

In the formation of inflammation within the airways in asthma a large number of different mediators are involved. Cytokines play a major role in the BA pathogenesis. These include interferon γ , TNF- α and several interleukins : IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, which are of great significance in the development and course of the chronic diseases. TNF- α plays a significant role in the pathogenesis of airway hyper-reactivity. IL-1 β in combination with other cytokines is an important mediator of inflammatory reactions, its release is induced by cytokines, including TNF- α . For anti-inflammatory mechanisms in asthma related local and systemic effects of IL-10, which is aimed to inhibit the production of proinflammatory cytokines. IL-10 reduces the inflammatory activity of mediators.

Inhaled steroids do not produce sufficient effect on systemic inflammation in the bronchi, which is supported by mediators of inflammation. Patients with asthma is recommended to additionally appoint quercetin, which has a suppressive effect on nuclear factor-kappa, which regulates the expression of various proinflammatory cytokines, thus it reduces the production of IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8.

Objective: improve the treatment of patients with asthma with concomitant GERD by correcting cytokine status using quercetin

Materials and Methods. We examined 50 patients with asthma II-III degree. Among them 25 patients had asthma and 25 patients had asthma and concomitant GERD. The age of patients ranged from 20 to 67 years (an average age was $42,6 \pm 4,5$ years).

All patients were conducted general clinical examination, spirometry, 24 hour esophageal pH metry. Determination of TNF- α , IL-1 β and IL-10 was performed by ELISA.

All patients were divided into 2 groups: I (n = 25) – patients with asthma and II (n = 25) – patients with asthma with concomitant GERD. I group took basic treatment of asthma, group II basic treatment of asthma and quercetin at a dose of 1 g 2 times a day.

Results. In patients with asthma with concomitant GERD observed a significant (p < 0.001) increase in proinflammatory cytokines TNF- α at 10.4 times, IL-1 β – in 5.1 times. Since TNF- α induced the production of IL-1 β , then between them there is a direct correlation (r = +0,77, p < .01). The level of anti-inflammatory IL-10 was increased slightly – by 2 times. Correlation analysis showed a strong inverse relationship between TNF- α and IL-10 (r = -0,82, p < 0.001).

After treatment all patients showed reduced clinical symptoms and improvement of lung function. After treatment with quercetin levels of proinflammatory cytokines decreased. The level of TNF- α decreased by 60.4%. The level of IL-1 β decreased by 66.9%. Also we noticed increased IL-10 in 2.4 times.

Conclusions. It is recommended to prescribe quercetin for patients with BA and concomitant GERD. This reduces obstructive syndrome and improves lung function. The use of quercetin in patients with asthma and concomitant GERD reduces systemic inflammatory response by reducing pro-inflammatory cytokines and increasing anti-inflammatory and helps to maintain a balance between them.

УДК: 616.98+616.24-002]-07

Прийменко Н.О.

ПОШИРЕНІСТЬ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ TLR-2, TLR-3, TLR-4 У ХВОРИХ З УСКЛАДНЕНИМ ПЕРЕБІГОМ ГРИПУ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ЙОГО ВПЛИВУ НА ПЕРЕБІГ ГРИП-АСОЦІЙОВАНОЇ ПНЕВМОНІЇ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Метою цього дослідження було вивчити поширеність та оцінити вплив поліморфізму генів Arg753Gln TLR-2, Leu412Phe TLR-3, Asp299Gly TLR-4 на перебіг грип-асоційованої пневмонії. В групу здорових осіб увійшли 148 мешканців Полтавської області та 46 хворих на грип ускладнений пневмонією. Встановлено високу частоту поширеності мутантної алелі 299Gly гену TLR-4 та мутантного гомозиготного генотипу Phe/Phe TLR-3, гетерозиготного Asp/Gly TLR-4 і поєднання мутантних генотипів (Leu/Phe, Phe/Phe) TLR-3 із мутаціями в гені TLR-2 і TLR-4 серед хворих на грип ускладнений пневмонією у порівнянні з групою здорових осіб полтавської популяції. Показано, що підвищений ризик розвитку вірусної пневмонії при грипі мають особи з мутантними генотипами TLR-3 Leu412Phe, Phe412Phe та комбінацією мутацій в генах TLR-2, TLR-3, TLR-4. Отримані результати свідчать, що сприйнятливості до інфекційних агентів є генетично детермінованою, а поліморфізм генів Arg753Gln TLR-2, Leu412Phe TLR-3, Asp299Gly TLR-4 дозволяють розглядати в якості прогностичних маркерів розвитку тяжких та ускладнених форм грипу.

Ключові слова: грип, пневмонія, генотип, поліморфізм, ген.

Найбільша кількість летальних випадків при грипі пов'язана не безпосередньо з цим захворюванням, а з ускладненнями, провідне місце (80-90%) серед яких займають пневмонії [1]. Ві-

домо, що індивідуальна сприйнятливості організму до інфекцій визначається патогенністю мікроорганізму, факторами навколишнього середовища та станом імунної системи. Саме вродже-

на імунна система відіграє вирішальну роль у первинному захисті організму від патогенів, розпізнавання яких покладено на сімейство рецепторів Toll-like (TLR). Збудження TLR під час інфікування респіраторного тракту призводить до активації генів, які приймають участь в регуляції запального процесу, вроджених механізмів захисту від інфекційних агентів, набутого імунітету [2]. Особливий інтерес з точки зору вивчення патогенезу грипу та його ускладнень представляють TLR-2 і TLR-4, які розпізнають вірусні структурні білки і ліганди грампозитивних і грамнегативних бактерій, а також TLR-3, який взаємодіє з дцРНК – продуктом реплікації і транскрипції вірусів, що містять як РНК-, так і ДНК [3, 4, 5, 6].

Дослідження останніх років доводять, що дисфункція TLR, пов'язана з поліморфізмом їх генів, призводить до порушення розпізнавання патогенів та дисбалансу функціонування системи вродженого імунітету, що обумовлює схильність до цілого ряду захворювань [7]. Показано, що варіант поліморфізму Asp299Gly гену TLR-4 тісно пов'язаний з розвитком гематогенного остеомієліту та системного кандидозу, бактеріальних інфекцій, що передаються статевим шляхом, респіраторно-синцитіальної інфекції у дітей молодшого віку та новонароджених, сепсису спричиненого грамнегативними бактеріями, обтяженням atopічної патології [8-13]. Поліморфізм Arg753Gln гену TLR-2 асоціюють з підвищеною сприйнятливістю до туберкульозу, стафілококових інфекцій [14, 15]. Варіант поліморфізму Leu412Phe гену TLR-3 пов'язують з розвитком підгострого склерозуючого паненцефаліту при корі, міокардиту і дилатативної кардіоміопатії при ентеровірусній інфекції [16, 17].

Таким чином дані наукової літератури свідчать, що сприйнятливість до інфекційних агентів є генетично детермінованою, а пошук маркерів, які визначають ризик розвитку тяжких та ускладнених форм грипу серед алелей генів TLR, є актуальним та перспективним завданням.

Мета дослідження–

Дослідити поширеність та оцінити вплив поліморфізму генів Arg753Gln TLR-2, Leu412Phe TLR-3, Asp299Gly TLR-4 на перебіг грип-асоційованої пневмонії.

Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети обстежили 46 хворих на грип, ускладнений пневмонією, які перебували на лікуванні в Полтавській обласній клінічній інфекційній лікарні в епідсезон 2009-2013 рр. Серед них жінок – 25 (54,3%), чоловіків – 21 (45,7%), вік від 24 до 59 років (середній –

39,4±1,84). Більшість пацієнтів (75,0%) – люди молодого і середнього віку, які не мали загальноновизнаних факторів ризику розвитку ускладненого перебігу грипу. У 5 (10,9%) пневмонія завершилася летальним наслідком. Вік померлих від 26 до 52 років (середній – 40,4±5,24). Групу популяційного контролю склали 148 практично здорових мешканців Полтавської області.

Етіологічним фактором у більшості хворих був вірус грипу A/H1N1 – 73,9%, у решти виділялися віруси грипу A/H3N2 – 15,2%, A/H2N2 – 2,2% і B – 4,3%. Мікст-форми були представлені поєднанням антигенних варіантів вірусів грипу A (H1N1 + H3N2), а також вірусів A/H1N1 і B, які виявлялися з однаковою частотою – по 4,3%.

Грип діагностували на підставі характерних клініко-епідеміологічних даних і підтверджували результатами лабораторних досліджень (серологічного та молекулярно-біологічного) [18].

Діагноз пневмонії верифікували на підставі рекомендацій Британського торакального товариства (BTS, 2009) та Наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія».

Поліморфну ділянку Arg753Gln гену TLR-2, Leu412Phe TLR-3, Asp299Gly TLR-4 генотипували методом полімеразної ланцюгової реакції з використанням олігонуклеотидних праймерів. Ампліфікація проведена на ампліфікаторі «Терцик» («ДНК-Технологія», Москва).

Математичну обробку отриманих даних проводили з використанням «Statistica for Windows 7.0» (StatSoft Inc) та електронних таблиць «MS Excel». Порівняння частот алелей та генотипів між досліджуваними групами проведено за допомогою точного тесту Фішера. Для порівняння частот варіантів в незалежних групах вираховували показник відношення шансів з визначенням 95% довірчого інтервалу. Для всіх видів аналізу статистично значимими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення

Проведені дослідження показали, що у переважної більшості (73,9%) хворих на грип, ускладнений пневмонією виявляли мутації в генах TLR-2, TLR-3, TLR-4.

При цьому, менше третини пацієнтів мали нормальний розподіл алелей генів досліджуваних TLR, у інших – діагностовано мутації, частіше – TLR-3 (69,5%). Мутантні генотипи Asp/Gly TLR-4 і Arg/Gln TLR-2 виявляли, як правило в комбінації з поліморфізмом Leu412Phe гену TLR-3 (15,2%) (рис.1).

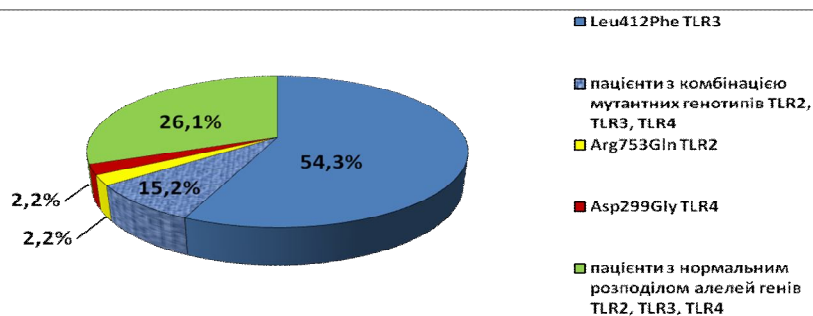


Рис. 1. Частота виявлення поліморфізму генів TLR-2, TLR-3, TLR-4 у хворих на грип ускладнений пневмонією

Аналіз розподілу частот генотипів за досліджуваними генами TLR-2, TLR-3 TLR-4 в групі

хворих та популяційного контролю відображений в таблиці 1.

Таблиця 1
Розподіл частот генотипів TLR-2, TLR-3, TLR-4 у хворих на грип, ускладнений пневмонією та в контрольній групі, n (%)

| Ген, поліморфізм | Генотип | Група контролю | Хворі на грип ускладнений пневмонією | P* | OR | 95% CI |
|--------------------|---------|----------------|--------------------------------------|--------|-----------|-----------|
| | | n=58 | n=46 | | | |
| TLR 3 Leu412Phe | Leu/Leu | 23 (39,65) | 14 (30,43) | 0,0306 | 0,67 | 0,29-1,51 |
| | Leu/Phe | 32 (55,17) | 23 (50,0) | | | |
| | Phe/Phe | 3 (5,17) | 9 (19,56) * | | | |
| TLR 4 Asp299Gly | Asp/Asp | 87 (96,66) | 39 (84,78) | 0,0309 | 0,19 | 0,05-0,78 |
| | Asp/Gly | 3 (3,33) | 7 (15,21) * | | | |
| | Gly/Gly | 0,0 | 0,0 | | | |
| TLR 2 Arg753Gln | Arg/Arg | 87 (96,66) | 43 (93,47) | 0,4062 | 0,49 2,02 | 0,10-2,55 |
| | Arg/Gln | 3 (3,33) | 3 (6,52) | | | |
| | Gln/Gln | 0,0 | 0,0 | | | |

Примітка. P* – різниця вірогідна порівняно з показниками популяційного контролю (p<0,05)

Виходячи з отриманих результатів встановлено, що частоти «дикого типу» генотипу (Leu/Leu) і мутантного гетерозиготного (Leu/Phe) TLR-3 серед обстежених достовірно не різнилися, а от мутантний гомозиготний генотип (Phe/Phe) TLR-3 в 3,7 рази частіше виявлявся у хворих на грип, ускладнений пневмонією. Вивчення поширеності частоти генотипів TLR-4 показало, що серед здорових «дикий» генотип (Asp/Asp) зустрічався з частотою 96,66%, а гетерозиготний (Asp/Gly) – 3,33%. У хворих на грип, ускладнений пневмонією, частота склала відповідно 84,78% та 15,21%, що в 4,5 рази перевищувало рівень розповсюдженості гетерозиготно-

го генотипу в групі популяційного контролю. Розподіл частот генотипів за досліджуваним геном TLR-2 не мав вірогідної різниці між хворими та здоровими. Привертало увагу те, що комбінація мутантних генотипів TLR-2, TLR-3 і TLR-4 виявлялася лише в групі хворих на грип, ускладнений пневмонією – у 15,2% обстежених (OR=20,44; p=0,03).

Аналіз розподілу частот алелей виявив достовірно вищу частоту мутантної алелі 299Gly гену TLR-4 серед хворих на грип, ускладнений пневмонією (7,60%), ніж серед здорових (1,66%) (табл. 2).

Таблиця 2
Розподіл частот алелей генів TLR-2, TLR-3, TLR-4 у хворих на грип, ускладнений пневмонією та здорових (%)

| Ген, поліморфізм | Алеель | Група контролю | Хворі на грип ускладнений пневмонією | P* | OR | 95% CI |
|--------------------|--------|----------------|--------------------------------------|--------|------|-----------|
| | | n=58 | n=46 | | | |
| TLR 3 Leu412Phe | L | 78 (67,24) | 51 (55,43) | 0,0865 | 0,61 | 0,34-1,07 |
| | F | 38 (32,75) | 41 (44,56) | | | |
| TLR 4 Asp299Gly | A | 177 (98,33) | 85 (92,39) | 0,0341 | 0,21 | 0,05-0,82 |
| | G | 3 (1,66) | 7 (7,60) * | | | |
| TLR 2 Arg753Gln | A | 177 (98,33) | 89 (96,73) | 0,4098 | 0,50 | 0,10-2,54 |
| | G | 3 (1,66) | 3 (3,26) | | | |

Примітка. P** – різниця вірогідна порівняно з показниками популяційного контролю (p<0,05).

Проведений аналіз перебігу пневмонії у хворих на грип показав, що наявність досліджуваних поліморфнозмінених генотипів TLR-2, TLR-3 і TLR-4 впливала на перебіг грип-асоційованої пневмонії. За сукупністю клініко-лабораторних та рентгенологічних даних, проведених в динаміці, а також з урахуванням результатів вірусологічного і бактеріологічного дослідження змивів із

носу, ротоглотки, харкотиння, вірусну пневмонію було діагностовано у 39,1% пацієнтів, вірусно-бактеріальну – у 50,0%, бактеріальну – у 10,9%.

Вірусна пневмонія характеризувалася переважно тяжким перебігом (66,7%) та мала місце виключно (100,0%) у пацієнтів із поліморфізмом Leu412Phe гену TLR-3. Так доля хворих з гетерозиготним генотипом (Leu/Phe) TLR-3 склала –

38,9%, мутантним гомозиготним (Phe/Phe) – 44,4%, з комбінацією мутацій в генах TLR-2, TLR-3 TLR-4 – 16,7%.

Вірусно-бактеріальна пневмонія характеризувалася переважно перебігом середньої тяжкості (69,6% обстежених) і діагностувалася як у хворих із поліморфізмом досліджуваних генів TLR (44,1%), так і у пацієнтів із нормальним розподілом алелей (66,7%). Розподіл різних генотипів TLR у хворих з вірусно-бактеріальною пневмонією був представлений наступним чином: гетерозиготний Leu/Phe TLR-3 – 39,1%, комбінація мутантних генотипів TLR-2, TLR-3, TLR-4 – 17,4%, гетерозиготний Asp/Gly TLR-4 і Arg/Gln TLR-2, – по 4,3%, нормальний розподіл алелей генів TLR-2, TLR-3 TLR-4 – 34,9%. Бактеріальна пневмонія діагностувалася у 10,9% хворих, мала переважно перебіг середньої тяжкості (60,0%) і

була верифікована лише у 2,9% пацієнтів із мутантними генотипами TLR-2, TLR-3, TLR-4 (з нормальним розподілом алелей генів TLR-2, TLR-3 TLR-4 – у 33,3%). Генотипи досліджуваних TLR у хворих із бактеріальною пневмонією розподілилися наступним чином: гетерозиготний Leu/Phe TLR-3 – 20,0%, «дикий тип» генотипів TLR-2, TLR-3 TLR-4 – 80,0%.

Таким чином, проведений аналіз показав, що люди з мутантними генотипами TLR-3 і комбінацією поліморфнозмінених генотипів TLR-2, TLR-3 TLR-4 складають групу підвищеного ризику розвитку вірусної пневмонії при грипі. Співвідношення хворих вірусною, вірусно-бактеріальною і бактеріальною пневмонією в залежності від діагностованих генотипів TLR-2, TLR-3 TLR-4 представлено на рис. 2.

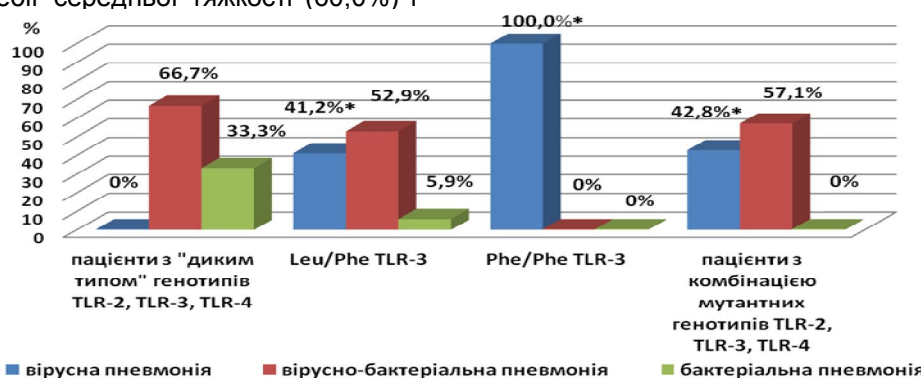


Рис. 2. Розподіл хворих на грип, ускладнений пневмонією в залежності від діагностованого генотипу TLR2, TLR3 TLR4.

Примітка. * - різниця вірогідна порівняно з показниками хворих із нормальним розподілом алелей TLR2, TLR3, TLR4 ($p < 0,05$).

Від наявності поліморфізму генів TLR залежала тяжкість перебігу пневмонії. У пацієнтів із тяжким перебігом пневмонії поліморфізм Leu412Phe гену TLR-3 виявляли частіше, порівняно з середньотяжким (85,7% проти 56,0%, $p < 0,05$). В цілому при тяжкому перебігу пневмонії «дикий тип» генотипу TLR-3 (Leu/Leu) діагностували лише у 14,3%, гетерозиготний (Leu/Phe) – у 52,4%, мутантний гомозиготний (Phe/Phe) – у 33,3% обстежених (при середньотяжкому перебігу – 44,0%, 48,0%, 8,0% відповідно). Частоти «дикого типу» (Asp/Asp) і мутантного гетерозиготного (Asp/Gly) генотипів TLR-4 у хворих із середньотяжким і тяжким перебігом пневмонії достовірно не відрізнялися (84,0% і 16,0% та 85,7% і 14,3% відповідно). Аналогічно розподілилися серед обстежених пацієнтів і генотипи TLR-2 Arg/Arg та Arg/Gln (92,0% і 8,0% та 95,2% і 4,8%). Слід зазначити, що поліморфізм Asp299Gly гену TLR-4 та Arg753Gln гену TLR-2 зазвичай діагностували в комбінації з мутацією в гені TLR-3, за виключенням двох пацієнтів, тому оцінити вплив кожного з них окремо на перебіг пневмонії було не можливо.

Аналізуючи результати молекулярно-генетичного обстеження пацієнтів із летальним наслідком, встановлено, що у 80,0% із них було виявлено мутацію в гені TLR-3, при цьому часто-

та гетеро- і гомозиготного за мутантною алеллю генотипів (Leu/Phe, Phe/Phe) TLR-3 склала 60,0% та 20,0%, що відповідало частоті виявлення у хворих із тяжким перебігом пневмонії. А от частота реєстрації мутантного генотипу Asp/Gly TLR-4 та Arg/Gln TLR-2 у померлих виявилася в 2,7 і 4,1 рази більшою, ніж при тяжкому перебігу і склала 40,0% та 20,0% відповідно. У двох померлих визначалася комбінація мутантних генотипів TLR-2, TLR-3, TLR-4.

Висновки

Виявлено достовірно вищу частоту мутантної алелі 299Gly гену TLR-4 серед хворих на грип ускладнений пневмонією (7,60%) у порівнянні з групою популяційного контролю (1,66%; $p < 0,03$).

Показано, що маркерами високого ризику розвитку пневмонії при грипі є наявність мутантного гомозиготного генотипу Phe/Phe TLR-3 (OR=4,46; $p=0,03$) і гетерозиготного Asp/Gly TLR-4 (OR=5,21; $p=0,03$) та поєднання мутантних генотипів (Leu/Phe, Phe/Phe) TLR-3 із мутаціями в гені TLR-2 і TLR-4 (OR=20,44; $p=0,03$).

Прогностично несприятливою ознакою тяжкого перебігу пневмонії при грипі є наявність мутантного гомозиготного генотипу Phe/Phe TLR-3 (OR=5,75; $p=0,05$).

Література

1. Александрова М. А. Пневмония как осложнение гриппа / М. А. Александрова, С. В. Яковлев // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 2. – С. 90-95.
2. Sha Q. Activation of Airway Epithelial Cells by Toll-Like Receptor Agonists / Q. Sha, Ai Q. Truong-Tran, J. R. Plitt, L. A. Beck, R. P. Schleimer // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2004. – V. 31. – P. 358-364.
3. Друцкая М. С. Врожденное распознавание вирусов / М. С. Друцкая, П. В. Белоусов, С. А. Недоспасов // Молекулярная биология. – 2011. – Т. 45, № 1. – С. 7-19.
4. Barton G. M. Viral recognition by Toll-like receptors / G. M. Barton // *Semin Immunol.* – 2007. – V. 19. – P. 33-40.
5. Xagorari A. Toll-Like Receptors and Viruses: Induction of Innate Antiviral Immune Responses / A. Xagorari, K. Chlichlia // *Microbiol J.* – 2008. – V. 2. – P. 49-59.
6. Kawai T. Innate immune recognition of viral infection / T. Kawai, S. Akira // *Nat. Immunol.* – 2009. – V. 7. – P. 131-137.
7. Толстопятова М. А. Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитии инфекционной патологии у новорожденных детей / М. А. Толстопятова, Г. А. Буслаева, И. Г. Козлов // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 1. – С. 115-120.
8. Montes A.H. The TLR4 (TLR4 Asp299Gly) polymorphism is a risk factor for gram-negative and haematogenous osteomyelitis / A.H. Montes, V. Asensi, V. Alvarez [et al.] // *J. Clin. Exp. Immunol.* – 2006. – V.143, №3. – P. 404-413.
9. Van der Graa C.A. Candida-specific INF-gamma deficiency and toll-like receptor polymorphisms in patients with chronic mucocutaneous candidiasis / C.A. Van der Graa, M.G. Netea, S.A. Morre, [et al.] // *J. Eur. Cytokine Netw.* – 2006. – V.17, №1. – P. 29.
10. Thomas E. Common human Toll-like receptor 4 polymorphisms: role in susceptibility to respiratory syncytial virus infection and functional immunological relevance / E. Thomas, S.E. Turvey // *Clin. Immunol.* – 2007. – V.123. – P. 252-257.
11. Cheryl L. Holmes Genetic Polymorphisms in Sepsis and Septic Shock: Role in Prognosis and Potential for Therapy Free To View. Cheryl L. Holmes; James A. Russell; Keith R. Walley // *J. CHEST.* – 2003. – V.124, №3. – P. 1103-1115.
12. Измайлова О.В. Роль поліморфізму Toll-подібного рецептора 4 Asp299Gly у розвитку інфекцій, що передаються статевим шляхом / О.В. Измайлова, О.А. Шликова, Н.О. Боброва [та ін.] // Проблеми екології та медицини. – 2009. – Т.13, №5-6. – С. 3-6.
13. Вовк Ю.А. Поліморфізм Asp299Gly гена TLR4 і тяжеле течення atopической бронхіальної астми у дітей / Ю.А. Вовк, О.Я. Ткаченко, О.В. Измайлова [и др.] // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2013. – №2. – С. 98-99.
14. Lorenz E. A novel polymorphism in the toll-like receptor 2 gene and its potential association with staphylococcal infection / E. Lorenz, J. Mira, K. Cornish [et al.] // *Infect Immun.* – 2000. – V.68. – P. 6398-6401.
15. Ogus A.C. The Arg753Gln polymorphism of the human toll-like receptor 2 gene in tuberculosis disease / A.C. Ogus, B. Yoldas, T. Ozdemir [et al.] // *Eur Respir J.* – 2004. – V.23. – P. 219-223.
16. Ishizaki Y. Association of toll-like receptor 3 gene polymorphism with subacute sclerosing panencephalitis / Y. Ishizaki, M. Takemoto, R. Kira [et al.] // *Journal of NeuroVirology.* – 2008. – V.14. – P. 486-491.
17. Gorbea C. A Role for Toll-like Receptor 3 Variants in Host Susceptibility to Enteroviral Myocarditis and Dilated Cardiomyopathy / C. Gorbea, K.A. Makar, M. Pauschinger [et al.] // *Journal of Biological Chemistry.* – 2010. – V.285. – P. 23208-23223.
18. Возианова Ж. И. Ифекционные и паразитарные болезни / Возианова Ж. И. – К. : Здоров'я, 2000. – 903 с.

Реферат

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ TLR-2, TLR-3, TLR-4 У БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ГРИППА И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЕГО ВЛИЯНИЯ НА ТЕЧЕНИЕ ГРИПП-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИИ

Прийменко Н.О.

Ключевые слова: грипп, пневмония, генотип, полиморфизм, ген.

Целью этого исследования было изучить распространенность и оценить влияние полиморфизма генов Arg753Gln TLR-2, Leu412Phe TLR-3, Asp299Gly TLR-4 на течение грипп-ассоциированной пневмонии. В группу здоровых лиц вошли 148 жителей Полтавской области и 46 больных гриппом осложненным пневмонией. Установлено высокую частоту встречаемости мутантной аллели 299Gly гена TLR-4, мутантного гомозиготного генотипа Phe/Phe TLR-3, гетерозиготного Asp/Gly TLR-4 и сочетания мутантных генотипов (Leu/Phe, Phe/Phe) TLR-3 с мутациями в гене TLR-2 и TLR-4 среди больных гриппом осложненным пневмонией в сравнении с группой здоровых лиц полтавской популяции. Показано, что повышенный риск развития пневмонии при гриппе имеют лица с мутантными генотипами TLR-3 Leu412Phe, Phe412Phe и комбинацией мутаций в генах TLR-2, TLR-3, TLR-4. Полученные результаты свидетельствуют, что восприимчивость к инфекционным агентам генетически детерминирована, а полиморфизм генов Arg753Gln TLR-2, Leu412Phe TLR-3, Asp299Gly TLR-4 позволяют рассматривать в качестве прогностических маркеров развития тяжелых и осложненных форм гриппа.

Summary

PREVALENCE OF TLR-2, TLR-3, TLR-4 GENES POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH COMPLICATED GRIPPE COURSE AND ESTIMATION OF ITS EFFECTS ON THE COURSE OF GRIPPE-ASSOCIATED PNEUMONIA

Pryimenko N.O.

Key-words: grippe, pneumonia, genotype, polymorphism, gene.

Introduction. The vast majority of grippe lethal cases are not directly connected with this disease itself but with its complications, and pneumonias come to the front among them. A single-nucleotide polymorphism is known to make a significant contribution to individual peculiarities of defense reactions development as well as susceptibility to infectious diseases due to formation of specific genes alleles of Toll-like receptors (TLR).

The objective of the study is to examine prevalence and estimate Arg753Gln TLR-2, Leu412Phe TLR-3, Asp299Gly TLR-4 genes polymorphism effect on grippe-associated pneumonia course.

Materials and methods. To achieve the assigned objective 46 patients with grippe complicated by pneumonia have been examined. There were 25 (54,3%) females and 21 (45,7%) males with the age 24-59 yr (39,4±1,84 on average). Pneumonia has completed with the fatal outcome in 5 of them (10,9%). The deceased age was 26-52 yr (40,4±5,24 on average). The population control group has comprised 148 apparently healthy inhabitants of Poltava region.

The polymorphous area of Arg753Gln TLR-2 gene, Leu412Phe TLR-3, Asp299Gly TLR-4 has been genotyped by the polymerase chain reaction method using oligonucleotide primers. The amplification has been carried out with "Tertsik" amplifier ("DNA-Technology", Moscow). The statistic analysis of the obtained results

has been conducted by non-parametric methods of variational statistics.

Results. It has been revealed that the vast majority (73,9%) of patients with grippe complicated by pneumonia have TLR-2, TLR-3, TLR-4 genes mutation. Mutant genotypes Asp/Gly TLR-4 and Arg/Gln TLR-2 have been diagnosed as a rule in combination with Leu412Phe TLR-3 gene polymorphism (15,2%). Reliably higher frequency of mutant allele 299Gly TLR-4 gene has been determined among patients with grippe complicated by pneumonia (7,60%) compared with population control group (1,66%; $p < 0,03$). It has been shown that the markers of pneumonia development high risk in case of grippe are the presence of mutant homozygous genotype Phe/Phe TLR-3 ($OR=4,46$; $p=0,03$) and heterozygous Asp/Gly TLR-4 ($OR=5,21$; $p=0,03$) and combination of mutant genotypes (Leu/Phe, Phe/Phe) TLR-3 with mutations in TLR-2 and TLR-4 genes ($OR=20,44$; $p=0,03$). It has been estimated that the persons with mutant genotypes TLR-3 Leu412Phe ($p=0,02$), Phe412Phe ($p=0,0001$) and combination of mutations in TLR-2, TLR-3, TLR-4 genes ($p=0,03$) have the increased risk for viral pneumonia development in case of grippe. The presence of mutant homozygous genotype Phe/Phe TLR-3 ($OR=5,75$; $p=0,05$) is predictably the unfavorable sign of severe pneumonia course in case of grippe.

Conclusions. The obtained results testify to the effect that susceptibility to infectious agents is genetically determined and Arg753Gln TLR-2, Leu412Phe TLR-3, Asp299Gly TLR-4 genes polymorphism can be regarded as predictable markers of severe and complicated grippe forms development.

УДК: 616.45.-008.6-055.1

Резніченко Н. Ю.

МЕТАБОЛІЧНІ ЗМІНИ У МЕШКАНЦІВ ВЕЛИКИХ ІНДУСТРІАЛЬНИХ ЦЕНТРІВ

Комунальна установа "Запорізький обласний шкірно-венерологічний клінічний диспансер"

Запорізької обласної ради, м. Запоріжжя, Україна

В статті розглянуті результати власних досліджень, що стосуються метаболічних змін у мешканців великих індустріальних центрів. Метою роботи було визначення змін метаболізму у мешканців великого промислового міста з наявністю чисельних підприємств чорної та кольорової металургії, хімічних і машинобудівних заводів, великим викидом в атмосферу та воду відходів виробництва. Було обстежено 34 мешканці м. Запоріжжя (основна група) та 34 мешканці м. Мелітополя (контрольна група), віком 35-54 роки. У мешканців великого промислового центру встановлено превалювання процесів активації перекисного окислення ліпідів і неадекватне реагування антиоксидантного захисту. Шляхом добового моніторингу функціонування системи ПОЛ-АОС доведено максимально виражене превалювання прооксидантних процесів у вечірні часи у осіб, які проживають в умовах індустріального центру. Показано наявність порушення функціонування клітинних мембран і підвищеного рівня ендотоксикозу у мешканців великих промислових міст з інтенсивним антропогенним забрудненням.

Ключові слова: метаболічні зміни, мешканці промислових міст.

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи "Удосконалення методів лікування та профілактики рецидивів хронічних дерматозів і хвороб, що передаються статевим шляхом, із урахуванням клініко-епідеміологічних аспектів, метаболічних та імунологічних порушень гомеостазу хворих" (№ держної реєстрації 0107U005122).

Вступ

В останні роки захворюваність населення України залишається високою, особливо високою вона є у мешканців, які проживають в умовах несприятливого довкілля [8]. На стані здоров'я негативно відображаються чисельні соціально-економічні, екологічні, психогенні чинники навколишнього середовища [1, 2, 7]. В умовах сучасного промислового міста населення постійно піддається впливу несприятливих факторів - як на виробництві, так і на вулицях, в транспорті, в побуті. Відзначається негативний вплив забрудненої атмосфери, води та ґрунту, пилу та шуму, СВЧ-поля, електромагнітних випромінювань, радіації; а також великого арсеналу косметичних і гігієнічних засобів, засобів побутової хімії [6]. Найзначніший внесок у погіршення здоров'я людей робить не виробниче середовище як таке, а все навколишнє середовище великих міст, в яких зараз проживає біль-

шість населення країни [3, 10]. В них спостерігається значний вплив на людину всього комплексу несприятливих факторів урбанізації, в тому числі соціальних і психогенних процесів [11]. Темпи техногенних змін біосфери в окремих регіонах випереджують адаптаційні можливості людського організму та вимагають все більшої напруги адаптивних механізмів.

Мета роботи

Визначення змін метаболізму у мешканців великого промислового міста з наявністю чисельних підприємств чорної та кольорової металургії, хімічних і машинобудівних заводів, великим викидом в атмосферу та воду відходів виробництва.

Матеріали та методи дослідження

До основної групи обстежених осіб увійшли 34 мешканці міста Запоріжжя, які працюють на машинобудівному заводі. Контрольну групу склали 34 мешканця міста Мелітополь – міста