



Ю.А. Бисюк

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца,  
Киев

## Связь полиморфизма С159Т-гена рецептора CD14 с антиэндотоксиновым иммунитетом у взрослых больных с ранним и поздним началом бронхиальной астмы

**Цель работы** — изучение состояния антиэндотоксинового иммунитета в зависимости от генотипов полиморфного участка С159Т-гена рецептора CD14 у больных с ранним и поздним началом бронхиальной астмы в популяции Крыма.

**Материалы и методы.** Состояние антиэндотоксинового иммунитета в зависимости от полиморфизма (С159Т) CD14-рецептора изучено у 262 взрослых больных с ранним и у 69 с поздним началом бронхиальной астмы. Группу контроля составили 92 практически здоровых людей.

**Результаты и обсуждение.** У пациентов с ранним началом бронхиальной астмы и генотипом ТТ промоторного участка (159-я позиция) гена CD14 наблюдается самая высокая активность эндотоксин-зависимого хронического воспаления (самые высокие уровни анти-ЭТ-IgM и sCD14), а для гетерозиготного генотипа СТ характерно снижение уровней анти-ЭТ-IgG и анти-ЭТ-sIgA. Для бронхиальной астмы с поздним началом генотип СТ является протекторным в реализации неспецифического компонента (уровень sCD14 в сыворотке и индуцированной мокроте не отличается от контрольного) иммунного воспаления как на системном, так и на местном уровне.

**Выводы.** Степень эндотоксин-опосредованного хронического воспаления при бронхиальной астме зависит от раннего или позднего начала заболевания и С159Т-полиморфизма CD14-рецептора.

### Ключевые слова

Бронхиальная астма, эндотоксин, полиморфизм С159Т рецептора CD14.

Бронхиальная астма (БА) относится к наиболее частым хроническим заболеваниям у детей и молодых людей [18]. По данным GINA, в мире около 300 млн населения страдают БА, а к 2025 г. эта цифра может приблизиться к 400 млн [6]. В одном кросс-секционном исследовании [17] было показано, что распространенность астмы в мире, 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 генети-

ческих вариантов проявления воспалительных заболеваний дыхательных путей, исторически объединенных определением «бронхиальная астма» [19]. Эти варианты в литературе обозначают как фенотипы, эндотипы или субтипы бронхиальной астмы. Фенотипы в основном обозначают клинические варианты бронхиальной астмы, а эндотипы отображают патофизиологические особенности различных фенотипов [14].

В литературе фенотип БА, который связан с возрастом начала симптомов заболевания, определяется как астма «раннего» и/или «позднего» начала. Существует огромное количество подходов для дифференцирования астмы раннего или позднего начала. Астму «раннего начала» чаще связывают с IgE-зависимой реакцией, а

для фенотипа «позднего начала» более характерны нейтрофильное воспаление и повышенная чувствительность к аспирину [5].

В работе с использованием кластерного анализа было установлено, что астма раннего начала проявляется до 40 лет и характеризуется наличием атопии и назначением более трех контролирующих препаратов, а позднего начала чаще наблюдается у женщин после 40 лет и связана с повышенной потребностью в использовании оральных кортикостероидов [15].

Эндотоксин грамотрицательных бактерий является одним из основных индукторов и регуляторов хронического воспаления при БА [1] и оказывает действие посредством активизации рецепторного комплекса CD14/TLR4/MD2, расположенного на поверхности моноцитов, макрофагов и нейтрофилов [7]. В процессе созревания иммунной системы эндотоксин обладает протективными свойствами по отношению к развитию атопической БА [4] путем стимуляции Т-хелперов 1-го типа, но чрезмерное поступление его в организм как ингаляционно, так и путем транслокации в кишечнике может вызвать обратный эффект и привести к ухудшению течения заболевания [11].

Ген, кодирующий CD14-рецептор, локализован в длинном плече 5-й хромосомы в близости к локусу 5q31-q33, в котором находятся гены, ответственные за синтез IgE [7]. Полиморфизм гена рецептора CD14 в 159-й 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.

Полиморфизм рецептора CD14 (C159T), по данным двух мета-анализов [20–21], не связан с риском развития бронхиальной астмы. Однако 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 [8].

В популяции Крыма исследования по изучению состояния антиэндотоксинового иммунитета с учетом полиморфизма C159T-гена рецептора CD14 у больных с ранним и поздним началом БА не проводили.

**Цель исследования** — изучение состояния антиэндотоксинового иммунитета в зависимости от генотипов полиморфного участка C159T-гена рецептора CD14 у больных с ранним и поздним началом БА в популяции Крыма.

## Материалы и методы

В исследование был включен 331 больной БА. Диагностику и лечение БА проводили в соответствии с приказом МЗ Украины № 128 от 19.03.2007 г. Для разделения на больных астмой раннего и позднего начала использовали возраст начала появления симптомов. Для астмы раннего начала характерна манифестация симптомов до 40 лет включительно, позднего — после 40.

Для анализа полиморфизма гена CD14 (C159T) использован метод аллель-специфической полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией. ДНК выделяли из цельной крови пациентов с БА и здоровых добровольцев с помощью набора «ДНК-экспресс кровь» («Литех», РФ) согласно инструкции производителя. Постановку аллель-специфической ПЦР осуществляли с помощью наборов «Мутация антигена дифференцировки моноцитов C-159T» («Литех», РФ) согласно инструкции производителя. Продукты амплификации идентифицировали по методу горизонтального электрофореза с помощью набора производства «Литех» (РФ).

Группу контроля составили 92 практически здоровые жители Крыма. Всех волонтеров исследовали на предмет аллергической патологии посредством изучения анамнеза и проведения кожных алерготестов. Для кожных «прик»-тестов использовали аллергены производства «Имунолог» (Винница).

Уровни антиэндотоксиновых антител классов A, M, G (соответственно анти-ЭТ-IgA, анти-ЭТ-IgM и анти-ЭТ-IgG) определяли по методу твердофазного иммуноферментного анализа. Содержание анти-ЭТ-IgA, анти-ЭТ-IgM и анти-ЭТ-IgG выражали в условных единицах оптической плотности конечного продукта ферментативной реакции [3].

Секреторный антиэндотоксиновый иммуноглобулин A (анти-ЭТ-sIgA) в индуцированной мокроте определяли по методу твердофазного иммуноферментного анализа (тИФА) согласно протоколам, разработанным в лаборатории клинической иммунологии ЦНИЛ ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского» [2].

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

Таблиця 1. Показатели антиэндотоксинового иммунитета у больных бронхиальной астмой с ранним/поздним началом и здоровых волонтеров

Показатель	Контроль (n = 92)	БА раннего начала (n = 262)	БА позднего начала (n = 69)	P, T. K—Y
Анти-ЭТ-IgA, ед. опт. пл.	0,266 (0,184–0,354)	0,255 (0,203–0,318)	0,252 (0,176–0,329)	0,752
Анти-ЭТ-IgM, ед. опт. пл.	0,322 (0,203–0,400)	0,410* (0,326–0,482)	0,388# (0,293–0,478)	< 0,001
Анти-ЭТ-IgG, ед. опт. пл.	0,357 (0,261–0,442)	1,034* (0,752–1,305)	0,947# (0,681–1,303)	< 0,001
Анти-ЭТ-sIgA, ед. опт. пл.	0,178 (0,119–0,217)	0,155* (0,119–0,195)	0,146# (0,102–0,198)	0,046
sCD14, сыворотка, мкг/мл	4,99 (3,53–6,90)	5,53 (3,94–7,51)	5,90 (4,13–8,05)	0,0637
sCD14, индуцированная мокрота, нг/мл	6,7 (4,3–9,3)	8,8* (5,8–11,6)	11,5# <sup>а</sup> (6,2–21,4)	< 0,001

Примечание. \* Достоверность отличий контроля и БА раннего начала ( $p < 0,05$ ); # достоверность отличий контроля и БА позднего начала ( $p < 0,05$ ); <sup>а</sup> достоверность отличий БА раннего и позднего начала; T. K—Y — тест Краскела—Уоллиса.

Все результаты подвергнуты статистической обработке для параметрических и непараметрических критериев с использованием программы Minitab 16. При анализе проверки распределения на нормальность использовали тест Колмогорова—Смирнова, сравнивали центральные тенденции двух независимых выборок с использованием U-критерия Манна—Уитни и двух независимых выборок по критерию Стьюдента. Количественные переменные представлены в виде средних значений и среднеквадратических отклонений для параметрических методов и медианы с 1-м и 3-м квартилем для непараметрических. При множественном сравнении показателей антиэндотоксинового иммунитета использовали критерий Краскела—Уоллиса.

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

Статистический анализ показателей антиэндотоксинового иммунитета показал, что распределения переменных в вариационных рядах отличаются от нормального, поэтому для обработки данных использовали непараметрические критерии (табл. 1).

При множественном сравнении значений сывороточного анти-ЭТ-IgA и sCD14 установлено, что у пациентов с БА раннего и позднего начала концентрации данных показателей достоверно не отличаются между собой и по сравнению с контролем. Уровни анти-ЭТ-IgM у больных с БА раннего и позднего начала были достоверно выше контроля ( $p < 0,001$ ), хотя не отличались между собой ( $p > 0,05$ ). Для анти-ЭТ-IgG выявлены аналогичные изменения, при этом концентрация этого иммуноглобулина была самая высокая у пациентов с БА раннего начала.

При анализе показателей местного иммунитета (см. табл. 1) установлено, что концентрация sCD14 в индуцированной мокроте достоверно ( $p < 0,001$ ) выше контроля, а анти-ЭТ-sIgA достоверно ниже у больных с БА раннего и позднего начала. Уровень sCD14 в индуцированной мокроте у пациентов с поздним началом БА достоверно выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с ранним.

Таким образом, состояние антиэндотоксинового иммунитета на системном уровне для БА раннего и позднего начала характеризуется активизацией гуморального и специфического звена (увеличение уровней анти-ЭТ-IgG и анти-ЭТ-IgM), а на местном — дисбалансом, который проявляется увеличением уровня sCD14 в индуцированной мокроте в ассоциации с дефицитом уровня анти-ЭТ-sIgA.

Выявленные отличия могут быть связаны с различными генотипами полиморфного участка гена рецептора CD14 (табл. 2).

Результаты анализа уровня анти-ЭТ-IgA у пациентов с БА раннего начала указывают на отсутствие связи с различными генотипами. Концентрация анти-ЭТ-IgM для групп с генотипами CC, CT и TT была достоверно выше контроля ( $p < 0,001$ ), с наибольшим уровнем для TT-генотипа (0,455, Q1 — 0,373, Q3 — 0,533 ед. опт. пл.), который был достоверно выше ( $p < 0,05$ ) CC-генотипа. При множественном сравнении значений анти-ЭТ-IgG выявлено достоверное увеличение ( $p < 0,05$ ) его концентрации по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ). Для генотипа CT уровень анти-ЭТ-IgG был достоверно ниже по сравнению с гомозиготными генотипами CC и TT. Концентрация анти-ЭТ-sIgA достоверно не отличалась от контроля для CC- и TT-генотипа, а для CT наблюдалось достоверное снижение ( $p < 0,05$ ). У пациентов с TT-генотипом наблюдалось резкое увеличение концентрации sCD14 в сыворотке и индуцированной мокроте, кото-

Таблица 2. Показатели антиэндотоксинового иммунитета в зависимости от генотипов CD14 (C159T)-рецептора у больных с БА раннего начала

Показатель	Контроль (n = 92)	СС (n = 74)	СТ (n = 142)	ТТ (n = 46)	P, T, K—Y
Анти-ЭТ-IgA, ед. опт. пл.	0,266 (0,184–0,354)	0,245 (0,189–0,336)	0,261 (0,203–0,312)	0,249 (0,215–0,318)	0,869
Анти-ЭТ-IgM, ед. опт. пл.	0,322 (0,203–0,400)	0,384*• (0,315–0,463)	0,415* (0,325–0,478)	0,455*• (0,373–0,533)	< 0,001
Анти-ЭТ-IgG, ед. опт. пл.	0,357 (0,261–0,442)	1,086*# (0,802–1,322)	0,9545* (0,695–1,231)	1,150* <sup>Δ</sup> (0,837–1,456)	< 0,001
Анти-ЭТ-sIgA, ед. опт. пл.	0,178 (0,119–0,217)	0,162 (0,125–0,200)	0,146* <sup>Δ</sup> (0,116–0,192)	0,166 <sup>Δ</sup> (0,128–0,217)	0,025
sCD14 (сыворотка), мкг/мл	4,99 (3,53–6,90)	4,99* (3,49–7,04)	5,20 <sup>Δ</sup> (3,66–6,57)	10,72*• <sup>Δ</sup> (6,53–13,18)	< 0,001
sCD14 (индуцированная мокрота), нг/мл	6,7 (4,3–9,3)	8,8*• (5,4–10,6)	8,1* <sup>Δ</sup> (5,6–10,6)	15,00*• <sup>Δ</sup> (9,53–19,50)	< 0,001

Примечание. \* Достоверность отличий контроля и групп СС, СТ, ТТ ( $p < 0,05$ ); # достоверность отличий групп СС и СТ ( $p < 0,05$ ); • достоверность отличий групп СС и ТТ ( $p < 0,05$ ); <sup>Δ</sup> достоверность отличий групп СТ и ТТ ( $p < 0,05$ ); T, K—Y — тест Краскела—Уоллиса.

Таблица 3. Показатели антиэндотоксинового иммунитета в зависимости от генотипов CD14 (C159T)-рецептора у больных с БА позднего начала

Показатель	Контроль (n = 92)	СС (n = 31)	СТ (n = 27)	ТТ (n = 11)	P, T, K—Y
Анти-ЭТ-IgA, ед. опт. пл.	0,266 (0,184–0,354)	0,252 (0,187–0,356)	0,271 (0,165–0,325)	0,235 (0,171–0,299)	0,709
Анти-ЭТ-IgM, ед. опт. пл.	0,322 (0,203–0,400)	0,377* (0,291–0,505)	0,389* (0,280–0,474)	0,381 (0,316–0,428)	0,0198
Анти-ЭТ-IgG, ед. опт. пл.	0,357 (0,261–0,442)	0,931* (0,535–1,302)	1,038* (0,764–1,303)	0,898* (0,625–1,343)	< 0,001
Анти-ЭТ-sIgA, ед. опт. пл.	0,178 (0,119–0,217)	0,142 (0,097–0,188)	0,156 (0,114–0,217)	0,110 (0,076–0,162)	0,0596
sCD14 (сыворотка), мкг/мл	4,99 (3,53–6,90)	6,81*# (4,48–8,31)	4,60* <sup>Δ</sup> (3,92–6,28)	11,47* <sup>Δ</sup> (6,11–12,93)	0,004
sCD14 (индуцированная мокрота), нг/мл	6,7 (4,3–9,3)	14,7*• (8,1–22,3)	7,4* <sup>Δ</sup> (3,8–10,7)	23,4*• <sup>Δ</sup> (19,6–29,6)	< 0,001

Примечание. \* Достоверность отличий контроля и групп СС, СТ, ТТ ( $p < 0,05$ ); # достоверность отличий групп СС и СТ ( $p < 0,05$ ); • достоверность отличий групп СС и ТТ ( $p < 0,05$ ); <sup>Δ</sup> достоверность отличий групп СТ и ТТ ( $p < 0,05$ ); T, K—Y — тест Краскела—Уоллиса.

рая достоверно отличалась ( $p < 0,05$ ) от контроля и групп с генотипами СС и СТ.

Для БА позднего начала проведен аналогичный анализ. Результаты представлены в табл. 3.

У пациентов с БА позднего начала (см. табл. 3) выявлены следующие изменения антиэндотоксинового иммунитета. Для уровней анти-ЭТ-IgA ( $p = 0,709$ ) и анти-ЭТ-sIgA ( $p = 0,0596$ ) не отмечено статистически значимых отличий. Уровень анти-ЭТ-IgM был достоверно выше ( $p < 0,05$ ) контрольного для СС и СТ-генотипа, при этом для ТТ достоверно не отличался ( $p > 0,05$ ). Концентрация анти-ЭТ-IgG у пациентов со всеми генотипами была достоверно выше ( $p < 0,05$ ) контроля и не отличалась между генотипами. Содержание sCD14 в сыворотке и индуцированной мокроте было достоверно выше ( $p < 0,05$ ) контрольного у пациентов с СС и ТТ-генотипом, а для СТ достоверно не отличалось ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, у пациентов с ранним началом БА и генотипом ТТ промоторного участка (159-я позиция) гена CD14 наблюдается самая высокая активность эндотоксин-зависимого хронического воспаления (самые высокие уровни анти-ЭТ-IgM и sCD14), а для гетерозиготного генотипа СТ характерно снижение уровней анти-ЭТ-IgG и анти-ЭТ-sIgA. Для БА с поздним началом генотип СТ является протекторным в реализации неспецифического компонента (уровень sCD14 в сыворотке и индуцированной мокроте не отличается от контроля) иммунного воспаления как на системном, так и местном уровне.

По данным мета-анализа L. Zhao (2011), не было выявлено ассоциации между полиморфизмом CD14 (C159T)-рецептора и бронхиальной астмой [21]. Наблюдаемое в нашем исследовании резкое увеличение уровней сывороточного sCD14 у больных с ранним началом БА и

ТТ-генотипом согласуется с данными китайских ученых [13]. В этом исследовании было установлено, что у детей с астмой и ТТ (С159Т)-генотипом наблюдается возрастание сывороточного уровня sCD14, при этом нет корреляции данного показателя с уровнем общего IgE и ОФВ<sub>1</sub>. В популяции Польши [12] и Германии [10] также была обнаружена связь астмы с ТТ-генотипом и увеличением концентрации сывороточного sCD14.

Эффекты эндотоксина имеют дозозависимый характер. В исследовании *in vitro* показано, что у детей с астмой и гомозиготным генотипом ТТ высокая доза эндотоксина, используемая для стимуляции периферических мононуклеаров, приводит к увеличению концентрации IgE и усилению цитокинового профиля Т-хелперов 2-го типа [16]. Стимуляция аллергенами периферических мононуклеаров в бронхоальвеолярном смыве также приводит к возрастанию количества sCD14 с наибольшей концентрацией через 42 ч, аналогичные результаты были получены при использовании в качестве стимулятора лейкотриен D4 [9].

Итак, можно предположить, что степень эндотоксин-опосредованного хронического воспаления зависит как от генотипа CD14-рецептора, так и раннего или позднего начала заболевания,

и, очевидно, от других фенотипов БА, что требует дальнейшего изучения данной проблемы.

## Выводы

1. Фенотипические отличия бронхиальной астмы раннего и позднего начала могут проявляться в различном состоянии антиэндотоксिनотического иммунитета, который на системном уровне характеризуется активизацией гуморального и специфического звеньев (увеличение уровней анти-ЭТ-IgG и анти-ЭТ-IgM), а на местном — дисбалансом, который проявляется увеличением уровня sCD14 в индуцированной мокроте в ассоциации с дефицитом уровня анти-ЭТ-sIgA.

2. У пациентов с ранним началом бронхиальной астмы и генотипом ТТ промоторного участка (159-я позиция) гена CD14 наблюдается самая высокая активность эндотоксин-зависимого хронического воспаления (самые высокие уровни анти-ЭТ-IgM и sCD14), а для гетерозиготного генотипа СТ характерно снижение уровней анти-ЭТ-IgG и анти-ЭТ-sIgA. Для бронхиальной астмы с поздним началом генотип СТ является протекторным в реализации неспецифического компонента (уровень sCD14 в сыворотке и индуцированной мокроте не отличается от контроля) иммунного воспаления как на системном, так и на местном уровнях.

## Список литературы

1. Белоглазов В.А., Знаменская Л.К. Местный и системный антиэндотоксिनотический иммунитет при специфической иммунотерапии бронхиальной астмы // Астма та алергія. — 2007. — № 1–2. — С. 6–9.
2. Гордиенко А.И. Использование твердофазного иммуноферментного анализа для определения общего и антиэндотоксिनотического секреторного IgA человека // Таврический мед.-биол. вестн. — 2009. — Т. 12, №. 3. — С. 82–89.
3. Гордієнко А.І., Білоглазов В.О. Патент 70193 А Україна МКІ 7 А61К31/01 Спосіб визначення антитіл до ліпополісахаридів грамнегативних бактерій; Заявл. 29.12.2003; Опубл. 15.09.2004, Бюл. № 9.
4. Alfvén T., Braun-Fahrlander C., Brunekreef B. et al. Allergic diseases and atopic sensitization in children related to farming and anthroposophic lifestyle—the parsifal study // Allergy. — 2006. — Vol. 61, N 4. — P. 414–421.
5. Bhakta N.R., Woodruff P.G. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again // Immunological reviews. — 2011. — Vol. 242, N 1. — P. 220–232.
6. Braman S.S. The global burden of asthma // Chest. — 2006. — Vol. 130, N 1 (Suppl.). — P. 4S–12S.
7. Brass D.M., Hollingsworth J.W., McElvania-Tekippe E. et al. CD14 is an essential mediator of LPS-induced airway disease // American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. — 2007. — Vol. 293, N 1. — P. L77–L83.
8. Han D., She W., Zhang L. Association of the CD14 gene polymorphism C-159T with allergic rhinitis // American journal of rhinology & allergy. — 2010. — Vol. 24, N 1. — P. e1–e3.
9. Julius P., Grosse-Thie C., Kuepper M. et al. sCD14 in bronchoalveolar lavage 18, 42 and 162 hours after segmental allergen provocation // Scandinavian journal of immunology. — 2010. — Vol. 71, N 4. — P. 304–311.
10. Kabesch M., Hasemann K., Schickinger V. et al. A promoter polymorphism in the CD14 gene is associated with elevated levels of soluble CD14 but not with IgE or atopic diseases // Allergy. — 2004. — Vol. 59, N 5. — P. 520–525.
11. Kim Y.-M., Kim Y.-S., Jeon S.G. et al. Immunopathogenesis of allergic asthma: more than the Th2 hypothesis // Allergy, Asthma & Immunology Research. — 2013. — Vol. 5, N 4. — P. 189–196.
12. Kowal K., Bodzenta-Lukaszyk A., Pampuch A. et al. Analysis of 675 4 g/5 g serpine1 and C-159T CD14 polymorphisms in house dust mite-allergic asthma patients // Journal of investigational allergology & clinical immunology. — 2008. — Vol. 18, N 4. — P. 284–292.
13. Leung T.F., Tang N.L., Sung Y.M. et al. The C-159T polymorphism in the CD14 promoter is associated with serum total IgE concentration in atopic Chinese children // Pediatric allergy and immunology. — 2003. — Vol. 14, N 4. — P. 255–260.
14. Lötvall J., Akdis C.A., Bacharier L.B. et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome // Journal of Allergy and Clinical Immunology. — 2011. — Vol. 127, N 2. — P. 355–360.
15. Moore W.C., Meyers D.A., Wenzel S.E. et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the severe asthma research program // American journal of respiratory and critical care medicine. — 2010. — Vol. 181, N 4. — P. 315–323.
16. Sackesen C., Birben E., Soyer O.U. et al. The effect of CD14 C159T polymorphism on *in vitro* IgE synthesis and cytokine production by PBMC from children with asthma // Allergy. — 2011. — Vol. 66, N 1. — P. 48–57.
17. To T., Stanojevic S., Moores G. et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey // BMC Public Health. — 2012. — Vol. 12, N 1. — P. 204.
18. To T., Wang C., Guan J. et al. What is the lifetime risk of physician-diagnosed asthma in Ontario, Canada? // American jour-

- nal of respiratory and critical care medicine.— 2010.— Vol. 181, N 4.— P. 337–343.
19. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches // Nature medicine.— 2012.— Vol. 18, N 5.— P. 716–725.
20. Zhang Y., Tian C., Zhang J. et al. The 159C/T polymorphism in the CD14 gene and the risk of asthma: a meta-analysis // Immunogenetics.— 2011.— Vol. 63, N 1.— P. 23–32.
21. Zhao L., Bracken M.B. Association of CD14–260 (-159) C> T and asthma: a systematic review and meta-analysis // BMC medical genetics.— 2011.— Vol. 12, N 1.— P. 93.

Ю.А. Бісюк

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Зв'язок поліморфізму С159Т-гена рецептора CD14 з антиендотоксिनним імунітетом у дорослих хворих з раннім і пізнім початком бронхіальної астми

**Мета роботи** — вивчення стану антиендотоксिनного імунітету залежно від генотипів поліморфної ділянки С159Т-гена рецептора CD14 у хворих з раннім і пізнім початком бронхіальної астми в популяції Криму.

**Матеріали та методи.** Стан антиендотоксिनного імунітету залежно від поліморфізму (С159Т) CD14-рецептора вивчено у 262 дорослих хворих з раннім і у 69 з пізнім початком бронхіальної астми. Групу контролю склали 92 практично здорові людини.

**Результати та обговорення.** У пацієнтів з раннім початком бронхіальної астми і генотипом ТТ промоторної ділянки (159-та позиція) гена CD14 спостерігається найвища активність ендотоксин-залежного хронічного запалення (найвищі рівні анти-ЕТ-IgM і sCD14), а для гетерозиготного генотипу СТ характерне зниження рівнів анти-ЕТ-IgG і анти-ЕТ-sIgA. Для бронхіальної астми з пізнім початком генотип СТ є протекторним у реалізації неспецифічного компонента (рівень sCD14 в сироватці та індукованому мокротинні не відрізняється від контролю) імунного запалення як на системному, так і на місцевому рівнях.

**Висновки.** Ступінь ендотоксин-опосередкованого хронічного запалення при бронхіальній астмі залежить від раннього або пізнього початку захворювання і С159Т поліморфізму CD14-рецептора.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, ендотоксин, поліморфізм С159Т рецептора CD14.

Yu.A. Bisyuk

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

## Relation of polymorphism C159T of CD14 receptor gene and anti-endotoxin immunity in adult patients with early and late asthma onset

**Objective** — to study the condition of anti-endotoxin immunity depending on the genotype polymorphism of C159T gene receptor of CD14 in patients with early and late asthma onset in the Crimean population.

**Materials and methods.** The condition of anti-endotoxin immunity has been researched as function of polymorphism (C159T) CD14 receptor in 262 adult patients with early-onset bronchial asthma and 69 patients with late-onset one. The control group consisted of 92 healthy individuals.

**Results and discussion.** The patients with early asthma onset and with TT genotype of 159 promoter region of CD14 gene have the highest activity of endotoxin-dependent chronic inflammation (the highest level of anti-ET-IgM and sCD14). The CT heterozygous genotype is characterized by reduction levels of anti-ET-IgG and anti-ET-sIgA. The CT genotype in patients with late-onset of bronchial asthma is protective in the implementation of non-specific component of (sCD14 level in serum and induced sputum did not differ from control) immune inflammation on systemic and local level.

**Conclusions.** It has been estimated that degree of endotoxin-mediated chronic inflammation in asthma is dependent on early or late-onset of the disease and the C159T polymorphism of CD14 receptor.

**Key word:** bronchial asthma, endotoxin, C159T polymorphism of CD14.

### Контактна інформація:

Бісюк Юрій Анатолійович, к. мед. н., доц.  
01601, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13. Тел. (044) 425-87-98. E-mail: bisyuk@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 21 січня 2015 р.