View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk
brought to you by CORE

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Оніщенко Н.В., Рябоконь О.В., Камишний О.М., 2019
УДК 616.834-002.152-02:578.825.17]:575.174.015.3]-07:616-097-018.53
DOI 10.11603/1681-2727.2019.3.10631

Н.В. Оніщенко, О.В. Рябоконь, О.М. Камишний

ВМІСТ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-10 У СИРОВАТЦІ КРОВІ ПРИ ОПЕРІЗУВАЛЬНОМУ ГЕРПЕСІ У ДОРОСЛИХ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ ЙОГО ГЕНА (rs1800896)

Запорізький державний медичний університет

Мета роботи *– визначити роль інтерлейкіну-10 у крові залежно від поліморфізму його гена (rs1800896) при оперізувальному герпесі у дорослих.*

Матеріали і методи. *Обстежено 50 дорослих хворих на оперізувальний герпес. Молекулярно-генетичне визначення гена ІЛ-10 (rs1800896) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу. Вміст ІЛ-10 у сироватці крові визначали імуноферментним методом.*

Результати досліджень та їх обговорення. *У разі генотипу ТТ гена ІЛ-10 частіше реєструвався тяжкий перебіг оперізувального герпесу (0,933 проти 0,6, χ^2=5,56, OR=9,33, 95 % CI=1.10-79.21), що характеризувався вищим (P<0,05) вмістом ІЛ-10 у сироватці крові. Поліморфізм гена, що кодує ІЛ-10 (rs1800896), впливав на рівень підвищення цього цитокіна у сироватці крові як на етапі госпіталізації (τ=0,33, P=0,0036), так і при виписуванні зі стаціонару (τ=0,34, P=0,0034). Генотип ТТ асоціювався з високими шансами розвитку ускладненого перебігу захворювання (0,784 проти 0,462, χ^2=4,76, OR=4,23, 95 % CI=1.10-16.19), проте не впливав на спектр ускладнень (P>0,05). За наявності ускладнень вміст ІЛ-10 у сироватці крові хворих у розпал захворювання був вищим (в 4,5 разу, P<0,05), ніж у пацієнтів з неускладненим оперізувальним герпесом. При розвитку локалізованої форми оперізувального герпесу ураження трійчастого нерва частіше реєструвалося у хворих з ТТ генотипом (84,8 % проти 15,2 %, χ^2=6,36, P=0,02), проте динаміка змін вмісту ІЛ-10 у сироватці крові цих пацієнтів не залежала від локалізації уражень. Встановлено, що генотип СС гена ІЛ-10 (rs1800896) частіше виявлявся у хворих на оперізувальний герпес з рецидивним перебігом (0,75 проти 0,261, χ^2=4,19, OR=8,5, 95 % CI=0,81-89,75). Вміст ІЛ-10 у сироватці крові хворих з рецидивним перебігом захворювання, на відміну від пацієнтів з первинною маніфестацією, характеризувався менш значущим його підвищенням (P<0,05).*

Висновки. *Генотип ТТ гена ІЛ-10 асоціюється з високими шансами розвитку тяжкого ускладненого оперізувального герпесу у дорослих та вищим (P<0,05) вмістом цитокіна в динаміці захворювання. Доведено вплив генетичного поліморфізму ІЛ-10 (rs1800896) на підвищення концентрації цього цитокіна на всіх етапах захворювання (P<0,005). Генотип СС гена ІЛ-10 у дорослих хворих на оперізувальний герпес асоційований з високими шансами розвитку рецидивного перебігу захворювання (P<0,05). Концентрація цитокіна у хворих з рецидивним перебігом оперізувального герпесу характеризується помірним його підвищенням (P<0,05). Розвиток локалізованої форми захворювання з ураженням трійчастого нерва асоціюється з генотипом ТТ (P<0,05). Концентрація ІЛ-10 у сироватці крові хворих з локалізованими формами оперізувального герпесу не залежить від локалізації уражень.*

Ключові слова: *оперізувальний герпес, інтерлейкін-10, поліморфізм гена.*

Оперізувальний герпес є інфекційним захворюванням, яке виникає внаслідок реактивації латентного вірусу *Varicella zoster* (VZV) після первинного захворювання на вітряну віспу. Вважається, що кожна третя людина протягом свого життя хворіє на оперізувальний герпес. Щорічно в Україні нараховується 12-15 випадків оперізувального герпесу на 100 000 населення, в Європі та США цей показник становить близько 400-500 випадків на 100 000 населення. Частота рецидивного перебігу регулярно зростає та щорічно складає близько 1400 випадків на 100 000 населення. Смертність від оперізувального герпесу коливається від 0,017 до 0,465 випадків на 100 000 населення щорічно [1].

Фактором ризику маніфестації оперізувального герпесу є імуносупресія, яка може бути пов'язана з психологічним стресом, наявністю супутньої патології, прийомом імуносупресивних препаратів, старшим віком тощо [2]. Однак, за останні роки спостерігається значне

зростання рівня захворюваності серед імунокомпетентних осіб молодого та середнього віку, що обумовлює необхідність подальших досліджень імунопатогенезу оперізувального герпесу.

Відомо, що особливе місце в імунопатогенезі реактивації VZV та маніфестації оперізувального герпесу належить клітинному імунітету, недостатність якого призводить до зростання вірусного навантаження і як наслідок – дисемінації й генералізації інфекції. Важлива роль у регуляції імунної відповіді, зокрема при VZV-інфекції, належить цитокінам [3]. Проте кількісний рівень цитокінів у крові хворих залежить від одиничних нуклеотидів генів, кодуючих їх активність, що є важливим у прогнозуванні виникнення захворювання, ступеня тяжкості та індивідуалізації терапії [4]. У сучасній літературі все частіше з'являються наукові роботи, присвячені вивченню генетичного поліморфізму ІЛ-10 у пацієнтів з інфекційними захворюваннями, зокрема вірусної етіології, а також дослідженню залежності рівня цього цитокіна від однонуклеотидного поліморфізму [5]. На сьогодні роль поліморфізму генів цитокінів при герпесвірусних інфекціях інтенсивно вивчається. Так, в дослідженні [6, 7] здійснена спроба з'ясувати роль поліморфізму гена ІЛ-10 в резистентності до найбільш розповсюджених герпесвірусів. Визначення ролі кількісного вмісту ІЛ-10, а також дослідження генетичного поліморфізму гена ІЛ-10 у хворих на оперізувальний герпес представлено нечисленними, часто суперечливими науковими роботами [6, 8, 9].

Мета роботи – визначити роль інтерлейкіну-10 у крові залежно від поліморфізму його гена (rs1800896) при оперізувальному герпесі у дорослих.

Пацієнти і методи

В дослідження включено 50 хворих на оперізувальний герпес, які лікувалися у відділенні № 1 Комунальної установи «Запорізька обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради. Вік хворих коливався в межах від 27 до 85 років, та склав 66,5 [55,0; 77,0] років. Серед ушпиталених було 19 чоловіків і 31 жінка. Всі хворі мали негативний результат дослідження крові на антитіла до вірусу імунодефіциту людини. Пацієнти включені в дослідження за випадковою ознакою та інформованою згодою.

Молекулярно-генетичне визначення гена ІЛ-10 (rs1800896) проводили на ампліфікаторі CFX96TM («Bio-Rad Laboratories, Inc.», США) методом полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу з використанням наборів NP-512-100 (РФ). Залежно від поліморфізму гена ІЛ-10 (rs1800896) хворі були розділені на групи: 35 пацієнтів з ТТ генотипом та 15 хворих з СС генотипом. Кількісний вміст ІЛ-10 у сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням високочутливого ELISA BMS213HS людини IL-10 (Invitrogen, Австрія) та імуноферментного аналізатора Sirio-S повної сили (Seac, Італія). Контрольну групу склали 20 здорових осіб віком від 35 до 87 років, які раніше не хворіли на оперізувальний герпес. Кількісний вміст ІЛ-10 у сироватці крові здорових осіб не залежав (P>0,05) від генетичного поліморфізму ІЛ-10 (rs1800896). Спеціальні дослідження проведені в Навчально-лабораторному центрі Запорізького державного медичного університету (завідувач – доктор медичних наук, професор Абрамов А.В.).

Статистичну обробку даних здійснювали з використанням сформованої бази даних пацієнтів в програмі «STATISTICA for Windows 13» (StatSoftInc., №JPZ804I382130ARCN10-J). Для аналізу розподілу генотипів між досліджуваними групами використовували метод χ^2. Відношення шансів (OR) розраховували за формулою: OR = ad/bc, де a – частота певної алелі у досліджуваної групи хворих на оперізувальний герпес, b – частота певної алелі у групі порівняння, c і d – сумарна частота інших алелей в групі дослідження та порівняння відповідно. Межі 95 % довірчого інтервалу (CI) для OR розраховували за допомогою методу Woolf. Для оцінки достовірності відмінностей між кількісними ознаками в незалежних групах використовувався критерій Манна-Уїтні, в залежних групах – критерій Вілкоксона. Зв'язок між досліджуваними параметрами кількісного рівня та генотипу ІЛ-10 визначали за допомогою методу рангової кореляції Кендала Тау т. Достовірно значущими вважали відмінності при P<0,05.

Результати досліджень та їх обговорення

У результаті дослідження впливу генетичного поліморфізму ІЛ-10 (rs1800896) на ступінь тяжкості оперізувального герпесу у дорослих нами було встановлено статистично значущі відмінності (P<0,05). Так, у хворих з тяжким ступенем оперізувального герпесу в 1,6 разу частіше (χ^2=5,56, p=0,02) реєструвався генотип ТТ, порівняно з хворими із середнім ступенем тяжкості. Адитивна модель успадкування дала змогу підтвердити асоціацію генотипу ТТ гена ІЛ-10 (rs1800896) з високими шансами розвитку тяжкого ступеня оперізувального герпесу у дорослих (0,933 проти 0,6, χ^2=5,56, OR=9,33, 95 % CI=1.10-79.21).

Аналіз кількісного вмісту ІЛ-10 у сироватці крові в динаміці оперізувального герпесу залежно від поліморфізму його гена (rs1800896) показав, що при госпіталізації у хворих з генотипом ТТ вміст цього цитокіна виявився найвищим і перевищував цей показник не лише у здорових осіб (в 12,35 разу, p=0,000004), а й у хворих з генотипом СС (в 4,9 разу, p=0,01). В динаміці захворювання на тлі лікування як при генотипі ТТ, так і при генотипі СС відбулося зниження (P<0,05) рівня цього цитокіна у сироватці крові. Проте слід зазначити, що за

наявності генотипу ТТ у дорослих хворих навіть на момент виписування зі стаціонару вміст ІЛ-10 у сироватці крові залишався підвищеним як порівняно зі здоровими особами (в 2 рази, P=0,0001), так і з пацієнтами з генотипом СС (в 1,6 разу, P=0,01) (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка вмісту ІЛ-10 у сироватці крові дорослих хворих на оперізувальний герпес залежно від поліморфізму гена ІЛ-10 (rs1800896), Me [Q_{25}; Q_{75}] pg/ml

Період	Здорові люди (n=40)	Хворі	
		генотип ТТ (n=35)	генотип СС (n=15)
При ушпиталенні	0,56 [0,37; 0,75]	6,92 [1,34; 12,86] [1]	1,39 [0,8; 2,9] [1, 2]
В динаміці		1,12 [0,82; 1,02] [1, 3]	0,7 [0,38; 1,12] [2, 3]

Примітки: [1] – різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми (P<0,05); [2] – порівняно з хворими з генотипом ТТ (P<0,05); [3] – порівняно з хворими з відповідним генотипом при ушпиталенні (P<0,05).

Для підтвердження впливу генетичних факторів на рівень ІЛ-10 у сироватці крові дорослих хворих на оперізувальний герпес нами був використаний статистичний метод рангової кореляції Кендала Tau. У результаті проведеного аналізу було виявлено, що на кількісний вміст ІЛ-10 у сироватці крові впливав поліморфізм гена, що його кодує. Так, на рівень підвищення вмісту ІЛ-10 в крові хворих впливав однонуклеотидний поліморфізм гена ІЛ-10 (rs1800896), як при госпіталізації (τ=0,33, P=0,0036), так і в динаміці захворювання (τ=0,34, P=0,0034).

Генотип ТТ гена ІЛ-10 (rs1800896) мав асоціацію не лише із тяжким ступенем захворювання, а й з формуванням ускладнень. Проведений аналіз щодо визначення ролі поліморфізму гена ІЛ-10 (rs1800896) показав, що у хворих з ускладненим перебігом захворювання в 1,7 разу частіше виявлявся генотип ТТ та в 2,5 разу рідше генотип СС (χ^2=4,76, P=0,03), порівняно з хворими з неускладненим перебігом. Адитивна модель успадкування підтвердила асоціацію генотипу ТТ гена ІЛ-10 (rs1800896) з високими шансами розвитку ускладненого оперізувального герпесу (0,784 проти 0,462, χ^2=4,76, OR=4,23, 95 % CI=1.10-16.19). Проте при вивченні ролі поліморфізму гена ІЛ-10 (rs1800896) у формуванні певних ускладнень оперізувального герпесу статистично значущих відмінностей не виявлено (P>0,05, табл. 2).

При розвитку локалізованої форми оперізувального герпесу локалізація уражень залежала від поліморфізму гена ІЛ-10, а саме ураження трійчастого нерва частіше відбувалося за наявності ТТ генотипу (84,8 % проти 15,2 %, χ^2=6,36, P=0,01). При цьому частота утягнення в патологічний процес паравертебральних гангліїв не залежала від поліморфізму гена ІЛ-10 (табл. 2).

Первинна маніфестація оперізувального герпесу частіше (χ^2=4,21, P=0,03) була відзначена у хворих за наявності ТТ генотипу ІЛ-10, ніж рецидивний перебіг, який відповідно асоціювався із СС генотипом (табл. 2). Адитивна модель успадкування дала змогу стверджувати, що носійство генотипу СС обумовлює високі шанси розвитку рецидивного перебігу оперізувального герпесу (0,75 проти 0,261, χ^2=4,19, OR=8,5, 95 % CI=0,81-89,75).

В подальшій частині нашої роботи було проведено аналіз динаміки вмісту ІЛ-10 у сироватці крові при різних варіантах перебігу, розвиток яких мав залежність від поліморфізму гена ІЛ-10 (rs1800896), а саме з урахуванням ступеня тяжкості, наявності ускладнень, локалізації уражень при розвитку локалізованої форми, даних щодо рецидивного перебігу захворювання. Встановлено, що при госпіталізації рівень ІЛ-10 у сироватці крові залежав від ступеня тяжкості захворювання, а саме у хворих з тяжким ступенем цей показник перевищував рівень здорових людей (в 21,2 разу, P=0,00008) та пацієнтів із середнім ступенем тяжкості захворювання (в 3 рази, P=0,03). Протягом лікування цей показник зменшився у пацієнтів як з тяжким, так і з середнім ступенем захворювання, проте при тяжкому ступеню залишався вищим (P<0,05), ніж у здорових осіб, а також на момент виписування зі стаціонару (табл. 3).

За наявності ускладнень, розвиток яких асоціюється із генотипом ТТ, вміст ІЛ-10 у сироватці крові хворих в розпал захворювання виявися вищим (у 4,5 разу, P<0,05), ніж у дорослих пацієнтів з неускладненим перебігом оперізувального герпесу. У хворих як з ускладненим перебігом, так і за відсутності ускладнень, в динаміці лікування спостерігалося зниження (P<0,05-0,01) вмісту ІЛ-10 у сироватці крові, проте на момент виписування зі стаціонару у пацієнтів з ускладненим перебігом захворювання цей показник залишався вищим (P<0,05), ніж у здорових осіб (табл. 3).

Таблиця 2

Порівняння частоти різних клінічних форм, локалізації уражень та ускладнень оперізувального герпесу у дорослих хворих залежно від поліморфізму гена ІЛ-10 (rs1800896)

Показник	Хворі			
	генотип ТТ (n=35)		генотип СС (n=15)	
	абс. число	%	абс. число	%
Клінічна форма				
Локалізована (n=42)	32	76,2	10	23,8
Генералізована (n=3)	3	100,0	0	0,0
Дисемінована (n=5)	-	-	5	100,0
Локалізація уражень при локалізованій формі				
Трійчастий нерв (n=33)	28	84,8	5	15,2*
Паравертебральні ганглії (n=9)	4	44,5	5	55,5
Ступінь тяжкості та перебіг				
Тяжкий (n=15)	14	93,3	1	6,7*
Ускладнений (n=37)	29	78,3	8	21,7*
Первинна маніфестація (n=46)	34	73,9	12	26,1*
Рецидивний (n=4)	1	25,0	3	75,0*
Ускладнення				
Неврологічні (n=7)	7	100,0	-	-
Офтальмологічні (n=21)	18	75,7	3	14,3
Вісцеральні (гепатит) (n=10)	8	80,0	2	20,0
Постгерпетична невралгія (n=3)	3	100,0	-	-
Вторинна бактерійна інфекція (n=10)	6	60,0	4	40,0

Примітка. * – різниця достовірна порівняно з хворими з генотипом ТТ (P<0,05).

Первинна маніфестація оперізувального герпесу, яка асоціюється з ТТ генотипом, характеризується вищим (в 4,3 разу, P<0,01) вмістом ІЛ-10 у сироватці крові, порівняно з хворими із рецидивом захворювання. При рецидивному перебігу, який асоціюється із СС генотипом, у розпал захворювання рівень ІЛ-10 підвищується, порівняно зі здоровими особами, проте на момент виписування зі стаціонару не відрізняється (P>0,05) від показника здорових осіб (табл. 3).

Відомо, що ІЛ-10 є головним протизапальним цитокіном, який обмежує запальні процеси, захищає ендотелій судин шляхом послаблення дії ангіотензину II та відновлення активності синтази оксиду азоту, пригніченої індукторами ендотеліальної дисфункції, має протибольову дію [4]. Встановлено, що ІЛ-10 має важливе значення для захисту від пошкодження тканин під час гострих фаз імунних реакцій та може синтезуватися багатьма імунними клітинами, а також моделювати функцію цих клітин. На сьогодні активно вивчаються регуляторні механізми ІЛ-10, які впливають на якість противірусної імунної відповіді та на хронізацію інфекції [9]. Зокрема доведено, що збільшення рівня ІЛ-10 має важливе значення для індукції імунітету при інфікуванні VZV, що в кінцевому підсумку впливає на частоту розвитку рецидивів та на ступінь тяжкості захворювання [3, 8]. З появою молекулярно-генетичних досліджень, які дозволяють з'ясувати поліморфізм генів інтерлейкінів, з'явилася можливість поглиблення уявлень про імунопатогенез оперізувального герпесу. В сучасній літературі наведені нечисленні роботи, що стосуються визна-

чення ролі генетичного поліморфізму цитокінів у перебігу оперізувального герпесу. В дослідженні [10] доведена особлива роль гаплотипу ATA ІЛ-10 в реактивації VZV. Згідно з іншим дослідженням [11], підвищений ризик оперізувального герпесу асоціюється з носійством гаплотипу GCC, алелі 1082, ІЛ-10. В нашому дослідженні продемонстрована асоціація генотипу ТТ гена ІЛ-10 (rs1800896) з тяжким та ускладненим перебігом оперізувального герпесу, який супроводжується високим вмістом ІЛ-10 у сироватці крові.

Таблиця 3

Динаміка вмісту ІЛ-10 у сироватці крові хворих на оперізувальний герпес залежно від перебігу захворювання, Me [Q_{25}; Q_{75}], pg/ml

Показник	Здорові люди (n=28)	Хворі	
		при ушпиталенні	в динаміці
Ступінь тяжкості: • середній (n=25) • тяжкий (n=10)	0,56 [0,37;0,75]	1,68 [0,9; 6,92] [1] 11,87 [3,1; 20,38] [1, 2]	0,88 [0,54; 1,64] [3] 1,14 [0,78; 2,02] [1, 3]
Перебіг захворювання: • без ускладнень (n=13) • з ускладненнями (n=37)		1,32 [0,80; 2,08] [1,] 5,97 [1,34; 11,87] [1, 4]	0,66 [0,12; 0,78] [3] 1,1 [0,52; 2,02] [1, 3, 4]
Локалізовані форми: • трійчастий нерв (n=33) • паравертебральні ганглії (n=9)		4,01 [1,05; 8,07] [1] 1,16 [0,85; 1,39] [1]	1,41 [0,74;2,15] [1] 0,71 [0,49; 0,94] [3]
Перебіг захворювання: • рецидивний (n=4) • первинна маніфестація (n=21)		0,9 [0,75; 1,15] [1] 3,9 [1,34; 10,7] [1, 5]	0,81 [0,45; 1,11] 1,0 [0,66; 2,02] [1, 3]

Примітки: [1] – різниця достовірна, порівняно зі здоровими людьми (P<0,05); [2] – порівняно із середнім ступенем тяжкості (P<0,05); [3] – різниця достовірна, порівняно з хворими відповідної групи при ушпиталенні (P<0,05); [4] – порівняно з пацієнтами без ускладнень (P<0,05); [5] – порівняно з рецидивним перебігом (P<0,05).

У сучасній літературі представлені роботи, в яких проведено дослідження вмісту ІЛ-10 в крові хворих на оперізувальний герпес, проте ці дані мають певні суперечки [3, 9, 12]. Так, при з'ясуванні ролі концентрації ІЛ-10 у хворих на оперізувальний герпес залежно від ступеня тяжкості захворювання авторами було виявлено, що при середньосу ступеню реєструвалось збільшення рівня ІЛ-10 в крові, що трактувалося як адекватна імунна відповідь на потрапляння вірусу. Натомість при тяжких формах захворювання була встановлена недостатня імунна реактивність організму, яка характеризувалася незмінним рівнем ІЛ-10 [3, 12]. Проте іншими науковцями було виявлено, що при дії на макрофаги імунних комплексів вироблення ІЛ-10 може різко посилюватися, в результаті дії якого відбувається зниження специфічного противірусного імунітету, що й призводить до поширення та хронізації інфекції [9]. На нашу думку, певні суперечки за результатами наведених досліджень обумовлені тим, що при оцінці даних не було враховано поліморфізму гена ІЛ-10. За результатами наших досліджень, тяжкий ступінь і розвиток ускладнень у хворих на оперізувальний герпес чітко асоціювалися з ТТ генотипом гена ІЛ-10 (rs1800896) та значно вищим вмістом ІЛ-10 у сироватці крові цих пацієнтів. При цьому нами було доведено, що поліморфізм гена, що кодує ІЛ-10 (rs1800896), впливає на рівень підвищення цього цитокіна у сироватці крові як на етапі госпіталізації (τ=0,33, P=0,0036), так і при виписування зі стаціонару (τ=0,34, P=0,0034). Отримані в ході нашого дослідження результати мають певне патогенетичне пояснення, оскільки різке підвищення концентрації протизапального цитокіна в крові впливає на зниження секреції специфічних імуноглобулінів та сприяє тяжчому ступеню захворювання [9].

Висновки

1. Генотип ТТ гена ІЛ-10 (rs1800896) асоціюється з високими шансами розвитку тяжкого ступеня оперізувального герпесу у дорослих (0,933 проти 0,6, χ^2=5,56, OR=9,33, 95 % CI=1.10-79.21) та вищим (P<0,05) вмістом ІЛ-10 у сироватці крові цих хворих. Поліморфізм гена, що кодує ІЛ-10 (rs1800896), впливає на рівень підвищення цього цитокіна у сироватці крові як на етапі госпіталізації (τ=0,33, P=0,0036), так і при виписуванні зі стаціонару (τ=0,34, P=0,0034).

2. У дорослих хворих на оперізувальний герпес генотип ТТ асоційований з високими шансами розвитку

ускладненого перебігу захворювання (0,784 проти 0,462, χ^2=4,76, OR=4,23, 95 % CI=1.10-16.19), проте не впливає на спектр ускладнень. За наявності ускладнень вміст ІЛ-10 у сироватці крові хворих у розпал захворювання вище (в 4,5 разу, P<0,05), ніж у пацієнтів з неускладненим перебігом та залишається вищим (P<0,05), ніж у здорових осіб і на момент виписуавння зі стаціонару.

3. При розвитку локалізованої форми оперізувального герпесу ураження трійчастого нерва асоціюється з ТТ генотипом (84,8 % проти 15,2 %, χ^2=6,36, P=0,02). Динаміка змін вмісту ІЛ-10 у сироватці крові пацієнтів з локалізованими формами не залежить від локалізації уражень.

4. Генотип СС гена ІЛ-10 (rs1800896) у дорослих хворих на оперізувальний герпес асоційований з високими шансами розвитку рецидивного перебігу захворювання (0,75 проти 0,261, χ^2=4,19, OR=8,5, 95 % CI=0,81-89,75). Вміст ІЛ-10 у сироватці крові хворих з рецидивним перебігом захворювання, на відміну від пацієнтів з первинною маніфестацією, характеризується менш значущим його підвищенням (P<0,05) у розпал захворювання та нормалізацією на момент виписування зі стаціонару.

Література

1. Epidemiology, treatment and prevention of herpes zoster: A comprehensive review / E. Koshy, L. Mengting, H. Kumar, W. Jianbo // Indian J. Dermatol. Venereol Leprol. – 2018. – Vol. 84. – P. 251-262.

2. Family history of zoster and risk of developing herpes zoster / H. F. Tseng, M. Chia, P. Hung [et al.] // International Journal of Infectious Diseases. – 2018. – Vol. 66. – P. 99-106.

3. Cytokine levels are associated with the severity of varicella infections / M. Hao, X. Wang, J. Du [et al] // Infect. Dev. Ctries. – 2015. – Vol. 9(2). – P. 190-196.

4. Генетический полиморфизм цитокинов: прошлое и будущее / Л.В. Пузырева, А.Д. Сафонов // Инфекция и иммунитет. – 2016. – № 6(2). – С. 103-108.

5. Association between IL-10 gene promoter polymorphisms (-592 A/C, -819 T/C, -1082 A/G) and susceptibility to HBV infection in an Iranian population / B. Moudi, Z. Heidari, H. Mahmoudzadeh-Sagheb [et al.] // Hepat. Mon. – 2016. – Vol. 16 (2). – P. e32427.

6. Host genetic factors in susceptibility to herpes simplex type 1 virus infection: contribution of polymorphic genes at the interface of innate and adaptive immunity / M. Moraru, E. Cisneros, N. Gomez-Lozano [et al.] // J. Immunology. – 2012. – Vol. 188(9). – P. 4412-4420.

7. Onishchenko N. V. The role of interleukin-10 gene polymorphism (rs1800872) in the course of herpes zoster in adults / N. V. Onishchenko, Yu. Yu. Riabokon, O. V. Riabokon // Pathologia. – 2018. – Vol. 15 (3). – P. 325-329.

8. Interleukin 10, Tumor necrosis factor α, and Interferon ɣ levels in herpes zoster patients in Babylon – Iraq / A. Z. Tolaifeh, H. S. Naher, M. K. Alhattab // International Journal of PharmTech Research. – 2016. – Vol. 9(10). – P. 290-298.

9. Correlation of serum inflammatory cytokine and immunoglobulin content with post-herpetic neuralgia in patients with acute herpes zoster / H.-J. Shi, Z.-Q. Cui // Journal of Hainan Medical University. – 2017. – Vol. 23(1). – P. 97-100.

10. Cho W. Polymorphism of the IL-10 gene is associated with susceptibility to herpes zoster in Korea / J. W. Cho, D. H. Shin, K. S. Lee // J. Dermatol. Sci. – 2007. – Vol. 45 (3). – P. 213-215.

11. Haanpaa M. Polymorphism of the IL-10 gene is associated with susceptibility to herpes zoster / M. Haanpaa, T. Nurmikko, M. Hurme // Scand. J. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 34(2). – P. 112-114.

12. Kawai K. Risk factors for herpes zoster: a systematic review and meta-analysis / K. Kawai, B. Yawn // Open Forum Infectious Diseases. – 2017. – Vol. 4(1). – P. 313-314.

References

1. Koshy, E., Mengting, L., Kumar, H., & Jianbo, W. (2018). Epidemiology, treatment and prevention of herpes zoster: A comprehensive review. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*, 84, 251-262. DOI:10.4103/ijdvl.IJDVL_1021_16

2. Tseng, H.F., Chia, M., Hung, P., Harpaz, R., Schmid, D.S., LaRussa, P. (2018). Family history of zoster and risk of developing herpes zoster. *International Journal of Infectious Diseases*, 66, 99-106. DOI:10.1016/j.ijid.2017.11.016

3. Hao, M., Wang, X., Du, J., Liu, L., Jiao, Y., Wu, H. (2015). Cytokine levels are associated with the severity of varicella infections. *Infect. Dev. Ctries, 9* (2), 190-196. DOI: 10.3855/jidc.5255.

4. Puzyireva, L.V., & Safonov, A.D. (2016). Geneticheskiy polimorfizm tsitokinov: proshloe i budushchee: [Cytokines genetic polymorphism: the past and the future]. *Infektsiia i immunitet – Infection and Immunity*, 6 (2) 103-108. Retrieved from: https://elibrary.ru/item.asp?id=26192454 [in Russian].

5. Moudi, B., Heidari, Z., Mahmoudzadeh-Sagheb, H., Hashemi, M., Metanat, M., & Khosravi, S. (2016). Association between IL-10 gene promoter polymorphisms (-592 A/C, -819 T/C, -1082 A/G) and susceptibility to HBV infection in an Iranian population. *Hepat. Mon.,* 16 (2), e32427. DOI:10.5812/hepatmon.32427

6. Moraru, M., Cisneros, E., Gomez-Lozano, N., de Pablo, R., Portero, F., Canizares, M. (2012). Host genetic factors in susceptibility to herpes simplex type 1 virus infection: contribution of polymorphic genes at the interface of innate and adaptive immunity. *J. Immunol.,* 188 (9), 4412-4420. DOI: 10.4049/jimmunol.1103434

7. Onishchenko, N.V., Riabokon, Yu.Yu., & Riabokon, O.V. (2018). The role of interleukin-10 gene polymorphism (rs1800872) in the course of herpes zoster in adults. *Pathologia,* 15 (3), 325-329. DOI:10.14739/2310-1237.2018.3.151810.

8. Tolaifeh, A.Z., Naher, H.S., Alhattab, M.K. (2016). Interleukin 10, Tumor necrosis factor α, and Interferon ɣ levels in herpes zoster

patients in Babylon – Iraq. *International Journal of PharmTech Research*, 9 (10), 290-298.

9. Shi, H.-J., Cui, Z.-Q. (2017). Correlation of serum inflammatory cytokine and immunoglobulin content with post-herpetic neuralgia in patients with acute herpes zoster. *Journal of Hainan Medical University*, 23(1), 97-100.

10. Cho, J.W., Shin, D.H., Lee, K.S. (2007). Polymorphism of the IL-10 gene is associated with susceptibility to herpes zoster in Korea. *J. Dermatol. Sci.,* 45 (3), 213-215. DOI:10.1016/j.jdermsci.2006.11.004

11. Haanpaa, M., Nurmikko, T., Hurme, M. (2002). Polymorphism of the IL-10 gene is associated with susceptibility to herpes zoster. *Scand. J. Infect. Dis.*, 34 (2), 112-114.

12. Kawai, K., Yawn, B. (2017). Risk factors for herpes zoster: a systematic review and meta-analysis. *Open Forum Infectious Diseases*, 4 (1), 313-314. DOI:10.4103/ijdvl.IJDVL_1021_16

THE ROLE OF QUANTITATIVE LEVEL OF INTERLEUKIN-10 IN SERUM IN THE COURSE OF HERPES ZOSTER IN ADULTS DEPENDING ON THE POLYMORPHISM OF ITS GENE (RS1800896)

N.V. Onishchenko, O.V. Riabokon, O.M. Kamyshnyi

Zaporizhzhia State Medical University

SUMMARY. ***The aim of the work*** *– to determine the role of the dynamics of the quantitative level of interleukin-10 in the blood of patients depending on the polymorphism of its gene (rs1800896) in the course of herpes zoster in adults.*

Materials and methods*. The work included 50 adult patients with herpes zoster. The molecular genetics determination of the IL-10 gene (rs1800896) was carried out by the real-time polymerase chain reaction. Quantitative content of IL-10 in serum was determined by the immune enzyme method.*

Results and discussion. *In adult patients with TT genotype of IL-10 the development of severe course of herpes zoster (0.933 vs. 0.6, χ^2=5.56, OR=9.33, 95 % CI=1.10–79.21) was more often registered and was characterized by higher (P<0.05) level of IL-10 in serum of these patients in the dynamics of the disease. The polymorphism of gene encoding IL-10 (rs1800896) had an effect on the level of increase of this cytokine in the blood serum at the stage of hospitalization (τ=0.33, P=0.0036), and at discharge from the hospital (τ=0.34, P=0.0034). The genotype TT is associated with high chances of development complicated course of the disease (0.784 vs. 0.462, χ^2=4.76, OR=4.23, 95 % CI=1.10–16.19), but does not influenced the spectrum of complications (P>0.05). In the presence of complications, the level of IL-10 in the blood serum of patients at the height of the disease was higher (4.5 times, P<0.05) than in patients with uncomplicated course of herpes zoster. In the development of the localized form of herpes zoster, the damage to the trigeminal nerve was more often recorded in patients with TT genotype (84.8 % vs. 15.2 %, χ^2=6.36, P=0.02), but dynamics of changes in the content of IL-10 in serum of these patients did not depend (p> 0.05) on localization of lesions. It was revealed that the genotype CC of IL-10 gene (rs1800896) was more commonly found in patients with recurrent herpes zoster (0.75 vs. 0.261, χ^2=4.19, OR=8.5, 95 % CI=0.81-89.75). The level of IL-10 in serum of patients with relapsing disease, unlike to patients with a primary manifestation, is characterized by a less significant its increase (P<0.05).*

Conclusions. *The genotype TT of IL-10 gene is associated with high chances of developing severe and complicated course of herpes zoster in adults and higher (P<0.05) cytokine level in the dynamics of the disease. The influence of genetic polymorphism IL-10 (rs1800896) on the increase of this cytokine concentration at all stages of the disease is proved (P<0.005). The genotype CC of IL-10 gene in adult patients with herpes zoster is associated with high chances of developing a recurrent disease (P<0.05). The concentration of this cytokine in patients with recurrence course of herpes zoster is characterized by its moderate increase (P<0.05). The development of localized form of the disease with a trigeminal nerve affection is associated with the genotype TT (P<0.05). The concentration of IL-10 in serum in patients with localized forms of herpes zoster is independent of the localization of lesions (P>0.05).*

Key words: *herpes zoster; interleukin-10; gene polymorphism.*

Відомості про авторів:

Оніщенко Н.В. – аспірант кафедри інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету; E-mail: helicobacter1403@gmail.com

Рябоконь О.В. – д-р мед. наук, професор, завідувачка кафедри інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету; E-mail: ryabokonzsmu@ukr.net

Камишний О.М. – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології Запорізького державного медичного університету; E-mail: alexkamyshnyi@gmail.com

Information about authors:

Onishchenko N.V. – PhD postgraduate student of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University; E-mail: helicobacter1403@gmail.com

Riabokon O.V. – MD, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University; E-mail: ryabokonzsmu@ukr.net

Kamyshnyi O.M. – MD, Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Zaporizhzhia State Medical University; E-mail: alexkamyshnyi@gmail.com

Конфлікту інтересів немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 18.04.2019 р.