

- С.И., Авдеев С.Н., и др. Современные подходы к ведению детей с муковисцидозом // Педиатрическая фармакология. – 2022; 19(2). – С. 153-195.
4. Бобониязов К.К., Босимов М.Ш., Собиров Х.З. Современные аспекты диагностики муковисцидоза // Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences. – 2024. – Т. 4. – №3. – С. 42-46.
 5. Кабдоллина Ж.У., Токтабаева Б.Ж., Долиная В.Т., Сағындыкова Г.Ж. Муковисцидоз у детей. Основные клинические аспекты // Наука и здравоохранение. – 2022. – №3. – (Т.24). – С.231-237.
 6. Каширская Н.Ю., Симонова О.И., Соколов И., Зинченко Р.А., Рославцева Е.А., Хавкин А.И. Критический анализ обновленных международных рекомендаций по питанию пациентов с муковисцидозом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2024; (8). – С. 163–180. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-228-8-163-1804.
 7. Красовский С.А., Адян Т.А., Амеоина Е.Л., и др. Муковисцидоз: некоторые вопросы эпидемиологии и генетики // Практическая пульмонология. – 2019; 9. – С.45-50.
 8. Симонова О.И., Черневич В.П., Горинова Ю.В. Муковисцидоз у детей: 100 вопросов и ответов: учебное пособие. – 2024. – С.112.
 9. Krasovsky S.A., Starinova M.A., Voronkova A.Yu., Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., Kondratyeva E.I., Nazarenko L.P. Register of patients with cystic fibrosis in of the Russian Federation. – 2021. – St. Petersburg: Charitable Foundation «Ostrova». – 2023. – P. 81.

УДК: 616.248 - 053.2: 575.1 – 036

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА IL-4 (-590C/T) НА ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Шамсиев Ф.М., Каримова М.Х., Азизова Н.Д., Арипова Д.С., Файзуллаева Н.Х.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии, г. Ташкент

ХУЛОСА

Тадқиқот мақсади. Бронхиал астмадан азият чекаётган мактаб ёшидаги болаларда IL-4 (C-589T) гени полиморфизмини ўрганишдан иборат.

Тадқиқот материаллари ва усуллари. Тадқиқот давомида бронхиал астмага чалинган болаларда IL-4 (C-589T) гени полиморфизми таҳлил қилинди. Назорат гуруҳи сифатида 93 нафар бронхиал астмали бемор болалар ва 35 нафар обструктив бронхит рецидив кечувчи тамиҳиси билан касалланган болалар ўрганилди. Генетик таҳлилинг асосий мақсади генотиплар ва касалликнинг клиник кўринишлари ўртасидаги алоқани аниқлашдан иборат бўлди.

Натижалар. Генетик таҳлил натижалари шундан далолат бердики, бронхиал астма ва обструктив бронхит рецидив кечувчи билан касалланган болалар орасида C/C ва C/T генотиплари T/T генотипига нисбатан кўпроқ учрайди. IL-4 гени C-590T полиморфизми аллеллари ва генотиплари частоталарининг ташиқи нафас фаолияти кўрсаткичларига боғлиқ ҳолда ўрганиш жараёнида, нафас фаолиятида енгилроқ бузилишлар кузатишган беморлар орасида гетерозигот C/T генотипининг устунлиги аниқланди. Бу эса мазкур генотипининг обструкция даражасини камайтиришида эҳтимоллий ҳимоявий таъсири борлигидан далолат беради.

Хулоса. Ушбу тадқиқотнинг натижалари интерлейкинлар генларидаги полиморф локусларни таҳлил қилишнинг касалликни башорат қилиши ва

SUMMARY

Objective of the study. To investigate the polymorphism of the IL-4 gene (C-589T) in school-aged children with bronchial asthma.

Materials and methods. The study analyzed the polymorphic locus of the IL-4 gene (C-589T) in children with bronchial asthma. The control group included 93 children with asthma and 35 children with recurrent obstructive bronchitis. Genetic analysis was performed to identify associations between genotypes and clinical manifestations of the diseases.

Results. The genetic analysis revealed that among children with asthma and recurrent obstructive bronchitis, the C/C and C/T genotypes were more frequently observed compared to T/T. When examining the distribution of allele and genotype frequencies of the IL-4 gene C-589T polymorphism in relation to pulmonary function parameters, the heterozygous C/T genotype predominated among patients with milder respiratory function impairments. This suggests a possible protective effect of this genotype against the severity of obstruction.

Conclusion. The results of the study emphasize that the analysis of polymorphic loci of interleukin genes can serve as a useful supplementary tool for predicting disease progression and improving treatment strategies for patients with bronchial asthma and obstructive bronchitis.

Keywords: children, bronchial asthma, gene polymorphism, cytokines.

даволаш усулларини такомиллаштиришида қўшимча фойдаланишга бўлиши мумкинлигини таъкидлайди.

Калит сўзлар: болалар, бронхиал астма, ген полиморфизми, цитокинлар.

Бронхиальная астма (БА) представляет собой гетерогенное заболевание, патогенетические механизмы которого до конца не изучены. Под этим термином объединяют ряд патологических состояний, характеризующихся переменным или стойким ограничением воздушного потока в дыхательных путях, разнообразными воспалительными реакциями и изменчивым влиянием инфекционных агентов – вирусных и бактериальных. Кроме того, заболевание может сопровождаться гиперреактивностью кашлевого рефлекса и усиленной секрецией слизи в бронхах [2].

Цитокины занимают центральное место в патогенезе БА, выступая ключевыми регуляторами воспалительных реакций. Цитокины представляют собой белковые медиаторы, синтезируемые широким спектром клеток иммунной системы (Т- и В-лимфоцитами, моноцитарными клетками, гранулоцитарными элементами, эндотелием сосудов) при воздействии патогенных факторов инфекционной или токсической природы. Функционирование этих биологически активных веществ основано на координации межклеточных коммуникаций, что определяет характер развития и интенсивность воспалительного процесса, а также его клиническую картину. Исследование генетических локусов, ответственных за синтез цитокинов и их рецепторных структур, представляет значительный интерес для понимания молекулярных основ иммунопатологии и выявления наследственной склонности к развитию различных вариантов воспалительных заболеваний [1,3,7].

Гены, контролирующие продукцию интерлейкина-4 (IL-4), имеют ключевое значение для регуляции иммунных процессов при БА. IL-4 участвует в активации гуморального звена иммунной системы, стимулирует пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов и Т-хелперов, усиливает синтез IgE и активирует экспрессию генов, ответственных за тяжёлые цепи антител IgG и IgE. Эти процессы обуславливают развитие аллергического иммунного ответа и формирование соответствующего фенотипа [4,5].

Современные данные подтверждают, что БА относится к заболеваниям с выраженной генетической предрасположенностью. Полиморфные варианты генов, кодирующих цитокины, а также нарушения в их продукции и взаимодействии с рецепторами, способны модифицировать иммунный ответ организма, создавая условия для развития хронического аллергического воспаления. Дисбаланс между субпопуляциями Th1 и Th2 лимфоцитов лежит в основе иммунного сдвига при БА, определяя направление воспалительной реакции. В данном контексте особую роль играет баланс между интерфероном- γ (IFN γ) и интерлейки-

ном-4 (IL-4), поскольку именно соотношение этих цитокинов определяет направление поляризации иммунного ответа и способствует формированию характерного Th1/Th2-профиля [6,8].

Согласно данным Н. И. Баранова и соавт. (2014), полиморфизмы генов IL-4, IL-10 и IL-17 ассоциированы с изменением уровней соответствующих цитокинов и повышенным риском развития различных аллергических заболеваний, включая бронхиальную астму [9].

Несмотря на накопленные сведения, механизмы прогрессирования и особенности течения БА остаются недостаточно изученными. Современные исследования сосредоточены на поиске молекулярно-генетических маркеров, способных служить предикторами заболевания и лежащих в основе ранней диагностики и профилактики бронхиальной астмы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить особенности вариаций гена IL-4 (C-589T) и выяснить их возможное влияние на развитие бронхиальной астмы у детей школьного возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для точного выявления генетических вариаций использовались реагенты «SNP-экспресс РВ» в режиме реального времени и «SNP-экспресс ЭФ», а амплификация 93 образцов ДНК проводилась с набором фирмы. «Литех» (Россия) для анализа полиморфизма C-589T гена IL-4 (A38G). Все молекулярно-генетические исследования выполнялись по договору в лаборатории Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан. Обследования детей проходили в отделении пульмонологии и аллергологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии. В исследование включили 93 ребёнка с бронхиальной астмой в возрасте 7–14 лет, а контрольную группу составили 35 детей с обструктивным бронхитом рекуррентного течения (ОБРТ).

Диагноз БА устанавливался с учётом анамнеза, клинической картины и результатов лабораторных, инструментальных и иммуногенетических исследований. При этом руководствовались Национальной программой «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики» (Россия, 1997) и международными стандартами GINA (2018).

Обработка полученных данных осуществлялась в Microsoft Excel 2016. Для статистической обработки данных использовались методы вариационного анализа: определялись средние величины (M) и стандартные отклонения среднего значения (m). Достоверность различий между группами устанавли-

ливалась с помощью t-критерия Стьюдента–Фишера. Данная методология дала возможность комплексно проанализировать клинические, лабораторные и молекулярно-генетические данные для выявления потенциального влияния полиморфных вариантов гена PL-4 на формирование бронхиальной астмы у школьников.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе степени тяжести патологического процесса установлено, что тяжёлые формы заболевания значительно чаще регистрировались в группе пациентов с рецидивирующим обструктивным бронхитом – в 31,4% наблюдений. В группе детей с БА данный показатель оказался существенно ниже и не превышал 15,0%. Преобладающее число пациентов с БА на момент госпитализации находились в состоянии средней степени тяжести (рис. 1). Обращает на себя внимание тот факт, что среди детей с обструктивным бронхитом 5,7% были госпитализированы в относительно стабильном состоянии, в то время как

в группе БА такие случаи регистрировались единично. У детей с БА клиническая картина проявляется не только выраженными нарушениями дыхательной функции, но и затрагивает работу других жизненно важных органов и систем организма.

Это проявляется нарушениями со стороны сердечно-сосудистой, нервной и эндокринной систем, что отражает системный характер заболевания. У большинства детей отмечались признаки гипоксии различной степени выраженности, проявляющиеся тахикардией, повышенной утомляемостью и снижением толерантности к физической нагрузке.

У пациентов с тяжёлым течением заболевания нередко наблюдались симптомы дыхательной недостаточности, периоральный цианоз, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, а также удлинение фазы выдоха. При аускультации регистрировались множественные сухие свистящие хрипы на фоне ослабленного везикулярного дыхания.

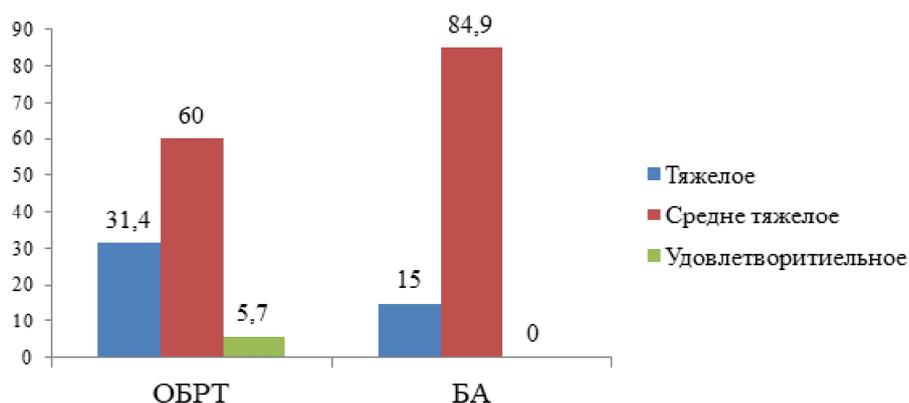


Рис. 1. Общее состояние больных на день поступления, (%).

Анализ симптомов в исследуемых подгруппах выявил ряд закономерностей, отражающих различия между БА и ОБРТ.

Среди обследованных детей наиболее выраженные системные проявления наблюдались у пациентов с бронхиальной астмой. Почти все они отмечали общую слабость (96,7%) и снижение аппетита (92,4%), что указывает на вовлечение не только дыхательной, но и метаболической систем организма. Для детей с обструктивным бронхитом такие симптомы встречались значительно реже – слабость у половины (54,3%), снижение аппетита у двух третей (65,7%). Показатели общей астенизации также различались: чувство вялости фиксировалось у 80,6% пациентов с БА и лишь у 45,7% с ОБРТ. У детей с БА чаще отмечались и кожные проявления – выраженная бледность (91,3%) и цианоз носогубного треугольника (92,4%), что свидетельствует о более глубокой дыхательной недостаточности, тогда как при ОБРТ эти признаки встречались в 80,0% и 31,4% случаев соответственно. Респираторные симптомы носили схожий характер: одышка отмечалась у всех больных

обеих групп, однако температурная реакция различалась – при бронхиальной астме чаще наблюдалась субфебрильная температура (73,1%), а при обструктивном бронхите преобладала фебрильная (17,1%), что в несколько раз выше.

Кашлевой синдром также имел диагностическое значение. Для ОБРТ характерен сухой кашель (82,8%), тогда как при БА чаще регистрировался влажный (58,0%), что отражает различие патогенетических механизмов воспаления. При перкуссии у пациентов с БА в большинстве случаев выявлялся коробочный оттенок звука (91,3%), в то время как при ОБРТ – лишь у 77,1%. Аускультативная картина отличалась выраженностью дыхательных шумов: жёсткое дыхание определялось у всех детей с ОБРТ и лишь у половины пациентов с БА (50,1%), тогда как ослабленное дыхание чаще фиксировалось при БА (48,3%) и хроническом бронхите (54,1%). Сухие хрипы чаще прослушивались при ОБРТ (85,7%) и ХБ (58,3%), тогда как при БА преобладали влажные хрипы (86,0% случаев).

Для установления возможной роли полиморфизма гена IL-4 (C-590T) в формировании БА был проведён сравнительный анализ распределения его аллелей и генотипов среди детей с различными формами бронхолёгочной патологии и в контрольной группе. В контрольной группе детей отмечалось соблюдение популяционного равновесия по исследуемому локусу: частоты генотипов C/C (85,0%) и C/T (15,0%)

совпадали с ожидаемыми по уравнению Харди-Вайнберга, что указывает на стабильность распределения аллелей в выборке.

В клинических группах (дети с ОБРТ и бронхиальной астмой) наблюдалась иная картина – доминирование генотипов C/C и C/T при низкой встречаемости T/T, что подчёркивает возможное участие минорного аллеля в патогенезе заболевания (табл. 1).

Таблица 1

Распределение частоты аллелей и генотипов полиморфизма C-590T гена IL-4 в исследуемых группах детей

№	Группы	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		T, %		C, %		C/C, %		C/T, %		T/T, %	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1.	Контрольная группа (n=20)	3	7,5	37	92,5	17	85,0	3	15,0	-	-
2.	ОБРТ (n=35)	13	18,6*	57	81,4	22	62,9	13	37,1*	-	-
3.	БА (n=93)	61	32,8**	125	67,2	47	50,5	31	33,3*	15	16,1

Примечание: * - достоверность данных к контрольной группе (* - P<0,05; ** - P<0,01).

Особого внимания заслуживает генотип C/T, частота которого была выше у пациентов с ОБРТ (37,1%) и БА (33,3%) по сравнению с контрольной группой (15,0%), хотя различия не достигли статистической значимости ($\chi^2 = 1,118$; $p = 0,572$; $df = 2$). При этом генотип T/T продемонстрировал достоверную ассоциацию с бронхиальной астмой у детей (χ^2 с поправкой Йейтса = 4,471; $p = 0,035$; $df = 1$; OR = 2,899; 95% ДИ: 1,162–7,231), что позволяет рассматривать данный вариант как генетический маркер предрасположенности к заболеванию. Анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма C-590T гена IL-4 в сопоставлении с показателями функции внешнего дыхания показал, что гетерозиготный вариант C/T чаще встречался у детей с бронхиальной астмой, у которых нарушения вентиляционной способности лёгких выражены в меньшей степени. Этот факт позволяет предположить, что наличие аллеля T в сочетании с C может обладать протективным влиянием, снижая риск формирования выраженной бронхиальной обструкции.

Таким образом, исследование полиморфизма локуса гена IL-4 (C-590T) у детей с бронхиальной астмой позволяет рассматривать анализ генетических маркеров интерлейкинов как дополнительный инструмент прогнозирования характера течения заболевания. Использование подобных данных при консультировании пациентов способствует индивидуализации терапии и повышению их приверженности к лечению.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что среди детей с обструктивным бронхитом (37,1%) и бронхиальной астмой (33,3%) наблюдается достоверное преобладание гетерозиготного генотипа C/T полиморфизма C-590T гена IL-4 по сравнению с контрольной группой (15,0%) и пациентами с хроническим бронхитом (12,5%) ($\chi^2 = 1,118$;

$p = 0,572$; $df = 2$). При этом выявлена статистически значимая ассоциация генотипа T/T с развитием бронхиальной астмы (χ^2 с поправкой Йейтса = 4,471; $p = 0,035$; $df = 1$; OR = 2,899; 95% ДИ: 1,162–7,231), что позволяет рассматривать данный вариант гена как потенциальный маркер генетической предрасположенности к заболеванию.

2. Полиморфизм гена IL-4 (C-589T) может рассматриваться как дополнительный прогностический критерий в оценке течения бронхиальной астмы у детей школьного возраста, что имеет практическое значение при разработке персонализированных стратегий профилактики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Собко Е.А., Демко И.В., Крапошина А.Ю., Казмерчук О.В., Абрамов Ю.И., Кацер А.Б., Янкова А.В., Смирнова О.А., Толмачева Ю.Г., Эйдемиллер Н.С., Соловьева И.А., Леонтьева Н.М. Особенности иммунного статуса при различных фенотипах тяжелой бронхиальной астмы // Фундаментальная и клиническая медицина. 2020; 5(1): <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-26-31>.
2. Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Зайцева О.В., Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Мизерницкий Ю.Л., Малахов А.Б., Ревякина В.А., Кондюрина Е.Г., Царькова С.А., Иванова Н.А., Фурман Е.Г. Диагностика и терапия бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста. Место небулизированных ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии бронхиальной астмы и крупа // Рос. Вестн. перинатол. и педиатр. 2018; 63:(3): 125–132.
3. Малинчик М.А., Горбачева Н.Н., Беленюк В.Д., Коноплева О.С., Смольникова М.В. Уровень цитокинов в конденсате выдыхаемого воздуха и по-

- лиморфизм генов цитокинов при бронхиальной астме у детей // Сибирское медицинское обозрение. 2022;(2):78-87.
4. Жорина Ю.В., Абрамовских О.С., Игнатова Г.Л., Площанская О.Г. Анализ связи полиморфных вариантов генов *il4*, *il10*, *il13* с развитием атопической бронхиальной астмы и ремиссией // Вестник РГМУ.-2019; (5): 95-100.
 5. Испасва Ж.Б., Бекмагамбетова Р.Б. Гены и роль генетических факторов участвующих в развитии бронхиальной астмы (Обзор литературы) // Вестник КАЗНМУ. 2021;(2):33-43.
 6. Bragina E.Y., Freidin M.B., Babushkina N.P. et al. Analysis of cytokine network's genes in the development of «inverse» comorbidity between asthma and tuberculosis // *Meditinskaya genetika*. 2017;16(1):20–24.
 7. Willem van de V., Mübeccel A. Mechanisms of immune regulation in allergy // *Global Atlas of allergy*. 2014;90–91.
 8. Просекова Е.В., Долгополов М.С., Сабыныч В.А. Полиморфизм генов, спонтанная и индуцированная продукция клетками периферической крови интерлейкина 4 и интерферона гамма при бронхиальной астме у детей // *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(1):10–14.
 9. Baranova N.I., Kozhenkova S.V., Ashchina L.A. Role of cytokines in pathogenesis of chronic urticaria//*Tsitokinyivospalenie*. 2014;13(1):11–15.
-