

О.В. ІЗМАЙЛОВА, О.А. ШЛИКОВА,
Н.О. БОБРОВА, І.П. КАЙДАШЕВ

Науково-дослідний інститут генетичних та імунологічних основ
розвитку патології та фармакогенетики
Вищого державного навчального закладу України «Українська медич-
на стоматологічна академія», Полтава
E-mail: congres2007@yandex.ru

ЗВ'ЯЗОК ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНІВ TLR2 ТА TLR4 ЗІ СХИЛЬНІСТЮ ДО ОКРЕМИХ УРОГЕНІТАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ



Досліджено популяційну розповсюдженість поліморфних варіантів Arg753Gln гена TLR2 та Asp299Gly, Thr399Ile гена TLR4 серед осіб, що проживають у Полтавській області, а також зв'язок поліморфізмів із наявністю захворювань, викликаних урогенітальною інфекцією. Групу популяційного контролю склала випадкова вибірка жителів Полтавської області (n = 299), група хворих із урогенітальними захворюваннями включала 156 осіб. Генотипування цих груп за поліморфізмами гена TLR2 Arg753Gln та гена TLR4 Asp299Gly, Thr399Ile проводили з використанням ПЛР і наступним рестрикційним аналізом. Встановлено статистично значущий зв'язок алеля A гена TLR2 (p = 0,0018) і алеля G гена TLR4 (p = 0,085) із наявністю урогенітальних захворювань.

© О.В. ІЗМАЙЛОВА, О.А. ШЛИКОВА, Н.О. БОБРОВА,
І.П. КАЙДАШЕВ, 2011

Вступ. Кожного дня близько мільйона людей інфікуються збудниками хвороб, що передаються статевим шляхом. У 40 % жінок нелікована гонококова чи хламідійна інфекція призводить до запальних захворювань тазу, в кожній четвертій із них розвивається безпліддя [1]. У світовому масштабі на інфекції, що передаються статевим шляхом, припадає 17 % економічних втрат, обумовлених незадовільним станом здоров'я [2].

Відомо, що розвиток інфекційного процесу визначається не тільки властивостями збудника (вірулентність, контагіозність тощо), але й індивідуальними властивостями макроорганізму-господаря, насамперед, нездатністю давати адекватну імунну відповідь, що є відображенням його генетичної структури. Спадкова схильність до інфекційних захворювань пов'язана з генетичними дефектами, що призводять до імунодефіцитів, а також (більш частий варіант) із поєднанням у індивіда «нормальних» алелів генів, сукупність яких формує особливості імунітету, що призводять до схильності до інфекційних захворювань [3].

На всіх клітинах природного і адаптивного імунітету, епітеліальних та інших клітинах організму присутні образрозпізнавальні рецептори (ОРР), які зв'язують специфічні молекулярні структури, характерні для різних мікроорганізмів. Поняття ОРР було запропоновано К. Джановеем у 1989 р. при вивченні пектинових рецепторів. Подальші роботи у цьому напрямку призвели до відкриття Toll-подібних рецепторів (TLR) [4].

TLR кодуються специфічними генами експресивного профілю, які контролюють розпізнавання та деструкцію патогенів. Так ген, що кодує TLR2 (NP 003255.2), розміщений у людини в 4-й хромосомі 4q32. TLR4 (NP 612564.1) кодується генами, які розміщені у людини в 9-й хромосомі (9q32–33i). В результаті їхньої активації відбувається широкий спектр біологічних реакцій – від індукції синтезу прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлин- α), інтерлейкінів 1, 6, 12 та інтерферонів I типу до експресії коstimулюючих молекул, які є промоторами T-клітинної активації і визначають розвиток адаптивної імунної відповіді. Порушення механізмів регуляції вродженої імунної відповіді часто відіграє вирішальну роль у розвитку низки захворювань людини, головним чи-

ном таких, при яких запалення є ключовим фактором патогенезу [5, 6].

Відомо, що TLR2 був описаний як рецептор, що розпізнає пептидоглікани – головний структурний компонент клітинної стінки грампозитивних бактерій і мікробних ліпопептидів, які знайдені у грампозитивних та грамнегативних бактерій. Проте ключовим медіатором імунної відповіді на грамнегативні бактерії є TLR4, який взаємодіє з ліпополісахаридом (ЛПС) і ліпотьехоевою кислотою – основними компонентами клітинних мембран бактеріальних клітин [5].

Для гена TLR2 описані два варіанти функціонального поліморфізму, пов'язаного із заміною одиничних нуклеотидів (однонуклеотидний поліморфізм – ОНП), що викликають кількісні зміни функціонування гена. Аналіз структури гена TLR4 виявив два ОНП у позаклітинних доменах, які пов'язані зі зміною функції відповіді на ЛПС [7].

Таким чином, враховуючи можливу участь TLR у механізмах імунопатогенезу уrogenітальних інфекцій, метою наших досліджень було дослідити поширеність ОНП генів TLR2 Arg753Gln із заміною G на A в позиції 2258 (rs5743708) та TLR4 Asp299Gly із заміною A на G в позиції 1187 (rs4986790) і Thr399Ile із заміною C на T в позиції 1487 (rs4986791) серед практично здорових осіб полтавської популяції та серед хворих на поширені уrogenітальні захворювання, а також уточнити роль функціонального поліморфізму в генах, що кодують TLR у розвитку схильності до інфікування найбільш поширеними збудниками уrogenітальних інфекцій.

Матеріали і методи. Після проведеного детального збору анкетних даних, анамнезу, даних клінічного стану на час огляду і об'єктивних даних з боку різних органів та систем була сформована група популяційного контролю, до якої увійшли 299 практично здорових жителів Полтавської області, врівноважених за статтю, віком від 19 до 62 років. Від усіх пацієнтів була отримана добровільна письмова згода на участь в науковому дослідженні, яке проводилось із дозволу комісії з біоетики Вишого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія». Матеріалом для дослідження була ка-

пілярна кров. Виділення геномної ДНК із лімфоцитів крові проводили методом фенол-хлороформної екстракції.

Групу хворих на уrogenітальні інфекції склали 156 осіб різного віку та статі. Матеріалом для дослідження був зіскріб епітеліальних клітин із уретри і цервікального каналу. Матеріал отримували за допомогою спеціальних одноразових стерильних уrogenітальних зондів. Вміст зондів ретельно суспендували в пробірках типу Епендорф із використанням системи прободготовки «ДНК-експрес» (НПФ «Литех», Москва).

Наявність найбільш поширених уrogenітальних інфекцій було діагностовано методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), що виконувалась за стандартними методиками, регламентованими виробником тест-систем, із використанням наборів реагентів для виявлення ДНК збудників *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, *Gardnerella vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* (НПФ «Литех», Москва). Серед 156 інфікованих осіб було виявлено 16 осіб із хламідіозом, 102 особи із уреаплазмозом, 4 – із мікоплазмозом, 9 – із гарднерельозом, 2 – із трихомоніазом і 23 – із наявністю декількох інфекцій.

Визначення алелів поліморфних ділянок Arg753Gln гена TLR2 та Asp299Gly, Thr399Ile гена TLR4 здійснювали методом ПЛР на ампліфікаторі «Терцик» («ДНК-Технология», Москва). Послідовність використаних специфічних олігонуклеотидних праймерів (НВО «СибЭнзим», РФ), температура приєднання праймерів, ендонуклеази рестрикції (НВО «СибЭнзим», РФ) наведені у табл. 1.

Суміш для ПЛР в загальному об'ємі складала 25 мкл і містила 2,5 мкл 10× буфера для ампліфікації; 2 мМ хлориду магнію; по 0,2 мМ кожного dNTP; по 66 нг специфічних праймерів; 2,5 од. акт. Таq-ДНК-полімерази; 20–50 нг геномної ДНК. Ампліфікати піддали гідролізу відповідною рестриктазою при оптимальній для дії ферменту температурі 37 °С впродовж ночі. Продукти рестрикції поліморфних ділянок генів TLR2 та TLR4 виявляли за допомогою електрофорезу в 3%-ному агарозному гелі («Helikon», Москва) в 1 × TBE (50 мМ трис-Н₃ВО₃ та 2 мМ ЕДТА, рН 8,0), забарвлен-

Таблиця 1

Послідовність олігонуклеотидних праймерів, умови ПЛІР і ферменти рестрикції, які використані для генотипування поліморфізмів Arg753Gln гена TLR2 та Asp299Gly і Thr399Ile гена TLR4

| Поліморфізм | Праймери | Температура відпалювання, °С | Фермент рестрикції | Літературні джерела |
|-------------|--|------------------------------|--------------------|---------------------|
| Ген TLR2 | | | | |
| Arg753Gln | F: 5'-GAGTGGTGCAAGTATGAACTGGA-3' R: 5'-TCCCAACTAGACAAAGACTGGTCT-3' | 62 | Pst I | [11] |
| Ген TLR4 | | | | |
| Asp299Gly | F: 5'-GATTAGCATACTTAGACTACTACCTCCATG-3' R: 5'-GATCAACTTCTGAAAAAGCATTCCCAC-3' | 58 | Nco I | [11] |
| Thr399Ile | F: 5'-GGTTGCTGTTCTCAAAGTGATTTGGGAGAA-3' R: 5'-ACCTGAAGACTGGAGAGTGAGTTAAATGCT-3' | 55 | Hinf I | [12] |

ному етидіумом бромідом, впродовж 2 год при напруженні 2 В/см гелю із подальшими візуалізацією результатів в УФ-світлі та фотографуванням.

Математичну обробку отриманих даних проводили з використанням програми «STATISTICA for Windows 7.0» (StatSoft Inc, США) і електронних таблиць MS Excel. Розподіл генотипів за досліджуваними поліморфними локусами перевіряли на відповідність рівновазі Харді-Вайнберга за допомогою критерію χ^2 . Для порівняння частот алелів між групами, які досліджувались, використовували критерій χ^2 Пірсона з поправкою Іейтса на безперервність при числі ступенів свободи, рівному 1. Порівняння частот генотипів між групами, які досліджуються, проводили шляхом аналізу таблиць спряження 3×2 за допомогою точного теста Фішера. Для порівняння частот варіантів у незв'язаних групах вираховували відношення шансів (ВШ) із визначенням 95%-ного довірливого інтервалу (ДІ). Для усіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$. При $0,05 < p \leq 0,1$ відзначали тенденцію до відмінності.

Результати досліджень та їхнє обговорення. При визначенні генетичної схильності особи до тієї чи іншої патології функціональне значення можуть мати як алельні варіанти, що визначають прогноз захворювання, так і генотипи. У природних популяціях відбору підлягають окремі генотипи, і пристосування популяції в цілому визначається різним внеском

кожного із них. Якщо розглядати захворювання як фактор відбору, який впливає на пристосування окремого носія певного генотипу, то виявлення відмінностей в частотах генотипів у групах здорових і хворих викликає значний інтерес [8].

Дані наших досліджень про частоти генотипів та алелів поліморфізмів Arg753Gln гена TLR2 і Asp299Gly, Thr399Ile гена TLR4 серед осіб полтавської популяції та у пацієнтів із поширеною урогенітальною інфекцією наведені в табл. 2.

Розподіл частот генотипів поліморфної ділянки Arg753Gln гена TLR2 у групі популяційного контролю виявився наступним: GG – 99,0 %, AG – 1,0 %, AA – 0 %. У осіб, які страждали на урогенітальні інфекції, частоти генотипів становили відповідно 92,95; 5,77; 1,28 %, що не відповідає теоретично очікуванню при рівновазі Харді-Вайнберга як у групі популяційного контролю ($\chi^2 = 7,83$; $df = 1$), так і у групі хворих ($\chi^2 = 8,92$; $df = 1$) (табл. 3). Алель А достовірно частіше зустрічався в осіб, хворих на поширені урогенітальні інфекції (4,2 %), у порівнянні з групою контролю (0,5 %) ($\chi^2 = 13,89$; ВШ = 8,62; ДІ = 2,44–30,49; $p = 0,0002$).

Схожі результати були отримані при оцінці відмінностей між частотою поліморфізму Asp299Gly гена TLR4 у осіб полтавської популяції та у пацієнтів із урогенітальною інфекцією. Як видно з табл. 2, «дикий тип» генотипу зустрічався у 87,29 % осіб полтавської популяції, частота гетерозиготного генотипу скла-

Таблиця 2

Розподіл частот генотипів і алелів поліморфізмів генів TLR2 Arg753Gln та TLR4 Asp299Gly, Thr399Ile серед осіб полтавської популяції та хворих із урогенітальною інфекцією, % (n)

| Поліморфізм та частота генотипу | Група | | p * | Частота алеля | Група | | χ^2 Пирсона, df = 1 | ВШ (95 % ДІ) | p ** |
|---------------------------------|----------------------------------|--|-------|---------------|------------------------|----------------------------------|--------------------------|-------------------|--------|
| | популяційного контролю (n = 156) | хворих на урогенітальні інфекції (n = 156) | | | популяційного контролю | хворих на урогенітальні інфекції | | | |
| Ген TLR2 | | | | | | | | | |
| Arg753Gln | | | | | | | | | |
| GG | 99,0 (296) | 92,95 (145) | 0,001 | G | 99,5 (595) | 95,8 (299) | 13,89 | 8,62 (2,44–30,49) | 0,0002 |
| GA | 1,0 (3) | 5,77 (9) | | A | 0,5 (3) | 4,2 (13) | | | |
| AA | – | 1,28 (2) | | | | | | | |
| Ген TLR4 | | | | | | | | | |
| Asp299Gly | | | | | | | | | |
| AA | 87,29 (261) | 79,49 (124) | 0,053 | A | 92,65 (554) | 87,18 (272) | 6,66 | 1,85 (1,18–2,91) | 0,01 |
| AG | 10,71 (32) | 15,38 (24) | | G | 7,35 (44) | 12,82 (40) | | | |
| GG | 2,0 (6) | 5,13 (8) | | | | | | | |
| Thr399Ile | | | | | | | | | |
| CC | 95,65 (286) | 94,23 (147) | 0,460 | C | 97,7 (584) | 96,5 (301) | 0,68 | 1,58 (0,68–3,40) | 0,41 |
| CT | 4,01 (12) | 4,49 (7) | | T | 2,3 (14) | 3,5 (11) | | | |
| TT | 0,34 (1) | 1,28 (2) | | | | | | | |

* Рівень значущості, отриманий точним тестом Фішера. ** Рівень значущості, отриманий тестом χ^2 .

Таблиця 3

Внутрішньогруповий аналіз розподілу частот генотипів і алелів поліморфізмів генів TLR2 Arg753Gln та TLR4 Asp299Gly і Thr399Ile

| Показник | TLR2 Arg753Gln | | TLR4 Asp299Gly | | TLR4 Thr399Ile | |
|---|--|--|--|--|--|--|
| | Група популяційного контролю (n = 299) | Група хворих на урогенітальні інфекції (n = 156) | Група популяційного контролю (n = 299) | Група хворих на урогенітальні інфекції (n = 156) | Група популяційного контролю (n = 299) | Група хворих на урогенітальні інфекції (n = 156) |
| χ^2 -Пірсона з поправкою Іейтса, df = 1 | 7,83 | 8,92 | 12,39 | 13,95 | 2,25 | 13,57 |
| Гетерозиготність, що спостерігається (H_{obs}) | 0,010 | 0,058 | 0,107 | 0,154 | 0,040 | 0,045 |
| Очікувана гетерозиготність (H_{ex}) | 0,01 | 0,08 | 0,14 | 0,22 | 0,05 | 0,07 |
| Нормоване відхилення H_{obs} від H_{ex} (коефіцієнт інбридингу популяції) (F) | –0,005 | 0,278 | 0,215 | 0,312 | 0,122 | 0,340 |
| Адекватне врахування рідкісних алелів (показник μ) | 1,141 | 1,400 | 1,522 | 1,669 | 1,302 | 1,369 |
| Частка рідкісних алелів (h) | 0,429 | 0,3 | 0,239 | 0,166 | 0,349 | 0,316 |

ла 10,71 %, а гомозиготний генотип за мутантним алелем спостерігався у 2,0 % осіб в даній групі. У групі хворих на поширені урогенітальні захворювання частота генотипу AA була

79,49 %, AG – 15,38 %, GG – 5,13 %. Такий розподіл генотипів у обох групах не відповідав теоретично очікуваному згідно із законом Харді-Вайнберга (табл. 3). Алелі А та G у групі

Таблиця 4

Розподіл частот гаплогенів поліморфізмів Toll-подібного рецептора 2 Arg753Gln та Toll-подібного рецептора 4 Asp299Gly і Thr399Ile серед осіб полтавської популяції та хворих із урогенітальною інфекцією, % (n)

| | Гаплогени | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | GGAACC | GGAACT | GGAATT | GGAACC | GGAAGC | GGAAGT | GGAAGG | GGAAGT | GGAAGT | GGAAGT | GGAAGT | GGAAGT | GGAAGT | GGAAGT | GGAAGT | GGAAGT |
| TLR4 Thr399Ile | 82,95 | 3,01 | 0,33 | 10,03 | 0,67 | 2,01 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| TLR4 Asp299Gly | (248) | (9) | (1) | (30) | (2) | (6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| TLR2 Arg753Gln | 71,16 | 1,92 | 1,28 | 11,54 | 1,92 | 4,49 | 0,64 | 1,28 | 5,13 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Жителі полтавського регіону, n = 299 | (111) | (3) | (2) | (18) | (3) | (7) | (1) | (2) | (8) | (2) | (1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Хворі з урогенітальною інфекцією, n = 156 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TLR2 Arg753Gln | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TLR4 Asp299Gly | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TLR4 Thr399Ile | | | | | | | | | | | | | | | | |
| (TLR2) (TLR4) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| (TLR2) (TLR4) | | | | | | | | | | | | | | | | |

GA/AA носії алеля A
 AG/GG носії алеля G
 CT/TT носії алеля T
 (GA/AA) AG/GG
 (GA/AA) (AG/GG, CT/TT)

$\chi^2 = 9,77$; ВШ = 7,03; ДІ = 1,93–25,56; p = 0,0018
 $\chi^2 = 2,97$; ВШ = 1,61; ДІ = 0,97–2,68; p = 0,085
 $\chi^2 = 0,17$; ВШ = 1,33; ДІ = 0,55–3,17; p = 0,683
 $\chi^2 = 7,99$; ВШ = 2,01; ДІ = 1,26–3,21; p = 0,0047
 $\chi^2 = 7,42$; ВШ = 1,85; ДІ = 1,20–2,83; p = 0,0065

популяційного контролю зустрічалися з частотою 92,65 і 7,35 % відповідно. Значно вищою виявилася частота мутантного алеля G у групі хворих, яка склала 12,82 % ($\chi^2 = 6,66$; ВШ = 1,85; ДІ = 1,18–2,91; p = 0,01).

Як показали проведені дослідження поліморфізму Thr399Ile гена TLR4, статистично значних відмінностей між частотами генотипів CC і CT у здорових і хворих осіб не виявлено (табл. 2). Частота гомозиготного генотипу CC у групі популяційного контролю склала 95,65 %, частота гетерозиготного генотипу – 4,01 %, частота мутантного генотипу – 0,34 %, що відповідає очікуваному при рівновазі Харді-Вайнберга ($\chi^2 = 2,25$; df = 1). У групі хворих із діагностованою урогенітальною інфекцією частота генотипу CC становила 94,23 %, генотипу CT – 4,49 %, тоді як мутантний генотип TT зустрічався із частотою 1,28 %. Фактичний розподіл генотипів у даній групі не відповідав рівновазі Харді-Вайнберга ($\chi^2 = 13,57$; df = 1). Однак частота мутантного алеля T серед жителів Полтавської області склала 2,3 %, а серед хворих на поширені урогенітальні інфекції – 3,5 %, що достовірно не відрізнялось ($\chi^2 = 0,68$; p = 0,41). Аналіз залежності між схильністю до інфікування урогенітальною інфекцією і частотою осіб, які є носіями мутантного алеля, також не виявив статистично значущих відмінностей ($\chi^2 = 0,17$; p = 0,683).

Окрім цього, у всіх групах трьох досліджуваних поліморфізмів спостерігався нерівномірний розподіл алелів, на що вказує проведений аналіз показника врахування рідкісних алелів ($\mu < 2$) і частки рідкісних алелів ($h > 0$). У той же час в групі хворих із поліморфізмом гена TLR2 Arg753Gln та у досліджуваних групах популяційного контролю і хворих на урогенітальні захворювання із поліморфізмами гена TLR4 Asp299Gly і Thr399Ile спостерігали переважання очікуваної гетерозиготності над гетерозиготністю, яка спостерігається, що свідчить про деяку недостатність гетерозигот при умові випадкового схрещення, а також про деяке відхилення від панміксії. При дослідженні поліморфізму TLR2 Arg753Gln у групі популяційного контролю очікувана гетерозиготність і гетерозиготність, яка спостерігається, збігаються, тобто відзначається рівновага генетичної структури даної популяції (табл. 3).

При порівнянні частот гаплотипів визначених поліморфізмів TLR2 Arg753Gln та TLR4 Asp299Gly, Thr399Ile у групах хворих із урогенітальною інфекцією та популяційного контролю достовірно виявлено зв'язок наявності хоча б одного мутантного алеля А (носії генотипів GA і AA) гена TLR2 і наявністю захворювання, викликаного поширеною урогенітальною інфекцією ($\chi^2 = 9,77$; $df = 1$; ВШ = 7,03; ДІ = 1,93–25,56; $p = 0,0018$), а також наявність хоча б одного поліморфного алеля G (носії генотипів AG і GG) гена TLR4 вказує на можливу асоціацію мутантного алеля з поширеними урогенітальними захворюваннями ($\chi^2 = 2,97$; $df = 1$; ВШ = 1,61; ДІ = 0,97–2,68; $p = 0,085$). Залежність між наявністю мутантного алеля T гена TLR4 і ризиком розвитку урогенітальних інфекцій виявилася недостовірною ($\chi^2 = 0,17$; $df = 1$; ВШ = 1,33; ДІ = 0,55–3,17; $p = 0,683$) (табл. 2 і 4).

Також виявлено достовірну залежність між наявністю у генотипі мутантного алеля А гена TLR2 і мутантного алеля G гена TLR4 та підвищеним ризиком інфікування поширеними урогенітальними інфекціями ($\chi^2 = 7,99$; ВШ = 2,01; ДІ = 1,26–3,21; $p = 0,0047$), що дозволяє розглядати ОНП генів TLR2 Arg753Gln та TLR4 Asp299Gly як додатковий прогностичний показник при патогенетичних дослідженнях.

Поліморфізм гена TLR2 являє собою місенс-мутацію із заміною аргініну на глютамін у положенні 753, яка змінює інтрацелюлярний TIR сигнальний домен. У цьому домені є три критичні для взаємодії з адаптерними молекулами ділянки, де ступінь гомології досягає 20–30 %. Наслідками даної мутації є втрата можливості зв'язування внутрішньоклітинних адаптерних молекул із TIR-доменом і порушення передачі активаційного сигналу, що призводить до зниження рівня синтезу цитокінів.

Дві місенс-мутації в гені TLR4 із заміною аспарагінової кислоти в 299-й позиції на гліцин та треоніна в 399-й позиції на ізолейцин змінюють екстрацелюлярний LRR-домен, який відповідає за зв'язування молекулярних патернів патогенів, і обумовлюють зниження відповіді на ЛПС, що призводить до вибіркового порушення захисних реакцій організму проти грамнегативних бактерій [7, 9, 10].

Таким чином, на основі отриманих даних та їхнього аналізу можна висунути припущення про достовірну асоціацію між наявністю мутантних алелів генів TLR2 Arg753Gln та TLR4 Asp299Gly і підвищеним ризиком інфікування поширеними урогенітальними інфекціями. Для більш детального розуміння генетичної структури схильності до розвитку урогенітальних захворювань та інших бактеріальних захворювань необхідно продовжувати дослідження у цьому напрямку, що наблизить нас до розуміння механізмів взаємодії різних систем у процесі реалізації спадкової інформації.

*O.V. Izmaylova, O.A. Shlykova,
N.A. Bobrova, I.P. Kaidashev*

RELATIONSHIP OF TLR2 AND TLR4 GENE POLYMORPHISM WITH A PENCHANT FOR INDIVIDUAL UROGENITAL INFECTIONS

We investigated the population prevalence of polymorphisms of Arg753Gln TLR2 gene, and Asp299Gly, Thr399Ile TLR4 genes among people living in the Poltava region, as well as data communication polymorphisms with the presence of diseases caused by urogenital infections. The group of population control was a random sample of residents of the Poltava region ($n = 299$). The group of patients with urogenital diseases included 156 people. Genotyping of these groups TLR2 Arg753Gln polymorphism and the gene TLR4 Asp299Gly, Thr399Ile was performed using PCR and subsequent restriction analysis. Statistically significant association of allele A of gene TLR2 ($p = 0.0018$) and allele G of gene TLR4 ($p = 0.085$) with the presence of urogenital diseases was confirmed.

*O.V. Izmaylova, O.A. Shlykova,
N.A. Bobrova, I.P. Kaidashev*

СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ TLR2 И TLR4 СО СКЛОННОСТЬЮ К ОТДЕЛЬНЫМ УРОГЕНИТАЛЬНЫМ ИНФЕКЦИЯМ

Исследовали популяционную распространенность полиморфных вариантов Arg753Gln гена TLR2 и Asp299Gly, Thr399Ile гена TLR4 среди лиц, проживающих в Полтавской области, а также связь изученных полиморфизмов с наличием заболеваний, вызванных урогенитальной инфекцией. Группу популяционного контроля составила случайная выборка жителей Полтавской области ($n = 299$), группа больных с урогенитальными заболеваниями включала 156 человек. Генотипирование этих групп по полиморфизмам гена TLR2 Arg753Gln и гена TLR4 Asp299Gly, Thr399Ile проводили с использованием ПЦР и последующего

рестрикционного анализа. Установлена статистически значимая связь аллеля А гена TLR2 ($p = 0,0018$) и аллеля G гена TLR4 ($p = 0,085$) с наличием урогенитальных заболеваний.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Global strategy for the prevention and control of sexually transmitted infections. –2006–2015: breaking the chain of transmission.* – World Health Organization, 2006.
2. *Mayaud P., Mabey D.* Approaches to the control of sexually transmitted infections in developing countries: old problems and modern challenges // *Sex. Transm. Infect.* – 2004. – **80**. – P. 174–182.
3. *Гончарова И.А., Фрейдін М.Б., Рудко А.А. и др.* Генетические основы подверженности к инфекционным заболеваниям // *Вестн. ВОГиС.* – 2006. – **10**, № 3. – С. 540–552.
4. *Лебедев К.А., Понякина И.Д.* Иммунофизиология эндогенных инфекций (определяющая роль образ-распознающих рецепторов) // *Аллергология и иммунология.* – 2006. – **7**, № 2. – С. 207–213.
5. *Байракова А.Л., Воропаева Е.А., Афанасьев С.С. и др.* Роль и биологическое значение Толл-подобных рецепторов в антиинфекционной резистентности организма // *Вестн. РАМН.* – 2008. – № 1. – С. 45–54.
6. *Ковальчук Л.В., Хорева М.В., Варивода А.С. и др.* Рецепторы врожденного иммунитета: подходы к количественной и функциональной оценке Toll-подобных рецепторов человека // *Имунопатология и клин. иммунология.* – 2008. – № 4. – С. 223–227.
7. *Симбирцев А.С.* Толл-белки: специфические рецепторы неспецифического иммунитета // *Имунология.* – 2005. – № 6. – С. 368–377.
8. *Гончарова И.А., Фрейдін М.Б., Дунаева Л.Е. и др.* Анализ связи полиморфизма ILE50VAL гена рецептора интерлейкина-4 (IL4RA) с хроническим вирусным гепатитом // *Молекуляр. биология.* – 2005. – **39**, № 3. – С. 379–384.
9. *Rabindra N. Bhattacharjee, Shizuo Akira.* Передача сигнала через Toll-подобные рецепторы: новые возможности в медицине и роль при различных заболеваниях у человека // *Аллергология и иммунология.* – 2009. – **10**, № 4. – С. 449–457.
10. *Иванов А.М., Апчел А.В., Камилова Т.А. и др.* Полиморфизм рецепторов врожденного иммунитета // *Вестн. Рос. воен.-мед. академии.* – 2009. – **1**, № 25. – С. 172–184.
11. *Montes A.H., Asensi V., Alvarez V. et al.* The Toll-like receptor 4 (Asp299Gly) polymorphism is a risk factor for gram-negative and haematogenous osteomyelitis // *J. Clin. Exp. Immunol.* – 2006. – **143**, № 3. – P. 404–413.
12. *Erridge C., Stewart J., Poxton I.R.* Monocytes heterozygous for the Asp299Gly and Thr399Ile mutations in the Toll-like receptor 4 gene show no deficit in lipopolysaccharide signalling // *J. Exp. Med.* – 2003. – **197**, № 12. – P. 1787–1791.

Надійшла 04.08.10