис. ... к.мед.н. / Ю.О. Савенко. — Київ, 2015. — 28 с.
  40. Сітало С.Г. Субпопуляційний склад еозинофілів як критерій забруднення атмосфери алергійними чинниками / С.Г. Сітало // Довкілля та здоров'я. — 2009. — № 2. — С. 29—32.
  41. Соодаева С.К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания / С.К. Соодаева // Пульмонология. — 2012. — № 1. — С. 5—10.
  42. Сучасна класифікація бронхіальної астми у дітей / Ю.Г. Антипкін, В.Ф. Лапшин, Т.Р. Уманець [та ін.] // Перинатология и педиатрия. — 2011. — № 1 (45). — С. 8—10.
  43. Тренева М.С. Отбор детей для первичной профилактики аллергических заболеваний: прогностическая значимость и высокая специфичность сведений об аллергических заболеваниях родственников-мужчин / М.С. Тренева // Российский алергологический журнал. — 2010. — № 6. — С. 34—37.
  44. Тюменцева Е.С. Использование молекулярно-генетических методов исследования наследственных основ предрасположенности к atopическим болезням у детей / Е.С. Тюменцева, Н.В. Петрова, И.И. Балаболкин // Российский алергологический журнал. — 2011. — № 3. — С. 48—55.
  45. Уманець Т.Р. Клініко-анамнестичні особливості фенотипів бронхіальної астми у дітей / Т.Р. Уманець // Перинатология и педиатрия. — 2011. — № 2 (46). — С. 69—71.
  46. Уманець Т.Р. Нові стратегічні напрямки в лікуванні бронхіальної астми у дітей: роль антагоністів лейкотрієнів / Т.Р. Уманець // Дитячий лікар. — 2013. — № 3—4. — С. 34—36.
  47. Уманець Т.Р. Фенотипи формування бронхіальної астми у дітей дошкільного віку / Т.Р. Уманець // Астма і алергія. — 2012. — № 1. — С. 18—22.
  48. Фактори ризику виникнення бронхіальної астми у дітей / В.П. Костроміна, О.О. Речкіна, К.О. Мельник [та ін.] // Астма і алергія. — 2013. — № 2. — С. 21—24.
  49. Хоха Р.Н. Распространенность эпидемиологических показателей бронхиальной астмы у детей 6—7 лет / Р.Н. Хоха, Н.С. Парамонова // Журнал Гродненского государственного университета. — 2014. — № 3. — С. 96—99.
  50. Чернышева О.Е. Современные представления о патогенезе бронхиальной астмы / О.Е. Чернышева, Е.И. Юлиш // Современная педиатрия. — 2010. — № 2 (30). — С. 67—71.
  51. Ярошук Л.Б. Можливості прогнозування та фактори ризику тяжкого перебігу бронхіальної астми у дітей / Л.Б. Ярошук // Астма та алергія. — 2015. — № 2. — С. 48—52.
  52. Allergen sensitization in children with asthma and rhinitis: marked variations related to age and microgeographical factors / L. Moral, M. Roig, J. Garde [et al.] // Allergol. Immunopathol. — 2008. — Vol. 36, № 3. — P. 128—133.
  53. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision / J.L. Brozek, J. Bousquet, C.E. BaenaCagnani [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2010. — Vol. 126. — P. 466—476.
  54. An Official American Thoracic Society/ European Respiratory Society Statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical trials and clinical practice / H.K. Reddel, D.R. Taylor, E.D. Bateman [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2009. — Vol. 180. — P. 59—99.

- 
55. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report / L.B. Bacharier, A. Boner, K.-H. Carlsen [et al.] // *Allergy*. — 2008. — Vol. 63, № 5. — P. 5—35.
56. Global strategy for asthma management and prevention [Electronic resource] / Global Initiative for asthma (GINA). — Bethesda (MD): GINA, 2011. — Access mode : [http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/gina\\_2011ru.pdf](http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/gina_2011ru.pdf). — Title from screen.
57. Global strategy for asthma management and prevention [Electronic resource] / National institutes of health. National Heart, lung and Blood Institute. Revised 2014. — Access mode : <http://www.ginasthma.org>. — Title from screen.
58. Holloway J.W. Genetics of allergic disease / J.W. Holloway, I.A. Yang, S.T.J. Holgate // *Allergy Clin. Immunol.* — 2010. — Vol. 125. — P. 81—94.
59. International consensus on (ICON) pediatric asthma / N.G. Papadopoulos, H. Arakawa, K.H. Carlsen [et al.] // *Allergy*. — 2012. — Vol. 67, № 8. — P. 976—997.
60. Postma, D. Genetic of asthma: where are we and where do we go? / D. Postma, G. Koppelman // *The Proceedings of the American Thoracic Society*. — 2009. — Vol. 6. — P. 283—287.
61. Robinson, D.S. The role of the T cell in asthma / D.S. Robinson // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2010. — Vol. 126. — P. 1081—1091.
- 

### Роль экологических и генетических факторов в формировании бронхиальной астмы у детей (обзор литературы)

*Н.Г. Чумаченко*

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

В статье представлен аналитический обзор литературы отечественных и зарубежных авторов по факторам риска развития бронхиальной астмы у детей. Состояние здоровья зависит от качества окружающей среды на 20–40%, а развитие бронхиальной астмы — от генетических факторов на 35–70%. Взаимодействие генетических факторов и факторов окружающей среды приводит к развитию антиоксидантного стресса, изменениям не только на уровне организма, но и на клеточном, молекулярном уровнях. Для оценки прогноза формирования и прогрессирования бронхиальной астмы у детей, проживающих в экологически неблагоприятных регионах, необходимо продолжить изучение молекулярно-генетического полиморфизма генов ферментов системы детоксикации ксенобиотиков, а также метаболических нарушений у детей с целью выявления групп высокого риска по формированию заболевания и разработки показаний для антиоксидантной терапии, направленной на коррекцию молекулярных нарушений, формирующихся задолго до клинической манифестации болезни.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, генетика астмы, экология, дети.

---

### The role of ecological and genetic factors in the onset of asthma in children (literature review)

*N.G. Chumachenko*

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv

The article presents a literature review of publications domestic and foreign authors on the risk factors of the onset of asthma in children. Health is 20–40% dependent on the environment and 35–70% dependent on genetic factors. The interaction of genetic and environmental factors lead to anti-oxidant stress and changes not only on the level of the entire organism, but also on the cellular and molecular level. To asses to prognosis for onset and development of bronchial asthma in children, that reside in environmentally neglected zones it is necessary to continue the research into the molecular-genetic gene polymorphism of the enzymes of the xenobiotic detoxication system, as well as metabolic disturbances in children in order to delineate risk group for the onset of the condition and to develop indications for anti-oxidant treatment, to correct the molecular disturbances, that appear long before the clinical manifestation of asthma.

**Key words:** bronchial asthma, genetics of asthma, environment, children.

---

### Сведения об авторах:

**Чумаченко Нина Григорьевна** — м.н.сотрудник отделения заболеваний органов дыхания и респираторных аллергозов у детей ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. +38(044)489-56-54 e-mail:doctorchng@gmail.com

Статья поступила в редакцию