



Ю.А. Бисюк, А.И. Курченко

Национальный медицинский университет  
имени А.А. Богомольца, Киев

## Влияние полиморфизма Asp299Gly гена TLR-4 на состояние антиэндотоксического иммунитета у пациентов с обострениями бронхиальной астмы

**Цель работы** — изучить полиморфизм Asp299Gly гена TLR-4 и состояние антиэндотоксического иммунитета у пациентов с частыми и редкими обострениями бронхиальной астмы в популяции АР Крым.

**Материалы и методы.** Полиморфизм Asp299Gly и состояние антиэндотоксического иммунитета изучено у 219 пациентов с редкими и 112 с частыми обострениями бронхиальной астмы (БА). Группу контроля составили 285 практически здоровых лиц.

**Результаты и обсуждение.** В контрольной группе частота распределения генотипов (AA — 242, или 85 %, AG — 40, или 14 %, GG — 3, или 1 %) достоверно не отличалась от таковой при БА с частыми (AA — 87, или 78 %, AG — 24, или 21 %, GG — 1, или 1 %,  $\chi^2 = 3,254$ ;  $p = 0,197$ ) и редкими (AA — 174, или 80 %, AG — 42, или 19 %, GG — 3, или 1 %,  $\chi^2 = 2,565$ ;  $p = 0,277$ ) обострениями. При анализе риска по аллелю G выявили, что частота генотипа AG + GG у больных с частыми обострениями (22 %) имеет тенденцию к увеличению (отношение шансов = 1,617;  $p = 0,085$ ) по сравнению с контролем (15 %). У пациентов с частыми обострениями БА и генотипом AG + GG по сравнению с AA уровни анти-ЭТ-IgM и сывороточного sCD14 достоверно ( $p > 0,05$ ) не отличаются от контроля.

**Выводы.** Фенотипические отличия у пациентов с редкими и частыми обострениями БА в популяции АР Крым могут быть связаны с тенденцией к превалированию генотипа AG + GG полиморфного участка TLR-4.

### Ключевые слова

Бронхиальная астма, эндотоксин, полиморфизм Asp299Gly гена TLR-4.

Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, при котором существует огромное количество клинических фенотипов и иммуногенетических эндотипов или субтипов [8]. БА с частыми обострениями относится к фенотипу, который характеризуется тяжелым течением и низкой эффективностью лечения, что объясняется огромной разнообразностью вариантов хронического воспаления [6].

Хроническое воспаление при БА 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 TLR-4 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-м положении полипептидной цепи рецептора [9].

Повышенный риск развития БА у лиц с гетерозиготным генотипом AG (Asp299Gly) связывают с ответом иммунной системы на эндотоксин. Так, у пациентов с астмой уровень эндотоксининдуцированной секреции ИЛ-12 значительно ниже при AG-генотипе, чем при AA, что создает условия для активизации Т-хелперов 2-го типа и переключения иммунного ответа на синтез IgE [5].

В недавно проведенном метаанализе, основанном на 12 исследованиях случай—контроль с

вовлечением 1838 пациентов с БА и 1764 контроля, не удалось найти значительной гетерогенности между исследованиями и определить существенную связь между полиморфизмом Asp299Gly и астмой [10].

В популяции АР Крым исследований по изучению полиморфизма Asp299Gly гена TLR-4 и его связи с состоянием антиэндотоксинового иммунитета у пациентов с частыми и редкими обострениями бронхиальной астмы не проводилось.

**Цель исследования** — изучить полиморфизм Asp299Gly гена TLR-4 и состояние антиэндотоксинового иммунитета у пациентов с частыми и редкими обострениями бронхиальной астмы в популяции АР Крым.

### Материалы и методы

Для исследования полиморфизма Asp299Gly гена рецептора TLR-4 в популяции Крыма привлекались только те пациенты и добровольцы, которые родились в данном регионе.

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

Четыре и более обострений за последний год считали критерием для установления фенотипа БА с частыми обострениями [3].

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 протоколам, разработанным в лаборатории клинической иммунологии ЦНИЛ ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского» [1–2]. 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 Hycult biotechnology (Голландия). Оптическую плотность исследовали 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) 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. Постановка аллель-специфической ПЦР осуществлялась с помощью наборов «Мутация толл-подобного рецептора 4 Asp299Gly, rs4986790» («Литех», РФ) согласно инструкции производителя. Детекция продуктов амплификации выполнялась методом горизонтального электрофореза с помощью набора производства «Литех» (РФ).

Группу контроля для генетического исследования составили 285, а для оценки антиэндотоксинового иммунитета 92 практически здоровых жителя 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» (Винница).

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, 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 квартилями 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 БА 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 =  $n_{AA} \cdot 2 + n_{AG}$ , где  $n_{AA}$  — количество исследуемых с генотипом AA,  $n_{AG}$  — количество исследуемых с генотипом AG. Для аллеля G использовалась аналогичная формула:

$$\text{частота аллеля G} = n_{GG} \cdot 2 + n_{AG},$$

где  $n_{GG}$  — количество исследуемых с генотипом GG,  $n_{AG}$  — количество исследуемых с генотипом AG.

У всех пациентов и волонтеров получено добровольное письменное согласие на участие в научном исследовании, на которое есть разрешение

Таблиця 1. Частота розподілення генотипів TLR-4 (Asp299Gly) у пацієнтів з частими обостреннями БА і здорових волонтерів

Показатель	Контроль (n = 285)	БА с частими обострениями (n = 112)	ОШ, ДИ, $\chi^2$ , p
Распределение генотипов			
AA	242 (85 %)	87 (78 %)	$\chi^2 = 3,254$ ; p = 0,197
AG	40 (14 %)	24 (21 %)	
GG	3 (1 %)	1 (1 %)	
Риск по аллелю G ([AA]<-->[AG + GG])			
AA	242 (85 %)	87 (78 %)	ОШ = 1,617; ДИ = [0,933–2,804]
AG + GG	43 (15 %)	25 (22 %)	$\chi^2 = 2,96$ ; p = 0,085
Разница частот аллелей			
A	524 (92 %)	198 (88 %)	[A]<-->[G] ОШ = 1,496; ДИ = [0,900–2,486] $\chi^2 = 2,44$ ; p = 0,118
G	46 (8 %)	26 (12 %)	[G]<-->[A] ОШ = 0,669; ДИ = [0,402–1,111] $\chi^2 = 2,44$ ; p = 0,118

Примечание. ОШ — отношение шансов; ДИ — 95 % доверительный интервал; p — достоверность различий (так же в табл. 2).

Таблиця 2. Частота розподілення генотипів TLR-4 (Asp299Gly) у пацієнтів з рідкими обостреннями БА і здорових волонтерів

Показатель	Контроль (n = 285)	БА с редкими обострениями (n = 219)	ОШ, ДИ, $\chi^2$ , p
Распределение генотипов			
AA	242 (85 %)	174 (80 %)	$\chi^2 = 2,565$ ; p = 0,277
AG	40 (14 %)	42 (19 %)	
GG	3 (1 %)	3 (1 %)	
Риск по аллелю G ([AA]<-->[AG + GG])			
AA	242 (85 %)	174 (80 %)	ОШ = 1,455; ДИ = [0,918–2,308]
AG + GG	43 (15 %)	45 (20 %)	$\chi^2 = 2,56$ ; p = 0,109
Разница частот аллелей			
A	524 (92 %)	390 (89 %)	[A]<-->[G] ОШ = 1,402; ДИ = [0,916–2,145] $\chi^2 = 2,44$ ; p = 0,117
G	46 (8 %)	48 (11 %)	[G]<-->[A] ОШ = 0,713; ДИ = [0,466–1,091] $\chi^2 = 2,44$ ; p = 0,117

комиссии по биоэтике ГУ «КГМУ имени С.И. Георгиевского».

### Результаты и обсуждение

Вывявлено 219 пацієнтів з рідкими і 112 з частими обостреннями БА. Данніе о розподіленні частоти генотипів TLR-4 (Asp299Gly) у пацієнтів з частими обостреннями БА і здорових волонтерів представлені в табл. 1.

Розподілення генотипів (см. табл. 1) у пацієнтів з частими обостреннями БА (AA — 87, или 78 %; AG — 24, или 21 %; GG — 1, или 1 %) достовірно не отличалось ( $\chi^2 = 3,25$ ; p = 0,19) от контроля (AA — 242, или 85 %; AG — 40, или 14 %; GG — 3, или 1 %). При использовании модели риска по аллелю G было обнаружено, что

частота генотипа AG + GG (22 %) у пацієнтів з частими обостреннями БА имеет тенденцию к возрастанию (ОШ = 1,62, ДИ = [0,93–2,80]  $\chi^2 = 2,96$ ; p = 0,08), а AA (78 %) ниже по сравнению с контролем (AG + GG — 15 %; AA — 85 %). Для разницы частот аллелей не было получено достоверных отличий (ОШ = 1,49; ДИ = [0,90–2,49]  $\chi^2 = 2,44$ ; p = 0,12).

Данніе о розподіленні частоти генотипів TLR-4 (Asp299Gly) рецептора у пацієнтів з рідкими обостреннями БА і здорових волонтерів представлені в табл. 2.

Для пацієнтів з рідкими обостреннями БА (см. табл. 2) частота генотипів AA (174, или 8 %), AG (42, или 19 %) и GG (3, или 1 %) достовірно не отличалась ( $\chi^2 = 2,57$ ; p = 0,28) от конт-

Таблиця 3. Показатели антиэндотоксинового иммунитета в зависимости от генотипов TLR-4 (Asp299Gly) рецептора у пациентов с частыми обострениями БА

Показатель	Контроль (n = 92)	AA (n = 87)	AG + GG (n = 25)	p, T. К—У
Анти-ЭТ-IgA, ед. опт. пл.	0,266 (0,184–0,354)	0,256 (0,200–0,333)	0,271 (0,198–0,345)	0,911
Анти-ЭТ-IgM, ед. опт. пл.	0,322 (0,203–0,400)	0,412* <sup>#</sup> (0,318–0,520)	0,336 (0,311–0,439)	< 0,001
Анти-ЭТ-IgG, ед. опт. пл.	0,357 (0,261–0,442)	0,972* (0,751–1,343)	0,901* (0,568–1,254)	< 0,001
Анти-ЭТ-sIgA, ед. опт. пл.	0,178 (0,119–0,217)	0,151 (0,110–0,203)	0,167 (0,126–0,196)	0,239
sCD14, сыворотка, мкг/мл	4,99 (3,53–6,90)	5,91* (4,26–7,78)	5,62 (3,52–8,01)	0,136
sCD14, индуцированная мокрота, нг/мл	6,7 (4,3–9,3)	10,6* (7,0–18,2)	9,5* (6,6–11,5)	< 0,001

Примечание. \* Достоверность различий контроля и групп AA, AG + GG; p < 0,05; <sup>#</sup> достоверность различий групп AA и AG + GG; p < 0,05; T. К—У — тест Краскела—Уоллиса (так же в табл. 4).

Таблиця 4. Показатели антиэндотоксинового иммунитета в зависимости от генотипов TLR-4 (Asp299Gly) рецептора у пациентов с редкими обострениями БА

Показатель	Контроль (n = 92)	AA (n = 174)	AG + GG (n = 45)	p, T. К—У
Анти-ЭТ-IgA, ед. опт. пл.	0,266 (0,184–0,354)	0,253 (0,201–0,310)	0,243 (0,174–0,334)	0,719
Анти-ЭТ-IgM, ед. опт. пл.	0,322 (0,203–0,400)	0,414* (0,318–0,505)	0,399* (0,331–0,474)	< 0,001
Анти-ЭТ-IgG, ед. опт. пл.	0,357 (0,261–0,442)	1,055* (0,761–1,303)	0,958* (0,702–1,361)	< 0,001
Анти-ЭТ-sIgA, ед. опт. пл.	0,178 (0,119–0,217)	0,149* (0,113–0,191)	0,164 (0,124–0,196)	0,029
sCD14, сыворотка, мкг/мл	4,99 (3,53–6,90)	5,40 (3,92–7,21)	5,78* (4,39–8,63)	0,046
sCD14, индуцированная мокрота, нг/мл	6,7 (4,3–9,3)	8,4* (5,5–11,6)	9,3* (6,2–12,1)	< 0,001

роля (AA — 242, или 85 %; AG — 40, или 14 %; GG — 3, или 1 %). Анализ частоты распределения генов с использованием модели с риском по аллелю G также не выявил достоверных отличий (ОШ = 1,46; ДИ = [0,92–2,31]  $\chi^2 = 2,56$ ; p = 0,11). Для разницы частот аллелей были получены аналогичные результаты (ОШ = 1,40; ДИ = [0,92–2,15]  $\chi^2 = 2,44$ ; p = 0,12).

Анализируя результаты, полученные по распределению генотипов TLR-4, можно прийти к заключению, что тенденция к превалированию генотипа AA + GG у пациентов с частыми обострениями БА может быть связана с состоянием антиэндотоксинового иммунитета.

Параметры антиэндотоксинового иммунитета у пациентов с частыми обострениями БА представлены в табл. 3.

Уровни анти-ЭТ-IgA и анти-ЭТ-sIgA (см. табл. 3) у пациентов с генотипами AA и AG + GG

при множественном сравнении достоверно не отличались (p > 0,05) от контроля. Содержание анти-ЭТ-IgM у пациентов с генотипом AA было достоверно выше (p < 0,001) по сравнению с контролем и генотипом AG + GG. В свою очередь, уровни анти-ЭТ-IgG и sCD14 в индуцированной мокроте были достоверно выше (p < 0,001) контроля, хотя и не отличались при генотипическом сравнении. Для сывороточного sCD14 зафиксировано его возрастание только у пациентов с генотипом AA.

Показатели антиэндотоксинового иммунитета в зависимости от генотипов TLR-4 (Asp299Gly) рецептора у пациентов с редкими обострениями БА представлены в табл. 4.

Уровень антиэндотоксинового иммуноглобулина A в сыворотке достоверно не отличался (p = 0,719) у пациентов с генотипом AA и AG + GG по сравнению с контролем. Значения анти-ЭТ-IgM,

анти-ЭТ-IgG и sCD14 в индуцированной мокроте достоверно ( $p < 0,001$ ) превышали контрольные, при этом не отличались ( $p > 0,05$ ) между собой. Содержание анти-ЭТ-sIgA у больных с генотипом AA было достоверно ниже ( $p = 0,029$ ) контроля. У пациентов с генотипом AG + GG сывороточный уровень sCD14 был достоверно выше ( $p = 0,046$ ) контрольного.

Таким образом, можно прийти к заключению, что фенотипические отличия у пациентов с редкими и частыми обострениями БА в популяции АР Крым также связаны с тенденцией к превалированию генотипа AG + GG полиморфного участка TLR-4. У пациентов с частыми обострениями БА и генотипом AG + GG по сравнению с AA наблюдается анергия иммунного ответа на эндотоксин, которая проявляется в нормализации острофазовых показателей (анти-ЭТ-IgM и сывороточный sCD14).

В исследовании, проведенном в популяции Турции, установлено, что у детей полиморфизм Asp299Gly связан с риском развития легкой астмы и обладает протективными свойствами в отношении развития тяжелой [7]. В другом

исследовании показано, что среднетяжелая и тяжелая атопическая астма связана с генотипом AG, а легкая — с AA [4].

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

## Выводы

1. Фенотипические отличия у пациентов с редкими и частыми обострениями бронхиальной астмы в популяции АР Крым могут быть связаны с тенденцией к превалированию генотипа AG + GG полиморфного участка TLR-4.

2. У пациентов с частыми обострениями бронхиальной астмы и генотипом AG + GG по сравнению с AA наблюдается анергия иммунного ответа на эндотоксин, которая проявляется в нормализации острофазовых показателей (анти-ЭТ-IgM и сывороточный sCD14).

## Список литературы

1. Гордиенко А.И. Использование твердофазного иммуоферментного анализа для определения общего и антиэндотоксинального секреторного IgA человека // Таврический мед.-биол. вестн.— 2009.— Т. 12, № 3.— С. 82—89.
2. Гордієнко А.І., Білоглазов В.О. Патент 70193 А Україна МКІ 7 А61К31/01 Спосіб визначення антитіл до ліполісахаридів грамнегативних бактерій; Заявл. 29.12.2003; Опубл. 15.09.2004, Бюл. № 9.
3. Haldar P., Pavord I.D., Shaw D.E. et al. Cluster Analysis and Clinical Asthma Phenotypes // Am. J. Resp. Crit. Car. Med.— 2008.— Vol. 178, N. 3.— P. 218—224.
4. Hussein Y.M., Awad H.A., Shalaby S.M. et al. Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 4 polymorphisms and susceptibility to asthma and allergic rhinitis: a case-control analysis // Cell. Immunol.— 2012.— Vol. 274, N 1—2.— P. 34—38.
5. Lundberg A., Wikberg L.A., Ilonen J. et al. Lipopolysaccharide-induced immune responses in relation to the TLR4 (Asp299Gly) gene polymorphism // Clin. Vaccine Immunol.— 2008.— Vol. 15, N 12.— P. 1878—1883.
6. 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.
7. Saçkesen C., Karaaslan C., Keskin O. et al. The effect of polymorphisms at the CD14 promoter and the TLR4 gene on asthma phenotypes in Turkish children with asthma // Allergy.— 2005.— Vol. 60, N 12.— P. 1485—1492.
8. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches // Nature medicine.— 2012.— Vol. 18, N 5.— P. 716—725.
9. Yang I.A., Barton S.J., Rorke S. et al. Toll-like receptor 4 polymorphism and severity of atopy in asthmatics // Genes Immun.— 2004.— Vol. 5, N 1.— P. 41—45.
10. Yingshui Y., Xiaohua R., Lianping H. et al. TLR4 + 896A > G (Asp299Gly) polymorphism is not associated with asthma: a update meta-analysis // Int J Clin Exp Med.— 2014.— Vol. 7, N 12.— P. 5358—5361.

Ю.А. Бісюк, А.І. Курченко

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Вплив поліморфізму Asp299Gly гена TLR-4 на стан антиендотоксинального імунітету у пацієнтів із загостренням бронхіальної астми

**Мета роботи** — вивчити поліморфізм Asp299Gly гена TLR-4 і стан антиендотоксинального імунітету у пацієнтів з частими і рідкісними загостреннями бронхіальної астми в популяції АР Крым.

**Матеріали та методи.** Поліморфізм Asp299Gly і стан антиендотоксинального імунітету вивчено у 219 пацієнтів з рідкісними і у 112 з частими загостреннями бронхіальної астми (БА). Групу контролю склали 285 практично здорових осіб.

**Результати та обговорення.** У контрольній групі частота розподілу генотипів (AA – 242, або 85 %, AG – 40, або 14 %, GG – 3, або 1 %) вірогідно не відрізнялася від такої у разі БА з частими (AA – 87, або 78 %, AG – 24, або 21 %, GG – 1, 1 %,  $\chi^2 = 3,254$ ;  $p = 0,197$ ) і рідкісними (AA – 174, або 80 %, AG – 42, або 19 %, GG – 3, або 1 %,  $\chi^2 = 2,565$ ;  $p = 0,277$ ) загостреннями. Під час аналізу ризику за алелем G виявлено, що частота генотипу AG + GG у хворих з частими загостреннями (22 %) має тенденцію до збільшення (відношення шансів = 1,617;  $p = 0,085$ ) порівняно з контролем (15 %). У пацієнтів із частими загостреннями БА і генотипом AG + GG порівняно з AA рівні анти-ET-IgM і сироваткового sCD14 вірогідно ( $p > 0,05$ ) не відрізняються від контролю.

**Висновки.** Фенотипова різниця у пацієнтів з рідкісними та частими загостреннями БА в популяції АР Крим може бути пов'язана з тенденцією до переважання генотипу AG + GG поліморфної ділянки TLR-4.

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

Yu.A. Bisyuk, A.I. Kurchenko

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

## Effects of Asp299Gly TLR-4 gene polymorphism on the condition of antiendotoxin immunity in patients with frequent and rare exacerbations of asthma

**Objective** – to study the gene polymorphism Asp299Gly of TLR-4 and condition of anti-endotoxin immunity in patients with frequent and rare exacerbations of asthma in Crimea population.

**Materials and methods.** Asp299Gly polymorphism and condition of anti-endotoxin immunity were studied in 219 patients with rare and 112 with frequent exacerbations of asthma. The control group consisted of 285 healthy individuals.

**Results and discussion.** In the control group, the distribution of genotype frequency (AA – 242 (85 %), AG – 40 (14 %), GG – 3 (1 %)) did not significantly differ from asthma with frequent (AA – 87 (78 %), AG – 24 (21 %), GG – 1 (1 %),  $\chi^2 = 3.254$ ,  $p = 0.197$ ) and rare exacerbations (AA – 174 (80 %), AG – 42 (19 %), GG – 3 (1 %)  $\chi^2 = 2.565$ ,  $p = 0.277$ ). Analysis risk allele G revealed that the frequency of AG + GG genotype patients with frequent exacerbations (22 %) tends to increase (odds ratio = 1.617,  $p = 0.085$ ) compared to controls (15 %). In patients with frequent exacerbations of asthma with AG + GG genotype compare to the AA levels of anti-ET-IgM and serum sCD14 did not significantly ( $p > 0.05$ ) differ from controls.

**Conclusions.** Phenotypic differences of asthma in Crimea population with rare and frequent exacerbations may be associated with a tendency to predominance of AG + GG genotype TLR-4 polymorphism.

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

---

### 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 23 березня 2015 р.