

ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИИИ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ ГЕНОВ TLR2 И TLR9 С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМИ РОДАМИ И ВНУТРИУТРОБНЫМ ИНФИЦИРОВАНИЕМ

Ганковская О.А.

ГУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, Москва
ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

Резюме. В последние годы активно изучается роль генетических факторов в формировании полноценных механизмов врожденного иммунитета. TLRs играют большую роль в развитии патологии инфекционного генеза при беременности. Цель данного исследования — изучение ассоциации полиморфизмов Arg677Trp, Arg753Gln в гене TLR2 и A2848G в гене TLR9 с преждевременными родами инфекционного генеза и внутриутробным инфицированием в русской популяции на территории г. Москвы. Полиморфные маркеры Arg677Trp, Arg753Gln в гене TLR2 были определены в клиническом материале с помощью ПЦР-ПДРФ (с использованием рестриктазы AclI), полиморфный маркер A2848G в гене TLR9 был определен с помощью ПЦР в режиме реального времени в присутствии TaqMan зондов. Показано, что аллель Arg полиморфного маркера Arg753Gln гена TLR2 был ассоциирован с внутриутробной инфекцией. Другой аллель A полиморфного маркера A2848G гена TLR9 ассоциирован со срочными родами при урогенитальной инфекции. Таким образом, полиморфный маркер A2848G можно расценивать в качестве протективного.

Ключевые слова: врожденный иммунитет, Toll-подобные рецепторы, полиморфизм, преждевременные роды, урогенитальная инфекция.

Gankovskaya O.A.

ASSOCIATION STUDIES BETWEEN POLYMORPHIC MARKERS TLR2 AND TLR9, PRE-TERM DELIVERY AND INTRAUTERINE INFECTIONS

Abstract. During last years, a role of genetic factors in maturation of innate immunity functions was actively studied. It is known, that some SNP in TLR9 and TLR2 genes are known to be associated with development of infection in pregnancy. However, interrelations of various TLR-mediated anti-infectious mechanisms with genetic factors in pregnant women were poorly studied. The aim of present study was to evaluate associations between the following SNPs: Arg677Trp, Arg753Gln of TLR2 gene, A2848G SNP of TLR9 gene, and frequencies of pre-term birth complicated by infections in Russian population of Moscow City. SNPs Arg677Trp, Arg753Gln in TLR2 gene have been studied in a clinical material by means of PCR-RFLP analysis, using AclI restrictase. A2848G polymorphic marker in TLR9 gene was assessed by real-time PCR, employing TaqMan probes. It has been shown, that Arg allele of Arg753Gln TLR2 gene was associated with urogenital infections. When studying

A2848G polymorphism in TLR9 gene, the A Allele was associated with normal delivery, thus assuming the A2848G polymorphic marker as a protective one. (*Med. Immunol.*, vol. 12, N 1-2, pp 87-94)

Адрес для переписки:

Ганковская Оксана Анатольевна
123557, г. Москва, Зоологический пер., 8, кв. 100.
Тел.: (495) 674-55-01.
Факс: (495) 674-57-10.
E-mail: oksgan@yandex.ru

Keywords: inborn immunity, Toll-like receptors, polymorphism, pre-term birth, urogenital infection.

Введение

В последние годы активно изучается роль генетических факторов в формировании механизмов врожденного иммунного ответа. Врожденный иммунитет является первой филогенетически наиболее древней линией защиты организма от различных патогенов. В течение последних лет активно изучаются биология, структура и функции сигнальных рецепторов врожденного иммунитета — Toll-подобных рецепторов (TLR) [4]. Среди всех TLRs наибольшим спектром лигандов обладает TLR2, который способен образовывать как гетеродимеры с TLR1, TLR6, так и гомодимеры. Среди эндосомальных Toll-подобных рецепторов наибольший интерес представляет TLR9, поскольку он распознает неметилованную CpG-богатую ДНК, которая характерна для бактерий и вирусов. После активации TLRs происходит передача сигнала к ядру клетки и выработка провоспалительных цитокинов, противомикробных пептидов и других эффекторных молекул врожденного иммунитета [8, 13].

Белки TLRs состоят из LRR-домена (внеклеточного) и TIR-домена (внутриклеточного). LRR-домен участвует в связывании рецептора с лигандом, TIR-домен отвечает за активацию TLR-опосредованного сигнального пути [12].

Семейство TLRs состоит из пяти подсемейств (TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR9), разделение на которые основано не только на сходстве аминокислотного состава, но и на генетической гомологии. Принадлежащие к одному TLR2-подсемейству TLR2, TLR1 и TLR6 имеют высокую степень гомологии и на 69,3% идентичны по ами-

нокислотному составу. TIR-домены этих рецепторов высоко консервативны и имеют 90% гомологию. Ген TLR2 локализован на длинном плече 4 хромосомы и входит в одну группу сцепления с такими генами, как TLR3 и NFκB (p50). Следует отметить, что TLR2 состоит из двух экзонов, но кодирующим является только экзон 2 [15].

Все гены подсемейства TLR9 кодируются двумя экзонами. Аминокислотные последовательности TLR7 и TLR8 имеют 72,7% сходство, а кодирующие их гены идентичны на 42,3% и локализованы на X-хромосоме (Xp22). Ген TLR9 картирован на коротком плече 3 хромосомы (3p21.3) и сцеплен с такими генами, как MYD88 и CAMP, которые находятся в регионе, содержащем гены опухолевого роста [15, 19]. Белковые продукты всех вышеперечисленных генов играют большую роль в реакциях врожденного иммунитета при непосредственной защите (LL-37), так и в передаче сигнала в клетке (MyD88, NF-κB).

В последнее время появились работы по ассоциации полиморфизма генов TLR2 и TLR9 с инфекционными заболеваниями (табл. 1). Известно, что такие полиморфизмы (single nucleotide polymorphisms) гена TLR2, как Arg753Gln, T597C ассоциированы с инфекцией, вызванной *Candida albicans*, *M. tuberculosis*, цитомегаловирусом, вирусом герпеса простого 2 типа и другими патогенами [9, 16, 17]. Полиморфизмы гена TLR9 G1174A, G1635A, A2848G ассоциированы с системной красной волчанкой, развитием инфекции, вызванной HIV-1 и другими заболеваниями [5, 7]. Вышеперечисленные полиморфизмы располагаются как в LRR-домене TLRs, распознающем патоген, так и в TIR-домене,

ТАБЛИЦА 1. АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ В ГЕНАХ TLR2 И TLR9 С ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Ген	Полиморфный маркер	Ассоциация с заболеванием
TLR2	Gln753Arg	ЦМВ-инфекция
		сепсис, вызванный грибами рода <i>Candida</i>
	T597C	развитие инфекции, вызванной <i>M. tuberculosis</i>
	A(-15607)G	генитальный герпес
	GT повтор 100 bp выше сайта трансляции (интрон II)	инфекция, вызванная <i>Staphylococcus aureus</i>
		микобактериальная инфекция в легких
TLR9	T(-1237)C	воспалительные заболевания кишечника
	A2848G	системная красная волчанка
	G1174A	
	G1635A	инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (HIV-1)

участвующем в проведении сигнала в клетку. На рисунке 1 представлены карты генов TLR2 и TLR9, а также расположение некоторых полиморфизмов.

Нами в предыдущих исследованиях была показана значительная роль TLRs в развитии патологии беременности инфекционного генеза: преждевременных родов, реализации внутриутробного инфицирования (ВУИ) и др. [1, 2]. Однако связь TLR-опосредованных механизмов врожденного иммунитета при урогенитальной инфекции (УГИ) беременных с генетическими факторами практически не изучена. В связи с этим много внимания отводится изучению генетической предрасположенности к развитию осложнений беременности инфекционного генеза с использованием полиморфных маркеров различных генов-кандидатов, т.е. тех генов, белковые продукты которых могут быть вовлечены в развитие заболевания. Поскольку TLR2 и TLR9 играют центральную роль в распознавании патогенных микроорганизмов, анализ генетической регуляции активности этих молекул имеет очень большое значение для понимания механизмов врожденного иммунитета при инфекционном процессе у беременных. Полиморфные вариации TIR-домена TLRs могут стать причиной различной передачи сигнала, следствием чего мо-

гут быть изменения в активации эффекторных механизмов врожденного иммунного ответа. В связи с вышесказанным были выбраны следующие полиморфизмы: Arg677Trp, Arg753Gln (область TIR-домена) в гене TLR2 и A2848G (область TIR-домена) в гене TLR9 (рис. 1).

Цель данного исследования — изучение ассоциации полиморфизмов Arg677Trp, Arg753Gln в гене TLR2 и A2848G в гене TLR9 с преждевременными родами инфекционного генеза и внутриутробным инфицированием в русской популяции.

Материалы и методы

Клинический материал

Анализировали образцы ДНК от 160 беременных женщин, русских по национальности, находящихся в родильном доме при 8-й городской больнице (клиническая база кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РГМУ, заведующий кафедрой — О.В. Макаров). У 124 беременных женщин была выявлена урогенитальная инфекция (уреаплазма, микоплазма, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, *Candida albicans*), а 36 составляли контрольную группу (женщины с физиологически протекающей беременностью и со срочными родами без

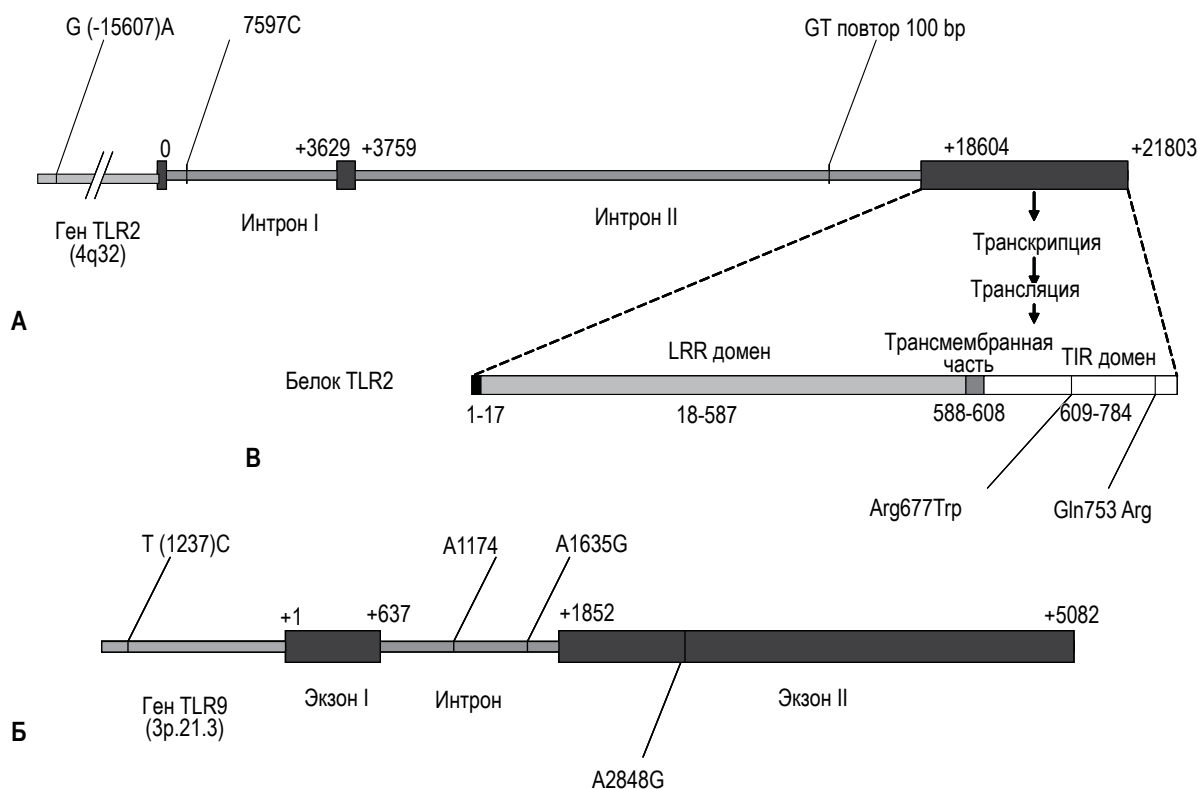


Рисунок 1. Карта генов TLR2 (А) и TLR9 (Б) с указанием некоторых полиморфизмов SNP. Первичная последовательность белка TLR2 (Б)

осложнений). Возраст исследуемых женщин составил 19-38 лет. Диагностика урогенитальной инфекции осуществлялась с помощью ПЦР и ИФА. Группа с урогенитальной инфекцией была разделена на две подгруппы: 68 беременных женщин с преждевременными родами (27-38 неделя) и 56 беременных женщин со срочными родами (39-41 неделя). Была отдельно выделена группа из 29 женщин с реализованной внутриутробной инфекцией. В качестве клинического материала использовали соскоб цервикального канала и ткань плаценты.

Выделение ДНК из клинического материала

Для выделения ДНК/РНК методом аффинной сорбции на частицах силикагеля использовали набор РИБО-сорб (ИЛС, РФ). Все манипуляции проводили строго по приложенному протоколу. Следует отметить, что выделению ДНК из ткани плаценты предшествовала гомогенизация ткани в жидком азоте.

Определение полиморфизмов Arg677Trp, Arg753Gln в гене TLR2

Типирование полиморфных маркеров Arg677Trp, Arg753Gln в гене TLR2 проводили методом ПЦР-ПДРФ (полимеразная цепная реакция с последующим анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов). Последовательности используемых праймеров (T2_Aci_f и T2_Aci_r) представлены в таблице 2.

Смесь для амплификации общим объемом 30 мкл содержала Taq-DNA-полимеразу 2 ед. («СибЭнзим», РФ), 10 х буфер для ПЦР («СибЭнзим», РФ), 1 mM MgCl₂ («Синтол», РФ), 0,2 mM каждого dNTP («СибЭнзим», РФ), по 10 пикомолей каждого праймера («Синтол», РФ), 100-200 нг геномной ДНК образца. ПЦР проводили на амплификаторе «Терцик» («ДНК-технология», РФ), режим амплификации был

следующим: 94 °C – 5 мин, (94 °C – 15 сек, 60 °C – 20 сек) 30 циклов, 72 °C – 10 мин.

Полученный ПЦР-продукт был подвергнут рестрикции с использованием фермента AciI (Fermentas). Реакцию рестрикции (общий объем смеси составил 20 мкл) проводили на 10 мкл ПЦР-продукта в присутствии 2 ед. акт фермента при 37 °C в течение 30 мин. Расщепление ДНК проводили в рекомендованном производителем буфере.

Продукты рестрикции анализировали в 2% агарозном и 12% акриламидном гелях. Схема эксперимента приведена на рисунке 2.

Определение полиморфизма 2848G/A в гене TLR9

Типирование полиморфного маркера A2848G в гене TLR9 проводили с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в присутствии TaqMan зондов (аллель А определяли с помощью зонда, содержащего флуоресцентный краситель R6G, аллель G – флуоресцентный краситель ROX), последовательности праймеров и зондов представлены в таблице 2. Реакцию проводили на приборе АНК-32 («Синтол», РФ) с использованием набора для ПЦР-РВ («Синтол», РФ), при внесении по 10 пмолей каждого праймера и зонда и 100-200 нг геномной ДНК. Температурный режим реакции был следующим: 50 °C – 2 мин, 94 °C – 5 мин (64 °C – 50 сек, 94 °C – 20 сек) 40 циклов. Полученные кривые анализировали с использованием программного обеспечения, приложенного к АНК-32.

Статистическая обработка результатов

Статистический анализ полученных результатов проводится с помощью точного критерия Фишера, а также показателя соотношения шансов OR [3].

ТАБЛИЦА 2. ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ПРАЙМЕРОВ И ЗОНДОВ, ИСПОЛЬЗОВАННЫХ В РАБОТЕ [10, 14]

Ген	Полиморфный маркер	Название праймера/зонда	Последовательность праймера/зонда
TLR2	Arg677Trp и Arg753Gln	T2_Aci_f	gcc-tac-tgg-gtg-gag-aac-ct
		T2_Aci_r	cca-ctc-cag-gta-ggt-ctt
TLR9	A2848G	T9_TM_f	tga-ccg-gtc-tgc-agg-tgc-tag-a
		T9_TM_r	aag-ggc-tgg-ctg-tgg-tag-ctg-a
		T9_TM_z1	ROX-agc-tac-cgc-gac-tgg-BHQ2
		T9_TM_z2	R6G-agc-tac-cac-gac-tgg-BHQ1

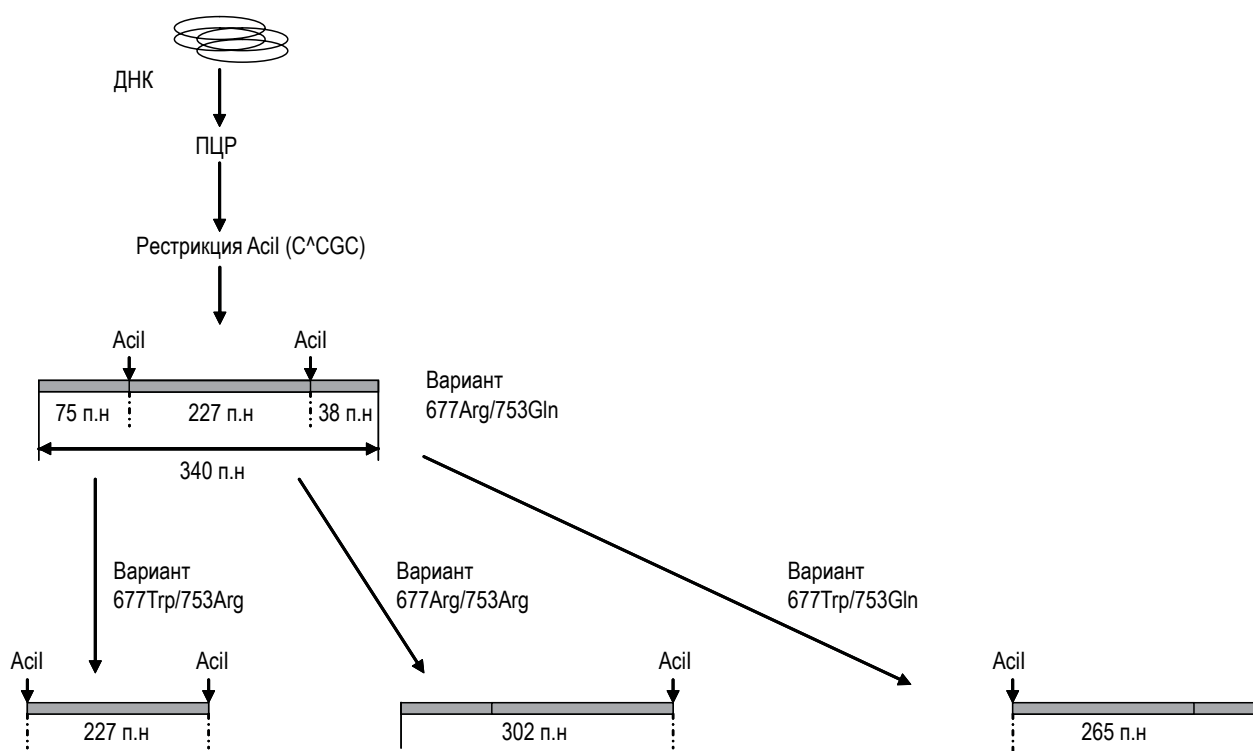


Рисунок 2. Схема определения полиморфных маркеров Arg677Trp и Arg753Gln в гене TLR2

Результаты

При исследовании распределения аллелей и генотипов полиморфного маркера Arg677Trp гена TLR2 среди беременных женщин с урогенитальной инфекцией (с преждевременными родами и со срочными родами, а также в группе с реализацией внутриутробного инфицирования) и женщин с физиологически протекающей беременностью обнаружено преобладание частоты аллеля Trp над частотой аллеля Arg (табл. 3) и встречаемости генотипа TrpTrp над встречаемостью генотипов TrpArg и ArgArg во всех исследуемых группах. Однако отличия распределения аллелей и генотипов между группами были недостоверны. Таким образом, можно заключить, что полиморфный маркер Arg677Trp гена TLR2 не ассоциирован ни с преждевременными родами инфекционного генеза, ни с реализацией внутриутробного инфицирования в русской популяции г. Москвы. Можно предположить, что хотя замена аминокислоты Trp на Arg в 677 положении могла привести к нарушению передачи сигнала с TIR-домена TLR2 рецептора, но в наших исследованиях на группах с различной реализацией УГИ этого не было показано.

Другой полиморфный маркер Arg753Gln также локализован в районе TIR-домена TLR2 (рис. 2), и по данным литературы, маркер ассо-

циируется с развитием инфекционных процессов (табл. 1). В группе с урогенитальной инфекцией и в группе сравнения частота аллеля Gln преобладала над частотой аллеля Arg, а встречаемость генотипа GlnGln — над другими генотипами. Следует отметить, что в группе с реализацией внутриутробного инфицирования соотношение частот аллелей и генотипов было противоположным (табл. 3). Нами было показано, что риск развития внутриутробного инфицирования плода связан с носительством аллеля Arg (относительный риск — 4,533), в то же время аллель Gln связан с пониженным риском реализации ВУИ (относительный риск — 0,221). Таким образом, можно сделать вывод об ассоциации полиморфного маркера Arg с реализацией ВУИ в русской популяции г. Москвы. Полученный результат объясняется тем, что замена Gln на Arg может привести к конформационным изменениям в TIR-домene и к нарушению передачи сигнала с TLR2, таким образом, возможно, происходит снижение выработки провоспалительных цитокинов и активное распространение инфекции, вплоть до инфицирования плода. В пользу данной гипотезы говорит тот факт, что если бы происходила гиперактивация TLR2, то увеличивался бы уровень провоспалительных цитокинов и, как следствие, увеличивался риск преждевременных родов [1, 2].

ТАБЛИЦА 3. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ АЛЛЕЛЕЙ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ ARG677TRP И ARG753GLN В ГЕНЕ TLR2 И A2848G В ГЕНЕ TLR9 В ИССЛЕДУЕМЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ГРУППАХ

Полиморфный маркер	Группа	Частота аллеля		Относительный риск**		p**
		Arg	Trp	Arg	Trp	
Arg677Trp в гене TLR2	здоровые беременные	0,034	0,966	–	–	–
	беременные с УГИ	0,067	0,933	1,714	0,583	0,385
	УГИ + срочные роды	0,081	0,919	2,470	0,405	0,313
	УГИ + преждевременные роды	0,059	0,941	1,75	0,571	0,366
	УГИ + внутриутробное инфицирование	0	100	–	–	0,784
		Arg	Gln	Arg	Gln	
Arg753Gln в гене TLR2	здоровые беременные	0,486	0,614	–	–	–
	беременные с УГИ	0,472	0,528	1,428	0,700	0,147
	УГИ + срочные роды	0,486	0,514	1,515	0,660	0,149
	УГИ + преждевременные роды	0,456	0,544	1,340	0,746	0,153
	УГИ + внутриутробное инфицирование	0,740	0,260	4,533	0,221	0,011*
		G	A	G	A	
A2848G в гене TLR9	здоровые беременные**	0,611	0,389	–	–	–
	беременные с УГИ	0,500	0,500	0,636	1,571	0,097
	УГИ + срочные роды	0,436	0,564	0,493	2,030	0,046*
	УГИ + преждевременные роды	0,581	0,419	0,882	1,134	0,160
	УГИ + внутриутробное инфицирование	0,620	0,380	1,041	0,960	0,201

Примечание. * – значение достоверно отличается от контрольного, достоверными считаются показатели при $p < 0,05$;

** – относительный риск и p были посчитаны относительно контрольной группы.

В проведенных нами исследованиях соотношение аллелей в группе с преждевременными родами не отличается от такового в группе с физиологически протекающей беременностью (табл. 3).

Одним из значимых TLR при распознавании инфекции (СрG-богатых неметирированных повторов ДНК) является TLR9. Нами был определен полиморфный маркер A2848G, относящийся к TIR-домену Toll-подобного рецептора 9. Показано, что частота аллеля G в группе беременных с УГИ составила 0,500, а в группе физиологически протекающей беременностью – 0,611, в то время как частота аллеля A составляла 0,500 и 0,389 в исследуемых группах соответственно.

Распределение частот аллелей (табл. 3) в группе с преждевременными родами составило 0,581 (аллель G) и 0,419 (аллель A), со срочными родами – 0,436 (аллель G) и 0,564 (аллель A). В группе с реализацией внутриутробной инфекции распределение частот не сильно отличалось от такового в норме и составило 0,621 (аллель G) и 0,379 (аллель A). При рассмотрении распределения частот генотипов можно отметить, что в группе с физиологически протекающей беременностью преобладал генотип GG (частота составила 0,527), схожая картина наблюдалась в группе с реализацией внутриутробной инфекции (частота – 0,517) и в группе с преждевременными родами

(частота — 0,441). Генотипы AA и AG в большей степени доминировали в группе со срочными родами при УГИ и их частота составляла 0,382 и 0,364 соответственно. Сравнительный анализ выявил достоверные различия частот аллелей и генотипов полиморфного маркера A2848G гена TLR9, аллель A и генотип AA являлись протективными в случае преждевременных родов инфекционного генеза.

Обсуждение

Таким образом, нам удалось показать, что аллель Arg полиморфного маркера Arg753Gln гена TLR2 ассоциирован с внутриутробной инфекцией (относительный риск — 4,533). Полученные данные могут объяснить недостаточность активации механизмов врожденного иммунитета при урогенитальной инфекции, результатом чего является агрессия со стороны инфекционного агента и внутриутробное инфицирование плода.

Другой аллель A полиморфного маркера A2848G гена TLR9 ассоциирован со срочными родами при урогенитальной инфекции (относительный риск — 2,030). Следует отметить, что при этом реализации внутриутробного инфицирования плода не происходило. Таким образом, полиморфный маркер A2848G можно расценивать в качестве протективного.

В заключение следует отметить, что TIR-домен TLRs участвует в трансдукции сигнала и активации механизмов врожденного иммунитета. Генетические изменения в области TIR-домена могут служить как причиной распространения инфекции, как в случае полиморфного маркера Arg753Gln гена TLR2, так и способствовать защите от инфекционных агентов, как в случае полиморфного маркера A2848G гена TLR9. В дальнейшей работе нами планируется изучить ассоциацию полиморфных маркеров генов TLRs, находящихся в районе LRR-домена, который участвует в распознавании патогена.

Список литературы

1. Ганковская О.А., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Лавров В.Ф., Романовская В.В., Карташов Д.Д., Фензелева В.А. Роль Toll-подобных рецепторов и дефенсинов в противомикробной защите урогенитального тракта женщин // ЖМЭИ. — 2008. — № 1. — С. 46-50.
2. Макаров О.В., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Бахарева И.В., Ганковская О.А. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет // М., ГЭОТАР-Медиа. — 2007.
3. Гланц С., Медико-биологическая статистика. М.: Практика-Москва. — 1998. — 460 С.
4. Barton G.M., Medzhitov R. Toll-like receptors and their ligands // Curr Top Microbiol Immunol. — 2002. — P. 81-92.
5. Bochud P.Y., Hersberger M., Taff P. Polymorphisms in Toll-like receptor 9 influence the clinical course of HIV-1 infection // AIDS. — 2007. — Feb. 19. — Vol. 21, N 4. — P. 441-446.
6. Bochud P.Y., Magaret A.S., Koelle D.M. Polymorphisms in TLR2 are associated with increased viral shedding and lesion rate in patients with genital herpes simplex virus Type 2 infection // J. Infect Dis. — 2007. — Aug. 15. — Vol. 196, N 4. — P. 505-509.
7. Hur J.W., Shin H.D., Park B.L. Association study of Toll-like receptor 9 gene polymorphism in Korean patients with systemic lupus erythematosus // Tissue Antigens. — 2005. — Mar. — Vol. 65, N 3. — P. 266-270.
8. Janssens S., Beyaert R. Role of Toll-like receptors in pathogen recognition // Clin Microbiol Rev. — 2003. — Oct. — Vol. 16, N 4. — P. 637-646.
9. Kijpittayarit S., Eid A.J., Brown R.A. Relationship between Toll-like receptor 2 polymorphism and cytomegalovirus disease after liver transplantation // Clin Infect Dis. — 2007. — May 15. — Vol. 44, N 10. — P. 1315-1320.
10. Lammers K.M., Ouburg S., Morré S.A., Crusius J.B., Gionchetti P., Rizzello F., Morselli C., Caramelli E., Conte R., Poggioli G., Campieri M., Peña A.S. Combined carriership of TLR9-1237C and CD14-260T alleles enhances the risk of developing chronic relapsing pouchitis // World. J. Gastroenterol. — 2005. — Dec. 14. — Vol. 11, N 46. — P. 7323-7329.
11. Moore C.E., Segal S., Berendt A.R. Lack of association between Toll-like receptor 2 polymorphisms and susceptibility to severe disease caused by Staphylococcus aureus // Clin Diagn Lab Immunol. — 2004. — Nov. — Vol. 11, N 6. — P. 1194-1197.
12. Sandor F., Buc M. Toll-like receptors. I. Structure, function and their ligands // Folia Biol. (Praha). — 2005. — Vol. 51, N 5. — P. 148-157.
13. Sandor F., Buc M. Toll-like receptors. II. Distribution and pathways involved in TLR signaling // Folia Biol. (Praha). — 2005. — Vol. 51, N 6. — P. 188-197.
14. Schröder N.W., Hermann C., Hamann L., Göbel U.B., Hartung T., Schumann R.R. High frequency of polymorphism Arg753Gln of the Toll-like receptor-2 gene detected by a novel allele-specific PCR // J. Mol. Med. — 2003. — N 81. — P. 368-372.
15. Takeda K., Kaisho T., Akira S. Toll-like receptors // Annu. Rev. Immunology. — 2003. — N 21. — P. 335-76.

16. Thuong N.T., Hawn T.R., Thwaites G.E. A polymorphism in human TLR2 is associated with increased susceptibility to tuberculous meningitis // *Genes Immun.* — 2007. — Jul. — Vol. 8, N 5. — P. 422-428.

17. Woehrle T., Du W., Goetz A. Pathogen specific cytokine release reveals an effect of TLR2 Arg753Gln during *Candida* sepsis in humans // *Cytokine.* — 2008. — Mar. — Vol. 41, N 3. — P. 322-329.

18. Yim J.J., Kim H.J., Kwon O.J. Association between microsatellite polymorphisms in intron II of the human Toll-like receptor 2 gene and

nontuberculous mycobacterial lung disease in a Korean population // *Hum Immunol.* — 2008. — Sep. — Vol. 69, N 9. — P. 572-576.

19. Zbarovsky E.R., Lerman M.I., Minna J.D. Tumor suppressor genes on chromosome 3p involved in the pathogenesis of lung and other cancers // *Oncogene.* — 2002. — Oct. 7. — Vol. 21, N 45 — P. 6915-6935.

поступила в редакцию 28.04.2009

отправлена на доработку 05.05.2009

принята к печати 18.06. 2009