

улучшает течение ХП в не малом проценте случаев. В связи с чем, необходима разработка комплексного восстановительного лечения с включением преформированных факторов в общий реабилитационный курс терапии.

Список литературы:

1. Горпинченко И. И., Никитин О. Д., Базалицкая С. В., Гонтарь Ю. В., Ильин И. Е. Оценка качества показателей эякулята у пациентов с бесплодием. // Здоровье мужчины, 2012. - № 3. – с. 42 - 45.
2. Бойко Т. С. Проблема качества жизни пациента с хроническим простатитом, возможности комплексного подхода. / VI Российский конгресс «Мужское здоровье». Москва. 2010. – с. 21 - 24.
3. Горпинченко И. И., Мирошников Я. О. Эректильная дисфункция – Львів: Медицина світу, 2003. – 88 с.
4. Урология. Клинические рекомендации. /Под редакцией Лопаткина Н. А. – М. «ГЭОТАР – Медиа», 2007. - 368 с.
5. Урология. Национальное руководство. /Под редакцией Лопаткина Н. А. – М. «ГЭОТАР – Медиа», 2009. - 1024 с.
6. Oelke M., Bachmann A., Descazeaud A. et al. Guideline on the Management of Male Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostate Obstruction (BPO). European Association of Urology, 2012. - 74 p.
7. Alberti G. Introduction to the metabolis. //Eur. Heart J., 2005. - № 7. Suppl D. P. 3 - 5.
8. Kalinchenko S.Y., Tishova Y. A., Mskhalaya G. J., Gooren L. J., Saad F. Effects of testosterone supplementation on markers of the syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo controlled Moscow study. // Ckin/ Endocrinol., 2010. - Vol. 73, № 5. P. 602 - 603.
9. Koritsiadis G., Stravodimos K., Mitropoulos D. Androgens and bladder outlet obstruction: a correlation with pressure-flow variables in a preliminary study. // BJU Int., 2008. - Vol. 101, № 12. - P. 1542 - 1546.
10. Traish A. M., Saad F., Guay A. The dark side of testosterone deficiency: II/ Type 2 diabetes and insulin resistance. // Androl., 2009. - Vol. 30, № 1. - P. 23 - 32.
11. Чупрына П. С., Дервянченко В. И., Щелков С. В. Доброкачественная гиперплазия простаты, осложнения ОЗМ, и уровень тестостерона в крови. // Материалы IV Всероссийского конгресса «Мужское здоровье». М., 2008. - С. 66 - 67.
12. Корнеев. И. А., Глазнев С. Ю. Уровень тестостерона и расстройства мочеиспускания у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. // Материалы IV Всероссийского конгресса «Мужское здоровье». М., 2008. - С. 49 - 50.
13. Robert G., Descazeaud A., Nicolaiew N., Terri S., Sirab N., Vacherot F., Maille P., Allory Y., de la Taille A. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: a 282 patients' immunohistochemical analysis. // Prostate, 2009. - Vol. 69, №16.- P. 1774 - 1780.
14. Rohrmann S., De Marzo F.M., Smit E., Ciovannucci E., Platz E. A. Serum C-reactive protein concentration and lower urinary tract symptoms in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). // Prostate, 2005. - Vol. 62, № 1. - P. 27 - 33.
15. Канн И. Ю., Ягубов М. Н., Кибрик Н. Д. Эректильные дисфункции в клинике соматоформных расстройств. // Лечащий врач, 2011.- № 5. – С. 15 -20.

*Bezrukov Leonid Alekseevich, Bukovinian State Medical University
Professor, Doctor of Medicine, the Department of Pediatrics and children infectious diseases,
Koloskova Elena Konstantinovna, Bukovinian State Medical University
Professor, Doctor of Medicine, the chief of the Department
of Pediatrics and children infectious diseases,
Bilous Tatyana Mihaylovna, Bukovinian State Medical University
Associate professor, the Department of Pediatrics and children infectious diseases,
Ortemenka Yevheniya Pavlovna, Bukovinian State Medical University
Associate professor, the Department of Pediatrics and children infectious diseases*

The role of an eNOS gene mutation in children with bronchial asthma under eosinophilic and neutrophilic types of airway inflammation

*Безруков Леонід Олексійович, Буковинський державний медичний університет,
д.мед.н., професор кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб,
Колоскова Олена Костянтинівна, Буковинський державний медичний університет,
д.мед.н., професор кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб,
Білоус Тетяна Михайлівна, Буковинський державний медичний університет,
к.мед.н., доцент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб,
Ортеменка Євгенія Павлівна, Буковинський державний медичний університет,
к.мед.н., доцент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб,*

Роль мутації гену *eNOS* у дітей, які страждають на бронхіальну астму з еозинофільним і нейтрофільним характером запалення дихальних шляхів

Вступ. Хронічне запалення дихальних шляхів (ДШ), що лежить в основі патогенезу бронхіальної астми (БА) може мати гетерогенний характер [1]. Зокрема виділяють еозинофільний і нейтрофільний субтипи запалення бронхів, які, у свою чергу, визначають відповідні фенотипи захворювання [2]. З практичної точки зору, вирізнення вказаних фенотипів БА має велике практичне значення для обґрунтування індивідуалізованого лікування, особливо у випадках, коли регламентована терапія є недостатньо ефективною [3]. При цьому існує припущення, що певний характер запалення дихальних шляхів (ХЗДШ) формується внаслідок взаємодії генетичної схильності та патогенних чинників зовнішнього середовища [4]. Серед генів, які, контролюючи продукцію монооксиду нітрогена, можуть сприяти запаленню бронхів, варто виділити ендотеліальну синтазу оксиду нітрогена (*eNOS*) [5,6]. Водночас, слід визнати, що роль мутації даного гену в розвитку наведених вище субтипів запалення бронхів вивчена недостатньо.

Мета роботи: вивчити частоту мутацій *eNOS* у дітей, хворих на бронхіальну астму з еозинофільним та нейтрофільним характером запалення ДШ.

Матеріал і методи дослідження. У позанападному періоді БА в умовах пульмо-алергологічного відділення обласної дитячої клінічної лікарні м.Чернівці проведено комплексне обстеження 35 хворих на БА дітей шкільного віку. Серед них 22 дітей сформували I групу спостереження, що характеризувалася еозинофільним характером запалення бронхів. Другу (II) клінічну групу представляли 13 дітей із нейтрофільним субтипом запалення ДШ. За основними клінічними характеристиками групи порівняння були зіставлювані. Так, у I групі хлопчиків було 60,7%, а середній вік представників даної групи сягав 11,9 років. У групі порівняння хлопчиків було 65,2%, а середній вік дітей становив 10,9 років ($P>0,05$). Початок БА у ранньому віці у дітей із еозинофільним характером запалення бронхів відмічений у 55,4% випадків, а у групі порівняння – у 52,2% спостережень. Поряд із клінічним обстеженням діагностичний комплекс передбачав: оцінку генеалогічного індексу за atopічними захворюваннями, визначення вмісту загального IgE в сироватці крові та метаболітів монооксиду нітрогена (NO) в конденсаті видихуваного повітря (КВП) [7]. Окрім того, в обстежених дітей визначено бронхоспазм фізичної напруги в пробі з дозованим бігом (індекс бронхоспазму – ІБС) та показник лабільності бронхів (ПЛБ) із урахуванням бронхомоторної реакції після інгаляції сальбутамолу [8].

Характер запалення бронхів визначали на підставі цитологічного аналізу індукованого мокротиння, одержаного шляхом інгаляції гіпертонічних (3%, 5%, 7%) розчинів натрію хлориду [9]. За наявності у мокротинні 3% та більше еозинофільних лейкоцитів робили висновок про еозинофільний характер запальних змін дихальних шляхів, а за наявності 59% та більше нейтрофільних та менше 3% еозинофільних гранулоцитів встановлювали нейтрофільний варіант бронхіального запалення [10].

Генетичні дослідження проводилися на кафедрі молекулярної генетики та біотехнології Чернівецького національного університету ім. Ю.Федьковича. Для генотипування *eNOS* за одонуклеотидною заміною G894T (Glu²⁹⁸→Asp) отримані продукти полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) (очікувана довжина 250 нп) обробляли рестриктазою Eco24 I (=BanI). При цьому за наявності алелю G дикого типу рестриктаза розщеплювала ПЛР-продукт на два фрагменти довжиною 90 та 160 нп, а за наявності мутантного алелю T ПЛР-продукт залишався нерозщепленим. Обробку ПЛР-продукту рестриктазою проводили згідно з рекомендаціями виробника ферменту (Fermentas). Отримані рестриктні фрагменти аналізували методом електрофорезу у 2% агарозному гелі.

Одержані результати дослідження аналізували з використанням непараметричних методів. Вірність нульової гіпотези визначали з урахуванням рівня значущості P (за Ст'юdentом): для відносних величин – методом кутового перетворення Фішера (Pф), а для абсолютних величин – за методом Вілкоксона-Манна (Pu). Дослідження проведене з урахуванням основних положень GCP ICH та Хельсінської декларації щодо біомедичних досліджень, у яких людина виступає їх об'єктом.

Одержані результати та їх обговорення. За ступенем тяжкості захворювання у I групі тяжка форма траплялася у 58,7% випадків, середньо тяжка – у 32,6% та легка – у 8,7% спостережень. У представників II групи тяжка астма траплялася у 45,4% (P>0,05), середньо тяжка – у 42,4% (P>0,05), а легка – у 12,2% спостережень (P>0,05). Розглядаючи масу тіла дитини при народженні як показник схильності до розвитку БА [11] відмічено, що у дітей I клінічної групи маса тіла при народженні більше 3400 г траплялася у 71,0% випадків, а менше 2500 г – в 11,0% спостережень. У II клінічній групі наведений розподіл маси тіла при народженні мав місце відповідно у 63,0% та 15,0% (P>0,05). Частота природного вигодовування на першому році життя суттєво не відрізнялася і становила у I групі 63,0%, а у II групі – 75,0%. Генеалогічний індекс за atopічними захворюваннями у представників I клінічної групи сягав у середньому 0,06 ум.од., а у II групі – 0,07 ум.од. (P>0,05). При цьому у дітей I клінічної групи виявлений вірогідний обернений кореляційний зв'язок між значеннями генеалогічного індексу та мутацією гену *eNOS* (r=-0,5; P=0,004).

Суттєвих розбіжностей за частотою успадкування за родами матері та батька atopічних захворювань, у т.ч. БА, у групах порівняння не встановлено. Не виявлено також суттєвих розбіжностей за частотою наявності потенційно сенсibiliзуючих побутових чинників. Так, у дітей I групи наявність килимів в оселях відмічена у 19,0% випадків, домашніх тварин – у 6,0% та хронічна експозиція тютюнового диму – у 18,4% спостережень. У хворих із нейтрофільним ХЗДШ частота наведених потенційно патогенних чинників визначалася відповідно у 18,0%, 6,0% та 24,2% випадків (P>0,05).

Наведені у табл. 1 дані дають підстави вважати, що GG генотип виявився дещо характернішим для хворих з нейтрофільним субтипом запалення бронхів, а гетеро- (GT) – для дітей I групи. Гомозиготна мутація (TT) даного гену частіше визначалась у дітей I групи.

Таблиця 1

Частота генотипів *eNOS* у дітей із різним характером запалення бронхів

Клінічні групи (ХЗДШ)	Кількість хворих, n	Розподіл генотипів <i>eNOS</i>					
		GG		GT		TT	
		A	B	A	B	A	B
Еозинофільний	22	9	40,9	9	40,9	4	18,2
Нейтрофільний	13	7	53,8	5	38,5	1	7,7
P		>0,05		>0,05		I:II<0,05	

Примітка: А- абсолютна кількість пацієнтів; В - % відсоток від загальної кількості пацієнтів.