

Dudnyk V. M., Kutsak O. V. The period of the Ile50Val IL4RA4 microelectronic marker in children with patients with bronchial asthma depending on the determination of diseases. Journal of Education, Health and Sport. 2017;7(6):1145-1159. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1240258> <http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/5464>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 1223 (26.01.2017).  
1223 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Author 2017;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 03.06.2017. Revised: 20.06.2017. Accepted: 30.06.2017.

## THE PERIOD OF THE Ile50Val IL4RA4 MICROELECTRONIC MARKER IN CHILDREN WITH PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA DEPENDING ON THE DETERMINATION OF DISEASES

V. M. Dudnyk, MD, Professor, O. V. Kutsak, postgraduate

Department of Pediatrics №2,

Vinnitsa National Pirogov Memorial Medical University,

Vinnitsa, Ukraine

### Abstract

**The aim of the study** - to study the prevalence of alleles and genotypes of the Ile50Val polymorphic IL4RA marker in children of school age with bronchial asthma, depending on the severity of the disease.

**Methods:** of studying the genotyping of the IL4RA polymorphic marker Ile50Val were performed by the PCR method. To calculate the ratio of chances and risks, the Hardy-Weinberg law was used. Mathematical processing of the obtained results was performed on a personal computer using the standard statistical package of applications "STATISTICA 6.0".

**Results:** The study found that the frequency of allele A in the group of patients with asthma was statistically significantly higher in 1.58 times (OR = 2.58; 95% CI [1.22-5.46], carriers of the specified allele among virtually healthy children, and G allele - was dominated by children in the control group and was found to be 1.63 times more frequent than children with asthma (the model is significant at  $\chi^2 = 6.25$ ;  $p = 0.01$ ). The results of the study and analysis of the frequency of genotypes and alleles of the polymorphism IL50RA of the IL4RA gene in patients in the asthma, and in practically healthy children, the true differences in really

different genotypes and alleles of the gene IL4RA among patients with persistent asthma of all severity us not installed.

**Conclusions:**

1. Frequencies of alleles A and G of the IL4RA polymorphic marker Ile50Val among patients with nondirect intermittent bronchial asthma and practically healthy children showed a prevalence of allele A frequency of 1.58 times among patients compared with its frequency in practically healthy children, and G allele was more common (1, 62 times) among practically healthy children compared to patients with BA. The frequency of the homozygous genotype A / A was 3.8 times higher among patients with intermittent asthma compared to a group of practically healthy children, and the frequency of the mutant homozygous genotype G / G dominated LA to 3.64 times among healthy children than among children with asthma.

2. The frequency of the allele A of the Ile50Val polymorphic marker of the IL4RA gene was 23.52% at a slight degree of severity of bronchial asthma, while in the middle aged it was 37.5% higher than the G allele ( $p < 0.05$ ). Comparison of the differences in the frequency of allele A between groups of patients, depending on the severity of the course of pathology and virtually healthy children, indicates the prevalence of the specified allele at a slight degree - 21.76%, and the median age - 28.75% in children suffering from atopic asthma ( $p < 0.05$ ).

3. Associations of genotypes A / A, A / G, G / G and alleles A and G of the Ile50Val polymorphic marker of the IL4RAn gene affect the severity of the course of asthma in children.

**Key words: bronchial asthma, children, polymorphic marker Ile50Val of the IL4RA gene.**

**ПОШИРЕНІСТЬ ПОЛІМОРФНОГО МАРКЕРА Ile50Val ГЕНА IL4RA У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ, ЗАЛЕЖНО ВІД ТЯЖКОСТІ ЗАХВОРЮВАННЯ**

Дудник В.М., д.м.н., професор, завідувач кафедри; Куцак О.В., аспірант кафедри

**ВНМУ імені М.І.Пирогова, Вінниця, Україна**

**Резюме**

Вивчали поширеність алелей та генотипів поліморфного маркера Ile50Val гена IL4RA у хворих на бронхіальну астму, залежно від тяжкості захворювання. Генотипування IL4RA поліморфного маркера Ile50Val здійснили методом ПЛР. Для розрахування відношення шансів та ризиків використали закон Харді –Вайнберга. Поліморфізм Ile50Val гена IL4RA не впливає на ступінь тяжкості перебігу бронхіальної астми у дітей.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, діти, поліморфний маркер Ile50Val гена IL4RA.

**Актуальність проблеми.** Серед сучасних проблем медицини та охорони здоров'я, найбільше уваги привертають алергічні захворювання, одним із яких є atopічна бронхіальна астма [1]. За міжнародними даними ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), навряд чи, бронхіальна астма, являється самостійною патологією, а скоріше сукупністю складних, окремих нозологій або фенотипів, кожний з яких визначається унікальною взаємодією генетичних та екологічних факторів. Відомо, що генетичні фактори провокують розвиток бронхіальної астми, тим самим збільшуючи рівень розповсюдженості та захворюваності серед дитячого населення [2].

**Обґрунтування дослідження.** Не дивлячись на багаточисельність досліджень поліморфізмів генів цитокінів, залишається не до кінця з'ясованим їх значення у формуванні клінічних проявів atopічної БА у дітей [3]. Тому і було проведено дослідження з вивчення особливостей активності бронхіальної астми за поліморфним маркером Ile50Val гена IL4RA у хворих на atopічну бронхіальну астму та у практично

здорових дітей, оскільки саме він являється геном рецепторів цитокінів та медіаторів запалення.

Гени рецепторів цитокінів наділені надзвичайно високою ступеню поліморфізму [6, 7]. Згідно бази даних HuGENet, по результатам генетичних досліджень, описані дані по вивченню 1026 генів, пов'язаних з розвитком бронхіальної астми, в тому числі наукові роботи по вивченню генів цитокінів, одним із яких є поліморфний варіант Ile50Val гена IL4RA [8].

Найбільш частою та значимою зміною структури генів вважається поліморфізм одиничних нуклеотидів (SNP), тому дослідження саме поліморфного маркера нуклеотидів Ile50Val гена IL4RA являється актуальною задачею в педіатричній та генетичній проблемі у дітей [11]. Однонуклеотидні заміни в геномі дітей, хворих на бронхіальну астму, в послідуєчому визначають нозологічну форму патології, тяжкість перебігу захворювання, частоту загострення, ремісії, відповідь на фармакотерапію та прогноз в майбутньому.

**Мета дослідження.** Вивчити поширеність алелей та генотипів поліморфного маркера Ile50Val гена IL4RA у дітей, шкільного віку, хворих на бронхіальну астму, залежно від тяжкості захворювання.

**Матеріали та методи дослідження.** Було проведений аналіз розподілу алелей та генотипів у 75 дітей, шкільного віку (середній вік  $10,4 \pm 3,4$  років), хворих на бронхіальну астму, що перебували на стаціонарному лікуванні в клініці педіатрії (кафедра педіатрії № 2) Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова на базі пульмонологічного відділення Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні. В якості контрольної групи обстежено 25 практично здорових дітей (середнім віком  $9,9 \pm 3,4$  років), за умов відсутності скарг та об'єктивних ознак спадкових захворювань.

Верифікація діагнозу БА хворим здійснювалася з дотриманням Протоколу МОЗ України № 868 від 08.10.2013 та із урахуванням рекомендацій керівництва з лікування і профілактики бронхіальної астми «The Global Initiative for Asthma» (GINA2016,2017). Роботу розпочинали після отримання згоди батьків на участь у дослідженні з дотриманням положень з конвенції ООН про права дитини [4].

Матеріали дослідження не суперечать основним біотичним нормам Гельсінської декларації прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідним положенням ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародному

кодексу медичної етики (1983 р.) та законам України і можуть бути використані в науковій роботі.

Генотипування IL4RA проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Загальну геномну ДНК виділяли з крові пацієнтів з використанням комплекту реагентів для виділення ДНК з клінічного матеріалу «ДНК-сорбВ» (BioRad, США). Ампліфікацію відповідного фрагменту ДНК здійснювали з використанням специфічної пари праймерів RV1607 (Pr1) та RV1608 (Pr2), які розраховували з використанням комп'ютерної програми "Primer". Для розрахунків було використано послідовність ДНК гена IL4R, яка наявна у базі даних Genbank [5].

Математичну обробку отриманих результатів виконували на персональному комп'ютері з використанням стандартного статистичного пакету прикладних програм «STATISTICA 6,0». Аналіз відмінностей частот генотипів у групах проводили із застосуванням критерію  $\chi^2$  Пірсона, аналіз відмінностей частот алелів – із застосуванням критерію Фішера. Розподіл частот генотипів у вибірці, що досліджується, перевіряли, на відповідність рівноваги Харді-Вайнберга. Відношення шансів (OR- odds ratio) розраховували за допомогою програмного калькулятора «Випадок–контроль». У разі OR=1 розглядали як відсутність асоціації, OR>1 – як позитивну асоціацію (підвищений ризик патології), OR<1 – як негативну асоціацію (знижений ризик патології).

**Результати дослідження.** Результати проведеного дослідження по розподілу частот алелей і генотипів за поліморфним маркером Ile50Val гена IL4RA у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від тяжкості перебігу захворювання встановили, що при інтермітуючому перебігу БА переважають носії з гетерозиготним генотипом A/G (65,2 %), яких було в 1,8 разів більше порівняно з дітьми, носіями гомозиготного генотипу A/A і в 9,7 рази – відносно представників гомозиготного генотипу G/G ( $p<0,05$ ) (табл. 1).

Було виявлено, що кількість дітей з алеллю А при інтермітуючому перебігу перевищувала носіїв алелі G в 1,9 рази ( $p<0,05$ ), а з генотипом A/G поліморфізму Ile50Val гена IL4RA- перевищувала носіїв генотипу A/A в 2,1 рази ( $p<0,05$ ), генотипу G/G – в 14,9 разів ( $p<0,05$ ).

При персистуючому перебігу БА носіїв алелі А зустрічалось в 1,7 рази більше порівняно з носіями алелі G. Кількість хворих з генотипом A/G також перевищували, як носіїв генотипу A/A (в 1,5 рази) так і з носіїв генотипу G/G (в 7,2 разів)  $p<0,05$ .

Таблиця 1

**Розподіл частот алелей і генотипів за поліморфним маркером Ile50Valгена IL4RA у хворих на інтермітуючу бронхіальну астму та практично здорових дітей**

Алелі та генотипи		Хворі на БА	Практично здорові діти	Всього
Алель	A	29 (63,0%)	20 (40,0%)	49
Алель	G	17 (37,0%)	30 (60%)	47
Генотип	A/A	7 (30,4%)	2 (8,0%)	9
Генотип	A/G	15 (65,2%)	16 (64,0%)	31
Генотип	G/G	1 (4,4%)	7 (28,0%)	8
Загалом генів:		23	25	48

Порівняльний аналіз розподілу частот алелей і генотипів у хворих на інтермітуючу бронхіальну астму та практично здорових дітей за поліморфним маркером Ile50Valгена IL4RA (табл. 2) показав, що генотип A/G з однаковою частотою найбільше зустрічається як серед хворих на інтермітуючу БА так і серед практично здорових дітей ( $OR=1.05$ ; 95%CI [0.32 – 3.45];  $\chi^2=7,2$ ;  $p=0,007$ ).

Таблиця 2

**Асоціація алелей та генотипів за поліморфізмом Ile50Val гена IL4RA з розвитком інтермітуючої бронхіальної астми у дітей**

Алелі та генотипи	Хворі на БА, n = 23	Практично здорові діти, n = 25	$\chi^2$	p	OR	
					знач.	95% CI
Алель A	0.630	0.400	5.09	0.02	2.56	1.12 – 5.83
Алель G	0.370	0.600			0.39	0.17 – 0.89
Генотип A/A	0.304	0.080	7.19	0.007	5.03	0.92- 27.43
Генотип A/G	0.652	0.640			1.05	0.32 – 3.45
Генотип G/G	0.043	0.280			0.12	0.01 – 1.04

В той же час, частота гомозиготного генотипу A/A у 3,8 рази відмічалася частіше серед хворих на інтермітуючу БА порівняно з групою практично здорових дітей ( $OR=5.03$ ; 95% CI [0.92 – 27.43];  $\chi^2=7,2$ ;  $p=0,007$ ). Зворотньо, частота мутантного гомозиготного генотипу G/G домінувала в 3,6 рази серед практично здорових дітей ніж серед групи контролю дітей, хворих на бронхіальну астму ( $OR=0.12$ ; 95% CI [0.01 – 1.04];  $\chi^2= 7,19$ ;  $p=0,007$ ).

Алель G серед практично здорових дітей зустрічалася частіше, ніж серед хворих на персистуючу БА в 1,7 рази, відповідно діти, носії алелі G, мають достовірно ( $\chi^2=8.2; p=0,004$ ) знижений ризик патології ( $OR=0.37; 95\% CI [0.18-0.74]$ ). (табл. 3, 4).

Таблиця 3

**Розподіл частот алелей і генотипів у хворих на персистуючу бронхіальну астму та практично здорових дітей за поліморфізмом Ile50Val гена IL4RA**

Алелі та генотипи		Хворі на БА	Практично здорові діти	Всього
Алель	A	67 (64,4%)	20 (40,0%)	87
Алель	G	37 (35,6%)	30 (60,0%)	67
Генотип	A/A	19 (36,5%)	2 (8%)	21
Генотип	A/G	29 (55,7%)	16 (64%)	45
Генотип	G/G	4 (7,7%)	7 (28%)	11
Загалом генів:		52	25	77

Таблиця 4

**Асоціація алелей та генотипів за поліморфізмом Ile50Val гена IL4RA з розвитком персистуючої бронхіальної астми у дітей**

Алелі	Хворі на БА, n = 52	Практично здорові діти, n = 25	$\chi^2$	p	OR	
					знач.	95% CI
Алель A	0.644	0.400	8.19	0.004	2.72	1.36-5.44
Алель G	0.356	0.600			0.37	0.18-0.74
Генотип A/A	0.356	0.080	10.11	0.001	6.62	1.40-31.24
Генотип A/G	0.558	0.640			0.71	0.27-1.90
Генотип G/G	0.077	0.280			0.21	0.06-0.72

Натомість, генотип A/G практично з однаковою частотою зустрічався як серед хворих на персистуючу БА так і серед здорових дітей ( $OR=0.71; 95\% CI [0.27-1.90]; p=0.001$ ). Статистично достовірно ( $\chi^2=10.11; p 0,001$ ) носії генотипу A/A мали позитивну асоціацію до персистуючого перебігу БА на підставі підвищеної частоти (в 4,5 рази) цього генотипу порівняно з його частотою серед практично здорових дітей ( $OR=6.62; 95\% CI [1.40-31.24]$ ). Слід зазначити, що поширеність генотипу G/G

поліморфізму Ile50Val гена IL4RA була вищою серед практично здорових дітей порівняно з хворими на персистоуючу БА в 3,7 рази ( $\chi^2=10.11$ ;  $p=0,001$ ) знижений ризик патології ( $OR=0.71$ ; 95 % CI [0.18–0.74]).

Тому можна вважати, що носійство генотипу G/G та алелі G у дітей складає негативну асоціацію до персистоуючого перебігу захворювання ( $OR=0.37$ ; 95 % CI [0.27–1.90]; ( $\chi^2=10.11$ ;  $p=0,001$ ).

На підставі отриманих результатів дослідження та аналізу частоти генотипів та алелей поліморфізму Ile50Val гена IL4RA як у хворих на БА, так і у практично здорових дітей, достовірних відмінностей у поширеності різних генотипів та алелей гена IL4RA серед хворих з персистоуючою БА різного ступеню тяжкості нами не встановлено (табл. 5, 6).

Таблиця 5

**Розподіл частот алелей і генотипів у хворих на легкий ступінь персистоуючої бронхіальної астми та практично здорових дітей за поліморфізмом Ile50Val гена IL4RA**

Алелі та генотипи		Хворі на БА	Практично здорові діти	Всього
Алель	A	43 (63,0%)	20 (40,0%)	63
Алель	G	25 (37,0%)	30 (60,0%)	55
Генотип	A/A	12(35,3%)	2 (8%)	14
Генотип	A/G	19(55,8%)	16 (64%)	35
Генотип	G/G	3(8,8%)	7 (28%)	10
Загалом генів:		34	25	59

Таблиця 6

**Асоціація алелей та генотипів за поліморфізмом Ile50Val гена IL4RA з розвитком легкого ступеня персистоуючої бронхіальної астми у дітей**

Алелі	Хворі на БА, n = 34	Практично здорові діти, n = 25	$\chi^2$	p	OR	
					знач.	95% CI
Алель A	0.632	0.400	6.25	0.01	2.58	1.22-5.46
Алель G	0.368	0.600			0.39	0.18-0.82
Генотип A/A	0.353	0.080	7.81	0.02	6.27	1.26-31.29
Генотип A/G	0.559	0.640			0.71	0.25-2.06
Генотип G/G	0.088	0.280			0.25	0.06-1.08

Так, порівняльний аналіз асоціацій поліморфізму Ile50Val гена IL4RA з розвитком легкої персистоуючої бронхіальної астми серед дітей за алелями та



генотипами встановив, що частота алелі А в групі хворих на БА достовірно переважала в 1,6 рази ( $OR=2.58$ ; 95 % CI [1.22–5.46] носіїв зазначеної алелі серед практично здорових дітей, а алель G – домінувала серед дітей групи контролю та в 1,6 рази зустрічалася частіше порівняно з дітьми, хворими на БА (модель достовірна при  $\chi^2=6.2$ ;  $p=0,01$ ).

Аналіз поширеності генотипів за поліморфізмом Ile50Val гена IL4RA з розвитком легкої персистоючої бронхіальної астми показав незначне (в 1,1 рази) переважання генотипу A/G серед хворих, порівняно з носіями генотипу A/G серед практично здорових дітей і свідчив про знижений ризик розвитку патології ( $OR=0.71$ ; 95 % CI [0.25–2.06]. Носійство генотипу G/G також відмічалось частіше серед практично здорових дітей порівняно з частотою даного генотипу у хворих на легку персистоючу БА і також свідчило про негативну асоціацію з легким ступенем патології ( $OR=0.25$ ; 95 % CI [0.06–1.08]. Натомість, дослідження поширеності генотипу A/A серед дітей як хворих на легку персистоючу БА так і практично здорових, встановило значне (в 4,4 рази) переважання його серед пацієнтів, хворих на БА ( $OR=6.27$ ; 95 % CI [1.26–31.29]; модель достовірна при  $\chi^2=7,81$ ;  $p=0,02$ ).

Аналіз асоціації поліморфізму Ile50Val гена IL4RA з розвитком середньоважкого ступеня важкості персистоючої бронхіальної астми серед дітей за частотою алелей та генотипів (табл. 7, 8).

Таблиця 7

**Розподіл частот алелей і генотипів у хворих на середньо важку персистоючу бронхіальну астму та практично здорових дітей за поліморфізмом Ile50Val гена IL4RA**

Алелі та генотипи		Хворі на БА, n=16	Практично здорові діти, n=25	Всього
Алель	A	21 (65,6%)	20 (40,0%)	41
Алель	G	11 (34,4%)	30 (60,0%)	41
Генотип	A/A	6 (37,5%)	2 (8%)	8
Генотип	A/G	9 (56,3%)	16 (64%)	25
Генотип	G/G	1(6,3%)	7 (28%)	8
Загалом генів:		16	25	41

Матеріали дослідження вказують також на переважання алелі А серед хворих на середньоважку персистоючу БА порівняно з практично здоровими дітьми в 1,6 рази ( $OR=2,86$ ; 95 % CI [1.14–7.21], а частота алелі G значно перевищує (в 1,7 рази) долю

цієї алелі серед дітей групи контролю, що характеризується як знижений (негативний) ризик розвитку захворювання на середньоважкий ступінь БА ( $OR=0.35$ ; 95 % CI [0.14–0.88];  $\chi^2=5,1$ ;  $p=0,02$ ).

Таблиця 8

**Асоціація алелей та генотипів за поліморфним маркером Ile50Val гена IL4RA з розвитком середньоважкого ступеня персистуючої бронхіальної астми у дітей**

Алелі	Хворі на БА, n = 16	Практично здорові діти, n = 25	$\chi^2$	p	OR	
					знач.	95% CI
Алель А	0.656	0.400	5.13	0.02	2.86	1.14-7.21
Алель G	0.344	0.600			0.35	0.14-0.88
Генотип A/A	0.375	0.080	6.81	0.03	6.90	1.18-40.27
Генотип A/G	0.563	0.640			0.72	0.20-2.61
Генотип G/G	0.063	0.280			0.17	0.02-1.55

При порівняльному аналізі частот генотипів за поліморфізмом Ile50Val гена IL4RA серед дітей, хворих на середньоважкий ступінь персистуючої БА та практично здорових, встановлено, що частота гомозиготного генотипу A/A вище у хворих на середньоважкий ступінь ніж серед практично здорових осіб в 4,7 рази ( $OR=6.90$ ; 95 % CI [1.18–40.27];  $\chi^2=5,1$ ;  $p=0,02$ ). Відмічено, що сумарна частота домінантних генотипів A/A+A/G (табл. 9) поліморфізму Ile50Val гена IL4RA переважала у хворих на середньоважку персистуючу БА порівняно з групою практично здорових дітей в 1,3 рази ( $OR=5.83$ ; 95 % CI [0.64–52.88];  $\chi^2=2,9$ ;  $p=0,09$ ).

Таблиця 9

**Домінантна модель наслідування середньоважкого ступеня персистуючої бронхіальної астми за поліморфізмом Ile50Val гена IL4RA у дітей**

Генотипи	Хворі на БА, n = 16	Практично здорові діти, n = 25	$\chi^2$	p	OR	
					знач.	95% CI
Генотип A/A+A/G	0.938	0.720	2.94	0.09	5.83	0.64-52.88
Генотип G/G	0.063	0.280			0.17	0.02-1.56

Натомість, частота гетерозиготного генотипу A/G – була дещо вищою (в 1,1 рази) у практично здорових дітей, ніж серед хворих на середньоважкий ступінь персистуючої БА ( $OR=0.72$ ; 95 % CI [0.20–2.61]).

Слід зауважити, що і носії мутантного гомозиготного генотипу G/G також визначалися з більшою частотою серед практично здорових, ніж серед хворих ( $OR=0.17$ ; 95 % CI [0.02–1.55];  $\chi^2=6,8$ ;  $p=0,03$ ), сумарна частота рецесивних генотипів A/G+G/G (табл. 10) поліморфного маркера Ile50Val гена IL4RA переважала у практично здорових дітей порівняно з хворими на середньоважку персистуючу БА ( $OR=0.14$ ; 95 % CI [0.02–0.85];  $\chi^2=5.41$ ;  $p=0,02$ ).

Таблиця 10

**Рецесивна модель наслідування середньоважкої бронхіальної астми за поліморфізмом Ile50Val гена IL4RA**

Генотипи	Хворі на БА, n = 16	Практично здорові діти, n = 25	$\chi^2$	p	OR	
					знач.	95% CI
Генотип A/A	0.375	0.080	5.41	0.02	6.90	1.18-40.27
Генотип A/G+G/G	0.625	0.920			0.14	0.02-0.85

В результаті дослідження було встановлено, що частота алелі А в групі хворих на БА статистично достовірно переважала в 1,58 рази ( $OR=2.58$ ; 95 % CI [1.22–5.46], носіїв зазначеної алелі серед практично здорових дітей, а алель G – домінувала серед дітей групи контролю та в 1,6 рази зустрічалася частіше порівняно з дітьми, хворими на БА (модель достовірна при  $\chi^2=6.25$ ;  $p=0,01$ ). Відповідно, носії алелі А мають позитивну асоціацію з легким ступенем персистуючої БА, в той же час як носії алелі G – свідчать про негативний ризик патології.

**Обговорення результатів дослідження.** За даними близнюкових досліджень, генетичний вклад у розвиток БА оцінюється у 30–70 %. Відповідно, можна виділити одну групу – генів рецепторів цитокінів та медіаторів запалення IL4RA із декількох груп генів-кандидатів, які беруть участь у розвитку atopічної бронхіальної астми. Досліджена світовими науковцями взаємодія генів між собою при БА, що може підвищувати або зменшувати ризик розвитку захворювання, який підлягає розрахунку за законом Харді-Вайнберга [12, 13]. Наявність у пацієнта поліморфізму Ile50 Val гена, IL4RA, підвищує ризик БА більше ніж у 2,5 рази у порівнянні з пацієнтами, що мають інші гени, які можуть брати участь у розвитку atopії та пов'язаних з нею станів, що співпадає з нашими дослідженнями.

З наведених матеріалів аналізу дослідження частоти алелей А і G поліморфного маркера Ile50Val гена IL4RA серед хворих на БА та практично здорових дітей, встановлено переважання частоти алелі А в 1,6 рази серед хворих порівняно з її

частотою у практично здорових дітей ( $OR=2.56$ ; 95 % CI [1.12–5.83], натомість алель G зустрічалася частіше (в 1,6 рази) серед осіб групи контролю порівняно з пацієнтами, хворими на БА ( $OR=0,39$ ; 95 % CI [0.17–0.89];  $\chi^2=5,1$ ;  $p=0,02$ ).

Аналізуючи відносний ризик захворювання на персистуючу БА за частотою алелей і генотипів серед хворих та практично здорових дітей за поліморфним маркером Ile50Val гена IL4RA встановлена більш висока частота алелі A в вибірці хворих на БА, порівняно з групою контролю ( $OR=2.72$ ; 95 % CI [1.36–5.44];  $\chi^2=8.2$ ;  $p=0,004$ ).

На підставі отриманих результатів дослідження та аналізу частоти генотипів та алелей поліморфізму Ile50Val гена IL4RA як у хворих на БА, так і у практично здорових дітей, достовірних відмінностей у поширеності різних генотипів та алелей гена IL4RA серед хворих з персистуючою БА різного ступеню тяжкості нами не встановлено.

Носії алелі A мають позитивну асоціацію з легким ступенем персистуючої БА, в той же час як носії алелі G – свідчать про негативний ризик патології.

### **Висновки**

1. Частоти алелей A і G поліморфного маркера Ile50Val гена IL4RA серед хворих на інтермітуючу бронхіальну астму та практично здорових дітей встановлено переважання частоти алелі A в 1,6 разів серед хворих порівняно з її частотою у практично здорових дітей, а алель G зустрічалася частіше (в 1,6 рази) серед практично здорових дітей порівняно з хворими на БА. Частота гомозиготного генотипу A/A у 3,8 разів відмічалася частіше серед хворих на інтермітуючу БА порівняно з групою практично здорових дітей, а частота мутантного гомозиготного генотипу G/G домінувала в 3,6 разів серед практично здорових дітей ніж серед дітей, хворих на бронхіальну астму.

2. Частота алелі A поліморфного маркера Ile50Val гена IL4RA при легкому ступені тяжкості бронхіальної астми була на 23,5 %, при середньоважкому – на 37,5% вищою порівняно з алелею G ( $p<0,05$ ). Порівняння ж відмінностей частоти алелі A між групами хворих залежно від ступенів тяжкості перебігу патології та практично здоровими дітьми свідчить про переважання зазначеної алелі при легкому ступені – на 21,7%, середньоважкому – на 28,7% у дітей, які страждають на atopічну БА ( $p<0,05$ ).

3. Асоціації генотипів A/A, A/G, G/G та алелей A і G поліморфного маркера Ile50Val гена IL4RA не впливає на ступінь тяжкості перебігу БА у дітей.

## Література:

1. Уманець Т.Р.(2015р). Детская алергология: от науки к практике. Здоров'я України 3(41);34-37.
2. ОгневВ.А. (2015). Эпидемиология астмы и аллергии у детей. Монография. – 336ст. По материалам международной программы по изучению астмы и аллергии у детей (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) (ISAAC)).
3. Охотнікова О.М., Яковлева Н.Ю.(2017). Генетичні аспекти алергічних захворювань. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2 (99); 61-66.
4. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger [Electronic resource]. Access mode:[http://www.ginasthma.org/pdf/GINA\\_Report\\_2017pdf](http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2017pdf). – Title from screen. (Это Сайт GINA- такава ссылка. Благодарю.)
5. MitsuyasuH., IzuharaK., MaoX.-Q., GaoP.-S., ArinobuY., EnomotoT., KawaiM., SasakiS., DakeY., HamasakiN., ShirakawaT., HopkinJ.M. Ile50Val variant of IL4R $\alpha$  upregulatesIgE synthesis and associates with atopic asthma. - Nature Genetics2000;(19); 119 – 120.
6. Крючко, Т. О. Підхід до лікування бронхіальної астми у дітей з обтяженим генетичним анамнезом./Т. О.Крючко.//Здоров'я України. Педіатрія -2013.- Т.4.-С. 41–49.
7. Майданик В.Г. Бронхіальна астма у дітей./В.Г.Майданик, О.І. Сміян.// Навчальний посібник –2017.- С. 11-14.
8. Расин М.С. Роль ядерных транскрипционных факторов в синтропии современной внутренней патологии (обзор литературы)/ Расин М.С., Кайдашев И.П.//Український медичний часопис.- 2014 - 1(99). С. 17-21.
9. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної діагностики. «Бронхіальна астма у дітей». Наказ МОЗ України від 08.10.2013р. № 868. – С.54.
10. Idzerda, R.L., March C. J., Mosley B., Lyman S.D., Bos T.V., Gimpel S.D., Din W.S., Grabstein K.H., Widmer M. B., Park L.S., Cosman D., M.P. Beckmann (2012). Human interleukin 4 receptor confers biological responsiveness and defines a novel receptor superfamily. - J. Exp. Med. 171, 861–873.
11. SNP attack on complex traits. Editorial (1998). Natural Genet. Vol.20,217 - 218.

12. Palikhe NS, et al. Yonsei Med J. (2010). Update on recent advances in the management of aspirin exacerbated respiratory disease. Review article. Vol.72(2):150-157. doi: 10.1111/j.1365-3083.2010.02418.

13. Palmer NS, Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A., et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis // Nature Genetics. – 2006. – Vol. 38 (4): 441–446.

### References:

1. Umanets TR. Children' s allergology: from science to practice. *Health of Ukraine*, 2015; 3( 41): 34 -37.(in Ukrainian).

2. Ognev VA. Epidemiology of asthma and allergies in children. Monograph - 336th *According to the International Study on Asthma and Allergies Children (ISAAC)*, 2015;(in Ukrainian).

3. Okhotnikova OM, Yakovleva NYu. Genetic aspects of allergic diseases.[ClinicalPediatrics].*ClinicalImmunology.Allergology.Infectology*,2017;2(99):61-66.doi:10.1016/j.jaci.2017.12.668.(in Ukrainian).

4. Mitsuyasu H., Izuhara K., Mao X.-Q., Gao P.-S., Arinob Y., Enomoto T., Kawai M., Sasaki S., Dake Y., Hamasaki N., Shirakawa T. ., Hopkin JM The Ile50Val variant of IL4R $\alpha$  upregulates IgE synthesis and associates with atopic asthma. [Electronic resource]. *Nature Genetics* 2000; 19: 119-120. doi: 10.1038/472. (in Russian).

5. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger [Electronic resource]. Access mode: [http://www.ginasthma.org/pdf/GINA\\_Report\\_2017pdf](http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2017pdf). - Title from screen.

6. Kryuchko T.O.(2013). Approach to treatment of bronchial asthma in children with a burden of genetic anamnesis. *Health of Ukraine. Pediatrics* (4): 41-49.

7. Maidanik V.G. Smyyan O.I. 2017. Bronchial asthma in children. Tutorial 11-14.

8. Rasin M.S., Kaydashev I.P. (2014). The role of nuclear transcription factors in the syntropism of modern internal pathology (review of literature). *Ukrainian Medical Journal*.1 (99):17-21.

9. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical diagnostics. "Bronchial asthma in children". Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 08.10.2013. No. 868.p. 54.

10. Idzerda, R.L., March C. J., Mosley B., Lyman S.D., Bos T.V., Gimpel S.D., Din W.S., Grabstein K.H., Widmer M. B., Park L.S., Cosman D., M.P. Beckmann (2012). Human interleukin 4 receptor confers biological responsiveness and defines a novel receptor superfamily. - *J. Exp. Med.* 171, 861–873.
11. SNP attack on complex traits. Editorial (1998). *Natural Genet.* Vol.20,217 - 218.
12. Palikhe NS, et al. *Yonsei Med J.* (2010). Update on recent advances in the management of aspirin exacerbated respiratory disease. Review article. Vol.72(2):150-157. doi: 10.1111/j.1365-3083.2010.02418.
13. PalmerNS., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A., et al. (2006). Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis // *Nature Genetics.* Vol. 38 (4): 441–446.