

ЛИТЕРАТУРА:

1. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Хрупачев А.Г. Депрессия антистрессовых механизмов как основа развития патологического процесса // Фундаментальные исследования. 2012; 4-2: 371 – 375.
2. Quinton L.J., Jones M.R., Simms B.T. Functions and regulation of nf-kappaB relA during pneumococcal pneumonia. J. Immunol. 2007; 178 (3): 1896–1903.
3. Pearson G., Robinson F., Beers Gibson T., Xu B.E., Karandikar M., Berman K., Cobb M.H. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. Endocrine Reviews. 2001; 22 (2): 153–183. doi:10.1210/er.22.2.153.
4. Wuyts W.A., Vanaudenaerde B.M., Dupont L.J. et al. Involvement of p38 MAPK, JNK, p42/p44 ERK and NF-kappaB in IL-1beta-induced chemokine release in human airway smooth muscle cells. Respir. Med. 2003; 97(7):811-817.
5. Терехов И.В., Громов М.С. Характеристика системного воспалительного ответа у больных вне-

больничной пневмонией в динамике при помощи активной СВЧ-радиометрии // Казанский медицинский журнал. 2010; 91(5): 611-614.

6. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Бондарь С.С. Состояние рецепторзависимых сигнальных путей в агранулоцитах периферической крови реконвалесцентов внебольничной пневмонии под влиянием микроволнового излучения // Вопросы курортологии. 2016; 93(3): 23-28. doi. 10.17116/kurort2016323-28.

7. Солодухин К.А., Никифоров В.С., Ицкович В.О. Влияние низкоинтенсивного СВЧ-облучения на внутриклеточные процессы в мононуклеарах при пневмонии // Медицинская иммунология. 2012; 14(6): 541-544.

8. Терехов И.В., Солодухин К.А., Ицкович В.О. Особенности биологического действия низкоинтенсивного СВЧ-излучения на продукцию цитокинов клетками цельной крови при внебольничной пневмонии // Цитокины и воспаление. 2012; 11 (4): 67-72.

ПОЛИМОРФИЗМ TOLL-ПОДОБНЫЙ КЛЕТОЧНЫХ РЕЦЕПТОРОВ TLR₂ И TLR₄ И УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Фассахов Р.С.¹, Тюрин Ю. А.², Решетникова И.Д.^{1,2}, Агафонова Е. В.², Ризванов А.А.¹, Шарифуллина А.А.²

¹ Казанский (Приволжский) Федеральный Университет, Казань

² Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии, Казань

POLYMORPHISM OF TOLL-LIKE CELL RECEPTORS (TLR₂, TLR₄) AND CYTOKINE LEVELS IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS

Fassahov R.S.¹, Tyurin Yu. A.², Reshetnikova I. D.^{1,2}, Agafonova E. V.², Rizvanov A. A.¹, Sharifullina A. A.²

¹ Kazan (Volga) Federal University, Kazan, Russia

² Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan, Russia

Молекулярно-генетические исследования, проведённые за последние два десятилетия, показали, что в основе формирования атопического фенотипа участвуют несколько сотен генных мутаций [1, 2]. При атопическом дерматите (АтД) выявлены существенные ассоциации с полиморфизмом генов, участвующих в формировании эпидермального барьера, иммунных реакций и их регуляции [2]. Не меньшую актуальность представляют исследования, касающиеся изучения связи различных полиморфных ва-

риантов генов, контролирующих врождённые и адаптивные иммунные реакции в патогенезе аллергических заболеваний. Нарушение барьерной функции кожи – один из значимых факторов в патогенезе атопического дерматита, что признаётся большинством исследователей.

Толл-подобные рецепторы (TLR) являются одной из групп рецепторов в системе иммунного ответа, которые участвуют в воспалительных реакциях различных типов клеток на микробные антигены [3]. Установлено, что клеточные рецеп-

торы TLR2 и TLR4 участвуют в формировании реакций врождённого и адаптивного иммунитета к липотейховым кислотам клеточной стенки грамположительных бактерий, вирусным белкам, ЛПС грамотрицательных бактерий [4].

Показана клиническая значимость мутаций rs5743708 (с.2258 G>A) толл-подобного рецептора 2 типа, характеризующаяся заменой в гене *tlr2* в 2258 нуклеотиде от стартового кодона азотистого онования гуанина на аденин (миссенс мутация), что приводит к изменению первичной аминокислотной последовательности в 753 позиции с заменой аргинина Arg на глутамин Gln.

Исследования участия различных полиморфных вариантов генов, контролирующих врождённые и адаптивные иммунные реакции, в патогенезе атопического дерматита (АтД) представляются актуальными. Полиморфизм rs5743708 гена TLR 2, характеризующийся заменой кодона гуанина (G) на аденин (A), и приводящий к замене Arg на Gln в 753 положении, приводит к нарушению активации клеток через TLR2-сигнальный путь. В связи с этим нам представилось интересным изучить связь полиморфизма генов *tlr2* и *tlr4*, кодирующих рецепторы TLR2 и TLR4, с уровнем цитокинов у больных АД.

Материалы и методы. В исследование были включены биологические образцы, полученные от 50 человек с АД (5-35 лет). Контроль - 100 человек, не страдающих аллергического заболевания.

Полиморфизм генов TLR2 (p.Arg753Gln) и TLR4 (Asp299Gly) рецепторов определяли методом ПЦР с электрофоретической детекцией («Литех», Россия). Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов цельной крови и из клеток щечного эпителия («ДНК-экспресс» НПО «Литех», Россия).

Уровень IL-1, IL2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN γ определяли в ИФА - («Вектор-Бест», Россия).

Статистическая обработка: распределение генотипов по критерию χ^2 , значимости различий количественных признаков оценивали с помощью *t*-теста для неравных дисперсий.

Результаты. Генотипы в общей выборке по изученным полиморфизмам генов TLR2 TLR4 рецепторов распределились следующим образом: гомозиготы - 91,63%, гетерозиготы 8,37%, гомозиготы по мутантному аллелю 0%. Распределение частот аллелей и генотипов в исследованных

группах соответствовало закону Харди-Вайнберга-Кастла, и было равновесным.

Распределение частот встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs5743708 гена TLR2 рецептора.

Среди больных с АД встречаемость гомозиготного генотипа G/G была в 1,17 раза ниже, а гетерозиготного генотипа G/A* - в 3,3 раза выше, по сравнению с группой здоровых лиц. Уровень INF- γ в сыворотке крови у больных АД был в 1,5 раза, а уровень ИЛ-1 и ИЛ-2 - в 2 раза ниже в группе больных с гетерозиготным генотипом, тогда как содержание ИЛ-4, 8,10 напротив было выше в 1,4 и 1,8 раза соответственно.

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs5743708 гена TLR4 рецептора в исследованных выборках. Полиморфный гомозиготный генотипа G*/G* у больных и в группе контроля не выявлен. Частоты встречаемости аллеля A rs4986790 гена TLR4 у больных составила 92,4%, в контроле - 94,0%, а мутантного аллеля G* у больных - 3,5%, в контроле - 4,5%, что также не выявило достоверных различий (p-value $\chi^2 > 0,05$). В сыворотке крови больных АД уровня INF- γ был ниже в 1,6 раза, ИЛ1 и 2 в 1,7 раза в группе гетерозигот, по сравнению с гомозиготами. Уровни ИЛ- 4, 10 и ИЛ- 6, 8 в сыворотке гетерозигот были повышены в 1,3 и 1,6 раза соответственно по сравнению с гомозиготами.

Обсуждение. Таким образом, установлена значимость генетических полиморфизмов (p.Arg753Gln, rs5743708) генов TLR 2 и (Asp299Gly, *tlr4*, rs4986790) TLR 4 в патогенезе дисрегуляции продукции цитокинов клетками, организма экспрессирующими TLR2 и TLR4, осуществляющие регуляцию баланса TH1/TH2/TH17-субпопуляций лимфоцитов, участвующих в иммунных реакциях при АтД.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Гималова Г.Ф., Карунас А.С., Хуснутдинова Э. К. Молекулярно-генетические аспекты атопического дерматита // Медицинская генетика, 2012, №12, С. 18-22.
2. Zang J., Pare P. D., Sandford A.J. Recent advances in asthma genetics //Respire. Res. – 2008.-Vol.9:4.-P.1-8.
3. Medzhitov R. TLR-mediated innate immune recognition. /Semin Immunol. 2007 vol. 19, no. 1, pp. 1-2.
4. Kawai T, Akira S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. // Immunity, 2011, T.27, vol. 34, no.5 pp. 637-650.