

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 613.863-07:616.316-078.33

Мельник К.Н.<sup>1,2</sup>, Баишева Г.М.<sup>1</sup>, Гильмиярова Ф.Н.<sup>1</sup>, Алпатова Т.А.<sup>2</sup>

## САЛИВАДИАГНОСТИКА КАК МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ К УЧЕБНОМУ СТРЕССУ В УСЛОВИЯХ РАЗЛИЧНОГО ПИТЬЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Россия, 443099, Самара;  
<sup>2</sup>ГБУЗ СО «Тольяттинская городская клиническая больница № 5», 445846, г. Тольятти, Россия

*В рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование, посвящённое адаптации организма человека к изменению питьевого поведения (как по количеству, так и по качеству питьевой воды) на фоне учебного стресса, включили 85 участников, средний возраст – 18 лет. В качестве материала выбрана ротовая жидкость, поскольку саливадиагностика является предпочтительным методом при необходимости одномоментного обследования большого количества участников, неинвазивна, не требует специально обученного персонала для сбора материала, кроме того, маркеры ротовой жидкости позволяют оценить степень ответа организма на стресс. Выясняли уровень активности  $\alpha$ -амилазы, состояние цитокинового профиля (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6,  $\alpha$ -ФНО, ИНФ $\gamma$ ), количество общего белка. В результате разработана схема предобработки ротовой жидкости для определения цитокинов и  $\alpha$ -амилазы, определены уровни этих маркеров у здоровых молодых людей и установлена их корреляция с психофизиологическими данными.*

**Ключевые слова:** саливадиагностика; ротовая жидкость; слюна; цитокины; ИЛ-1; ИЛ-4; ИЛ-6;  $\alpha$ -ФНО; ИНФ $\gamma$ ;  $\alpha$ -амилаза; питьевое поведение; адаптация; иммунитет; питьевая вода; электромагнитная доочистка воды.

**Для цитирования:** Мельник К.Н., Баишева Г.М., Гильмиярова Ф.Н., Алпатова Т.А. Саливадиагностика как метод определения иммунологической адаптации к учебному стрессу в условиях различного питьевого поведения. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63(6): 353-357. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-6-353-357>

Melnik K.N.<sup>1,2</sup>, Baishcheva G.M.<sup>1</sup>, Gilmiyarova F.N.<sup>1</sup>, Alpatova T.A.<sup>2</sup>

SALIVA DIAGNOSTIC IN THE RESEARCH ABOUT HUMAN IMMUNE ADAPTATION TO STUDY STRESS AND TO DIFFERENT WATER DRINKING BEHAVIOR.

<sup>1</sup>Samara State Medical University, 443099, Samara, Russian Federation;

<sup>2</sup>Togliatti city clinical hospital №5, 445846, Togliatti, Russian Federation

*85 healthy young people were participates of a randomized placebo controlled cross-over fashion. This study tested associations between different water drinking behavior; the condition of oral immune protection and stress factors over 3 months. We examined saliva IL-1, IL-4, IL-6, TNF- $\alpha$ ,  $\gamma$ -IFN,  $\alpha$ -amylase and compared them with stress-associated psychophysiological data. As a result of our study we made a saliva pretreatment plan for cytokines and amylase assays, also we tried to understand the strategy of mechanism associations between different water drinking behavior; the condition of oral immune protection and stress factors.*

**Key words:** saliva diagnostic; saliva; cytokines; IL-1; IL-4; IL-6; TNF- $\alpha$ ; IFN- $\gamma$ ; amylase; behavior; adaptation; immunity; drinking water; pure water.

**For citation:** Melnik K.N., Baishcheva G.M., Gilmiyarova F.N., Alpatova T.A. Saliva diagnostic in the research about human immune adaptation to study stress and to different water drinking behavior. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2018; 63 (6): 353-357 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-6-353-357>

**For correspondence:** Melnik K.N., Ph.D. student (Physiology), Clinical Laboratory Diagnostician of Laboratory of AIDS and immunology; e-mail: [christina.n.melnik@gmail.com](mailto:christina.n.melnik@gmail.com)

### Information about authors:

Melnik K.N., <https://orcid.org/0000-0001-5033-7056>

Baishcheva G.M., [https://elibrary.ru/author\\_items.asp?authorid=96469](https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=96469)

Gilmiyarova F.N., [https://elibrary.ru/author\\_items.asp?authorid=79654](https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=79654)

**Conflict of interests.** The authors declare the absence of conflict of interests.

**Acknowledgment.** The study had no sponsor support.

Received 06.02.2018  
Accepted 15.03.2018

Коррекция питьевого поведения - популярное современное направление в формировании здорового образа жизни: адаптации к условиям стресса [1-3]; профилактики метаболических заболеваний [4-6], почечных расстройств [7] и син-

**Для корреспонденции:** Мельник Кристина Николаевна, аспирант каф. физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф, врач КЛД; e-mail: [christina.n.melnik@gmail.com](mailto:christina.n.melnik@gmail.com)

копальных состояний [8, 9], нетрудоспособности вследствие когнитивных расстройств, физического утомления, головных болей [10].

В работах, посвящённых поведению человека и адаптации к стресс-индуцированным состояниям, большое значение имеют правильный выбор дизайна исследования, чёткого протокола проведения опытов, репрезентативной группы участников и удобного материала для оценки влияния изме-

нений в поведении на состояние организма при соблюдении идентичности условий внешней среды.

Развитие современных биотехнологий, повышение чувствительности аналитических методик в комбинации с клиническим запросом на ориентированные на пациента и неинвазивные диагностические платформы привели к появлению тест-систем для анализа ротовой жидкости. Саливадиагностика крайне удобна при необходимости одномоментного обследования большого числа участников, неинвазивна, не требует специально обученного персонала для сбора материала, кроме того, маркеры ротовой жидкости позволяют оценить степень ответа на стресс [11–14].

В данной статье мы ставим целью подробно описать преаналитический этап работы с ротовой жидкостью для определения уровня цитокинов и  $\alpha$ -амилазы в ротовой жидкости у здоровых молодых людей при коррекции питьевого поведения на фоне учебного стресса.

Задачи: предоставить читателю информацию о сборе, транспортировке, обработке и хранении биоматериала (ротовой жидкости) в ходе данной работы; описать режимы центрифугирования для исследования биохимических и иммунологических показателей ротовой жидкости; определить активность  $\alpha$ -амилазы, показатели цитокинового профиля ротовой жидкости здоровых молодых добровольцев; оценить современными статистическими методами полученные данные.

**Материал и методы.** В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании приняли участие 192 молодых человека. В результате обработки 192 анкет отсутствовали противопоказания для участия в проекте у 146 человек. Из них 101 человека включили в процедуру рандомизации, все три этапа прошли 85 добровольцев (из них 11 юношей и 74 девушки; средний возраст 18,8 года). Этим добровольцев распределили на 3 группы:

основная группа (*trial*) – 30 человек, которые в течение 3 мес ежедневно употребляли питьевую воду, обработанную с помощью прибора для электромагнитной доочистки воды «Аквадиск» (ОАО «Аква-Система», Москва), исходя из физиологической потребности в 35 мл/кг массы тела человека в сутки;

группа сравнения (*placebo*) – 30 испытуемых, в течение 6 мес употреблявших питьевую воду из плацебо-прибора «Аквадиск» (не оказывающего эффекта физической доочистки на воду) из расчёта 35 мл/кг массы тела/сут;

контрольная группа (*control*) – 25 человек, которые придерживались обычного (привычного) питьевого поведения как по количеству, так и по качеству употребляемой жидкости.

Критерии включения участников: клинические здоровые студенты-волонтеры обоих полов 18–20 лет.

Критерии исключения: сахарный диабет, неконтролируемая гипертензия, заболевания сердца, лёгких и почек, онкологические заболевания, приём медикаментов, которые влияют на аппетит или массу тела.

Распределение по группам выполняли случайным методом (рандомизацией) после получения постановления о соответствии исследования этическим нормам (протокол № 124 от 10 октября 2012 г. Комитета по биоэтике при Самарском государственном медицинском университете), письменного информированного согласия от участников.

Для рандомизации выбрали централизованный компьютерный способ, основанный на методе случайных чисел и проводимый специалистом, непосредственно не участвующим в данной научной работе. Таким образом, ни исследователи, проводившие набор добровольцев, ни сами участники эксперимента не знали, к какой из групп относились волонтеры.

Научными базами служили кафедра нормальной физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медици-

ны катастроф ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (СамГМУ) и СПИД-диагностическая и иммунологическая лаборатория ГБУЗ СО «Тольяттинская городская клиническая больница № 5».

На 3-х этапах эксперимента (20.09.2014; 08.11.2014; 20.12.2014) использовались следующие методы:

1. Анкетирование, позволяющее оценить питьевые режимы, рацион питания, состояние иммунной системы.

2. Биохимическое исследование ротовой жидкости: количественная оценка ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИНФ- $\gamma$ , общего белка, уровня активности  $\alpha$ -амилазы.

3. Психофизиологическое тестирование: определение самочувствия, активности, настроения (опросник САН); тест на стрессочувствительность; оценка функционального состояния вегетативной нервной системы с помощью индекса Кердо.

Материалом для исследования служила ротовая жидкость. Сбор, транспортировка, обработка и хранение биоматериала осуществлялись согласно рекомендациям, разработанным на базе кафедры биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики СамГМУ [1, 15, 23], протоколу международной компании «Salimetrics, LLC» (США), а также опубликованной в журналах методологии ряда крупных международных лабораторий, занимающихся саливадиагностикой [12, 13, 16].

Взятие слюны осуществлялось у испытуемых в положении сидя, натощак, в утренние часы – с 8:30 до 11:30 утра во время максимальной секреции ротовой жидкости. За 15 мин перед взятием ротовой жидкости необходимо было прополоскать рот кипячёной водой, за 12 ч до сбора слюны исключить приём алкоголя. Непосредственно перед сбором необходимо было исключить использование зубной пасты.

Собирали ротовую жидкость в одноразовые сухие мерные полипропиленовые пробирки (с полиэтиленовыми завинчивающимися крышками) на 15 мл, без стимуляции, методом сплёвывания, в количестве 5–10 мл.

Участники при сборе слюны руководствовались следующей инструкцией:

1. Важно: руки могут являться источником загрязнения слюны в процессе сбора. Перед проведением сбора слюны мойте тщательно руки мылом и водой.

2. Хорошо прополощите рот водой (как минимум дважды). Подождите 15 минут.

3. Откройте пробирку и сплёвывайте непосредственно в неё. Избегайте прикосновений пальцами к горлышку пробирки. Будьте аккуратны и держите пробирку вертикально.

4. Наполните пробирку слюной до метки. Обратите внимание, что до метки должен дойти общий объём жидкости в пробирке (без пены).

5. Плотно закрутите пробирку. Убедитесь, что не происходит протекание жидкости при переворачивании пробирки.

6. Передайте пробирку лаборанту.

**N.B.!** Вам может понадобиться несколько минут, чтобы выделить нужное количество слюны.

Предобработка проб не требовалась. Транспортировку до лаборатории биологического материала осуществляли в специальном термоконтейнере с охлаждающими элементами (при температуре +2...+4°C) в течение 6 ч, а замораживание (до -70°C для иммунологических проб, -20°C для биохимических проб) – в течение 12 ч после получения образца.

Из пробирки (15 мл) с материалом от одного пациента после 10-кратного перемешивания путём переворачивания вверх-вниз получали 2 набора пробирок:

для измерения иммунологических показателей – максимум 5 аликвот слюны (по 1 мл в полистироловых пробирках типа эппендорф на 1,5 мл), которые хранили при температуре -70°C; размораживание осуществлялось не более одного раза;

Таблица 1

**Изменения количества общего белка в ротовой жидкости**

Показатель	1-я группа (опытная)	2-я группа (плацебо)	3-я группа (контрольная)	p, Краскела–Уоллиса
Общий белок, г/л				
I этап	0,79 ± 0,15	0,94 ± 0,10	0,68 ± 0,07	0,036
II этап	0,69 ± 0,08	0,70 ± 0,09	0,84 ± 0,17	0,923
III этап	0,47 ± 0,11	0,36 ± 0,06	0,67 ± 0,17	0,201
Критерий Манна–Уитни–Вилкоксона				
	$P_{1-2}$	$P_{1-3}$	$P_{2-3}$	
I этап	0,016	0,391	0,074	
II этап	0,820	0,765	0,735	
III этап	0,414	0,301	0,068	

Таблица 2

**Изменения количества ИЛ-1β в ротовой жидкости**

Показатель	1-я группа (опытная)	2-я группа (плацебо)	3-я группа (контрольная)	p, Краскела–Уоллиса
ИЛ-1β, пг/мл				
I этап	131,91 ± 18,25	137,39 ± 15,31	120,10 ± 15,70	0,787
II этап	117,75 ± 17,36	129,42 ± 18,23	99,93 ± 18,61	0,457
III этап	130,35 ± 16,91	125,63 ± 16,66	113,11 ± 21,05	0,512

для определения биохимических показателей 5 мл материала в пробирке хранили при -20°C. Размораживание осуществлялось не более одного раза.

В день проведения иммунологических исследований после полного размораживания пробы тщательно перемешивали, осадок отделяли центрифугированием в течение 15 мин при 10 000 g и температуре 4°C. Предварительного разведения ротовой жидкости не производили. Иммунологические тесты реализовывались методом твёрдофазного иммунофер-

Таблица 3

**Изменения количества ИЛ-6, ИЛ-4, ИНФ-γ и ФНО-α, активности α-амилазы**

Показатель	1-я группа (опытная)	2-я группа (плацебо)	3-я группа (контрольная)	p, Краскела–Уоллиса
ИЛ-6, пг/мл				
I этап	0,60 ± 0,24	1,37 ± 0,44	3,07 ± 2,13	0,457
II этап	1,76 ± 0,50	6,91 ± 5,10	1,78 ± 0,63	0,31
III этап	1,45 ± 0,71	1,02 ± 0,30	1,36 ± 0,27	0,175
ИЛ-4, пг/мл				
I этап	0,58 ± 0,28	0,48 ± 0,23	0,97 ± 0,40	0,668
II этап	0,80 ± 0,37	0,86 ± 0,42	1,12 ± 0,49	0,923
III этап	1,16 ± 0,42	0,59 ± 0,32	1,32 ± 0,59	0,313
ИНФ-γ, пг/мл				
I этап	0,14 ± 0,14	0,17 ± 0,11	0,46 ± 0,30	0,79
II этап	0,83 ± 0,62	2,28 ± 1,16	2,27 ± 0,96	0,266
III этап	1,63 ± 0,85	0,70 ± 0,50	1,92 ± 1,20	0,646
ФНО-α, пг/мл				
I этап	4,49 ± 3,03	5,32 ± 3,36	0,76 ± 0,60	0,092
II этап	5,29 ± 3,03	10,35 ± 6,45	7,10 ± 5,34	0,291
III этап	4,67 ± 2,89	1,23 ± 0,72	13,27 ± 6,75	0,096
α-амилаза, МЕ/мл				
I этап	478,59 ± 130,11	455,17 ± 70,55	591,96 ± 158,29	0,547
II этап	199,23 ± 45,44	338,34 ± 68,28	415,15 ± 129,30	0,263
III этап	312,43 ± 48,15	662,30 ± 230,62	743,59 ± 235,64	0,184

ментного анализа с применением спектрофотометра вертикального сканирования Sunrise фирмы «Тесап» (Австрия), позволяющего проводить измерения оптической плотности раствора в лунках планшета при длине волны 450 нм (рефренная длина волны 620–655 нм), и тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (Россия).

В день тестирования активности α-амилазы, определения количества общего белка в ротовой жидкости пробы после полного размораживания тщательно перемешивали, осадок отделяли центрифугированием 15 мин при 1500 g. В течение получаса перед началом измерений пробы находились при комнатной температуре.

Для определения каталитической активности α-амилазы материал от участника разводили физиологическим раствором (в эмпирически подобранном титре 1:100) при комнатной температуре, активность определяли с помощью диагностических систем реагентов *in vitro* (фирма «Roche», Швейцария), предназначенных для *in vitro*-использования на анализаторах Cobas C 111 (фирма «Roche», Швейцария).

Сравнение групп выполняли с помощью непараметрического дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса, попарные сравнения групп проводились по критерию Манна–Уитни–Вилкоксона, с целью статистического изучения связи между явлениями использовали непараметрический метод – коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

**Результаты.** Количество общего белка в ротовой жидкости характеризовалось статистически достоверными различиями между группами на начальном этапе исследования (табл. 1).

У участников всех групп зафиксированы стабильные уровни ИЛ-1β ( $p > 0,05$ ) на всех этапах эксперимента (табл. 2).

Перцентильный размах (25–75%) для опытной группы на I этапе находился в диапазоне 42,27–250,50 пг/мл (Ме 118,11 пг/мл), на II этапе в диапазоне 43,44–240,20 пг/мл (Ме 62,64 пг/мл), а на III этапе составил 52,27–250,25 пг/мл (Ме 82,76 пг/мл). В группе плацебо данный показатель находился на уровне 50,08–218,24 пг/мл (Ме 138,52 пг/мл) на I этапе, 49,08–251,00 пг/мл (Ме 83,24 пг/мл) – на II этапе, 40,91–232,45 пг/мл (Ме 99,29 пг/мл) – на III этапе. В контрольной группе 25–75-й перцентиль на I этапе составил 45,33–169,68 пг/мл (Ме 94,82 пг/мл), на II этапе – 31,45–132,71 пг/мл (Ме 73,61 пг/мл), на III этапе – 31,74–237,10 пг/мл (Ме 63,07 пг/мл).

У участников всех групп отмечены соответствующие норме уровни ИЛ-6, ИЛ-4, ИНФ-γ и ФНО-α, а также α-амилазы, без статистически достоверных различий между группами в ходе исследования (табл. 3).

Статистически достоверные изменения обнаружены для соотношения ИЛ-1/ИЛ-6 ( $p < 0,05$ ), которое возможно использовать для оценки баланса между провоспалительными и противовоспалительными процессами [22] (табл. 4).

Нужно отметить, что между психофизиологическими данными и биохимическими показателями в ротовой жидкости наблюдалась достоверная корреляция, в частности, между уровнями базовой стрессочувствительности и общего белка (во всех группах вместе на всех этапах исследования:  $r = -0,155$ ;  $p = 0,022$ ;  $n = 219$ ; в опытной группе:  $r = -0,227$ ;  $p = 0,040$ ;  $n = 82$ ; в контрольной группе:  $r = -0,354$ ;  $p = 0,008$ ;  $n = 55$ ); между уровнями динамической стрессочувствительности и общим белком (во всех группах вместе на всех этапах исследования:  $r = -0,147$ ;  $p = 0,029$ ;  $n = 219$ ; в контрольной группе:  $r = -0,422$ ;  $p = 0,008$ ;  $n = 55$ ); самочувствием и ИЛ-6 (во всех группах вместе на всех этапах исследования:  $r = 0,133$ ;  $p = 0,040$ ;  $n = 239$ ; в опытной группе:  $r = 0,227$ ;  $p = 0,036$ ;  $n = 86$ ); активностью и ФНО-α (в контрольной группе:  $r = -0,375$ ;  $p = 0,006$ ;  $n = 52$ ).

Таблица 4

Изменения в соотношении ИЛ-1/ИЛ-6

Показатель	1-я группа (опытная)	2-я группа (плацебо)	3-я группа (контрольная)	p, Краскелла-Уоллиса
ИЛ-1/ИЛ-6				
I этап	2229,88 ± 1492,31	311,42 ± 125,03	126,51 ± 64,06	0,055
II этап	776,43 ± 699,64	120,93 ± 33,10	187,77 ± 85,09	0,756
III этап	802,33 ± 413,69	859,55 ± 566,25	94,66 ± 37,79	0,048
Критерий Манна-Уитни-Вилкоксона				
	$P_{1-2}$	$P_{1-3}$	$P_{2-3}$	
I этап	0,159	0,023	0,186	
II этап	0,916	0,492	0,531	
III этап	0,579	0,026	0,048	

**Обсуждение.** В литературе референсные интервалы для ИЛ-1β в ротовой жидкости разнятся, но имеют схожий с полученным нами размах [17–21]. Так, согласно данным аргентинских учёных [25], полученные нами значения ИЛ-1β свидетельствуют о стоматологическом здоровье большинства испытуемых во всех исследуемых группах и отсутствии у них воспалительных заболеваний. Показатели свыше 212 пг/мл (по данным указанных авторов) – это пороговый уровень, предсказывающий развитие периодонтита с 78% чувствительностью и 100% специфичностью), он отмечен на I этапе у 10 человек в опытной группе, у 8 человек – в группе плацебо и у 4 человек – в контрольной группе, что говорит об изначально более хорошем состоянии полости рта в группе контроля.

Отсутствие статистически достоверных различий между группами по показателям ИЛ-6, ИЛ-4, ФНО-α и ИНФ-γ подтверждает, что все участники являлись клинически здоровыми молодыми людьми.

Интересно снижение активности α-амилазы в ротовой жидкости (как маркера снижения активности симпатической нервной системы [24]) группы плацебо ( $p = 0,05$ ) и опытной группы ( $p > 0,05$ ) на II этапе и сохранение данной тенденции в этих группах к концу исследования, в отличие от повышения её активности у контрольной группы, что косвенно может свидетельствовать о более успешной адаптации к стрессу у лиц, употребляющих воду в соответствии с физиологической потребностью. В связи с вышесказанным в дальнейших научных работах интересной представляется грация уровней маркеров ротовой жидкости в зависимости от психофизиологического состояния участников.

**Выводы**

В результате проведённой работы разработана схема предобработки ротовой жидкости для выявления цитокинов и определения уровня активности α-амилазы.

При исследовании 85 молодых здоровых добровольцев получен блок иммунологических показателей ротовой жидкости, определены уровни показателей цитокинового профиля ротовой жидкости, которые, согласно литературным данным, соответствовали референсным показателям здоровых людей с отсутствием воспалительных и метаболических заболеваний.

Тенденции в изменениях уровня α-амилазы и цитокинов ротовой жидкости в основной группе и группе плацебо подтверждают гипотезу о ключевой роли неспецифического иммунитета и вегетативной нервной системы при реакции на стресс, а также о более успешной адаптации студентов к стрессовым условиям учебной среды на фоне корректировки питьевого поведения.

Корректирование питьевого поведения в течение учебного и рабочего времени и отдыха, создание чётких руководств

по восстановлению гидратации для студентов вузов, работников здравоохранения и пациентов являются эффективными средствами решения проблемы гипогидратации.

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность за возможность проведения лабораторных тестирований А.Н. Кирсанову, зам. главного врача по консультативно-диагностическим вопросам ГБУЗ СО «ТГКБ № 5»; участникам студенческого научного кружка кафедры физиологии за активную помощь в координировании исследования; ОАО «Аква-Система» за безвозмездное предоставление приборов для доочистки воды.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 2–10, 12–21, 24 см. REFERENCES)

1. Радомская В.М., Баишева Г.М., Первова Ю.В., Мельник К.Н., Павлова И.О. Влияние питьевого режима на психоэмоциональную сферу человека. *Астраханский медицинский журнал*. 2012; 7(2): 201-3.
11. Коротыко Г.Ф. Саливадиагностика – ренессанс неинвазивных технологий. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2006; 9: 145-9.
22. Михайленко А.А., Коненков В.И., Базанов Г.А., Покровский В.И. Руководство по клинической иммунологии, аллергологии, иммуногенетике и иммунофармакологии: Учебное пособие. М.: Триада; 2005.
23. Гильмиярова Ф.Н., ред. Аналитические подходы к изучению показателей метаболизма в ротовой жидкости: Учебное пособие. М.: Известия; 2006.

REFERENCES

1. Radomskaya V.M., Baisheva G.M., Pervova Yu.V., Melnik K.N., Pavlova I.O. Effect of drinking water regime on psycho-emotional state of human. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012; 7(2): 201-3. (in Russian)
2. Serra-Majem L., Nissensohn M. Beverage Consumption Habits around the World: The Burden of Disease Attributable to Hydration. *Nutrients*. 2016; 18(8): 738.
3. Maughan R.J., Watson P., Shirreffs S.M. Implications of active lifestyles and environmental factors for water needs and consequences of failure to meet those needs. *Nutrition reviews*. 2016; 73 (2): 130-40.
4. Leahy M., Ratliff J.C., Riedt C.S., Fulgoni V.L. Consumption of Low-Calorie Sweetened Beverages Compared to Water Is Associated with Reduced Intake of Carbohydrates and Sugar, with No Adverse Relationships to Glycemic Responses: Results from the 2001-2012. *National Health and Nutrition Examination Surveys. Nutrients*. 2017; 9(9). Available at: <http://www.mdpi.com/2072-6643/9/9/928> (Accessed 24 August 2017).
5. Imhof A., Corwell T.B., McAlister A.R. Water could change the way we eat. *Appetite*. 2008; 5(1): 1-25.
6. Tate D.F., Lyons E., Stevens J. Replacing caloric beverages with water or diet beverages for weight loss in adults: main results of the Choose Healthy Options Consciously Everyday: randomized clinical trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2012; 95(3): 555-63.
7. Cheungpasitporn W., Rossetti S., Friend K., Erickson S.B. et al. Treatment effect, adherence, and safety of high fluid intake for the prevention of incident and recurrent kidney stones: a systematic review and meta-analysis. *Journal of nephrology*. 2016; 29(2): 211-9.
8. Lu C.-C., Diedrich A., Tung C. Water Ingestion as prophylaxis against syncope. *Circulation*. 2003; 103: 2660-5.
9. Mendonca G.V., Teodósio C., Lucena R., Pereira F.D. Sexual dimorphism in the osmopressor response following water ingestion. *Bioscience reports*. 2016; 36(3). Available at: <http://www.bioscirep.org/content/36/3/e00344.long> (Accessed 17 June 2016).
10. Benton D., Braun H., Cobo J.C., Edmonds C., Elmadafa I., El-Sharkawy A. et al. Executive summary and conclusions from the European Hydration Institute expert conference on human

- hydration, health, and performance. *Nutrition reviews*. 2015; 73: 148-50.
11. Korot'ko G.F. The salivadiagnostics - renaissance of non-invasive technologies. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2006; 9: 145-9. (in Russian)
  12. Chiapelli F., Iribarren F.J., Prolo P. Salivary biomarkers in psychological medicine. *Bioinformation*. 2006; 1(8): 331-4.
  13. Sjögren E., Leanderson P., Kristenson M., Emerudh J. Interleukin-6 levels in relation to psychosocial factors: Studies on serum, saliva, and in vitro production by blood mononuclear cells. *Brain. Behav. Immun*. 2006; 20(3): 270-8.
  14. Suzuki N., Nakanishi K., Yoneda M., Hirofujii T., Hanioka T. Relationship between salivary stress biomarker levels and cigarette smoking in healthy young adults: an exploratory analysis. Available at: <https://tobaccoinduceddiseases.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12971-016-0085-8> (Accessed 6 June 2016).
  15. Baisheva G.M., Melnik K.N., Gilmiarova F.N., Gussyakova O.A., Shachnovich E.A., I.O. Pavlova et al. Drinking water as a part of healthy behavior. In: Conference Innovations in Attractive and Sustainable Food for Health, 28th European Federation of Food Science and Technology, Uppsala, Sweden; 2014: 48-9.
  16. Brandtzaeg P. Secretory immunity with special reference to the oral cavity. *Journal of oral microbiology*. 2013; 5: 20-30.
  17. Brailo V., Vucicevic-Boras V., Lukac J., Biocina-Lukenda D., Zilic-Alajbeg I., Milenovic A. et al. Salivary and serum interleukin 1 beta, interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha in patients with leukoplakia and oral cancer. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal*. 2012; 17(1): 10-5.
  18. Sánchez G.A., Miozza V.A., Delgado A., Busch L. Salivary IL-1β and PGE2 as biomarkers of periodontal status, before and after periodontal treatment. *Journal of clinical periodontology*. 2013; 40(12): 1112-7.
  19. Rangbulla V., Nirola A., Gupta M., Batra P., Gupta M. Salivary IgA, Interleukin-1β and MMP-8 as Salivary Biomarkers in Chronic Periodontitis Patients. *Chin. J. Dent. Res.* 2017; 20(1): 43-51.
  20. Gursoy U.K., Könönen E., Uitto V.J., Pussinen P.J., Hyvärinen K., Suominen-Taipale L., Knuutila M. Salivary interleukin-1beta concentration and the presence of multiple pathogens in periodontitis. *J. Clin. Periodontol.* 2009; 36(11): 922-7.
  21. Mirrieles J., Crofford L.J., Lin Y., Kryscio R.J., Dawson D.R., Ebersole J.L. Rheumatoid Arthritis and Salivary Biomarkers of Periodontal Disease. *Journal of clinical periodontology*. 2010; 37(12): 1068-74.
  22. Mikhaylenko A.A., Kononov V.I., Bazanov G.A., Pokrovskiy V.I. *Guidance to clinical immunology, allergology, immunogenetics and immunopharmacology [Rukovodstvo po klinicheskoy immunologii, allergologii, immunogenetike i immunofarmakologii. Uchebnoe posobie]*. Moscow: Triada; 2005. (in Russian)
  23. Gil'miyarova F.N., ed. *Analytical approaches to the study of metabolic parameters in the saliva: manual [Analiticheskie podkhody k izucheniyu pokazateley metabolizma v rotovoy polosti. Uchebnoe posobie]*. Moscow: Izvestiya; 2006. (in Russian)
  24. Strahler J., Skoluda N., Kappert M.B., Nater U.M. Simultaneous measurement of salivary cortisol and alpha-amylase: Application and recommendations. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2017; 83: 657-77.

Поступила 06.02.18  
Принята к печати 15.03.18

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.98:578.825.111-053.31.092

Кравченко Л.В., Левкович М.А., Пятикова М.В.

## РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ИНТЕРФЕРОНА $\gamma$ И ИНТЕРФЕРОНОПРОДУКЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ГЕРПЕСА 6-ГО ТИПА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 344012, Ростов-на-Дону, Россия

*Цель работы - на основе анализа уровня полиморфизма гена IFNG интерферона  $\gamma$  (+874 A/T) и интерферонпродукции выявить иммунологические особенности инфекции, вызванной вирусом герпеса 6-го типа.*

*1-ю группу (n = 58) составили дети с герпесвирусной инфекцией 6-го типа, тяжёлая форма. Во 2-ю группу (n = 31) вошли дети с герпесвирусной инфекцией 6-го типа, среднетяжёлая форма. Контрольную группу составили 53 здоровых новорождённых. Определение аллельных вариантов генов проводили методом полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом с помощью тест-систем ГосНИИ генетика (Москва) по программе, рекомендованной производителем набора.*

*Уровень интерферонов  $\alpha$  и  $\gamma$  в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа, используя тест-системы eBioscience (США).*

*Среди аллельных вариантов гена интерферона  $\gamma$  (IFNG) у больных с тяжёлой формой герпесвирусной инфекции 6-го типа достоверно чаще, чем у детей со среднетяжёлой формой течения заболевания и в контрольной группе, обнаруживается генотип AA полиморфизма +874 гена IFNG и достоверно реже по сравнению с контрольной группой регистрируется аллель T и генотип TT.*

*Уровень интерферона  $\gamma$  достоверно снижен у детей с тяжёлой формой инфекции по сравнению с контрольной группой. Подверженность инфекции ассоциирована с аллелем A и генотипом AA полиморфного участка +874 A/T гена IFNG.*

**Ключевые слова:** новорожденные; герпесвирусная инфекция; интерферон.

**Для цитирования:** Кравченко Л.В., Левкович М.А., Пятикова М.В. Роль полиморфизма гена интерферона  $\gamma$  и интерферонпродукции в патогенезе инфекции, вызванной вирусом герпеса 6-го типа у детей раннего возраста. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018; 63 (6): 357-361. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-6-357-361>

*Kravchenko L.V., Levkovich M.A., Pyatikova M.V.*

THE ROLE OF POLYMORPHISM OF THE INTERFERON GENE  $\gamma$  AND INTERFERONOPRODUCTION IN THE PATHOGENESIS OF INFECTION CAUSED BY HERPES 6 TYPE VIRUS IN CHILDREN OF EARLY AGE

«Rostov State Medical University», Rostov-on-Don, Russia

Для корреспонденции: Кравченко Лариса Вахтанговна, д-р мед.наук, вед. научн.сотр. педиатрического отдела; e-mail: [larakra@list.ru](mailto:larakra@list.ru)