

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ НУКЛЕИНАТА НА ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНИТЕТА И ЛИЗОСОМАЛЬНОЙ ЭНЗИМУРИИ У БОЛЬНЫХ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

Дриянская В.Е., Степанова Н.М., Гайсенюк Ф.З., Руденко М.Ю., Король Л.В., Лавренчук О.В., Бусыгина Ю.С., Малашевская Н.М., Мигаль Л.Ф., Белоглазов В.А., Гордиенко А.И., Дранник Г.Н.

ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины»; Крымский государственный медицинский университета им. С.И. Георгиевского

Цитокины и SLPI играют важную роль в развитии воспаления, поэтому их исследование может определить значение в иммуногенезе пиелонефрита и как дополнительных маркеров для анализа эффективности лечения.

У пациентов с ОПН/обострением ХПН показаны особенности цитокинов как составляющих его иммуногенеза. Сочетание антибактериальной терапии с Нуклеинатом приводит к снижению уровня провоспалительных цитокинов и NGAL в крови, уровня общего sIgA в слюне; а также в моче - SLPI и реноспецифических энзимов (N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы и β- галактозидазы).

Иммунологические и биохимические эффекты Нуклеината свидетельствуют о целесообразности их использования в комплексной терапии с целью модуляции цитокинового звена иммунитета для повышения эффективности лечения больных пиелонефритом.

Ключевые слова: пиелонефрит, Нуклеинат, провоспалительные цитокины, секреторные ингибиторы лейкопротеаз, реноспецифические энзимы.

SUMMARY

THE INFLUENCE OF NUCLEINAT ON IMMUNITY INDICATORS AND LYSOSOMAL ENZYMERIA IN PATIENTS WITH PYELONEPHRITIS

Driyanska V. Ye., Stepanova N. M., Gaysenuk F. Z., Rudenko M. Yu., Korol L. V., Lavrenchuk O. V., Busygina Yu. S., Malashevskaya N. M., Mygal L. A., Biloglasov V. A., Gordienko A. I., Drannik G. N.

Cytokines, SLPI, NGAL are of important value in development of inflammation, therefore the research of these indices can define their value in immunogenesis of pyelonephritis and as the additional markers for analysis the efficiency of treatment.

The peculiarities of cytokines as compounds of immunogenesis are shown in the patients having acute (A) and chronic (Ch) pyelonephritis (PN). The combination of antibacterial therapy with Nucleinat leads to decrease in blood the levels of proinflammation cytokines, NGAL, in saliva - the general sIgA; and in urine – SLPI, renal specific enzymes (N-acetyl-β-D-glucosaminidase and β-galactosidase).

Immunological and biochemical effects Nucleinat testify to the expediency of this usage in complex therapy with the aim to modulate the cytokine link of immunity for improvement of the effective treatment in patients with pyelonephritis.

Key words: pyelonephritis, Nucleinat, proinflammatory cytokines, SLPI, renal specific enzymes.

УДК 616.248-07-477.75+575.24

С159Т ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА РЕЦЕПТОРА CD14 У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ С АТОПИЧЕСКИМ И НЕАТОПИЧЕСКИМ ФЕНОТИПОМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ПОПУЛЯЦИИ КРЫМА

БИСЮК Ю. А., БЕЛОГЛАЗОВ В. А., ДУБОВОЙ А. И., ЗНАМЕНСКАЯ Л. К.

ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С. И. Георгиевского, г. Симферополь.

По данным кросс-секционного исследования [1] в более чем 70 странах, распространённость астмы, которая была диагностирована врачом, составляет 4,3%, с наибольшей частотой в Австралии – 21%; в Украине этот показатель составляет 2,77%.

В последние годы астму рассматривают не как единое заболевание, а как большое количество клинических, иммунологических и генетических вариантов проявления воспалительных заболеваний дыхательных путей, исторически объединённых определением «бронхиальная

астма» [2]. Эти варианты в литературе обозначаются как фенотипы, эндотипы или субтипы бронхиальной астмы. Фенотипы в основном обозначают клинические варианты бронхиальной астмы, а эндотипы отображают патофизиологические особенности различных фенотипов [3].

В обзоре Stephen T. Holgate [4], опубликованном в журнале “Nature Medicine”, актуализируются вопросы, которые пока остаются без ответа, например, вопрос о том, как генетические факторы предрасполагают к развитию атопии

и астмы. Неизвестно, какие именно механизмы связаны с тенденцией к росту заболеваемости, и каким образом этот рост связан с западным образом жизни. И наконец, как воздействие микроорганизмов на иммунную систему формирует защитную функцию или, наоборот, вызывает развитие астмы.

Ответы на данные вопросы может объяснить «гигиеническая» теория развития аллергических заболеваний [5]. Исследования в данной области проводятся на протяжении более чем 20 лет и значительно расширили наше понимание о патогенезе аллергических заболеваний. Модификация иммунного ответа с вовлечением Т-хелперов 1, 2, 9, 17 типов регуляторных Т-лимфоцитов может происходить под воздействием эндотоксина грамотрицательных бактерий [6].

По данным некоторых авторов [7], чрезмерная экспозиция эндотоксина обладает протективными эффектами на развитие аллергии, другие авторы указывают на отсутствие такого эффекта [8], что, возможно, связано с полиморфизмом генов, кодирующих рецепторы к эндотоксину.

Ген, кодирующий CD14 рецептор, локализован в длинном плече 5 хромосомы в близости к локусу 5q31-q33, в котором находятся гены, ответственные за синтез IgE [9]. Полиморфизм гена рецептора CD14 в 159 позиции промоторного участка с замещением цитозина (C-cytosine) тиминном (T-Thymine) и присутствием в популяции гомозигот по цитозину и тимину (CC, TT) и гетерозиготы цитозин-тимин (CT) является наиболее часто изучаемым.

Анализ двух последних метаанализов [10-11], а также результаты наших исследований [12], показали, что полиморфизм рецептора CD14 (C159T) не связан с риском развития бронхиальной астмы.

При проведении анализа с использованием атопического и неатопического фенотипа было обнаружено, что TT генотип связан с высоким уровнем циркулирующего sCD14 и слабыми положительными кожными тестами, а для CC генотипа характерны высокий уровень общего IgE и резко положительные кожные пробы [13]. Преобладание C аллеля коррелирует с увеличением уровня IgE, при этом TT генотип не связан с атопией и сопровождается возрастанием концентрации растворимой формы CD14 рецептора (sCD14) [14].

В связи с этим, целью данного исследования стало изучение наличия ассоциации между полиморфизмом гена рецептора CD14 (C159T) и развитием атопической и неатопической бронхиальной астмы в популяции Крыма.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования полиморфизма гена рецептора CD14 (C159T) в популяции Крыма принимали участие только те пациенты и добровольцы, которые родились в данном регионе.

В исследования был включён 331 больной БА. Диагноз и лечение бронхиальной астмы проводились в соответствии с критериями действующего приказа МЗ Украины № 128 от 19.03.2007 г.

Все больные БА были разделены на две группы, в зависимости от атопического и неатопического фенотипа. Критериями для атопического фенотипа были положительный аллергоанамнез и кожные аллерготесты с пыльцевыми или бытовыми аллергенами с размером папулы более 3 мм. Отсутствие данных критериев подтвердило неатопический вариант БА.

Группу контроля составили 285 практически здоровых лиц Крыма. Все волонтеры исследовались на предмет аллергической патологии посредством изучения анамнеза и проведения кожных аллерготестов.

Для проведения кожных «прик» тестов использовали аллергены производства «Иммунолог», г. Винница.

Для анализа полиморфизма гена CD14 (C159T) был использован метод аллель-специфической полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией.

Выделение ДНК осуществлялось из цельной крови пациентов с БА и здоровых добровольцев с помощью набора «ДНК-экспресс кровь» («Литех», РФ) согласно инструкции производителя. Из полученной крови после её перемешивания отбиралась 1000 мкл крови в чистые пробирки типа Eppendorf объёмом 1,5 мл. Затем проводилось центрифугирование крови при 2400 об/мин на центрифуге-вортексе (Микроспин FV-2400, Латвия) в течение 5 минут. Плазма удалялась так, чтобы кольцо лейкоцитов оставалось интактным. Образцы помещались в морозильную камеру при -18 °С для полной заморозки. После заморозки при комнатной температуре в каждую пробирку добавлялся реагент «ДНК-экспресс кровь» (производства «Литех», РФ) в количестве 550 мкл. После перемешивания на вортексе пробирки помещались в твердотельный термостат (Thermo Block TDB-120, Латвия) при 99 °С на 15 минут. Затем пробирки со смесью загружались в высокооборотную центрифугу (THERMO Fresco 17, США) и центрифугировались при 12000 об/мин в течение 15 секунд. Супернатант переносили в отдельные пробирки и использовали в качестве образца ДНК.

Постановка аллель-специфической ПЦР осуществлялась с помощью наборов «Мутация антигена дифференцировки моноцитов

C-159T» («Литех», РФ) согласно инструкции производителя. Для приготовления рабочей смеси из расчёта на одну пробу в чистые пробирки типа «Eppendorf» объёмом 1,5 мл вносили 17,5 мкл разбавителя, 2,5 мкл реакционной смеси и 0,2 мкл Taq-полимеразы. Готовили две рабочие смеси – для аллеля 1 и аллеля 2. Затем в пробирки типа «Eppendorf» объёмом 0,2 мл вносили 20 мкл рабочей смеси из расчёта 2 пробирки (с аллелем 1 и 2) на каждый образец ДНК. Сверху добавляли 25 мкл минерального масла и под слой масла вносили 5 мкл ДНК, полученной на предыдущем этапе. После этого пробирки закрывали, центрифугировали 10 секунд при 2400 об./мин., помещали в программируемый термостат (Eppendorf Mastercycler Personal, Германия) и проводили амплификацию по следующей программе: прогрев амплификатора до 94°C, загрузка в него образцов в режиме «ПАУЗА», один цикл при 94°C 1 в течение минуты – начальная денатурация, 35 циклов при 94°C в течение 10 секунд – денатурация ДНК, 35 циклов при 64°C в течение 10 секунд – отжиг праймеров, 35 циклов при 72°C в течение 20 секунд – элонгация, один цикл при 72°C в течение минуты – финальная элонгация, охлаждение до 10°C. Детекция продуктов амплификации осуществлялась после разделения методом горизонтального электрофореза с помощью набора «Комплект № 2 (3%) для электрофоретической детекции» («Литех», РФ). Готовые пластинки геля трёхпроцентной агарозы помещались в камеру для электрофореза и заливались TAE буфером. Электрофорез проводился при напряжении 150 В по направлению от катода к аноду в течение 17 минут. Затем пластинка геля помещалась на стекло трансиллюминатора (Vilber Lourmat, Франция), где визуализировались полосы амплификации при длине волны 312 нм. Фореграмма фиксировалась цифровой камерой Panasonic.

Все полученные результаты подвергнуты статистической обработке для параметрических и непараметрических критериев с использованием программы «MedStat» (серийный № MS0011) ДНПП ООО «Альфа», г. Донецк. При анализе проверки распределения на нормальность использовали Хи-квадрат и тест Колмогорова-Смирнова, сравнение центральных тенденций двух независимых выборок с использованием U-критерия Манна-Уитни и сравнение средних двух независимых выборок по критерию Стьюдента. Количественные переменные представлены в виде средних значений и среднеквадратических отклонений для параметрических методов и медианы с 1 и 3 квартилем для непараметрических. Для установления распределения генотипов соответственно закону Харди-Вайнберга исполь-

зовали точный тест Фишера и χ^2 . Для определения разницы в частоте генотипов и аллелей контроля и больных с бронхиальной астмой была использована логистическая регрессия с помощью on-line калькулятора (<http://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>).

В нашей работе риск по аллелю T подразумевал доминантную модель T, когда частота генотипа CT объединяется с генотипом TT и сравнивается с генотипом CC. Для модели с риском по аллелю C генотип CC объединяется с генотипом CT и сравнивается с генотипом TT.

Подсчёт частоты аллеля C проводили по следующей формуле:

$$\text{частота аллеля C} = n_{CC} \times 2 + n_{CT}$$

где n_{CC} – количество исследуемых с генотипом CC, n_{CT} – количество исследуемых с генотипом CT;

Для аллеля T использовалась аналогичная формула:

$$\text{частота аллеля T} = n_{TT} \times 2 + n_{CT}$$

где n_{TT} – количество исследуемых с генотипом CC, n_{CT} – количество исследуемых с генотипом CT.

Для всех пациентов и волонтеров получено добровольное письменное согласие на участие в научном исследовании, на которое есть разрешение комиссии по биоэтике ГУ «КГМУ имени С.И. Георгиевского».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Аллергоанамнез и результаты кожных тестов выявили 275 пациентов с atopическим фенотипом БА и 56 с неatopическим. Средний возраст больных с atopической астмой (51,66±10,69 лет), неatopической (54,27±9,85 лет) и волонтеров (50,7±10,2 лет) достоверно не отличался ($P > 0,05$).

Продолжительность заболевания для atopического фенотипа составила 19,88±11,80 лет, что достоверно отличалось ($P < 0,001$) от неatopического – 12,96±9,21 лет. $P < 0,001$). Начало проявления симптомов БА было более ранним для atopической БА (31,77±9,26 лет) по сравнению с неatopической (41,30±9,12 лет, $P < 0,001$).

Результаты анализа начала заболевания БА согласуются с классическими представлениями о том, что неatopический фенотип наблюдается чаще в позднем возрасте по сравнению с atopическим.

Различия в частоте генотипов и аллелей CD14 (C159T) рецептора здоровых волонтеров и больных с бронхиальной астмой в популяции Крыма представлены в таблице 1.

Таблица 1

Частота распределение генотипов CD14 (C159T) рецептора у больных с atopическим фенотипом бронхиальной астмой и здоровых волонтеров

Показатели	Контроль, n (%)	Атопическая астма, n (%)	ОШ, ДИ, χ^2 , P
Распределение генотипов			
CC	97 (34%)	75 (27%)	$\chi^2=3,259, P=0,196$
CT	146 (51%)	151 (55%)	
TT	42 (15%)	49 (18%)	
Риск по аллелю T ([CC]<->[CT+TT])			
CC	97 (34%)	75 (27%)	ОШ=1,376, ДИ=[0,959-1,974] $\chi^2=3,01, p=0,083$
CT+TT	188 (66%)	200 (73%)	
Риск по аллелю C ([CC+CT]<->[TT])			
CC+CT	243 (85%)	226 (82%)	ОШ=0,797, ДИ=[0,508-1,250] $\chi^2=0,98, p=0,323$
TT	42 (15%)	49 (18%)	
Разница частот аллелей			
C	340 (60%)	301 (55%)	[C]<->[T] ОШ=1,223, ДИ=[0,965-1,550] $\chi^2=2,77, p=0,096$
T	230 (40%)	249 (45%)	[T]<->[C] ОШ=0,818, ДИ=[0,645-1,036] $\chi^2=2,77, p=0,096$

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – 95% доверительный интервал, P – достоверность различий.

Распределения генотипов (таблица 1) контроля (CC – 34%, CT – 51%, TT – 15%) и больных с atopической БА (CC – 27%, CT – 55%, TT – 18%) находились в соответствии с законом Харди-Вайнберга и достоверно не отличались ($\chi^2=3,259, P=0,196$).

При сравнении частоты распределения (таблица 1) с учётом риска по аллелю T, отношение шансов составило 1,376, хотя достоверно не отличалось между контролем и atopической БА ($p=0,083$). Сравнение рисков по аллелю C также не выявило отличий (ОШ=0,797, $p=0,323$). Частота аллелей для контрольной группы (C –

60%, T – 40%) при сравнении с atopической БА (C – 55%, T – 45%) достоверно не отличалась ($p=0,096$).

Таким образом, анализ результатов, представленных в таблице 1, не выявил связи частоты распределения генотипов и аллелей у больных с atopической БА по сравнению с контролем.

Следующим этапом работы стал анализ частоты генотипов у больных с неатопическим фенотипом БА по сравнению с контролем (таблица 2).

Таблица 2

Частота распределения генотипов CD14 (C159T) рецептора у больных с неатопическим фенотипом бронхиальной астмой и здоровых волонтеров

Показатели	Контроль, n (%)	Неатопическая астма, n (%)	ОШ, ДИ, χ^2 , P
Распределение генотипов			
CC	97 (34%)	30 (54%)	$\chi^2=8,348, P=0,0154$
CT	146 (51%)	18 (32%)	
TT	42 (15%)	8 (14%)	
Риск по аллелю T ([CC]<->[CT+TT]) Доминантная модель по T			
CC	97 (34%)	30 (54%)	ОШ=0,447, ДИ=[0,250-0,798] $\chi^2=7,64, p=0,006$
CT+TT	188 (66%)	26 (46%)	
Риск по аллелю C ([CC+CT]<->[TT]) Рецессивная модель T			
CC+CT	243 (85%)	48 (86%)	ОШ=1,037, ДИ=[0,458-2,348] $\chi^2=0,01, p=0,930$
TT	42 (15%)	8 (14%)	

Продолжение таблицы 2

Показатели	Контроль, n (%)	Неатопическая астма, n (%)	ОШ, ДИ, χ^2 , P
Разница частот аллелей			
C	340 (60%)	78 (70%)	[C]<->[T] ОШ=0,644, ДИ=[0,417-0,997] $\chi^2=3,94$, p=0,047
T	230 (40%)	34 (30%)	[T]<->[C] ОШ=1,552, ДИ=[1,003-2,400] $\chi^2=3,94$, p=0,047

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – 95% доверительный интервал, P – достоверность различий.

В контрольной группе частота распределения генотипов СС – 34%, СТ – 51% ТТ – 15% достоверно отличалась ($\chi^2= 8,348$, P=0,0154) от неатопической БА (СС – 54%, СТ – 32%, ТТ – 14%). Анализ риска по аллелю Т выявил, что частота генотипов СТ+ТТ у больных с неатопической БА (46%) достоверно ниже (ОШ=0,447, p=0,006) контроля (66%). Разница частот аллелей для контроля и больных неатопической БА также достоверно отличается (p=0,047).

Таким образом, среди здоровых волонтеров частота генотипов ТТ и СТ больше, по сравнению с неатопической астмой, следовательно, вероятность заболеть данным фенотипом астмы меньше для контрольной группы.

Для выяснения роли распределения частоты аллеля С при неатопической астме необходимо провести сравнения с атопической (таблица 3).

Таблица 3

Сравнение частоты распределение генотипов CD14 (C159T) рецептора у больных с атопическим и неатопическим фенотипом бронхиальной астмы

Показатели	Атопическая астма, n (%)	Неатопическая астма, n (%)	ОШ, ДИ, χ^2 , P
Распределение генотипов			
СС	75 (27%)	30 (54%)	$\chi^2=15,204$, P=0,001
СТ	151(55%)	18 (32%)	
ТТ	49 (18%)	8 (14%)	
Риск по аллелю Т ([СС]<->[СТ+ТТ]) Доминантная модель по Т			
СС	75 (27%)	30 (54%)	ОШ=0,325, ДИ=[0,180-0,585] $\chi^2=14,86$, p=0,00012
СТ+ТТ	200 (73%)	26 (46%)	
Риск по аллелю С ([СС+СТ]<->[ТТ]) Рецессивная модель по Т			
СС+СТ	226 (82%)	48 (86%)	ОШ=1,301, ДИ=[0,579-2,923] $\chi^2=0,41$, p=0,523
ТТ	49 (18%)	8 (14%)	
Разница частот аллелей			
C	301 (55%)	78 (70%)	[C]<->[T] ОШ=0,527, ДИ=[0,341-0,815] $\chi^2=8,46$, p=0,00363
T	249 (45%)	34 (30%)	[T]<->[C] ОШ=1,898, ДИ=[1,227-2,936] $\chi^2=8,46$, p=0,00363

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – 95% доверительный интервал, P – достоверность различий.

У пациентов с неатопической астмой (таблица 3) частота распределения генотипов (СС – 54%, СТ – 32%, ТТ – 14%) достоверно отличалась ($\chi^2=14,86$, p=0,00012) от атопической (СС – 27%, СТ – 55%, ТТ – 18%). Анализ доминант-

ной модели по аллелю Т выявил, что частота генотипов СТ+ТТ (46%) для неатопической астмы достоверно ниже ($\chi^2=14,86$, p=0,00012) по сравнению с атопической (73%), генотип СС чаще встречается при неатопическом варианте. Ча-

стота аллеля С была достоверно выше ($\chi^2=8,46$, $p=0,00363$) при неатопической астме (70%) по сравнению с atopической (55%).

Суммируя результаты данного исследования, можно предположить, что протективные свойства не заболеть астмой связаны с аллелем Т, а вероятность заболеть неатопической астмой – с аллелем С.

Полученные нами результаты не согласуются с данными мета-анализа, проведённого L. Zhao и M. B. Bracken [10], где генотип ТТ на 33% и СТ на 20% меньше связан с развитием atopической астмы по сравнению с СС генотипом.

С одной стороны, такая дискордантность может объясниться малым количеством пациентов с неатопической астмой, с другой, по данным Martinez FD [15], низкая экспозиция эндотоксина у пациентов с СС генотипом может иметь высокий риск аллергизации, а чрезмерное поступление ЛПС может снизить риск сенсибилизации.

Результаты другого исследования [16] свидетельствуют о том, что ТТ генотип является высоким риском заболеть неатопической бронхиальной астмой.

По своим клиническим и патогенетическим характеристикам неатопическая бронхиальная астма сходна хроническому обструктивному заболеванию лёгких (ХОЗЛ). При изучении полиморфизма С-159Т у больных с ХОЗЛ [17] было обнаружено, что ТТ генотип ассоциируется со снижением объёма форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) у средних курильщиков (от 29 до 57 пачка/лет), при этом СС генотип связан с увеличенным риском уменьшения ОФВ₁ у тяжёлых курильщиков (больше 57 пачка/лет).

Для более широкого понимания связи полиморфизма CD14 (С159Т) рецептора, очевидно, нужно выходить за рамки стратификации пациентов сугубо на atopический или неатопический вариант, и очевидно анализ частоты генотипов гена данного рецептора с учётом других фенотипов, эндотипов позволит выявить новые взаимосвязи в контексте изучаемой проблемы.

ВЫВОДЫ

1. Полиморфизм С159Т промоторного участка гена рецептора CD14 не связан с риском развития atopической бронхиальной астмы в популяции Крыма.
2. Среди здоровых волонтеров Крыма протективными свойствами по отношению к развитию неатопической бронхиальной астмой обладают генотипы ТТ и СТ CD14 рецептора.
3. При неатопической бронхиальной астме частота аллеля С достоверно выше, а частота аллеля Т ниже по сравнению с atopической ($\chi^2=8,46$, $p=0,00363$).

ЛИТЕРАТУРА

1. To T. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey / T. To, S. Stanojevic, G. Moores [et al.] // BMC Public Health. – 2012. – Vol. 12, No. 1. – P. 204.
2. Wenzel S. E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches / S. E. Wenzel // Nature medicine. – 2012. – Vol. 18, No. 5. – P. 716-725.
3. Lötval J. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome / J. Lötval, C. A. Akdis, L. B. Bacharier [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2011. – Vol. 127, No. 2. – P. 355-360.
4. Holgate S. T. Innate and adaptive immune responses in asthma / S. T. Holgate // Nature medicine. – 2012. – Vol. 18, No. 5. – P. 673-683.
5. Strachan D. P. Hay fever, hygiene, and household size. / D. P. Strachan // BMJ: British Medical Journal. – 1989. – Vol. 299, No. 6710. – P. 1259-1960.
6. Kim Y.-M. Immunopathogenesis of allergic asthma: more than the Th2 hypothesis / Y.-M. Kim, Y.-S. Kim, S. G. Jeon, Y.-K. Kim // Allergy, Asthma & Immunology Research. – 2013. – Vol. 5, No. 4. – P. 189-196.
7. Douwes J. Does environmental endotoxin exposure prevent asthma? / J. Douwes, N. Pearce, D. Heederik // Thorax. – 2002. – Vol. 57, No. 1. – P. 86-90.
8. Portengen L. Endotoxin exposure and atopical sensitization in adult pig farmers / L. Portengen, L. Preller, M. Tielen [et al.] // Journal of allergy and clinical immunology. – 2005. – Vol. 115, No. 4. – P. 797-802.
9. Brass D. M. CD14 is an essential mediator of LPS-induced airway disease / D. M. Brass, J. W. Hollingsworth, E. McElvania-Tekippe [et al.] // American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. – 2007. – Vol. 293, No. 1. – P. L77-L83.
10. Zhao L. Association of CD14-260 (-159) C>T and asthma: a systematic review and meta-analysis / L. Zhao, M. B. Bracken // BMC medical genetics. – 2011. – Vol. 12, No. 1. – P. 93.
11. Zhang Y. The- 159C/T polymorphism in the CD14 gene and the risk of asthma: a meta-analysis / Y. Zhang, C. Tian, J. Zhang [et al.] // Immunogenetics. – 2011. – Vol. 63, No. 1. – P. 23-32.
12. Бисюк Ю. А. С159Т полиморфизм гена рецептора CD14 у взрослых больных бронхиальной астмой в популяции Крыма /

- Ю. А. Бисюк, В. А. Белоглазов, А. И. Дубовой // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Том. 16, №. 3, часть 3. – С. 27-30.
13. *Han D.* Association of the CD14 gene polymorphism C-159T with allergic rhinitis / D. Han, W. She, L. Zhang // American journal of rhinology & allergy. – 2010. – Vol. 24, No. 1. – P. e1–e3.
14. *Baldini M.* A polymorphism* in the 5' flanking region of the CD14 gene is associated with circulating soluble CD14 levels and with total serum immunoglobulin e / M. Baldini, I. Carla Lohman, M. Halonen [et al.] // American journal of respiratory cell and molecular biology. – 1999. – Vol. 20, No. 5. – P. 976-983.
15. *Martinez F. D.* CD14, endotoxin, and asthma risk: actions and interactions / F. D. Martinez // Proceedings of the American Thoracic Society. – 2007. – Vol. 4, No. 3. – P. 221-225.
16. *Zaborowski T.* The effect of CD14 and TLR4 gene polymorphisms on the occurrence of atopic and non-atopic asthma / T. Zaborowski, K. Wojas-Krawczyk, P. Krawczyk [et al.] // Adv Clin Exp Med. – 2011. – Vol. 20, No. 4. – P. 413-421.
17. *Zhou H.* Influence of C-159T SNP of the CD14 gene promoter on lung function in smokers / H. Zhou, N. E. Alexis, M. Almond[et al.] // Respiratory medicine. – 2009. – Vol. 103, No. 9. – P. 1358-1365.

УДК 616.31-002:616.523]-037-076.3-097

ИММУНО-ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ГЕРПЕТИЧЕСКОГО СТОМАТИТА

КЛЕМИН В.А., БУТУК Д.В., РУДЕНСКИЙ В.Г.

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького

Рецидивирующий герпетический стоматит (РГС), вызванный вирусами простого герпеса, сопровождается у части пациентов иммунодефицитными состояниями с преимущественным поражением Т-системы иммунитета [1-4]. Развитие иммунодефицита при этом обусловлено многими факторами, в том числе и генетическими [5,6].

Известно, что Т-лимфоциты выполняют основную роль цитогенетического контроля при инфекционном мутагенезе, а поражаемость хромосом зависит от реактивности иммунной системы [7]. Поэтому, представляет несомненный интерес изучение нестабильности генетического аппарата Т-лимфоцитов при РГС, что позволит более глубоко познать механизмы формирования патологического процесса и разработать более эффективное лечение данного заболевания.

До настоящего времени нестабильность генетического аппарата Т-лимфоцитов не изучалась у пациентов с РГС в зависимости от тяжести течения патологического процесса и степени выраженности иммунодефицитного состояния.

Цель исследования: определить уровень нестабильности генетического аппарата Т-лимфоцитов (аббераций хромосом и ассоциаций акроцентрических хромосом) в зависимо-

сти от тяжести течения заболевания и степени выраженности иммунодефицитного состояния у пациентов с РГС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинически, иммунологически и цитогенетически в течении 2005 – 2013 г.г. обследовано 180 пациентов с РГС в стадии обострения. Средний возраст обследованных составил 27,1 лет. Диагноз заболевания ставился на основании типичной клинической картины и подтверждался выявлением антигенов вирусов простого герпеса типов I и II (ВПГ-1 и ВПГ-2) в содержимом герпетических везикул, для чего использовали тест-системы «НИАРМЕДИК» (Россия). В сомнительных случаях диагноз подтверждался выделением возбудителя с помощью полимеразно-цепной реакции (ПЦР) с применением набора реагентов «ГЕРПОЛ-1+2» (Россия). На основании степени тяжести заболевания и частоты рецидивов в течение года пациентов распределили на 3 группы, согласно рекомендациям [8] – легкая, средняя и тяжелая. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц (доноры), в анамнезе которых отсутствовали сведения о рецидивирующей герпесвирусной инфекции и в крови не выявлялась ДНК ВПГ-1 и ВПГ-2 методом ПЦР.

У пациентов с РГС и лиц контрольной группы определяли количественные и функциональные