© Ізмайлова О.В.
УДК 575.1:611.08

АНАЛІЗ ЗВ'ЯЗКУ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНІВ TLR2 (RS5743708) І TLR4 (RS4986790, RS4986791) ЗІ СТАНОМ ЗДОРОВ'Я ПРАКТИЧНО ЗДОРОВИХ ОСІБ*

Ізмайлова О.В.

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Исследование однонуклеотидных полиморфизмов Toll-подобных рецепторов имеет важное прикладное и теоретическое значение для раскрытия механизмов формирования особенностей иммунитета и его коррекции. Целью работы было изучение имеющейся частоты полиморфных вариантов 2258G/A гена TLR2 (rs5743708) и 896A/G (rs4986790), 1196C/T (rs4986791) гена TLR4 и оценка связи с состоянием здоровья практически здоровых лиц. Материалы и методы: в исследовании приняли участие 114 человек белой расы, проживающих в г. Полтава или Полтавской области минимум 2 года, которым проводился сбор анамнестических данных, данных объективного и клинического состояний. Определение полиморфных участков генов TLR2 (rs5743708) и TLR4 (rs4986790, rs4986791) осуществлялся методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом длин рестрикционных фрагментов продуктов ПЦР. Результаты распределения генотипов полиморфных вариантов 2258G/A гена TLR2 (rs5743708), 896A/G гена TLR4 (rs4986790), 1196C/T гена TLR4 (rs4986791) соответствовали теоретически ожидаемым при равновесии Харди-Вайнберга (χ^2=0,02, p=0,99; χ^2=0,29, p=0,86; χ^2=1,46, p=0,48, соответственно). При сравнении наличия отдельных клинических проявлений, которые были отмечены при опросе, с наличием в генотипе полиморфных аллелей была установлена достоверная связь между наличием аллеля А в генотипе при полиморфном варианте гена TLR2 (rs5743708) с ревматизмом (p = 0,05), пиелонефритом (p = 0,05) и у лиц, имевших вредную привычку – курение (p = 0,04).

Ключевые слова: TLR, однонуклеотидный полиморфизм, генотип, лиганд, состояние здоровья

Toll-подібні рецептори (TLRs) відносяться до класу трансмембранних одноланцюгових сигнальних рецепторних білків, що розпізнають чужорідні для організму еволюційно консервативні молекулярні структури патогенів, які відомі як патоген-асоційовані молекулярні структури, та запускають каскад послідовних реакцій вродженого і антиген-специфічного адаптивного імунітету через сигнальні шляхи (MyD88-залежний і TRIF-залежний), у результаті чого відбувається експресія генів прозапальних цитокінів і модуляція запальної реакції організму [1].

Велика кількість наукових публікацій, що висвітлюють проблему розпізнавання чужорідних патогенних агентів, доводять провідну роль у цьому питанні TLRs, проте часом містять суперечливі дані стосовно впливу поліморфних варіантів генів, які кодують дані рецептори, на розпізнавання відповідних лігандів та інтенсивність імунної відповіді [2]. Генетична мінливість TLRs може визначати відмінності у сприйнятливості організмів до бактерій та вірусів, інтенсивність запального процесу [3].

Результатами досліджень, що проводилися групою дослідників підтверджена роль поліморфних варіантів генів TLR2 та TLR4 у чутливості до інфекцій та обтяженому перебігу таких захворювань, як атопічний дерматит зі схильністю до частих гострих респіраторних вірусних інфекцій [4], атопічна бронхіальна астма [5], урогенітальні захворювання [6], атеросклерозу [7].

У той же час, не був встановлений зв'язок між наявністю у генотипі поліморфних алелей 2258A гену TLR2 та 896G гену TLR4 і розвитком алергічного риніту [8].

Функціональний поліморфізм генів TLR, пов'язаний із заміною одиничних нуклеотидів (однонуклеотидний поліморфізм – ОНП). Ген TLR2 локалізований на довгому плечі 4-ї хромосоми (4q32). При алельному варіанті rs5743708 (2258G/A) гена TLR2 відбувається заміна аргініну (Arg) глутаміном (Gln) у положенні 753 поліпептидного ланцюга. Це призводить до конфірмаційних змін у TIR-домені (внутрішньоклітинна частина рецептора), внаслідок чого втрачається можливість зв'язування внутрішньоклітинних адапторних молекул з цим доменом, порушується передача сигналу з рецептора, зменшується синтез прозапальних цитокінів і підвищується сприйнятливість до збудників інфекційних захворювань [9, 10].

Ген TLR4 локалізований на короткому плечі 9-ї хромосоми (9q33.1). Найбільше вивчені два несинонімічних алельних варіанта гена TLR4, що локалізовані у позаклітинному домені рецептора: rs4986790 (896A/G), який викликає заміну аспарагінової кислоти на гліцин в екзоні 3 у положенні 299 поліпептидного ланцюга та rs4986791 (1196C/T), заміну тирозину на ізолейцин у положенні 399. Дані ОНП призводять до порушення взаємодії рецептора з лігандами, внаслідок чого знижується імунна відповідь [10, 11].

Метою нашої роботи було вивчення наявної частоти поліморфних варіантів 2258G/A гену TLR2 (rs5743708) та 896A/G (rs4986790), 1196C/T (rs4986791) гену TLR4 та оцінка зв'язку зі станом здоров'я практично здорових осіб.

Дане дослідження проводилося згідно плану науково-дослідної роботи вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» «Визначення ролі поліморфізму Toll-подібних рецепторів у механізмах розвитку імуноопосередкованих захворювань», номер державної реєстрації 0109U001629.

** Цитування при атестації кадрів: Ізмайлова О.В. Аналіз зв'язку поліморфних варіантів генів TLR2 (rs5743708) і TLR4 (rs4986790, rs4986791) зі станом здоров'я практично здорових осіб // Проблеми екології і медицини. – 2018. – Т. 22, № 1-2. – С. 11–16.*

Матеріали та методи дослідження

Група, що була сформована, складалася зі 114 осіб білої раси, які проживали у м. Полтава чи Полтавській області щонайменше 2 роки: 25 (21,9%) осіб вказали місцем свого народження м. Полтаву чи Полтавську область, 83 (72,8%) особи народилися в інших регіонах України та 6 (5,3%) осіб народилися в іншій країні, хоча постійно проживають на території України. Група була врівноважена за віком і статтю: чоловіки – 51 (44,7%) особа, відповідно кількість осіб жіночої статі становила 63 (55,3%). Середній вік досліджуваних осіб склав 22,56±9,58 років.

Збір анамнестичних даних, а також даних клінічного стану на час огляду і об'єктивних даних зі сторони різних органів та систем проводився на кафедрі внутрішньої медицини № 3 з фтизіатрією (завідувач кафедри – д.мед.н., професор І.П. Кайдашев). Отримані дані вносилися до карти спостереження учасника дослідження, яка первинно була розроблена співробітниками кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (завідувачка кафедри д.мед.н., професор В. В. Чоп'як).

Визначення поліморфних ділянок генів виконувалося на базі науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія».

Усі дослідження проводилось із дозволу Комісії з етичних питань та біоетики, перед початком дослідження від усіх пацієнтів була отримана добровільна письмова згода на участь у науковому експерименті.

Матеріалом для дослідження була капілярна кров. Виділення геномної ДНК із лімфоцитів крові проводили із використанням системи пробопідготовки «ДНК-экспресс» відповідно до рекомендацій фірми-виробника (НПФ «Литех», Росія).

Визначення алелей поліморфних ділянок генів TLR2 (rs5743708) і TLR4 (rs4986790, rs4986791) здійснювався методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) із наступним аналізом довжин рестрикційних фрагментів продуктів ПЛР. Послідовність специфічних олігонуклеотидних праймерів, які синтезовані НВО «СибЭнзим» (Росія), температурні параметри приєднання праймерів, ендонуклеази рестрикції (НВО «СибЭнзим», Росія) взяті з літературних джерел [12, 13].

Статистичний аналіз отриманих даних проводили на персональному комп'ютері з використанням статистичного пакету програми «STATISTICA for Windows 6.0» (StatSoft Inc, США) і електронних таблиць MS Excel. Розподіл генотипів за досліджуваними поліморфними локусами перевіряли на відповідність рівновазі Харді-Вайнберга (РХВ) із використанням критерію χ^2 при числі ступенів свободи рівному 2 (df = 2). Для оцінки достовірності відмінностей між групами використовували точний двосторонній критерій Фішера (для малих груп). Статистично значимими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Нами були проаналізовані дані, отримані шляхом опитування та проведення стандартного обстеження.

Виявлено, що 7 (6,1%) осіб раніше проживали у забрудненій, внаслідок Чорнобильської аварії, зоні, у 5 (4,4%) опитаних батьки родом із зони Чорнобильської атомної електростанції. Також 7 (6,1%) осіб вказали на зловживання алкоголем і 33 (28,9%) особи – на тютюнопаління.

При зборі анамнезу була встановлена обтяжена спадковість із ендокринними захворюваннями у 12 (10,5%) осіб, із алергічними захворюваннями також у 12 (10,5%) осіб, у 6 (5,3%) осіб у найближчих родичів в анамнезі були онкологічні захворювання, на наявність неврологічної патології у батьків вказали 2 (1,8%) особи, на наявність дифузних захворювань сполучної тканини – 1 (0,9%) особа. Не відмітили наявності спадкової схильності до різних хвороб 81 (71,0%) особа.

За материнською лінією, були встановлені такі захворювання, як гіпертонічна хвороба і варикозне розширення вен нижніх кінцівок (вказала 1 особа), хвороба Паркінсона (вказала 1 особа), захворювання щитоподібної залози (вказала 1 особа), інсульт (вказала 1 особа), туберкульоз (вказала 1 особа), бронхіальна астма (вказала 1 особа), онкологічні захворювання (вказала 1 особа). По лінії батька були відмічені: гіпертонічна хвороба (вказали 5 осіб), варикозне розширення вен нижніх кінцівок (вказала 1 особа), цукровий діабет (вказали 3 особи), хвороба Боткіна (вказали 2 особи), онкологічні захворювання (вказали 4 особи), туберкульоз (вказали 2 особи), ектодермальна дисплазія (вказала 1 особа).

Дані епідеміологічного анамнезу вказують на таку частоту захворюваності на гострі респіраторні захворювання: 1 раз на рік хворіють 29 (25,4%) обстежених осіб, 2 рази на рік – 33 (28,9%) опитаних, від 3 до 5 разів на рік хворіють 13 (11,4%) осіб та більше 5 разів на рік хворіють лише 2 особи (1,8%).

Серед інфекцій, що були перенесені раніше, переважали вітряна віспа – 64 (56,1%) опитаних осіб, краснуха – 29 (25,4%) осіб, шкірні вірусні (герпетичні) інфекції – 12 (10,5%) осіб, кір та інфекції шлунково-кишкового тракту – по 10 (8,8%) осіб, а також 8 (7,0%) осіб раніше хворіли на шкірні грибкові інфекції, по 7 (6,1%) осіб вказали на перенесені раніше коклюш і паротит, по 3 (2,6%) особи – на інфекційні гепатити і шкірні бактеріальні інфекції, по 2 (1,8%) особи – на скарлатину, ревматизм, урогенітальні інфекції та геніальний герпес, крім того, на перенесені дифтерію, поліомієліт, інфекційний мононуклеоз, туберкульоз і нейроінфекції вказали по 1 (0,9%) особі.

Структура захворювань шкіри та слизових оболонок у даній групі була представлена кропив'янкою – вказали 6 (5,3%) із усіх опитаних осіб, дерматитом – 4 (3,5%) особи, гіперпігментацією – 9 (7,9%) осіб та пурпурою – 1 (0,9%) особа.

Серед захворювань сечовидільної системи були вказані цистит – 9 (7,9%) осіб та по 2 (1,8%) особи – енурез і пієлонефрит.

Одним із перспективних напрямів вивчення генетичної схильності до розвитку і/або особливостей перебігу імуноопосередкованих захворювань є встановлення алельних варіантів генів рецепторів вродженого імунітету, оскільки пошук генетичних маркерів є основою персоналізованої медицини, що дозволяє прогнозувати схильність до захворювання, його перебіг, а також розробку індивідуальних профілактичних і лікувальних заходів на основі використання імуномодуляторів – агоністів чи антагоністів TLRs.

Наступним етапом нашого дослідження стало вивчення частоти зустрічальності та відповідність розподілу генотипів поліморфних варіантів 2258G/A гену TLR2 (rs5743708) і 896A/G (rs4986790), 1196C/T

(rs4986791) гену TLR4 рівновазі Харді-Вайнберга (РХВ) у досліджуваній групі.

У таблиці 1 представлені дані внутрішньогрупового аналізу розподілу генотипів та алелей поліморфних варіантів 2258G/A гену TLR2 (rs5743708) і 896A/G (rs4986790), 1196C/T (rs4986791) гену TLR4.

Таблиця 1

Внутрішньогруповий аналіз розподілу частот генотипів і алелей поліморфних варіантів 2258G/A гену TLR2 (rs5743708) і 896A/G (rs4986790), 1196C/T (rs4986791) гену TLR4

Генотипи	Розподіл генотипів		Порівняння частот генотипів, що спостерігаються, з очікуваними (df = 2)		Коефіцієнт інбридингу популяції, F	Адекватне врахування рідкісних алелей, μ	Частка рідкісних алелей, h
	що спостерігаються, (n = 114)	очікувані	χ^2	p			
Поліморфізм 2258G/A гена TLR2							
GG GA AA	111 (97,37) 3 (2,63) -	111,05 2,93 0,02	0,02	0,99	-0,01	1,23	0,39
Поліморфізм 896A/G гена TLR4							
AA AG GG	103 (90,35) 11 (9,65) -	103,32 10,42 0,26	0,29	0,86	-0,05	1,43	0,29
Поліморфізм 1196C/T гена TLR4							
CC CT TT	103 (90,35) 10 (8,77) 1 (0,88)	102,26 11,40 0,34	1,46	0,48	0,12	1,45	0,28

Розподіл генотипів поліморфного варіанту 2258G/A гену TLR2 (rs5743708) виявився наступним: генотип GG зустрічався у 111 (97,37%) осіб, GA – у 3 (2,63%) осіб, гомозиготний генотип AA не був виявлений у жодного з обстежуваних. Частота алелі G, при такому розподілі генотипів, становила 98,68%, а частота алелі A – 1,32%.

Дані, представлені на сайті Національного центру біотехнологічної інформації (NCBI – The National Center for Biotechnology Information), вказують, що глобальна частота алелі A поліморфного варіанту 2258G/A гена TLR2 (rs5743708) незначна і становить 0,68% [14]. Майже на таку саму загальну частоту зустрічальності алелі A (0,7%) вказують і на сайті Ensembl. На цьому ж таки сайті надана інформація стосовно розподілу частот алелей поліморфного варіанту 2258G/A гена TLR2 (rs5743708) у популяції європейців, яка значно вища за глобальну і становить 2,4%. Розподіл за субпопуляціями значно різниться, а саме: частота алелі A серед іберійського населення Іспанії є найменшою і становить 0,5%, серед населення Тосканії – 1,9%, серед британців і шотландців – 2,7%, серед фінського населення – 3,0% [15].

Отримана нами частота алелі A (1,32%) є майже в два рази меншою за середню частоту, що зустрічається в популяції європейців, але також перевищує глобальну частоту алелі A поліморфного варіанту 2258G/A гена TLR2 (rs5743708).

При розрахунку очікуваної частоти генотипів були отримані наступні результати: розрахована частота генотипу GG склала 111,05; генотипу GA – 2,93 та генотипу AA – 0,02. Такий розподіл генотипів у групі відповідав очікуваному при РХВ (χ^2 = 0,02; p = 0,99). Показники врахування рідкісних алелей, який менше 2 (μ = 1,23), та частка рідкісних алелей, що більша за нуль (h = 0,39) вказують на нерівномірний розподіл алелей. Про наближення до рівноваги генетичної структури даної вибірки також свідчить коефіцієнт інбридингу популяції, який наближався до нуля (F = -0,01).

Аналіз розповсюдженості поліморфного варіанту 896A/G гену TLR4 (rs4986790) показав, що генотип AA зустрічався у 103 (90,35%) осіб, генотип AG – у 11 (9,65%) осіб, генотип GG не був виявлений у даній групі. Частота алелі A становила 95,18%, а частота алелі G – 4,82%. Розрахунок очікуваної частоти генотипів у даній групі виявив співпадання з такою, що спостерігалася, та становив: генотип AA – 103,32; генотип AG – 10,42; генотип GG – 0,26, що відповідало теоретично очікуваному при РХВ (χ^2 = 0,29; p = 0,86).

Окрім цього, спостерігали нерівномірний розподіл алелей, оскільки показник врахування рідкісних алелей був 1,43, а частка рідкісних алелей становила 0,29. Коефіцієнт інбридингу вказував на незначний дефіцит гетерозигот (F = 0,05).

Дещо різнилися результати, які були отримані при проведенні досліджень із вивчення частоти зустрічальності поліморфного варіанту 896A/G гену TLR4 в інших регіонах України серед груп практично здорових осіб. Так, при обстежені 285 жителів АР Крим генотип AA був виявлений у 85% осіб, генотип AG – у 14%, генотип GG – у 1% всіх обстежених [16].

Розподілі частот генотипів поліморфного локусу 1196C/T гену TLR4 (rs4986791) був таким: генотип CC виявлено у 103 (90,35%) осіб, генотип CT – у 10 (8,77%) та генотип TT – у 1 (0,88%) особи. За частотою алелей розподіл виявився наступним: частота алелі C становила 94,74%, а частота алелі T – 5,26%.

Розрахунок очікуваної частоти генотипів показав наступні результати: CC виявлено – 102,26, генотип CT – 11,40 та генотип TT – 0,34. Такий розподіл генотипів у групі відповідав очікуваному при РХВ (χ^2 = 1,46; p = 0,48). Показники врахування рідкісних алелей (μ = 1,45) та частка рідкісних алелей (h = 0,28) вказують на нерівномірний розподіл алелей у даній групі. Коефіцієнт інбридингу свідчить про недостатність гетерозигот у популяції та становив 0,12.

Також, опираючись на дані NCBI та Ensembl, відомо, що глобальна частота алелі G при поліморфному варіанті 896A/G гена TLR4 (rs4986790) становить 5,99%, а глобальна частота алелі T при поліморфному варіанті 1196C/T гена TLR4 (rs4986791) – 4,07% [17, 18]. Розповсюдженість алелі G поліморфного варіанта гена TLR4 (rs4986790) серед європейців у середньому становить 5,7% та варіюється від 3,7% – у іберійського населення

Іспанії до 11,6% – у населення Фінляндії, у британців і шотландців дана алель зустрічається з частотою 4,4%, а у тосканців – із частотою 4,7%.

Частота, з якою зустрічається алель Т поліморфного варіанта 1196C/T гена TLR4 (rs4986791) серед європейців, перевищує глобальну і складає 5,8%. Розподіл за субпопуляціями також сильно варіюється і є наступним: найвища частота виявлення алелі Т вказана для населення Фінляндії – 11,6%, серед іберійців та тосканців дана алель зустрічається з частотою 4,7%, найнижча частота вказана для британців і шотландців – 3,8% [19].

Отримані нами частоти алелей G поліморфного варіанту 896A/G гена TLR4 (rs4986790) та Т поліморфного варіанта 1196C/T гена TLR4 (rs4986791) є дещо нищими за середні частоти цих алелей серед населення Європи, проте суттєво не відрізнялися.

Подальше наше дослідження було спрямоване на порівняння наявності окремих клінічних проявів, що були відмічені при опитуванні, з наявністю у генотипі алелі А (носії генотипу GA) поліморфного варіанту гену TLR2 (rs5743708) (Таблиця 2).

Таблиця 2

Аналіз клінічних ознак при наявності у генотипі поліморфного варіанту гену TLR2 (rs5743708)

Наявність ознаки		Носії генотипу GG (n = 111)	Носії генотипу GA (n = 3)	p*
1		2	3	4
Мають шкідливу звичку – тютюнопаління	так ні	30 81	3 0	0,04
В анамнезі гострі респіраторні захворювання 1-2 рази на рік	так ні	74 37	3 0	0,55
Краснуха	так ні	27 84	2 1	0,32
Кір	так ні	9 102	1 2	0,62
Вітряна віспа	так ні	62 49	2 1	0,83
Паротит	так ні	6 105	1 2	0,44
Шкірні вірусні (герпетичні) інфекції	так ні	11 100	1 2	0,73
Ревматизм	так ні	1 110	1 2	0,05
Дерматит	так ні	3 108	1 2	0,21
Пієлонефрит	так ні	1 110	1 2	0,05

Було встановлено, що у носіїв алелі А (генотип GA) достовірно частіше спостерігалися запальні захворювання, що пов'язані з бактеріальною інфекцією, а саме ревматизм та пієлонефрит (p = 0,05). Усі три особи із генотипом GA гену TLR2 (rs5743708) мали шкідливу звичку – тютюнопаління (p = 0,04).

Також був проведений порівняльний аналіз наявних клінічних проявів із наявністю у генотипі алелі G (носії генотипу AG) поліморфного варіанту гену TLR4 (rs4986790) (Таблиця 3).

Таблиця 3

Аналіз клінічних ознак при наявності у генотипі поліморфного варіанту гену TLR4 (rs4986790)

Наявність ознаки		Носії генотипу AA (n = 105)	Носії генотипу AG (n = 9)	p*
Батьки із зони ЧАЕС	так ні	4 101	1 8	0,86
Мають шкідливу звичку – тютюнопаління	так ні	31 74	2 7	0,94
Наявність у близьких родичів ендокринних захворювань	так ні	10 95	2 7	0,53
Наявність у близьких родичів алергічних захворювань	так ні	10 95	2 7	0,53
В анамнезі гострі респіраторні захворювання 1-2 рази на рік	так ні	72 33	5 4	0,67
Коклюш	так ні	5 100	2 7	0,17
Скарлатина	так ні	1 104	1 8	0,37
Краснуха	так ні	26 79	3 6	0,87
Кір	так ні	9 96	1 8	0,72

Наявність ознаки		Носії генотипу AA (n = 105)	Носії генотипу AG (n = 9)	p*
Вітряна віспа	так ні	57 48	7 2	0,31
Паротит	так ні	5 100	2 7	0,17
Інфекційний гепатит	так ні	2 103	1 8	0,57
Шкірні вірусні (герпетичні) інфекції	так ні	11 94	1 8	0,61
Інфекції шлунково-кишкового тракту	так ні	9 96	1 8	0,72
Урогенітальні інфекції	так ні	1 104	1 8	0,37
Нейроінфекції	так ні	0 105	1 8	0,12
Кропив'янка	так ні	4 101	2 7	0,11
Цистит	так ні	8 97	1 8	0,79

Як видно з таблиці 3, не було виявлено достовірного зв'язку між наявністю алелі G у генотипі (носії генотипу AG) поліморфного варіанту гену TLR4 (rs4986790) та вказаними при опитуванні і перерахованими в таблиці анамнестичними даними.

Проаналізовано наявність окремих клінічних проявів у осіб, що є носіями іншого поліморфного варіанту гену TLR4 (rs4986791). Оскільки тільки одна особа мала гомозиготний генотип TT, то для проведення аналізу ми об'єднали носіїв даного генотипу із носіями гетерозиготного генотипу CT. Таким чином, кількість осіб, що є носіями поліморфної алелі T становила 11 (Таблиця 4).

Таблиця 4

Аналіз клінічних ознак при наявності у генотипі поліморфного варіанту гену TLR4 (rs4986791)

Наявність ознаки		Носії генотипу CC (n = 103)	Носії алелі T (генотипи CT і TT) (n = 11)	p*
Мають шкідливу звичку – тютюнопаління	так ні	29 74	4 7	0,83
В анамнезі гострі респіраторні захворювання 1-2 рази на рік	так ні	69 34	8 3	0,96
Коклюш	так ні	6 97	1 10	0,82
Краснуха	так ні	27 76	2 9	0,83
Вітряна віспа	так ні	57 46	7 4	0,84
Інфекційні гепатити	так ні	2 101	1 10	0,68
Шкірні грибкові інфекції	так ні	7 96	1 10	0,74
Ревматизм	так ні	1 102	1 10	0,46
Кропив'янка	так ні	5 98	1 10	0,91
Цистит	так ні	7 96	2 9	0,46
Пієлонефрит	так ні	1 102	1 10	0,46

Порівняльний аналіз наявності в генотипі алелі T (генотипи CT і TT) гену TLR4 (rs4986791) із визначеними при опитувані клінічними проявами окремих захворювань не виявив жодного достовірного зв'язку.

Отже, результатом проведеного дослідження зв'язку наявності у генотипі поліморфних варіантів генів TLR2 (rs5743708), TLR4 (rs4986790, rs4986791) із загальним соматичним станом було виявлення достовірного зв'язку між наявністю алелі A у генотипі при поліморфному варіанті гену TLR2 (rs5743708) із ревматизмом (p = 0,05), пієлонефритом (p = 0,05) та у осіб, що мали шкідливу звичку – тютюнопаління (p = 0,04).

Література

1. Takeda K. Toll-Like Receptors / K. Takeda, S. Akira // Current protocols in immunology. – 2015. – Vol. 109, Issue 1. – P. 14.12.1-14.12.10.
2. Рецепторы врожденного иммунитета: подходы к количественной и функциональной оценке Toll-подобных рецепторов человека / Л.В. Ковальчук, М.В. Хорева,

А.С. Варивода [и др.] // Иммунология. – 2008. - № 4. – С. 223-227.
3. Toll-like receptor 4 gene (TLR4), but not TLR2, polymorphisms modify the risk of tonsillar disease due to Streptococcus pyogenes and Haemophilus influenzae / Liadaki K., Petinaki E., Skoulakis C. [et al.] // Clin. Vaccine Immunol. – 2011. – Vol. 18, N. 2. – P. 217-222.
4. Поліморфізм 896A/G гена TLR4, а не 1196C/T гена TLR4 ТА 2258G/A гена TLR2 визначає тяжкий та ускладнений перебіг атопічного дерматиту у дітей / Л. Ю. Левченко, О. В. Ізмайлова, О. А. Шликова [та ін.] // Цитологія і генетика. – 2013. - Т. 47, № 3. - С. 46-53.
5. Роль поліморфізмів генів Толл-подібних рецепторів 2, 4 та білка клітин Клара в розвитку бронхіальної астми у дорослих / Н.В. Ляховська, О.В. Ізмайлова, О.А. Шликова [та ін.] // Проблеми екології і медицини. – 2013. – Т. 17, № 5-6. – С. 71-75.
6. Зв'язок поліморфізмів генів TLR2 та TLR4 зі схильністю до окремих урогенітальних інфекцій / О.В. Ізмайлова, О.А. Шликова, Н.О. Боброва [та ін.] // Цитология и генетика. – 2011. – Т. 45, № 4. – С. 29-35.
7. Роль некоторых пародонтопатогенных микроорганизмов и Asp299Gly полиморфизма гена TLR4 в патогенезе атеросклероза / О.В. Скочко, Н.А. Боброва, О.В. Измайлова [и др.] // Жур. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. – 2011. - № 5. – С. 83-86.
8. Сакевич В.Д. Розповсюдженість гаплотипів поліморфних генів TLR2, TLR4, CLC-10 та їх зв'язок з окремими імунологічними показниками у хворих на алергічний риніт / В.Д. Сакевич // Проблеми екології та медицини. – 2013. – Вип. 17., № 5-6. – С. 16-23.
9. Different patterns of Toll-like receptor 2 polymorphisms in populations of various ethnic and geographic origins / M. Ioana, B. Ferwerda, T.S. Plantinga [et all.] // Infect. Immun. – 2012. – Vol. 80, No. 5. – P. 1917-1922.
10. Генетические факторы (гены рецепторов врожденного иммунитета – TLRs) в патогенезе атеросклероза и его осложнений / И.И. Жидкова, А.В. Понасенко, М.В. Хуторная [и др.] // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19, № 3. – С. 241-254.
11. TLR4 polymorphisms and ageing: implications for the pathophysiology of age-related diseases / C.R. Balistreri, G. Colonna-Romano, D. Lio, [et al.] // J. Clin. Immunol. – 2009. – Vol. 29. – P. 406-415.
12. The Toll-like receptor 4 (Asp299Gly) polymorphism is a risk factor for gram-negative and haematogenous osteomyelitis / A.H. Montes, V. Asensi, V. Alvarez [et al.] // J. Clin. Exp. Immunol. – 2006. – Vol. 143 (3). – P. 404-413.
13. Erridge C. Monocytes heterozygous for the Asp299Gly and Thr399Ile mutations in the Toll-like receptor 4 gene show no deficit in lipopolysaccharide signalling / C. Erridge, J. Stewart, I.R. Poxton // J. Exp. Med. – 2003. – Vol. 197 (12). – P.1787-1791.
14. Режим доступу до сайту: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=TLR2.
15. Режим доступу до сайту: https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=4:153704665-153705665;v=rs5743708;vdb=variation;vf=3234468#population_freq_EUR.
16. Asp299Gly Polymorphism of the TLR-4 Gene in Adult Patients with Fixed and with Reversible Airflow Obstruction in the Population of Crimea, Ukraine / Yuriy Bisyuk, A. Kurchenko, O. Akhtemiichuk [et al.] // J. of Allergy and Clin. Immunol. – 2017. – Vol. 139 (2). – P. AB198.
17. Режим доступу до сайту: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=TLR4.
18. Режим доступу до сайту: https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=9:117712524-117713524;v=rs4986790;vdb=variation;vf=3210403.
19. Режим доступу до сайту: https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=9:117712824-117713824;v=rs4986791;vdb=variation;vf=3210404.

Матеріал надійшов до редакції 1.03.2018