

Н.Л. КУЦЕНКО, О.В. ИЗМАЙЛОВА,  
Л.Э. ВЕСНИНА, И.П. КАЙДАШЕВ

НИИ генетических и иммунологических основ развития патологии  
и фармакогенетики Высшего государственного учебного заведения  
«Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава  
E-mail: congres2007@yandex.ru

## СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ Toll-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ 2 И 4 С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ С ПОВЫШЕННЫМИ УРОВНЯМИ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ E



*Исследовали роль полиморфизмов генов, кодирующих TLR2 (NP\_003255.2) и TLR4 (NP\_612564.1), в повышении уровня продукции специфических IgE и развитии аллергических заболеваний. Генотипирование специфических участков генома осуществляли методом полимеразной цепной реакции с использованием специфических олигонуклеотидных праймеров. Полученные результаты показали, что наиболее значимыми причинными аллергенами были эпидермальные и бытовые аллергены (эпидермис кошки, собаки и лошади, D. farinae, D. pteronyssinus). Выявлена связь полиморфизмов TLR2 (rs5743708) и TLR4 (rs4986790) с повышенным уровнем продукции специфических IgE у пациентов с аллергическими заболеваниями.*

© Н.Л. КУЦЕНКО, О.В. ИЗМАЙЛОВА, Л.Э. ВЕСНИНА,  
И.П. КАЙДАШЕВ, 2012

**Введение.** Заболевания, в патогенезе которых доминирующее положение занимает патология иммунной системы, интерпретируют в связи с нарушениями в статусе врожденного иммунитета [1]. Роль рецепторов клеток системы врожденного иммунитета в защите от патогенов исключительно значима, что в наибольшей мере стало очевидным, когда были открыты Toll-подобные рецепторы (TLRs) [2].

Члены этого семейства играют ключевую роль в индукции иммунных и воспалительных ответов у млекопитающих, стимулируют активацию NF-κB сигнального пути, а также экспрессию различных цитокинов и костимуляторов.

Следовательно, нарушения в TLR-генах должны глубоко затрагивать функционирование иммунной системы [3].

В Украине распространение полиморфных вариантов генов TLRs в общей популяции и среди больных с аллергическими заболеваниями (АЗ) практически не изучено, поэтому целью нашего исследования было выяснение роли полиморфизмов генов, кодирующих TLR2 (NP\_003255.2) и TLR4 (NP\_612564.1), в повышении уровня продукции специфических иммуноглобулинов E (IgE) и развитии АЗ.

**Материалы и методы.** Учитывая возможное участие в механизмах иммунопатогенеза АЗ полиморфных вариантов генов семейства TLR, мы провели генотипирование трех однонуклеотидных полиморфизмов генов TLR2 (rs5743708) и TLR4 (rs4986790, rs4986791) в группе контроля и группе больных с АЗ. Все исследования проводились на базе Научно-исследовательского института генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики высшего государственного учебного заведения Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия».

В группу контроля вошли 95 студентов Украинской медицинской стоматологической академии, у которых были собраны детальный анамнез жизни, аллергологический анамнез, а также произведена оценка клинического состояния на время осмотра и объективного состояния различных органов и систем с целью исключения АЗ. Забор крови производился с получением сухого пятна.

Группу больных составили 38 человек с АЗ, диагностированными согласно критериям ВОЗ: atopическая бронхиальная астма – 19, atopический дерматит – 13, atopический ринит – 6 человек. Критерием для отбора в группу являлось наличие повышенной концентрации аллерген-специфических IgE (от 3,5 до 100 kU/l) хотя бы к одному из аллергенов. Для верификации IgE-зависимых АЗ всем пациентам проводили исследование специфических IgE к 20 наиболее значимым причинным аллергенам (молоко, арахис, белок куриного яйца, желток куриного яйца, картофель, морковь, рыба треска, яблоко, соя, пшеничная мука, пыльца бородавчатой березы, полевая тимофеевка, пыльца полыни, клещ *D. pteronyssinus*, клещ *D. farinae*, эпидермис собаки, эпидермис кошки, эпидермис лошади, грибки *Asp. fumigatus* и *Cladosp. herbarum*). Уровни аллерген-специфических IgE определяли с помощью иммуноферментной тест-системы «Polycheck» (Германия).

От всех пациентов получили добровольное письменное согласие на участие в научном исследовании, которое проводилось с разрешения комиссии по биоэтике Украинской медицинской стоматологической академии.

Выделение геномной ДНК из крови проводили с использованием системы пробоподготовки «ДНК-экспресс кровь» (НПФ «Литех», Москва).

Генотипирование специфических участков генома осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на амплификаторе «Терцик» («ДНК-Технология», Москва). Для

ПЦР использовали последовательности специфических олигонуклеотидных праймеров и параметры температурных циклов, описанные в литературе (табл. 1) [4].

Смесь для ПЦР содержала по 66 нг специфических праймеров; 2,5 мкл 10× буфера для амплификации; 2,5 ед. акт. Taq-ДНК-полимеразы («СибЭнзим», Новосибирск) и 20–50 нг геномной ДНК. Для идентификации аллелей проводили рестрикционный анализ ампликонов. Полученные в результате рестрикции фрагменты идентифицировали при помощи электрофореза в 3%-ном агарозном геле 1 × TBE (50 mM трис-Н<sub>3</sub>ВО<sub>3</sub> и 2 mM ЭДТА, pH 8,0), окрашенном этидиумом бромидом с последующей визуализацией результатов в УФ-свете.

Распределение генотипов проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с помощью критерия  $\chi^2$ . Между исследуемыми группами проводили сравнение частот генотипов и аллелей, используя критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность при числе степеней свободы, равном 1. С помощью точного теста Фишера путем анализа таблиц сопряженности 3 × 2 сравнивали частоты генотипов между группами.

Для сравнения частот вариантов в несвязанных группах вычисляли отношение шансов (ОШ) с определением 95%-ного доверительного интервала (ДИ). Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ , при  $0,05 < p \leq 0,1$  отмечали тенденцию к различию. Статистический анализ проводили с использованием компьютерной статистичес-

Таблица 1  
Последовательность олигонуклеотидных праймеров, условия ПЦР и ферменты рестрикции, использованные для генотипирования полиморфизмов генов TLR2 и TLR4

Ген	Полиморфизм	Праймеры	Температура отжига, °C	Ферменты рестрикции
TLR2	Arg753Gln	F: 5'-GAGTGGTGCAAGTATGAACTGGA-3' R: 5'-TCCCAACTAGACAAAGACTGGTCT-3'	62	PstI
TLR4	Asp299Gly	F: 5'-GATTAGCATACTTAGACTACTACCTCCATG-3' R: 5'-GATCAACTTCTGAAAAAGCATTCCCAC-3'	58	NcoI
TLR4	Thr399Ile	F: 5'-GGTTGCTGTTCTCAAAGTGATTTTGGGAGAA-3' R: 5'-ACCTGAAGACTGGAGAGTGAGTTAAATGCT-3'	55	HinfI

кой программы «STATISTICA for Windows 7.0» (StatSoft Inc, США), «Microsoft Excel».

**Результаты исследований и их обсуждение.** В последние годы уделяется значительное внимание участию факторов врожденного иммунитета в патогенезе аллергических заболеваний. Получены убедительные доказательства регуляторного воздействия различных факторов врожденного иммунитета на баланс Th1/Th2 клеток, участвующих в поляризации адаптивного иммунитета, в том числе в сторону развития аллергического воспаления [5]. Среди основных патоген-распознающих структур важное место занимают Toll-подобные рецепторы, участие которых в регуляции аллергического ответа не оставляет сомнений [6].

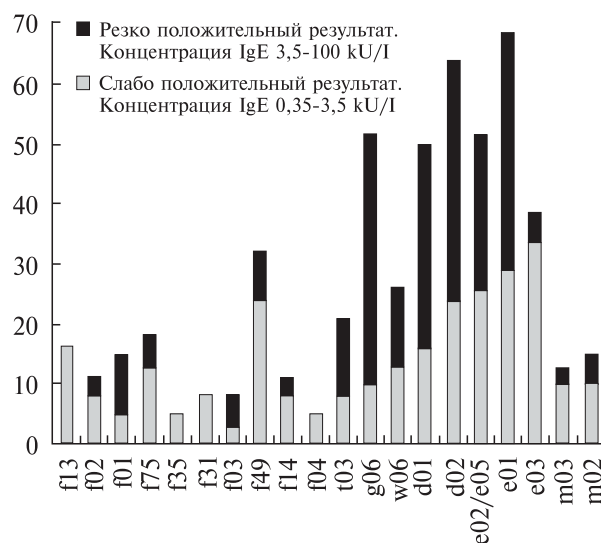
Предполагается возможное участие TLR1, 2, 4, 6, 7, 8, 10 в патогенезе аллергических заболеваний [7], хотя остается еще много неясных вопросов в ассоциации отдельных полиморфных вариантов генов, кодирующих эти белки, с нозологическими единицами или с повышенными уровнями специфических IgE.

В связи с этим и было проведено исследование ассоциации полиморфизма генов, кодирующих TLR2 и TLR4, с повышением продукции специфических IgE.

Основным критерием отбора в группу пациентов с АЗ (атопическая бронхиальная астма – 19, атопический дерматит – 13, атопический ринит – 6 человек) был высокий уровень специфических IgE (свыше 0,35 kU/l). Распределение присутствующих в сыворотке крови специфических IgE к исследованным аллергенам представлено на рисунке, из которого видно, что наиболее часто и в более высоких концентрациях выявлялись специфические IgE к аллергенам эпидермиса кошки (E01), *D. farinae* (d02), полевой тимOFFеевки (g06), эпидермиса собаки (e02/e05), *D. pteronyssinus* (d01), эпидермиса лошади (e03).

В группе популяционного контроля и среди пациентов с АЗ нами проведен анализ частоты встречаемости полиморфных вариантов гена TLR4 (rs4986790, rs4986791) и TLR2 (rs5743708) (табл. 2 и 3).

Из приведенных в табл. 2 данных внутригруппового анализа распределения частоты генотипов и аллелей полиморфизма гена



Распределение уровней сывороточных специфических IgE в группе пациентов с атопическими заболеваниями. По вертикали – пациенты с высоким уровнем IgE хотя бы к одному из исследуемых аллергенов, % ( $n = 38$ ); по горизонтали – исследуемые аллергены: f13 – молоко, f02 – арахис, f01 – белок куриного яйца, f75 – желток куриного яйца, f35 – картофель, f31 – морковь, f03 – рыба треска, f49 – яблоко, f14 – соя, f04 – пшеничная мука, t03 – пыльца бородавчатой березы, g06 – полевая тимOFFеевка, w06 – пыльца полыни, d01 – клещ *D. pteronyssinus*, d02 – клещ *D. farinae*, e02/e05 – эпидермис собаки, e01 – эпидермис кошки, e03 – эпидермис лошади, m03 – грибки *Asp. fumigatus* и m02 – *Cladosp. herbarum*

TLR2 (rs5743708) видно, что в группе контроля не наблюдается отклонение распределения частот исследуемых генотипов от равновесия Харди-Вайнберга ( $\chi^2 = 2,18$ ), а ожидаемая и наблюдаемая гетерозиготность в этой группе совпадают. Противоположные данные выявлены у пациентов, страдающих АЗ, у которых распределение частот генотипов и аллелей не соответствуют теоретически ожидаемым при равновесии Харди-Вайнберга ( $\chi^2 = 11,68$ ). О значительном дефиците гетерозигот в указанной выборке свидетельствует то, что наблюдаемая гетерозиготность почти втрое меньше ожидаемой, а коэффициент инбридинга составил 0,64.

Дальнейшее изучение различий в распределении частот генотипов и полиморфных аллелей гена TLR2 между группой контроля и

группой больных с АЗ (табл. 3) показало, что в группе пациентов с повышенными уровнями специфических IgE встречались гено-

типы, несущие мутантный аллель А (GA и AA) чаще, чем в группе контроля ( $p = 0,07$ ). При оценке частоты аллелей гена TLR2 об-

Таблица 2

**Внутригрупповой анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфизмов генов TLR2 и TLR4 среди пациентов с аллергическими заболеваниями**

Показатель	TLR2 Arg753Gln		TLR4 Asp299Gly		TLR4 Thr399Ile	
	Контроль (n = 95)	Больные пациенты (n = 38)	Контроль (n = 95)	Больные пациенты (n = 38)	Контроль (n = 95)	Больные пациенты (n = 38)
$\chi^2$ -Пирсона с поправкой Йетса, df = 1	2,18	11,68	1,03	0,38	23,31	0,62
Значение G статистики (G)	0,04	2,14	0,03	0,12	0,05	0,03
Число степеней свободы для G (V)	0,02	0,18	0,03	0,32	0,002	0,05
Критический уровень значения G для $p = 0,05$ (Ха2(v))	-2,91	0,43	-2,10	1,38	-5,93	-1,63
Наблюдаемая гетерозиготность (Hobs)	0,03	0,05	0,04	0,16	0,01	0,08
Ожидаемая гетерозиготность (Hex)	0,03	0,14	0,04	0,19	0,01	0,07
Нормированное отклонение Hobs от Hex (коэффициент инбридинга популяции) (F)	-0,016	0,64	-0,02	0,16	-0,005	-0,04
Адекватный учет редких аллелей (показатель $\mu$ )	1,25	1,54	1,29	1,61	1,14	1,39
Доля редких аллелей (h)	0,37	0,23	0,36	0,19	0,43	0,31

Таблица 3

**Распределение частот генотипов и полиморфных аллелей генов TLR2 и TLR4 среди пациентов с аллергическими заболеваниями с повышенным уровнем специфических IgE, % (n)**

Полиморфизм и частота генотипа	Контроль (n = 95)	Больные и пациенты (n = 38)	$p^*$	Частота аллеля	Контроль	Больные и пациенты	$\chi^2$ -Пирсона, df = 1	ОШ (95 % ДИ)	$p^{**}$
Ген TLR2									
TLR2 Arg753Gln									
GG	96,8 (92)	89,4 (34)	0,07	G	98,4 (187)	92,1 (70)	4,83	4,94 (1,31-18,64)	0,028
GA	3,2 (3)	5,3 (2)		A	1,6 (3)	7,9 (6)			
AA	0,0 (0)	5,3 (2)							
Ген TLR4									
TLR4 Asp299Gly									
AA	95,8 (91)	81,6 (31)	0,013	A	97,9 (186)	89,5 (68)	5,14 (1,59-16,66)	0,008	
AG	4,2 (4)	15,8 (6)		G	2,1 (4)	10,5 (8)			
GG	0,0 (0)	2,6 (1)							
TLR4 Thr399Ile									
CC	98,9 (94)	92,1 (35)	0,07	C	99,5 (189)	96,1 (73)	2,29	6,02 (0,87-41,51)	0,13
CT	1,1 (1)	7,9 (3)		T	0,5 (1)	3,9 (3)			
TT	0,0 (0)	0,0 (0)							

\* Уровень значимости, полученный точным тестом Фишера для таблиц  $3 \times 2$ ; \*\* уровень значимости, полученный тестом  $\chi^2$ .

наружено достоверное увеличение частоты аллеля А у больных с АЗ, которые имели повышенные уровни специфических IgE ( $\chi^2 = 4,83$ ;  $df = 1$ , ОШ (95 % ДИ) 4,94 (1,31–18,64);  $p = 0,028$ ).

Таким образом, полученные нами результаты подтверждают связь между наличием полиморфного аллеля А гена TLR2 и повышенными уровнями специфических IgE, а также позволяют рассматривать данный полиморфизм в качестве дополнительного прогностического показателя в генетических исследованиях АЗ.

Нами исследована частота встречаемости полиморфных вариантов гена TLR4 (rs4986790) в группе популяционного контроля и среди больных с АЗ с высоким уровнем специфических IgE. Как видно из данных внутригруппового анализа (табл. 2), в исследуемых группах не установлено достоверное отклонение распределения частот встречаемости полиморфных вариантов Asp299Gly TLR4 от закона Харди-Вайнберга. Наблюдаемая гетерозиготность в целом совпадала с ожидаемой в группе контроля и группе больных, что свидетельствует о равновесии генетической структуры популяции. В обеих группах также были низкие значения коэффициента инбридинга. По данным G-статистики наблюдаемое отклонение от равновесия Харди-Вайнберга связано, возможно, с тем, что контрольную группу предварительно скринировали на наличие АЗ.

Эти результаты позволили провести дальнейшее изучение различий в распределении частот встречаемости генотипов и полиморфных аллелей Asp299Gly гена TLR4 между группой контроля и группой больных с АЗ (табл. 3). Представленные данные свидетельствуют о том, что в группе пациентов, страдавших АЗ с повышенными уровнями специфических IgE, достоверно чаще встречались генотипы, несущие аллель G (AG и GG), чем в группе контроля ( $p = 0,013$ ). При дополнительной оценке частоты встречаемости полиморфных аллелей гена TLR4 установлено достоверное увеличение частоты встречаемости аллеля G среди больных с АЗ ( $\chi^2 = 7,09$ ;  $df = 1$ , ОШ (95 % ДИ) 5,14 (1,59–16,66);  $p = 0,008$ ).

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о связи полиморфного аллеля G гена TLR4 с повышенными уровнями специфических IgE.

Кроме того, мы провели исследования второго однонуклеотидного полиморфизма гена TLR4 (rs4986791). При внутригрупповом анализе распределения частот генотипов упомянутого гена в популяции выявлено отклонение от равновесия Харди-Вайнберга в группе контроля ( $\chi^2 = 23,31$ ) в отличие от группы пациентов с АЗ, где распределение генотипов по полиморфному варианту Thr399Ile соответствовало ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга. В обеих исследуемых группах наблюдаемая гетерозиготность совпадала с ожидаемой, а коэффициент инбридинга приближался к нулю.

Необходимо отметить, что показатели адекватного учета редких аллелей и доли редких аллелей по всем трем исследуемым полиморфизмам в группах контроля и больных с АЗ с высоким уровнем специфических IgE указывают на неравномерное распределение аллелей в популяции (табл. 2).

Анализ частот генотипов полиморфного варианта гена TLR4 (rs4986791) в группе популяционного контроля и среди пациентов с АЗ (табл. 3) указывает на возможную ассоциацию наличия хотя бы одного полиморфного аллеля T (генотипы СТ и ТТ) с повышенными уровнями специфических IgE ( $p = 0,07$ ). При этом аллель T встречался в группе контроля с частотой 0,5 %, а в группе пациентов – 3,9 %, что достоверно не отличалось ( $\chi^2 = 2,29$ ;  $df = 1$ , ОШ (95 % ДИ) 6,02 (0,87–41,51);  $p = 0,13$ ).

Генетические маркеры могут определять предрасположенность к заболеванию в целом или могут быть ассоциированы с конкретными, патогенетически значимыми для развития заболевания признаками. В определении генетической предрасположенности пациента к той или иной патологии функциональное значение могут иметь как аллельные варианты, зачастую определяющие прогноз заболевания, так и генотипы [8].

При сравнении распределения частот гаплотипов трех исследуемых полиморфизмов генов TLR2 и TLR4 в группах контроля и



Таблица 4

Распределение частот гаплотипов TLR2 и TLR4 в группах контроля и пациентов с высокими уровнями специфических IgE, % (n)

TLR4 Thr399Ile TLR4 Asp299Gly TLR2 Arg753Gln	Гаплотипы															
	GAAC	GAAT	GAAG	GAAT	GAAT	GAAT	GAAT	GAAT	GAAT	GAAT	GAAT	GAAT	GAAT	GAAT	GAAT	GAAT
Контроль, n = 95	88	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Пациенты, n = 38	28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TLR2 Arg753Gln	GA/AA носители аллеля A															
TLR4 Asp299Gly	AG/GG носители аллеля G															
TLR4 Thr399Ile (TLR2) (TLR4)	CT/TT носители аллеля T (GA/AA) (AG/GG)															

Примечание. Полужирными буквами обозначено наличие в генотипе одного или двух мутантных аллелей.

пациентов с АЗ выявлена достоверная связь между наличием полиморфного аллеля G гена TLR4 (rs4986790) с повышенными уровнями специфических IgE ( $\chi^2 = 5,47$ ; ОШ = 4,84 (1,41–16,68); p = 0,019). Противоположные данные получены при анализе наличия ассоциации между присутствием в генотипе полиморфных аллелей A гена TLR2 (rs5743708) и T гена TLR4 (rs4986791), где достоверной связи не выявлено (p = 0,197 и p = 0,406 соответственно) (табл. 4).

Атопическая аллергия, имеющая семейную предрасположенность и связанная с высокими уровнями продукции специфических IgE, как показывают наши данные и результаты опубликованных исследований, связана с модифицирующими TLR-опосредованными сигналами, которые модулируют состояние T регуляторных клеток.

Соответственно генетический полиморфизм TLR играет в этом важную роль [9], причем состояние атопии у матери влияет на состояние T регуляторных клеток новорожденного в зависимости от наличия полиморфных вариантов генов TLR, в частности TLR1, 2, 10 [10].

В литературе данные о связи полиморфизмов TLR2 (rs5743708) и TLR4 (rs4986790) с аллергическими состояниями достаточно разноречивы. Для полиморфизма TLR2 (rs5743708) проведены исследования, показывающие отсутствие связи с заболеваемостью астмой и атопическим дерматитом [11, 12], но в то же время наличие ассоциации с атопической сенсibilизацией [13]. Опубликованы данные о связи полиморфизма TLR4 (rs4986790) с астмой [14] и об ее отсутствии с атопическим дерматитом [12] и атопической сенсibilизацией [15].

Анализ этих результатов показывает, что разноречивость данных об ассоциации полиморфизмов генов TLR2 и TLR4 с аллергическими состояниями связана с различными дизайнами исследования и различными ключевыми состояниями, которые выбирались в качестве маркеров: нозология – астма, атопический дерматит; патологическое состояние – атопическая сенсibilизация и т.д. В проведенном нами исследовании четко выделен критерий отбора больных: наличие

комбинации одной из нозологических единиц (атопическая астма, атопический дерматит или атопический ринит) и повышенный уровень специфических IgE.

Таким образом, приведенные результаты демонстрируют связь полиморфизмов TLR2 (rs5743708) и TLR4 (rs4986790) с повышенным уровнем продукции специфических IgE у пациентов с АЗ, что позволяет рассматривать указанные однонуклеотидные замены в качестве дополнительного прогностического признака индивидуальной склонности к этим заболеваниям.

*N.L. Koutsenko, O.V. Izmailova,  
L.E. Vesnina, I.P. Kaidashev*

RELATIONSHIP OF TOLL-LIKE RECEPTORS  
2 AND 4 GENES POLYMORPHISMS  
WITH ALLERGIC DISEASES WITH  
INCREASED LEVELS OF SPECIFIC IGE

The aim of the research was to identify the role of genes polymorphisms encoding TLR2 (NP\_003255.2) and TLR4 (NP\_612564.1) in the increase of the specific IgE production level and development of allergic diseases. Genetic typing of genome specific regions was performed by polymerase chain reaction method using specific oligonucleotide primers. The obtained results display that the most significant causative allergens are epidermal and household allergens (epidermis of cat, dog and horse, *D. farinae*, *D. pteronyssinus*). The relationship of polymorphisms TLR2 (rs5743708) and TLR4 (rs4986790) with increased production of specific IgE in patients with allergic diseases was also observed.

*Н.Л. Куценко, О.В. Измайлова,  
Л.Е. Веснина, И.П. Кайдашев*

ЗВ'ЯЗОК ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНІВ  
TOLL-ПОДІБНИХ РЕЦЕПТОРІВ 2 І 4  
ІЗ АЛЕРГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ  
З ПІДВИЩЕНИМИ РІВНЯМИ  
СПЕЦИФІЧНИХ ІМУНОГЛОБУЛІНІВ E

Досліджували роль поліморфізмів генів, що кодують TLR2 (NP\_003255.2) і TLR4 (NP\_612564.1), у підвищенні рівня продукції специфічних IgE та розвитку алергічних захворювань. Генотипування специфічних ділянок геному здійснювали методом полімеразної ланцюгової реакції з використанням специфічних олігонуклеотидних праймерів. Отримані результати показують, що найбільш значущими причинними алергенами були епідермальні та побутові алергени (епідерміс кіш-

ки, собаки і коня, *D. farinae*, *D. pteronyssinus*). Виявлено зв'язок поліморфізмів TLR2 (rs5743708) і TLR4 (rs4986790) з підвищеним рівнем продукції специфічних IgE у пацієнтів із алергічними захворюваннями.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Саидов М.З., Давудова Б.Х., Климова С.В. и др. Оценка корреляционных взаимосвязей между CD-позитивными клетками и экспрессией TLR-рецепторов при полипозном риносинусите // Иммунология. – 2010. – № 1. – С. 28–34.
2. Спивак Н.Я., Богданова И.М., Мартиросова Н.И., Малайцев В.В. Роль Toll-подобных рецепторов в регуляции иммунного ответа в норме и при патологии // Физиол. журн. – 2008. – 54, № 6. – С. 87–99.
3. Меджитов Р., Джаневей Ч. Врожденный иммунитет // Казан. мед. журн. – 2004. – 85, № 3. – С. 161–167.
4. 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.
5. Mrabet-Dahbi S., Maurer M. Does allergy impair innate immunity? Leads and lessons from atopic dermatitis // Allergy. – 2010. – 65, № 11. – P. 1351–1356.
6. Holt P.G., Strickland D.H. Interactions between innate and adaptive immunity in asthma pathogenesis: new perspectives from studies on acute exacerbations // J. Allergy and Clin. Immunol. – 2010. – 125, № 5. – P. 963–972.
7. Tesse R., Pandey R.C., Kabesch M. Genetic variations in toll-like receptor pathway genes influence asthma and atopy // Allergy. – 2011. – 66, № 3. – P. 307–316.
8. Гончарова И.А., Фрейдин М.Б., Дунаева Л.Е., Белобородова Е.В. и др. Анализ связи полиморфизма Ile50Val гена рецептора интерлейкина-4 (IL4RA) с хроническим вирусным гепатитом // Молекуляр. биология. – 2005. – 39, № 3. – С. 379–384.
9. Reijmerink N.E., Bottema R.W.B., Kerckhof M. et al. TLR-related pathway analysis: novel gene-gene interactions in the development of asthma and atopy // Allergy. – 2010. – 65, № 2. – P. 199–207.
10. Liu J., Rädler D., Illi S. et al. TLR2 polymorphisms influence neonatal regulatory T cells depending on maternal atopy // Allergy. – 2011. – 66, № 8. – P. 1020–1029.
11. Smit L.A., Bongers S.I., Ruven H.J., Rijkers G.T.,

- Wouters I.M. et al.* Atopy and new-onset asthma in young Danish farmers and CD14, TLR2, and TLR4 genetic polymorphisms: a nested case-control study // *Clin. Exp. Allergy*. – 2007. – **37**. – P. 1602–1608.
12. *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 Clin. Immunol.* – 2006. – **118**, № 1. – P. 277–279.
13. *Kormann M.S., Ferstl R., Depner M., Klopp N., Spiller S., Illig T. et al.* Rare TLR2 mutation reduce TLR2 receptor function and can increase atopy risk // *Allergy*. – 2009. – **64**, № 4. – P. 636–642.
14. *Saçkesen C., Karaaslan C., Keskin O., Tokol N., Tahan F., Civelek E. et al.* The effect of polymorphisms at the CD14 promoter and the TLR4 gene on asthma phenotypes in Turkish children with asthma // *Allergy*. – 2005. – **60**, № 12. – P. 1485–1492.
15. *Senthilselvan A., Rennie D., Chénard L., Burch L.H., Babiuk L., Schwartz D.A., Dosman J.A. et al.* Association of polymorphisms of toll-like receptor 4 with a reduced prevalence of hay fever and atopy // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2008. – **100**, № 5. – P. 463–468.

Поступила 11.05.11