

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ КАК ВОЗМОЖНЫЙ ФАКТОР ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К РАЗВИТИЮ ТУБЕРКУЛЕЗА

Е. С. БОГОДУХОВА, Е. Е. БАЙКЕ

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», г. Чита, Россия

Цель исследования: выявить генотипы и частоту встречаемости аллелей генов Toll-рецепторов (*Arg753Gln* – для TLR2; *Phe412Leu* – для TLR3; *Asp299Gly* – для TLR4; *Ser249Pro* – для TLR6) у больных туберкулезом органов дыхания в Забайкальском крае.

Материалы и методы. Распределение генотипов аллельных вариантов генов Toll-рецепторов анализировали у 120 пациентов с туберкулезом органов дыхания и 30 здоровых добровольцев с сопоставимым распределением по полу и возрасту. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов цельной крови. Для определения полиморфных вариантов генов Toll-рецепторов применяли метод ПЦР в режиме реального времени. Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди – Вайнберга. Сравнение частот распределения генотипов в группах исследования проводили с помощью критерия χ^2 (Пирсона) с поправкой Йейтса на непрерывность с использованием 4-польной таблицы сопряженности. Об ассоциации генотипов с заболеванием судили по величине отношения шансов с расчетом 95%-ного доверительного интервала. Дополнительно для подтверждения и анализа силы связи генотипов с развитием туберкулеза на основе принципа взаимной сопряженности рассчитывали критерий ϕ (Критерий V Крамера, Критерий K Чупрова).

Результаты. Полиморфизм генов TLR2, TLR3 и TLR6 предрасполагает к развитию туберкулеза. Наиболее значимыми в формировании предрасположения к развитию заболевания являются генотипы *Asp/Asp* гена TLR4 (*Asp299Gly*), полиморфизма *Ser/Ser* гена TLR6 (*Ser249Pro*), гетерозиготного *Asp/Gly* гена TLR4 (*Asp299Gly*) и мутантного полиморфизма *Pro/Pro* гена TLR6 (*Ser249Pro*). Протективный эффект в отношении развития туберкулеза связан с носительством гомозиготного генотипа *Arg/Arg* полиморфизма TLR2, гомозиготного генотипа *Phe/Phe* гена TLR3 и гетерозиготного полиморфизма *Ser/Pro* гена TLR6.

Ключевые слова: туберкулез, Toll-подобный рецептор, врожденный иммунитет, паттерн-распознающие рецепторы

Для цитирования: Богодухова Е. С., Байке Е. Е. Полиморфизм генов Toll-подобных рецепторов как возможный фактор предрасположенности к развитию туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 9. – С. 11-16. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-9-11-16

POLYMORPHISM OF GENES OF TOLL-LIKE RECEPTORS AS A POTENTIAL FACTOR OF PREDISPOSITION TO TUBERCULOSIS

E. S. BOGODUKHOVA, E. E. BAYKE

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

The objective of the study: to detect genotypes and frequency of gene alleles of Toll-receptors (*Arg753Gln* – for TLR2; *Phe412Leu* – for TLR3; *Asp299Gly* – for TLR4; *Ser249Pro* – for TLR6) among respiratory tuberculosis patients in Zabaykalsky Krai.

Subjects and methods. The distribution of genotypes of allele variants of Toll-receptors genes was analyzed in 120 respiratory tuberculosis patients and 30 healthy volunteers with a compatible gender and age distribution. Genomic DNA was isolated from leukocytes of the whole blood. In order to detect polymorphic variants of Toll-receptors genes, real-time PCR was used. The distribution of genotypes as per investigated polymorphic loci was tested for relevance using Hardy – Weinberg equilibrium. The frequency of genotype distribution in the groups was compared by Pearson's chi-square test with Yates's correction for continuity using 4-field contingency tables. The decision of the association between genotypes and the disease was made based on the value of the odds ratio with 95% of confidence intervals. Additionally, to confirm and analyze the correlation force of genotypes and development of tuberculosis based on the principle of mutual contingency, ϕ test (Kramer test, Chuprov test) was calculated.

Results. Polymorphism of TLR2, TLR3 and TLR6 genes predispose the development of tuberculosis. The following genotypes make the biggest contribution to the formation of predisposition to tuberculosis: *Asp/Asp* genotype of TLR4 gene (*Asp299Gly*), *Ser/Ser* polymorphism of TLR6 gene (*Ser249Pro*), heterozygous *Asp/Gly* of TLR4 gene (*Asp299Gly*) and mutation *Pro/Pro* polymorphism of TLR6 gene (*Ser249Pro*). The protective effect against the development of tuberculosis is related to carriage of homozygous *Arg/Arg* genotype of TLR2 polymorphism, homozygous *Phe/Phe* genotype of TLR3 gene and heterozygous *Ser/Pro* polymorphism of TLR6 gene.

Key words: tuberculosis, Toll-like receptor, innate immunity, pattern recognition receptors

For citations: Bogodukhova E.S., Bayke E.E. Polymorphism of genes of Toll-like receptors as a potential factor of predisposition to tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 9, P. 11-16. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-9-11-16

Генетические факторы в значительной мере влияют на восприимчивость организма человека к различным заболеваниям, в том числе инфекционной природы. Подавляющее большинство людей, инфицированных микобактерией туберкулеза (МБТ), остаются здоровыми благодаря формирующемуся у них иммунитету. Однако у 10% лиц иммунный

ответ оказывается неэффективным, вследствие чего развивается активно текущий туберкулез [9, 11, 14].

Врожденный иммунитет рассматривают как наследственно закрепленную систему защиты многоклеточного организма от различных патогенов [4, 5, 12]. Он является первой линией защиты восприимчивого организма [5, 6, 20, 23].

Распознавание патогенов клетками системы врожденного иммунитета происходит через многочисленные рецепторные структуры. Особую группу рецепторов составляют «паттерн-распознающие рецепторы» (PRRs) (от англ. Pattern – recognition receptor), предназначенные для распознавания консервативных молекулярных структур микроорганизмов. Они инактивируют пути передачи сигнала для экспрессии разнообразных генов иммунного ответа, включая выработку противовоспалительных цитокинов [5, 6, 15, 19, 20]. Toll-подобные рецепторы (TLR) считаются одним из наиболее значимых представителей семейства PRRs. Toll-подобные рецепторы описаны в 1985 г. С. Nusslein-Volhard при анализе нарушений процессов эмбриогенеза у мушек дрозофил. С. Nusslein-Volhard наблюдала личинку с недоразвитой вентральной частью туловища. Ген, вызывающий мутацию дорсовентральной полярности, получил название Toll (нем. безумный, удивительный, паразитический) [30, 36, 37]. R. Medzhitov et al. обнаружили первые аналоги Toll-рецептора дрозофилы у млекопитающих, который получил название Toll-подобный рецептор (Toll like receptor) [21, 24, 25]. Toll-подобные рецепторы (англ. Toll – like receptor, TLR; от нем. Toll – замечательный) – класс клеточных рецепторов с одним трансмембранным фрагментом, которые распознают консервативные структуры микроорганизмов и активируют клеточный иммунный ответ, таким образом выполняют ключевую роль во врожденном иммунитете [1, 7, 13].

В настоящее время идентифицированы 13 представителей семейства TLR, среди которых TLR 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 – выявляются у мышей и человека, TLR10 – только у человека, TLR 11, 12, 13 – только у мышей [1-3, 18, 22, 23]. Все TLRs имеют сходное строение и представляют собой интегральные трансмембранные белки [12].

Таким образом, в современной литературе широко представлены сведения о Toll-подобных рецепторах. Большое число исследований подтверждают важную роль TLR в патогенезе различных заболеваний человека – в первичных иммунодефицитах, инфекциях, алергопатиях, аутоиммунных заболеваниях и многих других патологических состояниях [5, 6, 8, 10, 13, 17].

В доступной литературе приводится мало сведений о роли Toll-подобных рецепторов в патогенезе туберкулеза. Некоторые авторы упоминают о роли Toll-подобных рецепторов в развитии вторичной иммунологической недостаточности, но патогенетические механизмы в этих работах до конца не раскрыты [5, 6, 10].

Учитывая вышеизложенное, в настоящее время перспективны исследования, основанные на получении полной информации о функционировании системы Toll-подобных рецепторов, которые, вероятно, помогут уточнить дефекты в системе врожденного иммунитета и, таким образом, спрогнозировать риск развития туберкулеза.

Цель исследования: выявить генотипы и частоту встречаемости аллелей генов Toll-рецепторов (*Arg753Gln* – для TLR2; *Phe412Leu* – для TLR3; *Asp299Gly* – для TLR4; *Ser249Pro* – для TLR6) у больных туберкулезом органов дыхания в Забайкальском крае.

Материалы и методы

Проведено обследование 120 пациентов в возрасте $42,5 \pm 3,3$ года с туберкулезом органов дыхания, проживающих на территории Забайкальского края и находящихся на лечении в отделении терапии ГУЗ «Забайкальский краевой клинический фтизиопульмонологический центр», которые составили основную группу исследования. Критериями включения являлись наличие подтвержденного диагноза туберкулеза. Диагноз туберкулеза установлен на основании характерной клинико-рентгенологической картины, кроме того, подтвержден у 109 больных бактериологически, у 11 – гистологическим исследованием операционного материала. У 11 (9,17%) больных диагностированы такие формы туберкулеза, как очаговая туберкулема, туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, у 54 (45,0%) – инфильтративная, у 34 (28,33%) – диссеминированная, у 21 (17,5%) – фиброзно-кавернозная. Обязательным было исследование мокроты: на кислотоустойчивые микобактерии методом микроскопии с окраской по Цилю – Нильсену или люминесцентной микроскопией; методом полимеразой цепной реакции для обнаружения ДНК микобактерий. При получении положительных результатов посева мокроты на питательные среды определяли лекарственную устойчивость возбудителя методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна – Йенсена. Исследование проводили в 1-е сут от момента госпитализации, до начала основного курса химиотерапии.

Критериями исключения служили: неуточненный диагноз туберкулеза, тяжелая сочетанная патология (сахарный диабет, рак легких). Группу контроля составили 30 реципиентов в возрасте $38,5 \pm 3,5$ года, никогда не болевших туберкулезом и не состоящих на учете в противотуберкулезном диспансере. Все включенные в исследование были жителями Забайкальского края.

Всеми реципиентами подписано информированное согласие на участие в исследовании № 69/2014 от 24 декабря 2014 г., одобренное этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия».

Молекулярно-генетическое исследование проведено на базе НИИ молекулярной медицины ЧГМА. Материалом для исследования послужили образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов периферической венозной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» (ООО НТП «Литех», г. Москва). Визуализация продуктов амплификации выполнена

Результаты исследования

с помощью электрофореза в 3%-ном агарном геле с добавлением бромистого этидия с ультрафиолетовой детекцией. Результаты анализа позволили дать три типа заключений: нормальная гомозигота, гетерозигота, мутантная гомозигота.

Распределение генотипов по исследуемым полиморфным локусам сравнивали на соответствие равновесию Харди – Вайнберга. Сравнение частот распределения генотипов в группах исследования проводили с помощью критерия χ^2 (Пирсона) с поправкой Йейтса на непрерывность с использованием 4-польной таблицы сопряженности; если ожидаемых явлений в одной из ячеек было меньше 5, применяли точный критерий Фишера. Для оценки ассоциации изучаемых полиморфных вариантов генов с риском развития туберкулеза рассчитывали отношение шансов (ОШ; Odds Ratio) с доверительным интервалом (ДИ) 95%, причем ОШ = 1 трактовали как «отсутствие ассоциаций»; ОШ > 1 – как «положительную ассоциацию», ОШ < 1 – как «отрицательную ассоциацию» генотипа с туберкулезом. Дополнительно для подтверждения и анализа силы связи генотипов с развитием туберкулеза на основе принципа взаимной сопряженности рассчитывали критерий ϕ (критерий V Крамера, критерий K Чупрова).

Математическую обработку полученных результатов проводили методами непараметрической статистики на персональном компьютере при помощи Statistica 10 и с использованием онлайн-калькулятора (<http://gen-exp.ru/calculator.php>).

В ходе молекулярно-генетического исследования у лиц группы «больные туберкулезом» и группы контроля при полиморфизме генов Toll-подобных рецепторов выявлены все искомые генетические мутации в гомо- и гетерозиготном состояниях.

Общее распределение частоты встречаемости полиморфизма генов Toll-рецепторов TLR2 (*Arg753Gln*), TLR3 (*Phe412Leu*), TLR4 (*Asp299Gly*), TLR6 (*Ser249Pro*) в группе «больные туберкулезом» и группе контроля отражено в табл. 1.

Частота встречаемости генотипов полиморфизма гена TLR2 (*Arg753Gln*) у здоровых доноров и больных туберкулезом была сопоставимой (табл. 1).

Гетерозиготный генотип *Phe/Leu* гена TLR3 (*Phe412Leu*) в полиморфном локусе -412 обнаруживался на 4,2% чаще среди больных туберкулезом, чем среди здоровых лиц. При этом в контрольной группе чаще (в 3,8 раза) встречались обладатели гомозиготного варианта *Phe/Phe* полиморфизма гена TLR3.

Так, частота встречаемости гомозиготного генотипа *Asp/Asp* полиморфного варианта в локусе -299 гена TLR4 (*Asp299Gly*) у больных туберкулезом была в 20,9 раза ниже по сравнению с его частотой в группе контроля. При этом носители гетерозиготного *Asp/Gly* изучаемого гена в группе контроля встречались на 18,4% чаще, чем обладатели аналогичных генотипов среди больных туберкулезом.

Таблица 1. Частота распределения генотипов генов TLR2 (*Arg753Gln*), TLR3 (*Phe412Leu*), TLR4 (*Asp299Gly*), TLR6 (*Ser249Pro*) в исследуемых группах

Table 1. The frequency of genotypes of TLR2 (*Arg753Gln*), TLR3 (*Phe412Leu*), TLR4 (*Asp299Gly*), TLR6 (*Ser249Pro*) genes in the investigated groups

Полиморфизм генов	Больные туберкулезом <i>n</i> = 120 абс. (%)	Здоровые доноры <i>n</i> = 30 абс. (%)	χ^2	<i>p</i>	ОШ	95%-ный ДИ
TLR2 (<i>Arg753Gln</i>)						
<i>Arg/Arg</i>	108 (90,0)	28 (93,0)	0,044	0,736	0,643	0,136-3,040
<i>Arg/Gln</i>	12 (10,0)	2 (6,7)	0,044	0,736	1,556	0,329-7,355
<i>Gln/Gln</i>	0 (0)	(0)			0	0
TLR3 (<i>Phe412Leu</i>)						
<i>Phe/Phe</i>	47 (39,2)	13 (43,0)	0,174	0,628	0,842	0,375-1,892
<i>Phe/Leu</i>	65 (54,2)	15 (50,0)	0,167	0,688	1,182	0,531-2,632
<i>Leu/Leu</i>	8 (6,6)	2 (6,7)	0,167	1,000	1,000	0,201-4,972
TLR4 (<i>Asp299Gly</i>)						
<i>Asp/Asp</i>	91 (75,8)*	29 (96,7)	6,510	0,009	0,108	0,014-0,830
<i>Asp/Gly</i>	26 (21,7)*	1 (3,3)	5,273	0,009	9,242	1,205-70,851
<i>Gly/Gly</i>	3 (2,50)	(0)	0	0	0	0
TLR6 (<i>Ser249Pro</i>)						
<i>Ser/Ser</i>	62 (51,7)*	9 (30,0)	4,520	0,041	2,494	1,056-5,889
<i>Ser/Pro</i>	43 (35,8)	12 (40,0)	0,179	0,677	0,730	0,369-1,902
<i>Pro/Pro</i>	15 (12,5)*	9 (30)	5,469	0,026	0,333	0,129-0,862

Примечание: * – уровень статистической значимости по сравнению с группой здоровых доноров ($p < 0,05$)

Анализ частоты распределения генотипов полиморфизма гена TLR6 (*Ser249Pro*) среди больных туберкулезом выявил снижение частоты носительства гетерозиготного генотипа *Ser/Pro* (в 4,2 раза) и увеличение числа обладателей гомозиготного генотипа *Ser/Ser* (в 21,7 раза) по сравнению с таковыми у здоровых лиц группы контроля.

Гомозиготный генотип по мутантному полиморфизму *Pro/Pro* гена TLR6 обнаружен у 15/120 (12,5%) больных туберкулезом и у 9/30 (30%) – группы контроля (табл. 1).

Полученные результаты согласуются с расчетами ОШ, свидетельствующими в пользу того, что носительство гетерозиготного генотипа *Arg/Gln* полиморфных локусов -753 гена TLR2 (*Arg753Gln*) (ОШ = 1,556 [95%-ный ДИ 0,329-7,355]), генотипа *Phe/Leu* гена TLR3 (*Phe412Leu*) (ОШ = 1,182 [95%-ный ДИ 0,531-2,632]) и *Asp/Gly* гена TLR4 (*Asp299Gly*) (ОШ = 9,942 [95%-ный ДИ 1,205-70,851]) и гомозиготного генотипа *Ser/Ser* полиморфизма гена TLR6 (*Ser249Pro*) (ОШ = 2,494 [95%-ный ДИ 1,056-5,889]) ассоциированы с развитием туберкулеза органов дыхания и могут рассматриваться как факторы риска развития заболевания (табл. 1).

По результатам расчета критериев Крамера (*V*) и критерия Чупрова (*K*) выявлено, что наличие у жителей Забайкальского края гомозиготного генотипа *Asp/Asp* гена TLR4 (*Asp299Gly*) ($\varphi = 0,2$), полиморфизма *Ser/Ser* гена TLR6 (*Ser249Pro*) ($\varphi = 0,1$) и гетерозиготного *Asp/Gly* гена TLR4 (*Asp299Gly*) ($\varphi = 0,3$) и мутантного полиморфизма *Pro/Pro* гена TLR6 (*Ser249Pro*) связано с риском развития туберкулеза, так как является фактором предрасположенности к болезни.

Наряду с этим, на основании результатов вычисления ОШ, критериев Крамера (*V*) и критерия Чупрова (*K*) можно утверждать, что протективный эффект в отношении развития туберкулеза связан с носительством гомозиготного генотипа *Arg/Arg* полиморфизма TLR2 – ОШ = 0,643 [95%-ный ДИ 0,136-3040] ($\varphi = 0,04$), гомозиготного генотипа *Phe/Phe* гена TLR3 – ОШ = 0,842 [95%-ный ДИ 0,375-1,892] ($\varphi = 0,03$), гетерозиготного полиморфизма *Ser/Pro* гена TLR6 – ОШ = 0,730 [95%-ный ДИ 0,369-1,902] ($\varphi = 0,03$) (табл. 1, 2).

Таблица 2. Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом

Table 2. Evaluation criteria of correlation between the risk factor and outcome

Полиморфизм генов генотипы	Наименование критерия Критерий φ Критерий <i>V</i> Крамера* Критерий <i>K</i> Чупрова**	Сила связи
TLR2 (<i>Arg753Gln</i>) <i>Arg/Arg</i> <i>Arg/Gln</i>	0,046 0,046	Несущественная Несущественная
TLR3 (<i>Phe412Leu</i>) <i>Phe/Phe</i> <i>Phe/Leu</i> <i>Leu/Leu</i>	0,034 0,033 0,000	Несущественная Несущественная Несущественная
TLR4 (<i>Asp299Gly</i>) <i>Asp/Asp</i> <i>Asp/Gly</i>	0,208 0,208	Средняя Средняя
TLR6 (<i>Ser249Pro</i>) <i>Ser/Ser</i> <i>Ser/Pro</i> <i>Pro/Pro</i>	0,174 0,035 0,191	Слабая Несущественная Слабая

Примечание: * – интерпретация полученных значений статистических критериев согласно рекомендациям Rea & Parker; ** – для четырехпольной таблицы, используемой в данном калькуляторе, все три критерия (φ , Крамера, Чупрова) принимают одно и то же значение

Заключение

В настоящем исследовании у большинства пациентов с туберкулезом выявлено носительство ассоциированных с развитием заболевания полиморфизмов генов Toll-подобных рецепторов по «высокопродуцирующему» аллелю генотипа *Asp/Asp* гена TLR4 (*Asp299Gly*), *Ser/Ser* гена TLR6 (*Ser249Pro*) и гетерозиготного *Asp/Gly* гена TLR4 (*Asp299Gly*), а также мутантного полиморфизма *Pro/Pro* гена TLR6 (*Ser249Pro*). Полученные результаты свидетельствуют о том, что индивидуальное носительство «высокопродуцирующих» полиморфных вариантов генов Toll-подобных рецепторов может оказывать влияние на характер течения патологического процесса в легочной ткани с возможным формированием воспалительного ответа по «провоспалительному генотипу».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Байке Е. Е., Богодухова Е. С. Роль полиморфизма генов TOLL-подобных рецепторов в развитии туберкулеза [Электронный ресурс] // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. – 2015. – № 2. – С. 167-173. Режим доступа: <http://medacadem.chita.ru/zmv>.
2. Ганковская О. А., Зверев В. В. Взаимодействие вирусов и Toll-подобных рецепторов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2010. – № 2. – С. 101-105.
3. Захарова М. В., Стаханов В. А., Мезенцева М. В. Цитокины в противотуберкулезном иммунитете // Вестник РУДН. Серия Медицина. – 2009. – № 4. – С. 297-300.
4. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. Цитокины. – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.
5. Ковальчук Л. В. и др. Рецепторы врожденного иммунитета: подходы к количественной и функциональной оценке toll-подобных рецепторов человека // Иммунология. – 2008. – Т. 29, № 4. – С. 223-227.
6. Ковальчук Л. В. Учение о воспалении в свете новых данных: развитие идеи И. И. Мечникова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2008. – № 5. – С. 10-15.
7. Крохалева Ю. А., Страмбовская Н. Н., Алферова А. Е. Генетический полиморфизм TOLL-рецепторов у больных ишемическим инсультом в Забайкальском крае [Электронный ресурс] // Забайкальский медицинский вестник. – 2014. – № 4. – С. 12-15. Режим доступа: <http://medacadem.chita.ru/zmv>.
8. Кубанов А. Л. и др. Роль Толл-подобного рецептора 7 типа в развитии истинной анколитической пузырчатки // Цитокины и воспаление. – 2012. – Т. 12, № 4. – С. 7-14.
9. Перельман М. И., Богдельникова И. В. Фтизиатрия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 446 с.
10. Петрова Е. А., Охлопков В. А. Клиническая характеристика и прогнозирование течения вульгарного псориаза у пациентов с полиморфизмом генов Толл-рецепторов 4 и 9 типов // About Issues Search Rules. – 2013. – № 9. – С. 435-439.
11. Ридер Г. Л. Эпидемиологические основы борьбы с туберкулезом. – М., 2001. – 192 с.
12. Свитич О. А. и др. Ассоциация полиморфных маркеров, локализованных в 5 – нетранслируемой области гена β-дефензина DEFB1 гипертрофией аденоидных вегетаций // Вестник РГДУ. – 2011. – № 3. – С. 23-25.
13. Сульская Ю. В. Генетический полиморфизм Толл-рецепторов 4 типа у больных сахарным диабетом 2 типа // Таврический медико-биологический вестник. – 2009. – № 3. – С. 72-74.
14. Фтизиатрия: национальное руководство / под ред. М. И. Перельмана. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 512 с.
15. Хаитов Р. М., Пашенков М. В., Пинегин Б. В. Роль паттерн-распознающих рецепторов во врожденном адаптивном иммунитете // Иммунология. – 2009. – № 1. – С. 66-76.
16. Щедьяков Д. В. и др. Толл-подобные рецепторы и их значение в опухолевой прогрессии // Acta Naturae (русскоязычная версия). – 2010. – Т. 2, № 3. – С. 28-37.
17. Ярилин А. А. Иммунология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 562 с.
18. Brightbill H. D. et al. Host defense mechanisms triggered by microbial lipoproteins through toll-like receptor // Science. – 1999. – Vol. 285, № 5428. – P. 732-736.
19. Drexler S. K., Foxwell B. M. The role of toll-like receptors in chronic inflammation // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2010. – Vol. 42, № 4. – P. 506-518.
20. Kawai T., Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors // Nat. Immunol. – 2010. – Vol. 11, № 5. – P. 373-384.
21. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity // Nature Reviews Immunology. – 2001. – P. 135-145.
22. Miller L. S. Toll-like receptors in skin // Adv. Dermatol. – 2008. – Vol. 24. – P. 71-87.
23. O'Neil L. A. Toll-like receptors in inflammation // Basel: Birkhauser Verlag. – 2005. – 244 p.
24. Takeda K., Akira S. Toll-receptors in innate immunity // Intern. Immunology. – 2005. – Vol. 7, № 1. – P. 1-14.
25. Takeda K., Kaisho T., Akira S. Toll-like receptors // Ann. Rev. Immunol. – 2003. – Vol. 21. – P. 335-376.
1. Bayke E.E., Bogodukhova E.S. The role of gene polymorphism of TOLL-like receptors in the development of tuberculosis (Epub.). *ENI Zabaykalskiy Meditsinskiy Vestnik*, 2015, no. 2, pp. 167-173. (In Russ.) Available at: <http://medacadem.chita.ru/zmv>.
2. Gankovskaya O.A., Zverev V.V. Interaction of viruses and Toll-like receptors. *Journal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunologii*, 2010, no. 2, pp. 101-105. (In Russ.)
3. Zakharova M.V., Stakhanov V.A., Mezentseva M.V. Cytokines in the anti-tuberculosis immunity. *Vestnik RUDN, Seriya Meditsina*, 2009, no. 4, pp. 297-300. (In Russ.)
4. Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. *Tsitokiny*. [Cytokines]. St. Petersburg, Foliant Publ., 2008, 552 p.
5. Kovalchuk L.V. et al. Receptors of innate immunity: approaches to quantity and functional assessment of human toll-like receptors. *Immunologiya*, 2008, vol. 29, no. 4, pp. 223-227. (In Russ.)
6. Kovalchuk L.V. The doctrine of inflammation in the light of new data: development of the idea of I.I. Mechnikov. *Journal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunologii*, 2008, no. 5, pp. 10-15. (In Russ.)
7. Krokhalava Yu.A., Strambovskaya N.N., Alferova A.E. Genetic polymorphism of TOLL-like receptors in the patients with ischemic stroke in Zabaykalsky Krai (Epub.). *Zabaykalskiy Meditsinskiy Vestnik*, 2014, no. 4, pp. 12-15. (In Russ.) Available at: <http://medacadem.chita.ru/zmv>.
8. Kubanov A.L. et al. The role of toll-like receptor of type 7 in the development of true oncolytic pemphigus. *Tsitokiny i Vospaleniye*, 2012, vol. 12, no. 4, pp. 7-14. (In Russ.)
9. Perelman M.I., Bogadelnikova I.V. *Ftiziatriya*. [Phthysiology]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2012, 446 p.
10. Petrova E.A., Okhlopov V.A. Clinical characteristics and predicting the course of psoriasis vulgaris in the patients with polymorphism of genes of toll-receptors of types 4 and 9. *About Issues Search Rules*, 2013, no. 9, pp. 435-439. (In Russ.)
11. Rider G.L. *Epidemiologicheskie osnovy borby s tuberkulezom*. [Epidemiological basics of tuberculosis control]. Moscow, 2001, 192 p.
12. Svitich O.A. et al. Association of polymorphic markers localized in 5-untranslated region of β-defensin DEFB1 gene with hypertrophic adenoid vegetation. *Vestnik RGDU*, 2011, no. 3, pp. 23-25. (In Russ.)
13. Sulskaya Yu.V. Genetic polymorphism of toll-receptors of type 4 in those with type 2 diabetes. *Tavricheskiy Mediko-Biologicheskiy Vestnik*, 2009, no. 3, pp. 72-74. (In Russ.)
14. *Ftiziatriya. Natsionalnoye rukovodstvo*. [Phthysiology. National Guidelines]. M.I. Perelman, eds., Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2007, 512 p.
15. Khaïtov R.M., Paschenkov M.V., Pinegin B.V. The role of pattern recognition receptors in the innate adaptive immunity. *Immunologiya*, 2009, no. 1, pp. 66-76. (In Russ.)
16. Scheblyakov D.V. et al. Toll-like receptors and their impact on tumor progression. *Acta Naturae (Russian version)*, 2010, vol. 2, no. 3, pp. 28-37. (In Russ.)
17. Yarilin A.A. *Immunologiya*. [Immunology]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2010, 562 p.
18. Brightbill H.D. et al. Host defense mechanisms triggered by microbial lipoproteins through toll-like receptor. *Science*, 1999, vol. 285, no. 5428, pp. 732-736.
19. Drexler S.K., Foxwell B.M. The role of toll-like receptors in chronic inflammation. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2010, vol. 42, no. 4, pp. 506-518.
20. Kawai T., Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat. Immunol.*, 2010, vol. 11, no. 5, pp. 373-384.
21. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nature Reviews Immunology*, 2001, pp. 135-145.
22. Miller L.S. Toll-like receptors in skin. *Adv. Dermatol.*, 2008, vol. 24, pp. 71-87.
23. O'Neil L.A. Toll-like receptors in inflammation. *Basel: Birkhauser Verlag*. 2005, 244 p.
24. Takeda K., Akira S. Toll-receptors in innate immunity. *Intern. Immunology*, 2005, vol. 7, no. 1, pp. 1-14.
25. Takeda K., Kaisho T., Akira S. Toll-like receptors. *Ann. Rev. Immunol.*, 2003, vol. 21, pp. 335-376.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»,
672090, г. Чита, ул. Горького, д. 39а.

Богодухова Екатерина Сергеевна

ассистент кафедры туберкулеза.
E-mail: e.bogoduhova@yandex.ru

Байке Евгений Ерболович

кандидат медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой туберкулеза.
E-mail: eugenij.bee@jandex.ru

Поступила 16.05.2018

FOR CORRESPONDENCE:

Chita State Medical Academy,
39a, Gorkogo St.,
Chita, 672090

Ekaterina S. Bogodukhova

Assistant of Tuberculosis Department.
Email: e.bogoduhova@yandex.ru

Evgeniy E. Bayke

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of Tuberculosis Department.
Email: eugenij.bee@jandex.ru

Поступила 16.05.2018