

УДК: 616.248-07-478.75+575.22

Ю.А. Бисюк**СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА C159T ГЕНА РЕЦЕПТОРА CD14 С АНТИЭНДОТОКСИНОВЫМ ИММУНИТЕТОМ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ С АТОПИЧЕСКОЙ И НЕАТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ***ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С. И. Георгиевского»*

Бисюк Ю.А. Связь полиморфизма C159T гена рецептора CD14 с антиэндоксинным иммунитетом у взрослых больных с atopической и неатопической бронхиальной астмой // Украинский медицинский альманах. – 2014. – Том 17, № 1. – С. 135-139.

Изучено состояние антиэндоксинного иммунитета в зависимости от полиморфизма (C159T) CD14 рецептора у 275 взрослых больных atopической и 56 с неатопической бронхиальной астмой (БА). Результаты исследования показали, для atopической БА характерна активация гуморального, специфического звена (увеличение уровня анти-эндоксинных антител класса G), а для неатопической – местного, неспецифического (увеличение уровня sCD14) в ассоциации с дефицитом уровня секреторных анти-эндоксинных антител класса A. У пациентов с atopической БА и генотипом TT промоторного участка (159 позиция) гена CD14 эндотоксин-зависимое хроническое воспаление ассоциировано с активацией иммунного ответа на системном уровне (увеличение сывороточной концентрации анти-эндоксинных антител класса M 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 секреторных анти-эндоксинных антител класса A и сывороточного sCD14.

Ключевые слова: бронхиальная астма, эндотоксин, полиморфизм C159T рецептора CD14.

Бісюк Ю.А. Зв'язок поліморфізму C159T гена рецептора CD14 з антиендотоксинним імунітетом у дорослих хворих на atopічну і неатопічну бронхіальну астму // Український медичний альманах. – 2014. – Том 17, № 1. – С. 135-139.

Вивчено стан антиендотоксинного імунітету залежно від поліморфізму (C159T) CD14 рецептора у 275 дорослих хворих на atopічну бронхіальну астму (БА) і 56 хворих на неатопічну БА. Результати дослідження показали, що для atopічної БА характерна активація гуморальної, специфічної ланки (збільшення рівня анти-ендотоксинних антитіл класу G), а для неатопічної – місцевої, неспецифічної (збільшення рівня sCD14) в асоціації з дефіцитом рівня секреторних анти-ендотоксинних антитіл класу A. У пацієнтів з atopічною БА і генотипом TT промоторної ділянки (159 позиція) гена CD14 ендотоксин-залежне хронічне запалення асоційоване з активацією імунної відповіді на системному рівні (збільшення сироваткової концентрації анти-ендотоксинних антитіл класу M і sCD14) і місцевому (збільшення рівня sCD14 в мокроті), при цьому для того ж генотипу при неатопічній БА спостерігається знижена активність запального процесу, яка характеризується нормалізацією рівня секреторних анти-ендотоксинних антитіл класу A і сироваткового sCD14.

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

Bisyuk Yu.A. Relation of polymorphism (C159T) of CD14 receptor gene and anti-endotoxin immunity in adult patients with atopical and non-atopical asthma // Украинский медицинский альманах. – 2014. – Том 17, № 1. – С. 135-139.

The state of anti-endotoxin immunity has been researched as function of polymorphism (C159T) CD14 receptor in 275 adult patients with atopical bronchial asthma (BA) and 56 patients with non-atopical BA. The results have shown that atopical asthma is characterized by activation of the humoral specific zone (an increase of the level of anti-endotoxin antibodies of class G), while non-atopical asthma is featured 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 atopical asthma and TT genotype of the promoter zone (position 159) of the gene CD14, endotoxin-dependent chronic inflammation is associated with activation of the immune response at the system level (an increased serum concentrations of anti-endotoxin antibodies of classes M and sCD14) and at the local one (an increase in the sputum level of sCD14), while for the same genotype at non-atopical asthma a decreased activity of the inflammatory process is observed, which is characterized by normal levels of secretory anti-endotoxin antibodies of class A and serum sCD14.

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

Атопические заболевания, такие как бронхиальная астма, поллиноз и аллергический ринит представляют глобальную проблему здравоохранения в связи с высокой распространённостью [1]. По данным кросс-секционного исследования [2], распространённость астмы в мире составляет 4,3%, с наибольшей частотой в Австралии – 21%; в Украине этот показатель составляет 2,77%.

Хроническое воспаление при бронхиальной астме 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 дифференцировки базофилов, тучных клеток и переключению на синтез IgE В-лимфоцитами, что в основном характеризует atopический или аллергический фенотип данного заболевания [3]. При неатопическом или нейтрофильном варианте БА основными индукторами хронического воспаления являются Т-хелперы 1, 9, 17 и 22 типов [4].

Недавние исследования показали взаимосвязь между факторами окружающей среды, такими как липополисахарид (ЛПС), и генетическими различиями в развитии аллергических заболеваний [5].

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 [6]. Функция растворимой формы CD14 (sCD14) рецептора связана с активацией клеток, на поверхности которых отсутствует данный рецептор [7].

В процессе созревания иммунной системы эндотоксин, очевидно, обладает протективными свойствами по отношению к развитию БА [8], но чрезмерное поступление его в организм как ингибиционно, так и путём транслокации в кишечнике может вызвать обратный эффект и привести к ухудшению течения данного заболевания [9].

Таким образом, двоякий эффект эндотоксина, возможно, связан с полиморфизмом генов, кодирующих рецепторы к эндотоксину, и состоянием самого антиэндотоксинового иммунитета [10]. Ген, кодирующий CD14 рецептор, локализован в длинном плече 5 хромосомы в близости к локусу 5q31-q33, в котором находятся гены, ответственные за синтез IgE [11] 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 гетерозиготы по цитозин-тимину (CT) [10].

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 [13] [14]. Присутствие C аллеля в 159 позиции промоторного участка гена CD14 рецептора коррелирует с увеличением уровня IgE, при этом TT генотип не связан с атопией [10]. Однако по данным других исследований, такая связь не была выявлена не было [15].

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

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

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

Группу контроля составили 92 практически здоровых лиц Крыма. Все волонтеры исследовались на предмет аллергической патологии посред-

ством изучения анамнеза и проведения кожных аллерготестов. Для проведения кожных «прик» тестов использовали аллергены производства «Иммунолог», г. Винница.

Для анализа полиморфизма гена CD14 (C159T) был использован метод аллель-специфической полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией. Выделение ДНК осуществлялось из цельной крови пациентов с БА и здоровых добровольцев с помощью набора «ДНК-экспресс кровь» («Литех», РФ) согласно инструкции производителя. 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 анти-ЭТ-IgA, анти-ЭТ-IgM и анти-ЭТ-IgG) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Уровни анти-ЭТ-IgA, анти-ЭТ-IgM и анти-ЭТ-IgG выражали в условных единицах оптической плотности конечного продукта ферментативной реакции [16].

Секреторный антиэндотоксиновый иммуноглобулин А (анти-ЭТ-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» [17].

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 «Nucult 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, 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 анти-эндотоксинового 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 исследования и их обсуждение. Аллергоanamнез и результаты кожных тестов выявили 275 пациентов с атопическим фенотипом БА

и 56 с неатопическим. Средний возраст больных с atopической астмой (51,66±10,69 лет), неатопической (54,27±9,85 лет) и волонтеров (50,7±10,2 лет) достоверно не отличался (P>0,05).

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

Таблица 1. Показатели антиэндотоксинового иммунитета у больных с atopической/неатопической бронхиальной астмой и здоровых волонтеров

Показатели	Контроль (n=92)	Атопическая БА (n=275)	Неатопическая БА (n=56)	P, T, K-U
Анти-ЭТ-IgA (ед.опт.пл.)	0,266 (0,184-0,354)	0,257 (0,198-0,321)	0,246 (0,199-0,310)	0,758
Анти-ЭТ-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
Анти-ЭТ-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
Анти-ЭТ-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

Примечания: а – достоверность отличий контроля и atopической БА, p < 0,05; b – достоверность отличий контроля и неатопической БА, p < 0,05; c – достоверность отличий atopической и неатопической БА; T, K-U – тест Краскела-Уоллиса.

При множественном сравнении значений сывороточного Анти-ЭТ-IgA (таблица 1) было установлено, что пациентов с atopической и неатопической БА концентрации данного иммуноглобулина достоверно не отличаются между собой и по сравнению с контролем (p=0,758). Уровни Анти-ЭТ-IgM у больных с atopическим и неатопическим фенотипом БА были достоверно выше контроля (p<0,001), хотя не отличались между собой (p>0,05). Для Анти-ЭТ-IgG были выявлены аналогичные изменения, при этом концентрация этого иммуноглобулина у пациентов с atopической БА была достоверно выше (p<0,05) по сравнению с неатопической. У пациентов с неатопической БА наблюдалось достоверное снижение (p<0,05) уров-

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

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 таблице 1.

ня Анти-ЭТ-sIgA, а для sCD14 в сыворотке и индуцированной мокроте достоверное увеличение (p<0,05) по сравнению с контролем и atopической.

Анализируя данные изменения, можно прийти к заключению, 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 Анти-ЭТ-IgG), а для неатопической – местного, неспецифического (увеличение уровня sCD14) в ассоциации с дефицитом уровня Анти-ЭТ-sIgA. Выявленные отличия могут быть связаны с различными генотипами полиморфного участка гена рецептора CD14 (таблица 2).

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

Показатели	Контроль (n=92)	CC (n=75)	CT (n=151)	TT (n=49)	P, T, K-U
Анти-ЭТ-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
Анти-ЭТ-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
Анти-ЭТ-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
Анти-ЭТ-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)	4,85c (3,48-6,54)	4,87d (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

Примечания: а – достоверность отличий контроля и групп CC, CT, TT, p<0,05; b – достоверность отличий групп CC и CT, p<0,05; c – достоверность отличий групп CC и TT, p<0,05; d – достоверность отличий групп CT и TT, p<0,05; T, K-U – тест Краскела-Уоллиса.

Результаты анализа уровня Анти-ЭТ-IgA (таблица 2) у пациентов с atopической астмой свидетельствуют об отсутствии связи с различными генотипами. Концентрация Анти-ЭТ-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 достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с СС генотипом. При множественном сравнении значений Анти-ЭТ-IgG было выявлено достоверное увеличение ($p < 0,05$) его

концентрации по сравнению с контролем, которая не зависела от генотипа. Статистический анализ значений Анти-ЭТ-sIgA не выявил достоверных отличий ($p = 0,095$). Для пациентов с ТТ генотипом наблюдалось резкое увеличение концентрации sCD14 в сыворотке и индицированной мокроте, которая достоверно отличалась ($p < 0,05$) от контроля и групп с СС и СТ генотипами.

Для неатопической БА был проведён аналогичный анализ. Результаты представлены в таблице 3.

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

Показатели	Контроль (n=92)	СС (n=30)	СТ (n=18)	ТТ (n=8)	P, Т. К-У
Анти-ЭТ-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
Анти-ЭТ-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
Анти-ЭТ-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
Анти-ЭТ-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

Примечания: а – 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, $p < 0,05$; Т. К-У – тест Краскела-Уоллиса.

У пациентов с неатопической БА (таблица 3) были выявлены другие изменения антиэндотоксिनного иммунитета. Для уровней Анти-ЭТ-IgA ($p = 0,863$) и Анти-ЭТ-IgM ($p = 0,192$) не было выявлено статистически значимых отличий. Концентрация Анти-ЭТ-IgG у пациентов со всеми генотипами была достоверно выше ($p < 0,05$) контроля, и не отличалась между генотипами. Уровень Анти-ЭТ-sIgA был достоверно ниже ($p < 0,05$) контроля для СС и СТ генотипа, при этом для ТТ достоверно не отличался ($p > 0,05$). Содержание sCD14 в сыворотке было достоверно выше ($p < 0,05$) контроля у пациентов с СС и СТ генотипом, а для ТТ достоверно не отличалось ($p > 0,05$). В индуцированной мокроте наблюдалось достоверное возрастание ($p < 0,05$) уровня sCD14 для пациентов всех генотипов, хотя отличий между различными генотипами выявлено не было.

Таким образом, проведённый анализ выявил связь эндотоксин-зависимого хронического воспаления с полиморфизмом C159T гена рецептора CD14.

У пациентов с atopической БА и генотипом ТТ промоторного участка (159 позиция) гена CD14 эндотоксин-зависимое хроническое воспаление ассоциировано с активацией иммунного ответа на системном уровне (увеличение сывороточной концентрации Анти-ЭТ-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 Анти-ЭТ-sIgA и сывороточного sCD14.

В других работах было установлено, что при лёгкой интерметерирующей, atopической БА отмечается дисбаланс местного антиэндотоксिनного иммунитета, что проявляется снижением секреторного анти-ЭТ-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 раз ($p < 0,01$) [18]. Также было доказано, что уровень sCD14 в бронхоальвеолярной жидкости резко возрастает после 24 часов от момента введения аллергена [19]. У детей с астматическим статусом также наблюдалось увеличение содержания sCD14 [20]. Альтернативно было высказано мнение, что сывороточный sCD14 может связывать и инактивировать ЛПС [21].

По данным мета-анализа Zhao L. (2011) не было выявлено ассоциации между полиморфизмом CD14 (C159T) рецептора и бронхиальной астмой [22]. Наблюдаемое в нашем исследовании резкое увеличение уровня сывороточного sCD14 у больных с atopической астмой и ТТ генотипом согласуется с данными китайских учёных [23]. В этом исследовании было установлено, что у детей с астмой и ТТ (C159T) генотипом наблюдается возрастание сывороточного уровня sCD14, при этом отсутствует корреляция данного показателя с уровнем общего IgE и ОФВ₁. В популяции Польши [24] и Германии [25] также была обнаружена связь астмы с ТТ генотипом и увеличением концентрации сывороточного sCD14.

Эффекты эндотоксина имеют доза-зависимый характер. В исследовании *in vitro*, было 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 типа [26]. Стимуляция аллергенами периферических мононуклеаров в бронхоальвеолярном смыве также приводит к возрастанию sCD14 с наибольшей концентрацией через 42 часа, аналогичные результаты были получены при использовании в качестве стимулятора лейкотриен D4 [27].

Суммируя результаты исследования, можно предположить, что степень эндотоксин-опосредованного 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 и требует дальнейшего изучения.

Выводы: Фенотипические отличия атопической и неатопической БА могут проявляться в различном состоянии антиэндотоксинового иммунитета. Для атопической БА характерна активация гуморального, специфического звена (увеличение уровня Анти-ЭТ-IgG), а для неатопической – мест-

ного, неспецифического (увеличение уровня sCD14) в ассоциации с дефицитом уровня Анти-ЭТ-sIgA. У пациентов с атопической БА и генотипом TT промоторного участка (159 позиция) гена CD14 эндотоксин-зависимое хроническое воспаление ассоциировано с активацией иммунного ответа на системном уровне (увеличение сывороточной концентрации Анти-ЭТ-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 Анти-ЭТ-sIgA и сывороточного sCD14.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. **Montefort S.** Increasing prevalence of asthma, allergic rhinitis but not eczema in 5-to-8-year-old Maltese children (ISAAC) / S. Montefort, P. Ellul, M. Montefort [et al.] // *Pediatric Allergy and Immunology*. – 2009. – Vol. 20, No. 1. – P. 67–71.
2. **To T.** Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey / T. To, S. Stanojevic, G. Moore [et al.] // *BMC Public Health*. – 2012. – Vol. 12, No. 1. – P. 204.
3. **Holgate S. T.** Innate and adaptive immune responses in asthma / S. T. Holgate // *Nature medicine*. – 2012. – Vol. 18, No. 5. – P. 673–683.
4. **Wenzel S. E.** Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches / S. E. Wenzel // *Nature medicine*. – 2012. – Vol. 18, No. 5. – P. 716–725.
5. **Grammatikos A. P.** The genetic and environmental basis of atopic diseases / A. P. Grammatikos // *Annals of medicine*. – 2008. – Vol. 40, No. 7. – P. 482–495.
6. **Celedón J. C.** Exposure to dust mite allergen and endotoxin in early life and asthma and atopy in childhood / J. C. Celedón, D. K. Milton, C. D. Ramsey [et al.] // *Journal of allergy and clinical immunology*. – 2007. – Vol. 120, No. 1. – P. 144–149.
7. **Paalsson-McDermott E. M.** Signal transduction by the lipopolysaccharide receptor, Toll-like receptor-4 / E. M. Paalsson-McDermott, L. A. O'Neill // *Immunology*. – 2004. – Vol. 113, No. 2. – P. 153–162.
8. **Alfvén T.** Allergic diseases and atopic sensitization in children related to farming and anthroposophic lifestyle – the parsifal study / T. Alfvén, C. Braun-Fahrländer, B. Brunekreef [et al.] // *Allergy*. – 2006. – Vol. 61, No. 4. – P. 414–421.
9. **Kim Y.-M.** Immunopathogenesis of allergic asthma: more than the Th2 hypothesis / Y.-M. Kim, Y.-S. Kim, S. G. Jeon, Y.-K. Kim // *Allergy, Asthma & Immunology Research*. – 2013. – Vol. 5, No. 4. – P. 189–196.
10. **Baldini M.** A polymorphism* in the 5' flanking region of the CD14 gene is associated with circulating soluble CD14 levels and with total serum immunoglobulin E / M. Baldini, I. Carla Lohman, M. Halonen [et al.] // *American journal of respiratory cell and molecular biology*. – 1999. – Vol. 20, No. 5. – P. 976–983.
11. **Brass D. M.** CD14 is an essential mediator of LPS-induced airway disease / D. M. Brass, J. W. Hollingsworth, E. McElvania-Tekippe [et al.] // *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2007. – Vol. 293, No. 1. – P. L77–L83.
12. **Kabesch M.** Polymorphisms in eosinophil pathway genes, asthma and atopy / M. Kabesch, M. Depner, I. Dahmen [et al.] // *Allergy*. – 2007. – Vol. 62, No. 4. – P. 423–428.
13. **Tan C.-Y.** Association of CD14 promoter polymorphisms and soluble CD14 levels in mite allergen sensitization of children in Taiwan / C.-Y. Tan, Y.-L. Chen, L. S.-H. Wu [et al.] // *Journal of human genetics*. – 2006. – Vol. 51, No. 1. – P. 59–67.
14. **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.
15. **Smit L. A. M.** Atopy and new-onset asthma in young Danish farmers and CD14, TLR2, AND TLR4 genetic polymorphisms: a nested case-control study / L. A. M. Smit, S. I. M. Bongers, H. J. T. Ruven [et al.] // *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. – 2007. – Vol. 37, No. 11. – P. 1602–1608.
16. **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.
17. **Гордієнко А. І.** Использование твердофазного иммуноферментного анализа для определения общего и антиэндотоксинового секреторного IgA человека / А. І. Гордієнко // *Таврический медико-биологический вестник*. – 2009. – Том. 12, № 3. – С. 82–89.
18. **Білоглазов В. А.** Местный и системный антиэндотоксиновый иммунитет при специфической иммунотерапии бронхиальной астмы / В. А. Білоглазов, Л. К. Знаменская // *Астма та алергія*. – 2007. – №. 1-2. – С. 6-9.
19. **Virchow J. C.** CD14 expression and soluble CD14 after segmental allergen provocation in atopic asthma / J. C. Virchow, P. Julius, H. Matthys [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 1998. – Vol. 11, No. 2. – P. 317–323.
20. **Garty B. Z.** Soluble CD14 in children with status asthmaticus. / B. Z. Garty, Y. Monselise, M. Nitzan // *The Israel Medical Association journal: IMAJ*. – 2000. – Vol. 2, No. 2. – P. 104.
21. **Kitchens R. L.** Plasma CD14 decreases monocyte responses to LPS by transferring cell-bound LPS to plasma lipoproteins / R. L. Kitchens, P. A. Thompson, S. Viriyakosol [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2001. – Vol. 108, No. 3. – P. 485–493.
22. **Zhao L.** Association of CD14-260 (-159) C> T and asthma: a systematic review and meta-analysis / L. Zhao, M. B. Bracken // *BMC medical genetics*. – 2011. – Vol. 12, No. 1. – P. 93.
23. **Leung T. F.** The C-159T polymorphism in the CD14 promoter is associated with serum total IgE concentration in atopic Chinese children / T. F. Leung, N. L. Tang, Y. M. Sung [et al.] // *Pediatric allergy and immunology*. – 2003. – Vol. 14, No. 4. – P. 255–260.
24. **Kowal K.** Analysis of -675 4 G/5 G serpine1 and C-159T CD14 polymorphisms in house dust mite-allergic asthma patients / K. Kowal, A. Bodzenta-Lukaszyk, A. Pampluch [et al.] // *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. – 2008. – Vol. 18, No. 4. – P. 284–292.
25. **Kabesch M.** A promoter polymorphism in the CD14 gene is associated with elevated levels of soluble CD14 but not with IgE or atopic diseases / M. Kabesch, K. Hasemann, V. Schickinger [et al.] // *Allergy*. – 2004. – Vol. 59, No. 5. – P. 520–525.
26. **Sackesen C.** The effect of CD14 C159T polymorphism on in vitro IgE synthesis and cytokine production by PBMC from children with asthma / C. Sackesen, E. Birben, O. U. Soyer [et al.] // *Allergy*. – 2011. – Vol. 66, No. 1. – P. 48–57.
27. **Julius P.** sCD14 in bronchoalveolar lavage 18, 42 and 162 hours after segmental allergen provocation / P. Julius, C. Grosse-Thie, M. Kuepper [et al.] // *Scandinavian journal of immunology*. – 2010. – Vol. 71, No. 4. – P. 304–311.

Надійшла 07.12.2013 р.

Рецензент: проф. І.В. Лоскутова