

ЗНАЧЕННЯ ПОЛІМОРФІЗМУ TOLL-ПОДІБНОГО РЕЦЕПТОРА-2 RS4696480 У РОЗВИТКУ ХАРЧОВОЇ АЛЕРГІЇ У ДІТЕЙ З АТОПІЧНИМ ДЕРМАТИТОМ

Мозирська О.В. <https://orcid.org/0000-0001-9936-8304>

Слюсар Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-7712-4461>

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

elenmoz85@gmail.com

Актуальність. Харчова алергія є одним з найпоширеніших хронічних захворювань у дітей. Toll-подібні рецептори (TLR) можуть мати унікальне значення в розвитку харчової алергії внаслідок їх експресії епітеліальними та дендритними клітинами кишківника.

Ціль: вивчити зв'язок поліморфізму rs4696480 у TLR2 та наявності харчової алергії у дітей, хворих на atopічний дерматит.

Матеріали та методи. У дослідження було включено 103 хворих на atopічний дерматит і 84 здорові дитини. Генотипування поліморфізму проводили у групі хворих та контрольній групі за допомогою полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі. Харчова сенсibiлізація встановлювалася шляхом визначення sIgE до харчових алергенів імунохемілюмінесцентним методом на приладі ImmunoCAP 100 (Thermo Fisher Scientific Inc., Phadia, Швеція). Наявність харчової алергії було визначено шляхом докладної клінічної історії та огляду клінічних записів.

Результати. У підгрупі дітей з харчовою алергією у 9 дітей був AA генотип, 7 хворих мали гетерозиготний варіант, 3 дітей – TT генотип. Серед хворих без харчової алергії у 20 хворих виявлено AA генотип, 39 були гетерозиготами, 25 мали TT генотип. Оцінка відношення шансів (ВШ) продемонструвала, що AA генотип поліморфізму rs4696480 достовірно пов'язаний з розвитком харчової алергії у дітей з atopічним дерматитом, ВШ=2,880 (1,0271-8,0757).

Висновок. Поліморфізм rs4696480 у гені TLR2 пов'язаний із розвитком харчової алергії в українських дітей з atopічним дерматитом.

Ключові слова: однонуклеотидний поліморфізм, Toll-подібний рецептор, харчова алергія, atopічний дерматит.

Актуальність. Харчова алергія (ХА) є одним з найпоширеніших хронічних захворювань у дітей, і показники зростають у всьому світі [16]. Тенденції ХА викликали термінову потребу у вивченні специфічних механізмів алергії, що лежать в основі захворювання. IgE-залежна ХА значною мірою опосередковується Т-хелперами 2 типу (Th2), а активація диференціювання наївних Т-клітин (Th0) до Th2-клітин призводить до вивільнення цитокінів, включаючи IL4, IL5 та IL13 [17]. При вживанні алергенної їжі дендритні клітини захоплюють і транспортують антиген до лімфатичних вузлів, індукуючи Th2 диференціювання клітин.

Хоча всі рецептори розпізнавання мікробних патернів (PRR), ймовірно, мають певний зв'язок з толерантністю до їжі та презентації алергенів, Toll-подібні рецептори 2 типу (TLR2) можуть мати унікальне значення внаслідок їх експресії епітеліальними та дендритними клітинами кишківника [15]. Більш того, більшість комменсальних бактерій є грампозитивними і, таким чином, мають високу здатність до активації TLR2 [3].

TLR2 експресується широким спектром клітин, пов'язаних з розвитком імунної відповіді або

толерантності в слизовій оболонці, включаючи інтестинальні епітеліальні клітини, дендритні клітини, Т-клітини та В-клітини. Хоча активація цих TLR2-опосередкованих запальних реакцій адаптивна в контексті патогенної інфекції, на думку вчених, TLR2 можуть впливати на оральну толерантність до харчових продуктів та комменсальних бактерій [8, 15]. Регулювання проникності інтестинальних епітеліальних клітин та кишкової нервової системи залежить від TLR2.

Значення поліморфізму rs4696480 в гені TLR2 у розвитку алергічних захворювань вивчалось раніше, з суперечливими результатами. Так, було повідомлено про збільшення частоти виникнення А-алелі у позиції rs4696480 гена TLR2 серед дорослих німецьких пацієнтів з тяжким atopічним дерматитом (АД) (SCORAD > 50) порівняно з пацієнтами з легкою та помірною формою (SCORAD ~ 50) [11]. У іншому дослідженні повідомлено про зв'язок між поліморфізмом TLR2-16934A>T та астмою, візінгом, atopією або симптомами алергічного риніту у дітей фермерів [4]. Було припущено, що аллель Т у промоторній ділянці гена TLR2 має захисну дію проти цих захворювань. Інші дані [14] свідчать, що

TLR2-16934A аллель, можливо, є генетичним чинником сприйнятливості до АД. Також є дослідження [13], в якому продемонстрований зворотний зв'язок поліморфізму та тяжкості АД за шкалою SCORAD, супутньою астмою, обтяженим батьківським анамнезом, але не ХА.

Ціль: вивчити зв'язок поліморфізму rs4696480 у TLR2 з наявністю харчової алергії у дітей з atopічним дерматитом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Клінічні дані

Дослідження включало 103 хворих на АД (основна група) у віці від 6 місяців до 18 років (середній вік 6 [3;10]) з алергологічного відділення Київської міської дитячої клінічної лікарні № 2 та МЦ «Алерголог» та 84 дитини у віці від 12 місяців до 18 років (середній вік 6 [5;9]) без алергічних захворювань на момент обстеження чи за даними анамнезу (контрольна група). Це дослідження було схвалено етичним комітетом НМУ імені О.О. Богомольця, всі пацієнти/батьки хворих дітей дали поінформовану згоду на участь.

Діагноз АД встановлювався за критеріями Hanifin&Rajka, за анамнезом пацієнта. Клінічні параметри пацієнтів включали вік, стать, вік початку захворювання та тяжкість АД, супутні алергічні захворювання, анамнез у батьків, загальний IgE та sIgE до харчових алергенів. Тяжкість АД оцінювали за допомогою індексу SCORing AD (SCORAD). SCORAD < 25 відповідав легкому АД, SCORAD від 25 до 50 – АД середнього ступеня тяжкості, а SCORAD > 50 – важкому АД.

Харчова сенсibiliзація встановлювалася шляхом визначення sIgE до харчових алергенів імунохемилюмінесцентним методом на приладі ImmunoCAP 100 (Thermo Fisher Scientific Inc., Phadia, Швеція) із застосуванням відповідних реагентів. Результати класифікували за класами: 0 (менше 0,35 kU_I), 1 (0,35-0,7 kU_I), 2 (0,7-3,5 kU_I), 3 (3,5-17,5 kU_I), 4 (17,5-50 kU_I), 5 (50-100 kU_I) та 6 (100 kU_I). Клас 1 чи вище визначався як позитивний. Наявність ХА було визначено шляхом докладної клінічної історії та огляду клінічних записів.

Вибір однонуклеотидного поліморфізму (SNP)

Поліморфізм T16934A (rs4696480) був обраний для генотипування, оскільки, за літературними даними, трапляється у європейській популяції, вивчалася його роль при алергічних захворюваннях.

Виділення ДНК

Збір букального епітелію проводився з використанням букальних щіток з подальшим заморо-

жуванням зразків та їх зберіганням при температурі -20°C. ДНК для генотипування екстрагували із зразків з використанням наборів NeoPrep 100 DNA (Лабораторія Неоген, Україна) відповідно до протоколу виробника. Концентрацію ДНК визначали за допомогою NanoDrop спектрофотометра ND1000 (NanoDrop Technologies Inc., США).

Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР)

Реакції ампліфікації проводили з використанням Fast Real-time PCR System (Applied Biosystems, США), кінцевої реакції обсягом 20 мкл, що містив 2X TaqMan Універсальний Master Mix (Applied Biosystems, США), assay C_27994607_10 і матричну ДНК (5' AAC3 Rev TLR2-R 5' AGCAGTTTATTGTGAGAATGAGTTT 3'). Ампліфікація фрагментів генів складалася зі стадії денатурації при 95°C протягом 20 с, а потім 40 циклів ампліфікації при 95°C протягом 3 і 60°C протягом 30 сек. Аналіз даних проводився з 7500 Fast Real-Time PCR Software.

Статистичний аналіз

Отримані дані обробляли статистично з використанням SPSS (версії 22.0) та програмного середовища R (версії 3.0). Для перевірки розподілу частот генотипів згідно із законом розподілу Харді-Вайнберга використовували SNPAnalyzer (веб-програмне забезпечення). Асоціацію кожного з поліморфізмів із ризиком виникнення АД та ХА досліджували за допомогою тесту χ^2 та відношення шансів (ВШ). Відмінність у розподілі генотипів вважалася статистично значущою на рівні $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Кількість дітей, які мають харчову сенсibiliзацію та прояви ХА, становила 19 (18,4 %). Дані щодо поширеності сенсibiliзації та клінічні параметри докладно описані у попередній роботі [17].

Виявлено, що 29 дітей (28,2 %) основної групи та 23 (27,4 %) контрольної групи мали варіант АА ($\chi^2=0,182$, $p > 0,05$). 46 хворих (44,6 %) основної та 40 дітей (47,6 %) контрольної були гетерозиготами, ВШ=1,096 (0,549-2,191). У 28 пацієнтів (27,2 %) основної групи та у 21 дитини (25,0 %) контрольної групи був алельний варіант ТТ, ВШ=0,946 (0,430-2,078). Нами не було виявлено статистично значущої відмінності у розподілі генотипів rs4696480 у гені TLR2 у групі хворих на АД та контрольній групі (рис. 1).

У групі дітей із наявною ХА у 9 дітей (8,7 %) був АА генотип; 7 (6,8 %) мали гетерозиготний варіант, ВШ=1,072 (0,337-3,410); 3 (2,9 %) –

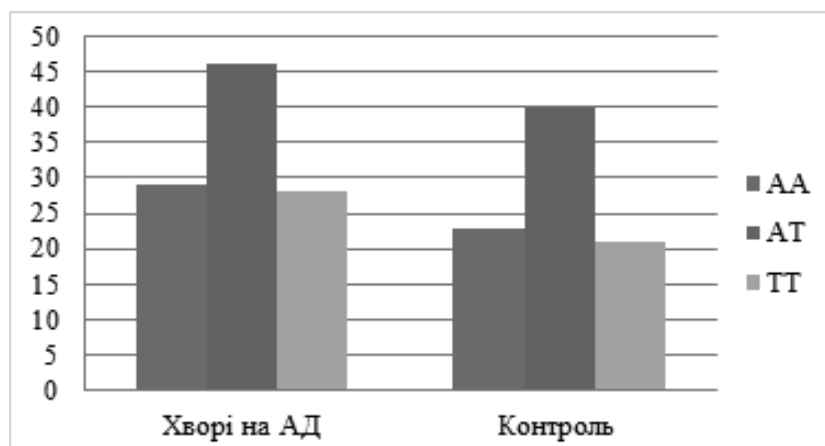


Рис. 1. Розподіл генотипів rs4696480 у гені TLR2 у дітей основної та контрольної груп, $p > 0,05$

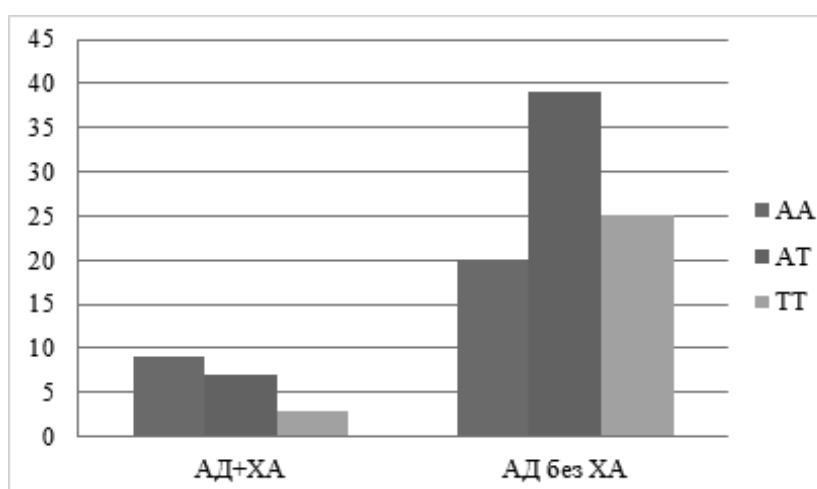


Рис. 2. Розподіл генотипів rs4696480 у гені TLR2 залежно від наявності харчової алергії (ХА) у дітей з atopічним дерматитом (АД), $p < 0,05$

ТТ генотип, ВШ=2,880 (1,0271-8,0757). Серед хворих на АД без ХА у 20 хворих (19,4 %) виявлено АА генотип, 39 (37,9 %) були гетерозиготами, 25 (24,3 %) мали ТТ генотип (рис. 2). Оцінка ВШ продемонструвала, що АА генотип поліморфізму rs4696480 достовірно пов'язаний з розвитком ХА у дітей з АД.

Поліморфізми в TLR2 пов'язують із порушенням імунної регуляції, зокрема, із запальними захворюваннями кишківника, бронхіальною астмою та atopічними захворюваннями [12]. Недавнє дослідження продемонструвало, що інтраназальна активація TLR2 одночасно з аерозолізованим алергеном сприяє експансії алерген-специфічних регуляторних Т-клітин і, відповідно, пригнічує астму у мишей [10]. Це узгоджується з попереднім спостереженням, що сублінгвальна терапія агоністом TLR2 одночасно з впливом алергену може знижувати гіперчутливість дихальних шляхів у мишей [8]. Численні дослідження показу-

ють, що стимуляція TLR2 із системним або мукозальним введенням синтетичних агоністів може запобігти індукції антигенпрезентуючих клітин Th2-поляризованої відповіді, тим самим зменшуючи кількість IgE-антитіл та алергенність на мишачих моделях астми. Хоча очевидно, що доставка агоністів TLR2 через слизову оболонку має проєктивне значення щодо астми у мишей, вплив активації TLR2 на антигенпрезентацію та толерантність до їжі вивчено мало. Цікаво, що багато поширених продуктів, таких як м'ясо, шоколад, йогурт і сир, містять активатори TLR2 [5].

Інтестинальні клітини і у тонкому, і у товстому кишечнику експресують TLR2, хоча розподіл та локалізація TLR2 (просвітна або апікальна) у середині клітини може відрізнятися. Крім того, цей рецептор експресується кількома традиційними імунними ефекторними клітинами. Відповідно, у тварин з TLR2-/- порушуються щільні зв'язки між епітеліальними клітинами [3]. Крім того,

стимуляція TLR2 сприяє щільному зв'язку, що може мати наслідки для розпізнавання їжі та антигенної дози, представленої Т-клітинами. Дефекти в TLR2 пов'язані із запальними захворюваннями кишечника [3] та невідповідними вродженими реакціями на пошкодження кишкової тканини у мишей [1]. І навпаки, кишкова регуляція на рівні Treg була незмінною у мишей з TLR2-/- у хронічній моделі запального захворювання кишківника [1]. Ці результати можуть підкреслити різницю в ролі TLR2 у хронічному запаленні та гострих запальних моделях, а також різні імунні клітини та медіатори, що керують цими моделями протягом відповідних періодів.

Еозинофіли є важливим аспектом хронічного алергічного захворювання, і TLR2 можуть мати ключове відношення до еозинофілії у слизовій оболонці в контексті алергії та шлунково-кишкового запалення. У дослідженнях на тваринах експресія та активація TLR2 були достатніми для полегшення рекрутингу еозинофілів та тканинної еозинофілії товстої кишки у контексті експериментального коліту. Аналогічно, залучення еозинофілів у стінку товстої кишки та наступні хронічні запальні реакції були TLR2-залежними під час паразитарної інфекції *Schistosoma mansoni* у мишей [9].

Причинно-наслідковий зв'язок досі не встановлений, але пацієнти з еозинофілії захворюваннями шлунково-кишкового тракту мають підвищену частоту астми та алергії, при цьому до 76 % пацієнтів мають позитивний результат шкірних тестів із харчовими алергенами.

Продemonстровано, що діти з алергією на горіхи мали значно меншу експресію TLR2 рецепторів порівняно з дітьми, які не мають ХА [12]. На мишачих моделях з індукованою овальбуміном ХА застосовували стахіоз, і внаслідок застосування полісахариду з лікувальною метою спостерігалось зниження рівня сироваткового імуноглобуліну Е, гістаміну, зникали симптоми алергії, покращувався баланс TH1/TH2 та підвищувався рівень експресії TLR2 [7].

Також вивчали, як специфічні пектинові структури можуть активувати передачу сигналів TLR2 і TLR4, експресованих поза клітинами, і цим стимулювати вроджені імунні реакції з метою моделювання імунної відповіді при запальних захворюваннях кишківника і т.д. [2]

У когорті з 159 італійських дітей-алергіків (102 з АД та 57 з IgE-опосередкованою ХА) була досліджена асоціація одонуклеотидних поліморфізмів у TLR2 (R753Q) та у TLR4 (D299G), але доказів

кореляції між частотою поліморфізму TLR2 та/або тяжкістю екземи та ХА не було виявлено [6]. А в іншому дослідженні продемонстровано, що в підгрупі пацієнтів, які страждають на тяжку форму АД (SCORAD > 50), було значне збільшення частоти А-алелю в позиції 16934 гена TLR2 [11]. Інші ж вчені виявили зворотню асоціацію поліморфізму та тяжкості АД: поліморфізм у TLR2 16934A>Т був пов'язаний з тяжкістю за шкалою SCORAD, астмою, алергічним кон'юнктивітом або сімейним анамнезом atopії у тих пацієнтів з АД, які мали IgE ≥ 106 МО/мл [13]. У проведеному нами дослідженні було виявлено, що 19 (18,4 %) дітей, хворих на АД, мали харчову сенсibilізацію та прояви ХА. Нами не було виявлено статистично значущої відмінності у розподілі генотипів rs4696480 у гені TLR2 у групі хворих на АД та контрольній групі ($\chi^2=0,182$, $p > 0,05$), але було продемонстровано вплив даного поліморфізму на розвиток ХА у дітей з АД. На нашу думку, генотип ТТ може мати протективне значення для розвитку ХА, сприяючи формуванню толерантності до харчових алергенів, у той час як генотип АА буде предиктором розвитку сенсibilізації до їжі.

ВИСНОВКИ

Поліморфізм rs4696480 у гені TLR2 пов'язаний з розвитком харчової алергії у дітей з atopічним дерматитом. Враховуючи функціональне значення rs4696480 поліморфізму для експресії TLR2, суперечливі дані про роль даного поліморфізму в наявності та тяжкості перебігу алергічних захворювань, доцільним є подальше дослідження його зв'язку з алергічними захворюваннями у більшій когорті дітей, залежно від різних фенотипів.

Подяка. Автори висловлюють подяку пацієнтам та їхнім сім'ям, а також колективу алергологічного відділення Київської міської дитячої клінічної лікарні № 2 та МЦ «Алерголог».

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Дане дослідження не мало джерела фінансування.

REFERENCES

1. Aprahamian CJ, Lorenz RG, Harmon CM, Dimmit RA. Toll-like receptor 2 is protective of ischemia-reperfusion-mediated small-bowel injury in a murine model. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2008; 9(1):105-109. DOI: 10.1097/01.PCC.0000288717.44702.C0
View at:

- Publisher Site: https://journals.lww.com/pccmjournals/Abstract/2008/01000/Toll_like_receptor_2_is_protective_of.20.aspx
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17906593/>
2. Beukema M, Faas MM, de Vos P. The effects of different dietary fiber pectin structures on the gastrointestinal immune barrier: impact via gut microbiota and direct effects on immune cells. *Exp Mol Med*. 2020; 52(9):1364-1376. DOI:10.1038/s12276-020-0449-2
View at:
Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/s12276-020-0449-2>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32908213/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8080816/>
3. Cario E. Barrier-protective function of intestinal epithelial Toll-like receptor 2. *Mucosal Immunology*. 2008; 1(1):S62-S66. DOI: 10.1038/mi.2008.47
View at:
Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/mi200847>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19079234/>
4. Eder W, Klimecki W, Yu L, von Mutius E, Riedler J, Braun-Fahrlander C, Nowak D, Martinez, ALEX Study Team. Toll-like receptor 2 as a major gene for asthma in children of European farmers. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113(3):482-8. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.12.374
View at:
Publisher Site: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(03\)03184-1/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(03)03184-1/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15007351/>
5. Erridge C. The capacity of foodstuffs to induce innate immune activation of human monocytes in vitro is dependent on food content of stimulants of Toll-like receptors 2 and 4. *British Journal of Nutrition*. 2011; 105(1):15-23. DOI: 10.1017/S0007114510003004
View at:
Publisher Site: <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/capacity-of-foodstuffs-to-induce-innate-immune-activation-of-human-monocytes-in-vitro-is-dependent-on-food-content-of-stimulants-of-tolllike-receptors-2-and-4/D718D5E9F16F2F9E4075D32373C874BA>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20849668/>
6. Galli E, Ciucci A, Cersosimo S, Pagnini C, Avitabile S, Mancino G, Delle Fave G, Corleto VD. Eczema and food allergy in an Italian pediatric cohort: no association with TLR-2 and TLR-4 polymorphisms. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010; 23(2):671-675. DOI:10.1177/039463201002300233
View at:
Publisher Site: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/039463201002300233>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20646366/>
7. Li Q, Tang X, Xu J, Ren X, Wang R, Jiang S. Study on alleviation effect of stachyose on food allergy through TLR2/NF- κ B signal pathway in a mouse model. *Life Sci*. 2021; 286:120038. DOI:10.1016/j.lfs.2021.120038
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320521010250?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34653427/>
8. Lombardi V, van Overtvelt L, Horiot S, Horiot S, Moussu H, Chabre H, Louise A, Balazuc A-M, Mascarell L. Toll-like receptor 2 agonist Pam3CSK4 enhances the induction of antigen-specific tolerance via the sublingual route. *Clinical and Experimental Allergy*. 2008; 38(11):1819-1829. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.03056.x
View at: Moingeon
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2222.2008.03056.x>
9. Magalhães KG, Almeida PE, Atella GC, Maya-Monteiro CM, Castro-Faria-Neto HC, Pelajo-Machado M, Lenzi HL, Bozza MT, Bozza PT. Schistosomal-derived lysophosphatidylcholine are involved in eosinophil activation and recruitment through toll-like receptor-2-dependent mechanisms. *Journal of Infectious Diseases*. 2010; 202 (9):1369-1379. DOI: 10.1086/656477
View at:
Publisher Site: <https://academic.oup.com/jid/article/202/9/1369/846750?login=false>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20863227/>
10. Nawijn MC, Motta AC, Gras R, Shirinbak S, Maazi H, van Oosterhout AJM. TLR-2 activation induces regulatory T cells and long-term suppression of asthma manifestations in mice. *PLoS ONE*. 2013; 8(2):e55307. DOI: 10.1371/journal.pone.0055307
View at:
Publisher Site: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0055307>

- PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23393567/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3564817/>
11. Oh DY, Schumann RR, Hamann L, Neumann K, Worm M, Heine G. Association of the toll-like receptor 2 A-16934T promoter polymorphism with severe atopic dermatitis. *Allergy*. 2009; 64(11): 1608-1615. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02066.x
 View at:
 Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1398-9995.2009.02066.x>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19627277/>
 12. Poole A, Song Y, O'Sullivan M, Lee KH, Metcalfe J, Guo J, Brown H, Mullins B, Loh R, Zhang GB. Children with nut allergies have impaired gene expression of Toll-like receptors pathway. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020; 31(6):671-677. DOI: 10.1111/pai.13246
 View at:
 Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/pai.13246>
 13. Potaczek DP, Nastalek M, Okumura K, Wojas-Pelc A, Undas A, Nishiyama C. An association of TLR2-16934A>T polymorphism and severity/phenotype of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Jun; 25(6):715-21. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03812.x
 View at:
 Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-3083.2010.03812.x>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21134221/>
 14. Salpietro C, Rigoli L, Miraglia Del Giudice M, Cuppari C, Di Bella C, Salpietro A, Maiello N, La Rosa M, Marseglia GL, Leonardi S, Briuglia S, Ciprandi G. TLR2 and TLR4 gene polymorphisms and atopic dermatitis in Italian children: a multicenter study. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011; 24(4 Suppl):33-40. DOI: 10.1177/03946320110240S408
 View at:
 Publisher Site: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/03946320110240S408>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22032785/>
 15. Tunis MC, Marshall JS. Toll-like receptor 2 as a regulator of oral tolerance in the gastrointestinal tract. *Mediators Inflamm*. 2014; 2014:606383. DOI: 10.1155/2014/606383
 View at:
 Publisher Site: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2014/606383/>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25309051/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4182894/>
 16. Volosovets OP, Bolbot YuK, Beketova GV, Berezenko VS, Umanets TR, Rechkina OO, Mitiuriaeva-Korniyko IO, Volosovets TM, Churylina AV. [Allergic march in children of Ukraine]. *Medical Perspectives*. 2021; 26(4):181-188. DOI: 10.26641/2307-0404.2021.4.248227 [in Ukrainian].
 View at:
 Publisher Site: <http://journals.uran.ua/index.php/2307-0404/article/view/248227>
 17. Volosovets O, Kryvopustov S, Mozyrskaya O, Slusar N. [Significance of Food Allergy in Atopic Dermatitis in Children]. *Child's health*. 2021; 16(7): 455-60. DOI: 10.22141/2224-0551.16.7.2021.244573 [in Ukrainian].
 View at:
 Publisher Site: <http://www.mif-ua.com/archive/article/51247>

Article history:
 Received: 16.07.2022
 Revision requested: 29.07.2022
 Revision received: 15.08.2022
 Accepted: 27.09.2022
 Published: 30.09.2022

SIGNIFICANCE OF TOLL-LIKE RECEPTOR-2 POLYMORPHISM rs4696480 FOR THE DEVELOPMENT OF FOOD ALLERGY IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

Mozyrskaya O.V., Slusar N.A.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

elenmoz85@gmail.com

Relevance. Food allergy is one of the most common chronic diseases in children. Toll-like receptors may be unique in the development of food allergies due to their expression by intestinal epithelial and dendritic cells.

Objective. The aim of this study was to investigate the relationship between the rs4696480 polymorphism in TLR2 and the presence of food allergy in children with atopic dermatitis.

Material and methods. The study included 103 patients with atopic dermatitis and 84 healthy children. Polymorphism genotyping was performed in the group of patients and the control group using real-time PCR. Food sensitization was determined by presence sIgE

to food allergens by the immunochemiluminescent method using an ImmunoCAP 100 (Thermo Fisher Scientific Inc., Phadia, Sweden). The presence of food allergy was determined by a detailed clinical history and review of clinical records.

Results. In the subgroup of children with food allergies, 9 children had the AA genotype, 7 patients had the heterozygous variant, and 3 children had the TT genotype. Among patients without food allergy, 20 patients had the AA genotype, 39 were heterozygotes, and 25 had the TT genotype. The OR assessment demonstrated that the AA genotype of the rs4696480 polymorphism is reliably associated with the development of food allergy in children with atopic dermatitis, OR=2,880 (1,0271-8,0757).

Conclusion. The rs4696480 polymorphism in TLR2 gene is associated with the development of food allergy in Ukrainian children with atopic dermatitis.

Key words: single nucleotide polymorphism, Toll-like receptor, food allergy, atopic dermatitis.