

УДК 311.14+616.31-053

V. N. Pochtar

В. Н. Почтарь, к. мед. н.,

Государственное учреждение «Институт стоматологии
Национальной академии медицинских наук Украины»

**ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ИММУНОГРАММЫ И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА
ИНТЕРЛЕЙКИНА 17A G-197A У БОЛЬНЫХ
С МНОГОФОРМНОЙ ЭКССУДАТИВНОЙ
ЭРИТЕМОЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ
ПОЛОСТИ РТА**

Цель. Изучить возможную взаимосвязь показателей по иммунологическому обследованию (преимущественно соотношения $CD3+CD4+/CD3+CD8+$) и результатов анализов генетических полиморфизмов (преимущественно гена интерлейкина 17A G-197A).

Материалы и методы. В исследование включены 29 пациентов с многоформной экссудативной эритемой слизистой оболочки полости рта (17 женщин и 12 мужчин, в возрасте 19-50 лет). Использованы инструменты регрессионного анализа, математическая модель дерева решений CART.

Результаты. Представлены данные анализа взаимосвязи показателей иммунограммы и молекулярно-генетических исследований больных многоформной экссудативной эритемой слизистой оболочки полости рта. Генетический маркер гена интерлейкина 17A G-197A имеет наибольшую взаимосвязь с показателем соотношения $CD3+CD4+/CD3+CD8+$, что может иметь прогностическое значение в хронизации процесса, а также тяжести протекания заболевания.

Ключевые слова: многоформная экссудативная эритема слизистой оболочки полости рта, ген интерлейкина 17A G-197A, соотношение $CD3+CD4+/CD3+CD8+$, дерево решений CART.

В. М. Почтар

Державна установа "Інститут стоматології Національної
академії медичних наук України"

**ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ПОКАЗНИКІВ ІМУНОГРАМИ
І ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ІНТЕРЛЕЙКІНУ 17A G
- 197A У ХВОРИХ НА БАГАТОФОРМОВУ
ЕКССУДАТИВНУ ЕРИТЕМУ СЛИЗОВОЇ ОБО-
ЛОЧКИ ПОРОЖНИНИ РОТА**

Мета. Вивчити можливий взаємозв'язок показників по імунологічному обстеженню (переважно співвідношення $CD3+CD4+/CD3+CD8+$) і результатів аналізів генетичних поліморфізмів (переважно гена інтерлейкіну 17A G – 197A).

Матеріали і методи. В дослідження включено 29 пацієнтів з багатоформною екссудативною еритемою слизової оболонки порожнини рота (17 жінок і 12 чоловіків, у віці 19-50 років). Використані інструменти регресійного аналізу, математична модель дерева рішень CART.

Результати. Представлені дані аналізу взаємозв'язку показників імунограмми і молекулярно-генетичних досліджень хворих багатоформною екссудативною еритемою слизової оболонки порожнини рота. Генетичний маркер гена що може мати прогностичне значення хронізації процесу, а також тяжкості протікання захворювання.

Ключові слова: багатоформна екссудативна еритема слизової оболонки порожнини рота, ген інтерлейкіну 17A G-197A, співвідношення $CD3+CD4+/CD3+CD8+$, дерево рішень CART.

State Establishment "The Institute of Stomatology
of the National academy of medical science of Ukraine"

**CORRELATION BETWEEN INDICES
OF IMMUNOGRAM AND POLYMORPHISM
OF GENE OF INTERLEUKIN 17A G-197A
IN PATIENTS WITH THE EXUDATIVE
ERYTHEMA MULTIFORME OF THE ORAL
MUCOSA**

ABSTRACT

Purpose. To study the possible correlation of the indices by immunological examination (mainly the ratio $CD3+CD4+/CD3+CD8+$) and the results of analyzes of genetic polymorphisms (mainly gene of interleukin 17A G-197A).

Materials and Methods. There have been examined 29 patients with the exudative erythema multiforme of the oral mucosa (17 women and 12 men at the age of 19 up to 50). The have been used instruments of regression analysis and mathematical model of the decision tree CART.

Results. There have been presented the data of the analysis of the indices of the immunogram and the molecular genetic researches of patients with the exudative erythema multiforme of the oral mucosa.

Conclusion. The genetic marker of the gene of interleukin 17A G-197A has the highest correlation with the ratio $CD3 + CD4 + / CD3 + CD8 +$, that it will be able to have the prognostic value in the chronicity of process, as well as the severity of the disease.

Key words: The exudative erythema multiforme of the oral mucosa, the gene of interleukin 17A G-197A, the ratio $CD3 + CD4 + / CD3 + CD8 +$, the decision tree CART.

Многоформная экссудативная эритема слизистой оболочки полости рта – сложное мультифакторное островоспалительное заболевание, характеризующееся полиморфными высыпаниями на слизистой оболочке полости рта (половых органов), коже, циклическим течением, склонностью к рецидивам.

По данным некоторых авторов, до 50 % случаев возникновения инфекционно-аллергической формы МЭЭ имеет герпес-вирусную природу. Есть сведения о возникновении МЭЭ после перенесенного гриппа, парагриппа, инфекционного мононуклеоза.

Вирус ВПГ 1 / 2 типа, цитомегаловирус играют роль триггерного фактора в развитии МЭЭ, и взаимодействие вируса с мононуклеарными клетками периферической крови, проницаемостью сосудов кожи и слизистой можно рассматривать как потенциальную модель патогенеза герпес-индуцированной многоформной экссудативной эритемы.

Изучая клеточное, гуморальное звено иммунитета – сегодня замечена тенденция различного уровня иммунорегуляторного индекса. Его оценивают в сопоставлении с фазой иммунного ответа. В период разгара и стихания клинических проявлений ИРИ может достигать высоких значений за счет большого процента содержания Т-хелперов ($CD4+$). В период реконвалесценции значение должно уменьшаться, в связи с нарастанием $CD8+$ Т-клеток (киллеров). При тяжелых состояниях ГАМЭЭ наблюдается нарушение

данной закономерности, которая свидетельствует о неадекватности иммунной реакции и возможной хронизации инфекции в связи с неполной эрадикацией возбудителя [1-12].

1. Используемые показатели

Для анализа была выбрана группа показателей, каждому из которых был присвоен код латиницей для отображения в формулах и работы в статистических пакетах. Ниже перечислены все выбранные показатели:

- Соотношение CD3+CD4+/CD3+CD8+. Код: **iSootn_CD**.
- NK-клетки. Код: **iNK_kletki**.
- Окислительная интенсивность моноцитов. Код: **iOkisl_intens_monoz**.
- Окислительная интенсивность гранулоцитов. Код: **iOkisl_intens_gran**.
- Циркулирующие иммунные комплексы. Код: **iCirk_im_comp_niz**.
- Интерлейкин 17 (ген 17A G-197A). Код: **gInter17**.
- Онкосупрессор (TP53 / Pro72Arg). Код: **gOnkusup**.

- Цитохром 450-1A1/CYP1A1 (A1506G). Код: **gCitohrom1**.
- Цитохром 450-1A1/CYP1A2 (-740T>C). Код: **gCitohrom2**.
- Глутатионпероксидаза (GPX-1 / Pro198Leu). Код: **gGlutation**.
- Интерлейкин 6 (IL-6 / C-174G). Код: **gInter6**.
- Интерлейкин 10 (IL-10 / -1082G/A). Код: **gInter10**.
- Эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF A / C634G). Код: **gEndotel**.
- Экзизионная репарация (ERCC2/XPG / A35931C / Lys751Gln). Код: **gEkziciz**.
- Филлагрин (FLG/R 501X/2282de14). Код: **gFillargin**.
- Эндотелиальная синтетаза (eNOS3 / 4B/4A). Код: **gEndoden**.
- Толл-подобный рецептор 2 (TLR2, врожденный иммунитет). Код: **gToll2**.
- Толл-подобный рецептор 4 (TLR4 / Thr399Ile, врожденный иммунитет). Код: **gToll4**.

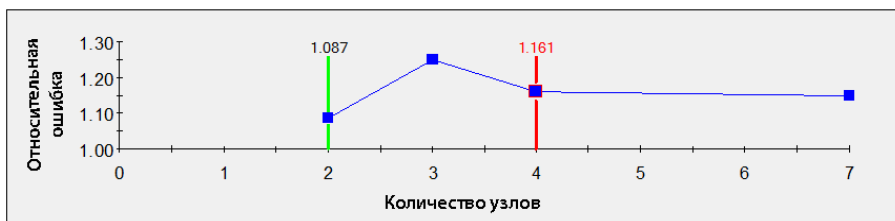


Рис. 1. Относительная ошибка для различных CART моделей.

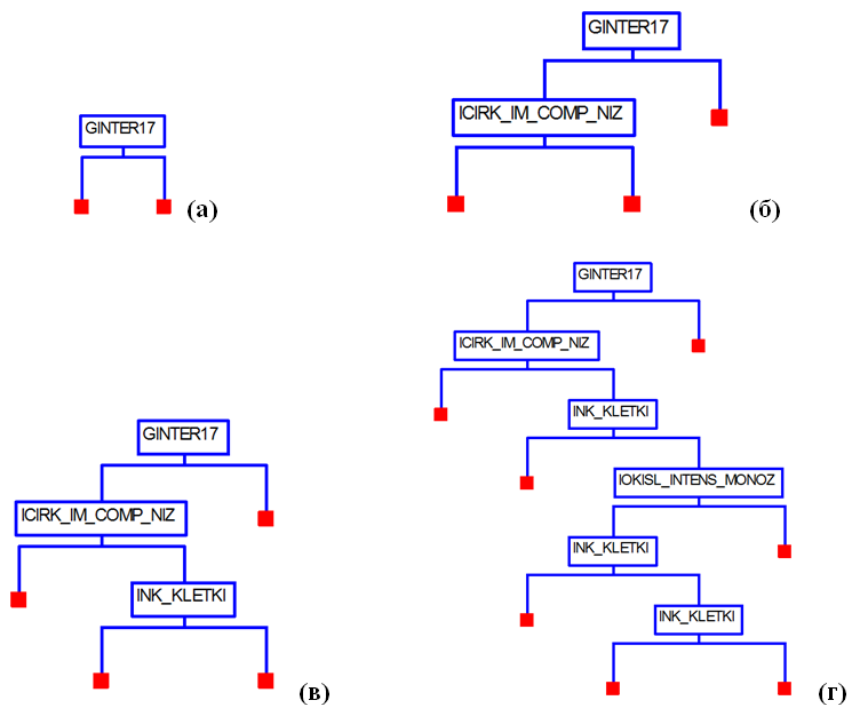


Рис. 2. Все возможные структуры дерева решений.

2. Анализ взаимосвязи

Анализ возможной взаимосвязи показателей по иммунологическому обследованию, генетических маркеров и соотношения CD проводился с использованием дерева решений CART. Этот алгоритм позволяет выделить наиболее весомые для описания зависимой величины показатели и составить логическую связь. CART был выбран в качестве средства для анализа поскольку, большинство входных данных являются категориальными, а также, поскольку данные характеризуются большим количеством пустот. Классическая линейная регрессия, которая использовалась в предыдущем пункте, не обладает необходимой описательной способностью с использованием подобных данных [13-16].

Для анализа были использованы все показатели, указанные в п. 1, однако большинство из них не фигурируют в результатах поскольку содержат большое количество пустот или не вносят никакого вклада в описательную способность модели.

На рис. 1 показан результат анализа с использованием CART. Максимальное количество терминальных узлов – 7. Минимальная относительная ошибка равна 1.087. Максимальная относительная ошибка соответствует трем узлам и равна 1.27.

На рис. 2 отображены все структуры, которые соответствуют рисунку 1. Следует отметить, что увеличение сложности и структурированности модели не всегда уменьшает ошибку описания зависимого показателя.

Для описания зависимостей была выбрана модель дерева решений на основе четырех узлов. Выбор основывается на том, что случай минимальной ошибки основан на одном предсказателе и не достаточно полно раскрывает логическую цепочку исследуемой взаимосвязи. Случай с максимальным количеством узлов является перегруженный с практической точки зрения. Трехузловая модель имеет наибольшую ошибку. Поэтому оптимальной моделью является четырехузловое дерево решений. На рисунке 2 оптимальная модель показана в квадранте (в).

Таблица 1

Относительный вклад исследуемых показателей

Узел	Сравнение	Относительный вклад %
Главный	gINTER17	100,0000
1	iCIRK_IM_COMP_NIZ	37,7998
2	iNK_KLETKI	28,9721
3	iOKISL_INTENS_MONOZ	24,8322
4	gTOLL2	20,0186
5	gGLUTATION	17,9933
6	gONKUSUP	14,4059
7	iOKISL_INTENS_GRAN	11,8160
8	gCITOHROM1	0,2085
9	gENDOTEL	0,1448
10	gTOLL4	0,0043

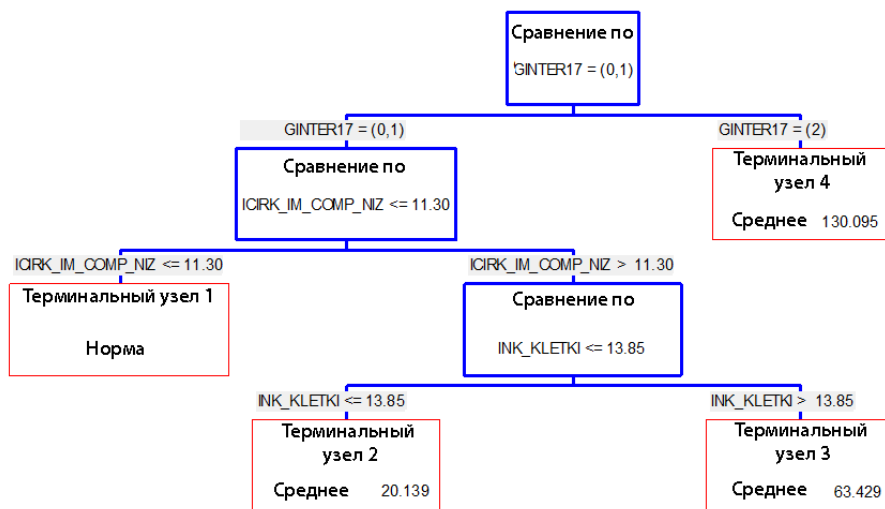


Рис. 3. – Оптимальное дерево решений.

Не смотря на то, что результирующее дерево решений содержит только те показатели, которые вносят наибольший вклад в описательную способность модели, CART изначально рассчитывает относительный вклад всех исследуемых показателей. В табл. 1 представлены значения этого вклада для первых 10 показателей.

Как видно из таблицы наибольший вклад в описательную и предсказательную способность модели имеет генетический маркер gInter17. За ним в порядке убывания расположены показатели

iCirk_im_comp_niz, iNK_kletki, iOkisl_intens_monoz и так далее. Результирующая модель дерева решений ограничена этими показателями.

Рассмотрим подробнее оптимальное дерево решения с четырьмя терминальными узлами.

На рис. 3 показано четырехуровневое дерево решений, которое базируется на логических сравнениях значений по показателям gInter17, iCirk_im_comp_niz, iNK_kletki.

В табл. 2 приведена относительная значимость того или иного показателя в оптимальной модели.

Таблица 2

Относительная значимость показателей

Показатель	Значение	
gINTER17	100,00	
iCIRK_IM_COMP_NIZ	15,99	
iNK_KLETKI	7,85	

Из рис. 3 и табл. 2 видно, что главным фактором, который позволяет судить о значении iSootn_CD является gINTER17. Он находится на первом месте в логической цепочке, и если по данному генетическому маркеру наблюдается мутация в двух аллелях, то iSootn_CD выше нормы в среднем на 130 %. В про-

тивном случае производится сравнение также по iCIRK_IM_COMP_NIZ (находится на втором уровне по значимости) и iNK_KLETKI.

На рис. 4 приведены средние выходные значения модели для всех терминальных узлов.

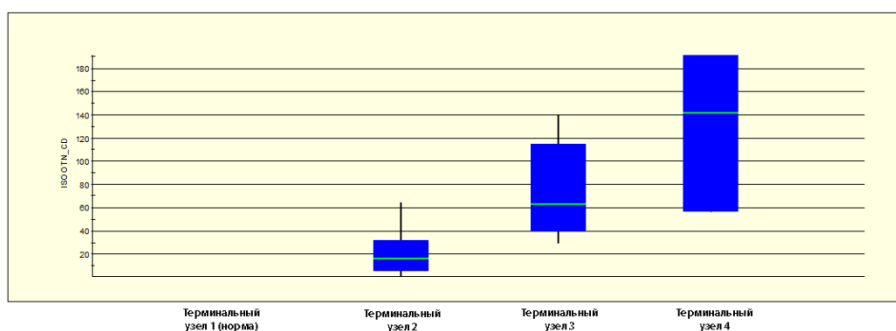


Рис. 4. Выходные значения модели.

Из рисунка 4 видно, что узел 1 прогнозирует значение показателя iSootn_CD в пределах нормы. С увеличением номера терминального узла среднее значение и дисперсия прогнозируемого iSootn_CD увеличивается, а, следовательно, увеличивается, как отклонение от нормы, так и неопределенность показателя iSootn_CD для логической цепочки, которая соответствует данному терминальному узлу.

Выводы. Анализ взаимосвязи показателей иммунологии и генетических маркеров выделил несколько наиболее значимых показателей, которые описывают отклонение iSootn_CD от нормы, это: gInter17, iCirk_im_comp_niz, iNK_kletki. Как оказалось генетический маркер gInter17 имеет наибольшую взаимосвязь с iSootn_CD. Выбранная модель показывает, что остальные входные переменные суммарно имеют меньшую взаимосвязь.

Логически если gInter17 равен 2 (мутация по двум аллелям), отклонение iSootn_CD составляет 130 %. В противном случае выполняется решение по iCirk_im_comp_niz. Если этот показатель отклонен от нормы менее чем на 11 %, то iSootn_CD в среднем лежит в пределах нормы. В противном случае выполняется решение по параметру iNK_kletki. Если он менее чем на 14 % отклоняется от нормы, то iSootn_CD в среднем на 20 % отличается от нормы, в противном случае – в среднем на 63 %.

Список литературы

1. Казмирчук В. Е. Клиническая иммунология и аллергология / В. Е. Казмирчук, Л. В. Ковальчук. – Винница: Новая книга, 2006. – 526 с.
2. Мальцев Д. В. Современные методы диагностики герпесвирусных инфекций человека и принципы интерпретации их ре-

зультатов / Д. В. Мальцев // Клинічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2010. – №1(30). – С. 23-32.

3. Савичук Н. О. Сучасний стан етіологічної ролі герпесвірусів у формуванні гострих форм уражень слизової оболонки порожнини рота / Н. О. Савичук, Н. М. Антонова // Дентальні технології. – 2008. – №1(36). – С. 12-13.

4. Иванов О. Л. Современные проблемы диагностики и терапии многоформной экссудативной эритемы / О. Л. Иванов, М. В. Халдина, А. А. Халдин, В. В. Малиновская // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2003. – №5. – С. 36-39.

5. Свирид С. Г. Герпесасоціювана багатформна ексудативна еритема / Свирид С. Г., Мокреців С. Є., Гречуха М. В. // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2007. – №2(25). – 102 с.

6. Анисимова И. В. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ / Анисимова И. В., Недосеко В. Б., Ломнашвили Л. И. – Москва. – 2005. – 92 с.

7. Сравнительная оценка эффективности традиционного и модифицированного методов лабораторной диагностики опоясывающего герпеса [А. С. Казанова и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2013. – №2. – С. 83-90.

8. Wetter D. A. Recurrent erythema multiforme: clinical characteristics, etiologic associations, and treatment in a series of 48 patients at Mayo Clinic, 2000 to 2007 / D. A. Wetter, M. D. Davis // J. Am. Acad. Dermatol. – 2010. – Vol. 62, No. 1. – P. 45-53.

9. Messina M. F. Transient natural killer deficiency in a boy with herpes simplex virus-associated recurrent erythema multiforme / M. F. Messina, S. P. Cannavò, S. Aversa, F. De Luca // Scand. J. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 43, No. 6-7. – P. 550-552.

10. Sokumbi O. Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist / O. Sokumbi, D. A. Wetter // Int. J. Dermatol. – 2012. – Vol. 51, No. 8. – P. 889-902.

11. Kohli P. S. Erythema multiforme-oral variant: case report and review of literature / P. S. Kohli, J. Kaur // Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2011. – Vol. 63, Suppl. 1. – P. 9-12.

12. Samim F. Erythema multiforme: a review of epidemiology, pathogenesis, clinical features, and treatment / F. Samim, A. Auluck, C. Zed, P. M. Williams // Dent. Clin. North Am. – 2013. – Vol. 57, No. 4. – P. 583-596.

13. Фёрстер Э. Методы корреляционного и регрессионного анализа / Фёрстер Э., Рёнц Б. – Финансы и статистика, 1983. – 304 с.

14. Бидюк П. И. Структурный анализ методик построения

регрессионных моделей по временным рядам наблюдений. / П. И. Бидюк, Т. Ф. Звoryгина // УсиМ. 2003. – №2. – С. 93-99.

15. **Teodosio Perez-Amaral. A.** Flexible Tool for Model Building: the Relevant Transformation of the Inputs Network Approach (RETINA) / Teodosio Perez-Amaral, Giampiero M. Gallo, Hal White – Università degli Studi di Firenze, – March 2003. – 38 pp.

16. **Breiman Leo, Friedman J. H., Olshen R. A., Stone C. J.** (1984). Classification and regression trees. Monterey, CA: Wadsworth & Brooks/Cole Advanced Books & Software.

REFERENCES

1. **Kazmirchuk V. E., Koval'chuk L. V.** *Klinicheskaya immunologiya i allergologiya*. [The clinical immunology and allergology]. Vinnitsa, Novaya kniga.- 2006:526.

2. **Mal'tsev D. V.** The modern methods of diagnostics of human herpesviral infections and the principles of the interpretation of their results. *Klinichna imunologija. Alergologija. Infektologija*. 2010;1(30):23-32.

3. **Savychuk N. O., Antonova N. M.** The modern state of the etiological role of herpesviruses in the formation of acute forms of oral mucous membrane injuries *Dental'ni tehnologii'*. 2008;1(36):12-13.

4. **Ivanov O. L., Khaldina M. V., Khaldin A. A., Malinovskaya V. V.** The modern problems of the diagnostics and therapy of herpes iris. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. Moskva. 2003;5:36-39.

5. **Svyryd S. G., Mokreciv S. Je., Grechuha M. V.** Herpes-associated erythema multiforme. *Ukrai'ns'kyj zhurnal dermatologii', venerologii', kosmetologii'*. Kyi'v. 2007;2(25):102.

6. **Anisimova I. V., Nedoseko V. B., Lomnashvili L. I.** *Zabolevaniya slizistoy obolochki polosti rta i gub*. [The diseases of mucous membrane of oral cavity and lips]. Moskva; 2005:92.

7. **Kazanova A. S. i dr.** The comparative estimation of the effectiveness of the traditional and modified methods of the laboratorial diagnostics of herpes zoster. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2013;2:83-90.

8. **Wetter D. A., Davis M. D.** Recurrent erythema multiforme: clinical characteristics, etiologic associations, and treatment in a series of 48 patients at Mayo Clinic, 2000 to 2007. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010;1(62): 45–53.

9. **Messina M. F., Cannavò S. P., Aversa S. F.** De Luca Transient natural killer deficiency in a boy with herpes simplex virus-associated recurrent erythema multiforme. *Scand. J. Infect. Dis.* 2011;6–7(43): 550–552.

10. **Sokumbi O., Wetter D. A.** Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist. *Int. J. Dermatol.* 2012; 8(51): 889–902.

11. **Kohli P. S., Kaur J.** Erythema multiforme-oral variant: case report and review of literature. *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2011;1(63): 9–12.

12. **Samim F., Auluck A., Zed C., Williams P. M.** Erythema multiforme: a review of epidemiology, pathogenesis, clinical features, and treatment. *Dent. Clin. North Am.* 2013;4(57): 583–596.

13. **Fyerster E., Ryents B.** *Metody korrelyatsionnogo i regressionnogo analiza* [The methods of the correlative and regression analysis]. *Finansy i statistika*. 1983:304.

14. **Bidyuk P. I., Zvorygina T. F.** The structural analysis of the methods of regression models building according to the dynamic series of observations. *UsiM*. 2003;2:93-99.

15. **Teodosio Perez-Amaral, Giampiero M. Gallo, White Hal, Flexible A.** Tool for Model Building: the Relevant Transformation of the Inputs Network Approach (RETINA). Università degli Studi di Firenze. March 2003:38.

16. **Breiman, Leo, Friedman, J. H.; Olshen, R. A.; Stone, C. J.** (1984). Classification and regression trees. Monterey, CA: Wadsworth & Brooks/Cole Advanced Books & Software.

Поступила 18.05.15

