

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ TLR2, TLR4 и TLR9 У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

*Пешеходько Е.П., ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет»,  
Ростов-на-Дону, Российская Федерация*

*Аль Джавади А.М.А., ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет»,  
Ростов-на-Дону, Российская Федерация*

*Федорова М.А., ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет»,  
Ростов-на-Дону, Российская Федерация*

*Покудина И.О., ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет»,  
Ростов-на-Дону, Российская Федерация*

**Контактный E-mail авторов: [ipokudina@mail.ru](mailto:ipokudina@mail.ru)**

Актуальность. Проблема часто и длительно болеющих детей носит социальный характер, обусловленный значительным количеством пациентов, которых можно отнести к данной категории. Критериями включения в данную группу является как частота острых респираторных заболеваний (ОРЗ) в год (более 4-6 в зависимости от возраста), так и длительность, тяжесть, характер течения [1].

Особенностью современной инфекционной патологии у детей является частое сочетание этиологических факторов – вирусов, бактерий, грибов и паразитарных патогенов. Микст-инфекции способствуют затяжному течению заболевания, хронизации патологии со стороны органов-мишеней (легких, ЛОР-органов), а также вовлечению в процесс других органов и систем [2, 3]. Особое место в этиологии ОРЗ у часто болеющих детей (ЧБД) занимает *Staphylococcus aureus* [4], который в диагностически значимом количестве выявляется чаще других условно-патогенных микроорганизмов – в 38% случаев [5].

Врожденная иммунная система имеет решающее значение для контроля колонизации, раннего распознавания микроорганизмов и инициирует немедленную защитную реакцию [6]. Распознавание патогенов начинается на клеточной поверхности моноцитов человека через паттерн-распознающие рецепторы (PPRs). Среди них ключевую роль играют трансмембранные гликопротеины Toll-подобные рецепторы (TLR), которые активируют иммунную систему, регулируя выработку антимикробных пептидов и воспалительных цитокинов [7]. Показано, что дефекты передачи сигналов TLR могут нарушать врожденные иммунные ответы и связаны со значительным увеличением восприимчивости к инвазивным, опасным для жизни инфекциям [8, 9]. Мутации в генах TLRs могут приводить к нарушению структуры и функций экспрессируемых белков, что влияет на риск развития инфекций [10].

Целью этого исследования было изучение ассоциации полиморфизмов Arg753Gln гена TLR2, Thr399Ile гена TLR4 и T-1237C гена TLR9 и носоглоточным носительством *S. aureus* у ЧБД.

Материалы и методы. В исследование были включены 49 часто болеющих детей в возрасте 2-10 лет. 24 ребенка являлись носителями *S. aureus* в носоглотке, и 25 детей – не носители (контрольная группа). Исследование выполнено при информированном согласии

законных представителей детей (т.к. пациенты младше 15 лет). Все процедуры соответствовали Хельсинкской декларации 2013 года.

Выделение ДНК из лейкоцитов периферической крови проводили термокоагуляционным методом с использованием реагентов «ДНК-экспресскровь» (НПФ «Литех», Россия). Определение SNP проводилось аллель-специфической ПЦР (НПФ «Литех», Россия) с последующей УФ-детекцией результатов в 3% агарозном геле с добавлением бромистого этидия. Для определения факторов риска оценивали показатель отношения шансов (OR) с оценкой 95%-ного доверительного интервала.

Результаты. В результате исследования полиморфизма Arg753Gln гена TLR2 различий в соотношении частот аллелей ( $\chi^2=0,256$ ,  $p=0,613$ ) и генотипов ( $\chi^2=1,336$ ,  $p=0,513$ ) между носителями *S. aureus* и контрольной группой не обнаружено. В обеих группах преобладали доминантные гомозиготы Arg/Arg, около 92%. При анализе полиморфизма Thr399Ile гена TLR4 ассоциации с носительством *S. aureus* не выявлено. Установлено, что у носителей *S. aureus* и в контрольной группе большинство составили гомозиготы по аллелю Thr (95.8% и 76 % соответственно) (OR=7.263, 95% CI 0,803-65,715,  $p=0,048$ ), количество гетерозигот статистически значимо не отличалось у носителей стафилококка и контрольной группы (OR=0.138, 95% CI 0,015-1,246). Рецессивные гомозиготы не были обнаружены в обеих группах.

При сравнении рисковости значимости полиморфизма T-1237C гена TLR9 установлено, что гомозиготный генотип T/T обладает протекторным действием (OR=0,115, 95% CI 0,027-0,491,  $p=0,006$ ), гетерозиготы T/C имеют повышенный риск инфицирования *S. aureus* (OR=5,238; 95% CI 1,224-22,417).

Выявлено, что дикая аллель достоверно снижает риск носоглоточного носительства *S. aureus* (OR=0, 0,128; 95% CI 0,034-0,474,  $p=0,001$ ), в то время как рецессивная, напротив повышает его (OR=7,833; 95% CI 2,109-29,102).

Выводы. Многие факторы как окружающая среда, так и иммунный статус хозяина, как полагают, играют решающую роль в определении носительства *S. aureus*. Генетические изменения в системе распознавания патогенов врожденного иммунитета могут увеличить риск рецидивирующих респираторных инфекций. Проведенное исследование показало, потенциальную роль полиморфизма T-1237C гена TLR9 как генетического маркера предрасположенности к носительству *S. aureus* у ЧБД. Полученные результаты показывают, что анализ полиморфизмов генов TLR представляет интерес для определения их роли в развитии респираторных заболеваний у ЧБД.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания в сфере научной деятельности № 0852-2020-0028.

#### **Список литературных источников**

1. Корнеева Л.Н., Казберюк Н.А. К вопросу о критериях определения категории «Часто болеющие дети» // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2013. – Т. 11, № 25. – С. 93-96.
2. Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Григорян А.В. Часто болеющие дети: оптимизация программы лечения // РМЖ. – 2007. – Т. 15, № 23. – С. 1-5.
3. Мельник О.В., Бабаченко И.В., Левина А.С. Роль вируса Эпштейна–Барр и цитомегаловируса в поражении респираторного тракта часто болеющих детей // Вопр. практич. педиатр. – 2011. – Т. 6, № 3. – С. 23-29.
4. Сачкова Л. А., Балашов А.Л., Трухманов М.С. Часто болеющие дети // University Therapeutic Journal. – 2020. – Т. 2, № 4. – С. 75-85.

5. Левина А.С., Бабаченко И.В., Скрипченко Н.В., Имянитов Е.Н. Этиологическая структура заболеваний у часто болеющих детей в зависимости от возраста // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 2. – С. 72-77.
6. Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response // Nature. – 2007. – V.449, N 7164. – P. 819-826.
7. Koppe U., Suttorp N., Opitz B. Recognition of Streptococcus pneumoniae by the innate immune system // Cell Microbiol. – 2012. – V. 14, N 4. – P. 460-466.
8. Schroder N.W., Schumann R.R. Single nucleotide polymorphisms of toll-like receptors and susceptibility to infectious disease // Lancet. Infect. Dis. – 2005. – V. 5, N 3. – P. 156-164.
9. Ellis M.K., Elliott K.S., Rautanen A., Crook D.W., Hill A.V., Chapman S.J. Rare variants in MYD88, IRAK4 and IKBKG and susceptibility to invasive pneumococcal disease: a population-based case-control study // PLoS One. – 2015. – V. 10, N 4. – e0123532.
10. Skevaki C., Pararas M., Kostelidou K., Tsakris A., Routsias J.G. Single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptors and susceptibility to infectious diseases // Clinical and Experimental Immunology. – 2015. – V. 180, N 2. – P. 165-177.