

## Полиморфизм генов рецепторов врожденного иммунитета у новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС

SCO — краткое сообщение

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-2-33-35>

**Л.Ю. Барычева<sup>1</sup>, А.С. Идрисова<sup>2</sup>, Е.С. Кузьмина<sup>1</sup>, К.С. Межидов<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Ставропольский государственный медицинский университет, 355002, г. Ставрополь, ул. Мира, 310, Россия

<sup>2</sup> Республиканская детская клиническая больница им. Е.П. Глинка, 366041, г. Грозный, ул. И.И. Бисултанова, 101, Чеченская Республика, Россия

**Для цитирования:** Барычева ЛЮ, Идрисова АС, Кузьмина ЕС, Межидов КС. Полиморфизм генов рецепторов врожденного иммунитета у новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2022; 2: 33-35. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-2-33-35>

## Polymorphism of innate immunity receptor genes in newborns with hypoxic-ischemic brain damage

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-2-33-35>

**L.Yu. Barycheva<sup>1</sup>, A.S. Idrisova<sup>2</sup>, E.S. Kuzmina<sup>1</sup>, K.S. Mezhidov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Stavropol State Medical University, 310, Mira st., Stavropol, 355002, Russia

<sup>2</sup> Republican Children's Clinical Hospital named after E.P. Glinka, ul. I.I. Bisultanova, 101, 366041 Grozny, Chechenskaya Respublika, Russia

**For citation:** Barycheva LYu, Idrisova AS, Kuzmina ES, Mezhidov KS. Polymorphism of innate immunity receptor genes in newborns with hypoxic-ischemic brain damage. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2022; 2: 33-35. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-2-33-35>

В современных исследованиях показана вовлеченность иммунных механизмов в патогенез перинатальных поражений ЦНС [1, 2]. Значительный интерес в связи с этим представляет функциональный полиморфизм генов рецепторов врожденного иммунитета (TLR) [3]. Генетически детерминированные различия сигнальных каскадов TLR приводят к увеличению продукции интерлейкинов и могут модифицировать иммунный ответ, способствовать апоптозу олигодендроцитов, дегенерации нейронов и прогрессированию заболевания [3].

**Цель исследования** — уточнить роль генного полиморфизма рецепторов врожденного иммунитета у детей с перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатией.

**Материал и методы.** Обследованы 45 детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией (ГИЭ), рожденных в ГБУ «Родильный дом» (г. Грозный) с гестационным возрастом  $\geq 36$  недель, весом  $\geq 2000$  г. У 32 детей диагностирована ГИЭ 2 ст., у 13 — ГИЭ 3 ст. Контрольную группу составили 50 здоровых новорожденных. Динамику психомоторного развития оценивали с помощью коэффициентов мотор-

ного развития — MQ (Motor quotient) и интеллектуального развития ребенка — DQ (Developmental quotient). Исход считали неблагоприятным в случае гибели ребенка, развития микро- или гидроцефалии, глухоты, слепоты, эпилепсии, детского церебрального паралича, задержки психомоторного развития с показателями  $DQ < 75\%$  и  $MQ < 70\%$ .

Генотипирование SNP — *TLR2* 2258 G > A и *TLR6* 745 C > T проводили методом Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP analysis) в 96-луночном формате с использованием многоканального амплификатора «Терцик» (ООО «ДНК-Технология», Россия) и диагностических тест-систем «SNP-экспресс» ООО НПФ «Литех» (Москва). Для разделения продуктов амплификации использовали метод горизонтального электрофореза в 3%-м агарозном геле, с электрофоретической детекцией («BioRad Laboratories», США). Для анализа межгрупповых различий применяли критерии  $\chi^2$ . Степень риска развития неблагоприятного неврологического исхода оценивали по величине отношения шансов (OR). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Резидуальные исходы удалось оценить у 38 детей, трое детей умерли, четверо потеряны для наблюдения. Неблагоприятные неврологические последствия сформировались у 47,4% детей в виде задержки психомоторного и речевого развития (47,4%), гидроцефалии (7,9%), микроцефалии (2,6%), эписиндрома (13,6%), потери слуха (5,3%), зрения (2,6%), детского церебрального паралича (10,5%).

При сравнении аллельных и генотипических частот *TLR2* в зависимости от степени тяжести ГИЭ выявлено увеличение риска развития ГИЭ 3 ст. у резидентов мажорного аллеля *2258G* (OR = 2,17; 95% CI: 0,26–18,2,  $p = 0,46$ ) и носителей генотипа *G2258G* (OR = 1,64; 95% CI: 0,18–14,9,  $p = 0,66$ ). Однако связь была статистически не значимой.

При анализе аллелей и генотипов *TLR2* в зависимости от неврологических исходов установлена высокая распространенность мажорного аллеля *2258G* (97,5% и 85,7%,  $p = 0,049$ ), низкая — минорного *2258A* (2,5% и 14,3%,  $p = 0,049$ ) у детей с неблагоприятными неврологическими последствиями ГИЭ. Показатель отношения шансов для обладателей дикого аллеля составил OR = 6,50, CI: 0,746–56,64. Установлено преобладание гомозиготного генотипа по дикому аллелю *GG* (92,3% и 71,4%,  $p = 0,045$ ), с увеличением риска развития неблагоприятного исхода более чем в 7 раз (OR = 7,60, CI: 0,82–70,16). Носительство мутантного аллеля *2258A* и гетерозиготного генотипа *GA*, напротив, ассоциировалось с низким риском неблагоприятного исхода.

Важно отметить, что микроглия имеет широкий репертуар TLR, при этом *TLR2* экспрессируется наиболее интенсивно. Внутриклеточный цитозольный фрагмент *TLR2* ответственен за включение адаптерного белка MyD88 и ядерного фактора транскрипции NF- $\kappa$ B, что приводит к увеличению синтеза IL1, IL2, IL6, IL8, IL10, TNF $\alpha$  и движению иммунных клеток в очаг повреждения [4].

При определении аллелей полиморфного гена *TLR6 C745T* в локусе rs5743810 выявлено частотное преобладание аллеля *745T* (82,2% и 735) и генотипа *T745T* (68,9% и 54%) у детей с ГИЭ по сравнению с контролем. Однако различия оказались статистически не значимы.

Вероятность тяжелой формы ГИЭ возрастала у резидентов гомозиготного генотипа по минорному аллелю *T745T* (OR = 4,60, CI: 0,82–70,16), частота встречаемости которого была существенно выше у детей с ГИЭ 3 ст. по сравнению со здоровыми детьми (84,6 и 54%,  $p = 0,045$ ). У младенцев с инвалидизирующими неврологическими последствиями ГИЭ редким оказался гетерозиготный генотип *TLR6 C745T* (10% и 38,7%,  $p = 0,037$ ). При этом частота гомозиготного варианта по рецессивному генотипу *T745T* была существенно выше (85% и 57,1%,  $p = 0,049$ ), что сопровождалось увеличением риска неблагоприятных исходов (OR = 4,25; CI: 0,947–19,07).

Ранее установлено, что *TLR6* участвует в усилении воспалительного ответа, связанного с повреждением ткани [5]. Генотип Ser/Ser уменьшает активацию фактора транскрипции NF- $\kappa$ B и синтез IL6 [6]. На моделях цереброваскулярных заболеваний показано, что *TLR6* может способствовать воспалению и нейродегенерации с помощью лиганда CD36, образуя димерс *TLR4*, что связано с окислительным повреждением и геморрагическими расстройствами.

Таким образом, *TLR2* и *TLR6* являются клеточными «сенсорами», способными активироваться под действием продуктов распада, а их генетические вариации могут заметно влиять на продукцию провоспалительных цитокинов, а следовательно — на тяжесть и исход гипоксии-ишемии [5, 6, 7]. Полученные данные имеют предварительный характер, необходимы дальнейшие исследования в различных этнических группах для подтверждения роли данных SNP в развитии ГИЭ.

**Заключение.** Полиморфизмы гена *TLR2 G2258A* (rs 5743708) не влияют на развитие тяжелой формы гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных чеченской национальности. Фактором риска развития ГИЭ 3 ст. является гомозиготный по мутантному аллелю генотип *TLR6 T745T*. Молекулярно-генетическими маркерами неблагоприятных неврологических исходов у детей с ГИЭ являются дикый аллель *TLR2 2258G* и гомозиготные по дикому (*TLR2 G2258G*) и мутантному (*TLR6 T745T*) аллелям генотипы. К протективным маркерам относятся рецессивный аллель *TLR2 2258A* и гетерозиготный генотип *TLR2 G2258A*.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Boskabadi H, Moradi A, Zakerihamidi M. Interleukins in diagnosis of perinatal asphyxia: A systematic review. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*. 2018; 17(5): 303–314. [https://doi.org/ 10.18502/ijrm.v17i5.4598](https://doi.org/10.18502/ijrm.v17i5.4598)
2. Xiong LL, Xue LL, Al-Hawwas M, Huang J, Niu RZ [et al.] Single-nucleotide polymorphism screening and RNA sequencing of key messenger RNAs associated with neonatal hypoxic-ischemia brain damage. *Neural Regen Res*. 2020; 15: 86–95. <https://www.nrronline.org/text.asp?2020/15/1/86/264469>
3. Mottahedin A, Svedin P, Nair S, Mohn CJ, Wang X. [et al.] Systemic activation of Toll-like receptor 2 suppresses mitochondrial respiration and exacerbates hypoxic-ischemic injury in the developing brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017; 37 (4): 1192–1198. <https://doi.org/10.1177/0271678X17691292>
4. El-Zayat SR, Sibaii H, Mannaa FA. Toll-like receptors activation, signaling, and targeting: an overview. *Bull Natl Res Cent*. 2019; 43: 187. <https://doi.org/10.1186/s42269-019-0227-2>
5. Fukui R, Murakami Y, Miyake K. New application of anti-TLR monoclonal antibodies: detection, inhibition and protection. *Inflamm Regen*. 2018; 38: 11. <https://doi.org/10.1186/s41232-018-0068-7>
6. Hamann L, Koch A, Sur S, Hoefler N, Glaeser C. [et al.] Association of a common TLR-6 polymorphism with coronary artery disease – implications for healthy ageing? *Immun. Ageing*. 2013; 10 (1): 43. <https://doi.org/10.1186/1742-4933-10-43>
7. Барычева ЛЮ, Идрисова АС, Кузьмина ЕС, Агранович ОВ. Клиническое значение провоспалительных интерлейкинов у новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021; 16 (3): 310–312. [Barycheva LYu, Idrisova AS, Kuzmina ES, Agranovich OV. Clinical significance of proinflammatory interleukins in newborns with hypoxic-ischemic CNS damage. *Meditinskii vestnik Severnogo Kavkaza – Medical News of North Caucasus*. 2021; 16 (3): 310–312. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16074>