



Анализ ассоциации полиморфизма Asp299Gln (rs 4986790) и Thr399Ile (rs 4986791) гена *TLR4* с риском развития саркоидоза легких (на примере жителей Карелии)

И. Е. МАЛЫШЕВА¹, Л. В. ТОПЧИЕВА¹, Э. Л. ТИХОНОВИЧ²

¹Институт биологии – обособленное подразделение ФГБУН «Федеральный исследовательский центр "Карельский научный центр Российской академии наук"», г. Петрозаводск, РФ

²Республиканская больница им. В. А. Баранова, г. Петрозаводск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить связи полиморфизма Asp299Gln (rs 4986790) и Thr399Ile (rs 4986791) гена *TLR4* с риском развития саркоидоза легких у русского населения Республики Карелия.

Материалы и методы. Обследовано 253 человека: 122 больных с диагнозом морфологически верифицированного саркоидоза с поражением легких (средний возраст 41,00 ± 12,56 года) (группа саркоидоз) и 131 здоровый донор (группа сравнения) (средний возраст 44,00 ± 14,23 года). Все обследованные обеих групп считали себя по национальности русскими, о чем сообщили в проведенном анкетировании. Исследовано распределение аллелей и генотипов по полиморфным маркерам Asp299Gln (rs 4986790) и Thr399Ile (rs 4986791) гена *TLR4* в группе больных саркоидозом легких и в группе сравнения. Генотипирование проводилось методом ПЦР-ПДРФ.

Результаты. Статистически значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов по полиморфным маркерам Asp299Gln (rs 4986790) и Thr399Ile (rs 4986791) гена *TLR4* между группой саркоидоз и группой сравнения не выявлено ($\chi^2 = 0$, $df = 1$, $p = 0,997$ и $\chi^2 = 1,0$, $df = 2$, $p = 0,606$; $\chi^2 = 0,785$, $df = 1$, $p = 0,376$ и $\chi^2 = 0$, $df = 2$, $p = 1,0$).

Заключение. Полиморфные маркеры Asp299Gln (rs 4986790) и Thr399Ile (rs 4986791) гена *TLR4* не связаны с риском развития саркоидоза легких у русского населения Республики Карелия.

Ключевые слова: саркоидоз легких, толл-подобные рецепторы (toll-likereceptors, TLRs), ген *TLR4*, полиморфизм

Для цитирования: Малышева И. Е., Топчиева Л. В., Тихонович Э. Л. Анализ ассоциации полиморфизма Asp299Gln (rs 4986790) и Thr399Ile (rs 4986791) гена *TLR4* с риском развития саркоидоза легких (на примере жителей Карелии) // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 9. – С. 16-20. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-16-20>

Analysis of Association of Asp299Gln (rs 4986790) and Thr399Ile (rs 4986791) Polymorphisms of the *TLR4* Gene with Risk of Developing Lung Sarcoidosis (Using the Example of Residents of Karelia)

I. E. MALYSHEVA¹, L. V. TOPCHIEVA¹, E. L. TIKHONOVICH²

¹Institute of Biology of Karelian Research Center of the Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Russia

²V. A. Baranov Republican Hospital, Petrozavodsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to analyze the association of the Asp299Gln (rs 4986790) and Thr399Ile(rs 4986791) polymorphisms of the *TLR4* gene with the risk of pulmonary sarcoidosis in the Russian population of the Republic of Karelia.

Subjects and Methods. 253 people were examined: 122 patients diagnosed with morphologically verified sarcoidosis with lung involvement (average age – 41.00 ± 12.56 years) (Sarcoidosis Group) and 131 healthy donors (Control Group) (average age – 44.00 ± 14.23 years). All subjects in both groups considered themselves Russians by ethnicity, as reported in the survey. The distribution of alleles and genotypes by the polymorphic markers Asp299Gln (rs 4986790) and Thr399Ile (rs 4986791) of the *TLR4* gene was studied in the group of patients with pulmonary sarcoidosis and the group of healthy individuals. Genotyping was carried out by PCR-RFLP.

Results. There were no statistically significant differences in the distribution of allele and genotype frequencies for the Asp299Gln (rs 4986790) and Thr399Ile (rs 4986791) polymorphic markers of the *TLR4* gene between the group of patients with pulmonary sarcoidosis and the control group: ($\chi^2 = 0$, $df = 1$, $p = 0.997$ и $\chi^2 = 1.0$, $df = 2$, $p = 0.606$; $\chi^2 = 0.785$, $df = 1$, $p = 0.376$ и $\chi^2 = 0$, $df = 2$, $p = 1.0$).

Conclusion. The polymorphic marker Asp299Gln (rs 4986790) and Thr399Ile (rs 4986791) of the *TLR4* gene is not associated with the risk of pulmonary sarcoidosis in the Russian population of the Republic of Karelia.

Key words: pulmonary sarcoidosis, Toll-like receptors (TLRs), *TLR4*gene, polymorphism

For citations: Malysheva I. E., Topchieva L. V., Tikhonovich E. L. Analysis of association of Asp299gln (rs 4986790) and Thr399ile (rs 4986791) polymorphisms of the *TLR4* gene with risk of developing lung sarcoidosis (using the example of residents of Karelia). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 9, P. 16-20 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-16-20>

Для корреспонденции:
Малышева Ирина Евгеньевна
E-mail: i.e.malysheva@yandex.ru

Correspondence:
Irina E. Malysheva
Email: i.e.malysheva@yandex.ru

Саркоидоз легких является системным воспалительным заболеванием неясной этиологии, при котором могут поражаться многие органы и системы, преимущественно легкие. Характерным признаком заболевания является образование в месте поражения эпителиоидно-клеточных гранулем [3, 10]. Полагают, что в патогенезе саркоидоза ведущим механизмом является активация врожденного и адаптивного иммунного ответа на неустановленный(е) антиген(ы), что приводит к развитию гранулематозного воспаления и образованию гранулем. Интенсивность развития воспалительного ответа может зависеть от многих факторов, в том числе от генетического фона организма [2]. Предпринимаются попытки найти аллельные вариации, которые могли бы выступать в качестве прогностических маркеров предрасположенности населения к данному заболеванию и характеризовали бы особенность его протекания у пациентов. При этом большое количество исследований сосредоточено на изучении роли аллельных вариаций генов основного комплекса гистосовместимости в предрасположенности людей к саркоидозу. Менее изучена связь аллельного полиморфизма генов, кодирующих внеклеточные и внутриклеточные рецепторы распознавания патоген-ассоциированных и молекулярных паттернов клеточного повреждения с развитием данного заболевания. Так, например, известны однонуклеотидные замены в генах toll-подобных рецепторов, которые способствуют либо снижению, либо усилению рецепторных функций и, соответственно, изменению силы сигнала об обнаружении инфекционного агента [15]. У носителей определенных аллельных вариаций этих генов можно наблюдать либо увеличение, либо уменьшение продукции провоспалительных факторов в ответ на инфекцию [19]. Сведения о связи аллельных вариаций генов с восприимчивостью людей к саркоидозу легких, а также вклад полиморфных вариантов генов в развитие, прогрессирование и эффективность терапии саркоидоза легких весьма малочисленны и зачастую противоречивы. Данные о влиянии полиморфизма Asp299Gln (rs 4986790) и Thr399Ile (rs 4986791) гена *TLR4* на риск развития саркоидоза у жителей Республики Карелия отсутствуют.

Цель исследования: изучить связь полиморфизма Asp299Gln (rs 4986790) и Thr399Ile (rs 4986791) гена *TLR4* с риском развития саркоидоза легких у русского населения в Республике Карелия.

Материалы и методы

Обследовано 253 человека русской национальности (по данным анкетирования), проживающих в Республике Карелия. Из них у 122 был диагноз саркоидоза с поражением легких, верифицированный морфологически (группа саркоидоз) (средний возраст $41,00 \pm 12,56$ года), и 131 здоровый донор (группа сравнения) (средний возраст $43,00 \pm 14,23$ года).

Саркоидоз диагностировался в соответствии с критериями на основе клинико-рентгенологических и лабораторных изменений, соответствовал консенсусу Всемирной ассоциации саркоидоза и других гранулематозных заболеваний 1999 г. и диагностической шкале саркоидоза [7]. Образцы венозной крови использовали в качестве материала для исследования. Все пациенты дали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Исследование выполнено с соблюдением этических норм согласно критериям Всемирной ассоциации медицинских редакторов (The World Association of Medical Editors – WAME) и одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ «Республиканская больница им. В. А. Баранова» г. Петрозаводска, протокол № 96 от 11.07.2017 г.

ДНК из лейкоцитов периферической крови выделяли с помощью набора для выделения геномной ДНК «Analytikjena» (Германия). Полимеразную цепную реакцию проводили на приборе iCycler iQ5 («Био-Рад», США). Сиквенс использованных праймеров (Евроген, Россия) указан в работе [9]. Для генотипирования по полиморфному локусу rs 4986790 и rs 4986791 гена *TLR4* использовали ПЦР-ПДРФ (полимеразная цепная реакция – полиморфизм длин рестрикционных фрагментов) анализ. ПЦР-продукты в течение 3 ч при 37°C обрабатывали эндонуклеазой рестрикции NcoI (1 ед. а.) для полиморфизма rs 4986790 и HinfI для полиморфного локуса rs 4986791 («Сибэнзим», Россия). ПЦР продукты после рестрикции разделяли в 8%-ном полиакриламидном геле, используя трис-ацетатный буфер; окрашивали 1%-ным раствором бромистого этидия и визуализировали в проходящем УФ-свете.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statgraphics Centurion XVI (version 16.1.11). Критерий χ^2 применяли при сравнении частот встречаемости аллелей и генотипов в группе саркоидоз и в группе сравнения. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Данные по возрасту представлены как медиана (Me) и межквартильный интервал (interquartile range – IQR).

Исследования выполнены на научном оборудовании Центра коллективного пользования Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук».

Результаты исследования

Данные исследования полиморфных локусов Asp299Gln (rs 4986790) и Thr399Ile (rs 4986791) гена *TLR4* представлены в таблице.

По результатам исследования не установлено отклонения частот генотипов полиморфизма Asp299Gln (rs 4986790) гена *TLR4* от равновесия Харди – Вайнберга в группе саркоидоз ($\chi^2 = 1,47$; $df = 2$; $p = 0,479$) и в группе сравнения ($\chi^2 = 0,110$;

Таблица. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма Asp299Gln (rs 4986790) и Thr399Ile (rs 4986791) гена *TLR4* в группе саркоидоз и в группе сравнения

*Table. Frequency distribution of alleles and genotypes of the Asp299Gln (rs 4986790) and Thr399Ile (rs 4986791) polymorphisms of the *TLR4* gene in Sarcoidosis Group and in Control Group*

Полиморфизм	Показатель		Группа саркоидоз, n = 122	Группа сравнения, n = 132	Критерий χ^2
			абс. (%)	абс. (%)	
Asp299Gln (rs 4986790)	Аллели	A	220 (0,902)	238 (0,902)	0 (df = 1, p = 0,997)
		G	24 (0,098)	26 (0,098)	
	Генотипы	AA	98 (0,803)	107 (0,811)	1,003 (df = 2, p = 0,606)
		AG	24 (0,197)	24 (0,182)	
		GG	0	1 (0,007)	
Thr399Ile (rs 4986791)	Аллели	C	216 (0,885)	240 (0,909)	0,785 (df = 1, p = 0, 376)
		T	28 (0,115)	24 (0,091)	
	Генотипы	CC	94 (0,770)	108 (0,818)	0 (df = 2, p = 1,0)
		CT	28 (0,230)	24 (0,182)	
		TT	0	0	

df = 2; p = 0,944). Также не обнаружено отклонения частот генотипов полиморфного маркера Thr399Ile (rs 4986791) гена *TLR4* от равновесия Харди – Вайнберга в группе саркоидоз ($\chi^2 = 2,060$, df = 2, p = 0,353) и в группе сравнения ($\chi^2 = 1,220$, df = 2, p = 0,543).

Согласно полученным данным, статистически значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров Asp299Gln (rs 4986790) и Thr399Ile (rs 4986791) гена *TLR4* в группах исследования не выявлено (p > 0,05) (табл.).

Толл-подобные рецепторы являются главными компонентами системы врожденного иммунитета. В работе M. Schürmann et al. было проанализировано около 10 локусов генов толл-подобных рецепторов на предмет ассоциации с саркоидозом. Установлена статистически значимая связь между развитием саркоидоза и микросателлитными маркерами локуса гена *TLR4* (оценка непараметрического сцепления 2,63; p = 0,0043) [16]. Толл-подобный рецептор 4 распознает главным образом липополисахарид (ЛПС) клеточной стенки грамотрицательных бактерий [14]. В работе N. C. Arbour et al. показано, что мутации в гене *TLR4* связаны с различиями в реакции на ЛПС у людей. Установлено, что мутации Asp299Gly (rs 4986790) и Thr399Ile (rs 4986791) в гене *TLR4* ассоциированы со сниженным ответом человека на вдыхаемый ЛПС [6]. Данные полиморфные варианты вызывают пониженный цитокиновый ответ и повышают восприимчивость к грамотрицательной инфекции [1, 4, 8].

В нашем исследовании не выявлена связь аллельного полиморфизма Asp299Gln (rs 4986790) и Thr399Ile (rs 4986791) гена *TLR4* с риском развития саркоидоза легких у русского населения Республики Карелия. Встречаемость аллелей и генотипов исследуемых полиморфных маркеров среди населения Карелии была аналогичной странам западной Европы [18]. Отсутствие ассоциации аллельного полиморфизма rs4986790 и rs 4986791 гена *TLR4*

с саркоидозом показано в популяции датчан, в то время как такая связь обнаружена в популяции греков [11, 18]. Статистически значимая ассоциация указанных полиморфных маркеров гена *TLR4* с хроническим течением саркоидоза установлена для населения Германии [13]. По данным литературы, полиморфный маркер Asp299Gly (rs 4986790) гена *TLR4* представляет собой однонуклеотидную замену аденина (A) гуанином (G) в позиции 896 гена *TLR4*. Эта миссенсмутация приводит к изменению аминокислотной последовательности белка – замене аспарагиновой кислоты глицином в 299-м положении полипептидной цепи toll-подобного рецептора 4. В случае аллельного полиморфизма rs 4986791 гена *TLR4* нуклеотидная замена цитозина (C) тиминном (T) в позиции 1196 гена *TLR4* приводит к замене треонина (Thr) изолейцином (Ile) в позиции 399 аминокислотной последовательности белка [12]. Указанные миссенсмутации гена *TLR4* сегрегированы друг с другом (98% сцепления) у европеоидов [17]. Исследуемые полиморфные варианты Asp299Gln (rs 4986790) и Thr399Ile (rs 4986791) гена *TLR4* приводят к нарушению структуры (конфигурации) и функции толл-подобного рецептора 4 во внеклеточном LLR-домене (leucin-richrepeat domain). Изменяются эффективность фолдинга, стабильность белка и его экспрессия на клеточной поверхности [5]. Это в свою очередь влияет на способность рецептора к распознаванию и лигированию, что приводит к нарушению передачи сигнала от активированного рецептора внутрь клетки [15].

Заключение

По результатам исследования не установлена связь полиморфизма Asp299Gln (rs 4986790) и Thr399Ile (rs 4986791) гена *TLR4* с риском развития саркоидоза легких у русского населения Республики Карелия.

Финансовое обеспечение исследований осуществлялось из средств федерального бюджета на выполнение государственного задания Карельского научного центра Российской академии наук (тема: FMEN-2022-0009; № г.р. 122031100064-4).

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохин В. А., Акчурина Л. Б., Хасанова Г. Р. Полиморфизмы толл-лайк-рецептора 4 и инфекционные болезни // *Инфекционные болезни*. - 2013. - Т. 11, № 4. - С. 60-64.
2. Мальшева И. Е., Топчиева Л. В., Тихонович Э. Л. Роль полиморфизма генов в чувствительности к саркоидозу легких // *Пульмонология*. - 2019. - Т. 29, № 5. - С. 596-603. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-5-596-603>.
3. Чучалин А. Г., Визель А. А., Илькович М. М. и др. Диагностика и лечение саркоидоза. Резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций. Часть 1 // *Вестник современной клинической медицины*. - 2014. - Т. 7, № 4. - С. 62-70.
4. Agnese D., Calvano J., Hahm S., Coyle S., Hahm S., Coyle S., Corbett S., Calvano S., Lowry S. Human toll-like receptor 4 mutations but not CD14 polymorphisms are associated with an increased risk of gram-negative infections // *J. Infect. Dis.* - 2002. - Vol. 186, № 10. - P. 1522-1525.
5. Anwar M. A., Choi S. Structure-activity relationship in TLR4 mutations: atomistic molecular dynamics simulations and residue interaction network analysis // *Sci. Rep.* - 2017. - № 7. - P. 43807. doi: 10.1038/srep43807.
6. Arbour N. C., Lorenz E., Schutte B. C., Zabner J., Kline J. N., Jones M., Frees K., Watt J. L., Schwartz D. A. TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans // *Nature Genet.* - 2000. - Vol. 25, № 2. - P. 187-191.
7. Bickett A. N., Lower E. E., Baughman R. P. Sarcoidosis diagnostic score: a systematic evaluation to enhance the diagnosis of sarcoidosis // *Chest*. - 2018. - Vol. 154, № 5. - P. 1052-1060. DOI: 10.1016/j.chest.2018.05.003.
8. Dubaniewicz A., Dubaniewicz-Wybieralska M., Sternau A., Zwolska Z., Izycka-Swieszewska E., Augustynowicz-Kopec E., Skokowski J., Singh M., Zimnoch L. *Mycobacterium tuberculosis* complex and mycobacterial heat shock proteins in lymph node tissue from patients with pulmonary sarcoidosis // *J. Clin. Microbiol.* - 2006. - Vol. 44, № 9. - P. 3448-3451. doi: 10.1128/JCM.01433-06.
9. Fouad N. A., Saeed A. M., Mahedy A. W. Toll like receptor-4 gene polymorphism and susceptibility to pulmonary tuberculosis // *Egypt. J. Immunol.* - 2019. - Vol. 26, № 2. - P. 1-10.
10. Grunewald J., Grutters J. C., Arkema E. V., Saketkoo L. A., Moller D. R., Müller-Quernheim J. Sarcoidosis // *Nat. Rev. Dis. Primers*. - 2019. - Vol. 5, № 1. - P. 45. doi: 10.1038/s41572-019-0096-x.
11. Iliadi A., Makrythanasis P., Tzetzis M., Tsipi M., Traeger-Synodinos J., Ioannou P. C., Rapti A., Kanavakis E., Christopoulos T. K. Association of TLR4 single-nucleotide polymorphisms and sarcoidosis in Greek patients // *Genet. Test Mol. Biomarkers*. - 2009. - Vol. 13, № 6. - P. 849-853. doi: 10.1089/gtmb.2009.0117.
12. Ohto U., Yamakawa N., Akashi-Takamura S., Miyake K., Shimizu T. Structural analyses of human Toll-like receptor 4 polymorphisms D299G and T399I // *J. Biol. Chem.* - 2012. - Vol. 287, № 48. - P. 40611-40617. doi: 10.1074/jbc.M112.404608.
13. Pabst S., Baumgarten G., Stremmel A., Lennarz M., Knüfermann P., Gillissen A., Vetter H., Grohé C. Toll-like receptor (TLR)4 polymorphisms are associated with a chronic course of sarcoidosis // *Clin. Exp. Immunol.* - 2006. - Vol. 143, № 3. - P. 420-426.
14. Plóciennikowska A., Hromada-Judycka A., Borzęcka K., Kwiatkowska K. Co-operation of TLR4 and raft proteins in LPS-induced pro-inflammatory signaling // *Cell Mol. Life Sci.* - 2015. - Vol. 72, № 3. - P. 557-581. doi: 10.1007/s00018-014-1762-5.
15. Schroder N. W., Schumann R. R. Single nucleotide polymorphisms of toll-like receptors and susceptibility to infectious disease // *Lancet Infect. Dis.* - 2005. - № 5. - P. 156-164.
16. Schürmann M., Kwiatkowski R., Albrecht M., Fischer A., Hampe J., Müller-Quernheim J., Schwinger E., Schreiber S. Study of Toll-like receptor gene loci in sarcoidosis // *Clin. Exp. Immunol.* - 2008. - Vol. 152, № 3. - P. 423-431. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03621.x.

REFERENCES

1. Anokhin V.A., Akchurina L.B., Khasanova G.R. Toll-like receptor-4 polymorphisms and infectious diseases. *Infectious Diseases (Infektsionnye Bolezni)*, 2013, vol. 11, no. 4, pp. 60-64. (In Russ.)
2. Malysheva I.E., Topchieva L.V., Tikhonovich E.L. A role of gene polymorphism for susceptibility to pulmonary sarcoidosis. *Pulmonologiya*, 2019, vol. 29, no. 5, pp. 596-603. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-5-596-603>.
3. Chuchalin A.G., Vazel A.A., Ilkovich M.M. et al. Diagnostics and treatment of sarcoidosis. Summary of Federal Conciliatory Guidelines. Part 1. *Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Meditsiny*, 2014, vol. 7, no. 4, pp. 62-70. (In Russ.)
4. Agnese D., Calvano J., Hahm S., Coyle S., Hahm S., Coyle S., Corbett S., Calvano S., Lowry S. Human toll-like receptor 4 mutations but not CD14 polymorphisms are associated with an increased risk of gram-negative infections. *J. Infect. Dis.*, 2002, vol. 186, no. 10, pp. 1522-1525.
5. Anwar M.A., Choi S. Structure-activity relationship in TLR4 mutations: atomistic molecular dynamics simulations and residue interaction network analysis. *Sci. Rep.*, 2017, no. 7, pp. 43807. doi: 10.1038/srep43807.
6. Arbour N.C., Lorenz E., Schutte B.C., Zabner J., Kline J.N., Jones M., Frees K., Watt J.L., Schwartz D.A. TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans. *Nature Genet.*, 2000, vol. 25, no. 2, pp. 187-191.
7. Bickett A.N., Lower E.E., Baughman R.P. Sarcoidosis diagnostic score: a systematic evaluation to enhance the diagnosis of sarcoidosis. *Chest*, 2018, vol. 154, no. 5, pp. 1052-1060. doi: 10.1016/j.chest.2018.05.003.
8. Dubaniewicz A., Dubaniewicz-Wybieralska M., Sternau A., Zwolska Z., Izycka-Swieszewska E., Augustynowicz-Kopec E., Skokowski J., Singh M., Zimnoch L. *Mycobacterium tuberculosis* complex and mycobacterial heat shock proteins in lymph node tissue from patients with pulmonary sarcoidosis. *J. Clin. Microbiol.*, 2006, vol. 44, no. 9, pp. 3448-3451. doi: 10.1128/JCM.01433-06.
9. Fouad N.A., Saeed A.M., Mahedy A.W. Toll like receptor-4 gene polymorphism and susceptibility to pulmonary tuberculosis. *Egypt. J. Immunol.*, 2019, vol. 26, no. 2, pp. 1-10.
10. Grunewald J., Grutters J.C., Arkema E.V., Saketkoo L.A., Moller D.R., Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2019, vol. 5, no. 1, pp. 45. doi: 10.1038/s41572-019-0096-x.
11. Iliadi A., Makrythanasis P., Tzetzis M., Tsipi M., Traeger-Synodinos J., Ioannou P.C., Rapti A., Kanavakis E., Christopoulos T.K. Association of TLR4 single-nucleotide polymorphisms and sarcoidosis in Greek patients. *Genet. Test Mol. Biomarkers*, 2009, vol. 13, no. 6, pp. 849-853. doi: 10.1089/gtmb.2009.0117.
12. Ohto U., Yamakawa N., Akashi-Takamura S., Miyake K., Shimizu T. Structural analyses of human Toll-like receptor 4 polymorphisms D299G and T399I. *J. Biol. Chem.*, 2012, vol. 287, no. 48, pp. 40611-40617. doi: 10.1074/jbc.M112.404608.
13. Pabst S., Baumgarten G., Stremmel A., Lennarz M., Knüfermann P., Gillissen A., Vetter H., Grohé C. Toll-like receptor (TLR)4 polymorphisms are associated with a chronic course of sarcoidosis. *Clin. Exp. Immunol.*, 2006, vol. 143, no. 3, pp. 420-426.
14. Plóciennikowska A., Hromada-Judycka A., Borzęcka K., Kwiatkowska K. Co-operation of TLR4 and raft proteins in LPS-induced pro-inflammatory signaling. *Cell Mol. Life Sci.*, 2015, vol. 72, no. 3, pp. 557-581. doi: 10.1007/s00018-014-1762-5.
15. Schroder N.W., Schumann R.R. Single nucleotide polymorphisms of toll-like receptors and susceptibility to infectious disease. *Lancet Infect. Dis.*, 2005, no. 5, pp. 156-164.
16. Schürmann M., Kwiatkowski R., Albrecht M., Fischer A., Hampe J., Müller-Quernheim J., Schwinger E., Schreiber S. Study of Toll-like receptor gene loci in sarcoidosis. *Clin. Exp. Immunol.*, 2008, vol. 152, no. 3, pp. 423-431. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03621.x.

17. Smirnova I., Hamblin M. T., McBride C., Beutler B. et al. Excess of rare amino acid polymorphisms in the Toll-like receptor 4 in humans // *Genetics*. – 2001. – Vol. 158, № 4. – P. 1657-1664.
18. Veltkamp M., Grutters J. C., van Moorsel C. H., Ruven H. J., van den Bosch J. M. Toll-like receptor (TLR) 4 polymorphism Asp299Gly is not associated with disease course in Dutch sarcoidosis patients // *Clin. Exp. Immunol.* – 2006. – Vol. 145, № 2. – P. 215-218. doi: 10.1111/j.1365-2249.2006.03127.x.
19. Veltkamp M., Wijnen P., van Moorsel C., Rijkers G., Ruven H., Heron M., Bekers O., Claessen A., Drent M., van den Bosch J., Grutters J. Linkage between Toll-like receptor (TLR) 2 promotor and intron polymorphisms: functional effects and relevance to sarcoidosis // *Clin. Exp. Immunol.* – 2007. – Vol. 149, № 3. – P. 453-462. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03428.x.
17. Smirnova I., Hamblin M.T., McBride C., Beutler B. et al. Excess of rare amino acid polymorphisms in the Toll-like receptor 4 in humans. *Genetics*, 2001, vol. 158, no. 4, pp. 1657-1664.
18. Veltkamp M., Grutters J.C., van Moorsel C.H., Ruven H.J., van den Bosch J.M. Toll-like receptor (TLR) 4 polymorphism Asp299Gly is not associated with disease course in Dutch sarcoidosis patients. *Clin. Exp. Immunol.*, 2006, vol. 145, no. 2, pp. 215-218. doi: 10.1111/j.1365-2249.2006.03127.x.
19. Veltkamp M., Wijnen P., van Moorsel C., Rijkers G., Ruven H., Heron M., Bekers O., Claessen A., Drent M., van den Bosch J., Grutters J. Linkage between Toll-like receptor (TLR) 2 promotor and intron polymorphisms: functional effects and relevance to sarcoidosis. *Clin. Exp. Immunol.*, 2007, vol. 149, no. 3, pp. 453-462. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03428.x.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*Институт биологии – обособленное подразделение
ФГБУН «Федеральный исследовательский центр
"Карельский научный центр Российской академии наук"»,
185910, г. Петрозаводск, ул. Пушкинская, д. 11.
Тел./факс: (8142) 57-31-07 (р.); (8142) 76-98-10.*

Мальшиева Ирина Евгеньевна

*кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник лаборатории генетики.
E-mail: i.e.malysheva@yandex.ru*

Топчиева Людмила Владимировна

*кандидат биологических наук,
ведущий научный сотрудник лаборатории генетики.
E-mail: topchieva67@mail.ru*

Тихонович Элла Леонидовна

*Республиканская больница им. В. А. Баранова,
заведующая отделением респираторной терапии.
185019, г. Петрозаводск, ул. Пирогова, д. 3.
Тел.: (8142) 76-39-10.
E-mail: tikhonovich.ella@mail.ru*

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Institute of Biology of Karelian Research Center
of the Russian Academy of Sciences
11, Pushkinskaya St.,
Petrozavodsk, 185910.
Phone/Fax: (8142) 57-31-07 (p.); (8142) 76-98-10.*

Irina E. Malysheva

*Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher of Genetic Laboratory.
Email: i.e.malysheva@yandex.ru*

Ljudmila V. Topchieva

*Candidate of Biological Sciences,
Leading Researcher of Genetic Laboratory.
Email: topchieva67@mail.ru*

Ella L. Tikhonovich

*V.A. Baranov Republican Hospital,
Head of Respiratory Therapy Department.
3, Pirogova St., Petrozavodsk, 185019.
Phone: (8142) 76-39-10.
Email: tikhonovich.ella@mail.ru*

Поступила 14.03.2022

Sumbitted as of 14.03.2022