



ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ОДНОНУКЛЕОТИДНИМИ ПОЛІМОРФІЗМАМИ ГЕНІВ ЛІЗОСОМНОГО ТА ПРОТЕАСОМНОГО ПРОТЕОЛІЗУ ТА ЇХ ВПЛИВ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ДІТЕЙ

Резюме. Мета. Визначити зв'язок між однонуклеотидним поліморфізмом rs510432 гена ATG5 та rs4769628 гена POMP, виявити комбінації алельних варіантів високого ризику розвитку atopічних захворювань. З'ясувати вплив алельних варіантів зазначених генів на ефективність лікування бронхіальної астми в дітей. **Матеріали та методи.** Для визначення взаємодії між однонуклеотидними поліморфізмами генів ATG5 та POMP використовувався метод багатофакторного зменшення просторовості. Для оцінки ефективності терапії бронхіальної астми застосована 5-бальна шкала тесту контролю астми. Оцінювалася динаміка сумарної оцінки контрольованості бронхіальної астми через 12 тижнів після призначення стандартної терапії у дітей залежно від алельних варіантів rs510432 гена ATG5 та rs4769628 гена POMP. **Результати.** Поліморфізми rs510432 гена ATG5 та rs4769628 гена POMP мають антагоністичну взаємодію. Високий ризик розвитку atopічних захворювань відмічається при таких комбінаціях: гетерозиготний (СТ) або мінорний (ТТ) генотипи гена ATG5 у комбінації з гетерозиготним (AG) або мажорним (AA) генотипами гена POMP. При проведенні стандартної терапії протягом 12 тижнів середній бал сумарної оцінки контрольованості бронхіальної астми вірогідно вищий у хворих із мажорним та гетерозиготним варіантами поліморфізму rs510432 гена ATG5, ніж у пацієнтів з мінорним генотипом ($p < 0,05$). У хворих із гетерозиготним генотипом AG rs4769628 гена POMP середній бал сумарної оцінки контрольованості бронхіальної астми вірогідно вищий, ніж у дітей із мажорним варіантом генотипу AA ($p < 0,05$). **Висновки.** Виявлені комбінації алельних варіантів rs510432 гена ATG5 та rs4769628 гена POMP асоційовані з високим ризиком розвитку atopічних захворювань у дітей. Середній бал сумарної оцінки контрольованості бронхіальної астми залежить від поліморфізмів rs510432 гена ATG5 та rs4769628 гена POMP.

Ключові слова: однонуклеотидний поліморфізм, автофагія, ATG5, протеасомальний протеоліз, POMP, бронхіальна астма, діти.

Вступ

Дослідження, спрямовані на пошук генів, що визначають схильність до розвитку, тяжкість перебігу та відповідь на лікування бронхіальної астми, є ключовими для впровадження основних постулатів концепції персоналізованої медицини [6, 17]. Виявлення факторів ризику розвитку хвороби дозволить своєчасно провести профілактичні заходи запобігання їй — адекватне лікування респіраторних інфекцій, елімінацію алергенів, раннє застосування препаратів для терапії астми тощо. Вивчення генів, що впливають на тяжкість перебігу, дозволить виділити групи пацієнтів із ризиком швидкого прогресування та важкого перебігу бронхіальної астми.

Дослідження генетичних факторів, що визначають відповідь на лікування в майбутньому, сприятиме підбору препарату та його дозування відповідно до індивідуальних особливостей хворого [11, 17, 21].

Адреса для листування з автором:
Ємець Оксана Вікторівна
НМУ імені О.О. Богомольця,
вул. Алішера Навої, 3, м. Київ, Україна, 02125
E-mail: oxanai@ukr.net

© Ємець О.В., 2016
© «Здоров'я дитини», 2016
© Заславський О.Ю., 2016

Терапевтична ефективність препаратів, що найчастіше застосовуються для лікування бронхіальної астми, визначається великою кількістю генетичних варіантів [19]. На сьогодні фармакогенетичні дослідження показали залежність ефективності застосування β_2 -агоністів швидкої дії від генетичних варіантів рецептора (*ADRB2*), інгальційних глюкокортикостероїдів (ІГКС) — від різних алельних варіантах генів, що беруть участь у метаболізмі препаратів (*STI1*, *T ген*, *GLCCII*), антагоністів лейкотрієнових рецепторів — від поліморфізму в промоторі гена *ALOX5* [11]. Однак, незважаючи на досягнуті результати, прогнозування ймовірності розвитку терапевтичної резистентності при лікуванні бронхіальної астми в пацієнта наразі неможливе [19]. Актуальним залишається пошук генів-кандидатів для доповнення генетичних профілів розвитку, перебігу та відповіді на лікування бронхіальної астми.

Автофагічно-лізосомна система та протеасомальний протеоліз являють собою головні шляхи деградації білків у клітині. Окрім забезпечення контролю якості протеїнів, протеолітичні системи забезпечують розщеплення короткоживучих регуляторних протеїнів та посттрансляційну обробку функціональних протеїнів, які беруть участь у патогенезі atopічних захворювань. Наприклад, убіквітин-протеасомна система являє собою механізм регуляції транскрипції медіаторів алергійного запалення шляхом активації інгібіторів кодуєчих генів — IkB, Itch, МРК-1 тощо [7, 18, 20].

Взаємозв'язок систем представлений на багатьох рівнях. Насамперед обидві системи мають спільні субстрати деградації [9], спільні молекули кошаперони — CHIP (C-terminus of Hsp70-interacting protein) та BAG (Bcl-2-associated athanogene) та адапторні й регуляторні молекули, наприклад p62, p53, що забезпечують компенсаторне підвищення активності однієї системи у відповідь на інгібування іншої [12, 22].

Цікаво, що обидві протеолітичні системи беруть участь у розщепленні структурних одиниць одна одної. Так, деградація протеасом може відбуватися шляхом автофагії, особливо виражений цей процес при голодуванні [8]. У свою чергу, убіквітин-подібні молекули LC3, що відіграють ключову роль у біогенезі автофагосом, підлягають деградації шляхом протеасомного протеолізу [10].

Таким чином, взаємодія представлених протеолітичних систем є синергічною, скоординованою та вкрай важливою для життєдіяльності клітини та виконання нею специфічних функцій. Патологічно змінена активність однієї із систем, імовірно, призводить до компенсаторних змін функціонування іншої [12]. Саме тому вивчення одразу обох найголовніших систем деградації протеїнів є важливим, у тому числі в контексті їх значення в етіології, патогенезі та клінічних особливостях бронхіальної астми.

Раніше були опубліковані результати дослідження щодо впливу поліморфізмів генів лізосомного та протеасомного протеолізу на розвиток atopічних

захворювань, у тому числі бронхіальної астми [4]. Так, згідно з результатами, мінорний генотип TT rs510432 гена автофагії 5 (*ATG5*) асоціюється із підвищеним ризиком розвитку atopічних захворювань ($p < 0,05$ за χ^2 -тестом; OR 2,17; 95% ДІ 1,09–4,46). Мінорний генотип GG rs4769628 гена дозрівання протеасоми (*POMP*), навпаки, має протективний ефект щодо розвитку atopічного маршу й зустрічається вірогідно частіше у здорових дітей ($p < 0,05$ за χ^2 -тестом; OR 0,73; 95% ДІ 0,41–1,36) [4]. Очевидно, що ці поліморфізми чинять антагоністичний вплив, тому для визначення ризику реалізації atopічної патології необхідно визначати комбінації генотипів високого та низького ризику.

У проведених дослідженнях з'ясовано, що мінорний генотип rs510432 гена *ATG5* вірогідно частіше зустрічається в дітей із маніфестацією бронхіальної астми до 3 років життя, ніж у пацієнтів із більш пізнім початком хвороби ($p < 0,05$) [3]. Впливу алельних варіантів rs4769628 гена *POMP* на особливості перебігу atopічних захворювань нами не виявлено [5].

Враховуючи асоціацію поліморфізмів зазначених генів із розвитком atopічних захворювань, роль у патогенезі та взаємозв'язок між протеолітичними системами, було сформульовано припущення, що однонуклеотидні поліморфізми rs510432 гена *ATG5* та rs4769628 гена *POMP* впливають на ефективність терапії бронхіальної астми.

Матеріали та методи

У дослідження включені 98 дітей віком від 5 до 18 років, хворих на бронхіальну астму, які перебували на стаціонарному лікуванні в алергологічному відділенні Київської міської дитячої клінічної лікарні № 2. Діагноз бронхіальної астми верифікований згідно з протоколом діагностики й лікування бронхіальної астми у дітей (наказ МОЗ № 868 від 08.10.2013 р.). У всіх пацієнтів діагностовано супутню алергологічну патологію: atopічний дерматит — у 98 дітей, алергічний риніт — у 31 хворого. До групи контролю увійшли 98 здорових дітей віком 5–18 років без обтяженого алергологічного сімейного анамнезу. Методи дослідження включали загальноклінічне та лабораторне обстеження (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, копрограма, загальний IgE, пікфлоуметрія, спірометрія, шкірні прик-тести, визначення поліморфізму rs510432 гена *ATG5* та rs4769628 гена *POMP*).

Лікування бронхіальної астми проводилось відповідно до наказу МОЗ України від 08.10.2013 р. № 868 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі».

Елімінація причинних алергенів та іритантів проводилась відповідно до результатів шкірних прик-тестів. У сім'ях дітей, хворих на бронхіальну астму, активно пропагувалися відмова від тютюнопаління, зменшення експозиції дитини до побутових аерополітантів. З раціону харчування хворих виключали причинні продукти (кава, какао, шоко-

лад, цитрусові, полуниця, суниця, яйця, мед, риба, ікра, краби, раки тощо).

Обсяг базисної терапії визначався рівнем контролю бронхіальної астми. У 13 дітей (13,27 %) основної групи з інтермітуючою та легкою персистуючою бронхіальною астмою контроль над захворюванням був досягнутий призначенням терапії, що відповідала кроку 1: β 2-агоніст короткої дії за необхідності (сальбутамол) 100 мкг інгаляційно 3–4 рази на добу з інтервалом не менше 3 годин.

44 дітям (44,89 %) для досягнення контролю над бронхіальною астмою призначена базисна підтримуюча терапія в обсязі кроку 2: препарати невідкладної допомоги (сальбутамол 100 мкг інгаляційно 3–4 рази на добу з інтервалом не менше 3 годин) та низькі дози ІГКС. 28 хворих (28,57 %) отримували флутиказону пропіонат 100 мкг /добу, 16 пацієнтів (16,33 %) — 200 мкг/добу.

30 дітей (30,61 %), у яких не вдалося досягти контролю над бронхіальною астмою засобами попереднього кроку, вимагали призначення терапії, що відповідає кроку 3. 16 хворих (16,32 %) отримували низькі дози ІГКС (флутиказону пропіонат 200 мкг/добу) та антагоніст рецепторів лейкотрієнів (монтелукаст натрію 5 мг/добу для дітей віком до 14 років та 10 мг/добу — для дітей віком понад 14 років) протягом 3 місяців. 9 пацієнтів (9,18 %) застосовували низькі дози ІГКС у комбінації із β 2-агоністами пролонгованої дії: флутиказону пропіонат 200 мкг/добу та сальметерол (сальметеролу ксинафоат) 25 мкг/добу. 5 особам (5,10 %) призначені середні дози ІГКС (флутиказону пропіонат 300 мкг/добу для дітей віком до 12 років та 500 мкг/добу — для дітей віком понад 12 років) протягом 3 місяців.

11 дітям (11,22 %) призначена терапія, що відповідала кроку 4. 9 пацієнтів (9,18 %) отримували середні дози ІГКС у комбінації із β 2-агоністами пролонгованої дії: флутиказону пропіонат 300 мкг/добу для дітей віком до 12 років та 500 мкг/добу — для дітей віком понад 12 років і сальметерол (сальметеролу ксинафоат) 25 мкг/добу протягом 3 місяців. 2 особам (2,04 %) призначені високі дози ІГКС (флутиказону пропіонат 1000 мкг/добу). Показань для призначення базисної терапії в обсязі кроку 5 хворим основної групи не було.

Для оцінки ефективності терапії бронхіальної астми використовувалася п'ятибальна шкала, запропонована в тесті контролю астми (АСТ) (www.asthmacontrol.com) [2]. АСТ включає 5 запитань, що відображають критерії контрольованості бронхіальної астми, а саме: обмеження активності дитини, частота виникнення денних і нічних симптомів, частота застосування β 2-агоністів швидкої дії та самооцінка контролю. Результати опитування виражалися в балах від 0 до 5 та підтверджувалися за допомогою клінічного обстеження хворих. Оцінювалася динаміка середнього бала сумарної оцінки контрольованості бронхіальної астми через 12 тижнів після призначення лікування.

Проведення дослідження погоджено з комісією з питань етики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Батьки підписали інформовану згоду на включення дітей в дослідження.

Статистичний аналіз

Отримані в дослідженні результати були опрацьовані за допомогою програми SPSS (версії 22.0) та програмного середовища R (версії 3.0). Для визначення та підтвердження взаємодії між одонуклеотидними поліморфізмами генів *ATG5* та *POMP*, визначення типу цієї взаємодії використовувався метод багатофакторного зменшення просторовості (MDR). Для опрацювання даних, отриманих при обстеженні хворих дітей, використаний статистичний пакет Medstat.

Результати

У дослідженні вивчений тип взаємодії між досліджуваними генами за методом MDR, у результаті отримана модель із потенціалом предикції 65 %. Результати щодо взаємодії поліморфізмів rs510432 гена *ATG5* та rs4769628 гена *POMP* продемонстрували антагоністичну взаємодію значної сили —4,38 % (рис. 1).

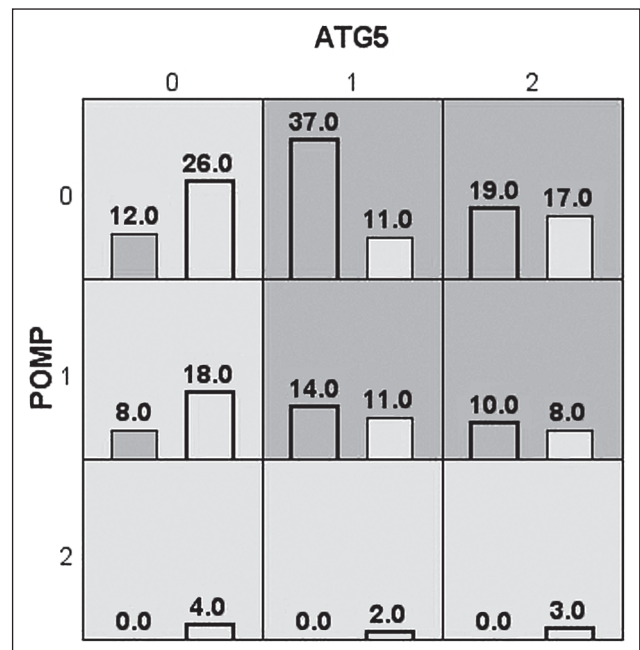


Рисунок 1. Міжгенна взаємодія rs510432 гена *ATG5* та rs4769628 гена *POMP*: 0 — мажорний генотип; 1 — гетерозиготний варіант; 2 — мінорний генотип

Примітка: комбінації алельних варіантів, які асоційовані з високим ризиком розвитку atopічних захворювань, у тому числі бронхіальної астми, позначені темним фоном: гетерозиготний варіант *ATG5* та мажорна гомозигота *POMP*, мінорний генотип *ATG5* та мажорний генотип *POMP*, гетерозиготний варіант *POMP* у комбінації з гетерозиготним та мінорним генотипом *ATG5*. Комбінації, асоційовані з низьким ризиком розвитку, виділені світлим: мажорний варіант *ATG5* з гетерозиготним варіантом *POMP*, поєднання мажорних генотипів *ATG5* та *POMP*, мінорний генотип *POMP* у комбінації з будь-яким алельним варіантом *ATG5*.

Протягом 12 тижнів після призначення лікування в основній групі спостерігалось покращення контрольованості бронхіальної астми: зменшилися частота виникнення симптомів у денний і нічний час, потреба в β_2 -агоністах короткої дії, обмеження активності, поліпшилася самооцінка контролю захворювання ($p < 0,05$) (рис. 2).

Наступним етапом дослідження було визначення впливу алейних варіантів поліморфізму rs510432 гена *ATG5* на сумарну оцінку контрольованості бронхіальної астми через 12 тижнів лікування. Для цього 60 дітей (61,22 %) основної групи з частковим контролем та неконтрольованою бронхіальною астмою поділені на 2 підгрупи. До 1-ї підгрупи увійшло 18 хворих (30,00 %) з мінорним генотипом TT rs510432 гена *ATG5*, до 2-ї підгрупи — 42 особи

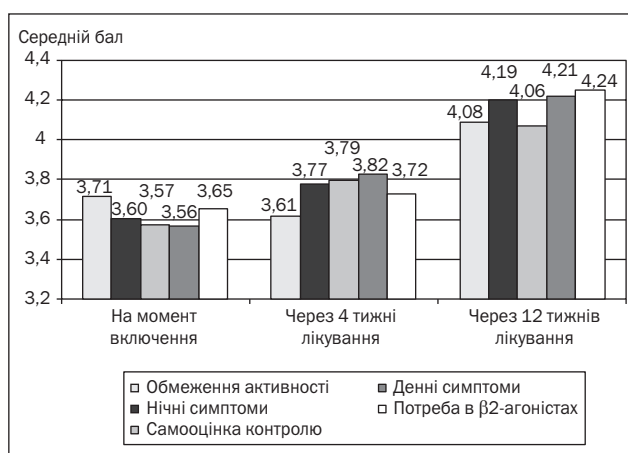


Рисунок 2. Динаміка показників контролю над бронхіальною астмою в дітей основної групи

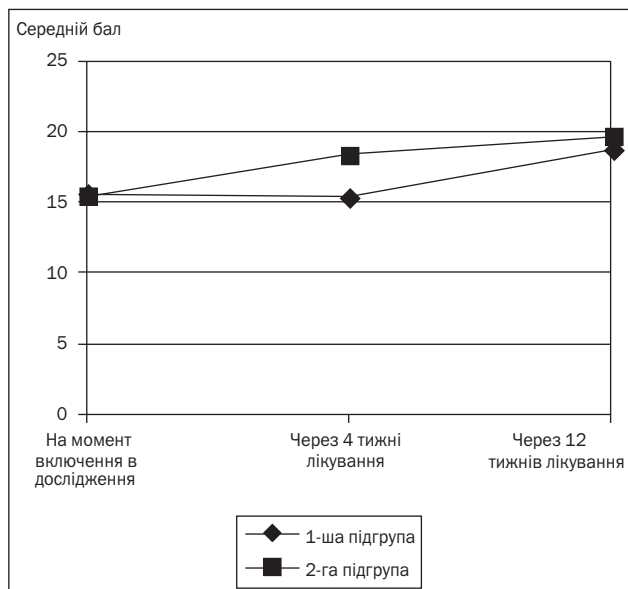


Рисунок 3. Динаміка середнього бала сумарної оцінки контрольованості бронхіальної астми протягом 12 тижнів лікування в носіїв мінорного генотипу поліморфізму rs510432 гена *ATG5* (1-ша підгрупа) та в носіїв мажорного та гетерозиготного варіанта поліморфізму rs510432 гена *ATG5* (2-га підгрупа)

(70,00 %) з мажорним (CC) та гетерозиготним (СТ) алейними варіантами.

Знайдено статистично значущі відмінності при порівнянні сумарної оцінки контрольованості бронхіальної астми через 12 тижнів після лікування залежно від генотипу: при мажорному та гетерозиготному варіантах поліморфізму rs510432 гена *ATG5* показники контрольованості вищі, ніж у носіїв мінорного генотипу (19,68 бала (Me = 20) проти 18,71 бала (Me = 18,5), ($p < 0,05$) (рис. 3).

В 1-й підгрупі зменшення об'єму форсованого видиху за 1 с (ОФВ₁) < 80 % від належного виявлено у 13 хворих (72,22 %) на момент включення в дослідження, у 10 (55,56 %) — через 4 тижні після лікування та в 9 осіб (50,00 %) — через 12 тижнів після лікування. У 2-й підгрупі зменшення ОФВ₁ < 80 % від належного визначено в 35 дітей (83,33 %) на момент включення в дослідження, у 22 (52,38 %) — через 4 тижні та в 13 (30,96 %) — через 12 тижнів після лікування (рис. 4).

Таким чином, на момент включення в дослідження частка хворих з ОФВ₁ < 80 % від належного рівня була вірогідно вищою серед дітей із гетерозиготним та мажорним генотипом поліморфізму rs510432 гена *ATG5*, ніж серед осіб із мінорним генотипом (83,33 проти 72,22 %, $p < 0,05$). Через 12 тижнів після лікування в групі хворих з генотипом СТ та CC частка дітей з ОФВ₁ < 80 % від належного рівня була нижчою порівняно з носіями мінорної алелі (30,96 проти 50,00 %, $p > 0,05$). Таким чином, отримані дані підтверджують негативний вплив мінорної алелі Т на показники зовнішнього дихання в дітей, хворих на бронхіальну астму.

Для визначення зв'язку алейних варіантів поліморфізму rs4769628 гена *POMP* та динаміки контрольованості бронхіальної астми через 12 тижнів після лікування 60 дітей (61,22 %) основної групи з

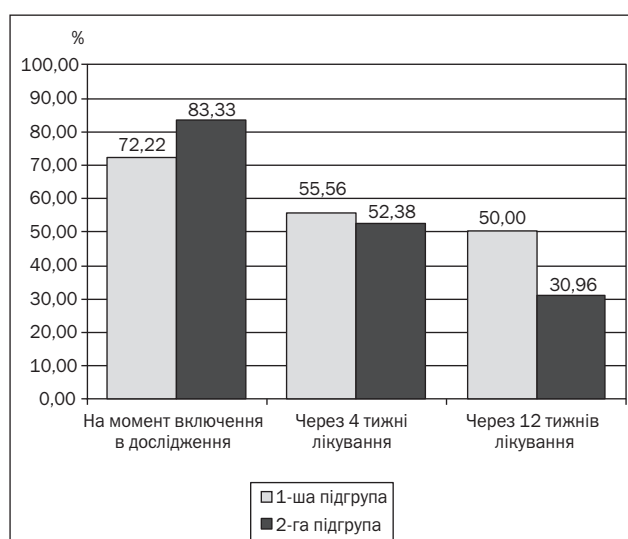


Рисунок 4. Динаміка показника ОФВ₁ в носіїв мінорного генотипу поліморфізму rs510432 гена *ATG5* (1-ша підгрупа) та в носіїв мажорного та гетерозиготного варіанта поліморфізму rs510432 гена *ATG5* (2-га підгрупа)

частковим контролем та неконтрольованою бронхіальною астмою було поділено на 2 підгрупи. 39 хворих (65,00 %) з мажорним генотипом АА увійшли в 1-шу підгрупу, 19 осіб (31, 67 %) із гетерозиготним АГ — у 2-гу. Середній бал сумарної оцінки контрольованості бронхіальної астми через 12 тижнів після лікування в дітей із генотипом АГ rs4769628 гена *POMP* був вірогідно вищий, ніж в осіб із мажорними гомозиготами ($p < 0,05$) (рис. 5).

У 1-й підгрупі зменшення $ОФВ_1 < 80$ % від належного рівня на момент включення в дослідження виявлено у 33 хворих (84,62 %), через 12 тижнів після лікування — у 16 пацієнтів (41,02 %). У 2-й підгрупі — у 14 (73,68 %) та 5 хворих (26,32 %) відповідно (рис. 6).

На момент включення в дослідження частка хворих з $ОФВ_1 < 80$ % від належного рівня була вірогідно вищою серед дітей із мажорним генотипом rs4769628 гена *POMP*, ніж серед осіб із гетерозиготним генотипом (84,62 проти 73,68 %, $p < 0,05$). Через 12 тижнів після лікування в групі хворих із генотипом АГ кількість дітей з $ОФВ_1 < 80$ % від належного рівня була нижчою, ніж в групі з генотипом АА (41,02 проти 26,32 %, $p > 0,05$).

Обговорення та висновки

Проведене дослідження підтверджує попередні результати щодо негативного впливу на розвиток atopічних захворювань у дітей мінорної алелі Т поліморфізму rs510432 гена *ATG5* [3, 16] та протективного ефекту мінорної алелі G rs4769628 гена *POMP* [5]. Одночасне визначення зазначених полімор-

фізмів сприяє підвищенню ефективності ранньої діагностики atopічних захворювань у дітей. Виявлення комбінацій алельних варіантів зазначених поліморфізмів, що асоціюються із високим ризиком розвитку «атопічного маршру» в дітей, має важливе прогностичне значення і вимагає своєчасного проведення профілактичних заходів для запобігання розвитку бронхіальної астми.

З іншого боку, персоналізація лікувальної тактики шляхом визначення генетичних профілів у дітей із бронхіальною астмою є важливою проблемою сьогодення [1]. Отримані нами результати свідчать, що в пацієнтів із генотипом ТТ поліморфізму rs510432 гена *ATG5* сумарний бал контрольованості бронхіальної астми через 12 тижнів лікування вірогідно нижчий, ніж у мажорних гомозигот та гетерозигот. Відомо, що мінорний алель поліморфізму rs510432 *ATG5* підвищує активність промотора гена та, впливаючи на активацію транскрипційних факторів STAT1 та C-Fos, імовірно, відіграє роль у патогенезі бронхіальної астми. Окрім того, у дітей із бронхіальною астмою значно збільшується експресія гена *ATG5* порівняно зі здоровими дітьми [16]. Інгібування автофагії шляхом виключення гена *ATG5*, у свою чергу, призводить до зменшення гіперреактивності бронхів, зниження рівня інтерлейкіну-5, еозинофілів, нейтрофілів бронхоальвеолярного лаважу в дослідженнях на мишах [14]. Таким чином, мінорний генотип ТТ гена *ATG5*, імовірно, збільшує активність автофагії і спричиняє зниження ефективності стандартної терапії бронхіальної астми.

Слід зазначити, що застосування монтелукасту знижує інтенсивність формування автофагосом, а отже, й інтенсивність автофагії [14]. В іншому дослідженні доведено залежність активності автофагії в хондроцитах від тривалості застосування декса-

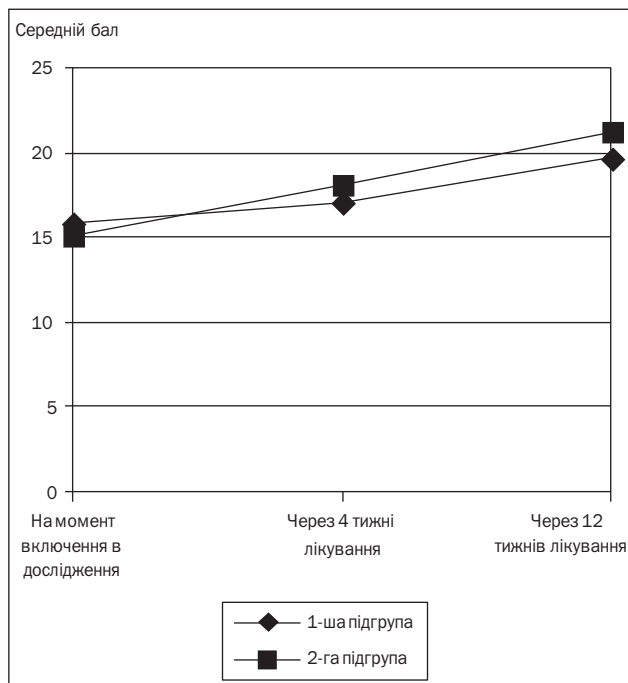


Рисунок 5. Динаміка середнього бала сумарної оцінки контрольованості бронхіальної астми протягом 12 тижнів лікування в носіїв мажорного генотипу АА rs4769628 гена *POMP* (1-ша підгрупа) та в носіїв гетерозиготного генотипу АГ rs4769628 гена *POMP* (2-га підгрупа)

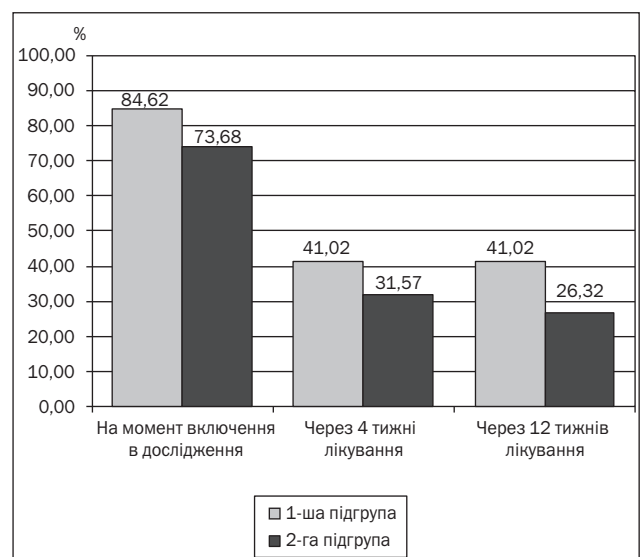


Рисунок 6. Динаміка показника $ОФВ_1$ в носіїв мажорного генотипу АА rs4769628 гена *POMP* (1-ша підгрупа) та в носіїв гетерозиготного генотипу АГ rs4769628 гена *POMP* (2-га підгрупа)

метазону: при короткочасному прийомі активність зростає, а в подальшому знижується [15]. Подальші дослідження щодо ефективності застосування глюкокортикостероїдів та інших груп препаратів при різних алельних варіантах поліморфізму rs510432 гена *ATG5* є необхідними. Аналіз власних результатів та попередніх досліджень свідчить про можливість застосування інгібіторів автофагії для терапії бронхіальної астми.

Протеасомальний протеоліз, за літературними даними, бере участь у розвитку десенситизації β_2 -адренорецепторів шляхом їх деградації. Пригнічення протеасомального протеолізу шляхом застосування глюкокортикостероїдів призводить до ресенситизації рецепторів [13]. Очевидно, що існує взаємозв'язок між терапевтичною ефективністю препаратів для лікування бронхіальної астми та активністю протеасом. У дослідженні виявлено, що ефективність терапії бронхіальної астми, а саме сумарна оцінка контрольованості у хворих із гетерозиготним генотипом AG rs4769628 гена *POMP*, вірогідно вища, ніж у дітей із мажорним варіантом генотипу AA. На нашу думку, отримані результати свідчать про знижену активність протеолізу в гетерозигот, що потребує подальшого підтвердження. Залишається також актуальним питання щодо можливого застосування інгібіторів протеасом для лікування бронхіальної астми [23].

Висновок

Виявлені комбінації алельних варіантів rs510432 гена *ATG5* та rs4769628 гена *POMP*, асоційовані з високим ризиком розвитку atopічних захворювань у дітей. Середній бал сумарної оцінки контрольованості бронхіальної астми залежить від поліморфізмів rs510432 гена *ATG5* та rs4769628 гена *POMP*.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури

1. 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. 100-104.
2. Беш Л.В. Вивчення ефективності застосування покрокового алгоритму лікарської тактики у дітей з неконтрольованою бронхіальною астмою / Л.В. Беш, В.О. Бондарчук // *Здоров'я ребенка*. — 2010. — № 3(24). — С. 8-13.
3. Волосовець О.П. Значення однонуклеотидних поліморфізмів в генах *mTOR* (rs11121704) та *ATG5* (rs510432) в розвитку алергічних захворювань у дітей [Текст] / О.П. Волосовець, В.Є. Досенко, С.П. Кривоустов, О.В. Павлик, О.В. Ємець, Д.О. Строй // *Здоров'я ребенка*. — 2015. — № 3(63). — С. 5-11.
4. Волосовець О.П. Асоціація варіацій генів *POMP*, *FLG*, *MTOR*, *ATG5* із ризиком розвитку бронхіальної астми в дітей [Текст] / О.П. Волосовець, С.П. Кривоустов, О.В. Павлик, О.В. Ємець, Д.О. Строй, В.Є. Досенко // *Здоров'я ребенка*. — 2016. — № 1. — С. 18-24.
5. Ємець О.В. Значення однонуклеотидного поліморфізму rs4769628 гена *POMP* в розвитку atopічних захворювань у дітей / О.В. Ємець // *Здоров'я ребенка*. — 2016. — № 4(72). — С. 7-12.
6. Петров В.И. Персонализированная медицина: эволюция методологии и проблемы практического внедрения / В.И. Петров, И.Н. Шишморов, О.В. Магницкая, Б.Е. Толкачев // *Вестник ВолГМУ*. — 2016. — 1(57). <http://cyberleninka.ru/article/n/personalizirovannaya-meditsina-evolyutsiya-metodologii-i-problemy-prakticheskogo-vnedreniya>
7. Adcock I.M. Cross-talk between pro-inflammatory transcription factors and glucocorticoids / Adcock I.M., Caramori G. // *Immunol. Cell. Biol.* — 2001. — Vol. 79, № 4. — P. 376-84.
8. Cuervo A.M. Chaperone-mediated autophagy: selectivity pays / Cuervo A.M. // *Trends of Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 21, № 3. — P. 142-150.
9. Ding W.X. Sorting, recognition and activation of the misfolded protein degradation pathways through macroautophagy and the proteasome / Ding W.X., Yin X.M. // *Autophagy*. — 2008. — Vol. 4, № 2. — P. 141-50.
10. Gao Z. Processing of autophagic protein LC3 by the 20S proteasome / Gao Z., Gammoh N., Wong P.M., Erdjument-Bromage H., Tempst P., Jiang X. // *Autophagy*. — 2010. — Vol. 6, № 1. — P. 126-37.
11. Haughney J. et al. Achieving asthma control in practice: understanding the reasons for poor control // *Respir. Med.* — 2008. — Vol. 102, № 12. — P. 1681-93.
12. Lilienbaum A. Relationship between the proteasomal system and autophagy / Lilienbaum A. // *Int. J. Biochem. Mol. Biol.* — 2013. — Vol. 4, № 1. — P. 1-26.
13. Liu H. Identification of proteasome subunit beta type 3 involved in the potential mechanism of corticosteroid protective effectiveness on beta-2 adrenoceptor desensitization by a proteomics approach / Liu H., Ni S., Zhang Y., Ding L., Zhang Y. // *J. Thorac. Dis.* — 2013. — Vol. 5, № 6. — P. 797-805.
14. Liu J.N. et al. The role of autophagy in allergic inflammation: a new target for severe asthma // *Exp. Mol. Med.* — 2016. — Vol. 48, № 4. — e243. doi: 10.1038/emmm.2016.38.
15. Liu N. Autophagy in human articular chondrocytes is cytoprotective following glucocorticoid stimulation / Liu N., Wang W., Zhao Z., Zhang T., Song Y. // *Mol. Med. Rep.* — 2014. — Vol. 9, № 6. — P. 2166-72.
16. Martin L.J. et al. Functional variant in the autophagy-related 5 gene promoter is associated with childhood asthma // *PLoS One*. — 2012. — Vol. 7, № 4. — e33454.
17. Meyers D.A. Asthma genetics and personalised medicine / Meyers D.A., Bleecker E.R., Holloway J.W., Holgate S.T. // *Lancet Respir. Med.* — 2014. — Vol. 2, № 5. — P. 405-15.
18. Moutzouris J.P. et al. Proteasomal inhibition upregulates the endogenous MAPK deactivator MKP-1 in human airway smooth muscle: mechanism of action and effect on cytokine secretion // *Biochim. Biophys. Acta*. — 2010. — Vol. 1803, № 3. — P. 416-23.
19. Ortega V.E. Asthma pharmacogenetics and the development of genetic profiles for personalized medicine / Ortega V.E., Meyers D.A., Bleecker E.R. // *Pharmacogenomics Pers. Med.* — 2015. — Vol. 16, № 8. — P. 9-22.
20. Pelaia G. et al. Mitogen-activated protein kinases and asthma // *J. Cell Physiol.* — 2005. — № 202. — P. 642-653.
21. Savenije O.E. Predicting who will have asthma at school age among preschool children / Savenije O.E., Kerkhof M., Koppelman G.H., Postma D.S. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2012. — Vol. 130, № 2. — P. 325-31.
22. Shin Y. The co-chaperone carboxyl terminus of Hsp70-interacting protein (CHIP) mediates alpha-synuclein degradation decisions between proteasomal and lysosomal pathways / Shin Y., Klucken J., Patterson C., Hyman B.T., McLean P.J. // *J. Biol. Chem.* — 2005. — Vol. 280, № 25. — P. 23727-34.
23. Wegmann M. Long-term bortezomib treatment reduces allergen-specific IgE but fails to ameliorate chronic asthma in mice // *Int. Arch. Allergy*. — 2012. — Vol. 158, № 1. — P. 43-53.

Отримано 01.09.16 ■

Емец О.В.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫМИ ПОЛИМОРФИЗМАМИ ГЕНОВ ЛИЗОСОМНОГО И ПРОТЕАСОМНОГО ПРОТЕОЛИЗА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Резюме. Цель. Определить связь между однонуклеотидным полиморфизмом rs510432 гена *ATG5* и rs4769628 гена *POMP*, установить комбинации аллельных вариантов высокого риска развития атопических заболеваний. Определить влияние аллельных вариантов генов на эффективность лечения бронхиальной астмы у детей. **Материалы и методы.** Взаимосвязь между однонуклеотидными полиморфизмами генов *ATG5* и *POMP* определена методом мультифакторной пространственной редукции. Для оценки эффективности терапии бронхиальной астмы использована 5-балльная шкала теста контроля астмы. Оценивалась динамика суммарной оценки контролируемости бронхиальной астмы через 12 недель после назначения стандартной терапии у детей в зависимости от аллельных вариантов rs510432 гена *ATG5* и rs4769628 гена *POMP*. **Результаты.** Полиморфизмы rs510432 гена *ATG5* и rs4769628 гена *POMP* имеют антагонистическое взаимодействие. Высокая вероятность развития атопических заболеваний существует при следующих комбинациях: гетерозиготный (СТ) или минорный (ТТ) генотипы гена

ATG5 в комбинации с гетерозиготным (АГ) или мажорным (АА) генотипами гена *POMP*. При проведении стандартной терапии в течении 12 недель средний балл суммарной оценки контролируемости бронхиальной астмы достоверно выше у больных с мажорным и гетерозиготными вариантами полиморфизма rs510432 гена *ATG5*, чем у пациентов с минорным генотипом ($p < 0,05$). У больных с гетерозиготным генотипом АГ rs4769628 гена *POMP* средний балл суммарной оценки контролируемости бронхиальной астмы достоверно выше, чем у детей с мажорным вариантом генотипа АА ($p < 0,05$). **Выводы.** Установлены комбинации аллельных вариантов rs510432 гена *ATG5* и rs4769628 гена *POMP*, ассоциированные с высоким риском развития атопических заболеваний у детей. Средний балл суммарной оценки контролируемости бронхиальной астмы зависит от полиморфизмов rs510432 гена *ATG5* и rs4769628 гена *POMP*.

Ключевые слова: однонуклеотидный полиморфизм, аутофагия, *ATG5*, протеасомный протеолиз, *POMP*, бронхиальная астма, дети.

Iemets O.V.

National Medical University named after O.O. Bohomolets, Kyiv, Ukraine

THE CORRELATION BETWEEN SINGLE-NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS IN GENES OF LYSOSOMAL AND PROTEASOMAL PROTEOLYSIS AND THEIR IMPACT ON THE EFFECTIVENESS OF ASTHMA TREATMENT IN CHILDREN

Summary. Purpose. To detect the correlation between single-nucleotide polymorphisms rs510432 in gene *ATG5* and rs4769628 in gene *POMP*, to determine combination of allelic variations at high risk of atopic diseases. To evaluate the impact of allelic variations of above-mentioned gene on the effectiveness of bronchial asthma treatment in children. **Materials and methods.** To determine the correlation between single-nucleotide polymorphisms in gene *ATG5* and *POMP*, we have used the method of multifactor dimensionality reduction. To assess the effectiveness of asthma therapy, a 5-point scale test for asthma control was applied. We evaluated the dynamics of total score of asthma controllability 12 weeks after administration of standard therapy in children depending on the allelic variants of rs510432 in gene *ATG5* and rs4769628 in gene *POMP*. **Results.** Polymorphisms rs510432 in gene *ATG5* and rs4769628 in gene *POMP* have antagonistic interaction. The high risk of atopic diseases is detected in such combinations: heterozygous (CT) or minor

(TT) genotype of *ATG5* gene in combination with heterozygous (AG) or major (AA) genotypes of gene *POMP*. During standard therapy for 12 weeks, the average score of total asthma controllability was significantly higher in patients with major and heterozygous variants of rs510432 polymorphism in gene *ATG5* than in patients with minor genotype ($p < 0.05$). In patients with heterozygous genotype AG rs4769628 in gene *POMP*, the average score of total asthma controllability was significantly higher than in children with major variant of AA genotype ($p < 0.05$). **Conclusions.** We have identified combinations of allelic variations rs510432 of gene *ATG5* and rs4769628 in gene *POMP* associated with a high risk of atopic diseases in children. The average score of total asthma controllability depends on polymorphisms rs510432 in gene *ATG5* and rs4769628 in gene *POMP*.

Key words: single nucleotide polymorphism, autophagy, *ATG5*, proteasomal proteolysis, *POMP*, bronchial asthma, children.