

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(2)-07

УДК: 616.981.21/.958.7

ПОШИРЕНІСТЬ ПОЛІМОРФІЗМУ (ARG753GLN) ГЕНУ TLR-2 У ХВОРИХ З ГОСТРИМ БРУЦЕЛЬОЗОМ З УРАЖЕННЯМ ПЕЧІНКИ

Гусейнов Ельчин Мамед огли

Азербайджанський медичний університет (Бакиханова, 23, м. Баку, Нарімановський район, AZ1022)

Відповідальний за листування:
e-mail: elchinhuseynov@mail.ru

Статтю отримано 20 лютого 2019 р.; прийнято до друку 2 квітня 2019 р.

Анотація. Бруцели мають потенціал впливати в тій чи іншій мірі на майже всі органи людського організму, що відображається значним поліморфізмом клінічних проявів, як наслідок, не завжди вчасною діагностикою захворювання та розвитком ускладнень, що призводять до втрати працездатності та інвалідизації. Метою нашого дослідження стало визначення особливостей поширеності поліморфізму (Arg753Gln) гену TLR-2 у хворих з ураженням печінки при гострому бруцельозі. З 178 обстежених хворих повністю відповідало всім критеріям включення в дослідження лише 120 осіб, які і склали основну групу. Всім пацієнтам було проведено визначення поліморфізму (Arg753Gln) TLR-2. Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програм "SPSS 20.0", "STATISTICA 6.0". З 120 хворих на гострий бруцельоз ураження гепатобіліарної системи мали 43 особи, що становило 35,8% згідно узагальнення лабораторних та інструментальних методів дослідження. Генотип Gln/Gln гена TLR-2 в 3,3 рази частіше виявлявся у хворих на гострий бруцельоз з ураженням печінки, ніж без ознак ураження печінки. Встановлено, що серед носіїв генотипу Gln/Gln, визначався значно підвищений ризик захворювання на бруцельоз з ураженням печінки ($\chi^2=17,52$; $p=0,0002$; $OR=4,81$; 95% CI [0,98 - 23,59]), тоді як носійство гомозиготного генотипу Arg/Arg, навпаки, мало протективний ефект щодо розвитку бруцельозу ($OR = 0,11$, 95% CI [0,04 - 0,33]).

Ключові слова: гострий бруцельоз, гепатит, поліморфізм, TLR-2.

Вступ

Бруцели мають потенціал впливати в тій чи іншій мірі на майже всі органи людського організму, що відображається значним поліморфізмом клінічних проявів, як наслідок, не завжди вчасною діагностикою захворювання та розвитком ускладнень, що призводять до втрати працездатності та інвалідизації [3]. Причому, як правило, на бруцельоз страждають особи працездатного віку, що лягає тягарем не тільки на систему охорони здоров'я, а й на економіку країн загалом [9].

Печінка є найбільшим органом ретикуло-ендотеліальної системи, що відіграє важливу роль у захисті від бруцельозної інфекції [13]. Даний збудник потрапляючи в людський організм активно реплікується внутрішньоклітинно в різних органах, в тому числі і печінці, що призводить до ураження печінки в вигляді мінімального підвищення трансаміназ до розвитку декомпенсації печінки внаслідок циротичних змін в випадку відсутності проведення адекватного етіотропного та симптоматичного лікування [4].

Згідно доступним літературних даних, описані наступні зміни в нормальному функціонуванні печінки у пацієнтів з активною бруцельозною інфекцією: від розвитку гранулематозного гепатиту до виражених некротичних змін в тканині печінці, хоча дані прояви є досить рідкісними. Тоді як збільшення рівнів трансаміназ менше, ніж у три рази від верхньої межі норми при гострому бруцельозі виявляється приблизно у третини всіх. Частота клінічно вираженого гепатиту в Туреччині та в різних регіонах світу коливається від 1 до 3%, що на думку дослідників, обумовлено високою інфікуючою дозою та активною реплікацією бруцел в печінці [5, 14].

Виявлення мікробів за допомогою Toll-подібних рецепторів є одним з визначальних кроків в активації вродженого імунної відповіді і має значення для надійної ініціації адаптивного імунної відповіді [15]. На сьогоднішній день існує чимала кількість даних про виявлення функціонального поліморфізму генів TLR, пов'язаного з замінами одиничних нуклеотидів, що викликають кількісні зміни функціонування відповідних генів. Спільною рисою функціонального поліморфізму генів TLR є зниження здатності до розпізнавання відповідних лігандів або до проведення внутрішньоклітинних сигналів, що призводить до менш вираженою активації клітин після зустрічі з патогенами [1, 8].

У ряді досліджень встановлено, що клінічне значення має виключно поліморфізм Arg753Gln гена TLR-2, який на сьогоднішній день асоціюється з цілим рядом захворювань. Так, доведено, що носії цієї мутації мають підвищений ризик розвитку туберкульозу, гострої ревматичної лихоманки, септичного шоку, викликаного грампозитивними бактеріями, астми, респіраторно-синцитіальної вірусної інфекції [6, 16]. Поряд з наявними даними, особливий інтерес викликає вивчення поліморфізму TLR і його впливу на баланс цитокінів у хворих на гострий бруцельоз.

Тому метою нашого дослідження стало визначення особливостей поширеності поліморфізму (Arg753Gln) гену TLR-2 у хворих з ураженням печінки при гострому бруцельозі.

Матеріали та методи

Було обстежено 178 хворих з клінікою бруцельозу, які зверталися за медичною допомогою в Baku Clinic та

Центральну клінічну лікарню м. Баку. У всіх пацієнтів був отриманий дозвіл на включення їх у дослідження.

Діагноз встановлювався на основі клінічних даних, анамнезу, даних об'єктивного обстеження, результатів специфічної та неспецифічної лабораторної діагностики.

Для оцінки стану печінки всім пацієнтам були проведені біохімічні дослідження з обов'язковим визначенням рівнів загального білірубину, АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТ, ЛДГ. А також проведена ультразвукове дослідження органів черевної порожнини на апараті Voluson E8 General Electric з використанням об'ємного 4D конвексного мультичастотного датчику 4 - 8 МГц RAB 4-8D.

Усі хворі були обстежені на маркери вірусних гепатитів А, В, С, Д, Е. А також були виключені гепатити невірусної етіології, а саме аутоімунний, токсичний, алкогольний.

Специфічні методи дослідження проводилися на апаратах Awareness та Stat Fax 3200 методом ІФА з використанням тест-систем NovaLisa Brusella IgG, IgM (Німеччина) з виявленням IgM та IgG до бруцел.

Окрім, даних специфічної діагностики, для встановлення гостроти процесу, враховувалася тривалість клінічних симптомів до 3 місяців від моменту появи перших скарг.

З 178 обстежених хворих повністю відповідало всім критеріям включення в дослідження лише 120 осіб, які і склали основну групу. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб, які проходили плановий щорічний огляд. Групи були репрезентативні за віком та статтю. Пацієнти обох груп є етнічними азербайджанцями, які постійно проживають у Республіці Азербайджан. Середній вік пацієнтів основної групи становив $35,9 \pm 2,8$ років. Серед обстежених переважали особи чоловічої статі - 75,0%.

Усім пацієнтам було проведено визначення поліморфізму (Arg753Gln) TLR-2. Ампліфікації ДНК досліджуваних локусів проводили в автоматичному режимі, використовуючи структуру наступних праймерів:

F: 5'-GAGTGGTGAAGTATGAAGTGA-3'

R: 5'-TCCCAACTAGACAAAGACTGGTCT-3'

Після початкової денатурації при 94°C протягом 5 хвилин, кожна стадія проходила в 3 етапи: денатурація - 94°C (30с), відпалу праймерів (30-45с), елонгація - 72°C (30-40с). Фінальна елонгація тривала 10 хвилин при 72°C. Для ідентифікації алелей гену TLR-2 застосовували рестрикційний аналіз амплікон за допомогою ендонуклеази рестрикції Pst I (HBO 56) і проводили рестрикцію протягом 12 годин при температурі 37°C. Продукти гідролізу ампліфікованих послідовностей аналізували за допомогою електрофорезу в 2% агарозному гелі.

Достовірність відмінностей в розподілі генотипів за поліморфними локусами між групами перевірялася за відповідності рівноваги Харді-Вайнберга (http://genexp.ru/calculator_or.php).

Статистичну обробку результатів дослідження про-

водили за допомогою програм "SPSS 20.0", "STATISTICA 6,0". Порівняння частот генотипів і алелей проводили шляхом аналізу таблиць спряженості з використанням точного тесту Фішера і критерію χ^2 залежно від передумов аналізу. Ризик розвитку патології оцінювали за допомогою обчислення відносини шансів (OR) з визначенням 95% довірчого інтервалу (CI) методом простої логістичної регресії.

Результати. Обговорення

Було встановлено, що підвищення рівня трансаміназ мало місце майже у третини хворих на гострий бруцельоз. Так, підвищення рівня АЛТ було визначено у 43 осіб (35,8%), АСТ вище верхньої межі норми було виявлено у 48 осіб, що становило 40,0%. Більш високий рівень АСТ в порівнянні з АЛТ у даних пацієнтів, на нашу думку, може бути обумовлений високою частотою ураження серцево-судинної системи у осіб старше 45 років, а саме у 77,5% хворих (рис. 1).

При ультразвуковому обстеженні органів черевної порожнини було встановлено, що гепатомегалія була виявлена у 49 осіб (40,8%). Отже, з 120 хворих на гострий бруцельоз ураження гепатобіліарної системи мали 43 особи, що становило 35,8% згідно узагальнення лабораторних та інструментальних методів дослідження.

При аналізі поліморфізму TLR-2 (Arg753Gln) було встановлено, що генотип Gln/Gln гена TLR-2 в 3,3 рази частіше виявлявся у хворих на гострий бруцельоз з ураженням печінки, ніж без ураження ($p < 0,05$). Тоді як генотип Arg/Arg частіше виявлявся у здорових осіб, а саме в 2,7 разів частіше ніж у пацієнтів з гострим бруцельозом у яких є ураження печінки. Мутантний алель Gln, достовірно частіше, в 3,6 разів зустрічався серед хворих на бруцельоз з ураженням печінки ($p < 0,05$) (табл. 1).

Наступним кроком нашого дослідження було встановлення ризиків захворювання на бруцельоз з ураженням печінки, враховуючи носійство поліморфних варіантів гену TLR-2. При вивченні особливостей розподілу частоти алелей у хворих на бруцельоз, встановлено, що носії алелі Gln поліморфного (Arg753Gln) гену TLR-2

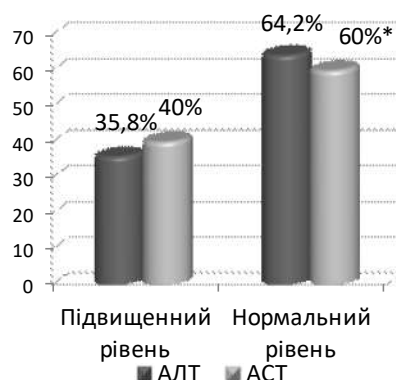


Рис. 1. Розподіл хворих на бруцельоз залежно від рівнів трансаміназ.

Таблиця 1. Частота виявлення поліморфізму (Arg753Gln) гену TLR-2 у хворих на гострий бруцельоз з та без ураження печінки та здорових осіб.

| Генотипи та алелі TLR-2 (Arg753Gln) | Хворі на бруцельоз з ураженням печінки (n=43) | | Хворі на бруцельоз без ураженням печінки (n=77) | | Здорові особи (n=30) | |
|-------------------------------------|---|------|---|-------|----------------------|-------|
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| Генотип Arg/Arg | 13 | 30.2 | 56 | 72.7* | 24 | 80,0* |
| Генотип Arg/Gln | 19 | 44.2 | 15 | 19.5* | 4 | 13,3* |
| Генотип Gln/Gln | 11 | 25.6 | 6 | 7.8* | 2 | 6,7* |
| Алель Arg | 45 | 52.3 | 127 | 82.5* | 52 | 86,7 |
| Алель Gln | 41 | 47.7 | 27 | 17.5* | 8 | 13,3* |

Примітка. * $p < 0,05$ - між хворими на бруцельоз з та без ураження печінки та здоровими особами.

Таблиця 2. Асоціація алелей та генотипів за поліморфізмом (Arg753Gln) гену TLR-2 з сприйнятливістю до бруцельозу з ураженням печінки.

| Алелі та генотипи | Хворі на бруцельоз з ураженням печінки n = 43 | Здорові особи n = 30 | χ^2 | p | OR | |
|-------------------|---|----------------------|----------|---------|-------|--------------|
| | | | | | знач. | 95% CI |
| Алель Arg | 0,523 | 0,867 | 18,69 | <0,0001 | 0,17 | 0,07 - 0,40 |
| Алель Gln | 0,477 | 0,133 | | | 5,92 | 2,52 - 13,94 |
| Генотип Arg/Arg | 0,302 | 0,800 | 17,52 | 0,0002 | 0,11 | 0,04 - 0,33 |
| Генотип Arg/Gln | 0,442 | 0,133 | | | 5,15 | 1,53 - 17,30 |
| Генотип Gln/Gln | 0,256 | 0,067 | | | 4,81 | 0,98 - 23,59 |

Таблиця 3. Розподіл частот генотипів у дорослих осіб за рецесивним поліморфним маркером (Arg753Gln) гену TLR-2.

| Генотипи | Хворі на бруцельоз з ураженням печінки n = 43 | Здорові особи n = 30 | χ^2 | p | OR | |
|---------------------------|---|----------------------|----------|---------|-------|--------------|
| | | | | | знач. | 95% CI |
| Генотип Arg/Arg | 0.302 | 0.800 | 17.51 | <0,0001 | 0.11 | 0.04 - 0.33 |
| Генотипи Arg/Gln+ Gln/Gln | 0.698 | 0.200 | | | 9.23 | 3.05 - 27.91 |

мають підвищений ризик захворіти на бруцельоз з ураженням печінки (OR= 5,92, 95% CI [2.52 - 13.94]), тоді як в разі носійства алелі Arg, навпаки - знижений ризик розвитку захворювання на бруцельоз (OR = 0,17, 95% CI [0.07 - 0.40]); модель достовірна при $\chi^2=18,69$, $p<0,0001$ (табл. 2).

Нами встановлено, що серед носіїв генотипу Gln/Gln, визначався значно підвищений ризик захворювання на бруцельоз з ураженням печінки ($\chi^2=17,52$; $p=0,0002$; OR=4,81; 95% CI [0.98 - 23.59]), тоді як носійство гомозиготного генотипу Arg/Arg, навпаки, мало протективний ефект щодо розвитку бруцельозу (OR = 0,11, 95% CI [0.04 - 0.33]).

При аналізі сумарної частоти генотипів Arg/Gln+ Gln/Gln у хворих на бруцельоз з ураженням печінки, та практично здорових осіб (табл. 3), нами була використана рецесивна модель наслідування бруцельозу. Встановлено, що комбінація генотипів Arg/Gln+ Gln/Gln серед хворих на бруцельоз з ураженням печінки визначалася в 3,5 разів частіше ніж у практично здорових осіб (OR=9,23, 95% CI [3.05 - 27.91]; $\chi^2=17,51$, $p<0,0001$).

Бруцельоз залишається значною проблемою для охорони здоров'я країн, що відносяться до ендемічних. Враховуючи поліморфізм симптомів, мультисистемність даної хвороби виникають труднощі в ранній діагностиці

захворювання та верифікації ускладнень [11]. Найбільш поширеним клінічним проявом ураження печінки є гепатомегалія, яка за літературними даними зустрічається у 20-40% хворих на бруцельоз, з діапазоном розмаху від 6% аж до 88% у одному з досліджень [2, 10]. За різними даними підвищення трансаміназ спостерігається 5-40% осіб. Наявні дані, які вказують на зв'язок підвищення сироваткових трансаміназ залежно від віку, сягаючи 60% в педіатричній популяції, ще вищий відсоток спостерігається серед осіб похилого віку, тоді як серед осіб молодого працездатного віку даний показник становить лише 25% [7].

Роль поліморфізму TLR-2 і його взаємозв'язок з бруцельозом є неоднозначною і не вивченою проблемою. Так, на даний момент є лише дані щодо поліморфізму TLR-2 та різних захворювань, викликаних інфекційними агентами. Так, було встановлено, що поліморфізм TLR2 був асоційований з септичним шоком, туберкульозом, ревматичною лихоманкою [12].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Ураження печінки у вигляді гепатомегалії та підвищення рівня трансаміназ було виявлено у 43 осіб (35,8%).

2. Генотип Gln/Gln гена TLR-2 у 3,3 рази частіше виявлявся у хворих на гострий бруцельоз з ураженням печінки ніж без ознак ураження печінки.

3. Серед носіїв генотипу Gln/Gln, визначався значно підвищений ризик захворювання на бруцельоз з ураженням печінки ($\chi^2=17,52$; $p=0,0002$; $OR=4,81$; 95% CI [0.98 - 23.59]).

4. Генотипи Arg/Gln та Gln/Gln серед хворих на бруце-

льоз з ураженням печінки визначалися в 3,5 разів частіше ніж у практично здорових осіб.

На сучасному етапі дані щодо генетичної обумовленості ураження печінки при гострому бруцельозі є обмеженими, але на нашу думку, є важливими, враховуючи значний відсоток ураження гепатобіліарної системи у пацієнтів з бруцельозом та потребують подальшого вивчення з урахуванням вікових та гендерних аспектів.

Список посилань

1. Байракова, А. Л., Воропаева, Е. А., Афанасьев, С. С., Алешкин, В. А., Несвижский, Ю. В., Караулов, А. В., ... Рубальский, О. В. (2008). Роль и биологическое значение толл-подобных рецепторов в антиинфекционной резистентности организма. *Вестник Российской АМН*, 1, 45-55. Retrieved from <https://elibrary.ru/item.asp?id=9943836>.
2. Akritidis, N., Tzivras, M., Delladetsima, I., Stefanaki, S., Moutsopoulos, H. M. & Pappas, G. (2007). The liver in brucellosis. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 5 (9), 1109-1112. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.08.010>.
3. Albayrak, A. & Albayrak, F. (2011). Hepatic granulomas associated with brucellosis: Hepatic granulomas and brucellosis. *Hepatitis monthly*, 11, (1), 1. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22087106>.
4. Buzgan, T., Karahocagil, M. K., Irmak, H., Baran, A.I., Karsen, H., Evirgen, O., & Akdeniz, H. (2010). Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. *International journal of infectious diseases*, 14 (6), e469-e478. doi:10.1016/j.ijid.2009.06.031.
5. Çalik, Ş., & Gökengin, A. D. (2011). Human brucellosis in Turkey: a review of the literature between 1990 and 2009. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 41 (3), 549-555. doi:10.3906/sag-0911-404.
6. Dalgic, N., Tekin, D., Kayaalti, Z., Soylemezoglu, T., Cakir, E., Kilic, B. ... Odabasi, M. (2011). Arg753Gln polymorphism of the human Toll-like receptor 2 gene from infection to disease in pediatric tuberculosis. *Human immunology*, 72 (5), 440-445. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2011.02.001>.
7. Gür, A., Geyik, M. F., Dikici, B., Nas, K., Cevik, R., Sarac, J., & Hosoglu, S. (2003). Complications of brucellosis in different age groups: a study of 283 cases in southeastern Anatolia of Turkey. *Yonsei medical journal*, 44 (1), 33-44. <https://doi.org/10.3349/ymj.2003.44.1.33>.
8. Kawai T., & Akira S. (2010). The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nature immunology*, 11 (5), 373. DOI: 10.1038/ni.1863.
9. Kazak, E., Akalin, H., Yilmaz, E., Heper Y., Mistik, R., Sinirtas, M. ... Helvacı, S. (2016). Brucellosis: a retrospective evaluation of 164 cases. *Singapore medical journal*, 57 (11), 624. doi: 10.11622/smedj.2015163.
10. Memish, Z., Mah, M. W., AlMahmoud, S., AlShaalán, M., & Khan, M. Y. (2000). Brucella bacteraemia: clinical and laboratory observations in 160 patients. *Journal of infection*, 40 (1), 59-63. <https://doi.org/10.1053/jinf.1999.0586>.
11. Nassaji, M., Govhary, A., & Ghorbani, R. (2015). Epidemiological, clinical and laboratory findings in adult patients with acute brucellosis: A case-control study. *Acta Medica Mediterranea*, 31, 1319-1325.
12. Nguyen, M. T., Peisl, L., Barletta, F., Luqman, A., & G?tz, F. (2018). Toll-like receptor 2 and lipoprotein-like lipoproteins enhance Staphylococcus aureus invasion in epithelial cells. *Infection and immunity*, 86 (8), e00343-18. DOI: 10.1128/IAI.00343-18.

13. Ozturk-Engin, D., Erdem, H., Gencer, S., Kaya, S., Baran, A. I., Batirel, A., ... Ormeci, N. (2014). Liver involvement in patients with brucellosis: results of the Marmara study. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 33 (7), 1253-1262. DOI 10.1007/s10096-014-2064-4.
14. Roushan, M. R. H., Mohrez, M., Smailnejad Gangi, S. M., Soleimani Amiri, M. J., & Hajiahmadi, M. (2004). Epidemiological features and clinical manifestations in 469 adult patients with brucellosis in Babol, Northern Iran. *Epidemiology & Infection*, 132 (6), 1109-1114. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0950268804002833>.
15. Tongtawe, T., Bartpho, T., Kaewpitoon, S., Kaewpitoon, N., Dechsukhum, C., Leeaansaksiri, W., ... Panpimanmas, S. (2018). Genetic polymorphisms in TLR1, TLR2, TLR4, and TLR10 of Helicobacter pylori-associated gastritis: a prospective cross-sectional study in Thailand. *European Journal of Cancer Prevention*, 27, (2), 118. DOI:10.1097/CEJ.0000000000000347.
16. Yan Cai, Yi Hua Peng, Zhong Tang, Xiao Lan Guo, Yu Feng Qing, Su Hua Liang ... Jing Guo Zhou. (2014). Association of Toll like receptor 2 polymorphisms with gout. *Biomedical reports*, 2 (2), 292-296. <https://doi.org/10.3892/br.2014.224>.

References

1. Bairakova, A. L., Voropaeva, E. A., Afanasiev, S. S., Aleshkin, V. A., Nesvizhsky, Yu. V., Karaulov, A. V., ... Rubalskij, O. V. (2008). Rol' i biologicheskoe znachenie toll-podobnykh receptorov v antiinfekcionnoj rezistentnosti organizma [The role and biological significance of toll-like receptors in the anti-infectious resistance of the organism]. *Vestnik Rossijskoj AMN - Bulletin of Russian AMS*, 1, 45-55.
2. Akritidis, N., Tzivras, M., Delladetsima, I., Stefanaki, S., Moutsopoulos, H. M. & Pappas, G. (2007). The liver in brucellosis. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 5 (9), 1109-1112. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.08.010>.
3. Albayrak, A. & Albayrak, F. (2011). Hepatic granulomas associated with brucellosis: Hepatic granulomas and brucellosis. *Hepatitis monthly*, 11, (1), 1. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22087106>.
4. Buzgan, T., Karahocagil, M. K., Irmak, H., Baran, A.I., Karsen, H., Evirgen, O., & Akdeniz, H. (2010). Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. *International journal of infectious diseases*, 14 (6), e469-e478. doi:10.1016/j.ijid.2009.06.031.
5. Çalik, Ş., & Gökengin, A. D. (2011). Human brucellosis in Turkey: a review of the literature between 1990 and 2009. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 41 (3), 549-555. doi:10.3906/sag-0911-404.
6. Dalgic, N., Tekin, D., Kayaalti, Z., Soylemezoglu, T., Cakir, E., Kilic, B. ... Odabasi, M. (2011). Arg753Gln polymorphism of the human Toll-like receptor 2 gene from infection to disease in pediatric tuberculosis. *Human immunology*, 72 (5), 440-445. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2011.02.001>.
7. G?r, A., Geyik, M. F., Dikici, B., Nas, K., Cevik, R., Sarac, J., & Hosoglu, S. (2003). Complications of brucellosis in different

- age groups: a study of 283 cases in southeastern Anatolia of Turkey. *Yonsei medical journal*, 44 (1), 33-44. <https://doi.org/10.3349/ymj.2003.44.1.33>
8. Kawai T., & Akira S. (2010). The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nature immunology*, 11 (5), 373. DOI: 10.1038/ni.1863.
 9. Kazak, E., Akalin, H., Yilmaz, E., Heper Y., Mistik R., Siniirtas, M. ... Helvacı, S. (2016). Brucellosis: a retrospective evaluation of 164 cases. *Singapore medical journal*, 57 (11), 624. doi: 10.11622/smedj.2015163.
 10. Memish, Z., Mah, M. W., AlMahmoud, S., AlShaalán, M., & Khan, M. Y. (2000). Brucella bacteraemia: clinical and laboratory observations in 160 patients. *Journal of infection*, 40 (1), 59-63. <https://doi.org/10.1053/jinf.1999.0586>.
 11. Nassaji, M., Govhary, A., & Ghorbani, R. (2015). Epidemiological, clinical and laboratory findings in adult patients with acute brucellosis: A case-control study. *Acta Medica Mediterranea*, 31, 1319-1325.
 12. Nguyen, M. T., Peisl, L., Barletta, F., Luqman, A., & G?tz, F. (2018). Toll-like receptor 2 and lipoprotein-like lipoproteins enhance Staphylococcus aureus invasion in epithelial cells. *Infection and immunity*, 86 (8), e00343-18. DOI: 10.1128/IAI.00343-18.
 13. Ozturk-Engin, D., Erdem, H., Gencer, S., Kaya, S., Baran, A. I., Batirel, A., ... Ormeci, N. (2014). Liver involvement in patients with brucellosis: results of the Marmara study. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 33 (7), 1253-1262. DOI 10.1007/s10096-014-2064-4.
 14. Roushan, M. R. H., Mohrez, M., Smailnejad Gangi, S. M., Soleimani Amiri, M. J., & Hajiahmadi, M. (2004). Epidemiological features and clinical manifestations in 469 adult patients with brucellosis in Babol, Northern Iran. *Epidemiology & Infection*, 132 (6), 1109-1114. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0950268804002833>.
 15. Tongtawe, T., Bartpho, T., Kaewpitoon, S., Kaewpitoon, N., Dechsukhum, C., Leeaansaksiri, W., ... Panpimanmas, S. (2018). Genetic polymorphisms in TLR1, TLR2, TLR4, and TLR10 of Helicobacter pylori-associated gastritis: a prospective cross-sectional study in Thailand. *European Journal of Cancer Prevention*, 27, (2), 118. DOI:10.1097/CEJ.0000000000000347.
 16. Yan Cai, Yi Hua Peng, Zhong Tang, Xiao Lan Guo, Yu Feng Qing, Su Hua Liang ... Jing Guo Zhou. (2014). Association of Toll like receptor 2 polymorphisms with gout. *Biomedical reports*, 2 (2), 292-296. <https://doi.org/10.3892/br.2014.224>.

ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА (ARG753GLN) ГЕНА TLR-2 У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ БРУЦЕЛЛЕЗОМ С ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ

Гусейнов Эльчин Мамед оглы

Аннотация. Бруцеллы имеют потенциал влиять в той или иной степени почти на все органы человеческого организма, что отражается значительным полиморфизмом клинических проявлений, как следствие, не всегда своевременной диагностикой заболевания и развитием осложнений, приводящих к потере трудоспособности и инвалидизации. Целью нашего исследования стало определение особенностей распространенности полиморфизма (Arg753Gln) гена TLR-2 у больных с поражением печени при остром бруцеллезе. Из 178 обследованных больных полностью соответствовало всем критериям включения в исследование только 120 человек, которые и составили основную группу. Всем пациентам было проведено определение полиморфизма (Arg753Gln) TLR-2. Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программ "SPSS 20.0", "STATISTICA 6.0". Из 120 больных острым бруцеллезом поражения гепатобилиарной системы имели 43 человека, что составило 35,8% согласно лабораторным и инструментальным методам исследования. Генотип Gln/Gln гена TLR-2 в 3,3 раза чаще выявлялся у больных острым бруцеллезом с поражением печени, чем без признаков поражения печени. Установлено, что среди носителей генотипа Gln/Gln, определялся значительно повышенный риск заболевания бруцеллезом с поражением печени ($\chi^2=17,52$; $p=0,0002$; OR=4,81; 95% CI [0.98 - 23.59]), тогда как носительство гомозиготного генотипа Arg/Arg, наоборот, имело протективный эффект в отношении развития бруцеллеза (OR=0,11, 95% CI [0.04 - 0.33]).

Ключевые слова: острый бруцеллез, гепатит, полиморфизм, TLR-2.

FEATURES OF THE PREVALENCE OF TLR-2 GENE POLYMORPHISM (ARG753GLN) IN PATIENTS WITH ACUTE BRUCELLOSIS WITH LIVER DAMAGE

Elchin Huseynov Mammed oglu

Annotation. Brucella have the potential influence for all organs of the human body, which is reflected by a significant polymorphism of clinical manifestations, as a result, not always timely diagnosis of the disease and the development of complications that result of disability. The aim of our study was to determine the characteristics of the prevalence of polymorphism (Arg753Gln) of the TLR-2 gene in patients with acute brucellosis with liver damage. 178 patients with clinical symptoms of brucellosis were examined. According to the criteria for inclusion in a study of 178 patients, only 120 persons, who were the main group, fully met all criteria. All patients were tested for polymorphism (Arg753Gln) TLR-2. Statistical processing the results of the study was performed using the programs "SPSS 20.0", "STATISTICA 6.0". Among 120 patients with acute brucellosis, the disease of the hepatobiliary system had only 43 patients, which was 35.8% according to the laboratory and instrumental methods of investigation. The Gln/Gln genotype of the TLR-2 gene was determined in 3.3 times more in patients with acute liver brucellosis than in the patients without liver damage. Among the carriers of the genotype Gln/Gln, there is a significantly increased risk of brucellosis ($\chi^2=17.52$; $p=0.0002$; OR=4.81; 95% CI [0.98-23.59]), while carries of the homozygous genotype Arg/Arg on the contrary, has a protective effect on the development of brucellosis (OR=0.11, 95% CI [0.04 - 0.33]).

Keywords: acute brucellosis, hepatitis, polymorphism, TLR-2.