

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](mailto:gutenuk@ifp.kiev.ua), [diagnost@ifp.kiev.ua](mailto: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](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](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. Synhaievskiy*

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

*T. V. Bezditko, L. A. Ovcharenko,  
L. A. Boyko, G. V. Eremenko*

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

*T. A. Pertseva, D. S. Mikhaylichenko*

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)

*S. V. Zaykov, P. V. Gryshylo, A. P. Gryshylo*

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 H<sub>1</sub>-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  
H<sub>1</sub>-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

**В. Д. Сакевич, О. А. Шликова, Н. О. Боброва, 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

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

**Ключові слова:** поліморфізм, Toll-подібні рецептори, алергічний риніт.

На сьогодні існує тенденція до зростання рівня поширеності алергічних захворювань (АЗ) у різних країнах світу, одним із найбільш поширених серед яких є алергічний риніт (АР) [10]. Проблема АР не втрачає своєї актуальності, як і раніше є серйозною проблемою внаслідок широкої поширеності, щорічного повсюдного зростання захворюваності, частих ускладнень, а також різкого зниження працездатності та якості життя пацієнтів.

За результатами епідеміологічних досліджень на АР хворіє близько 20 % населення різних вікових груп. Поширеність патології в більшості країн Європи коливається від 10 до 32 %, в Австралії – 40 %, в Росії – до 25 % населення мають симптоми АР [10]. Захворюваність в Україні на АР становить 113,0 на 100 тисяч дорослого населення [6].

За сучасними уявленнями АР мультифакторна патологія, що виникає в разі взаємодії різноманітних чинників навколишнього середовища та спадкової схильності. Усі алергени – інфекційні (бактеріальні, грибові, вірусні) та неінфекційні (рослинні, побутові, харчові, епідермальні) є активаторами клітин системи вродженого імунітету. Вроджена імунна відповідь (ВІВ) реалізується через родину Toll-подібних рецепторів (Toll-like receptors; TLR) [1]. TLR-опосередкована ВІВ спрямована на виявлення патогену та визначення його типу, а також негайну активацію та стимуляцію адаптивного імунітету. Дефект вродженої імунної відповіді, а також порушення функціональної єдності вродженого та адаптивного імунітету відіграють важливу роль в розвитку АР. Згідно із сучасними уявленнями Toll-подібний рецептор 2 (TLR2) є важливим структурно-молекулярним елементом системи патерн-розпізнавальних рецепторів, оскільки відповідає за ідентифікацію лігандів широкого спектра мікроорганізмів.

Останнім часом з'являються відомості щодо виявлення функціонального поліморфізму генів TLR, зумовленого заміною одиничних нуклеотидів (від англ. Single nucleotide polymorphism – SNP). В результаті таких заміни знижується здатність до розпізнавання відповідних лігандів та ефективність проведення сигнальних імпульсів, що призводить до порушення активації клітин імунної системи. Функціональний поліморфізм TLR2 порушує регуляцію вродженої імунної відповіді. Виникає патологічна активація Th2-типу імунної відповіді на нешкідливі антигени довкілля, що відіграє вирішальну роль у формуванні хронічного запального процесу та повертає увагу як потенційний чинник ризику розвитку atopічної патології, зокрема АР.

Виявлена позитивна кореляція SNP в TLR2 з atopічними захворюваннями та астмою [9, 11].

Патогенетична роль поліморфізму TLR2 та його практичне значення доведено при поліпозному риносинуситі [7], atopічній екземі [12], урогенітальній патології [2] та у пацієнтів з АЗ [4, 5].

Кількість патологій з порушеннями в системі TLR зростає [3]. Для кращого вивчення та розуміння генетичної схильності до виникнення обґрунтованим є вивчення поширеності функціонального поліморфізму гена TLR2 серед хворих на АР.

**Метою** дослідження стало вивчення поліморфізму 2258G/A гена TLR2 (rs5743708) серед хворих на АР, аналіз імунологічних показників та клінічних проявів у хворих з поліморфними варіантами досліджуваних генів.

## Матеріали та методи дослідження

Проведено обстеження 45 хворих на АР віком від 19 до 65 років ( $35,6 \pm 1,57$ ), чоловіки становили 51 % (23 хворих), жінки – 49 % (22 хворих). На момент обстеження хворі перебували в стадії клінічної ремісії

Розподіл частоти генотипів поліморфізму 2258G/A гена TLR2 (rs5743708) серед здорових осіб та хворих на АР, % (n)

Таблиця 1

Ген, поліморфізм	Частота генотипу	Група контролю (n = 95)	Хворі (n = 45)	p*	Частота алелі	Група контролю (n = 95)	Хворі на АР (n = 45)	$\chi^2$ Пірсона, df = 1	ВШ (95 % ДІ)	p*
TLR2 2258G/A	GG	97,8 (93)	93,3 (42)	0,33	G	98,9 (188)	96,6 (87)	0,74	4,59 (1,007–20,94)	0,34
	GA	2,2 (2)	6,6 (3)		A	1,1 (2)	3,4 (3)			
	AA	–	–		–	–	–			

Примітка: p\* – рівень значимості, отриманий точним тестом Фішера.

та припиняли прийом протиалергічних препаратів за 72 години, хворі не мали тяжкої супутньої патології.

Діагноз АР встановлювали на основі критеріїв діагностики АRIA (2008) за алгоритмом діагностики, прийнятим в Україні та затвердженим МОЗ України. Якість життя хворих визначали за допомогою загальноозначених опитувальників (Adult Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire).

Сенситілізацію до алергенів діагностували на підставі комплексу алергологічних методів обстеження: збір алергологічного анамнезу, позитивних шкірних скарифікаційних тестів на алергени з використанням стандартних наборів (ТОВ «Імунолог», Вінниця, Україна).

Отримання периферичної крові пацієнтів здійснювали шляхом забору крові з кубітальної вени натщесерце в об'ємі 4 мл у вакуумну пробірку з ЕДТА (8,4 мг К3ЕДТА). Виділення геномної ДНК здійснювали методом фенолхлороформної екстракції. Визначення поліморфізму 2258G/A гена TLR2 проведено методом полімеразної ланцюгової реакції [2].

За стандартною методикою проведено визначення числа лейкоцитів у крові та підрахунок формених елементів крові в мазках. Фенотип лімфоцитів аналізували у венозній крові, використовуючи моноклональні антитіла до CD4, CD25 (виробництво «Сорбент», Росія) та внутрішньоклітинного білка Foxp3 («Bioscience», США) методом проточної цитофлюориметрії за допомогою проточного цитофлюориметра EPIC LX-MCL (Beckman Coulter, США), використовуючи програму System II TM software.

Рівні загального IgE, інтерлейкіну-4 (ІЛ-4) та інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) визначали за допомогою тест-систем ІФА (ТОВ «Укрмед-Дон», Україна) з використанням імуноферментного аналізатора «Stat-Fax 2100» (США).

Групу контролю становили 95 практично здорових осіб з бази генетичних зразків НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗУ «УМСА». Дослідження проводили відповідно до наданої письмової згоди на проведення обстеження та висновку комісії з етичних питань та біоетики Української медичної стоматологічної академії.

Математичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою програми «STATISTICA 6.0» (StatSoft Inc). Порівняння частот генотипів між досліджуваними групами проводили шляхом аналізу таблиць спряженості з використанням точного тесту Фішера. Для порівняння

частот алелей використовували критерій  $\chi^2$ . Для оцінки достовірності відмінностей між групами використовували точний двосторонній критерій Фішера (для малих груп). Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

### Результати та їх обговорення

При вивченні сімейного алергологічного анамнезу у хворих на АР виявлено різноманітні прояви алергії в сім'ї у 76 %. Наявність алергічних захворювань у родичів I–II ступеня спорідненості з боку матері виявлена в 35 %, з боку батька – у 30 %, з боку обох батьків – у 11 % усіх обстежених хворих на АР. Не виявлено даних про обтяжений алергологічний анамнез у 24 % хворих на АР. Отримані результати узгоджуються з даними, що свідчать про переважний зв'язок з atopічними захворюваннями з боку матері.

Як вище зазначалося, в результаті спостереження за перебігом захворювання в динаміці у хворих на АР було встановлено ступінь тяжкості АР: легкий перебіг – у 11 (25 %), середньо-тяжкий – у 32 (71 %), тяжкий – у 2 (4 %). Наявність спадкової алергічної схильності у родичів I–II ступеня спорідненості з боку матері виявлена в 35 %, з боку батька – у 30 %, з боку обох батьків – у 11 % усіх обстежених хворих на АР. У 44 % перебіг АР був пов'язаний з різними нозологічними формами алергічної патології. У 20 % обстежених хворих на АР було встановлено супутній діагноз БА, у 15 % присутня симптоматика атипічного дерматиту (АД), повна триада atopії виявлена у 11 % обстежених нами хворих на АР. При алергологічному обстеженні хворих на АР у 89 % пацієнтів було виявлено позитивні шкірні проби на пилокві, грибові, побутові, епідермальні та харчові алергени. Причому у 7 % випадків мала місце сенситілізація до однієї групи алергену, у 29 % – до двох груп, у 36 % – до трьох груп, у 13 % – до чотирьох груп, у 4 % – до всіх п'яти груп алергенів. У 11 % хворих шкірні проби були негативними до всіх використаних алергенів.

Результати аналізу розподілу частоти генотипів та поліморфних алелей за досліджуванним геном у групах спостереження наведено в таблиці 1.

У осіб, що входили до групи контролю, частота «дикого типу» генотипу TLR2 GG становила 97,8 %; частота гетерозиготного генотипу GA – 2,2 %, мутантний генотип AA не було виявлено. У групі хворих на АР відповідні результати були такими: GG – 93,3 %, GA – 6,6 %

Таблиця 2

Порівняння групи обстежених хворих на АР (n = 6) залежно від генотипів за поліморфізму 2258G/A гена TLR2

Клінічні особливості АР		Хворі на АР з мутантною алеллю TLR2 Asp 299 Gly (n = 3)	Хворі на АР гомозиготні носії «дикої» алелі (n = 42)	p*
Цілорічний АР	так	2	10	0,1690
	ні	1	32	
Сезонний АР	так	1	32	0,1690
	ні	2	10	
Супутня БА	так	2	7	0,0973
	ні	1	35	
Супутній АД	так	1	4	0,3037
	ні	2	38	
Супутні БА + АД	так	1	1	0,3037
	ні	2	38	

Примітка: \* – рівень значимості, отриманий при використанні точного тесту Фішера (двосторонній критерій).

та АА також не було виявлено. Не виявлено достовірного зв'язку між частотою зустрічаємості поліморфної алелі А в групі контролю та хворих на АР ( $\chi^2 = 0,74$ ;  $p = 0,34$ ).

Генетичні маркери можуть визначати схильність до захворювання або бути асоційованими з відповідними патогенетично значущими показниками. Тому в межах пропонованого дослідження було вивчено вплив поліморфізму 2258G/A гена TLR2 на перебіг та особливості клінічних проявів АР (табл. 2).

Аналізуючи симптоми захворювання, відмінності за частотою виявлення цілорічної та сезонної форми перебігу ( $p = 0,1690$ ) між групами хворих на АР залежно від генотипів поліморфізму 2258G/A гена TLR2 не мали статистичної значущості. Також не встановлено статистично достовірної асоціації поліморфізму 2258G/A гена TLR2 з розвитком у хворих іншої atopічної патології ( $p = 0,3037$ ).

Відомо, що основною рисою алергічних захворювань є порушення рівноваги Т1/Т2-хелперів із патологічною активацією Т2-імунної відповіді. Th-2 спрямованість імунної відповіді при atopії забезпечується багатьма факторами. У відповідь на вплив алергенів у хворих на АР відбувається вивільнення Т2-цитокінів, що активують еозинофіли та опасисті клітини, впливають на спрямованість продукції В-клітинами загального IgE. Є відомості, що стимуляція Th-2 відбувається опосередковано

через TLR2 [8]. З метою виявлення відмінностей між хворими на АР залежно від генотипів поліморфізму 2258G/A гена TLR2 за імунологічними показниками було проведено порівняння відповідних груп з використанням критерію Манна–Уїтні (табл. 3).

Як видно з таблиці 3, виявлено достовірну різницю між групами хворих на АР з наявністю мутантної алелі 2258G/A гена TLR2 та гомозиготними носіями «дикої» алелі за показником CD4<sup>+</sup> ( $U_{(n=42; n=3)} = 12,00$ ;  $p = 0,020$ ). Слід зазначити, що рівень експресії молекул CD4<sup>+</sup> у хворих на АР з мутантною алеллю 2258G/A гена TLR2 в середньому мав тенденцію до збільшення, а у хворих на АР носіїв «дикої» алелі не виходив за межі показників практично здорових осіб.

Також група хворих на АР з мутантною алеллю 2258G/A гена TLR2 достовірно відрізнялася за вищим значенням лімфоцитів ( $U_{(n=42; n=3)} = 11,50$ ;  $p = 0,019$ ) від групи хворих на АР гомозиготних носіїв «дикої» алелі.

### Висновки

1. У групі хворих на АР частота «дикого типу» генотипу TLR2 GG становила 93,3 %, частота гетерозиготного генотипу GA – 6,6 %, мутантний генотип АА не було виявлено.

Таблиця 3

Відмінності за імунологічними показниками хворих на АР (n = 45) залежно від генотипів поліморфізму 2258G/A гена TLR2

Показник	Хворі на АР з мутантною алеллю 2258G/A гена TLR2 (n = 3)	Хворі на АР гомозиготні носії «дикої» алелі (n = 42)
CD4 <sup>+</sup> , %	50,8 ± 3,78	39,81 ± 1,19
U, p	$U_{(n=42; n=3)} = 12,00$ ; $p = 0,020$	
Лімфоцити, %	37,67 ± 0,88	28,0 ± 1,14
U, p	$U_{(n=42; n=3)} = 11,50$ ; $p = 0,019$	

Примітка: U, p – відмінності між групами за критерієм Манна–Уїтні.

2. Виявлено достовірну різницю між групами хворих на АР з наявністю мутантної алелі 2258G/A гена TLR2 та гомозиготними носіями «дикої» алелі за показником CD4<sup>+</sup> ( $U_{(n=42; n=3)} = 12,00$ ;  $p = 0,020$ ).

3. Група хворих на АР з мутантною алеллю 2258G/A гена TLR2 відрізнялася за достовірно вищим значенням лімфоцитів ( $U_{(n=42; n=3)} = 11,50$ ;  $p = 0,019$ ) від групи хворих на АР гомозиготних носіїв «дикої» алелі.

Отже, поліморфізм 2258G/A гена TLR2 має важливе значення в визначенні перебігу захворювання, що підтверджує патогенетичний взаємозв'язок між вродженим та адаптивним імунітетом при АР.

## Література

- Бехало, В. А. Регуляція вродженого імунного ответа в очаге хронического воспаления [Текст] / В. А. Бехало, Е. В. Сысолятина, Е. В. Нагурская // Иммунология. — 2009. — № 3. — С. 184–189.
- Измайлова, О. В. Зв'язок поліморфізмів генів TLR2 та TLR4 зі схильністю до окремих урогенітальних інфекцій [Текст] / О. В. Измайлова, О. А. Шликова, Н. О. Боброва [та ін.] // Цитология и генетика. — 2011. — № 4. — С. 29–35.
- Ковальчук, Л. В. Рецепторы вродженого імунитета: Подходы к количественной и функциональной оценке Toll-подобных рецепторов человека [Текст] / Л. В. Ковальчук, М. В. Хорева [и др.] // Иммунология. — 2008. — № 4. — С. 223–227.
- Куценко, Н. Л. Полиморфизм Toll-подобного рецептора 2Arg753Gln связан с повышенным уровнем синтеза специфических иммуноглобулинов Е у больных аллергическими заболеваниями [Текст] / Н. Л. Куценко, О. В. Измайлова, Л. Э. Веснина // Аллергология и иммунология. — 2011. — Т. 12, № 3. — С. 233–236.
- Куценко, Н. Л. Связь полиморфизмов генотипов Toll-подобных рецепторов 2 и 4 с аллергическими заболеваниями с повышенными уровнями специфических иммуноглобулинов Е [Текст] / Н. Л. Куценко, О. В. Измайлова, Л. Э. Веснина // Цитология и генетика. — 2012. — № 6. — С. 59–66.
- Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2006–2007 рр. (2007) [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/staff/pulmukr2007.xls>.
- Саидов, М. З. Оценка корреляционных взаимосвязей между CD-позитивными клетками и экспрессией TLR-рецепторов при полипозном риносинусите [Текст] / М. З. Саидов, Б. Х. Давудова [и др.] // Иммунология. — 2010. — № 1. — С. 28–34.
- Титова, Н. Д. Значение вродженої системи імунитета в виникненні алергических заболеваний [Текст] / Н. Д. Титова // Иммунол., алергол., инфектол. — 2009. — № 3. — С. 32–39.
- Ahmad-Nejad, P. The toll-like receptor 2 R753Q polymorphism defines a subgroup of patients with atopic dermatitis having severe phenotype [Text] / P. Ahmad-Nejad, S. Mrabet-Dahbi, K. Breuer [et al.] // Allergy Clin. Immunol. — 2004. — Vol. 113, № 3. — P. 565–567.
- Asher, M. I. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys [Text] / I. M. Asher, S. Montefort, B. Björkstén [et al.] // Lancet. — 2006. — Vol. 368. — P. 733–743.
- Niebuhr, M. Dysregulation of toll-like receptor-2 (TLR-2)-induced effects in monocytes from patients with atopic dermatitis: impact of the TLR-2 R753Q polymorphism [Text] / M. Niebuhr, J. Langnickel, C. Draing [et al.] // Allergy. — 2008. — Vol. 63, № 6. — P. 728–734.
- Weidinger, S. Lack of association between Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 4 polymorphisms and atopic eczema [Text] / S. Weidinger, N. Novak, N. Klopp [et al.] // Allergy and Clin. Immunol. — 2006. — Vol. 118, № 1. — P. 277–279.

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПОЛИМОРФНЫХ АЛЛЕЛЕЙ 2258G/A ГЕНА TLR2 И ИХ СВЯЗЬ С ОТДЕЛЬНЫМИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ СРЕДИ БОЛЬНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

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

### Резюме

**Актуальность.** Сегодня существует тенденция к росту уровня распространенности аллергических заболеваний в разных странах мира, одним из самых распространенных среди которых является аллергический ринит (АР). По современным представлениям АР — мультифакторная патология, возникающая в результате взаимодействия различных факторов окружающей среды и наследственной предрасположенности. Количество патологий с нарушениями в системе TLR растет. Для лучшего изучения и понимания генетической предрасположенности к возникновению заболевания обоснованным является изучение распространенности функционального полиморфизма гена TLR2 среди больных АР.

**Целью исследования** стало изучение полиморфизма 2258G/A гена TLR2 (rs5743708) среди больных АР, анализ иммунологических показателей и клинических проявлений у больных с полиморфными вариантами исследуемых генотипов. В исследовании проанализированы клинические проявления, состояние клеточного и гуморального иммунитета и распространенность полиморфных аллелей 2258 G/A гена TLR2 среди больных АР ( $n = 45$ ) для изучения механизмов патогенеза и понимания генетической предрасположенности к возникновению этого заболевания. Обследованы 45 больных АР в возрасте от 19 до 65 лет. Диагноз АР устанавливали на основе критериев диагностики ARIA (2008) по алгоритму диагностики, принятым в Украине и утвержденным МЗ Украины.

Сенсибилизацию к аллергенам диагностировали на основании комплекса алергологических методов обследования: сбор алергологического анамнеза, положительных кожных скарификационных тестов на аллергены с использованием стандартных наборов (ООО «Иммунолог», Винница, Украина). Выделение геномной ДНК осуществляли методом фенол-хлороформной экстракции. Определение полиморфизма 2258 G/A гена TLR2 проведено методом полимеразной цепной реакции. По стандартной методике проведено определение числа лейкоцитов в крови и подсчет форменных элементов крови в мазках. Фенотип лимфоцитов анализировали в венозной крови, используя моноклональные антитела к CD4, CD25 (производство «Сорбент», Россия) и внутриклеточного бейка Foxp3 («Bioscience», США) методом проточной цитофлюориметрии с помощью проточного цитофлюориметра EPIC LX-MCL (Beckman Coulter, США), используя программу System II TM software. Уровни общего IgE, интерлейкина-4 (ИЛ-4) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) определяли с помощью тест-систем ИФА (ООО «Укрмед-Дон», Украина) с использованием иммуноферментного анализатора «Stat-Fax 2100» (США). Группу контроля составили 95 практически здоровых лиц из базы генетических образцов НИИ генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики ВДНЗУ «УМСА». Математическую обработку полученных данных осуществляли с использованием программы «STATISTICA 6.0» (StatSoft Inc).

**Результаты исследований.** При исследовании полиморфизма гена Asp299Gly TLR4 больных АР частота «дикого типа» генотипа TLR2 GG составила 93,3%, частота гетерозиготного генотипа GA — 6,6%, мутантный генотип AA не был выявлен. В результате проведенных исследований выявлена достоверная разница между группами больных АР с наличием мутантной аллели 2258G/A гена TLR2 и гомозиготными носителями «дикой» аллели по показателю CD4<sup>+</sup> ( $U_{(n=42; n=3)} = 12,00$ ;  $p = 0,020$ ). Группа больных АР с мутантной алеллю 2258G/A гена TLR2 отличалась достоверно более высоким значением лимфоцитов ( $U_{(n=42; n=3)} = 11,50$ ;  $p = 0,019$ ) от группы больных АР гомозиготных носителей «дикой» аллели. Проведенное исследование позволяет предположить, что полиморфизм 2258G/A гена TLR2 влияет на течение заболевания и подтверждает патогенетическую взаимосвязь между вродженим и адаптивним імунітетом при АР.

**Ключевые слова:** полиморфизм, Toll-подобные рецепторы, аллергический ринит.

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

И. П. Кайдашев  
«Украинская медицинская стоматологическая академия»,  
профессор,  
36024, Украина, г. Полтава, ул. Шевченко, 23  
тел./факс: 053 227 0539  
e-mail: [congres2007@yandex.ru](mailto:congres2007@yandex.ru)



THE RELATIONSHIP OF CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL  
PARAMETERS WITH MUTANT ALLELES  
OF TOLL-LIKE RECEPTOR 4 (2258G/A TLR2)  
IN PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS

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

**Summary**

**Urgency:** there is a tendency to increase in the prevalence of allergic diseases in different countries, one of the most common of which is allergic rhinitis (AR). According to modern concepts AR multifactorial pathology that occurs in the case of the interaction of various environmental factors and genetic predisposition. Number of pathologies with impaired TLR are already growing. For better learning and understanding of genetic predisposition to the examiner is to examine the prevalence of functional TLR2 gene polymorphism among patients with RA.

The aim of our study was to study the polymorphism 2258G/A gene TLR2 (rs5743708) among patients with AR, analysis of immunological parameters and clinical manifestations in patients with polymorphic variants studied genes. The study analyzed the clinical manifestations, the state of cellular and humoral immunity and prevalence of polymorphic alleles 2258G/A TLR2 gene among patients with AR ( $n = 45$ ) to study the mechanisms of pathogenesis and understanding the origin of genetic predisposition to the disease. Examination 45 patients with AR aged 19 to 65 years. The diagnosis of AR establish diagnostic criteria based on ARIA (2008) algorithm for diagnosis adopted in Ukraine and approved by the Ministry of Health of Ukraine.

Sensitization to allergens diagnosed on the basis of complex allergy survey methods: collection allergic history, positive skin tests to allergens skaryfikatsiynih using standard kits (LLC «Immunologist», Vinnitsa, Ukraine). Bold genomic DNA was performed by phenol-chloroform extraction. Identification of polymorphism 2258G/A gene TLR2 conducted by polymerase chain reaction.

According to the standard procedure was conducted to determine the number of leukocytes in the blood and counting of blood cells in smears.

Lymphocyte phenotype was analyzed in venous blood using monoclonal antibodies to CD4, SD25 (production of «sorbert», Russia) and intracellular protein Foxp3 («Bioscience», USA) by flow tsytofilyuometriyi by flow tsytofilyuometryra EPIX LX-MCL (Beckman Coulter, USA) using a program called System II TM software. Levels of total IgE, interleukin-4 (IL-4) and interleukin-10 (IL-10) were determined using ELISA kits (LLC «Ukrmed-Don», Ukraine) using ELISA analyzer «Stat-Fax 2100» (U.S.). The control group was 95 healthy individuals from a database of genetic samples Institute of Genetic and immunological basis of disease and pharmacogenetics VDNZU «UMSA». Mathematical treatment of the data was performed using the program «STATISTICA 6.0» (StatSoft Inc).

**Studies.** In the studied polymorphisms Asp299Gly TLR4 gene of patients with AR frequency of «wild-type» TLR2 GG genotype was 93,3 %, the frequency of heterozygous genotype GA – 6,6 %, mutant genotype AA was not detected. As a result of the studies found significant differences between the groups of patients with AR with the presence of mutant alleles 2258G / A TLR2 gene and homozygous carriers of «wild» alleles in terms of  $CD4^+$  ( $U_{(n=42; n=3)} = 12,00; p = 0,020$ ). Group of patients with mutant AR allele 2258G / A gene for TLR2 differ significantly higher value of lymphocytes ( $U_{(n=42; n=3)} = 11,50; p = 0,019$ ) from a group of patients with AR homozygous carriers of «wild» alleles. This study makes it possible to speculate polymorphism 2258G/A gene TLR2 is important in determining the course of the disease, cofirming the pathogenetic link between innate and adaptive immunity in AR.

**Key words:** polymorphism, Toll-like receptors, allergic rhinitis.

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

I. P. Kaidashev

«Ukrainian Medical Dental Academy», professor,

36024, Ukraine, Poltava, Shevchenko st., 23

tel./fax: 053 227 0539

e-mail: congres2007@yandex.ru