

Висновки

Провівши наші дослідження ми з впевненістю можемо сказати, що застосування програми ERAS, як єдиного комплексу і навіть частини положень цієї програми призводить до значного зменшення післяопераційних

ускладнень у тяжких хірургічних хворих та постраждалих, а це в свою чергу дозволяє зменшити терміни реабілітації хворих і постраждалих та перебування їх на стаціонарному лікуванні.

Література

1. Перспективы использования мультимодальной программы «FastTrackSurgery» в хирургическом лечении опухолей органов брюшной полости / И.Б. Щепотин, Е.А. Колесник, А.В. Лукашенко, Д.А. Разумей, Д.Э. Махмудов, Г.В. Наумчук // Онкология. – 2012. - №5. – Т.1. – С. 22-32.

2. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation / H.

Kehlet // Br. J. Anaesth. – 1997. – Vol. 78. – P. 606–617.

3. Wilmore D.W. Management of patients in fast track surgery / D.W. Wilmore, H. Kehlet // BMJ. – 2001. – Vol. 322. – P. 473–476.

4. Wilmore D.W From Cuthbertson to Fast-Track Surgery. 70 Years of Progress in Reducing Stress in Surgical Patients / D.W. Wilmore // ANNALS OF SURGERY. – 2002. – Vol. 236. - № 5. – P. 643–648.

Науковий рецензент доктор медичних наук, професор Заруцький Я.Л.

УДК 616.248-07-478.75+574.145

ASP299GLY ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА TLR-4 ТА АНТИЕНДОТОКСИНОВИЙ ІМУНІТЕТ У ХВОРИХ З РІЗНИМИ ЗАПАЛЬНИМИ ФЕНОТИПАМИ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ПОПУЛЯЦІЇ АР КРИМ

Ю.А. Бісюк, кандидат медичних наук, доцент кафедри клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця

Резюме. Вивчено поліморфізм *Asp299Gly* гену *TLR-4* у 331 пацієнта з бронхіальною астмою. Контрольну групу склали 285 практично здорових осіб АР Крим. Для аналізу поліморфізму *Asp299Gly* гену *TLR-4* був використаний метод алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції з електрофоретичної детекцією. Ризик розвитку еозинофільної бронхіальної астми в популяції АР Крим пов'язаний з превалюванням генотипів *AG* і *GG* поліморфної ділянки *Asp299Gly* гену *TLR-4*. У пацієнтів з бронхіальною астмою спостерігається гіперпродукція антиендотоксинових антитіл класів *M*, *G* і *sCD14* в індукованому мокротинні. Для малогранулоцитарного фенотипу *BA* і *AG + GG* генотипу характерно збільшення рівня *sCD14* в сироватці в порівнянні з *AA*.

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

Вступ. Бронхіальна астма (БА) є гетерогенним захворюванням дихальних шляхів, у патогенезі якого чільне місце посідає хронічне запалення [6]. Існують переконливі докази, що розподіл астми на запальні фенотипи дозволить більш ефективно призначити лікування, наприклад, тільки у пацієнтів з еозинофільною астмою доказана ефективність моноклональних антитіл, які блокують ІЛ-5 [11].

Хронічне запалення при нейтрофільній і еозинофільній астмі тісно пов'язано з дією ендотоксину грам негативних бактерій [3].

Відомо, що надмірна експозиція ендотоксину має проєктивний ефект на розвиток бронхіальної астми [4], хоча інші автори вказують на протилежний ефект [8], що, можливо, пов'язано з поліморфізмом генів, що кодують рецептори до ендотоксину.

Ген рецептора Toll like receptor 4 (TLR-4) до ендотоксину розташований у хромосомі 9q32-33. Поліморфна ділянка Asp299Gly (rs4986790) гену TLR4 є однонуклеотидною заміною аденіну (A) на гуанін (G) у положенні +896 екзона 3, що призводить до амінокислотної заміни аспарагінової кислоти (Asp) на гліцин (Gly) в 299 положенні поліпептидного ланцюга рецептора [12].

У мета-аналізі, що був заснований на 12 дослідженнях випадок-контроль із залученням 1838 пацієнтів з БА та 1764 контролю, не вдалося віднайти значної гетерогенності між дослідженнями та визначити істотний зв'язок між Asp299Gly поліморфізмом і астмою [13].

Необхідно зазначити, що при проведенні численних мета-аналізів аналізується лише загальний пул хворих на астму і практично не вивчаються можливі зв'язки з урахуванням розподілу пацієнтів на клінічні фенотипи або патофізіологічні ендотипи.

У популяції АР Крим дослідження з вивчення поліморфізму Asp299Gly гену TLR-4 та його зв'язку із станом антиендотоксिनного імунітету у пацієнтів з різними запальними фенотипами БА не проводилося.

Мета дослідження – вивчити поліморфізм Asp299Gly гену TLR-4 та стан антиендотоксिनного імунітету у пацієнтів з різними запальними фенотипами БА в популяції АР Крим.

Матеріали та методи дослідження. Для дослідження поліморфізму Asp299Gly гену рецептора TLR-4 у популяції Криму брали участь тільки пацієнти та добровольці, які народилися в даному регіоні.

У дослідженні брав участь 331 хворий на БА. Діагноз та лікування БА проводили відповідно до критеріїв діючого наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р.

Запальні фенотипи визначали за допомогою підрахунку процентного співвідношення клітин (макрофаги, еозинофіли, нейтрофіли, епітеліоцити) в індукованому мокротинні. Критерії запальних фенотипів: нейтрофільний – кількість нейтрофілів більше 76%, еозинофілів менше 3%; еозинофільний – кількість нейтрофілів

менше 76%, еозинофілів більше 3%; малогранулоцитарний – кількість нейтрофілів менше 76%, еозинофілів менше 3% [10].

Рівні антиендотоксिनних антитіл класів А, М, G (відповідно анти-ЭТ-IgA, анти-ЭТ-IgM і анти-ЭТ-IgG) у сироватці та секреторного антиендотоксिनного імуноглобуліна А (анти-ЭТ-sIgA) в індукованому мокротинні визначали методом твердо фазного імуоферментного аналізу за протоколами, розробленими в лабораторії клінічної імунології ЦНДІ ДУ «Кримський державний медичний університет імені С.І. Георгієвського» [1, 2]. Рівні анти-ЭТ-sIgA, анти-ЭТ-IgM і анти-ЭТ-IgG виразили в умовних одиницях оптичної щільності кінцевого продукту ферментативної реакції.

Рівень sCD14 в сироватці та індукованому мокротинні визначали методом твердофазного імуоферментного аналізу з використанням тест-системи «Hbt Human sCD14 ELISA Kit, Product Number: НК320» виробництва «Nucult biotechnology» (Нідерланди). Оптичну щільність визначали аналізатором «StatFax 2100» на довжині хвилі 450 нм. Вміст sCD14 в сироватці виражали у мкг/мл, в індукованому мокротинні – у нг/мл.

Для аналізу поліморфізму гену TLR-4 (Asp299Gly) було застосовано метод аллель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції з електрофоретичною детекцією. Виділення ДНК здійснювалося із цільної крові пацієнтів з БА і здорових добровольців за допомогою набору «ДНК-експрес кров» («Литех», РФ) згідно з інструкцією виробника. Постановка аллель-специфічної ПЦР здійснювалась за допомогою наборів «Мутаія толл-подібного рецептора 4 Asp299Gly, rs4986790» («Литех», РФ) згідно з інструкцією виробника.

Групу контролю для генетичного дослідження склали 285, а для оцінки антиендотоксिनного імунітету 92 практично здорових осіб АР Крим. Усі волонтери досліджувалися на предмет алергічної патології шляхом вивчення анамнезу і проведення шкірних алерготестів. Для проведення шкірних «прик» тестів застосовували алергени виробництва «Імунолог», м. Вінниця.

Всі отримані результати були статистично оброблені для параметричних і непараметричних критеріїв з використанням програми «Minitab 16». При аналізі перевірки розподілу на нормальність застосовували тест Колмогорова-Смірнова, порівняння центральних тенденцій двох незалежних виборок з використанням U-критерія Манна-Уїтні та порівняння середніх двох незалежних виборок за критерієм Ст'юдента. Кількісні змінні представлені у вигляді середніх значень та середньоквадратичних відхилень для параметричних методів і медіани з 1 і 3 квартилем для непараметричних. Для встановлення розподілу генотипів відповідно до закону Харді-Вайнберга застосовували точковий тест Фішера і χ^2 . Для визначення різниці у частоті генотипів і аллелей контролю і хворих на БА була використана логічна регресія за допомогою on-line калькулятора (<http://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwal.pl>).

У нашій роботі ризик за аллелю G мали на увазі домінантну модель G, коли частота генотипу AG об'єднується з генотипом GG і порівнюється

з генотипом AA. Підрахунок частоти аллеля A проводили за наступною формулою:

$$\text{частота аллеля A} = \frac{n_{AA}}{n_{AA} + n_{AG}}$$

де n_{AA} – кількість досліджених з генотипом AA, n_{AG} – кількість досліджених з генотипом AG; для аллеля G використовувалась аналогічна формула: частота аллеля G = $\frac{n_{GG}}{n_{GG} + n_{AG}}$, где n_{GG} – кількість досліджених з генотипом GG, n_{AG} – кількість досліджених з генотипом AG.

Для всіх пацієнтів і волонтерів отримана письмова згода на участь у науковому дослідженні, на яке є дозвіл комісії з біоетики ДУ «КДМУ імені С.І. Георгієвського».

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами підрахунку клітин в індукованому мокротинні у 60 пацієнтів було встановлено нейтрофільний, у 143 – еозинофільний і у 128 паучигранулоцитарний запальний фенотип БА. Данні за розподілом частоти генотипів (Asp299Gly) у пацієнтів з нейтрофільною БА і здорових волонтерів представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Частота розподілу генотипів TLR-4 (Asp299Gly) у пацієнтів з нейтрофільною БА і здорових волонтерів

Показники	Контроль, n=285	Нейтрофільна БА, n=60	ВШ, ДІ, χ^2 , p
Розподіл генотипів			
AA	242 (85 %)	51 (85 %)	$\chi^2 = 0,664, p = 0,717$
AG	40 (14 %)	9 (15 %)	
GG	3 (1 %)	0 (0 %)	
Ризик по аллелю G ([AA]<->[AG+GG])			
AA	242 (85 %)	51 (85 %)	ВШ = 0,993, ДІ = [0,456-2,165] $\chi^2 = 0,00, p = 0,986$
AG+GG	43 (15 %)	9 (15 %)	
Різниця частот аллелей			
A	524 (92 %)	111 (92 %)	[A]<->[G] ВШ = 0,924, ДІ = [0,439-1,942] $\chi^2 = 0,04, p = 0,834$ [G] <-> [A] ВШ = 1,083, ДІ = [0,515-2,276] $\chi^2 = 0,04, p = 0,834$
G	46 (8 %)	9 (8 %)	

Примітка: ВШ – відношення шансів, ДІ – 95% довірчий інтервал, p – достовірність розбіжностей.

У контрольній групі (таблиця 1) частота розподілу генотипів (AA – 242 (85 %), AG – 40 (14 %), GG – 3 (1%)) достовірно не відрізнялась від нейтрофільної БА (AA – 51 (85%), AG – 9 (15%), GG – 0, $\chi^2 = 0,664, P = 0,717$). Порівняння досліджуваних груп з

використанням моделі «Ризик по аллелю G», а також різниці частот аллелей не виявило достовірних розбіжностей ($p > 0,05$), що вказує на відсутність зв'язку поліморфізму Asp299Gly з ризиком розвитку нейтрофільної БА.

Данні про розподіл частоти генотипів еозинофільною БА і здорових волонтерів TLR-4 (Asp299Gly) у пацієнтів з представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Частота розподілу генотипів TLR-4 (Asp299Gly) рецептора у пацієнтів з еозинофільною БА і здорових волонтерів

Показники	Контроль, n=285	еозинофільна БА, n=143	ВШ, ДІ, χ^2 , p
Розподіл генотипів			
AA	242 (85 %)	108 (76 %)	$\chi^2 = 5,708$, p = 0,058
AG	40 (14 %)	32 (22 %)	
GG	3 (1 %)	3 (2 %)	
Ризик по алелю G ([AA]<->[AG+GG])			
AA	242 (85 %)	108 (76 %)	ВШ = 1,824, ДІ = [1,106-3,009] $\chi^2 = 5,63$, p = 0,018
AG+GG	43 (15 %)	35 (24 %)	
Різниця частот алелей			
A	524 (92 %)	248 (87 %)	[A]<->[G] ВШ = 1,745, ДІ = [1,107-2,752] $\chi^2 = 5,86$, p = 0,016 [G] <-> [A] ВШ = 0,573, ДІ = [0,363-0,903] $\chi^2 = 5,86$, p = 0,016
G	46 (8 %)	38 (13 %)	

Примітка: ВШ – відношення шансів, ДІ – 95% довірчий інтервал, p – достовірність розбіжностей.

Частота розподілу генотипів (табл. 2) у пацієнтів з еозинофільною БА (AA – 108 (76 %), AG – 32 (22 %), GG – 3 (2%)) мала тенденцію до достовірної відмінності порівняно з контрольною групою (AA – 242 (85 %), AG – 40 (14 %), GG – 3 (1%), $\chi^2 = 5,708$, P = 0,058). Ризик по алелю G виявив, що у пацієнтів з еозинофільною БА частота зустрічаємості генотипу AG+GG (24 %) достовірно вище (ВШ = 1,824, ДІ = [1,106-3,009] $\chi^2 = 5,63$, p = 0,018) контролю (15 %). Для даного фенотипу БА (табл. 2) порівняно з контролем також були встановлені достовірні розбіжності (ВШ = 1,745, ДІ = [1,107-2,752] $\chi^2 = 5,86$, p = 0,016) у різниці частоти алелей.

Розподіл частоти генотипів TLR-4 (Asp299Gly) у пацієнтів з малогранулоцитарною БА і здорових волонтерів представлені в табл. 3.

Таблиця 3

Частота розподілу генотипів TLR-4 (Asp299Gly) рецептора у пацієнтів з малогранулоцитарною БА і здорових волонтерів

Показники	Контроль, n=285	Мало-гранулоцитарна БА, n=128	ВШ, ДІ, χ^2 , p
Розподіл генотипів			
AA	242 (85 %)	102 (80 %)	$\chi^2 = 2,052$, p = 0,358
AG	40 (14 %)	25 (19 %)	
GG	3 (1 %)	1 (1 %)	
Ризик по алелю G ([AA]<->[AG+GG])			
AA	242 (85 %)	102 (80 %)	ВШ = 1,435, ДІ = [0,837-2,459] $\chi^2 = 1,73$, p = 0,188
AG+GG	43 (15 %)	26 (20 %)	
Різниця частот алелей			
A	524 (92 %)	229 (89 %)	[A]<->[G] ВШ = 1,343, ДІ = [0,815-2,214] $\chi^2 = 1,35$, p = 0,246 [G] <-> [A] ВШ = 0,745, ДІ = [0,452-1,227] $\chi^2 = 1,35$, p = 0,246
G	46 (8 %)	27 (11 %)	

Примітка: ВШ – відношення шансів, ДІ – 95% довірчий інтервал, p – достовірність розбіжностей.

Для пацієнтів з малогранулоцитарною БА (табл. 3) частота розподілу генотипів Asp299Gly (AA – 102 (80 %), AG – 25 (19 %), GG – 1 (1%)) достовірно не відрізнялась ($\chi^2 = 2,052$, $p = 0,358$) від контролю (AA – 242 (85 %), AG – 40 (14 %), GG – 3 (1%)). При порівнянні частоти алелей і генотипів малогранулоцитарного фенотипу БА і контролю, як для нейтрофільної БА, достовірної відмінності ($p > 0,05$) встановити не вдалося.

Таким чином, узагальнюючи отримані результати по розподілу генотипів у пацієнтів з БА і здорових волонтерів, нами було встановлено достовірний зв'язок ризику розвитку захворювання тільки для еозинофільного фенотипу, що може бути пов'язано зі станом місцевого і загального антиендотоксинового імунітету.

Параметри антиендотоксинового імунітету у пацієнтів з нейтрофільною БА представлені в табл. 4.

Таблиця 4

Показники антиендотоксинового імунітету залежно від генотипів TLR-4 (Asp299Gly) рецептора у пацієнтів з нейтрофільною БА

Показники	Контроль (n=92)	AA (n=51)	AG+GG (n=9)	P, Т. К-У
Анти-ЭТ-IgA (од.опт.пл.)	0,266 (0,184-0,354)	0,251 (0,189-0,310)	0,237 (0,194-0,379)	0,779
Анти-ЭТ-IgM (од.опт.пл.)	0,322 (0,203-0,400)	0,371 ^a (0,280-0,505)	0,360 (0,292-0,420)	0,049
Анти-ЭТ-IgG (од.опт.пл.)	0,357 (0,261-0,442)	0,972 ^a (0,706-1,343)	1,062 ^a (0,792-1,199)	<0,001
Анти-ЭТ-sIgA (од.опт.пл.)	0,178 (0,119-0,217)	0,127 ^a (0,092-0,166)	0,175 (0,119-0,201)	0,005
sCD14, сироватка (мкг/мл)	4,99 (3,53-6,90)	7,11 ^a (4,76-10,89)	5,47 (3,83-7,93)	0,001
sCD14, індуковане мокротиння (нг/мл)	6,7 (4,3-9,3)	19,9 ^a (13,7-24,9)	11,8 ^a (10,0-19,7)	<0,001

Примітка: а – достовірність різниці контролю і груп AA, AG + GG, $p < 0,05$; b – достовірність різниці груп AA и AG + GG, $p < 0,05$; Т. К-У – тест Краскела-Уолліса.

У пацієнтів з нейтрофільною БА (табл. 4) рівень Анти-ЭТ-IgA достовірно не відрізнявся ($p = 0,779$) від контролю і не залежав від вивчаємого генотипу. Вміст Анти-ЭТ-IgM, Анти-ЭТ-IgG и sCD14 був достовірно вищим за контроль ($p < 0,05$) для AA генотипу, а для генотипу AG+GG достовірно вищими ($p < 0,05$) були тільки рівні Анти-ЭТ-IgG и sCD14 в індукованому мокротинні. Рівень секреторного антиендотоксинового імуноглобуліну класу А в індукованому мокротинні був достовірно нижчим ($p = 0,005$) за контроль у пацієнтів з AA генотипом, а для AG+GG достовірно ($p > 0,05$) не відрізнявся.

Вміст Анти-ЭТ-IgA, Анти-ЭТ-sIgA і sCD14 в сироватці у хворих з еозинофільною астмою (табл. 5) достовірно не відрізнялися ($p > 0,05$) від

контролю. Рівні Анти-ЭТ-IgM, Анти-ЭТ-IgG і sCD14 в індукованому мокротинні були достовірно вищими ($p < 0,05$) показників контрольної групи для генотипів AA и AG + GG.

Рівень Анти-ЭТ-IgA і Анти-ЭТ-sIgA у пацієнтів з малогранулоцитарною БА (табл. 6) достовірно не відрізнявся ($p > 0,05$) від контролю. Вміст сирова точних антиендотоксिनних імуноглобулінів класу М і G був достовірно вищим ($p < 0,05$) показників контрольної групи для 2 генотипів. Концентрація sCD14 у сироватці та індукованому мокротинні була достовірно вищою ($p < 0,05$) від контролю для вивчаємих генотипів. У пацієнтів з AG+GG генотипом вміст sCD14 в сироватці був достовірно вищим ($p < 0,05$) від показників генотипу AA.

Таблиця 5

Показники антиендотоксिनного імунітету залежно від генотипів TLR-4 (Asp299Gly) рецептора у пацієнтів з еозинофільною БА

Показники	Контроль (n=92)	AA (n=108)	AG+GG (n=35)	P, Т. К-У
Анти-ЭТ-IgA (од.опт.пл.)	0,266 (0,184-0,354)	0,259 (0,206-0,325)	0,273 (0,210-0,337)	0,747
Анти-ЭТ-IgM (од.опт.пл.)	0,322 (0,203-0,400)	0,419 ^a (0,345-0,508)	0,376 ^a (0,323-0,439)	<0,001
Анти-ЭТ-IgG (од.опт.пл.)	0,357 (0,261-0,442)	1,005 ^a (0,754-1,288)	0,921 ^a (0,558-1,297)	<0,001
Анти-ЭТ-sIgA (од.опт.пл.)	0,178 (0,119-0,217)	0,154 (0,113-0,198)	0,163 (0,125-0,188)	0,102
sCD14, сироватка (мкг/мл)	4,99 (3,53-6,90)	5,29 (3,84-7,22)	5,26 (4,07-7,17)	0,529
sCD14, індуковане мокротиння (нг/мл)	6,7 (4,3-9,3)	8,0 ^a (5,1 - 11,3)	8,4 ^a (5,8-11,5)	0,020

Примітка: а – достовірність різниці контролю і груп AA, AG + GG, p <0,05; b – достовірність різниці груп AA и AG + GG, p <0,05; Т. К-У – тест Краскела-Уолліса.

Таблиця 6

Показники антиендотоксिनного імунітету залежно від генотипів TLR-4 (Asp299Gly) рецептора у пацієнтів з малогранулоцитарною БА

Показники	Контроль (n=92)	AA (n=102)	AG+GG (n=26)	P, Т. К-У
Анти-ЭТ-IgA (од.опт.пл.)	0,266 (0,184-0,354)	0,252 (0,202-0,309)	0,229 (0,145-0,309)	0,275
Анти-ЭТ-IgM (од.опт.пл.)	0,322 (0,203-0,400)	0,415 ^a (0,326-0,507)	0,404 ^a (0,320-0,483)	<0,001
Анти-ЭТ-IgG (од.опт.пл.)	0,357 (0,261-0,442)	1,110 ^a (0,810-1,311)	0,905 ^a (0,664-1,321)	<0,001
Анти-ЭТ-sIgA (од.опт.пл.)	0,178 (0,119-0,217)	0,165 (0,119-0,198)	0,169 (0,137-0,202)	0,364
sCD14, сироватка (мкг/мл)	4,99 (3,53-6,90)	5,31 ^a (3,88-6,82)	6,89 ^{a, b} (4,54-9,4)	0,018
sCD14, індуковане мокротиння (нг/мл)	6,7 (4,3-9,3)	8,3 ^a (5,5-10,9)	8,9 ^a (6,5-10,6)	0,010

Примітка: а – достовірність різниці контролю і груп AA, AG + GG, p <0,05; b – достовірність різниці груп AA и AG + GG, p <0,05; Т. К-У – тест Краскела-Уолліса.

Результати нашого дослідження вказують на зв'язок Asp299Gly поліморфізму з ризиком розвитку еозинофільної БА в популяції АР Крим, хоча така асоціація не залежить від стану антиендотоксिनного імунітету. Для всіх запальних фенотипів БА простежується активація антиендотоксिनного імунітету, яка проявляється гіперпродукцією антиендотоксिनних антитіл класів М, G і sCD14 в індукованому мокротинні. Тільки для малогранулоцитарного фенотипу Ба були

виявлені незначні між генотипні відмінності, що проявлялися в збільшенні рівня sCD14 в сироватці для генотипу AG+GG порівняно з AA.

В дослідженні, проведеному в популяції Туреччини, було встановлено, що у дітей поліморфізм Asp299Gly пов'язан з ризиком розвитку легкої астми і має проєктивні властивості відносно розвитку тяжкої [9]. В іншому дослідженні, було показано, що середньо тяжка і тяжка атопічна астма пов'язана з генотипом AG, а легка – з AA [5].

Підвищений ризик розвитку БА в осіб з гетерозиготним генотипом AG (Asp299Gly) пов'язують із відповіддю імунної системи на ендотоксин. Так у пацієнтів з астмою, рівень ендотоксин-індукованої секреції ИЛ-12 значно нижчий при AG генотипі, ніж AA, що створює умови для активації Т-хелперів 2 типу і переключення імунної відповіді на синтез IgE [7].

Висновки

1. Ризик розвитку еозинофільної БА в популяції АР Крим пов'язаний з переважанням генотипів AG і GG поліморфної ділянки Asp299Gly гену TLR-4.
2. У пацієнтів з БА спостерігається гіперпродукція антиендотоксинових антитіл

Література

1. Гордиенко А.И. Использование твердофазного иммуноферментного анализа для определения общего и антиэндотоксинового секреторного IgA человека / А.И. Гордиенко // Таврический медико-биологический вестник. – 2009. – Том. 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 грам негативних бактерій; Завл. 29.12.2003; Опубл. 15.09.2004, Бюл. № 9.
3. Metagenomic heterogeneity explains dual immune effects of endotoxins / S. Brix, C. Eriksen, J. M. Larsen et al. // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2015. – Vol. 135, N. 1. – P. 277-280.
4. Douwes J. Does environmental endotoxin exposure prevent asthma? / J. Douwes, N. Pearce, D. Heederik // Thorax. – 2002. – Vol. 57, No. 1. – P. 86-90.
5. Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 4 polymorphisms and susceptibility to asthma and allergic rhinitis: a case-control analysis / Y.M. Hussein, H.A. Awad, S.M. Shalaby et al. // Cell Immunol. – 2012. – Vol. 274, №1-2. – P. 34–38.
6. Lambrecht B.N. The immunology of asthma / B.N. Lambrecht, H. Hammad // Nature immunology. – 2014. – Vol. 16, №. 1. – P. 45-56.
7. Lipopolysaccharide-induced immune responses in relation to the TLR4 (Asp299Gly) gene

Для більш широкого розуміння зв'язку поліморфізму Asp299Gly гену TLR-4 з ризиком розвитку БА, вочевидь, необхідно провести аналізи частоти генотипів гену даного рецептора з урахуванням інших фенотипів, ендотипів ендотоксин-залежного запалення, що дозволить комплексно оцінити взаємозв'язки у контексті проблеми, що вивчається.

класів M, G і sCD14 в індукованому мокротинні. Для малогранулоцитарного фенотипу БА і AG+GG генотипу характерно збільшення рівня sCD14 у сироватці порівняно з AA.

polymorphism / A. Lundberg, L. A. Wikberg, J. Ilonen et al. // Clin Vaccine Immunol. – 2008. – Vol. 15, N. 12. – P. 1878–1883.

8. Endotoxin exposure and atopic sensitization in adult pig farmers / L. Portengen, L. Preller, M. Tielen et al. // Journal of allergy and clinical immunology. – 2005. – Vol. 115, No. 4. – P. 797-802.

9. The effect of polymorphisms at the CD14 promoter and the TLR4 gene on asthma phenotypes in Turkish children with asthma / C. Sazkesen, C. Karaaslan, O. Keskin et al. // Allergy. – 2005. – Vol. 60, №. 12. – P. 1485–1492.

10. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation / F. N. Schleich, M. Manise, J. Sele et al. // BMC pulmonary medicine. – 2013. – Vol. 13, N. 1. – P. 11.

11. Wenzel S. E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches / S. E. Wenzel // Nature medicine. – 2012. – Vol. 18, N. 5. – P. 716-725.

12. Toll-like receptor 4 polymorphism and severity of atopy in asthmatics / I.A. Yang, S.J. Barton, S. Rorke et al. // Genes Immun. – 2004. – Vol. 5, №. 1. – P. 41–45.

13. TLR4 +896A>G (Asp299Gly) polymorphism is not associated with asthma: a update meta-analysis / Y. Yingshui, R. Xiaohua, H. Lianping et al. // Int J Clin Exp Med. – 2014. – Vol. 7, №. 12. – P. 5358-5361.

Науковий рецензент доктор медичних наук, професор Рум'янцева Ю.В.