

19. Uphoff E. P. Bird P. K., Antó J.M., Basterrechea M., von Berg A., Bergström A., Bousquet J., Chatzi L., Fantini M. P., Ferrero A., Gehring U., Gori D., Heinrich J. Variations in the prevalence of childhood asthma and wheeze in MeDALL cohorts in Europe. *European Respiratory Journal. Open Research*, 2017, vol. 3. no. 3, pii: 00150–2016. doi: 10.1183/23120541.00150-2016.

20. Usemann J. Xu B., Delgado-Eckert E., Korten I., Anagnostopoulou P., Gorlanova O., Kuehni C., Rössli M., Latzin P., Frey U. Dynamics of respiratory symptoms during infancy and associations with wheezing at school age. *European Respiratory Journal. Open Research*, 2018, vol. 4, no. 4, pii: 00037–2018. doi:10.1183 / 23120541.00037-2018.

14.01.08 – Педиатрия (медицинские науки)

УДК 616.233-007.272-053.3-078.73-037

DOI 10.17021/2019.14.2.59.66

© Е.Н. Селиверстова, Д.Ф. Сергиенко, О.А. Башкина,
Т.Р. Стройкова, З.М. Гапархоева, 2019

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГЕНА ИЛ-4 ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ ТЕЧЕНИИ СИНДРОМА БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ У ДЕТЕЙ

Селиверстова Екатерина Николаевна, ассистент кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: podsolnyh2008@rambler.ru.

Сергиенко Диана Фикретовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-280-40-21, e-mail: gazken@rambler.ru.

Башкина Ольга Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-570-99-31, e-mail: bashkina1@mail.ru.

Стройкова Татьяна Равильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: mega.astor@mail.ru.

Гапархоева Залина Муссаевна, ассистент кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Среди детей младшего возраста отмечается тенденция к росту респираторной патологии, сопровождающейся синдромом бронхиальной обструкции, что является одной из актуальных медико-социальных проблем. Сегодня в связи с гетерогенностью названного синдрома ведется активный поиск клинико-лабораторных предикторов, позволяющих прогнозировать дальнейшее его течение с трансформацией в ту или иную нозологическую форму заболеваний нижних дыхательных путей для формирования персонализированного подхода к терапии. Особый интерес вызывает изучение иммуногенетических основ с выявлением протективных аллелей генов, участвующих в воспалительном ответе (в частности, генов цитокинов и их рецепторов) и позволяющих формировать долгосрочный прогноз заболевания. Изучено влияние полиморфизма С-590Т гена интерлейкин 4 на реализацию таких заболеваний у детей, как бронхиальная астма и рецидивирующий бронхит, протекающих с синдромом бронхиальной обструкции. Рассмотрено воздействие данных аллелей и полиморфизмов на фенотипические характеристики синдрома бронхиальной обструкции и клинико-anamnestические особенности течения заболеваний. Полученные результаты могут служить дополнительными критериями для постановки диагноза и прогнозирования течения заболевания.

Ключевые слова: обструктивный бронхит, рецидивирующий бронхит, бронхиальная астма, ген ИЛ-4, цитокины.

CLINICAL, DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF THE IL-4 GENE IN RECURRENT WHEEZING IN CHILDREN

Seliverstova Ekaterina N., Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: podsolnyh2008@rambler.ru.

Sergienko Diana F., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: gazken@rambler.ru.

Bashkina Ol'ga A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-570-99-31, e-mail: bashkina1@mail.ru.

Stroykova Tat'yana R., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: mega.astor@mail.ru.

Gaparkhoeva Zalina M., Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Among young children, there is a tendency to growth of respiratory pathology, accompanied by wheezing, which is one of the most urgent medical and social problems. Today, due to the heterogeneity of wheezing, there is an active search for clinical and laboratory predictors, allowing to predict the further course of wheezing with its transformation into one or another nosological form of diseases of the lower respiratory tract to form a personalized approach to therapy. Of particular interest now is the study of immunogenetic bases with the identification of protective alleles of the genes involved in the inflammatory response (in particular, cytokine genes and their receptors) and allowing for the formation of a long-term prognosis of the disease. In this work, the effect of the C-590T polymorphism of the IL-4 gene on the realization of such diseases as bronchial asthma in children and recurrent bronchitis with wheezing was studied. The influence of these alleles and polymorphisms on the phenotypic characteristics of wheezing and clinical and anamnestic features of the course of the diseases is considered. The results can serve as additional criteria for diagnosis and prediction of the disease course.

Key words: obstructive bronchitis, recurrent bronchitis, bronchial asthma, IL-4 gene, cytokines.

Введение. В последние годы во всех развитых странах мира в структуре общей заболеваемости детей наблюдается рост респираторной патологии с преобладанием рецидивирующего и хронического течения. Увеличивается доля бронхитов, при которых наблюдается рецидивирующий характер течения синдрома бронхиальной обструкции (СБО). Повторные эпизоды СБО являются главным фактором риска снижения легочной функции, как правило, усугубляют бронхиальную гиперреактивность и создают условия для реализации генерализованной реакции и повышенной чувствительности с формированием хронических форм бронхолегочных заболеваний, в том числе бронхиальной астмы (БА) [4, 9, 11, 16].

БА является полифакторным заболеванием, этиология и патогенез которого определяется сложным взаимодействием факторов окружающей среды и генетических факторов [7, 12, 15].

Особое место среди основных патогенетических механизмов СБО у детей принадлежит дизрегуляторным нарушениям иммунологической защиты организма. Исследования последних лет содержат неоспоримые доказательства существенных изменений иммунного статуса при различных нозологических формах заболеваний нижних дыхательных путей у детей, сопровождающиеся СБО [3, 6, 19]. В то же время изучение патогенетических механизмов на современном этапе невозможно без знаний иммуногенетических основ [1, 10, 17, 18]. Во многих работах, посвященных изучению генетических основ аллергических заболеваний бронхов у детей, доказано участие наследственных факторов в развитии недуга. Среди большого числа генов, которые могут принимать участие напрямую или опосредованно в формировании рецидивирующего характера СБО при инфекционных и аллергических заболеваниях бронхов у детей, особое внимание привлекают гены цитокиновой регуляции, а именно – интерлейкин 4 (ИЛ-4) [2, 13, 15].

Функция данного гена заключается в кодировании ИЛ-4, противовоспалительного цитокина, который активирует гуморальный иммунитет, контролирует пролиферацию и дифференцировку В-клеток и Т-хелперов, а также продукцию иммуноглобулина Е [5, 8, 14].

Вышеизложенное позволяет утверждать, что поиск ассоциаций между фенотипическими проявлениями заболеваний, протекающих с СБО различными полиморфизмами гена ИЛ-4, позволит выявить новые механизмы патогенеза бронхиальной обструкции при бронхитах (острых и рецидивирующих) и БА у детей, а также разработать дополнительные дифференциально-диагностические критерии для заболеваний дыхательной системы у детей, протекающих с СБО.

Цель: проанализировать влияние полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 на развитие и течение бронхитов и бронхиальной астмы у детей с определением предикторов каждой нозологической формы.

Материалы и методы исследования. Проведено обследование 184 пациентов. В зависимости от нозологической формы заболевания их разделили на 3 группы: 1 группа – 54 пациента с острым обструктивным бронхитом, 2 группа – 72 ребенка с рецидивирующим бронхитом (РБ), 3 группа – 58 больных с БА. Сравнительная характеристика в возрастном и гендерном аспекте представлена в таблице 1.

Таблица 1

Сравнительная характеристика обследуемых детей

Острый обструктивный бронхит, n = 54		Рецидивирующий бронхит, n = 72		Бронхиальная астма, n = 58	
Возраст пациентов:					
3,50 ± 0,21 лет		3,8 ± 0,36 лет		7,36 ± 0,50 лет	
Гендерные различия					
Мальчики n = 24 (44,4 %)	Девочки n = 30 (55,6 %)	Мальчики n = 30 (41,7 %)	Девочки n = 42 (58,3 %)	Мальчики n = 37 (63,8 %)	Девочки n = 21 (36,2 %)

Всем детям установлены диагнозы по общим клиническим методикам в соответствии с общепринятыми стандартами и клиническими рекомендациями для данных категорий больных.

Критериями включения в исследование являлись:

- наличие у пациентов верифицированного диагноза;
- соответствующий возрастной интервал (в 1 группе – от 2 месяцев до 5 лет, 11 месяцев, 29 дней; во 2 группе – от 1 года до 5 лет, 11 месяцев, 29 дней; во 3 группе – от 1 года до 17 лет, 11 месяцев, 29 дней;
- наличие информированного добровольного согласия родителей или законных представителей;
- отсутствие наследственных заболеваний или врожденных пороков развития бронхолегочной системы.

В исследование не были включены пациенты с наличием наследственных заболеваний или врожденных пороков развития бронхолегочной системы, или не входящие в требуемый возрастной интервал.

В контрольную группу для проведения генетических исследований вошли 50 условно здоровых жителей г. Астрахани, проходивших плановое обследование согласно декретированным срокам в амбулаторно-поликлинических условиях, в анамнезе которых не было отмечено ни одного эпизода СБО, а также на момент обследования и за 2 недели до него отсутствовали вирусные и бактериальные инфекции.

Иммунологический блок обследования был представлен определением в сыворотке крови уровня ИЛ-4 методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов «ИФА-ИЛ-4», разработанных ЗАО «Вектор Бест» (Новосибирск).

Определение полиморфных генетических маркеров генов проводили на базе НИИ медицинской генетики ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (г. Томск). Для выполнения молекулярно-генетического анализа производили выделение тотальной ДНК из цельной крови с помощью стандартного метода фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование полиморфных маркеров изучаемых генов осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и анализа полиморфизма длины рестриционных фрагментов (ПДРФ-анализа). При определении полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 выявлены аллели С и Т, а также генотипы С/С, С/Т и Т/Т.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0» («StatSoft», США). Поиск статистической достоверности был осуществлен посредством определения таких показателей, как: χ^2 Пирсона, отношение шансов, критерий Фишера (F), t-критерий Стьюдента, критерий Краскела-Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ уровня ИЛ-4 в сыворотке крови у обследуемых детей выявил уверенный тренд нарастания его количества от группы условно здоровых детей к группе пациентов с БА (табл. 2). Отмечено, что уровень ИЛ-4 у пациентов из 2 и 3 групп

достоверно выше по сравнению с условно здоровыми детьми и пациентами из 1 группы. В то же время уровень данного показателя у пациентов с РБ оказался статистически значимо ниже, чем у детей с БА.

Таблица 2

Среднее арифметическое значение уровня ИЛ-4 (пг/мл) у обследуемых детей (M ± m)

Контрольная группа (условно здоровые), n = 50	1 группа, n = 54	2 группа, n = 72	3 группа, n = 58	t-критерий Стьюдента; p
M ± m 0,11 ± 0,01	M ± m 0,15 ± 0,02	M ± m 0,52 ± 0,07	M ± m 1,41 ± 0,14	<u>1-2</u> 5,08; p < 0,001
	t-критерия Стьюдента с группой контроля			<u>1-3</u> 8,91; p < 0,001
	1,79; p < 0,001	5,80; p < 0,001	9,26; p < 0,001	<u>2-3</u> 5,69; p < 0,001

При анализе полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 обнаружена ассоциация генотипа Т/Т с развитием БА у детей (χ^2 с поправкой Йейтса = 4,471, p = 0,035, df = 1; OR = 2,899 (ДИ 1,162–7,231)) (рис. 1). Ассоциаций полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 с развитием обструктивного бронхита, как острого, так и рецидивирующего, выявлено не было.

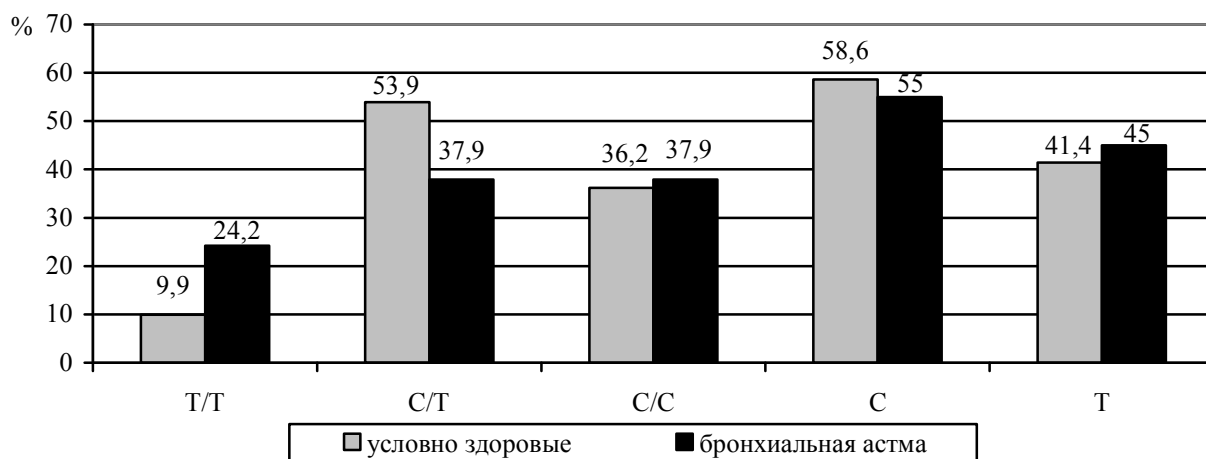


Рис. 1. Распределение генотипов и аллелей полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 в группах условно здоровых детей и пациентов с БА

Проведен статистический анализ взаимосвязи различных генотипов полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 с фенотипическими проявлениями СБО среди обследуемых пациентов.

Выявлено достоверное преобладание генотипа С/С среди девочек в группе пациентов с острым обструктивным бронхитом (χ^2 с поправкой Йейтса = 5,685, p = 0,018, df = 1, OR = 4,969 (ДИ 1,465–16,857)). Данные указаны в таблице 3. В группах с РБ и БА различий по распределению генотипов по гендерному признаку выявлено не было.

Таблица 3

Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 по гендерному признаку среди пациентов с острым обструктивным бронхитом

Генотипы	Мальчики, абс. (%), n = 24	Девочки, абс. (%), n = 30
T/T	4 (16,7)	1 (3,3)
C/T	15 (62,5)	12 (40,0)
C/C	5 (20,8)	17 (56,7)
Аллели	n = 39	n = 42
T	19 (48,7)	13 (31,0)
C	20 (51,3)	29 (69,0)

Доказано предрасполагающее влияние генотипа С/С и протективное действие генотипа С/Т к частым респираторным заболеваниям верхних дыхательных путей у больных с острым

обструктивным бронхитом (табл. 4). Частыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей считались более 8 эпизодов в год в течение первых 3 лет жизни и 5–6 – в дошкольном и младшем школьном возрасте. В группах пациентов с РБ и БА данной взаимосвязи отмечено не было.

Таблица 4

Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 в зависимости от частоты эпизодов ОРВИ у пациентов с острым обструктивным бронхитом

Генотипы	Частые респираторные инфекции верхних дыхательных путей, абс. (%), n = 35	Редкие респираторные инфекции верхних дыхательных путей, абс. (%), n = 19	Статистическая достоверность
Т/Т	4 (11,4)	1 (5,3)	F = 0,64611 p > 0,05, df = 1
С/Т	13 (37,1) OR = 0,211 (ДИ 0,062–0,722)	14 (73,7)	χ^2 с поправкой Йейтса = 0,197, p = 0,023, df = 1
С/С	18 (51,4) OR = 3,971 (ДИ 1,096–4,379)	4 (21,0)	F = 0,04304 p < 0,05, df = 1
Аллели	(n = 48)	(n = 33)	$\chi^2 = 0,812, p = 0,368, df = 1$
Т	17 (35,4)	15 (45,5)	
С	31 (64,6)	18 (54,5)	

Установлена связь данного гена с отягощенной наследственностью по каким-либо аллергическим заболеваниям в группе пациентов с острым обструктивным бронхитом: генотип С/С является предрасполагающим ($\chi^2 = 4,040, p = 0,045, df = 1, OR = 1,868$ (ДИ 1,013–3,448) и F=0,01085 p < 0,05, df = 1 OR = 5,833 (ДИ 1,524–22,330) соответственно), а генотип С/Т при данной патологии оказывал протективное действие. Данные отражены в рисунке 2. В группах пациентов с РБ и БА достоверных различий по распределению генотипов выявлено не было. Отмечено отсутствие ассоциации полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 с наличием отягощенной семейной наследственности по БА.

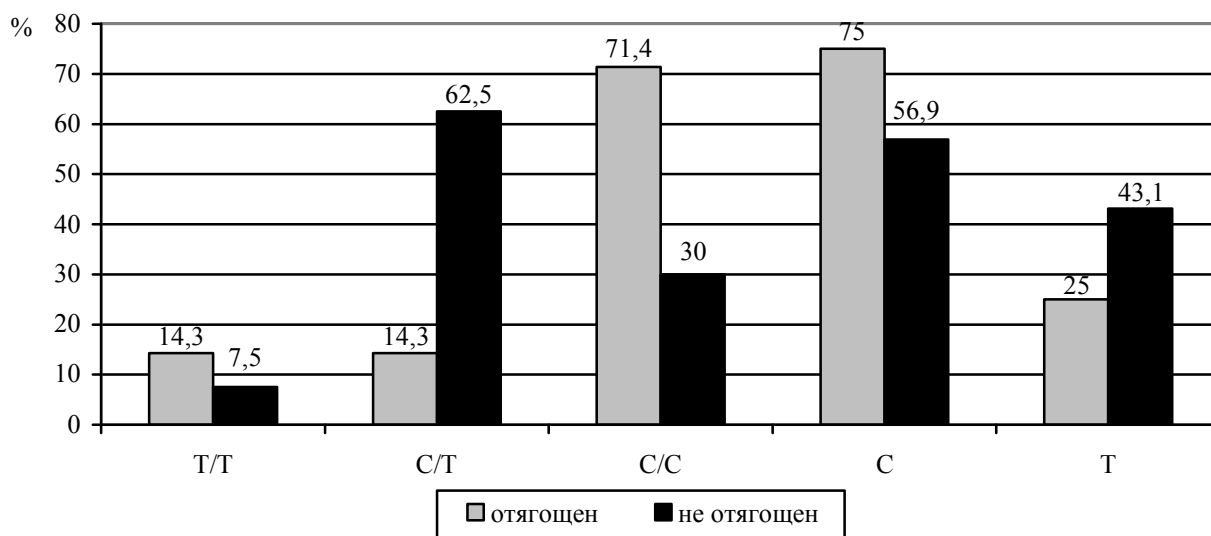


Рис. 2. Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 в зависимости от наличия отягощенной наследственности по иным аллергическим заболеваниям у пациентов с острым обструктивным бронхитом

Доказано протективное действие генотипа С/Т и предрасполагающее значение генотипа С/С в общей группе пациентов в отношении степени выраженности обструкции дыхательных путей. Из-за крайне малого количества детей с легкими нарушениями функции внешнего дыхания (ФВД) (табл. 5), определение ассоциаций полиморфизма С-590Т гена ИЛ 4 в каждой нозологической группе в отдельности оказалось не информативным.

Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 в связи с уровнем нарушения ФВД у обследуемых пациентов

Генотипы	Легкие нарушения, абс. (%), n = 24	Умеренные нарушения, абс. (%), n = 80	Выраженные нарушения, абс. (%), n = 80	Статистическая достоверность:
Т/Т	1 (4,2)	9 (11,2)	13 (16,3)	$\chi^2 = 2,667, p = 0,264, df = 2$
С/Т	21 (87,5) OR = 0,103 (ДИ 0,029–0,359)	35 (43,8)	32 (40,0)	$\chi^2 = 17,636, p < 0,001, df = 2$
С/С	2 (8,3)	36 (45,0)	35 (43,7)	$\chi^2 = 11,353, p = 0,04, df = 2$
Аллели	n = 45	n = 115	n = 102	$\chi^2 = 1,706, p = 0,427, df = 2$
Т	22 (48,9)	44 (38,3)	45 (44,1)	
С	23 (51,1)	71 (61,7)	57 (55,9)	

Статистический анализ показал отсутствие ассоциации различных генотипов полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 у обследуемых детей с такими фенотипическими проявлениями, как ранний дебют СБО, ранний старт острых респираторных вирусных инфекций верхних дыхательных путей (а именно – на первом году жизни), наличие сопутствующих заболеваний назофарингеальной зоны и аллергопатологии.

Статистический анализ ассоциаций генотипов полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 с уровнем ИЛ-4 в сыворотке крови у обследуемых детей не выявил (табл. 6).

Таблица 6

Ассоциация полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 с уровнем ИЛ-4 в сыворотке крови (M ± m)

Заболевания	Генотипы			Критерий Краскела–Уоллиса р
	С/С	С/Т	Т/Т	
Острый обструктивный бронхит	0,15 ± 0,03	0,16 ± 0,02	0,14 ± 0,06	0,37586 p = 0,82867
Рецидивирующий бронхит	0,46 ± 0,08	0,59 ± 0,11	0,35 ± 0,07	1,09316 p = 0,57893
Бронхиальная астма	1,34 ± 0,24	1,50 ± 0,19	1,36 ± 0,35	1,2648 p = 0,53131

Заключение. Определен предрасполагающий генотип Т/Т к развитию бронхиальной астмы у детей. Установлено предрасполагающее действие генотипа С/С и протективное действие генотипа С/Т в отношении частоты респираторных заболеваний верхних дыхательных путей, наличияотяженной семейной наследственности по различным атопическим заболеваниям у детей с острым обструктивным бронхитом, а также степени выраженности обструкции дыхательных путей в зависимости от скоростных показателей функции внешнего дыхания в общей группе пациентов.

Список литературы

1. Аллергология : федеральные клинические рекомендации / под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. – М. : Фармарус Принт Медиа, 2014. – 126 с.
2. Андрейчикова, Е. А. Популяционные особенности полиморфизма генов цитокинов (IL-4, IL-10) у оренных жителей Республики Хакасия, больных аллергической бронхиальной астмой / Е. А. Андрейчикова, Ю. А. Сенникова, А. А. Пискунов, С. В. Сенников, В. А. Козлов // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т. 8, № 4. – С. 37–40.
3. Баранов, А. А. Детская аллергология / А. А. Баранов, И. И. Балаболкин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 688 с.
4. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / под ред. В. С. Баранова – СПб. : Издательство Н-Л, 2009. – 528 с.
5. Геппе, Н. А. Диагностика и терапия бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста. Место небулизированных ингаляционных глюкокортикостероидов в течение бронхиальной астмы и крупа (консенсус по результатам совета экспертов Педиатрического респираторного общества) / Н. А. Геппе, Н. Г. Колосова, О. В. Зайцева, И. Н. Захарова, А. Л. Заплатников, Ю. Л. Мизерницкий, А. Б. Малахов, В. А. Ревякина, Е. Г. Кондюрина, С. А. Царькова, Н. А. Иванова, Е. Г. Фурман // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 3. – С. 124–132.

6. Гималова, Г. Ф. Ген-генные взаимодействия в развитии аллергических заболеваний / Г. Ф. Гималова, А. С. Карунас, А. И. Кондрахова, Э. Н. Гизатуллина, И. А. Сальманова, А. С. Кувайцев, Э. К. Хуснутдинова // Биотехнология – от науки к практике : мат-лы Всероссийской конференции с международным участием (посвященная памяти профессора Наили Ахняфовны Киреевой) (Уфа, 23–26 сентября 2014 г.) / под ред. Р. И. Ибрагимова. – Уфа : Башкирский ГУ, 2014. – Т. 2. – С. 19–24.
7. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.) / под ред. А. С. Белевского. – М. : Российское респираторное общество, 2012. – 108 с.
8. Малахов, А. Б. Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся синдромом бронхиальной обструкции в раннем детском возрасте / А. Б. Малахов, Н. А. Геппе, Л. С. Старостина, С. А. Макарова, М. А. Малахова-Капанадзе, В. С. Малышев // Трудный пациент. – 2011. – Т. 9, № 4. – С. 3–7.
9. Намазова-Баранова, Л. С. Аллергия у детей. От теории – к практике / Л. С. Намазова-Баранова. – М. : ПедиатрЪ, 2011. – 668 с.
10. Учайкин, В. Ф. Инфекционные болезни у детей / В. Ф. Учайкин, Н. И. Нисевич, О. В. Шамшева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 688 с.
11. Фрейдин, М. Б. Генетика атопии : современное состояние / М. Б. Фрейдин, Е. Ю. Брагина, Л. М. Огородова, Л. П. Пузырев // Информационный вестник ВОГиС. – 2006. – Т. 10, № 3. – С. 492–503.
12. Хаптваева, Г. Э. Респираторная инфекция и роль сывороточных биомаркеров при обострении атопической бронхиальной астмы / Г. Э. Хаптваева, А. Г. Чучалин, А. А. Пустовалов, К. А. Зыков, Н. А. Колганова // Пульмонология. – 2010. – № 3. – С. 46–52.
13. Ярилин, А. А. Иммунология / А. А. Ярилин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 748 с.
14. Cohn L. Asthma : mechanisms of disease persistence and progression / L. Cohn, J. A. Elias, G. L. Chupp // Annu. Rev. Immunol. – 2004. – Vol. 22. – P. 789–815.
15. Ergin, A. Value of demonstration of pneumococcal surface antigen A and autolysin genes for the identification of Streptococcus pneumoniae clinical isolates / A. Ergin, O. K. Eser, B. Sener, G. Hasçelik // Mikrobiyol. Bui. – 2009. – Vol. 43, № 1. – P. 11–17.
16. Henmar, H. Allergenicity, immunogenicity and dose-relationship of three intact allergen vaccines and four allergoid vaccines for subcutaneous grass pollen immunotherapy / H. Henmar, G. Lund, L. Lund, A. Petersen, P. A. Würtzen // Clin. Exp. Immunol. – 2008. – Vol. 153, № 3. – P. 316–323.
17. Lee, K. A. Interaction of polymorphisms in the Interleukin 1B-31 and general transcription factor 2A1 genes on the susceptibility to gastric cancer / K. A. Lee, J. H. Park, T. S. Sohn, S. Kim, J. C. Rhee, J. W. Kim // Cytokine. – 2007. – Vol. 38, № 2. – P. 96–100.
18. Olenec, J. P. Weekly monitoring of children with asthma for infections and illness during common cold seasons / J. P. Olenec, W. K. Kim, W. M. Lee, F. Vang, T. E. Pappas, L. E. Salazar, M. D. Evans, J. Bork, K. Roberg, R. F. Lemanske Jr., J. E. Gern // The Journal Of Allergy And Clinical Immunology. – 2010. – Vol. 125, № 5. – P. 1001–1006.
19. Tomita, K. Variants in the 17q21 asthma susceptibility locus are associated with allergic rhinitis in the Japanese population / K. Tomita, M. Sakashita, T. Hirota, S. Tanaka, K. Masuyama, T. Yamada, S. Fujieda, A. Miyatake, N. Hizawa, M. Kubo, Y. Nakamura, M. Tamari // Allergy. – 2013. – Vol. 68, № 1. – P. 92–100.

References

1. Allergologiya. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii [Allergology. Federal Clinical Recommendations]. Ed. R. M. Khaitov, N. I. Il'ina, Moscow, Farmarus Print Media, 2014, 126 p.
2. Andreychikova E. A., Sennikova Yu. A., Piskunov A. A., Sennikov S. V., Kozlov V. A. Populyatsionnye osobennosti polimorfizma genov tsitokinov (IL-4, IL-10) u korennykh zhiteley respubliki Khakasiya, bol'nykh allergicheskoy bronkhial'noy astmoy [Populational peculiarities of the IL-4, IL-10 gene polymorphism in patients with asthma who are fundamental inhabitants of Republic of Khakassia]. Tsitsitokiny i vospalenie [Cytokines and Inflammation], 2009, vol. 8, no. 4, pp. 37–40.
3. Baranov A. A., Balabolkin I. I. Detskaya allergologiya [Pediatric allergology]. Moscow, Geotar-Media, 2006, 688 p.
4. Baranov V. S. Geneticheskiy pasport – osnova individual'noy i prediktivnoy meditsiny [Genetic passport is the basis of individual and predictive medicine]. Ed. V. S. Baranov. Saint Petersburg. Publishing house N-L, 2009, 528 p.
5. Geppe N. A., Kolosova N. G., Zaytseva O. V., Zakharova I. N., Zaplatnikov A. L., Mizernitskiy Yu. L., Malakhov A. B., Revyakina V. A., Kondyurina E. G., Tsar'kova S. A., Ivanova N. A., Furman E. G. Diagnostika i terapiya bronkhial'noy astmy u detey doshkol'nogo vozrasta. Mesto nebulizirovannykh ingalyatsionnykh glyukokortikosteroidov v techenie bronkhial'noy astmy i krupa (konsensus po rezul'tatam soveta ehkspertov Pediatriceskogo respiratornogo obshchestva) [Diagnostic and treatment of bronchial asthma in children of preschool age. Place of nebulized inhaled glucocorticosteroids in treatment of bronchial asthma and croup (Consensus on the results of the Council of experts of the Pediatric respiratory society)]. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics], 2018, vol. 63, no. 3, pp. 124–132.

6. Gimalova G. F., Karunas A. S., Kondrakhova A. I., Gizatullina E. N., Sal'manova I. A., Kuvaytsev A. S., Khusnutdinova E. K. Gen-gennye vzaimodeystviya v razvitii allergicheskikh zabolevaniy [Gene - gene interactions in the development of allergic diseases]. Materialy Vserossiyskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem "Biotehnologiya – ot nauki k praktike" (posvyashchennaya pamyati professora Naili Akhnyafovny Kireevoy) [Materials of the All-Russian conference with international participation "Biotechnology – from science to practice" (dedicated to the memory of Professor Nailya Akhnyafovna Kireeva)]. September 23–26, 2014]. Ufa, Bashkir State University, 2014, vol. 2, pp. 19–24.
7. Global'naya strategiya lecheniya i profilaktiki bronkhial'noy astmy (peresmotr 2011 g.) [Global strategy for asthma management and prevention (updated 2011)]. Ed. A. S. Belevskiy. Moscow, Russian Respiratory Society, 2012, 108 p.
8. Malakhov A. B., Geppe N. A., Starostina L. S., Makarova S. A., Malakhova-Kapanadze M. A., Malyshev V. S. Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu zabolevaniy, soprovozhdayushchikhsya sindromom bronkhial'noy obstruktsii v rannem detskom vozraste [Modern approaches to the diagnosis and treatment of diseases involving the syndrome of bronchial obstruction in early childhood]. Trudnyy patsient [Difficult Patient], 2011, vol. 9, no. 4, pp. 3–7.
9. Namazova-Baranova L. S. Allergiya u detey: ot teorii k praktike [Allergies in children: from theory to practice]. Moscow, Soyuz pediatrov Rossii [The Union of Pediatricians of Russia], 2011, 668 p.
10. Uchaykin V. F., Nisevich N. I., Shamsheva O. V. Infektsionnye bolezni u detey [Infectious diseases in children]. Moscow, Geotar-Media, 2013, 688 p.
11. Freydin M. B., Bragina E. Yu., Ogorodova L. M., Puzyrev L. P. Genetika atopii: sovremennoe sostoyanie [Genetics of atopy: current state]. Informatsionnyy vestnik VOGiS [VOGiS Herald], 2006, vol. 10, no. 3, pp. 492–503.
12. Khaptkhaeva G. E., Chuchalin A. G., Pustovalov A. A., Zykov K. A., Kolganova N. A. Respiratornaya infektsiya i rol' syvorotochnykh biomarkerov pri obostrenii atopicheskoy bronkhial'noy astmy [Respiratory infection and the role of serum biomarkers in exacerbation of atopic asthma]. Pul'monologiya [Pulmonology], 2010, no. 3, pp. 46–52.
13. Yarilin A. A. Immunologiya [Immunology]. Moscow, Geotar-Media, 2010, 748 p.
14. Cohn L., Elias J. A., Chupp G. L. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. Annu. Rev. Immunol., 2004, vol. 22, pp. 789–815.
15. Ergin A., Eser O. K., Sener B., Hasçelik G. Value of demonstration of pneumococcal surface antigen A and autolysin genes for the identification of Streptococcus pneumoniae clinical isolates. Mikrobiyol Bul., 2009, vol. 43, no. 1, pp. 11–17.
16. Henmar H., Lund G., Lund L., Petersen A., Würtzen P. A. Allergenicity, immunogenicity and dose-relationship of three intact allergen vaccines and four allergoid vaccines for subcutaneous grass pollen immunotherapy. Clin. Exp. Immunol., 2008, vol. 153, pp. 316–323.
17. Lee K. A., Park J. H., Sohn T. S., Kim S., Rhee J. C., Kim J. W. Interaction of polymorphisms in the Interleukin 1B-31 and general transcription factor 2A1 genes on the susceptibility to gastric cancer. Cytokine, 2007, vol. 38, no. 2, pp. 96–100.
18. Olenec J. P., Kim W. K., Lee W. M., Vang F., Pappas T. E., Salazar L. E., Evans M. D., Bork J., Roberg K., Lemanske R. F. Jr., Gern J. E. Weekly monitoring of children with asthma for infections and illness during common cold seasons. The Journal Of Allergy And Clinical Immunology, 2010, vol. 125, no. 5, pp. 1001–1006.
19. Tomita K., Sakashita M., Hirota T., Tanaka S., Masuyama K., Yamada T., Fujieda S., Miyatake A., Hizawa N., Kubo M., Nakamura Y., Tamari M. Variants in the 17q21 asthma susceptibility locus are associated with allergic rhinitis in the Japanese population. Allergy, 2013, vol. 68, no. 1, pp. 92–100.

14.03.01 – Анатомия человека (медицинские науки)

УДК 591.471:665.353.4

DOI 10.17021/2019.14.2.66.74

© И.Г. Степаненко, В.И. Лузин, 2019

СТРОЕНИЕ НИЖНЕГО РЕЗЦА У БЕЛЫХ КРЫС ПОСЛЕ 60-СУТОЧНОГО ПРИМЕНЕНИЯ БЕНЗОАТА НАТРИЯ И ВОЗДЕЙСТВИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

Степаненко Игорь Геннадьевич, ассистент кафедры стоматологии факультета последипломного образования, Государственное учреждение Луганской народной республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», Луганская Народная Республика, 91045, г. Луганск, квартал 50-летия Обороны Луганска, д. 1г, тел.: +38-095-343-30-00, e-mail: boomstom@mail.ru.