



УДК 616-053.2-021.5:575.22

DOI: 10.22141/2224-0551.12.5.2017.109279

ДИТЯТКОВСЬКИЙ В.О.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

## Атопічний марш у педіатрії: генотип-асоційовані механізми

### Частина 2. Перспективні генотип-асоційовані механізми та маркери хвороб атопічного маршу в дітей

For cite: Zdorov'ye Rebenka. 2017;12:604-10. doi: 10.22141/2224-0551.12.5.2017.109279

**Резюме.** В огляді наведені дані досліджень за останні 10 років у популяціях різних країн щодо асоціацій атопічних хвороб, що становлять атопічний марш у дітей (атопічного дерматиту, алергічного риніту, алергічного ринокон'юнктивіту та бронхіальної астми), і патологічних мутацій генів (однонуклеотидних поліморфізмів, single nucleotid polymorphisms — SNP), які кодують синтез молекул, що беруть участь у алергічному запаленні на шкірі та слизових оболонках. Як пошукову систему було застосовано PubMed. Наданий аналіз досліджень генів-кандидатів алергічного запалення — інтерлейкін-1-подібного рецептора-1, сфінголіпідного регулятора біосинтезу, гена глюкокортикостероїдних рецепторів, гена запрограмованої клітинної смерті 4. Наведено нові маркери-кандидати тяжкості перебігу атопічних хвороб, зокрема атопічного дерматиту: вітамін D<sub>3</sub>, тимус, активацією регульований хемокін TARC/CC117 та шкірний T-атрактивний хемокін STAC/CCL27. Запропоновано проведення досліджень вищенаведених SNP і маркерів алергічного запалення на українській педіатричній популяції для розробки персоналізованого генотип-асоційованого підходу до діагностики та лікування атопічних хвороб у дитячого населення України.

**Ключові слова:** атопічний марш; атопічний дерматит; алергічний ринокон'юнктивіт, бронхіальна астма; однонуклеотидні поліморфізми; огляд

**Гени-кандидати, SNP яких залучені до патогенезу бронхіальної астми: ORM DL3.** Бронхіальна астма (БА) є полігенним захворюванням, з яким асоційовані варіанти мутацій більше ніж 40 генів [65]. Визначення специфічних однонуклеотидних поліморфізмів (single nucleotid polymorphisms — SNP) є вкрай актуальним завданням сучасної алергології та медичної генетики. У дослідженні L. Akhavig та ін. [7] була визначена група генів, які потенційно мають найвищу асоціацію з БА (ORM DL3, PDE4D, DENND1B). Інше великомасштабне дослідження GWAS підтвердило, що ORM DL3, як один із генів, має найвищу асоціацію з БА та визначає декілька інших, включаючи IL1RL1/IL18R1, HLA-DQ, IL33, SMAD3 [36]. A.S. Tulah та ін. [57] застосували дво-

шаровий підхід, за допомогою якого були підібрані декілька SNP із причинної групи дітей кавказької (європеоїдної) популяції, що відповідали критеріям значущості GWAS: ORM DL3/GSDMB, IL33, IL18R/IL1RL1, SMAD3, IL2RB, PDE4D, CRB1 та RAD50. Ділянка 17q21, що містить в собі гени ORM DL3 та GSDML, специфічно асоційована з ризиком дитячої БА [40]. Важливою визначена залежність SNP гена ORM DL3 від віку початку БА, з максимальною асоціацією при виникненні у дитячому віці [37]. У метааналізі H. Shi та ін. [52] за моделлю «випадок — контроль» було опубліковано результати аналізу 6462 випадків БА та 7357 контрольних випадків. Було вказано, що SNP rs7216389 гена ORM DL3 був значуще асоційований з підви-

щеним ризиком БА в усієї досліджуваної популяції. Аналіз вікових підгруп вказав на значущу асоціацію розвитку БА у дітей та rs7216389. Було зроблено висновки, що SNP rs7216389 гена ORMDL3 асоційований зі схильністю до БА. Діти з алельним варіантом Т (ТТ або ТС) у локусі rs7216389 є групою високого ризику розвитку БА [52]. Ці дані доводять доцільність дослідження SNP гена ORMDL3 на локальних популяціях, зокрема українській.

**Гени-кандидати, SNP яких залучені до патогенезу бронхіальної астми: IL1RL1.** Ген інтерлейкін-1-подібного рецептора (IL1RL1), також відомий як ST2, є перспективним геном-кандидатом для БА та atopії. Він розташований у регіоні 2q12 і знаходиться у кластері генів IL1: інтерлейкін-1-рецептор-2, (IL1R2), інтерлейкін-1-рецептор-1 (IL1R1), інтерлейкін-1-подібний рецептор-2 (IL1RL2), інтерлейкін-18-рецептор-1 (IL18R1), інтерлейкін-18-рецептор-аксесорний протеїн (IL18RAP). Рецептор IL1RL1 є членом суперсімейства тол-інтерлейкін-1-рецепторів (TIR), розташований на тучних клітинах, Т-хелперах 2-го типу (Th<sub>2</sub>), регуляторних Т-клітинах, макрофагах, а також присутній у сироватці крові в розчинній формі. Рецептор IL1RL1 зв'язує IL-33 та посилює його роль через каскадні шляхи запалення TLR. Різні форми IL1RL1 можуть підсилювати чи пригнічувати Th<sub>2</sub>-віповіді. Функціональна генетика локусу IL1RL1 асоційована з ключовими ідентифікованими SNP. Вони включають поліморфізми, які змінили залишки амінокислот ST2, що можуть впливати на продукцію IL33 та ST2, забезпечуючи гіпотетичний механізм розвитку АХ [23]. До речі, за даними N.E. Reijmerink та ін., SNP, розташовані у гені IL1RL1, асоційовані з atopічним дерматитом (АД) [49, 50].

У європейському дослідженні GABRIEL Consortium пацієнти з БА мали сильну асоціацію 6 генів, з яких 3 (IL33, ST2 та IKZF3-ZBP2-GSDMB-ORMDL3-регіон на хромосомі17q21) були репліковані у EVE Consortium [56]. Незалежні GWAS забезпечили подальшу підтримку для тих самих локусів-кандидатів. Ген IL1RL1 продемонстрував найпотужнішу асоціацію з алергічним запаленням ( $P = 1,4 \cdot 10^{-8}$ ) [43]. Отже, можна стверджувати про велику перспективу дослідження SNP гена IL1RL1 як однієї з важливих ланок алергічного запалення при розвитку atopічного маршу (АМ) у дітей.

**Роль каскаду IL1RL1 та IL-33 у розвитку алергічної хвороби у дітей.** У дослідженні O.E. Savenije та ін. вивчалися асоціації між поліморфізмами генів IL-33-IL1RL1-каскаду в розвитку алергічної хвороби (АХ) у дитячому віці та імунних механізмів, включаючи Т-регуляторні клітини, що лежать в основі АХ у дітей [51]. Візінг (*wheeze* — хрип) із початком у дошкільному віці був асоційований з SNP у декількох генах сигнального каскаду IL33-IL1RL1, що було визначено після застосування корекційних тестів у мета-аналізі: 2 SNP (rs4742170 та rs7037276) гена IL33, 1 SNP (rs10513854) гена IL1RAP та 1 SNP (rs5030411) гена TRAF6. Візінг, що почався у під-

літковому віці, був асоційований з 2 SNP IL1RL1 (rs10208293 та rs13424006); персистуючий візінг був асоційований з 1 SNP (rs1342326) гена IL33 та 1 SNP (rs9290936) гена IL1RAP. SNP генів IL33 та IL1RL1 були номінально асоційовані з БА. SNP rs928413 та rs1342326 гена IL33 можуть підвищувати ризик виникнення сезонного atopічного риніту/atopічного ринокон'юнктивіту (АР/АРК) від віку в 6 років. Отже, можна зробити висновок, що поліморфізми гена IL33 впливають на схильність до БА. IL-33 опосередковано індукує Th<sub>2</sub>-імунну відповідь, що є важливою ланкою у механізмі розвитку АХ. Більше того, IL-33 стимулює Т-регуляторні клітини (Treg), які є критично важливими для здорового імунного гомеостазу. Зниження вмісту Treg-клітин і підвищення супресора цитокінового сигналювання 3 (SOCS3) у комбінованих гомозигот і гомозигот за мінорною алеллю може співвідноситися з розвитком сезонного АР/АРК, вказуючи на дисбаланс імунної регуляції та недостатній контроль за алергічним запаленням [53].

Вищенаведені дані вказують на значущість IL33/IL1RL1 в розвитку АД, БА, алергічної сенсibilізації та рівня еозинофілії крові, вказуючи на необхідність подальшого зрозуміння ролі цього сигнального каскаду для нових терапевтичних можливостей в лікуванні АХ [47, 51, 53].

**Однуклеотидні поліморфізми генів рецепторів до глюкокортикостероїдів у розвитку алергічного запалення при алергічній хворобі у дітей.** У світі сучасних досліджень з вивчення ролі експресії генів у розвитку та маніфестації БА інтерес викликають дослідження щодо вивчення SNP генів рецепторів до глюкокортикостероїдів (NR3C1/hr-NR31, ядерне рецепторне субсімейство 3, група С, член 1 (глюкокортикостероїдний рецептор — ГКСР) при стероїд-резистентних і важко вилікованих формах БА й інших АХ [16]. Ці структурні мутації нуклеотидів можуть призводити до зниження кількості та чутливості ГКСР у шкірі та слизових оболонках і до підвищеного синтезу IgE.

Ген NR3C1 кодує синтез ГКСР, який має дві функції: як фактор транскрипції зв'язується з елементами відповіді на глюкокортикостероїди (ГКС) у промоторах генів відповіді на ГКС та активує їхню транскрипцію й є регулятором інших факторів транскрипції. Даний рецептор типово знаходиться у цитоплазмі та при зв'язуванні з лігандами транспортується до ядра клітини. Далі має місце наступний механізм: активованій ядерно-розташований GR зв'язується з інтерактивним протеїном-1 глюкокортикоїдного рецептора, коактиватором-1 стероїдного рецептора, коактиваторами факторів транскрипції CBP, p300/CBP, PCAF та глюкокортикостероїдним cis-елементом (GRE), 5'-TGTCAnnnTCTTGT-3' (де n — будь-який нуклеотид) промотора стероїд-сенситивних генів [1]. Він бере участь у реалізації запальної відповіді, клітинної проліферації та диференціації у цільових тканинах. Мутації цього гена асоційовані з генералізованою резистентністю до

ГКС. Альтернативний сплайсинг (від англ. *splice* — з'єднувати, зрощувати) цього гена призводить до транскриптивних варіантів, які кодують однакові або різні ізоформи рецепторів ГКС. Додаткові ізоформи, що походять від використання альтернативних ділянок ініціації трансляції, також описані і мають своє функціональне значення, являючи собою різні моделі трафіка сигналів із цитоплазми до ядра та визначену транскрипційну активність. Повна резистентність до ГКС — рідке явище, за оцінками, воно вражає 1 : 1000 пацієнтів з БА. Зараз розрізняють два типи резистентності до ГКС: 1-й тип — резистентність, індукована цитокінами, та 2-й тип — резистентність, асоційована з поліморфізмами гена NR3C1 [44, 45]. Виникнення SNP проявляється у різноманітні ефекторних молекул, які кодує даний ген. Поліморфічні зміни, що спостерігаються у рестрикційних фрагментах N363S та ER22/23EK (RFLP, Restriction Fragment Length Polymorphism; ППРФ — подвоєний поліморфізм рестрикційних фрагментів), знаходяться у кодуючих і регуляторних регіонах гена NR3C1, викликаючи зміни синтезу та/або функції ГКС-рецептора. Це, беззаперечно, впливає на фенотипові характеристики БА, що може мати асоціацію з частковою або повною резистентністю до протизапальних ліків, зокрема ГКС. Як наслідок, виникають персистенція запалення у дихальних шляхах, більш часті загострення, синдром бронхіальної обструкції, погіршення якості життя пацієнтів — тобто вихід БА зі стану контрольованості [44, 45]. Визначення асоціації цього SNP з нозологічними формами АМ дозволить призначити більш персоналізовану терапію АХ у дітей.

**Новітні сигнальні каскади, SNP яких залучені до патогенезу алергічної хвороби.** Нещодавні GWAS та їх метааналізи почали проливати світло на типові та нові сигнальні каскади, що беруть участь у розвитку АХ, зокрема БА. Асоціації з поліморфізмами у генах, які кодують епітеліальні клітинні цитокіни, тимічний стромальний лімфопротейн (TSLP), підкреслюють центральну роль вродженого імунітету, ланки, яка промотує зв'язування Th<sub>2</sub>-клітин у патогенезі АХ, зокрема БА. Найбільш багатообіцяючим з наведених є SNP гена TSLP, роль якого має бути досліджена як при АД, так і при АР/АРК і БА у дітей.

**Новітні гени-кандидати, асоційовані з алергічною хворобою у дітей: асоціація SNP гена PDCD4 та ступенів тяжкості бронхіальної астми у дітей.** Протягом останнього десятиріччя проведені GWAS з вивчення фенотипів БА пролили світло на нові уявні каскади запалення та нові списки цільових локусів астма-асоційованих генів [68]. Дослідження щодо БА у дітей тяжкого персистуючого ступеня вказали на роль SNP (rs6585018:G>A) гена запрограмованої клітинної смерті 4 (PDCD4) у розвитку алергічного запалення, виявили 3 SNP (rs6585018:G>A, rs1322997:C>A та rs34104444:G>A) у гені PDCD4, які були значно асоційовані з дитячою БА 4-го ступеня, підвищенням загального IgE [10]. У незалежній групі, до якої увійшли 234 хворі на БА

дитини та 652 дитини контрольної групи, SNP rs1407696:T>G та rs11195360:T>C гена PDCD4 були асоційовані з підвищенням рівня загального IgE (значення P: 0,006; 0,014 відповідно). *In silico* аналізі PDCD4-локуса визначено, що rs6585018:G>A мав потенціал впливати на транскрипцію MYB, який функціонував як індуктор транскрипції PDCD4. Аналізи зсуву електромобільності визначили, що rs6585018:G>A змінює зв'язування MYB, впливаючи на експресію гена PDCD4. SNP гена MYB як такі викликають схильність до atopії та БА. Виявлена асоціація між варіантом поліморфізму MYB-зв'язуючого домену PDCD4 та найтяжчою формою дитячої БА вказує на те, що PDCD4 є новою молекулою, важливою в механізмі розвитку астматичної запальної відповіді.

**Маркери-кандидати для оцінки ступеня тяжкості перебігу алергічної хвороби у дітей.** У дітей, хворих на АД, суттєво підвищується рівень IL-31 порівняно з дітьми без atopічних захворювань [48]. У вищезгаданому дослідженні встановлена вірогідна кореляція між рівнем IL-31, індексом SCORAD та інтерлейкінами IL-4, IL-13. Також визначена гіперекспресія мРНК IL-31 у дітей з АД та іншими алергічними захворюваннями шкіри, одним із факторів якої виявилися суперантигени шкірних стафілококів. Важливим є відсутність кореляції між рівнями IL-31 та загального IgE, що пояснюється продукцією IL-31 CD45R0<sup>+</sup>T-клітинами, а не B-лімфоцитами.

Останніми роками встановлено, що в розвитку алергічного запалення при АД важливу роль відіграють тимус, активацією регульований хемокін (thymus and activation regulated chemokine — TARC/CC117, англ.) та шкірний T-атрактивний хемокін (cutaneous T-cell attracting chemokine, СТАС/CCL27, англ.), сироваткові концентрації якого були значно вищими у дітей з АД, ніж у здорових дітей [54]. Е. Machuga та ін. знайшли позитивну кореляцію між індексом SCORAD, рівнем сироваткового загального IgE, концентрацією еозинофілів і концентрацією TARC та СТАС. Рівні сироваткового TARC та кількості еозинофілів значно корелюють один з одним, проте ширший інтервал рівнів TARC здається більш клінічно корисним для моніторингу ступеня тяжкості АД. Отже, можна зробити висновок, що рівень сироваткового TARC є дуже чутливим біомаркером для моніторингу ступеня тяжкості та відповіді на лікування у хворих на АД [67]. Визначення його серед української педіатричної популяції дозволить точніше контролювати ефективність лікування АХ.

**Метаболізм вітаміну D та алергічної хвороби у дітей.** Системний аналіз Європейської академії алергології та клінічної імунології (European Academy of Allergology and Clinical Immunology — EAACI) показав 1,6–24,2 % підтверджених випадків хронічної алергії (ХА) у дітей віком 6–17 років. Важливого значення при цьому набуває дефіцит 25-гідроксикальциферолу (вітаміну D<sub>3</sub>), знижений рівень якого у сироватці крові має обернений кореляційний зв'язок з

підвищеним рівнем IgE [61]. У 2014 році S.S. Wang та ін. доповіли результати дослідження, в якому знайшли протективну роль SNP rs4674343 гена вітаміну D стосовно АД у дітей. Інші гени (CYP2R1 та VDR (вітамін-D-рецептор)) при дослідженні виявили вірогідний ефект з підвищення рівня еозинофілів і продукції загального IgE [61]. Був встановлений прямий зв'язок між дефіцитом вітаміну D<sub>3</sub> та рівнем atopії у дітей. Такі знахідки можуть пояснюватися тим, що 1 $\alpha$ 25(OH)-кальциферол підвищує експресію *in vitro* кателіцидину та антимікробну активність у кератиноцитах, які допомагають підтримувати бар'єрну функцію шкіри [61].

Проте дослідники Generation R Study [20] не знайшли асоціацію між сироватковими рівнями 25-гідроксивітаміну D при народженні та типовим АД або АД у дітей віком до 4 років. Тому автори дослідження припускають, що генетичні фактори та фактори навколишнього середовища у комбінаційній взаємодії впливають на запуск механізму патогенезу АД у дітей. У той же час A. Boonstra та ін. [8] на мишачих моделях продемонстрували, що вітамін D інгібує продукцію IFN- $\gamma$  та промотує продукцію IL-4, IL-5, IL-10. S.A. Lee та ін. [29] і M.S. Mohiuddin та ін. [35] у 2013 році продемонстрували обернений кореляційний зв'язок між рівнями сироваткового 25(OH)D та клінічними проявами АД у дитячих популяціях з сенсibilізацією до харчових алергенів. Також у 2013 році A. Acan та ін. [5] продемонстрували обернену кореляцію між значенням індексу SCORAD та сироватковим рівнем вітаміну D у дітей з алергічною сенсibilізацією, тоді як у здорових індивідуумів з контрольної групи без сенсibilізації цієї кореляції зафіксовано не було. K.-E. Kim та ін. [24] у системному огляді та метааналізі виявили, що рівні вітаміну D та його метаболітів не асоційовані з розвитком АХ, у той же час зниження рівня вітаміну D мало асоціацію з частішою захворюваністю на АХ саме у дітей. Також автори цього дослідження дійшли висновку, що у дослідженні щодо трьох баз даних (MEDLINE — з 01.01.1976 до 30.04.2015, EMBASE — з 01.01.1985 до 30.04.2015, Cochrane Central Register of Controlled Trials — з 01.01.1987 до 30.04.2015) не було знайдено переконливих даних з лікування препаратом вітаміну D для попередження розвитку АХ у дітей.

На контрасті з вищезазначеними даними, M. Vestita та ін. (2015) у своєму оглядовому дослідженні щодо ролі вітаміну D при АД у дитячому віці стверджують про позитивну роль вітаміну D при АД, базуючись на фундаментальних дослідженнях щодо впливу вітаміну D на численні клітинні функції [59].

Тим не менш, як ця молекула може впливати на процес травлення та прояви АД і інших АХ у дітей — це предмет розуміння для подальших міждисциплінарних досліджень, що мають бути проведені у дітей, хворих на АХ.

**Новітні підходи до розуміння механізмів алергії та алергічної хвороби у дітей.** Важливу роль у розвитку atopії як імуноклінічного феномена відіграють

пренатальні фактори: спосіб життя та дієта вагітної жінки, експозиція до тютюнового диму та антибіотиків, наявність у батьків SNP за генами, які кодуєть синтез рецепторів і медіаторів алергічного запалення. Вагітність, у імунологічному розумінні, це Th<sub>2</sub>-медіований процес, який реалізується через посилення синтезу IL-4, -10, -13 та TGF- $\beta$ , що знижує материнську Th<sub>1</sub>-відповідь на фетоплацентарні антигени й є фактором забезпечення виживання вагітності [62]. Далі вплив на імунітет новонародженого переймають інтранатальні фактори: вагінальні пологи та вакцинація з перших днів життя, ранне прикладення до грудей, що сприяє швидкому заселенню кишечника новонародженої дитини, приводять до більш швидкого вирівнювання Th<sub>2</sub>/Th<sub>1</sub>-балансу. До того ж, з позицій епігенетики, фактори оточуючого середовища, зокрема, раціон дитини на першому, другому та третьому роках життя, материнська алергія впливають на експресію генів алергічного запалення та їх антагоністів, не змінюючи послідовність ДНК, тобто не викликаючи SNP.

При наявності SNP ступінь їх клінічної маніфестації залежить від способу життя дитини — якісний і кількісний склад раціону харчування, що впливає на шлунково-кишковий тракт і через нього активує ланцюг реакцій алергічного запалення. Це так званий інтерактивний ефект оточуючого середовища [69], який також є реальним фактором ризику або профілактики виникнення харчової алергії.

Тому, на нашу думку, більш ефективним підходом до АМ у дітей має стати системний погляд на хворобу з урахуванням асоціацій зі змінами генотипу в окремого пацієнта — SNP. Одночасно треба враховувати індивідуальний метаболізм холекальциферолу (вітамін D<sub>3</sub>) та новітні маркери тяжкості перебігу АХ у дітей, що надасть можливість вирішити актуальне завдання сучасної педіатрії з персоналізації діагностичного процесу, лікування та профілактики АХ у окремої дитини.

## Висновки

1. Кожен випадок АХ (АД, АР, АРК, БА) — це персональна генотип-асоційована комбінація механізмів патогенезу хвороби, що потребує системного персоналізованого підходу до діагностики, лікування та прогнозу хвороби.

2. Розвиток сенсibilізації при АХ у дітей пов'язаний з комбінацією одонуклеотидних поліморфізмів генів сигнальних та ефекторних молекул, які беруть участь у різних ланках алергічного запалення на шкірі, слизових оболонках очей і дихальних шляхів.

3. Центральна роль у розвитку АД як першої нозологічної форми АМ у дітей раннього віку належить SNP FLG, що підтверджується GWAS та потребує локального вивчення на українській педіатричній популяції.

4. Дослідження ролі SNP у розвитку АХ, отриманих у GWAS, на українській педіатричній популяції дозволить створити персоналізований генотип-асо-

ційований підхід до діагностики АХ у дитячого населення України.

5. Перспективним напрямком персоналізовано-го лікування АХ у дітей є застосування препаратів вітаміну D<sub>3</sub> на основі виключення генотип-асоціацій з SNP рецепторів до 1α25(OH)-кальциферолу.

**Конфлікт інтересів.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## References

1. Abaturov AY. Drug management of bronchial asthma in children Present and future state (Part I). *Zdorov'ye Rebenka*. 2008;5(14):145-50. (In Russian).
2. Abaturov AY. Drug management of bronchial asthma in children Present and future state (Part II). *Zdorov'ye Rebenka*. 2008;6(15):80-6. (In Russian).
3. Volosovets OP, Dosenko VYe, Kryvopustov SP, Pavlyk OV, Yemets OV, Stroi DO. Functional Significance of Single-Nucleotide Polymorphism (rs11204981) in Filaggrin (flg) Gene for the Treatment of Bronchial Asthma in Children with Atopic Dermatitis. *Zdorov'ye Rebenka*. 2015;1.60:14-8. doi: 10.22141/2224-0551.1.60.2015.74929. (In Ukrainian).
4. Kutsenko NL, Izmailova OV, Vesnina LE, Kaidashev IP. The range of allergen-specific IgE among Poltava population and their synthesis dependence on the presence of toll-like receptors polymorphisms. *Odes'kij Medicnij Zhurnal*. 2014;3:9-14. (In Ukrainian).
5. Akan A, Azkur D, Ginis T, et al. Vitamin D level in children is correlated with severity of atopic dermatitis but only in patients with allergic sensitizations. *Pediatric Dermatology*. 2013;30(3):359-63. doi: 10.1111/pde.12058.
6. Ahmad-Nejad P, Mrabet-Dahbi S, Breuer K, Klotz M, Werfel T, Herz U, Heeg K, Neumaier M, Renz H. The toll-like receptor 2 R753Q polymorphism defines a subgroup of patients with atopic dermatitis having severe phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Mar;113(3):565-7. PMID: 15007364.
7. Akhbari L, Sandford AJ. Genome-wide association studies for discovery of genes involved in asthma. *Respirology*. 2011;16:396-406. doi: 10.1111/j.1440-1843.2011.01939.x.
8. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HFJ, O'Garra A. 1α,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> has a direct effect on naive CD4<sup>+</sup> T cells to enhance the development of Th2 cells. *Journal of Immunology*. 2001;167(9):4974-80. doi: 10.4049/jimmunol.167.9.4974.
9. Bin L, Leung DYM. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy, Asthma Clinical Immunology*. 2016;12:52. doi: 10.1186/s13223-016-0158-5.
10. Binia A, Van Stiphout N, Liang L, et al. A Polymorphism Affecting MYB Binding within the Promoter of the PDCD4 Gene is Associated with Severe Asthma in Children. *Hum Mutat*. 2013 Aug;34(8):1131-9. doi: 10.1002/humu.22340.
11. Brandt EB, Gibson AM, Bass S, Rydyznski C, Khurana Hershey GK. Exacerbation of allergen-induced eczema in TLR4 and TRIF deficient mice is mediated by TRIF. *Journal of immunology*. 2013;191(7):3519-25. doi: 10.4049/jimmunol.1300789.
12. Brown P., Bindukumar Nair, Supriya D. Mahajan, et al. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in key cytokines may modulate food allergy phenotypes. *Eur Food Res Technol*. 2012 Nov;235(5):971-80. doi: 10.1007/s00217-012-1827-3.
13. Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ, Campbell LE, Zhao Y, Liao H, et al. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:661-7. doi: 10.1016/j.jaci.2011.01.031.
14. Brown SJ, McLean WH. One remarkable molecule: filaggrin. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3 Pt 2):751-62. doi: 10.1038/jid.2011.393.
15. Busmann C, Weidinger S, Novak N. Genetics of atopic dermatitis. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2011 Sep;9(9):670-6. doi: 10.1111/j.1610-0387.2011.07656.x.
16. de Lange P, Koper JW, Brinkmann AO, Lamberts SW. Natural variants of the beta isoform of the human glucocorticoid receptor do not alter sensitivity to glucocorticoids. *Mol Cell Endocrinol*. 1999 Jul 20;153(1-2):163. PMID: 10459864. doi: 10.1016/S0303-7207(99)00072-6.
17. Esparza-Gordillo J, Weidinger S, Folster-Holst R, et al. A common variant on chromosome 11q13 is associated with atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2009;41(5):596-601. doi: 10.1038/ng.347.
18. Flohr C, Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy* 2014;69(1):3-16. doi: 10.1111/all.12270.
19. Galli E, Ciucci A, Cersosimo S, et al. Eczema and food allergy in an Italian pediatric cohort: no association with TLR-2 and TLR-4 polymorphisms. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010 Apr-Jun;23(2):671-5. doi: 10.1177/039463201002300233.
20. Gazibara T, Elbert NJ, den Dekker HT, et al. Associations of maternal and fetal 25-hydroxyvitamin D levels with childhood eczema: The Generation R Study. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:283-9. doi: 10.1111/pai.12530.
21. Greisenegger EK, Zimprich F, Zimprich A, Gleiss A, Kopp T. Association of the chromosome 11q13.5 variant with atopic dermatitis in Austrian patients. *Eur J Dermatol*. 2013 Apr 1;23(2):142-5. doi: 10.1684/ejd.2013.1955.
22. Heimall J, Spergel JM. Filaggrin mutations and atopy: consequences for future therapeutics. *Expert Rev Clin Immunol*. 2012;8:189-97. doi: 10.1586/eci.11.100.
23. Ho JE, Chen WY, Chen MH, et al. Common genetic variation at the IL1RL1 locus regulates IL-33/ST2 signaling. *J Clin Invest*. 2013 Oct;123(10):4208-18. doi: 10.1172/JCI67119.
24. Kim YH, Kim KW, Kim MJ, et al. Vitamin D levels in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27:580-90. doi: 10.1111/pai.12599.
25. Kormann MS, Ferstl R, Depner M, Klopp N, Spiller S, Illig T, Vogelberg C, et al. Rare TLR2 mutations reduce TLR2 receptor function and can increase atopy risk. *Allergy*. 2009 Apr;64(4):636-42. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01891.x.
26. Kuo IH, Carpenter-Mendini A, Yoshida T, McGirt LY, Ivanov AI, Barnes KC, et al. Activation of epidermal toll-like receptor 2 enhances tight junction function: implications for atopic dermatitis and skin barrier repair. *J Invest Dermatol*. 2013;133(4):988-98. doi: 10.1038/jid.2012.437.
27. Kuo IH, Yoshida T, De Benedetto A, Beck LA. The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Feb;131(2):266-78. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.1563.
28. Kurowski M, Majkowska-Wojciechowska B, Wardzyńska A, Kowalski ML. Associations of allergic sensitization and clinical phenotypes with innate immune response genes polymorphisms are modified by house dust mite allergen exposure. *Arch Med Sci*. 2011;7(6):1029-36. doi: 10.5114/aoms.2011.26616.
29. Lee SA, Hong S, Kim HJ, Lee SH, Yum HY. Correlation between serum vitamin D level and the severity of atopic dermatitis associated with food sensitization. *Allergy, Asthma & Immunology Research*. 2013;5(4):207-10. doi: 10.4168/2Faair.2013.5.4.207.
30. Lun SW, Wong CK, Ko FW, Hui DS, Lam CW. Expression and functional analysis of toll-like receptors of peripheral blood cells in asthmatic patients: implication for immunopathological mechanism in asthma. *J Clin Immunol*. 2009 May;29(3):330-42. doi: 10.1007/s10875-008-9269-1.
31. Månsson A, Fransson M, Adner M, Benson M, Uddman R, Björnsson S, Cardell LO. TLR3 in human eosinophils: functional effects and decreased expression during allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;151(2):118-28. doi: 10.1159/000236001.
32. Marenholz I, Esparza-Gordillo J, Rschendorf F, Bauerfeind A, Strachan DP, Spycher BD, Baurecht H, et al. Meta-analysis identifies seven susceptibility loci involved in the atopic march. *Nat Commun*. 2015 Nov 6;6:8804. doi: 10.1038/ncomms9804.
33. Martino D, Joo JE, Sexton-Oates A, Dang T, Allen K, Saffery R, Prescott S. Epigenome-wide association study reveals longitudinally stable DNA methylation differences in CD4<sup>+</sup> T cells from children with IgE-mediated food allergy. *Epigenetics*. 2014 Jul;9(7):998-1006. doi: 10.4161/epi.28945.
34. Miedema KG, Tissing WJ, Te Poele EM, Kamps WA, Alizadeh BZ, Kerkhof M, de Jongste JC, et al. Polymorphisms in the TLR6 gene associated with the inverse association between childhood acute lymphoblastic leukemia and atopic disease. *Leukemia*. 2012;26(6):1203-10. doi: 10.1038/leu.2011.341.

35. Mohiuddin MS, Curran-Everett D, Leung DYM. Vitamin D and food allergy in patients with severe atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;132(4):1011. doi: 10.1016/j.jaci.2013.06.039.
36. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, et al. GABRIEL Consortium. A large-scale, consortium-based genome-wide association study of asthma. *N Engl J Med*. 2010 Sep 23;363(13):1211-21. doi: 10.1056/NEJMoa0906312.
37. Moffatt MF, Kabesch M, Liang L, et al. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature*. 2007 Jul 26;448(7152):470-3. doi: 10.1038/nature06014.
38. Møller-Larsen S, Nyegaard M, Haagerup A, Vestbo J, Kruse TA, Børghlum AD. Association analysis identifies TLR7 and TLR8 as novel risk genes in asthma and related disorders. *Thorax*. 2008 Dec;63(12):1064-9. doi: 10.1136/thx.2007.094128.
39. Niebuhr M, Langnickel J, Draing C, Renz H, Kapp A, Werfel T. Dysregulation of toll-like receptor-2 (TLR-2)-induced effects in monocytes from patients with atopic dermatitis: impact of the TLR-2 R753Q polymorphism. *Allergy*. 2008 Jun;63(6):728-34. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01721.x.
40. Ober C, Yao T-C. The Genetics of Asthma and Allergic Disease: A 21st Century Perspective. *Immunological reviews*. 2011;242(1):10-30. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01029.x.
41. Ono JG, Worgall TS, Worgall S. 17q21 locus and ORMDL3: an increased risk for childhood asthma. *Pediatr Res*. 2014 Jan;75(1-2):165-70. doi: 10.1038/pr.2013.186.
42. O'Regan GM, Campbell LE, Cordell HJ, Irvine AD, McLean WH, Brown SJ. Chromosome 11q13.5 variant associated with childhood eczema: an effect supplementary to filaggrin mutations. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jan;125(1):170-4.e1-2. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.046.
43. Ortiz RA, Barnes KC. Genetics of Allergic Diseases. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2015;35(1):19-44. doi: 10.1016/j.iaac.2014.09.014.
44. Panek M, Pietras T, Antczak A, Górski P, Kuna P, Szemraj J. The role of functional single nucleotide polymorphisms of the human glucocorticoid receptor gene NR3C1 in Polish patients with bronchial asthma. *Molecular Biology Reports*. 2012;39(4):4749-57. doi: 10.1007/s11033-011-1267-3.
45. Panek M, Pietras T, Kupryś-Lipińska I, Górski P, Kuna P, Szemraj J. The analysis of the factors influencing the development of glucocorticoid resistance in the etiopathogenesis of severe bronchial asthma. *Postepy Biochem*. 2010;56(4):373-82. (In Polish). PMID:21473041.
46. Paternoster L, Standl M, Chen CM, Ramasamy A, Bønnelykke K, Duijts L, Ferreira MA, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2011 Dec 25;44(2):187-92. doi: 10.1038/ng.1017.
47. Portelli MA, Hodge E, Sayers I. Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome-wide association. *Clinical and Experimental Allergy*. 2015;45(1):21-31. doi: 10.1111/cea.12327.
48. Raap U, Weißmantel S, Gehring M, Eisenberg AM, Kapp A, Fölster-Holst R. IL-31 significantly correlates with disease activity and Th2 cytokine levels in children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23(3):285-8. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01241.x.
49. Reijmerink NE. A search for missing pieces of the puzzle; the development of asthma and atopy. *Innate immunity genes and environment*. Groningen; 2009.
50. Reijmerink NE, Bottema RWB, et al. TLR related pathway analysis: novel gene-gene interactions in the development of asthma and atopy. *Allergy*. 2010 Feb; 65(2):199-207. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02111.x.
51. Savenije OE, Mahachie John JM, Granell R, et al. Association of IL33-IL-1 receptor-like 1 (IL1RL1) pathway polymorphisms with wheezing phenotypes and asthma in childhood. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014 Jul;134(1):170-7. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1080.
52. Shi H, Cheng D, Yi L, Huo X, Zhang K, Zhen G. Association between ORMDL3 polymorphism and susceptibility to asthma: a meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015 Mar;8(3):3173-83. PMID: PMC4443040.
53. Schröder PC, Casaca VI, Illi S, et al. PASTURE Study group. IL-33 polymorphisms are associated with increased risk of hay fever and reduced regulatory T cells in a birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016 Nov;27(7): 687-95. doi: 10.1111/pai.12597.
54. Machura E, Rusek-Zychma M, Jachimowicz M, Wrzask M, Mazur B, Kasperska-Zajac A. Serum TARC and CTACK concentrations in children with atopic dermatitis, allergic asthma, and urticaria. *Pediatr Allergy and Immunology*. 2012;23(3):278-84. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01225.x.
55. Tamari M, Hirota T. Genome-wide association studies of atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2014;41(3):213-20. doi: 10.1111/1346-8138.12321.
56. Tantisira KG, Lasky-Su J, Harada M, et al. Genomewide association of SNPs identified in asthma GWAS and response to glucocorticoid therapy in asthma. *N Engl J Med*. 2011 Sep 29;365(13):1173-83. doi: 10.1056/NEJMoa0911353.
57. Tulah AS, Holloway JW, Sayers I. Defining the contribution of SNPs identified in asthma GWAS to clinical variables in asthmatic children. *BMC Medical Genetics*. 2013;14:100. doi: 10.1186/1471-2350-14-100.
58. Turnbull JL, Adams HN, Gorard DA. Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Alliment Pharmacol Ther*. 2015;41(1):3-25. doi: 10.1111/apt.12984.
59. Vestita M, Filoni A, Congedo M, Foti C, Bonamonte D. Vitamin D and atopic dermatitis in childhood. *J Immunol Res*. 2015;2015:257879. doi: 10.1155/2015/257879.
60. Wang JJ, Lin TJ, Kuo CF, Lin SL, Lee YL, Chen PC. Filaggrin polymorphism P478S, IgE level, and atopic phenotypes. *British Journal of Dermatology*. 2011;164(4):791-6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10212.x.
61. Wang SS, Hon KL, Kong A P-S, Pong H N-H, Wong G W-K, Leung TF. Vitamin D deficiency is associated with diagnosis and severity of childhood atopic dermatitis. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2014 Feb;25(1):30-5. doi: 10.1111/pai.12167.
62. Warner J. The Early Life Origins of Asthma and Related Allergic Disorders. *Archives of Disease in Childhood*. 2004;89(2):97-102. *PMC*. Web. 27 Apr. 2017. PMID:14736614. doi: 10.1136%2Fadc.2002.013029.
63. Weidinger S, O'Sullivan M, Illig T, Baurecht H, Depner M, Rodriguez E, Ruether A, Klopp N, Vogelberg C, Weiland SK, McLean WH, von Mutius E, Irvine AD, Kabesch M. Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 May;121(5):1203-9. doi: 10.1016/j.jaci.2008.02.014.
64. Weidinger S, Willis-Owen SA, Kamatani Y, Baurecht H, Morar N, Liang L, Edser P, Street T, et al. A genome-wide association study of atopic dermatitis identifies loci with overlapping effects on asthma and psoriasis. *Hum Mol Genet*. 2013 Dec 1;22(23):4841-56. doi: 10.1093/hmg/ddt317.
65. Weiss ST, Raby BA, Rogers A. Asthma genetics and genomics 2009. *Curr Opin Genet Dev*. 2009 Jun;19(3):279-82. doi: 10.1016/j.gde.2009.05.001.
66. Yang IA, Holgate ST, Holloway JW. Toll-like receptor polymorphisms and allergic disease: interpreting the evidence from genetic studies. *Clin Exp Allergy*. 2004 Feb;34(2):163-6. PMID:14987291. doi: 10.1111/j.1365-2222.2004.01893.x.
67. Yasukochi Y, Nakahara T, Abe T, Kido-Nakahara M, Kohda F, Takeuchi S, Hagihara A, Furue M. Reduction of serum TARC levels in atopic dermatitis by topical anti-inflammatory treatments. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2014 Sep;32(3):240-5. doi: 10.12932/AP0419.32.3.2014.
68. Zhang Y, Moffatt MF, Cookson WO. Genetic and genomic approaches to asthma: new insights for the origins. *Curr Opin Pulm Med*. 2012 Jan;18(1):6-13. doi: 10.1097/MCP.0b013e32834dc532.
69. Zhang G, Khoo SK, Mäkelä MJ, et al. Maternal Genetic Variants of IL4/IL13 Pathway Genes on IgE with "Western or Eastern Environments/Lifestyles". *Zhang G, Allergy Asthma Immunol Res*. 2014 Jul;6(4):350-6. doi: 10.4168/air.2014.6.4.350.
70. Ziyab AH, Karmaus W, Yousefi M, Ewart S, Schaubberger E, Holloway JW, et al. Interplay of filaggrin loss-of-function variants, allergic sensitization, and eczema in a longitudinal study covering infancy to 18 years of age. *PLoS ONE*. 2012;7(3):e32721. doi: 10.1371/journal.pone.0032721.

Дитятковский В.А.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

## Атопический марш в педиатрии: генотип-ассоциированные механизмы

### Часть 2. Перспективные генотип-ассоциированные механизмы и маркеры болезней атопического марша у детей

**Резюме.** В обзоре приведены данные исследований за последние 10 лет в популяциях разных стран, касающиеся ассоциации атопических болезней, составляющих атопический марш (атопический дерматит, аллергический ринит, аллергический риноконъюнктивит, бронхиальная астма), и патологических мутаций генов (однонуклеотидные полиморфизмы, single nucleotid polymorphisms — SNP), кодирующих синтез молекул, которые принимают участие в аллергическом воспалении на коже и слизистых оболочках. В качестве поисковой системы использован PubMed. Представлен анализ исследований генов-кандидатов аллергического воспаления — интерлейкин-1-подобного рецептора-1, сфинголипидного регулятора биосинтеза, гена глюкокортикоидных рецепторов, гена

запрограммированной клеточной смерти 4. Приведены новые маркеры-кандидаты тяжести течения атопических заболеваний, в частности атопического дерматита: витамин D<sub>3</sub>, тимус и активацией регулируемый хемокин TARC/CC117, кожный T-аттрактивный хемокин CTAC/CCL27. Предложено проведение исследований вышеуказанных SNP и маркеров аллергического воспаления на украинской педиатрической популяции для разработки персонализированного генотип-ассоциированного подхода к диагностике и лечению атопических болезней у детского населения Украины.

**Ключевые слова:** атопический марш; атопический дерматит; аллергический риноконъюнктивит, бронхиальная астма; однонуклеотидные полиморфизмы; обзор

V.O. Dytiatkovsky

SE "Dnipropetrovsk Medical Academy of MH of Ukraine", Dnipro, Ukraine

## Atopic march in pediatrics: genotype-associated mechanisms

### Part 2. Perspective genotype-associated mechanisms and markers of atopic disorders in children

**Abstract.** The review deals with the data of studies covering last 10 years held in populations of different countries concerning the association of atopic diseases, which compose the atopic march in children (atopic eczema, allergic rhinitis, allergic rhinoconjunctivitis, bronchial asthma) with genes pathologic mutations (single nucleotid polymorphisms — SNP), which encode the molecules participating in allergic inflammation in the skin and mucosae. The review has been made using the PubMed as a search tool. There is analysis of studies provided on the candidate genes for allergic inflammation — interleukin-1-like-receptor-1, sphingolipid synthesis regulator, glucocorticoid receptor gene, programmed cell death gene 4. There are

also provided the candidate markers for the severity of atopic diseases course, particularly, atopic eczema: vitamin D, thymus and activation regulated chemokine, TARC/CC117 and cutaneous T-cell attracting chemokine, CTAC/CCL27. There has been proposed conducting the studies of provided SNP and allergic inflammation markers on Ukrainian pediatric population for working out the personalized genotype-associated approach for diagnosing and management of atopic diseases in Ukrainian pediatric population.

**Keywords:** atopic march; atopic dermatitis; allergic rhinoconjunctivitis; bronchial asthma; single nucleotid polymorphisms; review