

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
 ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФІЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
 ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»
 АСОЦІАЦІЯ СПЕЦІАЛІСТІВ З ПРОБЛЕМ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА АЛЕРГІЇ УКРАЇНИ
 МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

АСТМА ТА АЛЕРГІЯ • АСТМА И АЛЛЕРГИЯ • ASTHMA AND ALLERGY

Науково-практичний журнал

Липень—вересень № 3 • 2013

Заснований у лютому 2002 р.

Рекомендовано Президією ВАК України Протокол №1—05/6 від 12.06.2002 р.

Головний редактор Л. О. Яшина

Редакційна колегія:

Антипкін Ю. Г. (Київ)

Бандрівська А. З. (Львів)

Барнс П. (Лондон, Велика Британія)

Гаврисюк В. К. (Київ)

Геппе Н. А. (Москва, Росія)

Горovenко Н. Г. (Київ) — заступник головного редактора

Горячкіна Л. О. (Москва, Росія)

Дзюблик О. Я. (Київ)

Заболотний Д. І. — заступник головного редактора

Кужко М. М. (Київ)

Мельник В. М. (Київ)

Охотнікова О. М. (Київ)

Прилуцький О. С. (Донецьк)

Романюк Л. І. (Київ)

Харитонов С. (Лондон, Велика Британія)

Чонка Я. В. (Закарпаття)



Чумак А. А. (Київ)

Гуменюк Г. Л. (Київ) — відповідальний секретар

Дитячківська Є. М. (Дніпропетровськ)

Калюжна Л. Д. (Київ)

Лемко І. С. (Ужгород)

Недельська С. М. (Запоріжжя)

Перцева Т. О. (Дніпропетровськ)

Пухлик Б. М. (Вінниця)

Фешенко Ю. І. (Київ)

Чернушенко К. Ф. (Київ)

Чоп'як В. В. (Львів)

Юхимець В. О. (Київ)

Редакційна рада:

Агафонова І. О. (Дніпропетровськ)

Бездетко Т. В. (Харків)

Коваленко В. М. (Київ)

Кусс Е. Л. (Миколаїв)

Мостовий Ю. М. (Вінниця)

Пухлик С. М. (Одеса)

Солдатченко С. С. (Крим)

Акулова Н. А. (Луганськ)

Беш Л. В. (Львів)

Косенкова А. С. (Одеса)

Лисенко І. В. (Запоріжжя)

Проценко Т. В. (Донецьк)

Садовник О. М. (Полтава)

Федорченко О. О. (Донецьк)



**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФІЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»
АСОЦІАЦІЯ СПЕЦІАЛІСТІВ З ПРОБЛЕМ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА АЛЕРГІЇ УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

АСТМА ТА АЛЕРГІЯ • АСТМА И АЛЛЕРГИЯ • ASTHMA AND ALLERGY

Науково-практичний журнал

Липень–вересень № 3 • 2013

Заснований у лютому 2002 р.

Рекомендовано Президією ВАК України Протокол №1–05/6 від 12.06.2002 р.

Адреса редколегії: 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10

ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», журнал «Астма та алергія»

Тел.: (044) 275 62 42, тел./факс (044) 275 05 68

E-mail: gutenuk@ifp.kiev.ua, diagnost@ifp.kiev.ua

Засновники: ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»;
Асоціація спеціалістів з проблем бронхіальної астми та алергії України.

Видавець: ТОВ «Медичний журнал «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія»

Генеральний директор: Анастасія Чаплиженко

Шеф-редактор: Валентина Пригожа

Prigozhaya@id-zu.com

Медичні редактори: Галина Гуменюк, Антон Вовчек

Літературний редактор/коректор: Леся Трохимець

Дизайн/комп'ютерна верстка: Олександр Воробійов

Директор з маркетингу та реклами: Галина Кравцова

Solomyanaya@id-zu.com

Начальник виробничого відділу: Івалін Крайчев

Начальник відділу маркетингу: Алла Калугіна

Реєстраційне свідоцтво КВ № 5876 від 20.02.2002 р.

Рекомендовано до друку Вченою радою Державної установи «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України». Протокол №8 от 24.09.2013 р.

Підписано до друку 24.09.2013

Друк — ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим».

03035, г. Київ, ул. Сурикова, 3.

Наклад 2500 прим.

Адреса редакції: 04123, м. Київ,
вул. Світлицького, 35А, поверх 2.

Тел.: (044) 391-31-40

Електронна версія журналу розміщується на http://www.nbuv.gov.ua/portal/chem_biol/ata/index.html,

а також на офіційному web-сайті НІФП НАМН: http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/aa_ukr.htm

Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus™

Цілковите або часткове розмноження у будь-який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допускається лише з письмового дозволу редакції.

Матеріали з позначкою © публікуються на правах реклами. Позначка © використовується для публікацій рекламного характеру, які містять інформацію про медичні лабораторії, послуги медичних клінік, медичну апаратуру, інше, у тому числі, лікарські засоби, які не занесені до переліку заборонених для рекламування.

Публікації з позначкою *** містять інформацію про лікарські засоби і призначені для медичних та фармацевтичних працівників.

Правовий режим інформації, викладеної у цьому виданні або наданої для розповсюдження на спеціалізованих заходах з медичної тематики, у першу чергу визначається Законом України від 04.04.1996 р. №123/96ВР «Про лікарські засоби». Відповідальність за зміст рекламних та інформаційних матеріалів несуть особи, які подали матеріали для розміщення у журналі.

Передрук матеріалів дозволяється лише з дозволу редакції.

© Державна установа «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», 2013

© Асоціація спеціалістів з проблем бронхіальної астми та алергії України, 2013

ЗМІСТ

МАТЕРІАЛИ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ «КЛІНІЧНА ІМУНОЛОГІЯ ТА АЛЕРГОЛОГІЯ В ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ» (23 травня 2013 р., м. Київ)

І. П. Кайдашев

Сучасні міжнародні протоколи
з ведення хворих на медикаментозну алергію 5

*С. О. Черенько, О. А. Рева, О. М. Рекалова, Н. І. Кібізова,
С. Г. Ясир, Ю. О. Матвієнко*

Застосування лейкоцитарного
імуномодулятора при мультирезистентних
формах туберкульозу легень 13

В. Д. Бабаджан, Л. В. Кузнецова,

П. Г. Кравчун, Н. Г. Риндіна

Лабораторна діагностика медикаментозної алергії.
Частина 1. Методики визначення
специфічних імуноглобулінів до ліків,
медіаторів і цитокінів..... 21

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

*М. І. Гуменюк, І. П. Мазур, В. І. Ігнат'єва,
Г. Л. Гуменюк, М. І. Линник, Г. С. Харченко-Севрюкова*

Патологічні процеси пародонту
у хворих на хронічне обструктивне
захворювання легень..... 28

*Л. М. Курик, О. І. Адамчук, О. А. Канарський,
І. П. Турчина, О. І. Криlach, М. Б. Сингаєвський*

Кардіопульмональне тестування
у хворих на бронхіальну астму..... 35

*Н. В. Ляховська, О. А. Шликова, Н. О. Боброва,
О. В. Ізмайлова, І. П. Кайдашев*

Вміст медіаторів алергічного запалення
в сироватці крові у хворих на atopічну
бронхіальну астму залежно
від поліморфізму 2258G/A гена TLR-2 43

Л. В. Чечель

Вирус-индуцированные обострения
бронхиальной астмы 47

*В. Д. Сакевич, О. А. Шликова,
Н. О. Боброва, І. П. Кайдашев*

Поширеність поліморфних
алелей 2258G/A гена TLR2 та їх зв'язок
з окремими імунологічними показниками
серед хворих на алергічний риніт..... 51

CONTENT

PROCEEDINGS OF THE CONFERENCE «CLINICAL IMMUNOLOGY AND ALLERGOLOGY IN MEDICAL PRACTICE» (2013, May 23, Kyiv)

I. P. Kaidashev

Modern international protocols
on the management of drug allergy 5

*S. A. Cherenko, E. A. Reva, E. M. Rekalova, N. I. Kibizova,
S. G. Yasir, Yu. A. Matvienko*

Immunotherapy with leucocyte
immunomodulator dialysate of patients
with multidrug resistant tuberculosis 13

V. D. Babadzhan, L. V. Kuznetsova,

P. G. Kravchun, N. G. Rindina

Laboratory diagnosis drug allergy.
Part 1. Methodology for determining
the specific immunoglobulins to drugs,
mediators and cytokines 21

ORIGINAL PUBLICATIONS

*M. I. Gumeniuk, I. P. Mazur, V. I. Ignatieva,
G. L. Gumeniuk, N. I. Linnik, G. S. Kharchenko- Sevryukova*

Pathological process of periodontal
patients with chronic obstructive disease
of the lungs..... 28

*L. M. Kuryk, O. I. Adamchuk, O. A. Kanarskyi,
I. P. Turchyna, O. I. Krylach, M. B. Synhaievskiyi*

Cardiopulmonary testing of patients
with bronchial asthma 35

*N. V. Lyakhovskaya, O. A. Shlykova, N. A. Bobrova,
O. V. Izmailova, I. P. Kaidashev*

The content of mediators of allergic
inflammation in the blood serum
of patients with atopical asthma, depending
on the polymorphism 2258G/A gene TLR-2..... 43

L. V. Chechel

Virus-induced
asthma exacerbations..... 47

*V. D. Sakevich, O. A. Shlykova,
N. A. Bobrova, I. P. Kaydashev*

The relationship of clinical
and immunological parameters with mutant alleles
of toll-like receptor 4 (2258G/A TLR2)
in patients with allergic rhinitis 51

ПОГЛЯД ФАХІВЦЯ

*Т. В. Бездетко, Л. А. Овчаренко,
Л. А. Бойко, Г. В. Еременко*
Клинический опыт применения комбинированного
препарата на основе фенотерола и ипратропия
бромиды в комплексной терапии бронхиальной астмы
в сочетании с гастроэзофагеальной
рефлюксной болезнью..... 56

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Т. А. Перцева, Д. С. Михайличенко
Современные достижения
в диагностике воспаления дыхательных путей
при бронхиальной астме..... 61

МАТЕРІАЛИ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ «ПЕРСПЕКТИВИ ІМУНОМОДУЛЮЮЧОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ БРОНХОЛЕГЕНЕВІЙ ПАТОЛОГІЇ» (15 листопада 2012 р., м. Київ)

С. В. Зайков, П. В. Гришило, А. П. Гришило
Опыт применения бактериальных лизатов
при заболеваниях органов дыхания 66

ЗАРУБІЖНИЙ ДОСВІД

*Sherwin Gillman, Michel Gillard,
Margherita Strolin Benedetti*
Концепция замещения рецепторов
как предиктор клинической эффективности препарата:
сравнительный анализ блокаторов H₁-рецепторов
второго поколения 74

*Anne K. Ellis, Yifei Zhu, Lisa M. Steacy,
Terry Walker, James H. Day*
Прямое сравнение эффективности Азеластина
с пероральными антигистаминными средствами:
лоратадином и цетиризином 86

ІНФОРМАЦІЯ..... 97

EXPERT OPINION

*T. V. Bezditko, L. A. Ovcharenko,
L. A. Boyko, G. V. Eremenko*
Clinical experience with the combined drug based
on fenoterol and ipratropium bromide
in the treatment of bronchial asthma
in combination with gastroesophageal
reflux disease 56

LITERATURE OVERVIEW

T. A. Pertseva, D. S. Mikhaylichenko
Modern achievement advances
in measurement
of airway inflammation in asthma 61

PROCEEDINGS OF THE CONFERENCE «PERSPECTIVES OF THERAPIES IN BRONCHOPULMONARY PATHOLOGY» (2012, November 15, Kyiv)

S. V. Zaykov, P. V. Gryshylo, A. P. Gryshylo
Experience of application bacterial lysates
with respiratory diseases 66

FOREIGN EXPERIENCE

*Sherwin Gillman, Michel Gillard,
Margherita Strolin Benedetti*
The concept of receptor occupancy
to predict clinical efficacy:
a comparison of second generation
H₁-antihistamines..... 74

*Anne K. Ellis, Yifei Zhu, Lisa M. Steacy,
Terry Walker, James H. Day*
A direct comparison of the effectiveness
of azelastine with oral antihistamines:
loratadine and cetirizine 86

INFORMATION 97

УДК [577.21:616.5-002]-053.3/.5

Н. В. Ляховська, О. А. Шликова, Н. О. Боброва, О. В. Ізмайлова, І. П. Кайдашев
Науково-дослідний інститут генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики
Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Вміст медіаторів алергічного запалення в сироватці крові у хворих на atopічну бронхіальну астму залежно від поліморфізму 2258G/A гена TLR-2

Ключові слова: поліморфізм Toll-подібних рецепторів, T-регуляторні клітини, atopічна бронхіальна астма.

Атопічна бронхіальна астма (АБА) є мультифакторним захворюванням, що характеризується дисбалансом регуляторної функції Т-хелперів (Th), в тому числі Т-регуляторних клітин (T-reg). Висловлено припущення, що ці лімфоцити виконують супресивну роль в алергічному запаленні та маніфестації АБА [12]. Ці дослідження дають можливість розглядати Т-reg клітини як одну з мішеней для фармакологічного впливу на розвиток цього складного захворювання. Виявлено, що Т-reg клітини контролюють реакції не тільки адаптивного, але і вродженого імунітету, в тому числі Toll-подібних рецепторів (TLR) [18]. Доведена важлива роль цих патерн-розпізнавальних рецепторів у патогенезі ряду захворювань: atopічної бронхіальної астми (БА) у дітей [5], бронхіоліту [19], уrogenітальних інфекцій [4], запальних хвороб пародонту [6], герпесвірусної інфекції [3], цукрового діабету [9], ревматоїдного артрити [1], атеросклерозу [2], хронічного саркоїдозу [14].

Вплив активації TLR на Т-reg клітини є неоднозначним, наприклад, TLR-4 та TLR-5 підвищують їх супресорний потенціал [12], в той час як активація TLR-8 призводить до пригнічення функції Т-reg клітин. TLR-2 сприяє збільшенню кількості Т-reg [15] клітин, але разом з тим – втраті супресорної активності *in vivo* та *in vitro* [18].

Генетичні зміни – однонуклеотидні поліморфізми (ОНП) – у вказаних патерн-розпізнавальних молекулах широко вивчаються, але єдиної точки зору щодо їх впливу на активність Т-reg клітин при АБА у дорослих немає [16].

Метою нашого дослідження було з'ясувати механізми імунорегуляції у хворих на АБА залежно від поліморфізму 2258G/A гена TLR-2 (rs5743708).

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 45 осіб, хворих на АБА. Діагноз АБА та ступінь її тяжкості встановлено відповідно до затвер-

джених критеріїв (наказ МОЗ України №767 та міжнародні рекомендації GINA, 2011) на базі алергологічного і пульмонологічного відділень Полтавської обласної клінічної лікарні ім. Скліфосовського. Анамнестичні дані зібрано шляхом анкетування з використанням спеціального опитувальника. Усім пацієнтам з АБА було проведено загальноклінічні лабораторні, інструментальні та алергологічне обстеження. Обстеження проводили за умови відсутності у пацієнта загострення основного чи супутніх хронічних захворювань, відсутності гострих інтеркурентних інфекційних захворювань та тяжкої супутньої патології, яка б могла вплинути на результати дослідження. В якості контролю були відібрані зразки ДНК 90 практично здорових осіб без алергологічного анамнезу з бази НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія». Дослідження проводили відповідно до наданої письмової згоди на проведення обстеження та ухвали комісії з етичних питань та біоетики цієї установи. Виділення геномної ДНК здійснювали методом фенол-хлороформної екстракції. Визначення поліморфізму 2258G/A гена TLR-2 проведено методом полімеразної ланцюгової реакції [19]. Фенотип лімфоцитів аналізували шляхом визначення рівнів експресії поверхневих антигенів клітин з використанням моноклональних антитіл CD4, CD25 (виробництво «Сорбент», Росія) та внутрішньоклітинного білка FoxP3 («eBioscience», США) методом проточної цитофлюориметрії на проточному цитофлюорометрі EPIC LX-MCL (Beckman Coulter, США), використовуючи програму System II TM software. Рівень загального IgE, інтерлейкіну-4, -10 (ТОВ «Укрмед-Дон», Україна) в сироватці крові визначали за допомогою непрямого імуоферментного аналізу. Математичну обробку отриманих

даних здійснювали з використанням програми «STATISTICA 6.0» (StatSoft Inc).

Результати та їх обговорення

Серед обстежених у 5 (11,1 %) пацієнтів АБА мала інтермітуючий характер, у 23 (51,2 %) осіб була легка ступінь, у 17 (37,7 %) – середня ступінь тяжкості перебігу захворювання. При дослідженні показників периферичної крові у 45 обстежених виявлено, що рівень лейкоцитів в середньому становив $6 \pm 0,45 \times 10^9/\text{л}$, еозинофілів – $0,06 \pm 0,008 \times 10^9/\text{л}$, кількість лімфоцитів – $1,56 \times 10^9/\text{л} \pm 0,13$, тобто дані не виходили за межі показників практично здорових осіб. При дослідженні Th клітин відмічено, що в середньому рівень CD4^+ становив $0,68 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$, рівень $\text{CD4}^+/\text{CD25}^+$ – $0,17 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$, що не виходить за межі показників практично здорових людей. Рівень експресії молекул $\text{CD4}^+/\text{CD25}^+/\text{Foxp3}$ – $0,07 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$.

При аналізі сироваткових медіаторів з'ясовано, що в середньому у всіх обстежених концентрація IgE становила $164,9 \pm 13,9$ МОд/мл (від 27,9 до 440,4 МОд/мл), IL-4 – $59,5 \pm 8,2$ пг/мл (від 59,3 до 313,8), що вище показників практично здорових осіб. Це підтверджує загальноприйняті факти про IL-4-залежну активацію В-лімфоцитарної ланки імунітету [7]. Отримані нами дані підтверджують визначення АБА як захворювання з хронічним персистуючим перебігом, навіть у період ремісії [10]. Рівень IL-10 у хворих на АБА становив $0,45 \pm 0,02$ пг/мл. У групах хворих з різним ступенем тяжкості достовірних відмінностей не знайдено.

У 90 осіб, що входили до групи контролю, частота «дикого типу» генотипу TLR-2 (GG) становила 97,8 %; частота гетерозиготного генотипу (GA) – 2,2 %, генотип AA не було виявлено. У хворих на АБА відповідні результати були такими: GG – 88,9 %, GA – 11,11 % та AA – не виявлено. При статистичному опрацюванні відмічається достовірно значима різниця ($p = 0,04$) між частотами генотипів (GA) у групі контролю та у хворих

на АБА. Частота мутантного алеля А у групі контролю становила 1,1 %, а серед хворих на АБА – 5,6 %, що достовірно не відрізнялося ($\chi^2 = 3,1$; $p = 0,078$) (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл частот генотипів та алелей 2258G/A гена TLR-2 у групах хворих на АБА та популяційного контролю

Генотип, алель	Популяційний контроль (n = 90)	Хворі на АБА (n = 45)
GG	97,8 (88)	88,9 (40)
GA	2,2 (2)	11,1 (5)*
AA	0	0
G	98,9 (178)	94,4 (85)
A	1,1 (2)	5,6 (5)

Примітка: * – $p \leq 0,05$ порівняно з групою осіб популяційного контролю.

Розподіл мутантних алелей у групах хворих з різним ступенем тяжкості відбувся таким чином: у групі з легким перебігом – у 4 осіб, з інтермітуючим перебігом – у 1 особи, що не є статистично достовірним. В групі з середньою тяжкістю ОНП TLR-2 не виявлено, можливо, це підтверджує дані про відсутність кореляцій між тяжкістю перебігу АБА та вказаним генетичним варіантом [13]. При порівнянні рівнів імунологічних показників у хворих на АБА (див. табл. 1) носіїв «дикого алеля» гена TLR-2 та мутантного алеля статистично достовірна відмінність спостерігається лише в концентрації цитокінів (табл. 2). Так, вищий рівень IL-4 ($63,7 \pm 8,7$) пг/л спостерігався у групі без проявів поліморфізму (критерій Манна–Уїтні U ($n_1 = 40$; $n_2 = 5$) 2,79; $p = 0,005$), а рівень IL-10 був достовірно підвищений у носіїв гетерозиготного варіанту геному TLR-2 (критерій Манна–Уїтні U ($n_1 = 40$; $n_2 = 5$) 33,0; $p = 0,01$). Відмічено, що у осіб з ОНП концентрація IgE була нижчою за показники

Таблиця 2

Імунологічні показники у хворих на АБА залежно від генотипу 2258G/A гена TLR-2

Показник	Носії «дикого алеля» (GG), хворі на АБА (n = 40)	Носії мутантного алеля (GA), хворі на АБА (n = 5)
CD4 ⁺ , Г/л	$0,67 \pm 0,07$	$0,82 \pm 0,07$
CD4 ⁺ /25 ⁺ , Г/л	$0,17 \pm 0,03$	$0,21 \pm 0,03$
CD4 ⁺ /25 ⁺ /Foxp3 ⁺ , Г/л	$0,07 \pm 0,01$	$0,08 \pm 0,01$
Лейкоцити, Г/л	$6,69 \pm 0,49$	$8,44 \pm 0,49$
Еозинофіли, Г/л	$0,05 \pm 0,01$	$0,1 \pm 0,04$
Лімфоцити, Г/л	$1,49 \pm 0,13$	$2,09 \pm 0,6$
IgE, МОд/мл	$173,4 \pm 14,6$	$96,7 \pm 34,8$
IL-10, пг/л	$0,42 \pm 0,02$	$0,7 \pm 0,05^*$
IL-4, пг/л	$63,7 \pm 8,7$	$24,1 \pm 6,28^*$

Примітка: * – $p \leq 0,05$ порівняно з групою осіб – носіїв «дикого алеля».

у практично здорових осіб та становила ($96,7 \pm 34,8$) МОд/мл – це цілком логічно з огляду на високий рівень IL-10 та його вплив на Th2. Зменшення концентрації прозапального цитокіну IL-4 у групі хворих зі змінами в генах TLR-2 може означати переключення імунної відповіді з класичної В-залежної на Т-рег-залежну, що підтверджують наведені нижче кореляційні зв'язки.

При проведенні кореляційного аналізу у групі із ОНП TLR-2 (табл. 3) відмічено стійкий взаємозв'язок Т-клітин з іншими імунокомпетентними клітинами та з цитокінами (IL-4, IL-10), а також з IgE, що підтверджує патогенетичні ланки алергічного запалення АБА. У носіїв мутантного алеля А спостерігається утворення нової кореляційної пари (CD4⁺/25⁺/Foxp3⁺ та лімфоцити) та збільшення коефіцієнту кореляції між CD4⁺ та CD4⁺/25⁺/Foxp3⁺ (див. табл. 3). Враховуючи, що патогенетично та функціонально значимими є сильні та вірогідні зв'язки, дані кореляційні пари можна розглядати як певний фенотип імунокомпетентних клітин [8]. Ці дані дають підстави припустити, що контрольованість перебігу АБА за умови гетерозиготного генетичного апарату TLR-2, а отже і певного зниження активності вродженого імунітету, можлива завдяки прямій взаємодії Т-регулюючих клітин з іншими видами лімфоцитів, що створює баланс між ефекторними та регуляторними механізмами імунної відповіді. Підвищений рівень індукційних IL-10 Т-рег клітин при АБА дозволяє підтвердити дані про їх важливу роль в діагностиці та в перспективі щодо лікування atopічних станів, особливо у пацієнтів з функціональними генетичними вадами.

Висновки

1. У полтавській популяції хворих на atopічну бронхіальну астму частіше, ніж у здорових осіб, відмічається однонуклеотидний поліморфізм 2258G/A гена TLR-2.

2. Характерною ознакою компенсованого перебігу atopічної бронхіальної астми у хворих, які несуть алель G в гомозиготному вигляді, є широкий спектр позитивних кореляційних взаємозв'язків на фоні підвищеного рівня IL-4.

3. Гетерозиготний варіант гена TLR-2 у пацієнтів з компенсацією atopічної бронхіальної астми сприяє дисбалансу у діяльності імунної системи, що характеризується активацією продукції IL-10, значним зменшенням кількості кореляційних взаємозв'язків імунозалежних структур та прямими лінійними зв'язками між натуральними Т-регуляторними клітинами з Т-хелперами і лімфоцитами.

Література

1. *Поліморфізм гена Toll-like рецептора 4 Asp299Gly у больных ревматоидным артритом* [Текст] / К. В. Белоглазова [та ін.] // Проблеми екол. та мед. – 2009. – Т. 13, № 5–6. – С. 15–17.
2. *Бондаренко, В. М.* Микробный фактор и Toll-подобные рецепторы в патогенезе атеросклероза [Текст] / В. М. Бондаренко, В. Г. Лиходед // Журн. микробиол. – 2009. – № 6. – С. 107–112.
3. *Исследование экспрессии генов TLR-9, NF-kB, ФНОα в клетках слизистой цервикального канала беременных с герпесвирусной инфекцией* [Текст] / О. А. Ганковская [та ін.] // Журн. микробиол. – 2009. – № 2. – С. 61–64.
4. *Роль поліморфізму Toll-подібного рецептора 4 Asp299Gly у розвитку бактеріальних інфекцій, що передаються статевим шляхом* [Текст] / О. В. Измайлова [та ін.] // Проблеми екол. та мед. – 2009. – Т. 13, № 5–6. – С. 3–6.
5. *Генетичний поліморфізм Toll-подібного рецептора 4 у дітей з atopічною бронхіальною астмою* [Текст] / Т. О. Крючко [та ін.] // Клін. імунол. алергол. інфектол. – 2011. – № 5. – С. 52–54.
6. *Поліморфізм Asp299Gly гена Toll-подібного рецептора 4 у генезі змін ясен у вагітних* [Текст] / Л. Й. Островська [та ін.] // Укр. стоматол. альманах. – 2009. – № 6 – С. 17–19.
7. *Рябова, Л. В.* Различия каскада цитокинов у больных бронхиальной астмой в зависимости от стадии течения заболевания [Текст] / Л. В. Рябова, А. В. Зурочка // Мед. иммунология – 2007. – Т. 9, № 4–5. – С. 493–498.

Таблиця 3

Рівень кореляційного зв'язку імунологічних показників у хворих на АБА залежно від генотипу 2258G/A гена TLR-2

Кореляційні пари	Носії «дикого алеля» (GG), хворі на АБА (n = 40)	Носії мутантного алеля (GA), хворі на АБА (n = 5)
CD4 та CD4/25	0,53	–
CD4 та CD4/25/Foxp3	0,32	0,97
CD4 та лейкоцити	0,79	–
CD4 та еозинофіли	0,41	–
CD4 та лімфоцити	0,9	–
CD4/25 та лімфоцити	0,57	–
CD4/25/Foxp3 та лімфоцити	–	0,97
CD4/25/Foxp3 та IL-10	0,57	–
Лейкоцити та еозинофіли	0,51	–
Лейкоцити та лімфоцити	0,77	–
Еозинофіли та лімфоцити	0,49	–
IgE та IL-4	0,57	–

Примітка: всі вказані кореляційні пари є статистично вірогідними (p ≤ 0,05).

8. Саидов, М. З. Информативность корреляционных взаимосвязей между показателями врожденного и адаптивного иммунитета у часто болеющих детей с аденотонзиллярной гипертрофией [Текст] / М. З. Саидов, Х. Ш. Давудов, С. В. Климова // Иммунология. – 2010. – № 6. – С. 325–331.

9. Сульская, Ю. В. Генетический полиморфизм Toll-like рецепторов 4 типа у больных сахарным диабетом 2 типа [Текст] / Ю. В. Сульская // Таврический медико-биол. вестник. – 2009. – Т. 12, № 3 (47). – С. 72–74.

10. Фещенко, Ю. И. Бронхиальная астма – современные возможности диагностики и пути достижения контроля [Текст] / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина // Здоров'я України. – 2010. – №2. – С. 18–20.

11. Bousquet J., Khaltaev N. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases. A comprehensive approach. Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases. Wld Health Organization [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.ginasthma.org>.

12. Crellin, N. K. Human CD4+ T cells express TLR-5 and its ligand flagellin enhances the suppressive capacity and expression of FOXP3 in CD4+CD25+ T regulatory cells [Text] / N. K. Crellin [et al.] // J. Immunol. – 2005. – Vol. 175. – P. 8051–8059.

13. Eder, W. Toll-like receptor 2 as a major gene for asthma in children of European farmers [Text] / W. Eder [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 113. – P. 482–488.

14. Pabst, S. Toll-like receptor (TLR) 4 polymorphisms are associated with a chronic course of sarcoidosis [Text] / S. Pabst [et al.] // J. Clin. Exp. Immunol. – 2004. – Vol. 143, № 3. – P. 420–426.

15. Peng, G. Toll-like receptor 8-mediated reversal of CD4+ regulatory T cell function [Text] / G. Peng [et al.] // J. Science. – 2005. – Vol. 309. – P. 1380–1384.

16. Suttmuller, R., Garritsen A., Adema G.J. Regulatory T cells and toll-like receptors: regulating the regulators. [Электронный ресурс]. – Режим доступа : http://ard.bmj.com/content/66/suppl_3/iii91.full.html.

17. Ryanna, K. Regulatory T cells in bronchial asthma [Text] / K. Ryanna [et al.] // J. Allergy. – 2009. – Vol. 64. – P. 335–347.

18. Suttmuller, R. P. Toll-like receptor 2 controls expansion and function of regulatory T cells [Text] / R. P. Suttmuller [et al.] // J. Clin. Invest. – 2006. – Vol. 116. – P. 485–494.

19. Tal, G. Association between common Toll-like receptor 4 mutations and severe respiratory syncytial virus disease [Text] / G. Tal [et al.] // J. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 189, № 1. – P. 2057–2063.

20. Xystrakis, E. Regulatory T cell therapy as individualized medicine for asthma and allergy [Text] / E. Xystrakis [et al.] // J. Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 7. – P. 535–541.

СОДЕРЖАНИЕ МЕДИАТОРОВ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА 2258G/A ГЕНА TLR-2

Н. В. Ляховская, О. А. Шлыкова, Н. А. Боброва,
О. В. Измайлова, И. П. Кайдашев

Резюме

Атопическая бронхиальная астма является мультифакторным заболеванием, которое характеризуется дисбалансом регуляции Т-хелперов (Th). Генетические изменения – однонуклеотидные полиморфизмы – Toll-подобного рецептора 2 широко изучаются, но единой точки зрения относительно их влияния на активность Т-рег клеток при атопической бронхиальной астме у взрослых нет.

Цель исследования: выяснить механизмы иммунного ответа у больных атопической бронхиальной астмой в зависимости от полиморфизма 2258G/A гена TLR-2.

Материалы и методы: обследовано 45 больных атопической бронхиальной астмой, кроме общеклинических исследований проведен анализ фенотипов лимфоцитов путем определения уровней экспрессии поверхностных антигенов клеток с использованием моноклональных антител CD4, CD25 и выявление полиморфизма 2258G/A гена TLR-2 методом полимеразной цепной реакции.

Результаты: авторы выяснили, что в полтавской популяции больных атопической бронхиальной астмой частота генотипов TLR2 составила GG – 88,9 %, GA – 11,11 % и AA – не обнаружен, что чаще,

чем в контроле ($p \leq 0,04$); статистически достоверной разницы по частоте аллелей в указанных группах нет. Характерным признаком компенсированного течения атопической бронхиальной астмы у больных, носителей аллели G в гомозиготном виде, является широкий спектр положительных корреляционных взаимосвязей на фоне повышенного уровня IL-4 ($63,7 \pm 8,7$) пг/л. Гетерозиготный вариант гена TLR-2 у пациентов с компенсацией атопической бронхиальной астмы способствует дисбалансу в деятельности иммунной системы, который характеризуется активацией продукции IL-10, значительным уменьшением количества корреляционных взаимосвязей иммунозависимых структур и прямыми линейными связями между натуральными Т-регуляторными клетками с Т-хелперами и с лимфоцитами.

Выводы: полиморфизм 2258G/A гена TLR-2 играет важную роль в течении атопической бронхиальной астмы.

Ключевые слова: полиморфизм Toll-подобных рецепторов, Т-регуляторные клетки, атопическая бронхиальная астма.

Научно-практический журнал «Астма и аллергия», 2013, №3.

Н. В. Ляховская

Научно-исследовательский институт генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики Высшего государственного учебного заведения Украины «УМСА», аспирант 36024, Украина, г. Полтава, ул. Шевченко, 23 тел./факс: 38053 227 0539 e-mail: congres2007@yandex.ru

THE CONTENT OF MEDIATORS OF ALLERGIC INFLAMMATION IN THE BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH ATOPIC ASTHMA, DEPENDING ON THE POLYMORPHISM 2258G/A GENE TLR-2

N. V. Lyakhovskaya, O. A. Shlykova, N. A. Bobrova,
O. V. Izmailova, I. P. Kaidashev

Summary

Atopic asthma is a multifactorial disease that characterized by an imbalance of the regulation of T-helper (Th) and the cytokines IL-4, IL-5 and IL-13, which are crucial for the induction of allergic asthma symptoms. Genetic variations – single nucleotide polymorphisms – of Toll like receptor 2 have been widely studied, but the common point of view with regard to their effect on the activity of T-reg cells in atopic asthma in adults do not.

Aim: to clarify the mechanisms of the immune response in patients with atopic asthma, depending on the polymorphism 2258G / A gene TLR-2.

Materials and methods: the study involved 45 patients with atopic asthma, other than general clinical research they analyzed the phenotype of lymphocytes by determining the levels of expression of cell surface antigens using monoclonal antibodies CD4, CD25 and identification of polymorphism 2258G / A TLR-2 gene using PLR.

Results: the frequency of genotypes of TLR-2 was GG – 88,9 %, GA – 11,11 % and the AA – is not found in cohort of patients with atopic asthma that more often than in the control group ($p \leq 0,04$). A characteristic feature of the compensated flow atopic asthma patients, carriers G allele in homozygous form is a wide range of positive correlation relationship against high levels of IL-4 ($63,7 \pm 8,7$) pg/l. The heterozygous variant of TLR-2 gene in patients with atopic asthma compensation contributes to an imbalance in the immune system, which is characterized by the activation of IL-10, a significant decrease in the number of mutual correlations of immune structures and direct linear relationship between the natural regulatory T-cells, T-helper cells and lymphocytes.

Conclusion: polymorphism 2258G / A TLR-2 gene plays an important role in the course of asthma.

Key words: polymorphism of Toll-like receptors, T-regulatory cells, atopic asthma.

Theoretical and practical J. «Asthma and Allergy», 2013, 3

N. V. Lyakhovskaya

Postgraduate of Research Institute of the genetic and immunological basis for the development of pathology and pharmacogenetics of the State Supreme scholar institutions of Ukraine «UMCA» 36024, Ukraine, Poltava, Shevchenko str., 23 tel./fax: 38053 227 0539 e-mail: congres2007@yandex.ru