

DOI: 10.26693/jmbs03.01.156

УДК 611.91+611.95 : 572.543

Літмус О. І., Деркач Н. В., Літмус В. І.

## С-159Т ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНУ CD14 ТА ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ ПРИ АТОПІЧНОМУ ДЕРМАТИТУ У ДОРОСЛИХ

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

n.derkach@i.ua

Метою дослідження було вивчити поліморфізм С-159Т гену CD14 рецептора та вміст сироваткових цитокінів при екзогенному та ендогенному atopічному дерматиту у дорослих.

У дослідження було включено 96 дорослих хворих на atopічний дерматит. Групу контролю склали 90 здорових волонтерів. Для аналізу поліморфізму гену був використаний метод полімеразної ланцюгової реакції з електрофоретичною детекцією. Вміст загального IgE та цитокінів ФНП- $\alpha$ , ІЛ-2,  $\gamma$ -ІФ, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10, ТФР- $\beta$  в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу.

У результаті дослідження було встановлено, що превалювання генотипу СС призводить до підвищення ризику розвитку екзогенного atopічного дерматиту, що пов'язано з високими рівнем загального IgE, ІЛ-5 та низьким ІЛ-10, ТФР- $\beta$  при даному генотипі. При цьому зниження ризику розвитку як ендогенного так і екзогенного atopічного дерматиту асоціюється з превалюванням в популяції генотипів СТ та ТТ. Знижений ризик розвитку АД при наявності алелі Т може пояснюватися низькою концентрацією ІЛ-5 та високою ІЛ-10, ТФР- $\beta$  в порівнянні з гомозиготним генотипом СС.

Встановлено, що ризик розвитку atopічного дерматиту підвищений при превалюванні алелі С та знижений при алелі Т поліморфної ділянки С-159Т CD14 рецептора.

**Ключові слова:** С-159Т поліморфізм, цитокіни, atopічний дерматит.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконувалась в рамках планових науково-дослідних тем кафедри дерматовенерології «Оптимізація алгоритмів діагностики, лікування хронічних дерматозів, новоутворень шкіри та інфекцій, що передаються статевим шляхом з урахуванням впливу фонових патологій, соціальних факторів та чинників довкілля» (№ держ. реєстрації 0115U002359, терміни виконання 02.15-12.19); та кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології «Вивчення сучасних методів діагностики наявності мажорних та мінорних

алергенів, аутоімунних процесів при алергічних захворюваннях та імунопатологічних станах; імуномодуюча та алерген-специфічна терапія» (№ держ. реєстрації 0015U002162, терміни виконання роботи 02.15-12.19).

**Вступ.** Наше теперішнє розуміння про atopічний дерматит (АД) різко змінилося на протязі останніх років, головним чином через значний прогрес у епідеміології та генетиці, величезний прорив в розумінні концепції atopічного маршу [1], а також розкриття нових аспектів щодо анамнезу хвороби [2, 3] та вивчення форм АД, які персистують на протязі всього життя [4, 5].

Гігієнічна гіпотеза була сформульована наприкінці 80-х років, виходячи з спостереження, що АД та сінна лихоманка були менш поширені серед дітей Великої Британії, які зростали з більшою кількістю старших братів і сестер [6].

Спочатку ця гіпотеза була пояснена тим, що у великих сім'ях більш висока контамінація з вірусними та бактеріальними патогенами. Гігієнічна гіпотеза стимулювала велику кількість як епідеміологічних, так і імунологічних досліджень. Наприклад, на моделях тварин було показано, що алергічні хвороби виникають, коли дозріваюча імунна система позбавляється обов'язкової стимуляції мікробними антигенами, особливо якщо це відбувається безпосередньо після пологів або навіть внутрішньоматочно [7].

Захисний ефект від розвитку АД може бути пов'язаний з споживанням непастеризованого фермерського молока та експозицією ендотоксину грамнегативних бактерій. Час, як і ступінь впливу, швидше за все, має важливе значення, як це, наприклад, було показано для ендотоксину, де тільки високий рівень експозиції в ранньому віці має протекторні властивості [8].

З точки зору імунології, ця гіпотеза пояснюється наявністю дисбалансу між імунною відповіддю 1 та 2 типу. Мікробна стимуляція дендритних клітин через Toll-подібні рецептори на рівні слизової оболонки шлунково-кишкового тракту або інших лімфоїдних тканин в ранньому віці може стимулювати

регуляторні Т-клітини, які в свою чергу через виділення інтерлейкіну 10 та трансформуючого фактору росту  $\beta$  захищають від розвитку алергії [9, 10].

Генетичний поліморфізм та вплив мікроорганізмів на імунну систему тісно пов'язані з модуляцією запалення шкіри при АД, в тому числі через активацію рецепторного комплексу CD14/TLR-4 ендотоксином грамнегативних бактерій.

Ген CD14 рецептору локалізується в хромосомі 5q31.1, має 2 екзона та 3900 нуклеотидів [11]. В тих самих локусах знаходяться гени, які відповідають за синтез IgE. Вивчення C-159T поліморфізму (rs2569190) CD14 рецептора приділяють велику увагу [12]. Для цього поліморфізму характерне заміщення цитозину (С-цитозин) на тимін (Т-тимін) в 159 позиції промоторної ділянки, що призводить до присутності в популяції гомозиготи по цитозину і тиміну (СС, ТТ) і гетерозиготи цитозин-тимін (СТ) [11].

В першому дослідженні по вивченню C-159T поліморфізму було показано, що у дітей з алергією та генотипом СС рівень загального IgE був достовірно вищий в порівнянні з генотипом ТТ. Кількість позитивних шкірних тестів була достовірно більшою у пацієнтів з генотипом СС в порівнянні з ТТ [11]. В популяції Нідерландів показало, що у пацієнтів з позитивними шкірними тестами рівень загального IgE достовірно ( $p < 0,05$ ) вищий при СС в порівнянні з ТТ генотипом [13]. В Австралії було встановлено, що ризик розвитку atopії у дітей значно вищий при СС генотипі (ВШ = 2,0, P = 0,04) [14].

Визначення фенотипів і генотипів, з одного боку, та потенційних біомаркерів з іншого є ключовими елементами для успішного розвитку нових та персоналізованих терапевтичних підходів у хворих на АД [15].

**Мета дослідження:** вивчити поліморфізм C-159T гена CD14 рецептора та вміст сироваткових цитокінів при екзогенному та ендогенному дерматиту у дорослих.

**Матеріали та методи дослідження.** У дослідження було включено 96 дорослих хворих на АД. Групу контролю склали 90 здорових волонтерів. Для діагностики АД використовували критерії у відповідності до протоколу затвердженого МОЗ України № 85 від 11.02.2016 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «атопічний дерматит» [16].

Всі пацієнти з atopічним дерматитом в залежності від рівня загального IgE та позитивності хоча б до одного алергену за результатами шкірних прик-тестів були розділені на 2 основні групи: екзогенний або IgE-залежний АД (рівень загального IgE більше 100 МО/мл) та ендогенний або IgE-незалежний АД (рівень загального IgE менше 100 МО/мл). Рівень

загального IgE визначався методом імуноферментного аналізу.

За результатами визначення загального IgE та проведення шкірних прик-тестів було ідентифіковано 34 пацієнта з екзогенним (IgE-залежним) та 62 з ендогенним (IgE-залежним) АД.

Для аналізу поліморфізму гена рецептора CD14 (C-159T, rs2569190) був використаний метод алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з електрофоретичною детекцією. Постановка алель-специфічної ПЛР здійснювалася за допомогою наборів «Мутація антигену диференціювання моноцитів C-159T» виробництва «Літех» згідно інструкції виробника.

Вміст цитокінів ФНП- $\alpha$ , ІЛ-2,  $\gamma$ -ІФ, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10, ТФР- $\beta$  визначали методом імуноферментного аналізу.

Статистична обробка результатів проводилася за допомогою програми «Minitab 16». Для перевірки розподілу на нормальність використовували тест Колмогорова-Смірнова, порівняння центральних тенденцій двох незалежних вибірок з використанням U-критерію Манна-Уїтні і порівняння середніх двох незалежних вибірок за критерієм Стюдента. Кількісні змінні представлені у вигляді середніх значень ( $\bar{X}$ ) і середньоквадратичних відхилень (SD) або 95% довірчим інтервалом для параметричних методів, і медіани (Me) з 1 (Q1) і 3 (Q3) квантилем або 95% довірчим інтервалом для непараметричних. Множинне порівняння проводилось за допомогою критеріїв Краскала-Уолліса, ANOVA з поправкою Банфероні та Шеффе.

Розподіл генотипів відповідно до закону Харді-Вайнберга, визначення різниці частот генотипів, алелів контролю та хворих на atopічний дерматит проводилось з використанням логістичної регресії за допомогою on-line програми (<http://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>).

Усі дослідники проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р., і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.). У всіх пацієнтів і волонтерів отримано добровільну письмову згоду на участь в науковому дослідженні.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Відмінності в частоті генотипів і алелів здорових волонтерів і пацієнтів з atopічним дерматитом представлені в **таблиці 1**.

Частота розподілу генотипів поліморфної ділянки C-159T (**табл. 1**) контролю достовірно відрізнялась ( $P = 0,024$ ) від загальної групи пацієнтів з АД.

**Таблиця 1** – Частота розподілу генотипів та алелів CD14 (C-159T) у хворих на atopічний дерматит та здорових волонтерів

Генотипи/ Алелі	Контроль, n (%)	АД, n (%)	Статистичні дані
СС	20 (22,2%)	39 (40,6%)	$\chi^2 = 7,452, P = 0,024$ Ризик по алелю Т СС<->СТ, ВШ = 0,395; P = 0,008
СТ	48 (53,3%)	37 (38,5%)	
ТТ	22 (24,5%)	20 (20,9%)	
СТ+ТТ	70 (77,8%)	57 (59,4%)	Ризик по алелю Т (СС<->СТ+ТТ), ВШ = 0,418; P = 0,007
С	88 (48,9%)	115 (59,9%)	Ризик по алелю С (Т<->С), ВШ = 1,561; P = 0,033
Т	92 (51,1%)	77 (40,1%)	Ризик по алелю Т (С<->Т), ВШ = 0,640; P = 0,033

**Примітки:** ВШ – відношення шансів, P – достовірність відмінностей.

Так частота генотипу СС (40,6%) була більшою, а СТ (38,5%) та ТТ (20,9%) меншою у хворих на АД в порівнянні з контрольною групою (СС – 22,2%, СТ – 53,3%, ТТ – 24,5%). При використанні моделі ризику по алелі Т було встановлено, що ризик розвитку АД достовірно знижений при превалюванні у здорових волонтерів генотипу СТ (ВШ = 0,395) та присутності алеля Т (ВШ = 0,640) в порівнянні з гомозиготним генотипом СС. Домінантна модель (СС<->СТ+ТТ) також показала зниження ризику розвитку АД (ВШ = 0,418) при збільшенні присутності алелю Т в контрольній групі. В свою чергу порівняння різниці частот алелів виявило підвищення ризику розвитку АД (ВШ = 1,561) при наявності алеля С.

Отже, проведений статистичний аналіз, з однієї сторони показав, що присутність алелю Т має протективний характер щодо розвитку АД, а з іншої ризик значно зростає при наявності алелю С. Отримані результати необхідно додатково проаналізувати з врахуванням розподілу пацієнтів на екзогенний та ендогенний АД. Результати такого аналізу представлені в **таблицях 2 та 3**.

При порівнянні частот розподілу генотипів (**табл. 2**) у хворих на екзогенний АД з контролем були виявлені аналогічні результати, які отримані на попередньому етапі. Хоча ризик розвитку екзогенного АД при наявності алелю Т (СС<->СТ, ВШ = 0,286; СС<->СТ+ТТ, ВШ = 0,321) був ще значніше знижений в порівнянні з загальною гру-

пою пацієнтів (**табл. 1**). Збільшення частоти алелю С достовірно підвищувало ризик розвитку екзогенної форми АД.

Частота генотипів С-159Т у пацієнтів з ендогенним АД (**табл. 3**) достовірно не відрізнялась (P = 0,052) від контрольної групи. Хоча при використанні доміантної моделі (СС<->СТ+ТТ) було виявлено, що ризик розвитку ендогенного АД достовірно знижений (ВШ = 0,484; P = 0,045) при наявності алелю Т. При даному фенотипі АД ризик розвитку захворювання не пов'язаний (ВШ = 1,448; P = 0,115) з присутністю алелю С.

Таким чином, проведений статистичний аналіз щодо порівняння частот генотипів та алелів С-159Т встановив, що ризик розвитку АД підвищений тільки для екзогенної форми і пов'язаний з превалюванням гомозиготного генотипу СС та знижений при наявності алелю Т як для екзогенного так і ендогенного фенотипу.

Виявлені результати можуть бути пов'язані з вмістом загального IgE. Концентрація IgE в залежності від розділення груп на генотипи СС, СТ та ТТ представлена на **рис. 1**.

Вміст загального IgE (**рис. 1**) у пацієнтів з генотипом СС в контрольній групі (Me – 37,18; 95% ДІ: 21,18 – 48,19), загальній групі (Me – 89,95; 95% ДІ: 66,96 – 239,38), групі з екзогенним (Me – 387,71; 95% ДІ: 303,68 – 635,36) та ендогенним АД (Me – 61,88; 95% ДІ: 41,10 – 77,17) був достовірно вищим (P<0,05) в порівнянні з генотипом СТ та ТТ.

**Таблиця 2** – Частота розподілу генотипів та алелів CD14 (C-159T) у хворих на екзогенний atopічний дерматит та здорових волонтерів

Генотипи/ Алелі	Контроль, n (%)	Екзогенний АД, n (%)	Статистичні дані
СС	20 (22,2%)	16 (47,1%)	$\chi^2 = 7,683, P = 0,022$ Ризик по алелю Т СС<->СТ, ВШ = 0,286; P = 0,007
СТ	48 (53,3%)	11 (32,3%)	
ТТ	22 (24,5%)	7 (20,6%)	
СТ+ТТ	70 (77,8%)	18 (52,9%)	Ризик по алелю Т (СС<->СТ+ТТ), ВШ = 0,321; P = 0,007
С	88 (48,9%)	43 (63,2%)	Ризик по алелю С (Т<->С), ВШ = 1,798; P = 0,043
Т	92 (51,1%)	25 (36,8%)	Ризик по алелю Т (С<->Т), ВШ = 0,556; P = 0,043

**Примітки:** ВШ – відношення шансів, P – достовірність відмінностей.

**Таблиця 3** – Частота розподілу генотипів та алелів CD14 (C-159T) у хворих на ендogenous атопічний дерматит та здорових волонтерів

Генотипи/Алелі	Контроль, n (%)	Ендogenous АД, n (%)	Статистичні дані
СС	20 (22,2%)	23 (37,1%)	$\chi^2 = 4,043$ , $P = 0,132$ Ризик по алелю Т СС<->СТ, ВШ = 0,471; $P = 0,052$
СТ	48 (53,3%)	26 (41,9%)	
ТТ	22 (24,5%)	13 (21,0%)	
СТ+ТТ	70 (77,8%)	39 (62,9%)	Ризик по алелю Т (СС<->СТ+ТТ), ВШ = 0,484; $P = 0,045$
С	88 (48,9%)	72 (58,1%)	Ризик по алелю С (Т<->С), ВШ = 1,448; $P = 0,115$
Т	92 (51,1%)	52 (41,9%)	Ризик по алелю Т (С<->Т), ВШ = 0,691; $P = 0,115$

**Примітки:** ВШ – відношення шансів, P – достовірність відмінностей.

Отже, в незалежності від досліджуваної групи рівень загального IgE залежить від приналежності до гомозиготного генотипу СС. Така висока концентрація IgE з генотипом СС може бути результатом реципрокного впливу цитокінів імунної відповіді 1/2 типу та регуляторної дії супресорних медіаторів.

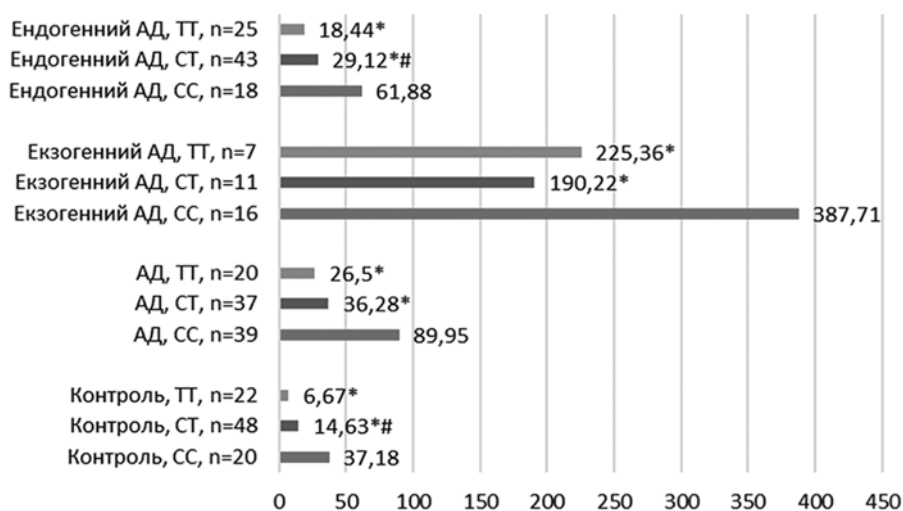
Концентрація цитокінів імунної відповіді 1 типу у всіх досліджуваних групах в залежності від приналежності до генотипу СС, СТ та ТТ представлена в **таблиці 4**.

Вміст ФНП- $\alpha$ , ІЛ-2 та ІФ- $\gamma$  (**табл. 4**) при множинному статистичному аналізі у всіх досліджуваних груп достовірно не відрізнявся ( $P > 0,05$ ) між генотипами СС, СТ та ТТ. Концентрація ФНП- $\alpha$  була достовірно вищою ( $P < 0,05$ ) контролю тільки у пацієнтів з ендogenous АД при наявності генотипу СС та СТ. В свою чергу у пацієнтів з екзогенним АД вміст ФНП- $\alpha$  та ІЛ-2 був достовірно вищим ( $P < 0,05$ ) контролю при генотипі ТТ.

Вміст цитокінів імунної відповіді 2 типу представлена в **таблиці 5**.

В контрольній групі (**табл. 5**) рівень ІЛ-4 достовірно не відрізнявся ( $P > 0,05$ ) між досліджуваними генотипами. В свою чергу у волонтерів контрольної групи з генотипом СС концентрація ІЛ-5 була достовірно вищою ( $P < 0,05$ ) в порівнянні з генотипами СТ та ТТ. У хворих на АД з генотипом СС як в загальній групі так і при екзогенному та ендogenous фенотипі вміст ІЛ-4 та ІЛ-5 був достовірно більшим ( $P < 0,05$ ) в порівнянні з СТ та ТТ генотипами. Концентрація ІЛ-4 були достовірно вищою ( $P < 0,05$ ) контролю у пацієнтів з екзогенним АД та генотипом СС.

Вміст ІЛ-10 та ТФР- $\beta$  (**табл. 6**) у здорових волонтерів з генотипом СС був достовірно нижчим ( $P < 0,05$ ) у порівнянні з генотипами СТ та ТТ. Аналогічні результати були отримані і для всіх досліджуваних груп. Концентрація ІЛ-10 та ТФР- $\beta$  була значно нижчою у пацієнтів з генотипом СС. Тільки у пацієнтів з генотипом СС вміст ІЛ-10 був достовірно нижчим ( $P < 0,05$ ) контролю. Концентрація ТФР- $\beta$  при генотипі СС була достовірно нижчою

**Рис. 1.** Вміст загального IgE в залежності від розподілу за генотипами C-159T

(\* – достовірність відмінностей між групою з генотипом СС по відношенню до генотипів СТ та ТТ;

# – достовірність відмінностей між генотипом СТ та ТТ)

Таблиця 4 – Вміст сироваткових цитокінів ФНП- $\alpha$ , ІЛ-2 та ІФ- $\gamma$  в залежності від розподілу за генотипами С-159Т

		Контроль, n = 90	АД, n = 96	Екзогенний АД, n = 34	Ендогенний АД, n = 62	P1
ФНП- $\alpha$ , пг/мл	CC	1,36 $\pm$ 0,78	1,83 $\pm$ 1,03	1,37 $\pm$ 0,90	2,16 $\pm$ 1,00#	0,021
	CT	1,34 $\pm$ 0,66	1,78 $\pm$ 0,96	1,55 $\pm$ 0,95	1,88 $\pm$ 0,97#	0,034
	TT	1,25 $\pm$ 0,80	1,78 $\pm$ 0,93	2,30 $\pm$ 0,93*	1,50 $\pm$ 0,84	0,035
	P2	0,852	0,969	0,098	0,152	–
ІЛ-2, пг/мл	CC	10,95 $\pm$ 6,67	16,23 $\pm$ 9,74	18,17 $\pm$ 11,74	14,88 $\pm$ 8,08	0,099
	CT	12,85 $\pm$ 7,47	16,56 $\pm$ 9,41	14,31 $\pm$ 8,63	17,51 $\pm$ 9,72	0,102
	TT	8,80 $\pm$ 5,17	14,17 $\pm$ 7,60	16,94 $\pm$ 11,02*	12,67 $\pm$ 4,89	0,020
	P2	0,069	0,624	0,656	0,216	–
ІФ- $\gamma$ , пг/мл	CC	1,12 $\pm$ 0,61	1,23 $\pm$ 0,81	1,34 $\pm$ 0,93	1,15 $\pm$ 0,74	0,840
	CT	1,02 $\pm$ 0,63	1,27 $\pm$ 0,76	1,08 $\pm$ 0,56	1,35 $\pm$ 0,83	0,207
	TT	0,98 $\pm$ 0,68	1,47 $\pm$ 0,95	1,47 $\pm$ 1,16	1,46 $\pm$ 0,88	0,233
	P2	0,768	0,557	0,631	0,501	–

**Примітки:** P1 – достовірність при множинному порівнянні ANOVA з поправкою Банфероні між досліджуваними групами; P2 - достовірність при множинному порівнянні ANOVA з поправкою Банфероні між генотипами; \* – достовірність відмінностей між контролем та екзогенним АД, P<0,05; # – достовірність відмінностей між контролем та ендогенним АД.

контролю (P<0,05) тільки у пацієнтів загальної групи. Крім цього було встановлено, що рівень ІЛ-10 при генотипі ТТ був достовірно вищим (P<0,05) в порівнянні з генотипом СТ в контрольній, загальній групі та у пацієнтів з ендогенним АД. Концентрація ТФР- $\beta$  також була достовірно вищою (P<0,05) у пацієнтів всіх досліджуваних груп з генотипом ТТ в порівнянні з СТ.

В українській популяції був вивчений поліморфізм гену рецептора CD14 (С159Т) у 275 пацієнтів з atopічним та 56 пацієнтів з неатопічним фенотипом бронхіальної астми. У пацієнтів з неатопічною астмою частота розподілу генотипів достовірно відрізнялася ( $\chi^2 = 14,86$ ,  $p = 0,00012$ ) від atopічної. Результати дослідження показали, що протективні властивості по відношенню до розвитку неатопічної бронхіальної астми пов'язані з переважан-

ням алеля Т, а ймовірність захворіти на неатопічну астму – з перевагою алеля С [17].

В іншому дослідженні було встановлено, що у пацієнтів з Т алелю спостерігається достовірно більша кількість позитивних шкірних алерготестів у порівнянні з С алелю [18]. Ще в одному дослідженні було показано, що у пацієнтів з генотипами СТ та ТТ достовірно збільшується ризик розвитку екземи. Також у цих хворих з СТ та ТТ генотипом рівень ІgЕ був достовірно вищим в порівнянні з СС [19]. В популяції Китаю було виявлено, що ризик розвитку atopічної астми достовірно вищий у дітей, які є носіями алеля Т. Рівень загального ІgЕ був достовірно вищим (p<0,05) у дітей з ТТ в порівнянні СС генотипом [20]. При вивченні асоціації астми, риніту, екземи, сенсibiliзації та ІgЕ з С159Т поліморфізмом було встановлено, що частота позитивних

Таблиця 5 – Вміст сироваткових цитокінів ІЛ-4 та ІЛ-5 в залежності від розподілу за генотипами С-159Т

		Контроль, n = 90	АД, n = 96	Екзогенний АД, n = 34	Ендогенний АД, n = 62	P1
ІЛ-4, пг/мл	CC	13,06 $\pm$ 7,23	28,59 $\pm$ 7,61*	30,07 $\pm$ 8,45*	27,57 $\pm$ 6,96*	<0,001
	CT	17,16 $\pm$ 7,51	18,46 $\pm$ 6,07#	20,37 $\pm$ 6,41#	17,65 $\pm$ 5,86#	0,498
	TT	18,16 $\pm$ 7,75	15,18 $\pm$ 6,93#	11,61 $\pm$ 6,43#&	17,10 $\pm$ 6,63#	0,172
	P2	0,065	<0,001	<0,001	<0,001	–
ІЛ-5, пг/мл	CC	24,66 $\pm$ 8,24	30,13 $\pm$ 7,55	30,54 $\pm$ 7,53	29,85 $\pm$ 7,72	0,051
	CT	15,95 $\pm$ 6,68#	18,07 $\pm$ 5,54#	20,38 $\pm$ 4,36#	17,09 $\pm$ 5,77#	0,118
	TT	15,11 $\pm$ 5,75#	14,33 $\pm$ 4,63#	16,07 $\pm$ 6,57#	13,38 $\pm$ 3,09#	0,653
	P2	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	–

**Примітки:** P1 – достовірність при множинному порівнянні ANOVA з поправкою Банфероні між досліджуваними групами; P2 - достовірність при множинному порівнянні ANOVA з поправкою Банфероні між генотипами; \* – достовірність відмінностей контролю від досліджуваних груп, P<0,05; # - достовірність відмінностей між групою з генотипом СС по відношенню до генотипів СТ та ТТ; & – достовірність відмінностей між генотипом СТ та ТТ.

Таблиця 6 – Вміст сироваткових цитокінів ІЛ-10 та ТФР-β в залежності від розподілу за генотипами С-159Т

		Контроль, n = 90	АД, n = 96	Екзогенний АД, n = 34	Ендогенний АД, n = 62	P1
ІЛ-10, пг/мл	СС	36,38±10,18	22,98±8,54*	21,90±7,21*	23,73±9,44*	<0,001
	СТ	50,63±14,85#	46,44±10,29#	48,05±6,27#	45,77±11,62#	0,312
	ТТ	60,88±9,95#&	58,84±10,50#&	56,20±9,95#	60,25±10,91#&	0,740
	P2	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	–
ТФР-β, пг/мл	СС	24,76±6,57	20,00±6,43*	19,26±6,39	20,51±6,55	0,036
	СТ	41,64±9,88#	35,71±6,25*#	36,31±4,05#	35,46±7,03*#	0,002
	ТТ	45,86±7,95#	45,45±6,26#&	44,09±4,86#&	46,18±6,97#&	0,926
	P2	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	–

**Примітки:** P1 – достовірність при множинному порівнянні ANOVA з поправкою Банфероні між досліджуваними групами; P2 - достовірність при множинному порівнянні ANOVA з поправкою Банфероні між генотипами; \* – достовірність відмінностей контролю від досліджуваних груп, P<0,05; # - достовірність відмінностей між групою з генотипом СС по відношенню до генотипів СТ та ТТ; & – достовірність відмінностей між генотипом СТ та ТТ.

шкірних алерготестів у пацієнтів з СС достовірно не відрізнялась від ТТ генотипу [21].

Таким чином, аналізуючи отримані нами результати, можна прийти до заключення, що превалювання генотипу СС призводить до підвищення ризику розвитку екзогенного АД, що очевидно пов'язано з високими рівнем загального ІgЕ, ІЛ-5 та низьким ІЛ-10, ТФР-β при даному генотипі. При цьому зниження ризику розвитку як ендогенного так і екзогенного АД асоціюється з превалюванням в популяції генотипів СТ та ТТ. Знижений ризик розвитку АД при наявності алелі Т може пояснюватися низькою концентрацією ІЛ-5 та високою ІЛ-10, ТФР-β в порівнянні з гомозиготним генотипом СС.

#### Висновки

1. Ризик розвитку atopічного дерматиту достовірно підвищений (P = 0,033) при превалюванні алелі

С поліморфної ділянки CD14 рецептора. При наявності генотипу СС у пацієнтів з екзогенним atopічним дерматитом характерні високі рівні загального ІgЕ, ІЛ-5 та низькі ІЛ-10, ТФР-β в порівнянні з іншими генотипами.

2. Зниження ризику розвитку як ендогенного так екзогенного atopічного дерматиту асоціюється з превалюванням в популяції генотипів СТ та ТТ. Знижений ризик розвитку atopічного дерматиту при наявності алелі Т характеризується низькою концентрацією ІЛ-5 та високою ІЛ-10, ТФР-β в порівнянні з гомозиготним генотипом СС.

#### Перспективи подальших досліджень.

Надалі планується вивчення поліморфізму гену TLR-4 (Asp299Gly) при atopічному дерматиті у дорослих.

#### References

1. Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, Burgess JA, Allen KJ, Abramson MJ. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy*. 2014; 69 (1): 17–27. PMID: 24117677. DOI: 10.1111/all.12268.
2. Pyun BY. Natural history and risk factors of atopic dermatitis in children. *Allergy, Asthma & Immunology Research*. 2015; 7 (2): 101–5. PMID: PMC4341330. doi: 10.4168/air.2015.7.2.101.
3. Garmhausen D, Hagemann T, Bieber T, Dimitriou I, Fimmers R, Diepgen T, Novak N. Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. *Allergy*. 2013; 68 (4): 498–506. <https://doi.org/10.1111/all.12112>.
4. Margolis JS, Abuabara K, Bilker W, Hoffstad O, Margolis DJ. Persistence of mild to moderate atopic dermatitis. *JAMA dermatology*. 2014; 150 (6): 593–600. PMID: 24696036. PMID: PMC4352328. DOI: 10.1001/jamadermatol.2013.10271.
5. Mortz CG, Andersen KE, Dellgren C, Barington T, Bindslev-Jensen C. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities. *Allergy*. 2015; 70 (7): 836–45. PMID: 25832131. DOI: 10.1111/all.12619.
6. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ: British Medical Journal*. 1989; 299 (6710): 1259–60. PMID: 2513902. PMID: PMC1838109. <https://doi.org/10.1136/bmj.299.6710.1259>.
7. Bach J-F. The protective effect of infections on immune disorders. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2005; 40 (Suppl 1): S8. <https://doi.org/10.1097/00005176-200504001-00005>.
8. Matricardi PM, Bonini S High microbial turnover rate preventing atopy: a solution to inconsistencies impinging on the hygiene hypothesis? *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2000; 30 (11): 1506–10. PMID: 11069557. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2000.00994.x>.

9. Okada H, Kuhn C, Feillet H, Bach J-F. The "hygiene hypothesis" for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clinical and Experimental Immunology*. 2010; 160 (1): 1–9. PMID: 20415844. PMCID: PMC2841828. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2010.04139.x.
10. Kantor R, Silverberg JI. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2017; 13 (1): 15–26. PMID: 27417220. PMCID: PMC5216178. DOI: 10.1080/1744666X.2016.1212660.
11. Baldini M, Lohman I Carla, Halonen M, Erickson RP, Holt PG, Martinez FD. 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; 20 (5): 976–83. PMID: 10226067. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.20.5.3494>.
12. Zhao L, Bracken MB. Association of CD14-260 (-159) C> T and asthma: a systematic review and meta-analysis. *BMC medical genetics*. 2011; 12 (1): 93. PMCID: PMC3148550. doi: 10.1186/1471-2350-12-93.
13. Koppelman GH, Reijmerink NE, Stine O Colin, Timothy DH, Whittaker PA, Meyers DS, Dirkje P, Eugene RE. Association of a promoter polymorphism of the CD14 gene and atopy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001; 163 (4): 965–9. PMID: 11282774. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.4.2004164>.
14. O'Donnell AR, Toelle BG, Marks GB, Hayden CM, Laing IA, Peat JK, Goldblatt J, Le Souëf PN. Age-specific relationship between CD14 and atopy in a cohort assessed from age 8 to 25 years. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004; 169 (5): 615–22. PMID: 14617510. <https://doi.org/10.1164/rccm.200302-278OC>.
15. Bieber T, Vieths S, Broich K. New opportunities and challenges in the assessment of drugs for atopic diseases. *Allergy*. 2016; 71 (12): 1662–5. PMID: 27716946. DOI: 10.1111/all.13063.
16. Ostroplets NA, Chopyak VV, Kalyuzhna LD, et al. Unifikovaniy klinichniy protokol pervinnoi, vtorinnoi (spetsializovanoi), tretinnoi (visokospetsializovanoi) medichnoi dopomohi «atopichniy dermatit». *Klinichna imunologiya. Alerholohiya. Infektolohiya*. 2016; 97 (8): 37–44. [Ukrainian].
17. Bisyuk YuA, Belohlazov VA, Dubovoy AI, Znamenskaya LK. C159T polimorfizm hena retseptora CD14 u vzroslykh bolnykh s atopicheskim i neatopicheskim fenotipom bronkhialnoy astmoy v populyatsii Kryma. *Imunologiya ta alerholohiya: nauka i praktika*. 2013; 4: 9–15. [Russian].
18. Ober CA, Tsalenko A, Parry R, Cox NJ. second-generation genomewide screen for asthma-susceptibility alleles in a founder population. *American Journal of Human Genetics*. 2000; 67 (5): 1154–62.
19. Litonjua AA, Belanger K, Celedón JC, Milton DK, Bracken MB, Kraft P, Triche EW, Sredl DL, Weiss ST, Leaderer BP, Gold DR. Polymorphisms in the 5' region of the CD14 gene are associated with eczema in young children. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2005; 115 (5): 1056–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2005.02.006>.
20. Zhang YN, Li YJ, Li H, Zhou H, Shao XJ. Association of CD14 C159T polymorphism with atopic asthma susceptibility in children from southeastern China: a case-control study. *Genetics and molecular research: GMR*. 2015; 14 (2): 4311–7. PMID 25966203 DOI: 10.4238/2015.April.30.3.
21. Sengler C, Haider A, Sommerfeld C, Lau S, Baldini M, Martinez F, Wahn U, Nickel R. Evaluation of the CD14 C-159 T polymorphism in the German multicenter allergy study cohort. *Clinical & Experimental Allergy*. 2003; 33 (2): 166–9. PMID: 12580907. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2003.01549.x>.

УДК 611.91+611.95 : 572.543

### **С-159Т ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА CD14 И ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ВЗРОСЛЫХ**

**Литус А. И., Деркач Н. В., Литус В. И.**

**Резюме.** Цель исследования: изучить полиморфизм С-159Т гена CD14 рецептора и содержание сывороточных цитокинов при экзогенном и эндогенном atopическом дерматите у взрослых.

В исследование было включено 96 взрослых больных atopическим дерматитом. Группу контроля составили 90 здоровых добровольцев. Для анализа полиморфизма гена был использован метод полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией. Содержание общего IgE и цитокинов ФНО-α, ИЛ-2, γ-ИФ, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ТФР-β в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа.

Было установлено, что превалирование генотипа СС приводит к повышению риска развития экзогенного atopического дерматита, что связано с высокими уровнем общего IgE, ИЛ-5 и низким ИЛ-10, ТФР-β при данном генотипе. При этом снижение риска развития как эндогенного так и экзогенного atopического дерматита ассоциируется с превалированием в популяции генотипов СТ и ТТ. Снижение риска развития atopического дерматита при наличии аллеля Т может объясняться низкой концентрацией ИЛ-5 и высокой ИЛ-10, ТФР-β по сравнению с гомозиготным генотипом СС.

Установлено, что риск развития atopического дерматита повышен при превалировании аллеля С и снижен при аллели Т полиморфного участка С-159Т CD14 рецептора.

**Ключевые слова:** С-159Т полиморфизм, цитокины, atopичный дерматит.

UDC 611.91+611.95 : 572.543

**C-159T Polymorphism of CD14 Gene and Cytokine Profile  
at Atopic Dermatitis in Adults**

*Litus O. I., Derkach N. V., Litus V. I.*

**Abstract.** *The aim of the study* was to research polymorphism of the C-159T gene of the CD14 receptor gene and the levels of serum cytokines in exogenous and endogenous atopic dermatitis in adults.

*Materials and methods.* The study included 96 adult patients with atopic dermatitis. The control group consisted of 90 healthy volunteers. The polymerase chain reaction with electrophoretic detection was used to analyze the polymorphism of the gene. The content of total IgE and cytokines of TNF- $\alpha$ , IL-2,  $\gamma$ -IF, IL-4, IL-5, IL-10, TFR- $\beta$  in serum was determined by ELISA.

*Results and Discussion.* It was found that the prevalence of the CC genotype leads to an increased risk of developing exogenous atopic dermatitis, which is associated with a high level of total IgE, IL-5 and low IL-10, TGF- $\beta$  at a given genotype. At the same time, the reduction in the risk of development of both endogenous and exogenous atopic dermatitis is associated with prevalence in the population of genotypes CT and TT. Reducing the risk of atopic dermatitis in the presence of the T allele can be explained by the low concentration of IL-5 and high IL-10, TGF- $\beta$  in comparison with the homozygous genotype of the CC.

*Conclusions.* The risk of development of atopic dermatitis is authentically increased ( $P = 0,033$ ) at a prevalence allele with polymorphic site CD14 of a receptor. In the presence of a genotype of CC in patients with exogenous atopic dermatitis high levels of the general IgE, IL-5 and low IL-10, TFR- $\beta$  in comparison with other genotypes are characteristic.

Decreasing the risk of developing exogenous atopic dermatitis endogenous is associated with a prevalence in population of genotypes of CT and TT. The risk of developing atopic dermatitis in the presence allele is reduced. The T is characterized by low concentration of IL-5 and high IL-10, TFR- $\beta$  in comparison with a homozygous genotype of CC.

The risk of atopic dermatitis development is increased with the prevalence of allele C and decreased with allele T of the polymorphic region C-159T of the CD14 receptor.

**Keywords:** C-159T polymorphism, cytokines, atopic dermatitis.

Стаття надійшла 17.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування