

ДОСЛІДЖЕННЯ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНУ ТОЛ-ПОДІБНИХ РЕЦЕПТОРІВ TLR1-I602S У ХВОРИХ НА АЛЕРГОДЕРМАТОЗИ

Кутасевич Я.Ф., Білосоров О.П., Мангушева В.Ю.

Інститут дерматології та венерології НАМН України, м. Харків, Україна, ORCID ID: 0000-0001-5737-6971, e-mail: skinlikar@gmail.com

Резюме. У статті наведено дослідження поліморфізму гену тол-подібного рецептору TLR -1-I602S у хворих на алергодерматози.

Дослідження поліморфізму гену TLR 1-I602S виконано у 39 хворих, у тому числі у 9 хворих на atopічний дерматит (АД), у 11 хворих на істинну екзему (ІЕ) та у 19 хворих на мікробну екзему (МЕ) методом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів за Johnson S.M. et al.

Аналіз поліморфізму гена *TLR1-I602S* у хворих на алергодерматози виявив превалювання неактивних та малоактивних генотипів. Активний генотип зустрічався тільки у хворих на мікробну екзему, причому переважно при важкому перебігу захворювання.

У хворих на АД та істинну екзему зустрічалися тільки неактивні та малоактивні генотипи, що свідчить про недосконалість системи вродженого антиінфекційного захисту та є можливою причиною великого ступеня обсіменіння біотопів патогенною та умовно-патогенною флорою.

У хворих на мікробну екзему головною особливістю є переважання активного генотипу при тяжкому перебігу захворювання, що може пояснити збільшеною активністю прозапальних факторів, що утворюються під час активації *TLR1* на фоні аутоімунних порушень у цих хворих.

Виявлені особливості розподілу поліморфних алелів гену *TLR1-I602S* у хворих на алергодерматози, можуть бути розцінені як важливий патогенетичний фактор розвитку захворювань. Результати дослідження поліморфізму гена *TLR1-I602S* у хворих на алергодерматози можуть в майбутньому використовуватися для розробки методики раннього скринінгу і тактики проведення профілактичних заходів у даних пацієнтів.

Ключові слова: алергодерматози, atopічний дерматит, істинна екзема, мікробна екзема, поліморфізм гену тол-подібного рецептору TLR -1-I602S.

Вступ. Алергодерматози значно погіршують якість життя хворих, є причиною тривалої непрацездатності та причиною значних економічних збитків держави [1,2], що свідчить не тільки про медичний, але й про загальнодержавний аспект проблеми.

Згідно сучасних уявлень провідною ланкою алергодерматозів є алергічні реакції негайного або сповільненого типу, які призводять не тільки до специфічних уражень шкіри, але й до різноманітних системних порушень, зумовлених імунopatологічними реакціями [3]. На цей час доказана роль багатьох факторів зовнішнього середовища та індивідуальних особливостей людини у виникненні та загостренні алергодерматозів, а також окремі місцеві та системні механізми їх патологічного впливу [4-6]. Але дослідження в цьому напрямку не припиняються.

Обґрунтування дослідження. Тол-подібні рецептори (TLRs) мають важливе значення для нашої імунної захисту проти мікробних інфекцій, активують клітинний імунітет. TLRs - це трансмембранні глікопротеї-

ди, які складаються з екстрацелюлярного, трансмембранного та цитоплазматичного доменів. Це сімейство імунних пептидів, які ініціюють передачу сигналів клітин системи уродженого імунітету та забезпечують зв'язок уродженої та адаптивної систем імунітету [7].

TLRs є першими рецепторами для виявлення потенційних патогенів та ініціюють імунну відповідь, формують зв'язок між вродженою і адаптивною імунною відповіддю, а також грають важливу роль в патофізіології інфекційних і запальних захворювань [8]. Порушення структури генів TLR зумовлюють схильність пацієнтів з алергічними захворюваннями до мікробних інфекцій [9].

Мета: дослідити поліморфізм гену тол-подібних рецепторів TLR 1-I602S у хворих на алергодерматози.

Матеріали і методи. Дослідження поліморфізму гена *TLR 1-I602S* виконано у 39 хворих, у тому числі у 9 хворих на atopічний дерматит (АД), у 11 хворих на істинну екзему (ІЕ) та у 19 хворих на мікробну екзему (МЕ).

При оцінці результатів поліморфізму у хворих на АД, ІЕ, МЕ виявлено наступне (рис. 1).

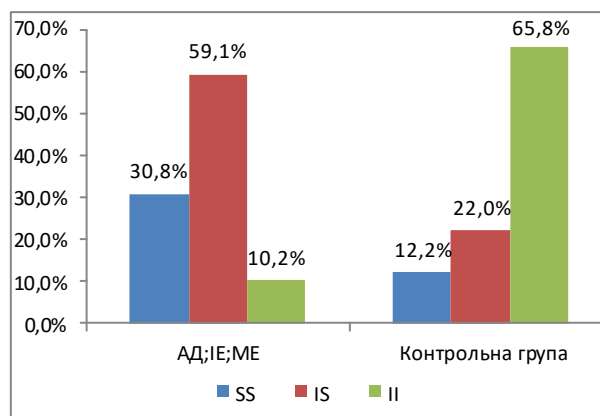


Рис. 1. Результати визначення поліморфізму гена *TLR1-I602S* у хворих на алергодерматози у порівнянні з контрольною групою

У хворих на алергодерматози (АД, ІЕ, МЕ) генотип SS виявлено у 12 (30,8%) випадках, генотип IS – у 23 (59,0%) випадках, а генотип II – 4 (10,2%) випадках, тобто превалювали менш активні варіанти генотипу *TLR1-I602S* на відміни від розподілу генотипів в контрольній групі, в якій переважали активний генотип II – 27 (65,8%) випадків; найменш активний генотип SS виявлено у 5 (12,2%), а генотип IS – у 9 (22,0%) випадках (різниця поліморфізму гена *TLR1-I602S* у хворих АД, ІЕ, МЕ статистично достовірна у порівнянні з контрольною групою – $\chi^2=26,038$, $p<0,001$).

Результати аналізу поліморфізму гена *TLR1-I602S* залежно від діагнозу наведено у табл. 1

В результаті аналізу встановлено, що у хворих на АД активного генотипу гена *TLR1-I602S* II не було,

генотип IS виявлено у 7 (77,8%) випадках, а генотип SS – у 2 (22,2%) випадках.

Таблиця 1

Результати визначення поліморфізму гена *TLR1-I602S* у хворих на алергодерматози

Діагноз	Генотипи <i>TLR1-I602S</i>		
	SS	IS	II
АД (n=9)	2 (22,2%)	7 (77,8%)	-
Істинна екзема (n=11)	6 (54,5%)	5 (45,5%)	-
Мікробна екзема (n=19)	4 (21,1%)	11 (57,9%)	4 (21,1%)

При істинній екземі активного генотипу також не було, при цьому значно збільшилась частота малоактивного генотипу SS – 6 (54,5%) хворих, генотип IS виявлений у 5 (45,5%) випадках. При мікробній екземі генотип II та SS виявлялися з однаковою частотою – по 4 (21,1%) хворих, а генотип IS – у 11 (57,9%) хворих (різниця між групами залежно від діагнозу статично не значима – $p > 0,05$ за критерієм χ^2 у всіх порівняннях). При цьому зберігається статистично значима різниця розподілу генотипів гена *TLR1-I602S* незалежно від діагнозу у порівнянні з контролем АД – $\chi^2=13,645$, $p=0,002$; ІЕ – $\chi^2 16,377$, $p < 0,001$; МЕ – $\chi^2=10,755$, $p=0,005$).

При додатковому аналізі поліморфізму гена *TLR1-I602S* залежно від тяжкості захворювання також виявлено окремі особливості (табл. 2–4).

Таблиця 2

Результати визначення поліморфізму гена *TLR1-I602S* у хворих на АД залежно від тяжкості захворювання

Тяжкість АД за SCORAD	Генотипи <i>TLR1-I602S</i>		
	SS	IS	II
до 20 балів	1 (100%)	-	-
Більш 40 балів	1 (12,5%)	7 (87,5%)	-

У хворих на АД у зв'язку з малою кількістю спостережень суттєвих закономірностей не виявлено (табл. 2).

У хворих на істинну екзему статистично значимих відмінностей поліморфізму залежно від тяжкості перебігу захворювання не виявлено ($p > 0,05$ за критерієм χ^2) (табл. 3).

Таблиця 3

Результати визначення поліморфізму гена *TLR1-I602S* у хворих на істинну екзему залежно від тяжкості захворювання

Тяжкість ІЕ за IASI	Генотипи <i>TLR1-I602S</i>		
	SS	IS	II
до 20 балів	2 (66,7%)	1 (33,3%)	-
20–40 балів	2 (40,0%)	3 (60,0%)	-
Більш 40 балів	2 (66,7%)	1 (33,3%)	-

У хворих на мікробну екзему звертає на увагу, що активний генотип гена *TLR1-I602S* переважно виявлявся у хворих з тяжким перебігом захворювання (з оцінкою за IASI більш 40 балів) – в 3 випадках (75%) із загальної кількості з таким генотипом, але в цілому розподіл поліморфізму залежно від тяжкості також

статистично значимо не розрізнявся ($p > 0,05$ за критерієм χ^2).

Таблиця 4

Результати визначення поліморфізму гена *TLR1-I602S* у хворих на мікробну екзему залежно від тяжкості захворювання

Тяжкість МЕ за EASI	Генотипи <i>TLR1-I602S</i>		
	SS	IS	II
до 20 балів	-	2 (100,0%)	-
20–40 балів	-	1 (50,0%)	1 (50,0%)
Більш 40 балів	4 (26,7%)	8 (53,3%)	3 (20,0%)

Аналіз поліморфізму гена *TLR1-I602S* у хворих на алергодерматози виявив превалювання неактивних та малоактивних генотипів. Активний генотип зустрічався тільки у хворих на мікробну екзему, причому переважно при важкому перебігу захворювання.

У хворих на АД та істинну екзему зустрічалися тільки неактивні та малоактивні генотипи, що свідчить про недосконалість системи вродженого антиінфекційного захисту та є можливою причиною великого ступеня обмінення біотопів патогенною та умовно-патогенною флорою.

У хворих на мікробну екзему головною особливістю є те, що активний генотип найчастіше зустрічався при тяжкому перебігу захворювання, що можна пояснити наявністю дисбалансу прозапальних факторів, що утворюються під час активації *TLR1*, та протизапальних факторів на фоні аутоімунних порушень у цих хворих.

Слід зазначити наступну особливість хворих на АД, ІЕ та МЕ під час загострення захворювання, спостерігалось значне збільшення концентрації ІЛ-17 в сироватці крові. Це збільшення мало сильну значиму пряму кореляцію з тяжкістю перебігу захворювання, що свідчить про важливість імунного механізму в патогенезі захворювання та ролі прозапальних цитокінів та подальшого детального дослідження цих взаємовідносин.

Висновки. Порушення синтезу гена *TLR1-I602S* у хворих на алергодерматози, може бути розцінено як важливий патогенетичний фактор, погіршуючий клінічну симптоматику алергодерматозів. Дослідження поліморфізму поліморфізму гена *TLR1-I602S* у хворих на алергодерматози дозволить в майбутньому розробити методики раннього скринінгу, тактику проведення профілактичних заходів даних пацієнтів.

References:

1. Weldon D. Quality of Life in Patients with Urticaria and Angioedema: Assessing the burden of disease. Allergy Asthma Proc. 2014; 35. N1: 4-9. PMID: 24433591 (in English)
2. Ayzyatulov Yu.F. Modern features of pathogenesis and complex allergodermatosis therapy. Journal of Dermatovenerology and Cosmetology. M.O. Torsuyev. 2013. 1-2 (30). P.11-14. (in Russian)
3. Kim K. H. Overview of atopic dermatitis Asia Pac. Allergy. 2013; 3: 79-87. (in English)
4. Madhok V., Futamura M., Thomas K., Barbarot S. What's new in atopic ecema? An analysis of systematic reviews published in 2012 and 2013. Part 2. Treatment and prevention. Clin Exp Dermatol. 2015; 40 (4): 349-54 (in English)
5. Johnson C., Lyle E., Omueti K., Stepensky V., Yegin O., Alpsoy E., Hamann L., Schumann R., Tapping R. Cutting edge: A common polymorphism impairs cell surface trafficking and functional responses of TLR1 but protects against leprosy. J Immunol. 2007; 178: 7520-7524. (in English)

УДК 616.521-053.2.085+615.454.1

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ТОЛЛ-ПОДОБНОГО РЕЦЕПТОРА 1 TLR1-I602S У БОЛЬНЫХ АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗАМИ

Кутасевич Я.Ф., Белозоров О.П., Мангушева В.Ю.

Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины, г. Харьков, Украина, ORCID ID: 0000-0001-5737-6971, e-mail: skinlikar@gmail.com

В статье приведены исследования полиморфизма гена толл-подобного рецептора TLR -1-I602S у больных аллергодерматозами.

Исследование полиморфизма гена TLR 1-I602S выполнено у 39 больных, в том числе 9 больных атопическим дерматитом (АД), у 11 больных истинной экземой (ИЭ) и у 19 больных микробной экземой (МЭ) методом полиморфизма длинны рестрикционных фрагментов по Johnson CM et al.

Анализ полиморфизма гена TLR1-I602S у больных аллергодерматозами (АД, ИЭ, МЭ) выявил преобладание неактивных и малоактивных генотипов. Активный генотип встречался только у больных микробной экземой, причем преимущественно при тяжелом течении заболевания.

У больных атопическим дерматитом и истинной экземой встречались только неактивные и малоактивные генотипы, что свидетельствует о несовершенстве системы врожденной противомикробной защиты и является возможной причиной значительной степени обсеменности биотопов патогенной и условно-патогенной флоры.

У больных микробной экземой главной особенностью является преобладание активного генотипа при тяжелом течении заболевания. Это можно объяснить усилившейся активностью провоспалительных факторов, образующихся при активации TLR1 на фоне аутоиммунных нарушений у этих больных.

Выявленные особенности распределения полиморфных аллелей гена TLR1-I602S у больных аллергодерматозами (АД, ИЭ, МЭ), могут быть расценены как важный патогенетический фактор развития заболеваний. Результаты исследования полиморфизма гена TLR1-I602S у больных аллергодерматозами могут в будущем использоваться для разработки методики раннего скрининга и тактики проведения профилактических мероприятий у данных пациентов.

Ключевые слова: аллергодерматозы, атопический дерматит, истинная экзема, микробная экзема, полиморфизм гена толл-подобного рецептора TLR -1-I602S.

UDC 616.521-053.2.085+615.454.1

RESEARCH OF THE POLYMORPHISM OF TOLL-TYPE RECEPTOR GENES 1 TLR1-I602S IN PATIENTS WITH ALERGO-DERMATOSIS

Y.F. Kutasevych, O.P. Belozarov, V.Yu. Mangusheva

Institute of Dermatology and Venereology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv,

Ukraine, ORCID ID: 0000-0001-5737-6971, e-mail: skinlikar@gmail.com

Abstract. To investigate the polymorphism of the TLR-1-I602S tumor receptor gene in patients with allergic dermatitis.

Materials and methods. The study of polymorphism of the TLR 1-I602S gene was performed in 39 patients, including 9 patients with atopic dermatitis (AD), 11 patients with true eczema (TE) and 19 patients with microbial eczema (ME) by polymorphism Johnson CM Restriction Lengths et al.

The results of the experiment. In patients with allergic dermatoses (AD, TE, ME), genotype SS was detected in 12 (30.8%) cases, genotype IS - in 23 (59.0%) cases, and genotype II - 4 (10.2%) cases, that is, the less active variants of the TLR1-I602S genotype prevail over the abandonment of the distribution of genotypes in the control group, in which the active genotype II-27 (65.8%) cases prevailed; The least active genotype SS was detected in 5 (12.2%) and the genotype IS was 9 (22.0%) cases (the difference in TLR1-I602S gene polymorphism in patients with AD, TE, ME was statistically significant compared with the control group $\chi^2 = 26,038, p < 0.001$).

In patients with BP, the active genotype of the TLR1-I602S II gene was not found, genotype IS was detected in 7 (77.8%) cases, and genotype SS - in 2 (22.2%) cases. In the true eczema, the active genotype was also not detected, while the frequency of the low-level genotype SS-6 (54.5%) in patients was significantly increased, and the genotype IS was found in 5 (45.5%) cases. In the microbial eczema genotype II and SS showed the same frequency - in 4 (21,1%) patients, and the genotype of IS - in 11 (57,9%) patients (the difference between the groups depending on the diagnosis is not statistically significant - $p > 0, 05$ by criterion χ^2 in all comparisons). At the same time, there is a statistically significant difference in the distribution of genotypes of the TLR1-I602S gene in the groups of patients with individual allergic dermatosis compared with the control of AD - $\chi^2 = 13,645, p = 0.002$; TE - $\chi^2 16,377, p < 0,001$; ME - $\chi^2 = 10.755, p = 0.005$).

Analysis of the distribution of polymorphism of the TLR1-I602S gene, depending on the severity of the disease for each group of patients.

In patients with BP and TE no significant peculiarities of distribution were detected ($p > 0.05$ with criterion χ^2).

In patients with microbial eczema, it should be noted that the active genotype of the TLR1-I602S gene was predominantly found in patients with severe illness (with an IASI score of more than 40 points) - in 3 cases (75%) of the total number with this genotype, but in in general, the distribution of polymorphism, depending on the severity, also did not differ statistically significantly ($p > 0.05$ with criterion χ^2).

Conclusions. The revealed features of the distribution of polymorphic alleles in the TLR1-I602S gene in patients with allergic dermatitis can be regarded as an important pathogenetic factor, the development of diseases. The results of the study of the polymorphism of the TLR1-I602S gene in patients with allergic dermatitis may in the future be used to develop early-onset screening techniques and tactics for preventative measures in these patients.

Keywords: allergic dermatitis, atopic dermatitis, eczema, microbial eczema, polymorphism TLR-1-I602S toll-like receptor gene.

Стаття надійшла до редакції 05.08.2018 р