

## COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF METHODS OF DIAGNOSIS OF ALLERGY TO AMOXICILLIN

© 2018 T. L. Sadchikova<sup>1</sup>, E. B. Belan<sup>1\*</sup>, A. S. Klyausov<sup>1,2</sup>,  
N. V. Davydova<sup>3</sup>, A. A. Panina<sup>3</sup>

\*E-mail: belan.eleonora@yandex.ru

<sup>1</sup>Volgograd state medical University, Volgograd, Russia;

<sup>2</sup>Volgograd medical research center, Volgograd, Russia;

<sup>3</sup>Consultative diagnostic clinic № 2, Volgograd, Russia

The existing methods of diagnosis of the drug have shortcomings, low sensitivity and specificity, so it is of interest to search for and study new methods of diagnosis. The data obtained during the study showed relatively low expression of the CD203 marker on basophils in patients without allergic diseases and amoxicillin intolerance. The inhibition test of natural leukocyte emigration and the basophil activation test complement each other in the diagnosis of drug allergy to amoxicillin.

*Key words:* drug allergy, amoxicillin, basophils, CD203

### Authors:

**Sadchikova T. L.**, PhD, associate professor of immunology and allergology department, Volgograd state medical University, Ministry of health of the Russian Federation, Volgograd, Russia;

**Belan E. B.**, ☒ DrSci, Professor, head of the department of immunology and allergology department, Volgograd state medical University; allergist-immunologist for Consultative diagnostic clinic № 2, Volgograd, Russia; **E-mail:** belan.eleonora@yandex.ru;

**Klyausov A. S.**, PhD, associate professor of immunology and allergology department, Volgograd state medical University; Leading Researcher, Laboratory of genomic and proteomic research, Department of pharmacology, Volgograd medical research center, Volgograd, Russia;

**Davydova N. V.**, allergist-immunologist for Consultative diagnostic clinic № 2, Volgograd, Russia;

**Panina A. A.**, PhD, Head of the Consultative diagnostic clinic № 2, Volgograd, Russia.

## АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНОГО ЛОКУСА rs3939286 ГЕНА *IL33* С РИСКОМ РАЗВИТИЯ И СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

© 2018 г. А. И. Борисова<sup>1\*</sup>, Д. О. Каримов<sup>1</sup>, Э. Ф. Идиятулина<sup>1</sup>,  
Т. Г. Кутлина<sup>1</sup>, Я. В. Валова<sup>1</sup>, Г. Ф. Муххамадиева<sup>1</sup>, А. Б. Бакиров<sup>1</sup>,  
Е. С. Галимова<sup>2</sup>, Г. М. Нуртдинова<sup>2</sup>

\*E-mail: alla.borisova.ufa@gmail.com

<sup>1</sup>Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека, Уфа, Россия;

<sup>2</sup>Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

Цель данного исследования заключалась в изучении распределения частот полиморфного локуса rs 3939286 гена *IL33* у больных бронхиальной астмой (БА) и здорового населения Республики Башкортостан, а также анализ возможных ассоциаций генотипов этого гена с развитием БА и степенью тяжести данного заболевания. Группу исследования составили 417 больных бронхиальной астмой. Контрольную – 1023 человека. В результате исследования было показано, что генотип ТТ полиморфного локуса rs3939286 гена *IL33* можно рассматривать как маркер развития БА в популяции, а генотип СТ полиморфного локуса rs3939286 гена *IL33* – как маркер тяжелого течения БА.

**Ключевые слова:** Интерлейкин 33, бронхиальная астма, генетические маркеры

DOI: 10.31857/S102872210002613-9

### Авторы:

**Борисова А. И.**, врач аллерголог-иммунолог, ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия;

**Каримов Д. О.**, к.м.н., заведующий отдела токсикологии и генетики, ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия;

**Идиятуллина Э. Ф.**, зав. отделением Профессиональной аллергологии и иммунореабилитации, ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия;

**Кутлина Т. Г.**, м. н. с., ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия;

**Валова Я. В.**, м. н. с., ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», Россия, Уфа, Q.juk@yandex.ru.

**Мухаммадиева Г. Ф.**, к. б. н., заведующий лабораторией, ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия;

**Бакиров А. Б.**, профессор, академик АН РБ, д. м. н., директор, ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия;

**Галимова Е. С.**, д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Башкирского медицинского государственного университета Минздрава РФ, Уфа, Россия;

**Нуртдинова Г. М.**, к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Башкирского медицинского государственного университета Минздрава РФ, Уфа, Россия.

**Актуальность.** Интерлейкин 33 (IL-33) – цитокин, являющийся членом семейства IL-1 и важным модулятором иммунной системы, индуцирующим Th2-иммунный ответ посредством мембранного рецептора ST2. Главными клетками-продуцентами данного цитокина являются эпителиальные клетки. Мишенями для IL-33 является широкий спектр клеток, несущих на своей поверхности рецептор ST2. Многие из ST2-позитивных клеток, такие как Th2-клетки, тучные клетки, базофилы и эозинофилы, принимают непосредственное участие в развитии аллергической бронхиальной астмы (БА). Этот факт позволяет предполагать, что IL-33 вовлечен в патогенез бронхиальной астмы [3]. Помимо этого выявлены и внеклеточные эффекты IL-33. Они связаны со стимуляцией выработки провоспалительных цитокинов различными клетками, в основном производными эктодермы и мезодермы, гемопоэтическими клетками, макрофагами и тучными клетками [2, 4]. БА является многофакторным заболеванием, в развитии которого участвуют множество механизмов, одним из которых является полиморфизм генов цитокинов, продукты которых задействованы в патогенезе атопии [1].

**Материалы и методы.** Группу исследования составили 417 больных БА, наблюдавшихся в течение 5 лет в иммуно-аллергологическом отделении ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека». Средний возраст пациентов составил  $56,87 \pm 11,36$  лет, среди них

женщин – 57,38% (240 человек) и мужчин – 42,62% (177 человек). Была сформирована сопоставимая по полу и возрасту контрольная группа, в которую вошли 1023 человека.

По результатам научного обзора был выбран ген кандидат предположительно задействованный в патогенезе аллергической патологии: ген интерлейкина 33 (IL33). Исследование полиморфных локусов проводилось с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием специфичного олигонуклеотидного праймера и локуспецифичных меченых олигонуклеотидных ДНК-зондов. Для исследование однонуклеотидного полиморфизма rs3939286 гена IL33 были разработаны и синтезированы: олигонуклеотидные праймеры прямой F-5'GGTCTTTCTCAAGAATGATTAC-3', обратный R-5'AAAGTCACTAAACAGACAGA-3' и локуспецифичные ДНК-зонды FAM-CCC ATGGTTTGTGTTGTGTTGCTTGT-RTQ-1 для аллеля А, Cy5-CCCATGGTTTGTGTTGCTGC TTGT-BHQ-3 для аллеля G.

**Результаты и обсуждение.** Анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs3939286 гена IL33 в общей выборке больных БА и в контрольной группе показал, что гомозиготный генотип ТТ достоверно чаще встречался в группе больных, по сравнению с контрольной выборкой ( $\chi^2=4,73$ ,  $p=0,03$ ; OR=2,85). Частота встречаемости аллеля Т также была выше в группе больных БА (23,74%) по сравнению с группой здоровых индивидов (18,04%), однако различия не достигали статистической значимости ( $\chi^2=4,73$ ,  $p=0,054$ ). Напротив, аллель С чаще встречался в группе здоровых индивидов (81,96%), тогда как его частота в группе больных БА составила 76,2% ( $\chi^2=3,714$ ;  $p=0,054$ ).

Анализ распределения генотипов и аллелей полиморфного локуса rs3939286 гена IL33 показал наличие статистически достоверных различий между группами больных с различной степенью тяжести заболевания. Установлено снижение частоты встречаемости гетерозиготного генотипа СТ в выборке больных БА с легким течением (22,58%), в сравнении с пациентами с тяжелым течением (48,0%) ( $\chi^2=4,35$ ,  $p=0,037$ ). По частотам гомозиготных генотипов СС и ТТ достоверных различий не обнаружено ( $p>0,05$ ).

Исследование уровня лейкоцитов у больных БА показало повышенное содержание лейкоцитов в группе с гомозиготным генотипом СТ полиморфного локуса rs3939286 гена IL33

( $9,57 \times 10^9$ /л) по сравнению с группами с генотипами СС и ТТ ( $7,92 \times 10^9$ /л и  $6,39 \times 10^9$ /л, соответственно) ( $F=3,34$ ,  $p=0,04$ ).

Таким образом, полученные данные позволяют рассматривать генотип ТТ полиморфного локуса rs3939286 гена *IL33* как маркер развития бронхиальной астмы в популяции, а генотип СТ полиморфного локуса rs3939286 гена *IL33* – как маркер развития тяжелой БА.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Каримов Д. О., Байзитов Д. Р., Шагалина А. У. Роль генетических факторов в развитии профессиональной бронхиальной астмы. Здоровье населения и среда обитания. 2013; 12 (249): 22–3. 5. [Karimov D. O., Baisigitov D. R., Shagalina A. U. The role of genetic factors in the development of occupational bronchial asthma. Health of the population and habitat. 2013; 12 (249): 22–3. 5].
2. Колобов В. В. Интерлейкин-33 ключевой посредник в реализации иммунного ответа. Цитокины и воспаление. 2011; 10 (3): 5–9. [Kolobov V. V. Interleukin-33 key mediator in the implementation of the immune response. Cytokines and inflammation. 2011; 10 (3): 5–9. 9].
3. Шиловский И. П., Хаитов М. Р., Смирнов В. В., Гайсина А. Р., Хаитов Р. М., Никонова А. А., Раменская Г. В. Роль интерлейкина 33 в патогенезе бронхиальной астмы. Новые экспериментальные данные // Биохимия. – 2018. – № 1. – Т83, стр. 19–33. [Shilovsky I. P., Khaitov M. R., Smirnov V. V., Gaysina A. R., Khaitov R. M., Nikonova A. A., Ramenskaya G. V. The role of interleukin 33 in the pathogenesis of bronchial asthma. New experimental data // Biochemistry. – 2018. – № 1. – Т83, pp. 19–33].
4. Grotenboer N. S., Ketelaar M. E., Koppelman G. H., Nawijn M. C. Decoding asthma: Translation genetic variation in *IL33* and *IL1RL1* into disease pathophysiology. J. Allergy Clin. Immunol. 2013; 131 (3): 856–65. 7.

### ASSOCIATION OF POLYMORPHOUS LOCUS RS3939286 *IL33* GENE WITH THE RISK OF DEVELOPMENT AND THE DEGREE OF SEVERITY OF BRONCHIAL ASTHMA

© 2018 A. I. Borisova<sup>1</sup>, D. O. Karimov<sup>1</sup>, E. F. Idiatulina<sup>1</sup>, T. G. Kutlina<sup>1</sup>, Ya. V. Valova<sup>1</sup>, G. F. Mukhammadieva<sup>1</sup>, A. B. Bakirov<sup>1</sup>, E. S. Galimova<sup>2</sup>, G. M. Nurtdinova<sup>2</sup>

\*E-mail: [alla.borisova.ufa@gmail.com](mailto:alla.borisova.ufa@gmail.com)

<sup>1</sup>Ufa Research Institute of Occupational Health and human ecology, Ufa, Russia;

<sup>2</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

The purpose of this study was to analyze the polymorphic locus rs 3939286 of the *IL33* gene in patients with bronchial asthma (BA) and healthy population of the Republic of Bashkortostan, as well as analyze possible associations of the genotypes of this gene with the development of asthma and the severity of the disease. The study group comprised 417 patients with bronchial asthma. Control – 1023 people. As a result of the study, it was shown that the genotype of the TT polymorphic locus rs3939286 of the *IL33* gene is a marker of severe BA.

*Key words:* Interleukin 33, bronchial asthma, genetic markers

#### Authors:

**Borisova A. I.**, ✉ Allergologist-immunologist, FBSI “Ufa Scientific Research Institute of Occupational Health and Human Ecology”, Ufa, Russia; **E-mail:** [alla.borisova.ufa@gmail.com](mailto:alla.borisova.ufa@gmail.com);

**Karimov D. O.**, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Toxicology and Genetics, FBSI “Ufa Scientific Research Institute of Occupational Health and Human Ecology”, Ufa, Russia;

**Idiatullina E. F.**, Head. Department of Professional Allergology and Immunorehabilitation, FBSI “Ufa Scientific Research Institute of Occupational Health and Human Ecology”, Ufa, Russia;

**Kutlina T. G.**, Junior Researcher, FBSI “Ufa Scientific Research Institute of Occupational Health and Human Ecology”, Ufa, Russia;

**Valova Ya. V.**, Junior Researcher, FBSI “Ufa Scientific Research Institute of Occupational Health and Human Ecology”, Ufa, Russia;

**Mukhammadieva G. F.**, Candidate of Biological Sciences, head of the laboratory, FBSI “Ufa Scientific Research Institute of Occupational Health and Human Ecology”, Ufa, Russia;

**Bakirov A. B.**, Prof., Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, MD, Director, FBSI «Ufa Scientific Research Institute of Occupational Health and Human Ecology», Ufa, Russia;

**Galimova E. S.**, DrSci, Professor at the Department of Internal Diseases Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

**Nurtdinova G. M.**, PhD, Dozent at the Department of Internal Diseases Bashkir State Medical University, Ufa, Russia.