

**РЕЗЮМЕ**

**ОСОБЕННОСТИ УРОВНЕЙ ЦИТОКИНОВ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК ХХН V СТАДИИ, КОТОРЫЕ ЛЕЧАТСЯ РАЗНЫМИ МЕТОДАМИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ**

*Гончар Ю.И.*

ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины»

Изучены уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, -8, -18, ФНО-6) и противовоспалительного ИЛ-10 у пациентов с хронической болезнью почек V стадии в диализный период. Установлены особенности изменений этих показателей как маркеров хронического воспаления у больных 3 групп, которые лечатся с использованием гемодиализа, гемодильтрации и перитонеального диализа.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, диализ, про- и противовоспалительные цитокины.

**SUMMARY**

**THE PECULIARITY OF THE CYTOKINE LEVELS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE V STAGE IN DIALYSIS PERIODS**

*Gonchar Yu.I.*

There were studied the levels of the proinflammatory cytokines (IL-6, -8, -18, TNF-6) and antiinflammatory IL-10 in the patients with chronic kidney disease V stage in dialysis periods. Changes of this indicators as markers of chronic inflammation in the patients of 3 group, which treated with hemodialysis, hemofiltration and peritoneal dialysis were estimated.

Key Words: chronic kidney disease, dialysis, pro- and anti-inflammatory cytokines.

УДК 616.248-07-477.75+575.24

**ASP299GLY ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА TLR-4 И ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА ЭНДОТОКСИН У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

*КУРЧЕНКО А. И., БИСЮК Ю. А., КОНДРАТЮК В. Е., ДУБОВОЙ А. И.*

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев.

Бронхиальная астма относится к хроническому заболеванию дыхательных путей с огромным количеством клинических, генетических и иммунологических фенотипов [1]. Рефрактерная БА относится к фенотипу, который характеризуется тяжёлым персистирующим течением с частыми обострениями и резистентностью к кортикостероидной терапии [2].

В патогенезе данного фенотипа БА хроническое воспаление может быть связано с превалированием нейтрофилов в очаге поражения. Эндотоксин грамотрицательных бактерий может потенцировать синтез провоспалительных медиаторов, которые в большинстве своих случаях являются хемоаттрактантами для нейтрофилов [3]. Для пациентов которые чувствительны к ингаляционному кортикостероидом эндотоксин может вызывать положительный эффект в виде переключения иммунного ответа с Th2 на Th1, особенно если имеется высокий уровень IgE [4].

Кроме того, хроническое воспаление может быть связано с полиморфизмом в генах, которые кодируют рецепторы к эндотоксину. Так, ген рецептора TLR-4 к эндотоксину расположен в хромосоме 9q32-33. Полиморфный участок Asp299Gly (rs4986790) гена TLR4 представляет

собой однонуклеотидную замену аденина (A) на гуанин (G) в положении +896 экзона 3, приводящую к аминокислотной замене аспарагиновой кислоты (Asp) на глицин (Gly) в 299 положении полипептидной цепи рецептора [5].

Повышенный риск развития БА у лиц с гетерозиготным генотипом AG (Asp299Gly) связывают с ответом иммунной системы на эндотоксин. Так у пациентов с астмой, уровень эндотоксин-индуцированной секреции ИЛ-12 значительно ниже при AG генотипе, чем AA, что создаёт условия для активации Т-хелперов 2 типа и переключения иммунного ответа на синтез IgE [6].

В недавно проведённом мета-анализе, основанном на 12 исследований случай-контроль с вовлечением 1838 пациентов с БА и 1764 контроля, не удалось найти значительной гетерогенности между исследованиями и определить существенную связь между Asp299Gly полиморфизмом и астмой [7].

В популяции АР Крым исследований по изучению полиморфизма Asp299Gly гена TLR-4 и его связи с состоянием антиэндотоксинового иммунитета и пенетрацией рефрактерной/не-рефраткерной астмой не проводилось.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Для дослідження поліморфізму *Asp299Gly* гена рецептора TLR-4 в популяції Крима приносили участь тільки ті пацієнти і добровольці, які народились в даному регіоні.

В дослідження був включен 331 больно́й БА. Діагноз і лікування бронхіальної астми проводились в відповідності з критеріями дійствующого наказу МЗ України № 128 от 19.03.2007 г.

Рефрактерну БА визначали по наступним критеріям: прийом низких доз (до 10 мг в пересчеті на преднизолон) оральных кортикостероидов с высокими дозами ингаляционных кортикостероидов в комбинации β2 агонистами длительного действия более 6 месяцев; ОФВ<sub>1</sub> меньше 80% от должного; наличие более 3 обострений за последний год [8].

Уровни антиэндотоксиновых антител классов А, М, G (соответственно анти-ЭТ-IgA, анти-ЭТ-IgM и анти-ЭТ-IgG) в сыворотке и секреторного антиэндотоксинового иммуноглобулина А (анти-ЭТ-sIgA) в индуцированной мокроте определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа по протоколу, разработанному в лаборатории клинической иммунологии ЦНИЛ ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского» [9-10]. Уровни анти-ЭТ-IgA, анти-ЭТ-IgM и анти-ЭТ-IgG выражали в условных единицах оптической плотности конечного продукта ферментативной реакции.

Уровень sCD14 в сыворотке и индуцированной мокроте определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «Hbt Human sCD14 ELISA Kit, Product Number: НК320» производства «Nycult biotechnology» (Голландия). Оптическую плотность определяли на анализаторе «StatFax 2100» на длине волны 450 нм. Содержание sCD14 в сыворотке выражали в мкг/мл, в индуцированной мокроте – в нг/мл.

Для анализа полиморфизма гена TLR-4 (*Asp299Gly*) 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. Постановка аллель-специфической ПЦР осуществлялась с помощью наборов «Мутация толл-подобного рецептора 4 *Asp299Gly*, rs4986790» («Литех», РФ) согласно инструкции производителя. Детекция продуктов амплификации осуществлялась методом горизонтального электрофореза с помощью готового набора производства «Литех», РФ.

Группу контроля для генетического исследования составили 285, а для оценки анти-эндотоксинового иммунитета 92 практически здоровых лиц АР Крым. Все волонтеры исследовались на предмет аллергической патологии посредством изучения анамнеза и проведения кожных алерготестов. Для проведения кожных «прик» тестов использовали алергены производства «Иммунолог», г. Винница.

Все полученные результаты подвергнуты статистической обработке для параметрических и непараметрических критериев с использованием программы «Minitab 16». При анализе проверки распределения на нормальность использовали 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 использовали точный тест Фишера и  $\chi^2$ . Для определения разницы в частоте генотипов и аллелей контроля и больных с бронхальной 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 G подразумевал доминантную модель G, когда частота генотипа AG объединяется с генотипом GG и сравнивается с генотипом AA. Подсчет частоты аллеля А проводили по следующей формуле: частота аллеля А =  $n_{AA} \times 2 + n_{AG}$ , где  $n_{AA}$  – количество исследуемых с генотипом AA,  $n_{AG}$  – количество исследуемых с генотипом AG; для аллеля G использовалась аналогичная формула: частота аллеля G =  $n_{GG} \times 2 + n_{AG}$ , где  $n_{GG}$  – количество исследуемых с генотипом GG,  $n_{AG}$  – количество исследуемых с генотипом AG.

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 ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании было выявлено 291 пациент нерефрактерной и 40 с рефрактерной БА. Данные по распределению частоты генотипов TLR-4 (*Asp299Gly*) у больных с рефрактерной астмой и здоровых волонтеров представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Частота распределение генотипов TLR-4 (Asp299Gly) у больных с рефрактерной астмой и здоровых волонтеров**

Показатели	Контроль, n=285	Рефрактерная астма, n=40	ОШ, ДИ, $\chi^2$ , p
<b>Распределение генотипов</b>			
AA	242 (85 %)	35 (87 %)	$\chi^2 = 0,508, p = 0,775$
AG	40 (14 %)	5 (13 %)	
GG	3 (1 %)	0	
<b>Риск по аллелю G ([AA]&lt;-&gt;[AG+GG])</b>			
AA	242 (85 %)	35 (87 %)	ОШ = 0,804, ДИ = [0,298-2,167] $\chi^2 = 0,19, p = 0,665$
AG+GG	43 (15 %)	5 (13 %)	
<b>Разница частот аллелей</b>			
A	524 (92 %)	75 (94 %)	[A]<->[G] ОШ = 0,759, ДИ = [0,292-1,972] $\chi^2 = 0,32, p = 0,571$ [G] < - > [A] ОШ = 1,317, ДИ = [0,507-3,419] $\chi^2 = 0,32, p = 0,571$
G	46 (8 %)	5 (6 %)	

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

Для пациентов с рефрактерной астмы (таблица 1), частота генотипов AA (87 %), AG (13 %) и GG (0 %) достоверно не отличалась (p = 0,775) от контроля (AA – 85 %, AG – 14%, GG – 1%). Анализ частоты распределения генов с использование модели с риском по аллелю G также не выявил достоверных отличий (p =

0,665). Для разницы частот аллелей была получены аналогичные результаты (ОШ = 0,759, p = 0,571).

Данные о распределении частоты генотипов TLR-4 (Asp299Gly) рецептора у больных с нерепрактерной астмой и здоровых волонтеров представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Частота распределение генотипов TLR-4 (Asp299Gly) рецептора у больных с нерепрактерной астмой и здоровых волонтеров**

Показатели	Контроль, n=285	Нерепрактерная астма, n=291	ОШ, ДИ, $\chi^2$ , p
<b>Распределение генотипов</b>			
AA	242 (85 %)	226 (78 %)	$\chi^2 = 4,994, p = 0,082$
AG	40 (14 %)	61 (21 %)	
GG	3 (1 %)	4 (1 %)	
<b>Риск по аллелю G ([AA]&lt;-&gt;[AG+GG])</b>			
AA	242 (85 %)	226 (78 %)	ОШ = 1,619, ДИ = [1,057-2,478] $\chi^2 = 4,97, p = 0,026$
AG+GG	43 (15 %)	65 (22 %)	
<b>Разница частот аллелей</b>			
A	524 (92 %)	513 (88 %)	[A]<->[G] ОШ = 1,532, ДИ = [1,035-2,268] $\chi^2 = 4,59, p = 0,032$ [G] < - > [A] ОШ = 0,653, ДИ = [0,441-0,966] $\chi^2 = 4,59, p = 0,032$
G	46 (8 %)	69 (12 %)	

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

Для распределение генотипов у пациентов с нерепрактерной астмой (AA – 78 %, AG – 21 %, GG – 1%)

GG – 1%) наблюдалась тенденция ( $p = 0,082$ ) отличная от контроля (AA – 85 %, AG – 14 %, GG – 1%). При использовании модели риск по аллелю G было обнаружено, что частота генотипа AG+GG (22 %) у пациентов с нерезфрактерной астмой достоверно выше ( $p = 0,026$ ), а AA (78 %) ниже по сравнению с контролем (AG+GG – 15 %; AA – 85 %). Частота аллеля G превалировала у пациентов с нерезфрактерной астмой, а аллеля A в контрольной группе.

Анализируя результаты, полученные по распределению генотипов TLR-4, можно прийти к заключению, что превалирование генотипа AA+GG связано только с нерезфрактерной астмой. Выявленные генотипические отличия могут быть связаны с состоянием антиэндотоксического иммунитета.

Параметры антиэндотоксического иммунитета у больных с резфрактерной астмой представлены в таблице 3.

Таблица 3

**Показатели антиэндотоксического иммунитета в зависимости от генотипов TLR-4 (Asp299Gly) рецептора у больных с резфрактерной астмой**

Показатели	Контроль (n=92)	AA (n=35)	AG+GG (n=5)	P, Т. К-У
Анти-ЭТ-IgA (ед.опт.пл.)	0,266 (0,184-0,354)	0,252 (0,206-0,327)	0,228 (0,197-0,373)	0,954
Анти-ЭТ-IgM (ед.опт.пл.)	0,322 (0,203-0,400)	0,377 <sup>a</sup> (0,306-0,464)	0,368 (0,232-0,523)	0,044
Анти-ЭТ-IgG (ед.опт.пл.)	0,357 (0,261-0,442)	0,972 <sup>a</sup> (0,694-1,343)	0,585 (0,205-1,139)	<0,001
Анти-ЭТ-sIgA (ед.опт.пл.)	0,178 (0,119-0,217)	0,135 <sup>a</sup> (0,101-0,198)	0,175 (0,158-0,215)	0,039
sCD14, сыворотка (мкг/мл)	4,99 (3,53-6,90)	7,11 <sup>a</sup> (4,76-9,97)	6,36 (5,54- 7,37)	0,007
sCD14, индуцированная мокрота (нг/мл)	6,7 (4,3-9,3)	19,3 <sup>a</sup> (12,7- 23,7)	10,3 <sup>a</sup> (10,3- 20,1)	<0,001

Примечание: а – достоверность различий контроля и групп AA, AG + GG,  $p < 0,05$ ; б – достоверность различий групп AA и AG + GG,  $p < 0,05$ ; Т. К-У – тест Краскела-Уоллиса.

Уровень Анти-ЭТ-IgA у пациентов с резфрактерной астмой (таблица 1) достоверно не отличался ( $p=0,954$ ) в зависимости от генотипа и от показателей контроля. Содержание антиэндотоксических антител классов М и G было достоверно выше ( $p < 0,05$ ) контроля только для генотипа AA. Уровень секреторного антиэндотоксического иммуноглобулина А в индуцированной мокроте был достоверно ниже ( $p=0,039$ ) контроля у пациентов с генотипом AA. Для показателей

неспецифического антиэндотоксического иммунитета были получены следующие изменения: уровень сывороточного sCD14 достоверно выше ( $p=0,007$ ) при AA генотипе; содержание sCD14 в индуцированной мокроте достоверно выше ( $< 0,001$ ) контроля для генотипов AA и AG+GG.

Показатели антиэндотоксического иммунитета в зависимости от генотипов TLR-4 (Asp299Gly) рецептора у больных с нерезфрактерной астмой представлены в таблице 4.

Таблица 4

**Показатели антиэндотоксического иммунитета в зависимости от генотипов TLR-4 (Asp299Gly) рецептора у больных с нерезфрактерной астмой**

Показатели	Контроль (n=92)	AA (n=226)	AG+GG (n=65)	P, Т. К-У
Анти-ЭТ-IgA (ед.опт.пл.)	0,266 (0,184-0,354)	0,254 (0,199-0,316)	0,269 (0,183-0,334)	0,779
Анти-ЭТ-IgM (ед.опт.пл.)	0,322 (0,203-0,400)	0,414 <sup>a</sup> (0,330-0,510)	0,383 <sup>a</sup> (0,324-0,445)	<0,001
Анти-ЭТ-IgG (ед.опт.пл.)	0,357 (0,261-0,442)	1,036 <sup>a</sup> (0,762-1,304)	0,979 <sup>a</sup> (0,687-1,298)	<0,001
Анти-ЭТ-sIgA (ед.опт.пл.)	0,178 (0,119-0,217)	0,155 (0,114-0,196)	0,165 (0,125-0,192)	0,069
sCD14, сыворотка (мкг/мл)	4,99 (3,53-6,90)	5,35 (3,92-7,14)	5,75 (4,11-8,63)	0,105
sCD14, индуцированная мокрота (нг/мл)	6,7 (4,3-9,3)	8,5 <sup>a</sup> (5,5-11,4)	8,6 <sup>a</sup> (6,2-11,7)	<0,001

Примечание: а – достоверность различий контроля и групп AA, AG + GG,  $p < 0,05$ ; б – достоверность различий групп AA и AG + GG,  $p < 0,05$ ; Т. К-У – тест Краскела-Уоллиса.

Уровни Анти-ЭТ-IgA (таблица 4) как в сыворотке, так и индуцированной мокроте достоверно не отличались ( $p > 0,05$ ) между генотипами и контролем. Содержание Анти-ЭТ-IgM, Анти-ЭТ-IgG и sCD14 в индуцированной мокроте было достоверно выше ( $p < 0,05$ ) контроля для генотипов AA и AG+GG. В свою очередь, уровень sCD14 в сыворотке достоверно не отличался ( $p > 0,05$ ) от контроля.

Таким образом, нами было установлено, что превалирование генотипов AG+GG связано с риском развития нерезфрактерной астмы в популяции АР Крым.

В исследовании, проведенном в популяции Турции, было установлено, что у детей полиморфизм Asp299Gly связан с риском развития лёгкой астмы и обладает протективными свойствами в отношении развития тяжёлой [11]. В другом исследовании было показано, средне-тяжёлая и тяжёлая атопическая астма связана с генотипом AG, а лёгкая – с AA [12].

Для более широкого понимания связи полиморфизма Asp299Gly гена TLR-4 с развитием БА, очевидно, нужно провести анализ частоты генотипов гена данного рецептора с учётом других фенотипов, эндотипов эндотоксин-зависимого воспаления, что позволит комплексно оценить взаимосвязи в контексте изучаемой проблемы.

## **ВЫВОДЫ**

1. Риск развития нерезфрактерной астмы в популяции АР Крым связан с превалированием генотипов AG и GG полиморфного участка Asp299Gly гена TLR-4.
2. У пациентов с рефрактерной астмой для генотипа AA по сравнению с AG (Asp299Gly, TLR-4) наблюдается активация гуморального и адаптивного (увеличение уровней анти-ЭТ-IgM и Анти-ЭТ-IgG) и дисбалансом эндобронхиального (снижение уровня анти-ЭТ-sIgA, увеличение сывороточного sCD14) иммунного ответа.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Lambrecht B.N. The immunology of asthma / B.N. Lambrecht, H. Hammad // *Nature immunology*. – 2014. – Vol. 16, № 1. – P. 45-56.
2. Green B. J. Potentially pathogenic airway bacteria and neutrophilic inflammation in treatment resistant severe asthma / B. J. Green, S. Wiriyachaiporn, C. Grainge[et al.] // *PloS one*. – 2014. – Vol. 9, No. 6. – P. e100645.
3. Simpson A. The role of lipopolysaccharide in the development of atopy in humans / A. Simpson,

- F. D. Martinez // *Clinical & Experimental Allergy*. – 2010. – Vol. 40, No. 2. – P. 209–223.
4. Douwes J. Does environmental endotoxin exposure prevent asthma? / J. Douwes, N. Pearce, D. Heederik // *Thorax*. – 2002. – Vol. 57, No. 1. – P. 86–90.
  5. Toll-like receptor 4 polymorphism and severity of atopy in asthmatics / I.A. Yang, S.J. Barton, S. Rorke et al. // *Genes Immun*. – 2004. – Vol. 5, № 1. – P. 41–45.
  6. Lipopolysaccharide-induced immune responses in relation to the TLR4 (Asp299Gly) gene polymorphism / A. Lundberg, L.A. Wikberg, J. Ilonen et al. // *Clin Vaccine Immunol*. – 2008. – Vol. 15, № 12. – P. 1878–1883.
  7. TLR4 +896A>G (Asp299Gly) polymorphism is not associated with asthma: a update meta-analysis / Y. Yingshui, R. Xiaohua, H. Lianping et al. // *Int J Clin Exp Med*. – 2014. – Vol. 7, № 12. – P. 5358-5361.
  8. Wenzel S. E. (writing committee). proceedings of the ats workshop on refractory asthma / S. E. Wenzel, J. Fahy, C. Irvin[et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2000. – Vol. 162. – P. 2341–2351.
  9. Гордієнко А. І., Білоглазов В. О. Патент 70193 А Україна МКІ 7 А61К31/01 Спосіб визначення антитіл до ліполісахаридів грам негативних бактерій; Завл. 29.12.2003; Опубл. 15.09.2004, Бюл. № 9.
  10. Гордиенко А.И. Использование твердофазного иммуноферментного анализа для определения общего и антиэндотоксинового секреторного IgA человека / А.И. Гордиенко // *Таврический медико-биологический вестник*. – 2009. – Том. 12, № 3. – С. 82–89.
  11. The effect of polymorphisms at the CD14 promoter and the TLR4 gene on asthma phenotypes in Turkish children with asthma / C. Saçkesen, C. Karaaslan, O. Keskin et al. // *Allergy*. – 2005. – Vol. 60, № 12. – P. 1485–1492.
  12. Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 4 polymorphisms and susceptibility to asthma and allergic rhinitis: a case-control analysis / Y.M. Hussein, H.A. Awad, S.M. Shalaby et al. // *Cell Immunol*. – 2012. – Vol. 274, №1-2. – P. 34–38.



**РЕЗЮМЕ**

**ASP299GLY ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНУ TLR4 І ІМУННА ВІДПОВІДЬ НА ЕНДОТОКСИН У ДОРΟΣЛИХ ПАЦІЄНТІВ НА РЕФРАКТЕРНУ БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ**

*Курченко А.І., Бісюк Ю.А., Кондратюк В.Є., Дубовий А.І.*

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Вивчено антиендотоксинний імунітет і поліморфізм Asp299Gly гена рецептору TLR-4 у 40 пацієнтів на рефрактерну та у 291 на нерепрактерну бронхіальну астму. Групу контролю склали 285 практично здорових волонтера. Рівні антиендотоксинних антитіл класу А, М, G і sCD14 в сироватці та індукованому мокротинні визначали за допомогою імуноферментного аналізу. Встановлено, що ризик розвитку нерепрактерної астми в популяції АР Крим пов'язаний з переважанням генотипів AG і GG поліморфної ділянки Asp299Gly гена TLR-4. У пацієнтів на рефрактерну астму для генотипу AA в порівнянні з AG (Asp299Gly, TLR-4) спостерігається активація гуморальної і адаптивної (збільшення рівнів анти-ET-IgM і Анти-ET-IgG) і дисбалансом ендобронхіальної (зниження рівня анти-ET-slgA, збільшення сироваткового sCD14) імунної відповіді.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, ендотоксин, кортикостероїди, поліморфізм Asp299Gly TLR-4.

**SUMMARY**

**ASP299GLY GENE POLYMORPHISM OF TLR-4 AND IMMUNE RESPONSE TO ENDOTOXIN IN ADULTS PATIENTS WITH REFRACTORY ASTHMA**

*Kurchenko A.I., Bisyuk Yu.A., Kondratiuk V.E., Dubovyi A.I.*

Bogomolets National Medical University

There was studied anti-endotoxin immunity and Asp-299Gly polymorphism in 40 patients of refractory and 291 of non-refractory bronchial asthma. The control group consisted of 285 healthy volunteers. The level of anti-endotoxin antibodies of A, M, G classes and sCD14 in the serum and induced sputum were determined by ELISA. It is established that the risk of non-refractory asthma in the population of Crimea is associated with the prevalence of AG and GG genotypes of polymorphic site (Asp-299Gly) of TLR-4 gene. Patients with refractory asthma and AA genotype compared to AG (Asp299Gly, TLR-4) had activation of humoral and adaptive (increased levels of anti-ET-IgM and anti-ET-IgG) and endobronchial imbalance (reduction in anti-ET-slgA, an increase of serum sCD14) immune response.

**Key words:** bronchial asthma, endotoxin, corticosteroids, Asp299Gly polymorphism of TLR-4.

УДК 618.3:612.017.1:618.33-007.12-008.6

**ТРАНСФОРМИРУЮЩИЙ ФАКТОР РОСТА (TGF-В) В КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ С СИНДРОМОМ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА**

*ГНАТКО Е.П., КУРЧЕНКО А.И., КОРОСТИЛЬ М.А.*

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

По данным ВОЗ перинатальные заболевания занимают 4-е место среди причин смертности населения. В сравнении с предыдущими десятилетиями заболеваемость новорожденных увеличилась более чем в два раза, а одна треть детей рождается больными или болеет на протяжении периода новорожденности [1]. Основным источником перинатальной патологии является беременность высокого риска, удельный вес которой в общей популяции составляет более 10% [2,3]. Особого внимания заслуживают новорожденные с малой (до 2500,0 г) и экстремально малой (1500,0 г) массой тела при рождении, среди которых определенную часть составляют дети, рожденные до 28 недели беременности.

Несмотря на успехи, достигнутые в снижении смертности недоношенных новорожденных с малой и экстремально малой массой тела при

рождении остается еще ряд нерешенных вопросов относительно причин и частоты синдрома задержки роста плода (СЗРП) и заболеваемости таких детей в неонатальном периоде по отношению к популяции недоношенных детей.

СЗРП имеет большой удельный вес в структуре причин перинатальной заболеваемости и смертности, достигая 12-40% [1,4], а репродуктивные потери и затраты на комплексное лечение детей с СЗРП наносят существенный социальный и экономический ущерб [3,4]. По данным многих исследователей СЗРП является основным проявлением плацентарной дисфункции. Патогенез плацентарной дисфункции и СЗРП сложен и затрагивает основные этапы развития беременности: имплантации, инвазии цитотрофобласта и гестационной перестройки спиральных артерий, становления маточно-плацентарного и плодово-плацентарного