

АСОЦІАЦІЯ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА CD14 (C-159T) ТА СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКУ З ОЖИРІННЯМ

Ю.В. Білоока

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Мета дослідження – вивчити асоціацію поліморфного варіанта C-159T гена CD14 у хворих із синдромом подразненого кишечника (СПК) та ожирінням залежно від переважання у клінічному перебігу діареї чи закрепів та взаємозв'язок між генотипами гену CD14(C-159T) та деякими показниками крові.

Матеріал і методи. У дослідженні брали участь 90 хворих із СПК (30 чоловіків та 60 жінок віком від 22 до 56 років). Поліморфний варіант гена CD 14 (C-159T) проаналізований методом полімеразної ланцюгової реакції у 90 пацієнтів із СПК без та із супутнім ожирінням і 30 практично здорових осіб (ПЗО). Визначали вміст у крові С-реактивного білка (СРБ), фактора некрозу пухлин α (ФНПа), трансформувального фактора росту β_1 (ТФР β_1), інтерлейкіну-10 (ІЛ-10), 8-ізопростану, церулоплазміну, середніх молекул та рівень кальпротектину в калі.

Результати. У хворих із СПК та ожирінням частота генотипу ТТ (36,7%) була більшою порівняно з ПЗО (ТТ генотип – 13,3%). У хворих із СПК, поєднаним з ожирінням, із ТТ генотипом та переважанням діареї, достовірно вищий рівень в сироватці крові СРБ (у 3,5 раза та на 26,7%), ФНПа (в 1,7 раза та 19,5%), ТФР β_1 (на 29,8% та 19,2%), 8-ізопростану (на 54,1% та 31,9%), церулоплазміну (на 56,7% та 33,0%), середніх молекул (на 7,5% та 12,9%) та кальпротектину у калі (на 55,7% та 37,4%) порівняно з СС та СТ генотипом.

Висновки. Встановлена асоціація поліморфного варіанта CD14 (C-159T) гена з ризиком розвитку СПК у хворих із ожирінням. При ТТ генотипі з переважанням діареї характерними є вищий вміст прозапальних цитокінів (ФНПа), нижчий рівень протизапальних цитокінів (ІЛ-10), підвищений вміст СРБ, більші суттєві зміни прооксидантної та антиоксидантної систем крові (вищий рівень 8-ізопростану та церулоплазміну), більша активність локального запалення (збільшення вмісту кальпротектину) та вираженість ендотоксикозу (вищий вміст середніх молекул).

Ключові слова:

синдром подразненого кишечника, ожиріння, поліморфізм гена CD14 (C-159T), цитокіни, генотип.

Клінічна та експериментальна патологія 2021. Т.20, №2 (76). С. 3-9.

DOI:10.24061/1727-4338.XX.2.76.2021.1

E-mail:

Julia,bilooka@gmail.com

АСОЦІАЦІЯ ПОЛІМОРФІЗМА ГЕНА CD14 (C-159T) И СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА С ОЖИРЕНИЕМ

Ю.В. Белоокая

Цель исследования – изучить ассоциацию полиморфного варианта C-159T гена CD14 у больных с синдромом раздраженного кишечника (СРК) и ожирением в зависимости от преобладания в клиническом течении диареи или запоров и взаимосвязь между генотипами гена CD14 (C-159T) и некоторыми показателями крови.

Материал и методы. В исследовании принимали участие 90 больных с СРК (30 мужчин и 60 женщин в возрасте от 22 до 56 лет). Полиморфный вариант гена CD 14 (C-159T) проанализирован методом полимеразной цепной реакции у 90 пациентов с СРК без и с сопутствующим ожирением и 30 человек группы сравнения. Определяли содержание в крови С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухолей α (ФНПа), трансформирующего фактора роста β_1 (ТФР β_1), интерлейкина-10 (ИЛ-10), 8-изопростана, церулоплазмину, средних молекул и уровень кальпротектина в кале.

Результаты. У больных с СРК и ожирением частота генотипа ТТ (36,7%) была больше по сравнению с практически здоровыми лицами (ТТ генотип – 13,3%). У больных с СРК и сопутствующим ожирением, с ТТ генотипом при преобладании диареи, установлен достоверно более высокий уровень в сыворотке крови СРБ (в 3,5 раза и на 26,7%), ФНПа (в 1,7 раза и на 19,5%), ТФР β_1 (на 29,8% и 19,2%), 8-изопростана (на 54,1% и 31,9%), церулоплазмину (на 56,7% и на 33,0%), средних молекул (на 7,5% и 12,9%) и кальпротектина в кале (на 55,7% и 37,4%) по сравнению с СС и СТ генотипом.

Выводы. Установлена ассоциация полиморфного варианта CD14 (C-159T) гена с

Ключевые слова:

синдром раздраженного кишечника, ожирение, полиморфизм гена CD14 (C-159T), цитокины, генотип.

Клиническая и экспериментальная патология 2021. Т.20, №2 (76).

С. 3-9.

риском развития СРК у больных с ожирением. При ТТ генотипе и преобладании диареи характерны: более высокое содержание провоспалительных цитокинов (ФНП α), более низкий уровень противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10), повышенное содержание СРБ, более выраженные изменения прооксидантной и антиоксидантной систем крови (высокий уровень 8-изопростана и церулоплазмينا), большая активность локального воспаления (увеличение содержания кальпротектина) и выраженность эндотоксикоза (высокое содержание средних молекул).

Key words:

irritable bowel syndrome, obesity, CD14 gene polymorphism (C-159T), cytokines, genotype.

Clinical and experimental pathology 2021. Vol.20, № 2 (76). P. 3-9.

ASSOCIATION OF CD14 (C-159T) GENE POLYMORPHISM AND IRRITATED INTESTINE SYNDROME WITH OBESITY

Yu. V. Bilooka

The purpose of the study – to study the association of the polymorphic variant C-159T of the CD14 gene in patients with irritable bowel syndrome (IBS) depending on the predominance of diarrhea or constipation in the clinical course and the relationship between genotypes of the CD14 gene (C-159T) and some blood parameters.

Material and methods. The study involved 90 patients with IBS (30 men and 60 women aged 22 to 56 years). The polymorphic variant of the CD 14 gene (C-159T) was analyzed by polymerase chain reaction in 90 patients with IBS without and with concomitant obesity and 30 people in the comparison group. Blood levels of C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor α (TNF α), transforming growth factor β_1 (TGF β_1), interleukin-10 (IL-10), 8-isoprostane, ceruloplasmin, medium molecules and calprotectin levels in feces were determined.

Results. In patients with IBS and obesity, the frequency of TT genotype (36.7%) was higher compared to healthy subjects (TT genotype – 13.3%). Significantly higher serum levels of CRP (3.5 times and 26.7%), TNF α (1.7 times and 19.5%), TGF β_1 (29.8% and 19.2%), 8-isoprostane (54.1% and 31.9%), ceruloplasmin (56.7% and 33.0%), medium molecules (7, 5% and 12.9%) and calprotectin (55.7% and 37.4%) in the feces compared to the CC and CT genotype have been determined in patients with IBS, combined with obesity, TT genotype with a predominance of diarrhea.

Conclusions. The association of a polymorphic variant of the CD14 (C-159T) gene with the risk of IBS development in obese patients has been established. The TT genotype is characterized by a higher content of proinflammatory cytokines (TNF α), lower levels of anti-inflammatory cytokines (IL-10), increased CRP, more pronounced changes in the prooxidant and antioxidant blood systems (higher levels of 8-isoprostane and ceruloplasmin, local inflammation (increase in calprotectin content) and severity of endotoxemia (higher content of medium molecules).

Вступ

На сьогодні вважають, що синдром подразненого кишечника (СПК) є найбільш розповсюдженим функціональним розладом шлунково-кишкового тракту [22]. До факторів ризику зараховують: підвищену чутливість кишечника, зміну його моторики, запалення, стрес та несприятливе екологічне середовище [5, 19]. Оскільки третина пацієнтів із СПК є членами сімей, нащадки яких страждають цим захворюванням, останніми роками активно вивчають генетичну складову СПК, зокрема приділяють увагу аналізу спадкової схильності та тестуванню поліморфізмів різних генів [19]. Проведені дослідження показали, що поліморфізми генів цитокінів та нейропептидів, можливо, задіяні у розвитку захворювання і впливають на його перебіг. Доведено важливе значення кишкової мікробіоти та вродженої імунної реакції у розвитку СПК, у зв'язку з чим дослідження поліморфізму генів, які задіяні у цій ланці патогенезу, розглядають як перспективний напрямок у вивченні цього захворювання [4, 15, 18].

Мета дослідження

Вивчити асоціацію поліморфного варіанта C-159T гена CD14 у хворих із синдромом подразненого кишечника (СПК) та ожирінням залежно від переважання у клінічному перебігу діареї чи закріпів та взаємозв'язок між генотипами гену CD14 (C-159T) та деякими показниками крові.

Матеріал та методи дослідження

У дослідженні брали участь 90 хворих із СПК (30 чоловіків та 60 жінок віком від 22 до 56 років). Контрольна група сформована із 30 практично здорових осіб (ПЗО, 19 жінок та 11 чоловіків віком від 22 до 44 років). Діагноз СПК встановлювали згідно з Римськими критеріями IV (2016) і на підставі клінічних та інструментальних методів обстеження. За єдину визначальну ознаку закріпу або діареї взято зміни консистенції калу, які оцінені відповідно до Брістольської шкали форм калу [20].

Вміст у сироватці крові С-реактивного білка (СРБ), фактора некрозу пухлин- α (ФНП α), трансформувального фактора росту- β_1 (ТФР β_1),

інтерлейкіну-10 (ІЛ-10), 8-ізопростану визначали за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА). Рівень у сироватці крові ФНПа та ТФР β_1 визначали, використовуючи набір для ІФА (Bender MedSystems GmbH, Австрія); СРБ – згідно з інструкцією (Humateх CRP «HUMAN», Німеччина). Оксидативний стрес оцінювали за вмістом у сироватці крові 8-ізопростану за допомогою ІФА. Рівень церулоплазміну (ЦП) у сироватці крові визначали за методом Ревіна. Інтенсивність ендотоксикозу визначали за вмістом у крові середньомолекулярних пептидів за методом Н.І. Габріелян.

Поліморфний варіант гена CD 14 (С-159Т) проаналізований методом полімеразної ланцюгової реакції у 90 пацієнтів із СПК без та із супутнім ожирінням і у 30 осіб групи порівняння (практично здорових осіб – ПЗО).

Математичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програм BioStat 2009

Professional, version 5.8.4.3 (AnalystSoft Inc.), SPSS (Statistical Package for Social Science Statistics) 16.0, Statistica 10.0 StatSoft Inc., Microsoft Excel 2010. Для порівняння декількох груп використовували дисперсійний аналіз. Відмінності вважали достовірними при рівні значущості $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

За результатами нашого дослідження частота розподілу генотипів поліморфної ділянки С-159Т гена CD14 хворих із СПК та супутнім ожирінням достовірно відрізнялася від групи ПЗО (табл. 1). У хворих із СПК та ожирінням частота генотипу ТТ (36,7%) була більшою порівняно з ПЗО (ТТ генотип – 13,3%). Подібна різниця спостерігали і в групі пацієнтів із СПК без ожиріння (частота генотипу ТТ становила 36,7%), проте за поправкою Йейтса достовірності не виявлено.

Таблиця 1

Частота розподілу генотипів CD14 (С-159Т) у хворих із синдромом подразненого кишечника (СПК) із та без супутнього ожиріння

Генотипи	Контроль, n (%)	СПК, n (%)	СПК+ожиріння, n (%)	Статистичні дані
СС	11 (36,7)	5 (16,6)	12 (20)	
СТ	15 (50)	14 (46,7)	26 (43,3)	
ТТ	4 (13,3)	11 (36,7)	22 (36,7)	$\chi^2=4,356$; $p=0,037$ з поправкою Йейтса: $\chi^2=3,200$; $p=0,074$; $\chi^2=5,300$; $p=0,022$ з поправкою Йейтса: $\chi^2=4,226$; $p=0,040$
СТ+ТТ	19 (63,3)	25 (83,3)	48 (80)	

Примітка: χ^2 – критерій χ^2 -квадрат, p – вірогідність відмінностей між групами.

Враховуючи зазначені вище дані, ми вирішили проаналізувати взаємозв'язок між генотипами гена CD14 (С-159Т) та деякими показниками крові у хворих із СПК та супутнім ожирінням (табл. 2).

Встановлено, що вміст ІЛ-10 у сироватці крові був достовірно нижчим у хворих із СПК та супутнім ожирінням із генотипом ТТ порівняно з групами пацієнтів із СС та СТ генотипами (при переважанні діареї – на 38,1 та 22,2%, при переважанні закрепів – на 42,4% та 34,2% відповідно). Під час порівняння показника у групах хворих із діареєю або закрепамі достовірну різницю спостерігали лише за СТ генотипу (на 19,5%).

Сироватковий вміст ФНПа з переважанням генотипу ТТ був вищим як у групі пацієнтів із діареєю, так і з переважанням закрепів (в 1,7 раза та на 19,5% і 51,9% та 19,5% відповідно). В останній групі не спостерігали достовірної різниці між СС та СТ генотипами, а також між групами пацієнтів залежно від переважання клінічного синдрому не виявлено різниці при СС генотипі. За СТ та ТТ генотипами між двома групами хворих достовірно вищим рівень

ФНПа був у групі пацієнтів із переважанням діареї (на 21,5% та на 13,2% відповідно).

У хворих із СПК та супутнім ожирінням із переважанням діареї вміст ТФР β_1 у сироватці крові був найвищим за ТТ генотипу (на 29,8 та 19,2% перевищував відповідні показники за наявності СС та СТ генотипів). У групі пацієнтів із переважанням закрепів він також виявився вищим при генотипі ТТ (на 25,7% та на 17,0% відповідно), проте його рівень достовірно не відрізнявся між СС та СТ генотипами. Між групами пацієнтів залежно від клінічного синдрому спостерігали достовірну різницю незалежно від генотипу зазначеного поліморфізму гена.

Вміст СРБ за ТТ генотипу у 3,5 раза та на 26,7% перевищував відповідні показники за наявності СС та СТ генотипів у групі пацієнтів із СПК та супутнім ожирінням з переважанням діареї. У групі хворих із СПК та супутнім ожирінням з переважанням закрепів цей показник теж був вищим за ТТ генотипу (у 2,8 та у 1,9 раза), проте між групами хворих із СС та СТ генотипами різниці не спостерігали. При

Вміст деяких цитокінів, С-реактивного білка, 8-ізопростану та середніх молекул у сироватці крові залежно від розподілу за генотипами С-159Т у хворих із синдромом подразненого кишечника (СПК) із супутнім ожирінням (О) залежно від наявності діареї (Д) чи закрепу (З) (М±m)

Показники	Генотипи			p
	СС генотип	СТ генотип	ТТ генотип	
	СПК+О+Д (n=6)/ СПК+О+З (n=6)	СПК+О+Д (n=13)/ СПК+О+З (n=13)	СПК+О+Д (n=11)/ СПК+О+З (n=11)	
ІЛ-10, пг/мл	8,32±0,33 9,40±0,25 p ₃ >0,05	6,62±0,12 8,22±0,21 p ₃ <0,001	5,15±0,33 5,41±0,43 p ₃ >0,05	p<0,05; p ₁ <0,001; p ₂ <0,001 p<0,05; p ₁ <0,001; p ₂ <0,001
ФНП α , пг/мл	24,06±1,25 23,88±1,45 p ₃ >0,05	34,99±1,07 27,48±0,55 p ₃ <0,001	41,82±0,76 36,28±1,45 p ₃ <0,05	p<0,001; p ₁ <0,001; p ₂ <0,001 p>0,05; p ₁ <0,001; p ₂ <0,001
ТФР β ₁ , пг/мл	41,12±0,30 36,90±0,90 p ₃ <0,05	44,76±0,90 39,40±0,80 p ₃ <0,001	53,37±1,15 46,39±0,60 p ₃ <0,001	p<0,05; p ₁ <0,001; p ₂ <0,001 p>0,05; p ₁ <0,001; p ₂ <0,001
СРБ, мг/л	5,33±1,15 4,83±0,91 p ₃ >0,05	14,92±1,02 7,38±0,99 p ₃ <0,001	18,91±1,08 13,73±1,34 p ₃ <0,05	p<0,001; p ₁ <0,001; p ₂ <0,05 p>0,05; p ₁ <0,001; p ₂ <0,001
8-ізопростан, нг/мл	1,85±0,10 1,34±0,04 p ₃ >0,05	2,16±0,11 1,61±0,08 p ₃ <0,05	2,85±0,18 1,91±0,11 p ₃ <0,05	p>0,05; p ₁ <0,001; p ₂ <0,05 p<0,05; p ₁ <0,05; p ₂ >0,05
Церулоплазмін	1,57±0,07 1,22±0,06 p ₃ <0,05	1,85±0,03 1,65±0,04 p ₃ <0,05	2,46±0,09 1,95±0,07 p ₃ <0,001	p<0,05; p ₁ <0,001; p ₂ <0,001 p>0,05; p ₁ <0,05; p ₂ <0,05
Середні молекули, ум.од.	0,241±0,001 0,252±0,004 p ₃ <0,05	0,253±0,002 0,244±0,002 p ₃ <0,05	0,272±0,004 0,254±0,002 p ₃ <0,05	p<0,05; p ₁ <0,001; p ₂ <0,001 p>0,05; p ₁ >0,05; p ₂ <0,05
Кальпротектин, мкг/г	70,00±4,08 48,00±5,74 p ₃ >0,05	79,31±3,69 51,23±4,32 p ₃ <0,05	109,00±12,62 67,55±5,26 p ₃ <0,05	p>0,05; p ₁ <0,05; p ₂ <0,05 p>0,05; p ₁ >0,05; p ₂ >0,05

Примітка: p – вірогідність відмінностей між групами хворих із СС та СТ генотипами;
p₁ – вірогідність відмінностей між групами хворих із СС та ТТ генотипами;
p₂ – вірогідність відмінностей між групами хворих із СТ та ТТ генотипами;
p₃ – вірогідність відмінностей між групою хворих на СПК із супутнім ожирінням і переважанням діареї та групою хворих на СПК із супутнім ожирінням та переважанням закрепу.

генотипі СС рівень сироваткового СРБ достовірно не відрізнявся між групами пацієнтів із СПК залежно від переважання діареї чи закрепу.

Під час аналізу показників оксидативного стресу та антиоксидантної системи крові встановлено, що рівень 8-ізопростану у сироватці крові був найвищим у пацієнтів із ТТ генотипом із переважанням діареї у клінічному перебігу СПК із супутнім ожирінням (на 54,1% та 31,9% порівняно із СС та СТ генотипами). У групі пацієнтів із переважанням закрепу цей показник теж був достовірно вищим при наявності Т-алеля (на 20,1 та 42,5% відповідно), проте між СТ та ТТ генотипами достовірної різниці не виявлено. Міжгрупову різницю спостерігали у хворих за наявності СТ та ТТ генотипів, у яких цей показник виявився вищим за переважання діареї (на 34,2 та

48,7% відповідно). Церулоплазмін виявився високим як при переважанні діареї, так і при закрепах за наявності у хворих ТТ генотипу (на 56,7% і 33,0% та на 59,8% і 18,2% відповідно порівняно із СС та СТ генотипами); у всіх групах він був вищим при переважанні діареї (на 28,7% (СС), на 12,1% (СТ) та на 26,2% (ТТ)).

Вміст середніх молекул у крові при наявності Т-алелю був достовірно вищим у хворих з переважанням діареї (на 5,0% та 12,9% відповідно за наявності СТ та ТТ генотипів). При цьому достовірною була також різниця між СС та СТ генотипами, а також між СТ та ТТ генотипами. У хворих із СПК та супутнім ожирінням із переважанням закрепу спостерігалася лише подібна тенденція.

Вміст кальпротектину в калі виявився досить високим у хворих із ТТ генотипом із переважанням діареї (на 55,7% та на 37,4% вищим, ніж за СТ та ТТ генотипів). Між СС та СТ генотипами достовірної різниці не спостерігали. У хворих із переважанням закріпів достовірної різниці між генотипами не встановлено. Між групами пацієнтів достовірно вищим цей показник зафіксований за СТ та ТТ генотипів у хворих на СПК із супутнім ожирінням із переважанням діареї (на 54,8% та в 1,6 раза відповідно).

Відомо, що CD14 є рецептором для ліпополісахаридів (ЛПС), а зв'язок ЛПС/CD14 комплексу з TLR4 активує NF- κ B і, в подальшому, запальну відповідь [23]. Вивчена асоціація вказаного поліморфізму гена при багатьох захворюваннях: бронхіальній астмі [1, 6], атопічному дерматиті, гострому обструктивному бронхіті у дітей [3], тяжкій пневмонії [2], туберкульозі [12, 13], пієлонефриті у реципієнтів ренального трансплантату [11], кардіоміопатії [14], хронічному вірусному гепатиті С [8]. Доведено, що поліморфізм CD14 (C-159T) гена асоційований із запальними захворюваннями кишківника [23]. У дослідженні, у якому вивчали роль п'яти поліморфізмів, які є спадковими факторами порушення процесів вродженого імунітету, показане достовірне зростання частоти патологічного Т-алеля серед пацієнтів із СПК порівняно зі здоровими. Частота генотипів СТ та ТТ також достовірно була вищою у групі пацієнтів із СПК, ніж у контролі [11].

Враховуючи отримані нами результати, можна припустити, що поліморфізм гена CD14 (C-159T) асоційований із ризиком розвитку СПК за умови поєднання його з ожирінням, а тяжкість перебігу цієї коморбідності залежить від генотипу та клінічного синдрому. За наявності у хворих ТТ генотипу та за переважанням у клінічній симптоматиці діареї спостерігаємо більш виражену активацію системної та локальної запальної реакції, оксидативного стресу, цитокінового дисбалансу та ендотоксикозу. Це підтверджується даними, що наявність Т-алелю асоціюється з посиленням запальної реакції, насамперед у кишечнику, зі змінами слизової оболонки, характерними для СПК [11], та з підвищеною продукцією прозапальних цитокінів, включаючи ФНП α [17]. У роботі українських учених показано, що саме при переважанні діареї спостерігаємо гіперемію слизової оболонки кишки, інфільтрацію лімфоцитами та макрофагами, чого не відзначали при СПК із закріпами [7, 9]. Доведено, що СПК частіше трапляється при ожирінні, ніж у загальній популяції і становить від 8% до 31% випадків [16]. Одним із можливих механізмів взаємозв'язку є системне запалення низької градації [21] з підвищеною експресією CD14/TLR4 [17].

Висновки

Встановлена асоціація поліморфного варіанта CD14 (C-159T) гена з ризиком розвитку СПК у хворих із ожирінням. При ТТ генотипі з переважанням діареї характерними є: вищий вміст прозапальних

цитокінів (ФНП α), нижчий рівень протизапальних цитокінів (ІЛ-10), підвищений вміст СРБ, більш виражені зміни прооксидантної та антиоксидантної систем крові (вищий рівень 8-ізопростану та церулоплазміну), більша активність локального запалення (збільшення вмісту кальпротектину) та вираженість ендотоксикозу (вищий вміст середніх молекул).

Перспективою подальших досліджень

Є вивчення ефективності персоналізованої терапії хворих із СПК та супутнім ожирінням із врахуванням генотипу за поліморфізмом гена CD14 (C-159T).

Список літератури:

1. Бисюк ЮА, Курченко АИ, Дубовой АИ, Кондратюк ВЕ. Зависимость фиксированной/обратимой бронхиальной обструкции от C159T полиморфизма гена CD14 рецептора и антиэндотоксического иммунитета у больных астмой в популяции АР Крым. Журнал ушных, носовых и горловых хвороб. 2015;3:21-8.
2. Говорин АВ, редактор. Клинические и патогенетические закономерности гриппа H1N1/09. Новосибирск: Наука; 2015. 256 с.
3. Кенс ОВ, Аюпян ГР, Лук'яненко НС, Бергтрам ВІ. Алельні поліморфізми C-590T гена IL4 та C-159T гена CD14 як імовірні генетичні маркери підвищеної схильності до розвитку повторних епізодів гострого обструктивного бронхіту у дітей. Современная педиатрия. 2016;8:129-33. doi: 10.15574/SP.2016.80.129
4. Григорук ГВ, Мишук ВГ, Церп'як НВ. Зміни товстокишкового мікробіома та показники ліпідного спектра крові у хворих на синдром подразненої кишки у поєднанні з ожирінням. Буковинський медичний вісник. 2019;23(1):32-8. doi: https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIII.1.89.2019.5
5. Ивашкин ВТ, Полуэктова ЕА. Синдром раздраженного кишечника: патофизиологические и клинические аспекты проблемы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015;25(1):4-16.
6. Літус ВІ, Дергач НВ, Літус ОІ. Клінічні та імуногенетичні особливості перебігу атопічного дерматиту. Здоров'я суспільства. 2018;7(3):142-9. doi: 10.22141/2306-2436.7.3.2018.148352
7. Нагієва СА, Свінціцький АС, Курик ОГ, Корендович ІВ. Морфологічні зміни слизової оболонки кишечника у пацієнтів з різними клінічними варіантами синдрому подразненого кишечника на фоні лікування тетрацикліним антидепресантом та селективним інгібітором зворотного захоплення серотоніну. Морфологія. 2015;9(4):49-56. doi: https://doi.org/10.26641/1997-9665.2015.4.49-56
8. Сахарова ДА, Марковский АВ, Витковский ЮА. Генетический полиморфизм C-159T гена рецептора CD14 у больных хроническим вирусным гепатитом С. Забайкальский медицинский вестник [Интернет]. 2015 [цитировано 2021 Июнь 30];3:61-6. Доступно: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-3-za-2015-god/geneticheskij-polimorfizm-c-159t-gena-receptora-cd14-u-bolnyh-hronicheskim-virusnym-gepatitom-s/504/13.pdf>
9. Свінціцький АС, Соловійова ГА, Курик ОГ, Нагієва СА. Ендоскопічні та морфологічні особливості слизової оболонки товстої кишки при синдромі подразнення товстого кишківника. Сучасна гастроентерологія. 2013;3:7-13.

10. Семенова ЕВ, Иванов АВ. В поисках оптимальной панели исследованных одиночных нуклеотидных полиморфизмов (SNP) при синдроме раздраженного кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016;8:30-9.
11. Abdolvahabi R, Sarrafne jad A, Nafar M, Amirzargar A. Single nucleotide polymorphisms of innate immune receptors in patients with renal rejection. *Molecular and Biochemical Diagnosis*. 2016;2(1):43-50.
12. Ali A, Tahir R, Shahzad F, Kashif M, Jahan S, Afzal N. CD14 Gene (-159 C>T) Polymorphism and its Surface Expression on Monocytes in Pulmonary Tuberculosis Patients. *Open Access Maced J Med Sci*. 2020;8(A):203-7. doi: 10.3889/oamjms.2020.3723
13. Areeshi MY, Mandal RK, Panda AK, Bisht SC, Haque S. CD146159C>T gene polymorphism with increased risk of tuberculosis: evidence from a meta-analysis. *PLoS ONE* [Internet]. 2013[cited 2021 Jun 29];8(5):e64747. Available from: <https://click.endnote.com/viewer?doi=10.1371/journal.pone.0064747&route=6> doi: 10.1371/journal.pone.0064747
14. Bardiaa A, Rout S, Vishwakarma SK, Reddy CL, Ahmed SI, Nallari P, et al. Effect of Genetic Polymorphisms in CD14 and TLR4 on Cardiomyopathy. *Immunother Open Acc* [Internet]. 2016[cited 2021 Jun 30];2(1):1000110. Available from: <https://www.longdom.org/open-access/effect-of-genetic-polymorphisms-in-cd14-and-tlr4-on-cardiomyopathy-1000110.pdf> doi: 10.4172/2471-9552.1000110
15. Biedermann L, Rogler G. The intestinal microbiota: its role in health and disease. *Eur J Pediatr*. 2015;174:151-67. doi: 10.1007/s00431-014-2476-2
16. Bouchoucha M, Fysekidis M, Julia C, Airinei G, Catheline JM, Reach G, et al. Functional Gastrointestinal Disorders in Obese Patients. The Importance of the Enrollment Source. *Obes Surg*. 2015;25(11):2143-52. doi: 10.1007/s11695-015-1679-6
17. Cantone L, Iodice S, Tarantini L, Albetia B, Restellib I, Vigna LM, et al. Particulate matter exposure is associated with inflammatory gene methylation in obese subjects. *Environmental Research*. 2017;152:478-84. doi: 10.1016/j.envres.2016.11.002
18. Chassard C, Dapoigny M, Scott KP, Crousset L, Del'home C, Marguet P, et al. Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(7):828-38. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05007.x
19. El-Salhy M. Recent developments in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2015;21(25):7621-36. doi: 10.3748/wjg.v21.i25.7621
20. Ford AC, Bercik P, Morgan DG, Bolino C, Pintos-Sanchez MI, Moayyedi P. Validation of the Rome III criteria for the diagnosis of irritable bowel syndrome in secondary care. *Gastroenterology*. 2013;145(6):1262-70. doi: 10.1053/j.gastro.2013.08.048
21. Hod K, Dickman R, Sperber A, Melamed S, Dekel R, Ron Y, et al. Assessment of high-sensitivity CRP as a marker of micro-inflammation in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23(12):1105-10. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01788.x
22. Wall GC, Bryant GA, Bottenberg MM, Maki ED, Miesner A. Irritable bowel syndrome: A concise review of current treatment concepts. *World J Gastroenterol*. 2014;20(27):8796-806. doi: 10.3748/wjg.v20.i27.8796
23. Wang JE, Warris A, Ellingsen EA, Jørgensen PF, Flo TH, Espevik T, et al. Involvement of CD14 and Toll-Like Receptors in Activation of Human Monocytes by *Aspergillus fumigatus* Hyphae. *American Society for Microbiology Infection and Immunity*. 2001;69(4):2402-6. doi: 10.1128/IAI.69.4.2402-2406.2001

References

1. Bisyuk YuA, Kurchenko AI, Dubovyi AI, Kondratiuk VE. Zavisimost' fiksirovannoy/obratimoy bronkhial'noy obstruktsii ot S159T polimorfizma gena CD14 retseptora i antiendotoksinovogo immuniteta u bol'nykh astmoy v populyatsii AR Krym [Dependence of fixed/reversible airflow obstruction from C159T polymorphism of CD14 receptor and anti-endotoxin immunity in patients with asthma in the population of Crimea]. *Journal of Ear, Nose and Throat Diseases*. 2015;3:21-8. (in Russian)
2. Govorin AV, redaktor. Klinicheskie i patogeneticheskie zakonomernosti grippa H1N1/09 [Clinical and pathogenetic characteristics of influenza H1N1/09]. Novosibirsk: Nauka; 2015. 256 p. (in Russian)
3. Kens O, Akopyan G, Lukyanenko N, Bergtravm V. Alel'ni polimorfizmy C-590T hena IL4 ta C-159T hena CD14 yak imovirni henetychni markery pidvyschenoi skhyl'nosti do rozvytku povtornykh epizodiv hostroho obstruktyvnoho bronkhitu u ditei [Allelic polymorphisms C-590T gene IL4 and C-159T gene CD14 as possible genetic markers of increased susceptibility to recurrent episodes of acute obstructive bronchitis in children]. *Sovremennaya Pediatriya*. 2016;8:129-33. doi: 10.15574/SP.2016.80.129 (in Ukrainian)
4. Grygoruk GV, Myshchuk VG, Tserpiak NV. Zminy tovtokyskhovoho mikrobioma ta pokaznyky lipidnoho spektra krovi u khvorykh na syndrom podraznenoj kyshky u poiednanni z ozhyrinniam [Changes in gut microbiota and blood lipid profile in patients with irritable bowel syndrome in association with obesity]. *Bukovinian Medical Herald*. 2019;23(1):32-8. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIII.1.89.2019.5> (in Ukrainian)
5. Ivashkin VT, Poluektova YA. Syndrom razdrzhennogo kishechnika: patofiziologicheskie i klinicheskie aspekty problemy [Irritable bowel syndrome: pathophysiological and clinical issues]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(1):4-16. (in Russian)
6. Litus VI, Derkach NV, Litus OI. Klinichni ta imunohenetychni osoblyvosti perebihu atopichnoho dermatytu [Clinical and immunogenetic features of an atopic dermatitis course]. *Health of society*. 2018;7(3):142-9. doi: 10.22141/2306-2436.7.3.2018.148352 (in Ukrainian)
7. Nagieva S, Svintsitsky A, Kuryk O, Korendovych I. Morfolohichni zminy slyzovoi obolonky kyshechnyka u patsientiv z riznymy klinichnymy variantamy syndromu podraznenoho kyshechnyka na foni likuvannia tetratsyklichnym antydepresantom ta selektyvnym inhibitorom zvorotnoho zakhoplennia serotoninu [Morphological changes of intestinal mucosa in patients with different clinical variants of irritable bowel syndrome using tetracyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitor]. *Morphologia*. 2015;9(4):49-56. doi: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2015.4.49-56> (in Ukrainian)
8. Sakharova DA, Markovsky AV, Witkowsky YuA. Geneticheskij polimorfizm C-159T gena retseptora CD14 u bol'nykh khronicheskim virusnym gepatitom C [Genetic polymorphism C-159T CD14 receptor gene in patients with chronic viral hepatitis C]. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik*. [Internet]. 2015[tsitirovano 2021 Iyun 30];3:61-6. Dostupno: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-3-za-2015-god/geneticheskij-polimorfizm-c-159t-gena-receptora-cd14-u-bolnyh-hronicheskim-virusnym-gepatitom-s/504/13.pdf> (in Russian)
9. Svintsitsky AS, Solovyova GA, Kuryk OG, Nagieva SA. Endoskopichni ta morfolohichni osoblyvosti slyzovoi obolonky tovtstoy kyshky pry syndromi podraznennia tovtstoho kyshkivnyka [Endoscopic and morphological characteristics of the large intestine mucosa at the irritable bowel syndrome]. *Modern gastroenterology*. 2013;3:7-13. (in Ukrainian)
10. Semenova EV, Ivanov AV. V poiskakh optimal'noy paneli issledovaniy odinochnykh nukleotidnykh polimorfizmov (SNP) Klinichna ta eksperymentalna patologiya. 2021. T.20, № 2 (76)

- pri sindrome razdrazhennogo kishchnika [Toward the optimal SNP research panel in irritable bowel syndrome]. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;8:30-9. (in Russian)
11. Abdolvahabi R, Sarrafne jad A, Nafar M, Amirzargar A. Single nucleotide polymorphisms of innate immune receptors in patients with renal rejection. *Molecular and Biochemical Diagnostics*. 2016;2(1):43-50.
 12. Ali A, Tahir R, Shahzad F, Kashif M, Jahan S, Afzal N. CD14 Gene (-159 C>T) Polymorphism and its Surface Expression on Monocytes in Pulmonary Tuberculosis Patients. *Open Access Maced J Med Sci*. 2020;8(A):203-7. doi: 10.3889/oamjms.2020.3723
 13. Areeshi MY, Mandal RK, Panda AK, Bisht SC, Haque S. CD146159C>T gene polymorphism with increased risk of tuberculosis: evidence from a meta-analysis. *PLoS ONE* [Internet]. 2013[cited 2021 Jun 29];8(5):e64747. Available from: <https://click.endnote.com/viewer?doi=10.1371/journal.pone.0064747&route=6> doi: 10.1371/journal.pone.0064747
 14. Bardiaa A, Rout S, Vishwakarma SK, Reddy CL, Ahmed SI, Nallari P, et al. Effect of Genetic Polymorphisms in CD14 and TLR4 on Cardiomyopathy. *Immunother Open Acc* [Internet]. 2016[cited 2021 Jun 30];2(1):1000110. Available from: <https://www.longdom.org/open-access/effect-of-genetic-polymorphisms-in-cd14-and-trl4-on-cardiomyopathy-imt-1000110.pdf> doi: 10.4172/2471-9552.1000110
 15. Biedermann L, Rogler G. The intestinal microbiota: its role in health and disease. *Eur J Pediatr*. 2015;174:151-67. doi: 10.1007/s00431-014-2476-2
 16. Bouchoucha M, Fysekidis M, Julia C, Airinei G, Catheline JM, Reach G, et al. Functional Gastrointestinal Disorders in Obese Patients. The Importance of the Enrollment Source. *Obes Surg*. 2015;25(11):2143-52. doi: 10.1007/s11695-015-1679-6
 17. Cantone L, Iodice S, Tarantini L, Albetia B, Restellib I, Vigna LM, et al. Particulate matter exposure is associated with inflammatory gene methylation in obese subjects. *Environmental Research*. 2017;152:478-84. doi: 10.1016/j.envres.2016.11.002
 18. Chassard C, Dapoigny M, Scott KP, Crouset L, Del'home C, Marguet P, et al. Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(7):828-38. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05007.x
 19. El-Salhy M. Recent developments in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2015;21(25):7621-36. doi: 10.3748/wjg.v21.i25.7621
 20. Ford AC, Bercik P, Morgan DG, Bolino C, Pintos-Sanchez MI, Moayyedi P. Validation of the Rome III criteria for the diagnosis of irritable bowel syndrome in secondary care. *Gastroenterology*. 2013;145(6):1262-70. doi: 10.1053/j.gastro.2013.08.048
 21. Hod K, Dickman R, Sperber A, Melamed S, Dekel R, Ron Y, et al. Assessment of high-sensitivity CRP as a marker of micro-inflammation in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23(12):1105-10. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01788.x
 22. Wall GC, Bryant GA, Bottenberg MM, Maki ED, Miesner A. Irritable bowel syndrome: A concise review of current treatment concepts. *World J Gastroenterol*. 2014;20(27):8796-806. doi: 10.3748/wjg.v20.i27.8796
 23. Wang JE, Warris A, Ellingsen EA, Jørgensen PF, Flo TH, Espevik T, et al. Involvement of CD14 and Toll-Like Receptors in Activation of Human Monocytes by *Aspergillus fumigatus* Hyphae. *American Society for Microbiology Infection and Immunity*. 2001;69(4):2402-6. doi: 10.1128/IAI.69.4.2402-2406.2001

Відомості про авторів:

Білоока Ю.В. – аспірант кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. (orcid id 0000-0001-8550-2728).

Сведения об авторах:

Белоокая Ю.В. – аспирант кафедры внутренней медицины и инфекционных болезней Буковинского государственного медицинского университета, г. Черновцы, Украина. (orcid id 0000-0001-8550-2728).

Information about the authors:

Bilooka Y.V. – graduate student of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. (orcid id 0000-0001-8550-2728).

Стаття надійшла до редакції 14.04.2021 р.

Рецензент – проф. Плачук Т.О.

© Ю.В. Білоока, 2021

