

Связь полиморфизма С159Т гена рецептора CD14 с антиэндотоксиновым иммунитетом у больных с atopической и неатопической бронхиальной астмой



Ю.А. Бисюк

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Цель работы — изучение состояния антиэндотоксинового иммунитета в зависимости от генотипов полиморфного участка С159Т гена рецептора CD14 у больных с atopической и неатопической бронхиальной астмой (БА) в популяции Крыма.

Материалы и методы. Состояние антиэндотоксинового иммунитета в зависимости от полиморфизма (С159Т) CD14 рецептора изучено у 275 взрослых больных с atopической и 56 — с неатопической БА. Группу контроля составили 92 практически здоровых лица.

Результаты и обсуждение. Результаты исследования показали, что для atopической БА характерна активация гуморального, специфического звена (увеличение уровня антиэндотоксиновых антител класса G), а для неатопической — местного, неспецифического (увеличение уровня sCD14) в ассоциации с дефицитом секреторных антиэндотоксиновых антител класса A. У пациентов с atopической БА и генотипом ТТ промоторного участка (159 позиция) гена CD14 эндотоксинзависимое хроническое воспаление ассоциировано с активацией иммунного ответа на системном (увеличение сывороточной концентрации антиэндотоксиновых антител класса M и sCD14) и местном (увеличение sCD14 в мокроте) уровнях, при этом для того же генотипа при неатопической БА наблюдается сниженная активность воспалительного процесса, которая характеризуется нормализацией уровня секреторных антиэндотоксиновых антител класса A и сывороточного sCD14.

Выводы. Эндотоксинзависимое хроническое воспаление при БА зависит от atopического или неатопического фенотипа заболевания и С159Т полиморфизма CD14 рецептора.

Ключевые слова:

бронхиальная астма, эндотоксин, полиморфизм С159Т рецептора CD14.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Бісюк Юрій Анатолійович
к. мед. н., доц.

01601, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13
Тел. (044) 425-87-98, (050) 397-62-94
E-mail: bisyuk@gmail.com

Стаття надійшла до редакції
26 січня 2015 р.

Атопические заболевания, такие как бронхиальная астма (БА), поллиноз и аллергический ринит представляют глобальную проблему здравоохранения в связи с высокой распространенностью [18]. По данным кросс-секционного исследования [24], распространенность астмы в мире составляет 4,3 %, с наибольшей частотой в Австралии — 21 %; в Украине этот показатель составляет 2,77 %.

Хроническое воспаление при БА в основном связано с активацией Т-хелперов 2 типа, которые синтезируют пул цитокинов, включая ИЛ-3, -4, -5, -9, -13, приводящих к усилению созревания и дифференциации базофилов, тучных клеток и переключению на синтез IgE В-лимфоцитами, что в основном характеризует atopический или аллергический фенотип данного заболевания [10]. При неатопическом или ней-

трофильном варианте БА основными индукторами хронического воспаления являются Т-хелперы 1, 9, 17 и 22 типов [26].

Недавние исследования показали взаимосвязь между факторами окружающей среды, такими как липополисахарид (ЛПС), и генетическими различиями в развитии аллергических заболеваний [9]. Эндотоксин или липополисахарид (ЛПС) при попадании в организм связывается со специфическим белком LBP (Lipopolysaccharide binding protein) с последующим присоединением к рецепторам CD14 и TLR-4 на поверхности моноцитов, макрофагов и гранулоцитов [19]. Функция растворимой формы CD14 (sCD14) рецептора связана с активацией клеток, на поверхности которых отсутствует данный рецептор [19].

В процессе созревания иммунной системы эндотоксин, очевидно, обладает протективными свойствами по отношению к развитию БА [4], но чрезмерное поступление его в организм как ингаляционно, так и путем транслокации в кишечнике может вызвать обратный эффект и привести к ухудшению течения данного заболевания [14].

Таким образом, двоякий эффект эндотоксина, возможно, связан с полиморфизмом генов, кодирующих рецепторы к эндотоксину, и состоянием самого антиэндотоксинового иммунитета [5]. Ген, кодирующий CD14 рецептор, локализован в длинном плече 5 хромосомы в близости к локусу 5q31-q33, в котором находятся гены, ответственные за синтез IgE [6] и интерлейкинов 4, 5, 13 [12]. Полиморфизм C159T гена рецептора CD14 связан с замещением цитозина (C-cytosine) на тимин (T-Thymine) в 159 позиции промоторного участка, что детерминирует наличие в популяции гомозигот по цитозину и тимину (CC, TT) и гетерозигот по цитозин-тимину (CT) [5].

Недавние исследования показали, что у пациентов с TT генотипом CD14 рецептора наблюдается возрастание концентрации sCD14 и снижение уровня общего IgE по сравнению с другими генотипами [21, 23]. Присутствие C аллеля в 159 позиции промоторного участка гена CD14 рецептора коррелирует с увеличением уровня IgE, при этом TT генотип не связан с атопией [5]. Однако по данным других исследований такая связь выявлена не была [22].

В популяции Крыма исследования по изучению состояния антиэндотоксинового иммунитета с учетом полиморфизма C159T гена рецептора CD14 у больных с атопическим и неатопическим фенотипом БА не проводились.

Цель работы — изучение состояния антиэндотоксинового иммунитета в зависимости от

генотипов полиморфного участка C159T гена рецептора CD14 у больных с атопической и неатопической БА в популяции Крыма.

Материалы и методы

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

Все больные с 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 92 практически здоровых жителя 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 (ПЦР) 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 антигена дифференцировки моноцитов C-159T» («Литех», РФ) согласно инструкции производителя. Идентификация продуктов амплификации осуществлялась методом горизонтального электрофореза с помощью готового набора производства «Литех», РФ.

Уровни антиэндотоксиновых антител классов А, М, G (соответственно антиЭТ-IgA, антиЭТ-IgM и антиЭТ-IgG) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Уровни антиЭТ-IgA, антиЭТ-IgM и антиЭТ-IgG выражали в условных единицах оптической плотности конечного продукта ферментативной реакции [3].

Секреторный антиэндотоксиновый иммуноглобулин А (антиЭТ-sIgA) в индуцированной мокроте определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (тИФА) по 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 методом тИФА с использо-

Таблиця 1. Показатели антиэндотоксинового иммунитета у больных с атопической/неатопической бронхиальной астмой и здоровых волонтеров

Показатель	Контроль (n = 92)	Атопическая БА (n = 275)	Неатопическая БА (n = 56)	P, T. K—U
АнтиЭТ-IgA (ед. опт. пл.)	0,266 (0,184—0,354)	0,257 (0,198—0,321)	0,246 (0,199—0,310)	0,758
АнтиЭТ-IgM (ед. опт. пл.)	0,322 (0,203—0,400)	0,411 ^a (0,332—0,478)	0,354 ^b (0,2348—0,527)	< 0,001
АнтиЭТ-IgG (ед. опт. пл.)	0,357 (0,261—0,442)	1,056 ^a (0,763—1,305)	0,904 ^{b, c} (0,625—1,160)	< 0,001
АнтиЭТ-sIgA (ед. опт. пл.)	0,178 (0,119—0,217)	0,157 (0,121—0,198)	0,132 ^{b, c} (0,093—0,177)	0,005
sCD14, сыворотка (мкг/мл)	4,99 (3,53—6,90)	5,31 (3,92—7,15)	7,54 ^{b, c} (5,46—10,99)	< 0,001
sCD14, индуцированная мокрота (нг/мл)	6,7 (4,3—9,3)	8,3 ^a (5,4—11,0)	19,6 ^{b, c} (13,0—24,3)	< 0,001

Примечание. ^a Достоверность отличий контроля и атопической БА, $p < 0,05$; ^b достоверность отличий контроля и неатопической БА, $p < 0,05$; ^c достоверность отличий атопической и неатопической БА; T. K—U — тест Краскела—Уоллиса.

ванием тест-системы Hbt Human sCD14 ELISA Kit, Product Number: НК320 производства Hycult 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.

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, провели 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. При множественном сравнении показателей антиэндотоксинового иммунитета использовали критерий Краскела—Уоллиса.

От всех пациентов и волонтеров получено добровольное письменное согласие на участие в научном исследовании, разрешенном комиссией по биоэтике ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского».

Результаты и обсуждение

Аллергоанамнез и результаты кожных тестов выявили 275 пациентов с атопическим фенотипом БА и 56 — с неатопическим. Средний возраст больных с атопической астмой ($51,66 \pm 10,69$) года, неатопической ($54,27 \pm 9,85$) года и волонтеров ($50,7 \pm 10,2$) года достоверно не отличался ($p > 0,05$).

Продолжительность заболевания для атопического фенотипа составила ($19,88 \pm 11,80$) года, что достоверно отличалось ($p < 0,001$) от неатопического — ($12,96 \pm 9,21$) года. Начало проявления симптомов БА было более ранним для атопической БА ($31,77 \pm 9,26$) года по сравнению с неатопической ($41,30 \pm 9,12$) года, $p < 0,001$.

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

Статистическим анализом показателей антиэндотоксинового иммунитета установлено, что распределения переменных в вариационных рядах отличались от нормального, поэтому для обработки данных использовались непараметрические критерии. Результаты представлены в табл. 1.

При множественном сравнении значений сывороточного АнтиЭТ-IgA (табл. 1) было установлено, что у пациентов с атопической и неатопической БА концентрации данного иммуноглобулина достоверно не отличаются между собой и по сравнению с контролем ($p = 0,758$). Уровни антиЭТ-IgM у больных с атопическим и неатопическим фенотипом БА были достоверно выше контроля ($p < 0,001$), хотя не отличались между собой ($p > 0,05$). Для антиЭТ-IgG были выявлены аналогичные изменения, при этом концентрация этого иммуноглобулина у пациентов с атопической БА была достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с неатопической. У пациентов с неатопической БА наблюдалось достоверное снижение ($p < 0,05$) уровня антиЭТ-sIgA, а для sCD14 в сыворотке и индуцированной мокроте — достоверное увеличение ($p < 0,05$) по сравнению с контролем и атопической БА.

Таблиця 2. Показатели антиэндотоксинового иммунитета в зависимости от генотипов CD14 (C159T) рецептора у больных с atopической БА

Показатель	Контроль (n = 92)	СС (n = 75)	СТ (n = 151)	ТТ (n = 49)	P, T, K—Y
АнтиЭТ-IgA (ед. опт. пл.)	0,266 (0,184—0,354)	0,245 (0,184—0,332)	0,260 (0,198—0,318)	0,252 (0,211—0,320)	0,863
АнтиЭТ-IgM (ед. опт. пл.)	0,322 (0,203—0,400)	0,390 ^{a,c} (0,329—0,460)	0,412 ^a (0,328—0,474)	0,443 ^a (0,376—0,522)	< 0,001
АнтиЭТ-IgG (ед. опт. пл.)	0,357 (0,261—0,442)	1,099 ^a (0,758—1,306)	0,996 ^a (0,752—1,248)	1,141 ^a (0,817—1,442)	< 0,001
АнтиЭТ-sIgA (ед. опт. пл.)	0,178 (0,119—0,217)	0,167 (0,130—0,199)	0,150 (0,118—0,194)	0,157 (0,111—0,205)	0,095
sCD14, сыворотка (мкг/мл)	4,99 (3,53—6,90)	4,85 ^c (3,48—6,54)	4,87 ^d (3,62—6,25)	11,35 ^{a,c,d} (6,87—13,57)	< 0,001
sCD14, индуцированная мокрота (нг/мл)	6,7 (4,3—9,3)	8,1 ^c (5,4—9,8)	7,4 ^d (5,0—10,0)	16,6 ^{a,c,d} (11,7—21,0)	< 0,001

Примечание. ^a Достоверность отличий контроля и групп СС, СТ, ТТ, $p < 0,05$; ^b достоверность отличий групп СС и СТ, $p < 0,05$; ^c достоверность отличий групп СС и ТТ, $p < 0,05$; ^d достоверность отличий групп СТ и ТТ, $p < 0,05$; T, K—Y — тест Краскела—Уоллиса.

Таблиця 3. Показатели антиэндотоксинового иммунитета в зависимости от генотипов CD14 (C159T) рецептора у больных с неатопической БА

Показатель	Контроль (n = 92)	СС (n = 30)	СТ (n = 18)	ТТ (n = 8)	P, T, K—Y
АнтиЭТ-IgA (ед. опт. пл.)	0,266 (0,184—0,354)	0,246 (0,188—0,361)	0,268 (0,209—0,298)	0,232 (0,184—0,285)	0,863
АнтиЭТ-IgM (ед. опт. пл.)	0,322 (0,203—0,400)	0,334 (0,229—0,563)	0,423 (0,195—0,524)	0,358 (0,321—0,443)	0,192
АнтиЭТ-IgG (ед. опт. пл.)	0,357 (0,261—0,442)	0,920 ^a (0,609—1,215)	0,730 ^a (0,449—1,013)	1,121 ^a (0,772—1,499)	< 0,001
АнтиЭТ-sIgA (ед. опт. пл.)	0,178 (0,119—0,217)	0,125 ^a (0,092—0,158)	0,133 ^a (0,103—0,180)	0,199 (0,088—0,274)	0,009
sCD14, сыворотка (мкг/мл)	4,99 (3,53—6,90)	7,07 ^a (5,18—9,97)	8,27 ^a (6,06—11,39)	6,24 (2,93—10,85)	0,001
sCD14, индуцированная мокрота (нг/мл)	6,7 (4,3—9,3)	19,45 ^a (13,85—23,90)	18,73 ^a (9,9—24,03)	21,35 ^a (13,05—29,15)	< 0,001

Примечание. ^a Достоверность отличий контроля и групп СС, СТ, ТТ, $p < 0,05$; ^b достоверность отличий групп СС и СТ, $p < 0,05$; ^c достоверность отличий групп СС и ТТ, $p < 0,05$; ^d достоверность отличий групп СТ и ТТ, $p < 0,05$; T, K—Y — тест Краскела—Уоллиса.

Анализируя данные изменения, можно заключить, что фенотипические отличия atopической и неатопической БА могут проявляться в различном состоянии антиэндотоксинового иммунитета. Так, для atopической БА характерна активация гуморального, специфического звена (увеличение уровня антиЭТ-IgG), а для неатопической — местного, неспецифического (увеличение уровня sCD14) в ассоциации с дефицитом уровня антиЭТ-sIgA.

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

Результаты анализа уровня антиЭТ-IgA (табл. 2) у пациентов с atopической астмой свидетельствуют об отсутствии связи с различными генотипами. Концентрация антиЭТ-IgM для групп с генотипами СС, СТ и ТТ была достоверно выше контроля ($p < 0,001$), а для ТТ генотипа зафиксированы самые высокие значения (0,443, Q1 — 0,376, Q3 — 0,522 ед. опт. пл.), которые достовер-

но выше ($p < 0,05$) по сравнению с СС генотипом. При множественном сравнении значений антиЭТ-IgG было выявлено достоверное увеличение ($p < 0,05$) его концентрации по сравнению с контролем, которая не зависела от генотипа. Статистический анализ значений антиЭТ-sIgA не выявил достоверных отличий ($p = 0,095$). Для пациентов с ТТ генотипом наблюдалось резкое увеличение концентрации sCD14 в сыворотке и индуцированной мокроте, которая достоверно отличалась ($p < 0,05$) от контроля и групп с СС и СТ генотипами.

Для неатопической БА был проведен аналогичный анализ. Результаты представлены в табл. 3.

У пациентов с неатопической БА (табл. 3) были выявлены другие изменения антиэндотоксинового иммунитета. Для уровней антиЭТ-IgA ($p = 0,863$) и антиЭТ-IgM ($p = 0,192$) не было выявлено статистически значимых отличий. Концентрация антиЭТ-IgG у пациентов со всеми

генотипами була достовірно вище ($p < 0,05$) контролю і не отличалась между генотипами. Уровень антиЭТ-sIgA был достовірно ниже ($p < 0,05$) контролю для СС и СТ генотипа, при этом для ТТ достовірно не отличался ($p > 0,05$). Содержание sCD14 в сыворотке было достовірно выше ($p < 0,05$) контролю у пациентов с СС и СТ генотипом, а для ТТ достовірно не отличалось ($p > 0,05$). В индуцированной мокроте наблюдалось достовірное возрастание ($p < 0,05$) уровня sCD14 для пациентов всех генотипов, хотя отличий между различными генотипами выявлено не было.

Таким образом, проведенный анализ выявил связь эндотоксинзависимого хронического воспаления с полиморфизмом С159Т гена рецептора CD14.

У пациентов с атопической БА и генотипом ТТ промоторного участка (159 позиция) гена CD14 эндотоксинзависимое хроническое воспаление ассоциировано с активацией иммунного ответа на системном уровне (увеличение сывороточной концентрации антиЭТ-IgM и sCD14) и местном (увеличение уровня sCD14 в мокроте), при этом для того же генотипа при неатопической БА наблюдается сниженная активность воспалительного процесса, которая характеризуется нормализацией уровня антиЭТ-sIgA и сывороточного sCD14.

В других работах было установлено, что при легкой интермиттирующей, атопической БА отмечается дисбаланс местного антиэндотоксिनного иммунитета, что проявляется снижением секреторного антиЭТ-sIgA в 1,7–1,8 раза ниже уровня нормы ($p < 0,01$) и существенным повышением концентрации LBP в мокроте от 5,1 до 5,6 раза ($p < 0,01$) [1]. Также было доказано, что уровень sCD14 в бронхоальвеолярной жидкости резко возрастает после 24 ч от момента введения аллергена [25]. У детей с астматическим статусом также наблюдалось увеличение содержания sCD14 [8]. Альтернативно было высказано мнение, что сывороточный sCD14 может связывать и инактивировать ЛПС [15].

По данным мета-анализа L. Zhao (2011), не было выявлено ассоциации между полиморфизмом CD14 (С159Т) рецептора и бронхиальной астмой [27]. Наблюдаемое в нашем исследовании резкое увеличение уровней сывороточного sCD14 у больных с атопической астмой и ТТ генотипом согласуется с данными китайских ученых [17].

В этом исследовании было установлено, что у детей с астмой и ТТ (С159Т) генотипом наблюдается возрастание сывороточного уровня sCD14, при этом отсутствует корреляция данного показателя с уровнем общего IgE и ОФВ₁. В популяции Польши [16] и Германии [13] также была обнаружена связь астмы с ТТ генотипом и увеличением концентрации сывороточного sCD14.

Эффекты эндотоксина имеют дозозависимый характер. Исследование *in vitro* показало, 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 [20]. Стимуляция аллергенами периферических мононуклеаров в бронхоальвеолярном смыве также приводит к возрастанию sCD14 с наибольшей концентрацией через 42 ч, аналогичные результаты получены при использовании в качестве стимулятора лейкотриена D4 [11].

Суммируя результаты данного исследования, можно предположить, что степень эндотоксинопосредованного хронического воспаления зависит как от генотипа CD14 рецептора, так и от атопического/неатопического фенотипа БА, и очевидно связана с клиническими параметрами манифестации данного заболевания, что требует дальнейшего изучения.

Выводы

Фенотипические отличия атопической и неатопической БА могут проявляться в различном состоянии антиэндотоксिनного иммунитета. Для атопической БА характерна активация гуморального, специфического звена (увеличение уровня антиЭТ-IgG), а для неатопической — местного, неспецифического (увеличение уровня sCD14) в ассоциации с дефицитом уровня антиЭТ-sIgA. У пациентов с атопической БА и генотипом ТТ промоторного участка (159 позиция) гена CD14 эндотоксинзависимое хроническое воспаление ассоциировано с активацией иммунного ответа на системном (увеличение сывороточной концентрации антиЭТ-IgM и sCD14) и местном (увеличение sCD14 в мокроте) уровнях, при этом для того же генотипа при неатопической БА наблюдается сниженная активность воспалительного процесса, которая характеризуется нормализацией уровня антиЭТ-sIgA и сывороточного sCD14.

Список літератури

1. Белоглазов В.А., Знаменская Л.К. Местный и системный антиэндотоксиновый 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 антиэндотоксинового секреторного IgA человека // Таврический медико-биологический вестник.— 2009.— Т. 12, № 3.— С. 82—89.
3. Гордиенко А.И., Белоглазов В.О. Патент 70193 А Україна МКІ 7 А61К31/01 Спосіб визначення антитіл до ліпополісахаридів грамнегативних бактерій; замовл. 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 (4).— P. 414—421.
5. Baldini M., Carla Lohman I., Halonen M. et al. A polymorphism in the 5' flanking region of the CD14 gene is associated with circulating soluble CD14 levels and with total serum immunoglobulin E // *American journal of respiratory cell and molecular biology*.— 1999.— Vol. 20 (5).— P. 976—983.
6. 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 (1).— P. L77—L83.
7. Celedon J.C., Milton D.K., Ramsey C.D. et al. Exposure to dust mite allergen and endotoxin in early life and asthma and atopy in childhood // *Journal of allergy and clinical immunology*.— 2007.— Vol. 120 (1).— P. 144—149.
8. Garty B.Z., Monselise Y., Nitzan M. Soluble CD14 in children with status asthmaticus // *The Israel Medical Association journal: IMAJ*.— 2000.— Vol. 2 (2).— P. 104.
9. Grammatikos A.P. The genetic and environmental basis of atopic diseases // *Annals of medicine*.— 2008.— Vol. 40 (7).— P. 482—495.
10. Holgate S.T. Innate and adaptive immune responses in asthma // *Nature medicine*.— 2012.— Vol. 18 (5).— P. 673—683.
11. 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 (4).— P. 304—311.
12. Kabesch M., Depner M., Dahmen I. et al. Polymorphisms in eosinophil pathway genes, asthma and atopy // *Allergy*.— 2007.— Vol. 62 (4).— P. 423—428.
13. 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 (5).— P. 520—525.
14. Kim Y.-M., Kim Y.-S., Jeon S. G., Kim Y.-K. Immunopathogenesis of allergic asthma: more than the Th2 hypothesis // *Allergy, Asthma & Immunology Research*.— 2013.— Vol. 5 (4).— P. 189—196.
15. Kitchens R.L., Thompson P.A., Viriyakosol S. et al. Plasma CD14 decreases monocyte responses to LPS by transferring cell-bound LPS to plasma lipoproteins // *Journal of Clinical Investigation*.— 2001.— Vol. 108 (3).— P. 485—493.
16. 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 (4).— P. 284—292.
17. 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 (4).— P. 255—260.
18. Montefort S., Ellul P., Montefort M. et al. Increasing prevalence of asthma, allergic rhinitis but not eczema in 5-to-8-year-old Maltese children (ISAAC) // *Pediatric Allergy and Immunology*.— 2009.— Vol. 20 (1).— P. 67—71.
19. Paalsson-McDermott E.M., O'Neill L.A. Signal transduction by the lipopolysaccharide receptor, Toll-like receptor-4 // *Immunology*.— 2004.— Vol. 113 (2).— P. 153—162.
20. 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 (1).— P. 48—57.
21. Simpson A., Martinez F.D. The role of lipopolysaccharide in the development of atopy in humans // *Clinical & Experimental Allergy*.— 2010.— Vol. 40 (2).— P. 209—223.
22. Smit L.A., Bongers S.I., Ruven H.J. et al. Atopy and new-onset asthma in young Danish farmers and CD14, TLR2, AND TLR4 genetic polymorphisms: a nested case-control study // *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*.— 2007.— Vol. 37 (11).— P. 1602—1608.
23. Tan C.-Y., Chen Y.-L., Wu L. S.-H. et al. Association of CD14 promoter polymorphisms and soluble CD14 levels in mite allergen sensitization of children in Taiwan // *Journal of human genetics*.— 2006.— Vol. 51 (1).— P. 59—67.
24. 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 (1).— P. 204.
25. Virchow J.C., Julius P., Matthys H. et al. CD14 expression and soluble CD14 after segmental allergen provocation in atopic asthma // *Eur. Resp. J.*— 1998.— Vol. 11 (2).— P. 317—323.
26. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches // *Nature medicine*.— 2012.— Vol. 18 (5).— P. 716—725.
27. 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 (1).— P. 93.

Ю.А. Бісюк

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Зв'язок поліморфізму С159Т гена рецептора CD14 з антиендотоксиновим імунітетом у хворих на atopічну і неatopічну бронхіальну астму

Мета роботи — вивчення стану антиендотоксинового імунітету залежно від генотипів поліморфної ділянки С159Т гена рецептора CD14 у хворих на atopічну і неatopічну БА в популяції Криму.

Матеріали та методи. Стан антиендотоксинового імунітету в залежності від поліморфізму (С159Т) CD14 рецептора вивчено у 275 дорослих хворих на atopічну бронхіальну астму (БА) і 56 хворих на неatopічну БА.

Результати та обговорення. Результати дослідження показали, що для atopічної БА характерна активація гуморальної, специфічної ланки (збільшення рівня антиендотоксинових антитіл класу G), а для неatopічної — місцевої, неспецифічної (збільшення рівня sCD14) в асоціації з дефіцитом рівня секреторних антиендотоксинових антитіл класу А. У пацієнтів з atopічною БА і генотипом ТТ промоторної ділянки (159 позиція) гена CD14 ендотоксинзалежне хронічне запалення асоційоване з активацією імунної відповіді на системному (збільшення сироваткової концентрації антиендотоксинових антитіл класу М і sCD14) та місцевому (збільшення sCD14 в мокроті) рівнях, при цьому для того ж генотипу при неatopічній БА спостерігається знижена активність запального процесу, яка характеризується нормалізацією рівня секреторних антиендотоксинових антитіл класу А і сироваткового sCD14.

Висновки. Ендотоксинзалежне хронічне запалення при бронхіальній астмі залежить від atopічного чи неatopічного фенотипу захворювання і C159T поліморфізму CD14 рецептора.

Ключові слова: бронхіальна астма, ендотоксин, поліморфізм C159T рецептора CD14.

Yu. A. Bisyyuk

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Relation of polymorphism C159T of CD14 receptor gene and anti-endotoxin immunity in adult patients with atopic and non-atopic asthma

Objective. To study the state of anti-endotoxin immunity depending on the genotype polymorphism of C159T gene receptor CD14 in adult patients with atopic and non-atopic asthma in the Crimean population.

Materials and methods. The state of anti-endotoxin immunity has been investigated as a function of polymorphism (C159T) CD14 receptor in 275 adult patients with atopic bronchial asthma (BA) and 56 patients with non-atopic BA.

Results and discussion. The results have shown that atopic asthma is characterized by activation of the humoral specific zone (an increase of the level of anti-endotoxin antibodies of class G), while non-atopic asthma was associated with activation of the local non-specific zone (an increase in sCD14) in association with deficient levels of secretory anti-endotoxin antibodies of class A. In patients with atopic asthma and TT genotype of the promoter zone (position 159) of the gene CD14, endotoxin-dependent chronic inflammation was associated with activation of the immune response at the system level (the increased serum concentrations of anti-endotoxin antibodies of classes M and sCD14) and at the local one (increase in the sputum level of sCD14). From the other hand, the decreased activity of the inflammatory process was observed the same genotype at non-atopic asthma, which was characterized by normal levels of secretory anti-endotoxin antibodies of class A and serum sCD14.

Conclusions. It has been established that degree of endotoxin-mediated chronic inflammation in asthma depended on the atopic or non-atopic phenotype and the C159T polymorphism of CD14 receptor.

Key words: bronchial asthma, endotoxin, C159T polymorphism of CD14.