

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ 2 И 6 В АССОЦИИ С ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К НЕСПЕЦИФИЧЕСКОМУ ЯЗВЕННОМУ КОЛИТУ И СИНДРОМУ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА У РУССКИХ ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ

Сташкевич Д.С., Беляева С.В., Евдокимов А.В.

ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

Резюме. Неспецифический язвенный колит и синдром раздраженного кишечника являются мультифакторными заболеваниями, в основе иммунопатогенеза которых лежит нарушение взаимодействия Toll-подобных рецепторов и измененной микробиоты. Согласно литературным данным, одним из механизмов регуляции активности Toll-подобных рецепторов является генетический полиморфизм их генов, представленный однонуклеотидными заменами, формирующими аллельные варианты с различным действием. Среди всех известных TLRs наиболее активно изучается TLR2. Ген TLR2 располагается на длинном плече четвертой хромосомы и содержит ряд однонуклеотидных полиморфизмов, среди которых хорошо изученным является генетический вариант, приводящий к замене аргинина на глутамин (Arg753Gln) в белке TLR2. Данный ген является родоначальником семейства TLR2, совместно с ним на четвертой хромосоме расположен другой член этого семейства – TLR6, для которого наиболее известным является полиморфизм в точке С745Т, приводящий к аминокислотной замене Pro249Ser в белке. Совместное функционирование белков TLR2 и TLR6 при распознавании лигандов, а также взаимно близкое расположение их генов на 4 хромосоме, позволяет рассмотреть не только отдельные SNP данных генов, но их гаплотипические сочетания в качестве потенциальных факторов риска формирования восприимчивости к различным заболеваниям.

Исходя из вышеизложенного, данной работе был проведен анализ особенностей распределения аллелей, генотипов и гаплотипических сочетаний TLR2 – TLR6 и их ассоциации с предрасположенностью к неспецифическому язвенному колиту и синдрому раздраженного кишечника у русских Челябинской области. В исследовании использовались следующие методы: выделение образцов ДНК из цельной крови, проведение генотипирования исследуемых полиморфизмов генов с помощью ПЦР с электрофоретической детекцией. Расчет частот двухлокусных гаплотипов, образованных SNPs TLR2 – TLR6 проводился с помощью программы Arlequin ver 3.5. Сравнение двух выборок с целью поиска ассоциации с предрасположенностью к НЯК и СРК проводилось с использованием стандартных иммуногенетических критериев. Значимость различий при $p \leq 0,05$.

Анализ данных показал ассоциацию конкретных аллелей и генотипов, но не гаплотипов TLR2 – TLR6 с предрасположенностью к исследуемым заболеваниям. Генетический полиморфизм Arg753Gln

Адрес для переписки:

Сташкевич Дарья Сергеевна
ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет»
454021, Россия, г. Челябинск, ул. Молдавская, 25, кв. 15.
Тел.: 8 (351) 799-71-54.
E-mail: stashkevich_dary@mail.ru

Address for correspondence:

Stashkevich Daria S.
Chelyabinsk State University
454021, Russian Federation, Chelyabinsk,
Moldavskaya str., 25, apt 15.
Phone: 7 (351) 799-71-54.
E-mail: stashkevich_dary@mail.ru

Образец цитирования:

Д.С. Сташкевич, С.В. Беляева, А.В. Евдокимов
«Сравнительная оценка генетического полиморфизма
Toll-подобных рецепторов 2 и 6 в ассоциации
с предрасположенностью к неспецифическому
язвенному колиту и синдрому раздраженного
кишечника у русских Челябинской области»
// Российский иммунологический журнал, 2022. Т. 25,
№ 3. С. 327-332. doi: 10.46235/1028-7221-1139-CAO
© Сташкевич Д.С. и соавт., 2022

For citation:

D.S. Stashkevich, S.V. Belyaeva, A.V. Evdokimov
“Comparative assessment of genetic polymorphism of Toll-like
2 and 6 receptors predisposing for non-specific ulcerative colitis
and irritable bowel syndrome in Russians from Chelyabinsk
Region”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy
Immunologicheskii Zhurnal, 2022, Vol. 25, no. 3, pp. 327-332.
doi: 10.46235/1028-7221-1139-CAO
DOI: 10.46235/1028-7221-1139-CAO

TLR2 значим для формирования предрасположенности к неспецифическому язвенному колиту, а SNP Pro249Ser TLR6 ассоциирован с восприимчивостью к синдрому раздраженного кишечника у русских Челябинской области.

Ключевые слова: TLR2, TLR6, гаплотипы, неравновесное сцепление, однонуклеотидные полиморфизмы, неспецифический язвенный колит, синдром раздраженного кишечника

COMPARATIVE ASSESSMENT OF GENETIC POLYMORPHISM OF TOLL-LIKE 2 AND 6 RECEPTORS PREDISPOSING FOR NON-SPECIFIC ULCERATIVE COLITIS AND IRRITABLE BOWEL SYNDROME IN RUSSIANS FROM CHELYABINSK REGION

Stashkevich D.S., Belyaeva S.V., Evdokimov A.V.

Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract. Ulcerative colitis and irritable bowel syndrome are multifactorial disorders with genetic predisposition. Recent studies suggest that the mucosal immune activation, increased intestinal permeability, and altered host-microbiota interactions may modulate innate immune response, thus contributing to immunopathogenesis of these diseases. Toll-like receptors (TLR) are considered to play the main role in genetic susceptibility to the conditions. The mechanisms for regulating activity of Toll-like receptors are represented by single-nucleotide gene polymorphisms (SNPs), thus producing allelotypes with different biological effects. Among all known TLRs, TLR2 is the most actively studied. The TLR2 gene is located on the long arm of the chromosome 4 and contains the genetic variant leading to the substitution of arginine for glutamine (Arg753Gln) in TLR2 protein. Meanwhile, The most studied SNP of TLR6 is located at the C745T position causing Pro249Ser amino acid substitution in the protein. The present work aimed for analysis of distribution of alleles, genotypes and haplotype combinations of the TLR2 and TLR6 SNPs, and their associations with predisposal for ulcerative colitis and irritable bowel syndrome in Russians from Chelyabinsk Region. The following methods were used in the study: isolation of DNA samples from whole blood, genotyping of the studied gene polymorphisms using PCR with electrophoretic detection. The frequencies of two-locus haplotypes formed by SNPs TLR2 – TLR6 were calculated with Arlequin ver 3.5 software. Comparison of two populational samples for predisposition to UC and IBS was carried out using standard immunogenetic criteria. Significance of differences was set at $p \leq 0.05$. Results: Analysis of the data showed the association of specific alleles and genotypes, but not TLR2 – TLR6 haplotypes, with predisposition to the studied diseases. The Arg753Gln gene polymorphism of TLR2 was shown to be significant for a predisposition to ulcerative colitis, and SNP Pro249Ser TLR6 is associated with susceptibility to irritable bowel syndrome in Russians from the Chelyabinsk Region.

Keywords: TLR2, TLR6, haplotypes, linkage disequilibrium, single nucleotide polymorphisms, ulcerative colitis, irritable bowel syndrome

Введение

Система Toll-подобных рецепторов (TLRs) является, в настоящее время, одной из наиболее изучаемых регуляторных систем. Хорошо известно, что TLRs узнают патоген-ассоциированные образы патогенности (PAMPs) микроорганизмов и инициируют каскад иммунных реакций [1]. Ведущая роль в процессах распознавания PAMPs принадлежит TLR2, TLR4. Особенностью функционирования TLR2 является способность формировать гетеродимеры с TLR1 и TLR6, что необходимо для расширения спектра лигандов и активации макрофагов и дендритных клеток через общие сигнальные пути MyD88, TIRAP [3, 13]. Согласно литературным данным,

одним из механизмов регуляции активности Toll-подобных рецепторов является генетический полиморфизм их генов, влияющий как на уровень экспрессии их генов, так и на конформацию белковых молекул рецепторов, что может приводить к изменению скорости передачи информационных сигналов и, как следствие, к нарушению функционирования некоторых сигнальных путей и выраженности воспалительных реакций, лежащих в основе иммунопатогенеза мультифакторных патологий [2, 3].

Функциональный генетический полиморфизм TLRs представлен однонуклеотидными заменами, формирующими аллельные варианты с различным действием. Ген TLR2 располагается

на длинном плече четвертой хромосомы и содержит ряд однонуклеотидных полиморфизмов, среди которых хорошо изученным является генетический вариант, приводящий к замене аргинина на глутамин (Arg753Gln) в белке TLR2. Данный полиморфизм активно изучается в качестве биомаркера предрасположенности к различным инфекционным и мультифакторным заболеваниям [3], в частности к воспалительным заболеваниям кишечника [5, 6, 11, 12].

Следует отметить, что на четвертой хромосоме располагается ген еще одного Toll-подобного рецептора – TLR6, для которого наиболее известным является полиморфизм в точке C745T. Согласно литературным данным, однонуклеотидная замена цитозина на тимин в гене TLR6 (rs5743810) приводит к аминокислотной замене Pro249Ser и формирует два аллеля, распределение частот встречаемости которых сильно варьирует в популяциях различного происхождения [2], что осложняет оценку его вклада в формирование предрасположенности к различным мультифакторным заболеваниям. Однако исследований, посвященных поиску ассоциаций данного полиморфизма TLR6, в доступной литературе мало и их данные противоречивы [9].

В основе иммунопатогенеза неспецифического язвенного колита (НЯК) и синдрома раздраженного кишечника (СРК) лежит неадекватный иммунный ответ на антигены собственной микрофлоры, опосредованный через Toll-подобные рецепторы, в том числе TLR2 и TLR6, чрезмерная активация которых может привести к хроническому воспалению кишечника [4]. Установлено, что при определенных клинических вариантах СРК повышается экспрессия TLR2, это приводит к увеличению продукции провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-8 клетками слизистого слоя [4]. Также у больных НЯК повышена экспрессия TLR2 дендритными клетками в слизистом слое кишечника, в результате формируется неадекватный иммунный ответ на измененную микрофлору [8].

Несмотря на то, что достаточно хорошо изучен вклад TLRs в иммунопатогенез воспалительных заболеваний кишечника, данных по роли TLR6 при СРК и НЯК в доступной литературе не найдено.

Совместное функционирование белков TLR2 и TLR6 при распознавании лигандов, а также взаимно близкое расположение их генов на 4 хромосоме позволяет рассмотреть не только отдельные SNP данных генов, но их гаплотипические сочетания в качестве потенциальных факторов риска формирования восприимчивости к различным заболеваниям.

Цель – оценка частот встречаемости аллелей, генотипов и гаплотипических сочетаний TLR2-6 и их ассоциации с предрасположенностью к неспецифическому язвенному колиту и синдрому

раздраженного кишечника у русских Челябинской области.

Материалы и методы

Контингент обследуемых лиц

Выборка больных синдромом раздраженного кишечника: общее количество – 63, средний возраст на момент формирования группы – 43,4 \pm 1,6. Группа больных неспецифическим язвенным колитом состояла из 79 человек, средний возраст – 41,9 \pm 1,3. Отбор больных и верификация диагнозов проводилась гастроэнтерологами г. Челябинска. Группа сравнения (113 человек; средний возраст – 34,6 \pm 0,75) представлена потенциальными донорами стволовой клетки ГБУЗ «Челябинская областная станция переливания крови».

Все обследуемые лица самоидентифицировались как русские. Популяционная принадлежность определялась согласно рекомендациям 8-го Международного Симпозиума в 1980 г. (Лос-Анджелес, США).

Основным методом исследования для генотипирования полиморфных сайтов в генах TLR2, TLR6 являлась аллель-специфическая полимеразная цепная реакция с реактивами ООО НПФ «Литех» г. Москва. Метод детекции – электрофорез в 3%-ном агарозном геле с УФ-визуализацией.

Статистическая обработка

В ходе работы установлены частоты аллелей, генотипов, гаплотипов TLR2 – TLR6. Сравнение групп больных СРК и условно здоровых лиц проводилось с использованием следующих показателей, принятых в иммуногенетических исследованиях: критерий Пирсона (χ^2), χ^2 с поправкой Йетса, а также с помощью точного метода Фишера.

Оценка достоверности различий в распределении частот генотипов, согласно моделям наследования и соответствие закону Харди–Вайнберга, проводились с использованием онлайн-приложения SNPStats [10].

Показатели сцепления и частоты встречаемости гаплотипов TLR2-TLR6 были рассчитаны в программе Arlequin ver 3.5 [7].

Во всех случаях различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$, незначимыми при $p > 0,10$, для промежуточных значений p ($0,05 < p \leq 0,10$) обсуждали тенденцию к различиям.

Результаты и обсуждение

Частоты встречаемости аллелей и генотипов TLR2 во всех выборках соответствуют ожидаемым, согласно закону Харди–Вайнберга. Данные представлены в таблице 1.

Как видно из полученных результатов, в группе больных НЯК распределение аллелей и генотипов Arg753Gln TLR2 характеризуется повышением частоты аллеля с заменой за счет увеличения но-

сителей гетерозиготного генотипа (24,05% против 9,73%). Согласно критерию отношения шансов, аллель с заменой и гетерозиготный генотип могут рассматриваться как потенциальные факторы риска формирования вероятности развития неспецифического язвенного колита у русских Челябинской области. Данные ассоциации описываются двумя моделями наследования: протективный эффект гомозиготного предкового генотипа (G/G против A/G + A/A, $p = 0,014$) – доминантная модель, а формирование предрасположенности к НЯК при носительстве гетерозиготного генотипа (A/G против A/A + G/G, $p = 0,0076$) – сверхдоминантная модель. Распределение аллельных ва-

риантов и генотипов Arg753Gln TLR2 не имело статистически значимых различий между группами больных СРК и условно здоровых лиц. Таким образом, данный полиморфизм не ассоциирован с предрасположенностью/устойчивостью к синдрому раздраженного кишечника у русских Челябинской области.

Оценка частот встречаемости аллелей и генотипов TLR6 в исследуемых группах показала, что у условно здоровых лиц и больных неспецифическим язвенным колитом распределение генотипов соответствует ожидаемым, тогда как в группе больных СРК имеются отклонения. Частоты

ТАБЛИЦА 1. ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ SNPs ГЕНОВ TLR2, TLR6 В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

TABLE 1. FREQUENCIES OF ALLELES AND GENOTYPES OF SNPs OF TLR2, TLR6 GENES IN THE GROUPS

Аллели / генотипы Alleles / genotypes	Группа больных НЯК (1), % Group of patients with UC, (1), %	Группа больных СРК (2), % Group of patients with IBS, (2), %	Группа сравнения (3), % Control (3), %	Сравнение (1) – (3) χ^2 , p, OR, 95% ДИ Comparison (1) – (3) χ^2 , p, OR, 95% CI	Сравнение (2) – (3) χ^2 , p, OR, 95% ДИ Comparison (2) – (3) χ^2 , p, OR, 95% CI
	n = 79 кол-во аллелей = 158 number of alleles = 158	n = 63 кол-во аллелей = 126 number of alleles = 126	n = 113 кол-во аллелей = 226 number of alleles = 226		
TLR2					
A	12,03	7,14	5,75	$\chi^2 = 4,79$ p = 0,029 OR = 2,24 1,07-4,68	$\chi^2 = 0,27$ p = 0,61
G	87,97	92,86	92,25		
A/A	0	0	0,88	p = 1,0	p = 1,0
G/A	24,05	14,29	9,73	$\chi^2 = 6,18$ p = 0,013 OR = 2,94 1,31-6,59	$\chi^2 = 0,83$ p = 0,36
G/G	75,95	85,71	89,38	$\chi^2 = 6,195$ p = 0,013 OR = 0,38 0,17-0,83	$\chi^2 = 0,52$ p = 0,47
TLR6					
T	53,2	54,8	43,4	$\chi^2 = 3,58$ p = 0,059 OR = 1,48 0,99-2,23	$\chi^2 = 4,22$ p = 0,041 OR = 1,58 1,02-2,45
C	46,8	45,2	56,6		
T/T	29,1	36,5	22,1	$\chi^2 = 1,2$ p = 0,27	$\chi^2 = 4,2$ p = 0,04 OR = 2,02 1,03-3,99
C/T	48,1	36,5	42,5	$\chi^2 = 0,59$ p = 0,44	$\chi^2 = 0,6$ p = 0,44
C/C	22,8	27	35,4	$\chi^2 = 3,5$ p = 0,06 OR = 0,54 0,28-1,03	$\chi^2 = 1,31$ p = 0,25

ТАБЛИЦА 2. ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ДВУХЛОКУСНЫХ ГАПЛОТИПОВ TLR2 – TLR6 В ГРУППАХ БОЛЬНЫХ СРК, НЯК И ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ РУССКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

TABLE 2. FREQUENCIES OF TWO-LOCUS TLR2 – TLR6 HAPLOTYPES IN GROUPS OF PATIENTS WITH IBS, UC AND HEALTHY INDIVIDUALS OF THE RUSSIAN POPULATION

Гаплотипы TLR2 – TLR6 Haplotypes TLR2 – TLR6	Группа больных НЯК Group of patients with UC n = 79 (1)	Группа больных СРК Group of patients with IBS n = 63 (2)	Группа контроля Control n = 113 (3)	Сравнение (1) – (3) χ^2 , p, OR, 95% ДИ	Сравнение (2) – (3) χ^2 , p, OR, 95% ДИ
	Частота гаплотипа ± ошибка среднего Haplotype frequency ± standard error			Comparison (1) – (3) χ^2 , p, OR, 95% CI	Comparison (2) – (3) χ^2 , p, OR, 95% CI
2258*G -745*С	0,38±0,04	0,44±0,04	0,52±0,03	$\chi^2 = 6,04$ p = 0,014	$\chi^2 = 1,74$ p = 0,187
2258*G -745*Т	0,50±0,04	0,480±0,045	0,42±0,03	$\chi^2 = 2,12$ p = 0,145	$\chi^2 = 1,15$ p = 0,284
2258*A -745*С	0,089±0,020	0,008±0,008	0,05±0,01	$\chi^2 = 2,44$ p = 0,118	$\chi^2 = 0,35$ p = 0,554
2258*A -745*Т	0,032±0,010	0,06±0,02	0,009±0,006	p > 0,05	p > 0,05

встречаемости аллелей и генотипов Pro249Ser TLR6 также представлены в таблице 1.

Группа больных НЯК характеризовалась снижением носительства предковой формы аллеля и его гомозиготного генотипа (данные на уровне тенденции), что описывается доминантной моделью (С/С против С/Т + Т/Т, p = 0,058). В группе больных СРК были повышены частоты мутантного аллеля и его гомозиготного генотипа TLR6. Данное изменение, согласно рецессивной модели наследования повышает вероятность возникновения СРК (Т/Т против С/Т + С/С, p = 0,042; OR = 2,02 1,03-3,99).

Поскольку гены TLR2 и TLR6 располагаются на одной хромосоме, на последнем этапе исследования мы решили оценить параметры неравновесного сцепления и частоты гаплотипов, образованных SNPs в данных генах.

Анализ гаплотипических сочетаний TLR2 – TLR6 показал, что в группе сравнения и у больных неспецифическим язвенным колитом предковые аллели 2258*G TLR2 и 745*С TLR6 не сцеплены друг с другом. Аллель 2258*G TLR2 сцеплен с аллелем 745*Т TLR6 (группа сравнения: $D' = 0,65$; $\chi^2 = 4,39$; p = 0,036; НЯК: $D' = 0,5$; $\chi^2 = 6,25$; p = 0,012), а редкий аллель 2258*A TLR2 – с частым аллелем 745*С TLR6 (группа сравнения: $D' = 0,65$; $\chi^2 = 4,39$; p = 0,036; НЯК: $D' = 0,5$; $\chi^2 = 6,25$; p = 0,012).

В группе больных СРК установлены другие закономерности сцепления: предковые аллели сцеплены друг с другом, а мутантные – друг с другом ($D' = 0,75$; $\chi^2 = 4,56$; p = 0,03).

Частоты встречаемости двухлокусных гаплотипов представлены в таблице 2.

В группе больных НЯК снижена частота сочетания аллелей 2258*G -745*С, так как данные аллели в группе больных НЯК не сцеплены, то, вероятнее всего, данное изменение связано со снижением частот обоих предковых аллелей независимо друг от друга. Все остальные частоты гаплотипов не различались во всех исследуемых группах.

Заключение

Полученные нами данные об ассоциации Arg753Gln TLR2 с предрасположенностью к неспецифическому язвенному колиту подтверждаются работой Doroфеев А.Е. и соавт., где установлена ассоциация с возрастом дебюта НЯК [6]. Согласно исследованию Yang Cheng и соавт. данный полиморфизм гена TLR2 не ассоциирован с предрасположенностью к НЯК у азиатов [5]. В нашей работе у больных НЯК показано изменение частот аллелей и генотипов Pro249Ser TLR6 на уровне тенденции, что не позволяет рассматривать данный полиморфизм как значимый фактор риска. Однако в метаанализе, проведенном Wang H. и соавт., удалось подтвердить значимость Pro249Ser TLR6 в обобщенной группе больных воспалительными заболеваниями кишечника [11].

Вероятно, различия в ассоциации предрасположенности к НЯК от носительства определенных генотипов и аллельных вариантов Arg753Gln TLR2 и Pro249Ser TLR6 могут зависеть от этнической принадлежности больных.

В доступной литературе отсутствуют данные об ассоциации SNPs TLR2 и TLR6 с предрасположенностью к СРК.

Таким образом, полученные результаты показывают, что гены основных членов семейства TLR2 по-разному ассоциированы с неспецифическим язвенным колитом и синдромом раздраженного кишечника. В качестве поиска потенциальных

биомаркеров предрасположенности к НЯК и СРК целесообразно не только использовать носительство аллелей и генотипов отдельных генов TLR2 и TLR6, но и рассмотреть их межгенные взаимодействия с другими Toll-подобными рецепторами.

Список литературы / References

1. Бурмистрова А.Л., Беляева С.В. Визуализация генетических комбинаций, участвующих в формировании воспалительного ответа при туберкулезе легких, методом канонического анализа соответствий // Вестник Челябинского государственного университета, 2015. № 21 (376). С. 12-16. [Burmistrova A.L., Belyaeva S.V. Visualization of genetic combinations involved in the formation of the inflammatory response in pulmonary tuberculosis by the method of canonical correspondence analysis. *Vestnik Chelyabinskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of the Chelyabinsk State University*, 2015, no. 21 (376), pp. 12-16. (In Russ.)]
2. Евдокимов А.В., Бурмистрова А.Л., Сулова Т.А. Определение частоты распределения точкового полиморфизма 745C>T гена TLR6 в популяциях нагайбаков и башкир Челябинской области // Российский иммунологический журнал, 2014. Т. 8 (17), № 3. С. 311-314. [Evdokimov A.V., Burmistrova A.L., Suslova T.A. Determination of the distribution frequency of point polymorphism 745C>T of the TLR6 gene in the populations of Nagaybaks and Bashkirs of the Chelyabinsk region. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2014, Vol. 8 (17), no. 3, pp. 311-314. (In Russ.)]
3. Сташкевич Д.С., Бурмистрова А.Л. Генетический полиморфизм толл-подобного рецептора 2 у больных ревматоидным артритом русской популяции Челябинской области // Российский иммунологический журнал, 2019. Т. 13, № 3. С. 1289-1292. [Stashkevich D.S., Burmistrova A.L. Genetic polymorphism of toll-like receptor 2 in patients with rheumatoid arthritis of the Russian population of the Chelyabinsk region. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2019, Vol. 13, no. 3, pp. 1289-1292. (In Russ.)]
4. Belmonte L., Beutheu Youmba S., Bertiaux-Vandaële N., Antonietti M., Lecleire S., Zalar A., Gourcerol G., Leroi A.-M., Déchelotte P., Coëffier M., Ducroté P. Role of toll like receptors in irritable bowel syndrome: differential mucosal immune activation according to the disease subtype. *PLoS One*, 2012. Vol. 7, no. 8, e42777. doi: 10.1371/journal.pone.0042777.
5. Cheng Y., Zhu Y., Huang X., Zhang W., Han Z., Liu S. Association between TLR2 and TLR4 gene polymorphisms and the susceptibility to inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *PLoS One*, 2015. Vol. 10, no. 5, e0126803. doi: 10.1371/journal.pone.0126803.
6. Dorofeyev A.E., Dorofeyeva A.A., Kiriyan E.A., Rassokhina O.A., Dynia Y.Z. Genetic polymorphism in patients with early and late onset of ulcerative colitis. *Wiad Lek*, 2020, Vol. 73, no. 1, pp. 87-90.
7. Excoffier L., Slatkin M. Maximum-likelihood estimation of molecular haplotype frequencies in a diploid population. *Mol. Biol. Evol.*, 1995, Vol. 12, no. 5, pp. 921-927.
8. Hu Y., Ye Z., Wu M., She Y., Li L., Xu Y., Qin K., Hu Z., Yang M., Lu F., Ye Q. The communication between intestinal microbiota and ulcerative colitis: an exploration of pathogenesis, animal models, and potential therapeutic strategies. *Front. Med. (Lausanne)*, 2021, Vol. 8, 766126. doi:10.3389/fmed.2021.766126.
9. Jaen O., Petit-Teixeira E., Kirsten H., Ahnert P., Semerano L., Pierlot C., Cornelis F., Boissier M.-C., Falgarone G., European Consortium on Rheumatoid Arthritis Families. No evidence of major effects in several Toll-like receptor gene polymorphisms in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.*, 2009. Vol. 11, no. 1, R5. doi: 10.1186/ar2589.
10. SNPStats your web tool for SNP analysis. Available at: <https://www.snpsstats.net/start.htm> [Date of access 15.05.2022].
11. Wang H., Zhou S., Zhang J., Lei S., Zhou J. Correlations between TLR polymorphisms and inflammatory bowel disease: a meta-analysis of 49 case-control studies. *Immunol. Res.*, 2019, Vol. 67, no. 1, pp. 142-150.
12. Zhang Y., Jiang T., Yang X., Xue Y., Wang C., Liu J., Zhang X., Chen Z., Zhao M., Li J.C. Toll-like receptor -1, -2, and -6 polymorphisms and pulmonary tuberculosis susceptibility: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2013, Vol. 8, no. 5, e63357. doi: 10.1371/journal.pone.0063357.

Авторы:

Сташкевич Д.С. — к.б.н., доцент, декан биологического факультета ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

Беляева С.В. — к.б.н., доцент кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

Евдокимов А.В. — к.б.н., доцент кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

Authors:

Stashkevich D.S., PhD (Biology), Associate Professor, Dean, Biological faculty, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Belyaeva S.V., PhD (Biology), Associate Professor, Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Biological faculty, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Evdokimov A.V., PhD (Biology), Associate Professor, Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Biological faculty, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Поступила 15.05.2022
Принята к печати 29.05.2022

Received 15.05.2022
Accepted 29.05.2022