

Л.Ю. ЛЕВЧЕНКО, О.В. ІЗМАЙЛОВА, О.А. ШЛИКОВА, І.П. КАЙДАШЕВ

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

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

Вивчали розповсюдженість поліморфізмів 2258G/A гена TLR2, 896A/G та 1196C/T гена TLR4 серед дітей, хворих на atopічний дерматит (АД), порівняно з групою контролю. У результаті аналізу розподілу генотипів та алелів генів TLR2 і TLR4 встановили, що мутантний алель 896G гена TLR4 достовірно частіше виявляється у дітей, хворих на АД зі схильністю до частих гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) (9,3 %), порівняно з групою контролю ($\chi^2 = 4,33$; $p = 0,038$). Аналіз асоціацій клінічних проявів захворювання дозволив виявити більшу частоту легкого перебігу ($p = 0,0001$) у дітей, хворих на АД, з нормальною резистентністю організму; більшу частоту перебігу захворювання середньої тяжкості ($p = 0,0033$), супутнього алергічного риніту та/або бронхіальної астми ($p = 0,0355$), супутнього алергічного риніту ($p = 0,0673$) – у хворих на АД зі схильністю до частих ГРВІ. У хворих на АД з мутантним алелем 896G гена TLR4 частіше спостерігали тяжкий перебіг захворювання ($p = 0,0485$), супутні аденоїдні вегетації у поєднанні з алергічним ринітом та/або бронхіальною астмою ($p = 0,0248$), супутні аденоїдні вегетації у поєднанні з алергічним ринітом ($p = 0,0053$) порівняно із хворими на АД з «диким» алелем.

Вступ. Нині відслідковується тенденція до зростання рівня розповсюдженості алергічних захворювань у різних країнах світу, одним із найбільш поширених серед яких є atopічний дерматит (АД) [1–4]. АД є важливою медико-соціальною проблемою дитячого віку, тяжкість якої поряд із широкою поширеністю зумовлена початком «алергічного маршу», коли захворювання прогресує від нашкірних до респіраторних проявів алергії – алергічного риніту (АР), бронхіальної астми (БА) [5]. Відомо, що діти зі схильністю до алергії хворіють на гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) частіше та тяжче своїх однолітків, що зумовлено присутністю у цих хворих постійного рівня міні-

мального запалення у вигляді інфільтрації тканин запальними клітинами (еозинофілами і нейтрофілами) та експресії міжклітинних молекул адгезії. У той же час риновірусна інфекція призводить до маніфестації клінічних проявів алергії. Тому в маленьких дітей зі спадковою схильністю до алергії часті ГРВІ істотно підвищують ризик розвитку алергічних захворювань [6].

Toll-подібні рецептори (Toll-like receptor – TLR) та пов'язаний з ними активаційний сигнальний шлях – одні з найдавніших еволюційно консервативних сигнальних систем, що слугують для розпізнавання патогенів і активації захисних реакцій. TLR першими сприймають сигнал загрози від патогенів та мобілізують імунну систему на боротьбу з інфекційними агентами. Однак при наявності функціонального поліморфізму TLR, обумовленого замінами одиничних нуклеотидів, відбуваються кількісні зміни функціонування відповідних генів. У результаті знижується здатність TLR до розпізнавання відповідних лігандів або до проведення внутрішньоклітинних сигналів, що призводить до менш вираженої активації клітин імунної системи після зустрічі з патогеном [7]. Роль TLR досліджується та доведена у патогенезі ряду захворювань: atopічної БА у дітей [8], бронхіоліту [9], урогенітальних інфекцій [10], запальних хвороб пародонту [11], герпесвірусної інфекції [12], сприйнятливості до інфекції у ВІЛ-інфікованих [13], цукрового діабету [14], ревматоїдного артрити [15], атеросклерозу [16], хронічного саркоїдозу [17].

Результати вивчення асоціації TLR із розвитком АД неоднозначні. Зокрема, групами дослідників доведена роль поліморфізму R753Q гена TLR2 у хворих на АД з тяжким перебігом захворювання, вищим рівнем IgE та більшою сприйнятливістю до колонізації золотистим ста-

філококом [18, 19]. Інші дослідження показали асоціацію поліморфізму С-1237Т гена TLR9 з АД [20]. Однак проведені в Німеччині дослідження не виявили ефекту поліморфізмів TLR2 та TLR4 у взаємозв'язку зі сприйнятливістю до АД [21]. Існують також дані про відсутність асоціації поліморфізму Ser249Pro TLR6 із ризиком розвитку АД [22].

Метою нашого дослідження стало вивчення поліморфізмів 2258G/A гена TLR2 (rs5743708), 896A/G та 1196C/T гена TLR4 (rs4986790 і rs4986791 відповідно) серед дітей, хворих на АД, та можливого зв'язку вказаних поліморфізмів із підвищеною сприйнятливістю до інфекцій у дітей, хворих на АД.

Матеріали та методи. Проведено обстеження 50 пацієнтів віком від 2 до 7 років (серед яких 58 % дівчат, 42 % хлопців), хворих на АД, які перебували на диспансерному обліку в дитячих поліклінічних відділеннях дитячих міських клінічних лікарень м. Полтави. Діагноз АД встановлювали на основі діагностичного алгоритму, що прийнятий в Україні та затверджений МОЗ України на основі критеріїв діагностики Hanifin, Rajka (1980) [23]. Для оцінки ступеня тяжкості використовували шкалу SCORAD та враховували особливості клінічних проявів [24]. Обстеження проводили на стадії клінічної ремісії захворювання. Оцінку частоти ГРВІ та визначення групи дітей, що часто хворіють, здійснювали на основі рекомендацій з урахуванням кратності захворювання ГРВІ на рік залежно від віку дитини [24]. Усім пацієнтам з АД були проведені загальноклінічні лабораторні, інструментальні та алергологічні обстеження. Здійснено спостереження за перебігом захворювання в динаміці. До групи контролю увійшли 81 практично здорові особи з бази ДНК нашої установи, які були анкетовані та клінічно обстежені для виключення алергічних захворювань. Дослідження проводили відповідно до наданої письмової згоди батьків дітей і пацієнтів на проведення обстеження та ухвали комісії з етичних питань та біоетики.

Периферичну кров пацієнтів отримували шляхом забору крові з кубітальної вени натщесерце в об'ємі 4 мл у вакуумну пробірку з ЕДТА (8,4 мг К3ЕДТА). Геномну ДНК виділяли за допомогою методу фенол-хлороформної ек-

тракції. Визначення поліморфізмів 2258G/A гена TLR2, 896A/G та 1196C/T гена TLR4 проводили методом полімеразної ланцюгової реакції, як описано раніше [26].

Математичну обробку отриманих даних здійснювали з використанням програми «STATISTICA 6.0» (StatSoft Inc). Розподіл генотипів за досліджуваними поліморфними локусами перевіряли на відповідність рівновазі Харді-Вайнберга за допомогою критерію χ^2 . Частоти генотипів між досліджуваними групами порівнювали шляхом аналізу таблиць спряженості за допомогою точного тесту Фішера. Для порівняння частот алелів використовували критерій χ^2 . Достовірності відмінностей між групами оцінювали за допомогою точного двостороннього критерію Фішера (для малих груп). Для усіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. В обстежених хворих на АД при вивченні сімейного алергічного анамнезу виявили наявність спадкової схильності у 88 % родичів I–II ступеня спорідненості. У результаті спостереження за перебігом захворювання в динаміці встановили ступені тяжкості: легка – у 16 (32 %), середня – у 31 (62 %), важка – у 3 (6 %) дітей, хворих на АД. Аналіз перенесених захворювань показав, що найчастішою супутньою патологією в більшості дітей, хворих на АД (54 %), були ГРВІ, що відзначались тривалим перебігом та ускладненнями з боку бронхолегеневої системи (бронхіти, пневмонії) – у 40 % і ЛОР-органів (ангіни, отити, гайморити) – у 20 %. Серед іншої супутньої патології виявлено захворювання шлунково-кишкового тракту (44 %), супутні АР та/або БА (34 %), аденοїдні вегетації (АВ) I–III ступенів (28 %).

Для проведення аналізу наявності поліморфізмів 2258G/A гена TLR2, 896A/G та 1196C/T гена TLR4 з усієї групи дітей, хворих на АД, було виділено 27 дітей, що часто хворіють на ГРВІ (діти віком від 1 до 3 років із кратністю ГРВІ на рік 6 разів і більше, діти від 3 до 5 років – 5 разів і більше, діти старші за 5 років – 4 рази і більше) – перша група. У другу групу увійшли 23 хворих на АД з нормальною резистентністю організму.

Серед груп контролю та обстежених дітей із АД провели аналіз розподілу генотипів ге-

нів TLR2 і TLR4. Як видно з табл. 1, у групі хворих на АД з нормальною резистентністю організму за досліджуваними поліморфізмами TLR2 та TLR4 у 100 % випадків виявлено гомозиготний генотип з «диким» алелем, тому внутрішньогруповий аналіз розподілу частот генотипів та алелів не проводили.

В осіб, що входили до групи контролю, частота «дикого типу» генотипу TLR2 GG становила 97,53 %, частота гетерозиготного генотипу GA – 2,47 %, мутантний генотип AA не виявлений. У групі дітей, хворих на АД зі схильністю до частих ГРВІ, відповідні результати були такими: GG – 96,3 %, GA –

3,7 % та AA також не виявлений. Не встановлено достовірного зв'язку між частотою зустрічальності поліморфного алеля А в групі контролю та хворих на АД дітей зі схильністю до частих ГРВІ ($\chi^2 = 0,11$; $p = 0,737$) (табл. 1).

При дослідженні поліморфізму 896A/G гена TLR4 в групі контролю частота «дикого типу» генотипу AA становила 96,3 %, гетерозиготного генотипу AG – 3,7 %, мутантний генотип GG не виявлений. У дітей, хворих на АД зі схильністю до частих ГРВІ, AA – 85,19 %, AG – 11,11 % та GG – 3,7 % відповідно. Між частотами генотипів у групах контролю та хворих на АД зі схильністю до частих ГРВІ вияв-

Таблиця 1

Розподіл частот генотипів поліморфізмів генів TLR2 та TLR4 серед груп контролю і дітей, хворих на АД, % (n)

Показник	Група контролю (n=81)	Хворі на АД		p
		зі схильністю до частих ГРВІ (n = 27)	з нормальною резистентністю (n =23)	
Поліморфізм 2258G/A гена TLR2				
Генотип				
GG	97,53 (79)	96,30 (26)	100,0 (23)	1,0*
GA	2,47 (2)	3,70	–	
AA	–	–	–	
Алель				
G	98,8 (160)			0,737**
A	1,2 (2)			
Поліморфізм 896A/G гена TLR4				
Генотип				
AA	96,30 (78)	85,19 (23)	100,0 (23)	0,06*
AG	3,70 (3)	11,11 (3)	–	
GG	–	3,70 (1)	–	
Алель				
A	98,1 (159)	90,7 (49)	100 (46)	0,038**
G	1,9 (3)	9,3 (5)	–	
Поліморфізм 1196C/T гена TLR4				
Генотип				
CC	98,77 (80)	92,59 (25)	100,0 (23)	0,15*
CT	123 (1)	7,41 (2)	–	
TT	–	–	–	
Алель				
C	99,4 (161)	96,3 (52)	100 (46)	0,315**
T	0,6 (1)	3,7 (2)	–	

* Рівень значущості, отриманий за точним методом Фішера. ** Рівень значущості, отриманий за тестом χ^2 для груп контролю та хворих на АД зі схильністю до частих ГРВІ.

лено різницю на рівні статистичної тенденції ($p = 0,06$). Достовірно значно вищою виявилася частота мутантного алеля G в групі хворих на АД зі схильністю до частих ГРВІ, яка склала 9,3 % ($\chi^2 = 4,33$; $p = 0,038$), у порівнянні з групою контролю (табл. 1).

При дослідженні поліморфізму 1196C/T гена TLR4 у групі контролю частота «дикого

типу» генотипу CC становила 98,77 %, гетерозиготного генотипу CT – 1,23 %; мутантний генотип TT не виявлений. Серед дітей, хворих на АД зі схильністю до частих ГРВІ, відповідно частота дорівнювала CC – 92,59 %, CT – 7,41 %, генотип TT не виявлений. Частота мутантного алеля T серед групи контролю склала 0,6 %, а серед хворих на АД зі схильністю

Таблиця 2

Внутрішньогруповий аналіз розподілу частот генотипів та поліморфних алелів генів TLR2 та TLR4

Показник	Розподіл генотипів		Порівняння частот генотипів, що спостерігаються, з очікуваними (df = 2)		Коефіцієнт інбридингу популяції F*	Адекватне врахування рідкісних алелів (показник μ)	Частка рідкісних алелів h
	що спостерігаються	очікувані	χ^2	p			
Поліморфізм 2258G/A гена TLR2							
Група контролю ($n = 81$)			0,014	0,993	-0,01	1,22	0,39
GG	79	79,056					
GA	2	1,944					
AA	0	0,012					
Хворі на АД зі схильністю до частих ГРВІ ($n = 27$)			0,01	0,995	-0,02	1,27	0,37
GG	26	25,974					
GA	1	0,999					
AA	0	0,01					
Поліморфізм 896A/G гена TLR4							
Група контролю ($n = 81$)			0,029	0,986	-0,02	1,27	0,37
AA	78	77,922					
AG	3	2,997					
GG	0	0,029					
Хворі на АД зі схильністю до частих ГРВІ ($n = 27$)			3,105	0,212	0,34	1,58	0,21
AA	23	22,221					
AG	3	4,563					
GG	1	0,232					
Поліморфізм 1196C/T гена TLR4							
Група контролю ($n = 81$)			0,038	0,998	-0,006	1,16	0,42
CC	80	80,028					
CT	1	0,972					
TT	0	0,003					
Хворі на АД зі схильністю до частих ГРВІ ($n = 27$)			0,042	0,979	-0,04	1,38	0,31
CC	25	25,029					
CT	2	1,917					
TT	0	0,038					

* Нормоване відхилення гетерозиготності, що спостерігається, від очікуваної гетерозиготності.

до частих ГРВІ – 3,7 %, що достовірно не відрізнялось ($\chi^2 = 1,01$; $p = 0,315$) (табл. 1).

В усіх групах трьох досліджуваних поліморфізмів спостерігався нерівномірний розподіл алелів, про що свідчить проведений аналіз показника врахування рідкісних алелів ($\mu < 2$) і частки рідкісних алелів ($h > 0$). Для всіх досліджуваних локусів в групах контролю та хворих на АД зі схильністю до частих ГРВІ розподіли генотипів відповідали очікуваним за

рівновагою Харді–Вайнберга. Виявлено також збіг очікуваної гетерозиготності та гетерозиготності, яку спостерігали, що вказує на рівновагу генетичної структури даної популяції (табл. 2).

Для порівняння груп хворих на АД зі схильністю до частих ГРВІ (27 пацієнтів) та хворих на АД з нормальною резистентністю (23 пацієнти) провели аналіз частот клінічних проявів захворювання, який виявив вірогідні відмінності (табл. 3). Так, достовірні відмінності між групами встановлені за перебігом захворювання: легкий перебіг АД частіше був у хворих на АД з нормальною резистентністю організму ($p = 0,0001$), натомість у хворих на АД зі схильністю до частих ГРВІ частіше зазначено перебіг середньої тяжкості ($p = 0,0033$). Виявлено також статистично значущу відмінність між групами за частотою супутніх АР та/або БА ($p = 0,0355$) та відмінність на рівні статистичної тенденції за частотою супутнього АР ($p = 0,0673$).

Враховуючи виявлену різницю між частотами генотипів поліморфізму 896A/G гена TLR4 на рівні статистичної тенденції між групами контролю та обстежених дітей, хворих на АД зі схильністю до частих ГРВІ, провели аналіз клінічних особливостей та перебігу АД в групі хворих на АД зі схильністю до частих ГРВІ залежно від генотипу поліморфізму 896A/G гена TLR4 (табл. 4). За результатами аналізу встановлено статистично значущі відмінності групи хворих на АД з мутантним алелем 896G гена TLR4 порівняно з хворими на АД із «диким» алелем: за частотою тяжкого перебігу захворювання ($p = 0,0485$), за частотою супутніх АВ у поєднанні з АР та/або БА ($p = 0,0248$), за частотою супутніх АВ у поєднанні з АР ($p = 0,0053$). За результатами нашого дослідження можна припустити, що наявність поліморфних варіантів генів TLR у дітей, хворих на АД, може визначати чутливість до інфекцій та обтяжувати перебіг захворювання. Отримані результати підтверджують дані деяких досліджень [27], які виявляли порушення вроджених імунних механізмів захисту проти інфекцій у пацієнтів з АД, зокрема макрофагів, у вигляді зниження експресії TLR2 і порушення продукції прозапальних цитокінів у відповідь на інфекційні стимули.

Таблиця 3
Порівняння груп хворих на АД залежно від резистентності організму за клінічними особливостями

Наявність ознаки	Група хворих		p*
	зі схильністю до частих ГРВІ (n = 27)	з нормальною резистентністю (n = 23)	
Легкий перебіг АД			
так	2	14	0,0001
ні	25	9	
Перебіг АД середньої тяжкості			
так	22	9	0,0033
ні	5	14	
Супутні АР та/або БА			
так	13	4	0,0355
ні	14	19	
Супутній АР			
так	12	4	0,0673
ні	15	19	
Супутня БА			
так	4	1	0,3573
ні	23	22	
Супутні АВ			
так	10	4	0,2060
ні	17	19	
Супутні АВ+АР та/або БА			
так	6	1	0,1068
ні	21	22	
Супутні АВ+АР			
так	4	1	0,3573
ні	23	22	
Супутні АВ + БА			
так	2	1	1,000
ні	25	22	

* Рівень значущості, отриманий за точним тестом Фішера (двосторонній критерій).

Активация молекулами бактерій та вірусів може змінити фенотип Т-клітин на користь Th1, чим пригнічуватиме алергічну реакцію. Однак припускають, що при алергії важливе не стільки співвідношення Th1/Th2, скільки активация відповідних Т-регуляторів імунної відповіді. TLR притаманна специфічність, яка може пояснювати їхню взаємодію з деякими конкретними індукторами, при стимуляції якими клітини виділяють цитокіни, що змінюють фенотип на користь Th1. Проте численні інфекційні і неінфекційні антигени-алергени при зв'язуванні з TLR можуть стимулювати та індукувати продукцію цитокінів, розвиток запалення та алергію.

Участь вродженої системи імунітету і, зокрема, TLR вносить різноманіття в механізми розвитку та клінічні прояви алергічних реакцій, особливо в їх IgE-незалежні варіанти [28]. У випадку наявності поліморфізмів TLR може спостерігатися порушення розпізнавання інфекційних агентів і дисбаланс функціонування системи вродженого імунітету, що в результаті призводить до підвищення чутливості до інфекцій та розвитку хронічних запальних захворювань.

Поліморфізм 896A/G гена TLR4 може бути тісно пов'язаний із обтяженням atopічних захворювань [29]. Інтеркурентні ГРВІ у хворих з шкірними та респіраторними проявами алергії супроводжуються загостренням цих захворювань [30], що може ускладнювати їхній перебіг.

Відомо, що алергічний фон у дітей спричиняє гіпертрофію аденоїдів. Розповсюдженість цієї хвороби найбільша у дітей з АР [31], а побутові та пилкові алергени є найбільш значущими в розвитку та перебігу аденоїдних вегетацій, обумовлених алергічним станом [32].

Висновки. У групі дітей, хворих на АД зі схильністю до частих ГРВІ, достовірно частіше виявляється мутантний алель 896G гена TLR4 (9,3 %) у порівнянні з групою контролю ($\chi^2 = 4,33$; $p = 0,038$). Аналіз асоціацій клінічних проявів захворювання серед хворих на АД залежно від резистентності організму показав більшу частоту легкого перебігу АД ($p = 0,0001$) у дітей, хворих на АД з нормальною резистентністю організму (23 пацієнти), більшу

Таблиця 4

Порівняння серед групи хворих на АД зі схильністю до частих ГРВІ ($n = 27$)

Наявність ознаки	Хворі на АД		p*
	зі схильністю до частих ГРВІ з мутантним алелем 896G гена TLR4 ($n = 4$)	зі схильністю до частих ГРВІ з «диким» алелем 896G гена TLR4 ($n = 23$)	
Перебіг АД середньої тяжкості			
так	2	20	0,1444
ні	2	3	
Тяжкий перебіг АД			
так	2	1	0,0485
ні	2	22	
Супутні АВ			
так	3	7	0,1282
ні	1	16	
Супутні АВ + АР та/або БА			
так	3	3	0,0248
ні	1	20	
Супутні АВ + АР			
так	3	1	0,0053
ні	1	22	

* Рівень значущості, отриманий за точним тестом Фішера (двосторонній критерій).

частоту перебігу захворювання середньої тяжкості ($p = 0,0033$), супутніх АР та/або БА ($p = 0,0355$), супутнього АР ($p = 0,0673$) у хворих на АД зі схильністю до частих ГРВІ (27 пацієнтів).

У результаті порівняння серед групи хворих на АД зі схильністю до частих ГРВІ залежно від генотипу поліморфізму 896A/G гена TLR4 встановлено, що у хворих з мутантним алелем 896G гена TLR4 (4 пацієнти) частіше виявлялись тяжкий перебіг захворювання ($p = 0,0485$), супутні аденоїдні вегетації у поєднанні з АР та/або БА ($p = 0,0248$) і супутні аденоїдні вегетації у поєднанні з АР ($p = 0,0053$) порівняно із хворими з «диким» алелем (23 пацієнти). Отже, поліморфізм 896A/G гена TLR4 має важливе значення в патогенезі АД та визначенні перебігу захворювання.

L.Y. Levchenko, O.V. Izmailova,
O.A. Shlykova, I.P. Kaidashev

Research Institute for Genetics and Immunological
Grounds of Pathology and Pharmacogenetics
of Higher State Educational Establishment
«Ukrainian Medical Stomatological Academy», Poltava
E-mail: kaidashev@yandex.ru

POLYMORPHISM 896A/G OF TLR4 GENE
RATHER THAN 1196C/T AND 2258G/A
OF TLR2 GENE DETERMINES SEVERE
AND COMPLICATED COURSE
OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN

The prevalence of TLR2 gene polymorphisms 2258G/A, 896A/G and 1196C/T of TLR4 gene in children with atopic dermatitis (AD) as compared to the control group has been examined. Results of the distribution analysis of genotypes and alleles of TLR2 and TLR4 genes explicitly show that TLR4 gene mutant allele 896G is detected more frequently in children with AD with increased susceptibility to acute viral respiratory infections (9,3 %) as compared to the control group ($\chi^2 = 4,33$; $p = 0,038$). Analysis of association of clinical manifestations of the disease showed a greater frequency of a light flow of blood pressure ($p = 0,0001$) – the children of AD patients with normal resistance of the organism; a greater frequency of the disease an average severity ($p = 0,0033$), concomitant allergic rhinitis (AR) and/or bronchial asthma (BA) ($p = 0,0355$), concomitant AR ($p = 0,0673$) – in patients with AD with increased susceptibility to acute viral respiratory infections. In AD patients with a mutant allele of the gene TLR4 896G frequently identified: a severe course of disease ($p = 0,0485$) associated adenoid vegetation in conjunction with AR and/or BA ($p = 0,0248$), concomitant adenoid vegetation in conjunction with the AR ($p = 0,0053$) compared with patients with «wild» allele.

Л.Ю. Левченко, О.В. Измайлова,
О.А. Шлыкova, И.П. Кайдашев

ПОЛИМОРФИЗМ 896А/Г ГЕНА TLR4,
НО НЕ 1196С/Т ГЕНА TLR4 И 2258Г/А
ГЕНА TLR2 ОПРЕДЕЛЯЕТ ТЯЖЕЛОЕ
И ОСЛОЖНЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ
АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

Изучена распространенность полиморфизмов 2258G/A гена TLR2, 896A/G и 1196C/T гена TLR4 среди детей, больных атопическим дерматитом (АД), по сравнению с группой контроля. В результате анализа распределения генотипов и аллелей генов TLR2 и TLR4 установлено, что мутантный аллель 896G гена TLR4 достоверно чаще выявлялись у детей, больных АД со склонностью к частым острым респираторным вирусным инфекциям (ОРВИ)

(9,3 %), по сравнению с группой контроля ($\chi^2 = 4,33$, $p = 0,038$). Анализ ассоциаций клинических проявлений заболевания выявил большую частоту легкого течения ($p = 0,0001$) у детей, больных АД с нормальной резистентностью организма, большую частоту течения заболевания средней тяжести ($p = 0,0033$), сопутствующего аллергического ринита и/или бронхиальной астмы ($p = 0,0355$), сопутствующего аллергического ринита ($p = 0,0673$) у больных АД со склонностью к частым ОРВИ. У больных АД с мутантным аллелем 896G гена TLR4 чаще выявлялись тяжелое течение заболевания ($p = 0,0485$), сопутствующие аденоидные вегетации в сочетании с аллергическим ринитом и/или бронхиальной астмой ($p = 0,0248$), сопутствующие аденоидные вегетации в сочетании с аллергическим ринитом ($p = 0,0053$) по сравнению с больными, имеющими «дикий» аллель.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kusunoki T., Morimoto T., Nishikomori R. et al. Changing prevalence and severity of childhood allergic diseases in Kyoto, Japan, from 1996 to 2006 // *Allerg. Int.* – 2009. – **58**, № 4. – P. 543–548.
2. Asher M.I., Montefort S., Bjorksten B. et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood : ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys // *Lancet.* – 2006. – **368**. – P. 733–743.
3. Shamssain M. Trends in the prevalence and severity of asthma, rhinitis and atopic eczema in 6- to 7- and 13- to 14-yr-old children from the north-east of England // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2007. – **18**, № 2. – P. 149–153.
4. Kuhnnyar A., Egyud K., Szabo I. et al. Prevalence of atopic dermatitis among children under 19 in an East-Hungarian agricultural county // *Clin. Dev. Immunol.* – 2006. – **13**, № 2/4. – P. 395–399.
5. Ревякина В.А., Филатова Т.А. От атопического дерматита до бронхиальной астмы у детей // *Леч. врач.* – 2006. – № 1. – С. 16–20.
6. Зайцева О.В. Острые респираторные инфекции у пациентов с аллергией // *Леч. врач.* – 2006. – № 9. – С. 92–94.
7. Симбирцев А.С. Толл-белки: специфические рецепторы неспецифического иммунитета // *Иммунология.* – 2005. – № 6. – С. 368–377.
8. Крючко Т.О., Кайдашев И.П., Вовк Ю.О. та ін. Генетичний поліморфізм Toll-подібного рецептора 4 у дітей з атопічною бронхіальною астмою // *Клин. иммунология. Аллергология. Инфектология.* – 2011. – № 5. – С. 52–54.
9. Tal G., Mandelberg A., Dalal I. et al. Association between common Toll-like receptor 4 mutations and

- severe respiratory syncytial virus disease // *J. Infect. Dis.* – 2004. – **189**, № 1. – P. 2057–2063.
10. *Ізмайлова О.В., Шликова О.А., Боброва Н.О. та ін.* Роль поліморфізму Toll-подібного рецептора 4 Asp299Gly у розвитку бактеріальних інфекцій, що передаються статевим шляхом // *Проблеми екології та медицини.* – 2009. – **13**, № 5/6. – С. 3–6.
 11. *Островська Л.Й., Петрушанко Т.О., Кайдашев І.П.* Поліморфізм Asp299Gly гена Toll-подібного рецептора 4 у генезі змін ясен у вагітних // *Укр. стомат. альманах.* – 2009. – № 6. – С. 17–19.
 12. *Ганковская О.А., Бахарева И.В., Ганковская Л.В. и др.* Исследование экспрессии генов TLR9, NF-kB, ФНОальфа в клетках слизистой цервикального канала беременных с герпесвирусной инфекцией // *Журн. микробиологии.* – 2009. – № 2. – С. 61–64.
 13. *Papadopoulos A.I., Ferwerda B., Antoniadou A. et al.* Association of Toll-like receptor 4 Asp299Gly and Thr399Ile polymorphisms with increased infection risk in patients with advanced HIV-1 infection // *Clin. Infect. Dis.* – 2010. – **51**, № 2. – P. 242–247.
 14. *Сульская Ю.В.* Генетический полиморфизм Toll-like рецепторов 4-го типа у больных сахарным диабетом 2-го типа // *Тавр. мед.-биол. вестн.* – 2009. – **12**, № 3 (47). – С. 72–74.
 15. *Белоглазова К.В., Шлыкова О.А., Измайлова О.В., Кайдашев И.П.* Полиморфизм гена Toll-like рецептора 4 Asp299Gly у больных ревматоидным артритом // *Проблеми екології та медицини.* – 2009. – **13**, № 5/6. – С. 15–17.
 16. *Бондаренко В.М., Лиходед В.Г.* Микробный фактор и Toll-подобные рецепторы в патогенезе атеросклероза // *Журн. микробиологии.* – 2009. – № 6. – С. 107–112.
 17. *Pabst S., Baumgarten G., Stremmel A. et al.* Toll-like receptor (TLR) 4 polymorphisms are associated with a chronic course of sarcoidosis // *Clin. Exp. Immunol.* – 2006. – **143**, № 3. – P. 420–426.
 18. *Ahmad-Nejad P., Mrabet-Dahbi S., Breuer K. et al.* The toll-like receptor 2 R753Q polymorphism defines a subgroup of patients with atopic dermatitis having severe phenotype // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2004. – **113**, № 3. – P. 565–567.
 19. *Niebuhr M., Langnickel J., Draing C. et al.* Dysregulation of toll-like receptor-2 (TLR-2)-induced effects in monocytes from patients with atopic dermatitis: impact of the TLR-2 R753Q polymorphism // *Allergy.* – 2008. – **63**, № 6. – P. 728–734.
 20. *Novak N., Yu C.-F., Bussmann C. et al.* Putative association of a TLR9 promoter polymorphism with atopic eczema // *Allergy.* – 2007. – **62**, № 7. – P. 766–772.
 21. *Weidinger S., Novak N., Klopp N. et al.* Lack of association between Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 4 polymorphisms and atopic eczema // *J. Allergy and Clin. Immunol.* – 2006. – **118**, № 1. – P. 277–279.
 22. *Hoffjan S., Stemmler S., Parwez Q. et al.* Evaluation of the toll-like receptor 6 Ser249Pro polymorphism in patients with asthma, atopic dermatitis and chronic obstructive pulmonary disease // *BMC Med. Genet.* – 2005. – **6**. – P. 34.
 23. *Протокол* діагностики та лікування дітей з atopічним дерматитом. – Наказ МОЗ України 27.12.2005, № 767. Додаток 5.
 24. *Кубанова А.А.* Дерматовенерология : Клин. рекомендации. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2006. – 320 с.
 25. *Ершова И.Б., Высоцкий А.А., Ткаченко В.И. и др.* Часто болеющие дети: возможности комплексной реабилитации // *Дит. лікар.* – 2009. – № 1. – С. 58–62.
 26. *Izmailova O.V., Shlykova O.A., Bobrova N.O., Kaidashev I.P.* Relationship between the TLR2 and TLR4 gene polymorphisms with a predisposition to certain urogenital infections // *Cytology and Genetics.* – 2011. – **45**, № 4. – P. 29–35.
 27. *Нишева Е.С., Аввакумова А.В., Каплин Н.Н. и др.* Дефекты врожденных иммунных механизмов защиты от инфекций у детей с atopическим дерматитом / IV Российский форум «Здоровье детей: профилактика социально-значимых заболеваний». СПб. – 2010» // *Педиатр.* – 2010. – **1**, № 1. – С. 133.
 28. *Титова Н.Д.* Значение врожденной системы иммунитета в возникновении аллергических заболеваний // *Имунопатология, аллергология, инфектология.* – 2009. – № 3. – С. 32–39.
 29. *Толстопятова М.А., Буслаева Г.А., Козлов И.Г.* Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитии инфекционной патологии у новорожденных детей // *Педиатрия.* – 2009. – **87**, № 1. – С. 115–120.
 30. *Балаболкин И.И., Булгакова В.А.* Сочетанные проявления респираторной и кожной аллергии у детей // *Мед. совет.* – 2008. – № 5/6. – С. 28–37.
 31. *Modrzynski M., Zawisza E.* An analysis of the incidence of adenoid hypertrophy in allergic children // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2007. – **71**, № 5. – P. 713–719.
 32. *Круговская Н.Л.* Аллергические аденоиды у детей : Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 23 с.

Надійшла 06.12.11