

## СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ TLR2, TLR4 И TGF- $\beta$ 1 С РИСКОМ РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА И РЕЦИДИВОВ ОБСТРУКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА



Н. М. Тихон, С. А. Ляликов, М. Л. Гладкий, А. В. Лукша

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

**Введение.** В формировании предрасположенности к развитию аллергических заболеваний могут вносить полиморфизмы генов толл-подобных рецепторов 2 и 4 и иммунорегуляторного цитокина TGF- $\beta$ 1, связанных со становлением иммунной толерантности в первые годы жизни.

**Цель.** Установить частоту встречаемости аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов толл-подобных рецепторов TLR2 (Arg753Gln) и TLR4 (Asp299Gly, Thr399Ile), а также цитокина TGF- $\beta$ 1 (Arg25Pro) у детей Гродненской области; проанализировать связь этих полиморфизмов с риском манифестации аллергического ринита, а также рецидивирующих обструкций дыхательных путей у детей первых трех лет жизни.

**Материал и методы.** В проспективное когортное исследование были включены 355 детей, проживающих в западном регионе Беларуси. Дети наблюдались с рождения до 3 лет. У 182 из них определяли полиморфизмы гена TLR2 (Arg753Gln (rs5743708)), TLR4 (Asp299Gly (rs4986790), Thr399Ile (rs4986791)), TGF- $\beta$ 1 (Arg25Pro/G915C (rs1800471)). Группа исследования (ГИ) включала детей (30/182) с рецидивирующими симптомами респираторной патологии: 14 детей с аллергическим ринитом (АР), 13 детей с рецидивирующими обструктивными бронхитами (РОБ), 3 ребенка с рецидивирующими стенозирующими ларинготрахеитами. Остальные (152/182) вошли в группу сравнения (ГС).

**Результаты.** Частота носительства гомозиготного генотипа AA по мутантному аллелю полиморфизма Arg753Gln гена TLR2 у детей с РОБ была 23,08%, в группе сравнения 0,66% ( $p=0,0001$ ). Относительный риск возникновения РОБ у носителей генотипа AA равен 10,44 (95% ДИ: 4,10–26,59). У детей с АР частота носительства гомозиготного генотипа CC по мутантному аллелю полиморфизма Arg25Pro гена TGF- $\beta$ 1 составила 16,67%, а у детей группы сравнения 3,45% ( $p=0,03$ ). Относительный риск развития АР у носителей генотипа CC равен 4,05 (95% ДИ: 1,06–15,50).

**Выводы.** Носительство гомозиготных генотипов по мутантному аллелю AA полиморфизма Arg753Gln гена TLR2 и CC полиморфизма Arg25Pro гена TGF- $\beta$ 1 ассоциированы со значительно более высоким риском манифестации в первые три года жизни детей рецидивирующих бронхиальных обструкций и аллергического ринита соответственно. Не установлено достоверной связи между характером распределения аллелей полиморфизмов гена TLR4 (Asp299Gly и Thr399Ile) у детей ГИ и ГС.

**Ключевые слова:** респираторная аллергия, полиморфизм генов, первые три года жизни

**Для цитирования:** Связь полиморфизмов генов TLR2, TLR4 И TGF- $\beta$ 1 с риском развития аллергического ринита и рецидивов обструкции дыхательных путей у детей раннего возраста / Н. М. Тихон, С. А. Ляликов, М. Л. Гладкий, А. В. Лукша // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2026. Т. 24, № 2. С. 156-162. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2026-24-2-156-162>

### Введение

Многие аллергические заболевания манифестируют уже в раннем детском возрасте, при этом в последние десятилетия отмечается все более раннее начало клинических проявлений аллергии [1]. Согласно данным международного исследования ISAAC среди детей 3 лет распространенность аллергического ринита составляет около 5%, в возрасте 6–7 лет – 8,5%, в 13–14 лет достигает 14,6% [2]. Рецидивирующие бронхиальные обструкции, так называемые визинги, у детей раннего возраста являются важными факторами риска развития астмы – примерно у 30–50% детей с рецидивирующими визингами в первые 3 года жизни развивается астма в последующем [3]. Наиболее частыми триггерами рецидивирующих бронхообструкций у детей до 5 лет являются вирусные инфекции, однако у части детей раннего возраста визинги могут быть спровоцированы и другими неаллергенными триггерами, клинически значимая сенсибилизация к респираторным аллергенам появляется у детей чаще всего после 3–4 лет [4]. Реци-

дивирующий стенозирующий ларинготрахеит у детей раннего возраста также может быть ассоциирован с развитием бронхиальной астмы в последующем [5]. В качестве одной из причин рецидивирующего стенозирующего ларинготрахеита рассматривается гиперчувствительность дыхательных путей, схожая с таковой при бронхиальной астме [6]. Диагностика респираторной аллергии, в частности, бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей в возрасте до 5 лет представляют собой не до конца решенную проблему, что откладывает постановку диагноза на несколько лет [7].

Аллергические заболевания относятся к группе мультифакториальных заболеваний. Их развитие обусловлено совместным влиянием факторов окружающей среды и генетических факторов, имеющих значимые различия у отдельных индивидуумов. Наличие какой-либо предрасполагающей генетической вариации не означает обязательную клиническую манифестацию в виде аллергического заболевания, но вероятность такого исхода увеличивается.

В результате взаимодействия генетических факторов и факторов окружающей среды уже в первые годы жизни определяется траектория развития иммунной системы ребенка на последующие годы, именно в этот период происходит формирование иммунной толерантности [8]. Определенный вклад в индивидуальные особенности формирования предрасположенности к развитию аллергических заболеваний могут вносить полиморфизмы генов толл-подобных рецепторов (TLR) и иммунорегуляторного цитокина TGF- $\beta$ 1, непосредственно связанных с формированием иммунной толерантности и со становлением иммунной системы в ранний постнатальный период.

TLR являются рецепторами врожденного иммунитета и играют решающую роль в распознавании чужеродных антигенов, в том числе аллергенов, поллютантов и др. Эти рецепторы распознают определенные патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP) и ассоциированные с повреждением молекулярные паттерны (DAMP), что приводит к активации внутриклеточных сигнальных путей и транскрипционных факторов, синтезу цитокинов с последующим развитием воспаления, поляризации Т-клеточного ответа в сторону Th1 доминирования и других иммунных реакций [9]. Особую роль в процессе становления иммунной толерантности отводят TLR2 и TLR4-рецепторам, являющихся ключевыми компонентами мукозального иммунитета. TLR2, образуя гетеродимеры с TLR1 и TLR6, главным образом распознает липопептиды, пептидогликан и липотейхоевые кислоты грамположительных бактерий, некоторые грибковые и вирусные компоненты, а также аллергены пыльцы. TLR4 является основным рецептором для липополисахарида грамотрицательных бактерий, а также может реагировать на некоторые эндогенные молекулы и аллергены пыльцевые и эпидермальные, клещей домашней пыли [10, 11]. Y. Mishima с соавт. было показано, что стимуляция TLR2-рецепторов резидентной кишечной микробиотой может сопровождаться усилением синтеза IL-10 интестинальными В-клетками, что в свою очередь подавляет активацию Т-клеток и способствует поддержанию мукозального гомеостаза несмотря на постоянное взаимодействие мукозальной иммунной системы с кишечными микроорганизмами [12]. Определенная интенсивность стимуляции TLR4 комменсальной микробиотой имеет протективное значение в отношении развития кишечного дисбиоза, а также подавляет реакции на пищевые аллергены [13]. Известно также, что стимуляция TLR4, расположенных на эпителиальных клетках дыхательных путей аэроаллергенами, активирует Th2-ответ, в отличие от стимуляции этих рецепторов в кишечнике антигенами кишечных бактерий, приводящих к активации Th1/Th17. Поляризация ответа в сторону Th1 или Th2-ответа, как оказалось, зависит не только от лиганда, но и от вида клеток, на которых активируются TLR4 [11].

Однонуклеотидные полиморфизмы в генах толл-подобных рецепторов могут вести

к изменению структуры и функции рецептора, что влияет на силу их связывания с лигандом, активность индуцируемого воспаления и степень поляризации Т-клеточного ответа. Исследования показывают, что полиморфизмы толл-подобных рецепторов, в частности TLR2 и TLR4, связаны с риском развития аллергических заболеваний, хотя результаты работ противоречивы [9, 10].

Важным механизмом, посредством которого TLR обеспечивают защиту от аллергии, является индукция регуляторных Treg и Breg-клеток, а также ингибирование ответов эффекторных Т-клеток. Регуляторные клетки секретируют цитокины, в частности, интерлейкин-10 (IL-10) и трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), которые играют ключевую роль в подавлении иммунного ответа и поддержании иммунологической толерантности [9].

TGF- $\beta$ 1 играет важную роль в иммунном ответе и способствует развитию толерантности. TGF- $\beta$ 1 индуцирует дифференцировку наивных Т-хелперов (Th0) в регуляторные клетки Treg, секретирующие IL-10, подавляет активацию В-клеток и способствует переключению продукции антител на класс IgA. TGF- $\beta$  также ассоциирован с усилением фиброза в тканях, что при воспалении в бронхах ведет к их ремоделированию, при дерматите – к утолщению и лихенификации кожи. В целом роль трансформирующего фактора роста в развитии аллергии противоречива и зависит от ассоциации с другими факторами. Полиморфизм гена TGF- $\beta$ 1 ассоциирован с изменением концентрации (зависит от вида полиморфизма) трансформирующего фактора роста в крови и с модуляцией риска развития аллергических заболеваний [14].

Изучение связи полиморфизма генов толл-подобных рецепторов и иммунорегуляторных цитокинов с риском ранней манифестации аллергических заболеваний является одним из актуальных направлений, поскольку роль толл-подобных рецепторов в формировании иммунной толерантности была описана не так давно, а поэтому исследования по этой теме не многочисленны. Определение аллельных вариантов генов, являющихся прогностическими маркерами ранней манифестации аллергического ринита и рецидивирующих обструкций дыхательных путей, может иметь практическое значение как для ранней диагностики этих заболеваний, так и для организации мероприятий персонализированной медицинской профилактики в группах риска.

**Цель исследования** – установить частоту встречаемости аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов толл-подобных рецепторов TLR2 (Arg753Gln) и TLR4 (Asp299Gly, Thr399Ile), а также цитокина TGF- $\beta$ 1 (Arg25Pro) у детей Гродненской области; проанализировать связь этих полиморфизмов с риском манифестации аллергического ринита, а также рецидивирующих обструкций дыхательных путей у детей первых трех лет жизни.

**Материал и методы**

В проспективное когортное исследование были включены 355 детей, проживающих в Гродненской области. Критерии включения: возраст от 0 до 1 месяца; письменное информированное согласие родителей ребенка на участие в исследовании. Критерии невключения: недоношенность, ребенок, родившийся в результате ЭКО, родовые травмы, тяжелое течение сопутствующей соматической патологии. Критерии исключения: отказ родителей от участия в исследовании, отсутствие комплаентности.

Динамическое клиническое наблюдение за детьми, включенными в исследование, проводилось педиатром и аллергологом-иммунологом с установленной периодичностью с рождения и до 3 лет (в 1, 3, 6, 12, 18, 24, 36 месяцев, дополнительно – по показаниям при наличии симптомов аллергического заболевания).

Из всей когорты наблюдаемых детей для молекулярно-генетического анализа были отобраны 182 ребенка. Из них в группу исследования (ГИ) были включены все дети (n=30) с рецидивирующими симптомами респираторной патологии (РП): 14 детей с аллергическим ринитом (АР), 13 детей с рецидивирующими обструктивными бронхитами (РОБ), 3 ребенка с рецидивирующими стенозирующими ларинготрахеитами (РСЛ). Остальные 152 ребенка составили группу сравнения (ГС).

Рецидивирующий бронхит с обструктивным синдромом диагностировали в случае двух и более рецидивов бронхиальной обструкции за период наблюдения, потребовавших использования бронхолитиков и/или глюкокортикостероидов. В группу исследования также были включены дети с двумя и более за период наблюдения рецидивами стенозирующего ларинготрахеита. Диагноз «аллергический ринит» выставляли при наличии соответствующих клинических симптомов согласно клиническим рекомендациям по диагностике [15]. Все дети с аллергическим ринитом и рецидивами стенозирующего ларинготрахеита осмотрены ЛОР-врачом с целью исключения других причин обструкции верхних дыхательных путей.

Экстракция геномной ДНК осуществлялась из буккального эпителия (ALPREP, Algimed Techno, РБ). Генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов гена TLR 4 (Asp299Gly (rs4986790)), Thr399Ile (rs4986791), гена TLR2 (Arg753Gln (rs5743708)), гена TGF- $\beta$ 1 (Arg25Pro/G915C (rs1800471)) проводилось в соответствии с протоколами фирмы-производителя ООО НПФ «Литех» (РФ) к указанным полиморфизмам методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени на амплификаторе Rotor Gene Q5 plex HRM (QIAGEN, Германия).

Проводимое исследование соответствовало этическим принципам и было одобрено комитетом по биомедицинской этике и деонтологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» (протокол № 2 от 12.02.2021 г.).

Статистический анализ выполнен с использованием программы Statistica 10.0 (лицензионный

номер AXXAR207F394425FA-Q). Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами. Для оценки статистической значимости различий между группами по качественному признаку использован критерий  $\chi^2$  Пирсона (хи-квадрат), при количестве ожидаемых наблюдений менее 10 рассчитывали критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса, менее 5 – двусторонний точный критерий Фишера. С использованием онлайн-калькулятора сервиса Stattech рассчитывали относительный риск (OR) и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Нулевая гипотеза отвергалась при  $p < 0,05$ , для промежуточных значений  $0,05 \leq p \leq 0,10$  обсуждали тенденцию к значимости различий.

**Результаты и обсуждение**

Отягощенная наследственность по аллергическим заболеваниям со стороны родителей была у 53,3% (n=16) детей группы исследования и у 55,3% (n=84) детей группы сравнения. Детей с атопическим дерматитом в группе исследования оказалось 26,7% (8/30), в группе сравнения – 27,6% (42/152), с пищевой аллергией в группе исследования и сравнения 33,3% (10/30) и 23,4% (37/152) соответственно. Таким образом, группы детей были сопоставимы по индивидуальному и семейному аллергологическому анамнезу (для всех случаев  $p < 0,05$ ).

В группе исследования, включающей детей с респираторной аллергопатологией (аллергическим ринитом, рецидивирующими бронхиальными обструкциями и стенозирующим ларинготрахеитом), оказалось 76,7% (23/30) мальчиков, что существенно больше ( $p = 0,018$ ), чем в группе сравнения – 49,3% (75/152). Эти данные согласуются с литературными, согласно которым в детском возрасте мужской пол является фактором риска манифестации респираторной аллергии [16].

Наблюдаемые частоты генотипов изученных полиморфизмов в группе обследованных существенно не отличались от теоретически ожидаемых, рассчитанных согласно закону Харди-Вайнберга (табл. 1). Таким образом, отобранная случайным образом когорта обследованных является репрезентативной, что позволяет обобщать результаты исследования на всю генеральную совокупность (популяцию).

Ген TLR2 локализован на 4-й хромосоме (4q32). Известно примерно 175 полиморфных вариантов этого гена. Функционально значимой является замена G на A в нуклеотиде 2258, в результате чего происходит замена аргинина глутамином в позиции 753 (Arg753Gln (G2258A)), что приводит к подавлению сигнала от этого рецептора и сопровождается повышенной восприимчивостью к инфекциям, о связи с аллергическими заболеваниями генетического полиморфизма этого рецептора публикаций немного [17].

Генотип AA полиморфизма Arg753Gln (G2258A) гена TLR2 статистически значимо чаще определяется у пациентов группы исследования, чем у детей из группы сравнения (13,33% и 0,66% соответственно,  $p = 0,0001$ ), относитель-

**Таблица 1** – Соответствие частоты встречаемости генотипов в обследованной когорте закону Харди-Вайнберга

**Table 1** – Correspondence of genotype frequencies in a study cohort to the Hardy–Weinberg equilibrium

Полиморфизм	Частота встречаемости аллелей в обследованной когорте	Частота генотипов в обследованной когорте	Частота генотипов, рассчитанная согласно закону Харди-Вайнберга
G2258A (Arg753Gln) гена TLR2 (rs5743708)	A – 0,20 G – 0,80	AA – 0,03 GA – 0,34 GG – 0,63	AA – 0,04 GA – 0,32 GG – 0,64
Asp299Gly (A896G) гена TLR4 (rs4986790)	G – 0,28 A – 0,72	GG – 0,11 GA – 0,34 AA – 0,55	GG – 0,08 GA – 0,40 AA – 0,52
Thr399Ile (C8993T) гена TLR4 (rs4986791)	T – 0,07 C – 0,93	TT – 0,005 CT – 0,13 CC – 0,86	CC – 0,005 CT – 0,13 CC – 0,86
Arg25Pro (G915C) гена TGF-β1 (rs1800471)	C – 0,27 G – 0,73	CC – 0,05 GC – 0,45 GG – 0,50	CC – 0,07 GC – 0,40 GG – 0,53

ный риск манифестации в первые 3 года жизни изучаемой респираторной патологии при генотипе AA составляет 5,45 (95% ДИ: 3,10–9,57). Наиболее значимо генотип AA полиморфизма Arg753Gln гена TLR2 ассоциирован с развитием рецидивирующих обструктивных бронхитов – у 23,08% детей с РОБ, в то время как в группе сравнения только у 0,66% ( $p=0,0001$ ). Относительный риск возникновения РОБ у гомозигот по аллели A равен 10,44 (95% ДИ: 4,10–26,59). Прогностическая значимость генотипа AA характеризуется чувствительностью 0,23 и специфичностью 0,99, высокая специфичность позволяет практически исключить вероятность возникновения рецидивирующих обструктивных бронхитов у носителей аллели G.

Представленные нами данные согласуются с результатами работ других авторов, хотя исследований по этой теме не много. A. F. Ghallab с соавт. показали, что гомозигота GG по дикой аллели полиморфизма Arg753Gln (G2258A) гена TLR2 определялась у 80% здоровых детей и только у 30% детей с аллергическим ринитом; по данным R. A. El sayed с соавт. аллель G ассоциирована с существенно более низким риском астмы [10, 18]. Согласно данным J. Teräsjarvi с соавт. дети с этим полиморфизмом склонны к рецидивирующим респираторным инфекциям в раннем возрасте, которые, как известно, связаны с более высоким риском астмы [19]. Данные метаанализов о связи полиморфизма Arg753Gln гена TLR2 с риском астмы противоречивы [20, 21]. Одним из возможных механизмов развития аллергии, опосредованных генетическими вариациями гена TLR2, является влияние активированных разными лигандами рецепторов на активность тучных клеток [22].

Ген TLR4 локализован на 9-й хромосоме (9q32-33). Наиболее изучены два полиморфизма Asp299Gly и Thr399Ile, которые влияют

на силу связывания с лигандом и функциональную активность рецептора. В генетическом варианте Asp299Gly имеет место нуклеотидная замена аденина (A) гуанином (G) в позиции 896, приводящая к замене аспарагиновой аминокислоты глицином в 299-м положении полипептидной цепи толл-подобного рецептора 4. В полиморфизме Thr399Ile нуклеотидная замена цитозина (C) тиминном (T) в позиции 1196 приводит к замене треонина (Thr) изолейцином (Ile) в позиции 399 аминокислотной последовательности белка.

В нашей выборке не было установлено статистически значимой связи между характером распределения аллелей и генотипов полиморфизмов Asp299Gly и Thr399Ile гена TLR4 и частотой встречаемости рецидивирующих обструктивных бронхитов, рецидивирующих стенозирующих ларингитов и аллергического ринита у детей в возрасте до 3 лет. Литературные данные по этим полиморфизмам не многочисленны и противоречивы, часть из них подтверждает наличие ассоциаций с ринитом или астмой, другие – нет [10, 11, 23, 24].

Ген TGF-β1 располагается на 19-й хромосоме (19q13). Полиморфизм G915C гена TGF-β1 представляет собой замену G на C в нуклеотиде 915 в 1-м экзоне, что приводит к замене аргинина на пролин в кодоне 25 и снижению экспрессии продукта, кодируемого этим геном [14].

Генотип CC полиморфизма Arg25Pro (G915C) гена TGF-β1 статистически значимо чаще определяется у детей группы исследования, чем у детей из группы сравнения (14,29% и 3,45% соответственно,  $p=0,02$ ). Относительный риск манифестации респираторной патологии (РОБ, РСЛ, АР) к трехлетнему возрасту у гомозигот по мутантной аллели составляет 3,04 (95% ДИ: 1,34–6,89), а прогностическая значимость этого генотипа характеризуется чувствительностью равной 0,14, специфичностью – 0,97.

У пациентов с АР генотип CC полиморфизма Arg25Pro (G915C) гена TGF-β1 выявляется в 16,67% случаев, а у детей группы сравнения – в 3,45% ( $p=0,03$ ). Относительный риск манифестации к трехлетнему возрасту АР у носителей этого генотипа равен 4,05 (95% ДИ: 1,06–15,50). Прогностическая значимость носительства гомозиготной мутантной аллели полиморфизма Arg25Pro (G915C) гена TGF-β1 характеризуется чувствительностью равной 0,17, специфичностью – 0,96. Схожие результаты представлены R. Nasiri с соавт. – C-аллель и CG-генотип этого полиморфизма связаны с повышенным риском аллергического ринита [25]. В работе A. A. Лебеденко с соавт. установлена ассоциация полиморфизма Arg25Pro гена TGF-β1 с повышенным риском развития БА у детей, а вот в метаанализе 2010 г. Y. Zhang с соавт. и в работе A. Wiśniewski с соавт. такой связи не установлено [26, 27]. Других публикаций о связи полиморфизма Arg25Pro гена TGF-β1 с ринитом или астмой мы не нашли.

### Заключение

Представленные результаты о связи риска возникновения рецидивирующих бронхиальных

обструкций и аллергического ринита с полиморфизмами гена TLR2, TLR4, а также TGF- $\beta$ 1 получены в рамках проспективного трехлетнего наблюдения когорты детей, проживающих в западном регионе Беларуси.

С развитием рецидивирующих обструктивных бронхитов у ребенка в первые три года жизни наиболее значимо ассоциирован гомозиготный генотип AA по мутантному аллелю полиморфизма Arg753Gln гена TLR2. Частота носительства этого генотипа у детей с РОБ была 23,08%, в группе сравнения – 0,66% ( $p=0,0001$ ). Относительный риск возникновения РОБ у гомозигот по мутантному аллелю равен 10,44 (95% ДИ: 4,10–26,59). Прогностическая значимость этого критерия характеризуется чувствительностью 0,23 и специфичностью 0,99. Такая высокая специфичность позволяет практически исключить вероятность возникновения рецидивирующих обструктивных бронхитов у носителей аллели G в полиморфизме Arg753Gln гена TLR2.

С вероятностью возникновения аллергического ринита в раннем возрасте был связан полиморфизм гена Arg25Pro гена TGF- $\beta$ 1. У детей с AP частота носительства гомозиготного генотипа CC по мутантному аллелю полиморфизма Arg25Pro составила 16,67%, а у детей группы сравнения – 3,45% ( $p=0,03$ ). Относительный риск развития AP у носителей гомозиготного генотипа по мутантному аллелю CC равен 4,05 (95% ДИ: 1,06–15,50), чувствительность – 0,17, специфичность – 0,96.

Не установлено статистически значимой связи между характером распределения аллелей и генотипов полиморфизмов гена TLR4 (Asp299Gly и Thr399Ile) и частотой встречаемости рецидивирующих бронхиальных обструкций и аллергического ринита в раннем детском возрасте.

Представленные данные расширяют современные представления по изучаемой проблеме. Более глубокое понимание патогенетических механизмов развития аллергических заболеваний может дать важные подсказки относительно раннего выявления и первичной профилактики этой патологии в группах риска.

### Литература

- Global, regional, and national epidemiology of allergic diseases in children from 1990 to 2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021 / J. Zheng, Y. J. Jin, C. H. Wang [et al.] // *BMC Pulm Med.* – 2025. – Vol. 25, № 1. – Art. 54. – doi: 10.1186/s12890-025-03518-y.
- Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys / M. I. Asher, S. Montefort, B. Björkstén [et al.] // *Lancet.* – 2006. – Vol. 368, № 9537. – P. 733-43. – doi: 10.1016/S0140-6736(06)69283-0.
- Priante, E. RSV infection and respiratory sequelae / E. Priante, M. E. Cavicchiolo, E. Baraldi // *Minerva Pediatr.* – 2018. – Vol. 70, № 6. – P. 623-633. – doi: 10.23736/S0026-4946.18.05327-6.
- Viral and non-viral episodes of wheezing in early life and the development of asthma and respiratory phenotypes among urban children / T. N. Havens, P. LeBeau, A. Calatroni [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2024. – Vol. 35, № 7. – P. e14197. doi: 10.1111/pai.14197.
- Quraishi, H. Recurrent Croup / H. Quraishi, D. J. Lee // *Pediatr Clin North Am.* – 2022. – Vol. 69, № 2. – P. 319-328. – doi:10.1016/j.pcl.2021.12.004.
- Croup review: comparative analysis of acute and recurrent croup / S. P. D. C. Azevedo, L. G. B. Barros, J. G. Krey [et al.] // *J Bras Pneumol.* – 2024. – Vol. 50, № 5. – P. e20240353. – doi: 10.36416/1806-3756/e20240353.
- Trivedi, M. Asthma in Children and Adults-What Are the Differences and What Can They Tell us About Asthma? / M. Trivedi, E. Denton // *Front Pediatr.* – 2019. – Vol. 7. – Art. 256. – doi: 10.3389/fped.2019.00256.
- Ptaschinski, C. Early-life risk factors which govern pro-allergic immunity / C. Ptaschinski, B. F. Gibbs // *Semin Immunopathol.* – 2024. – Vol. 46. – Art. 9. – doi: 10.1007/s00281-024-01020-x.
- When the allergy alarm bells toll: The role of Toll-like receptors in allergic diseases and treatment / M. Wenger, S. Grosse-Kathofer, A. Kraiem [et al.] // *Front Mol Biosci.* – 2023. – Vol. 10. – Art. 1204025. – doi: 10.3389/fmolb.2023.1204025.
- Ghallab, A. F. The association between allergic rhinitis and Polymorphism of Toll like receptors 2 & 4 genes / A. F. Ghallab, A. El sayed Rasha, M. G. Sobhy // *Egypt J Med Microbiol.* – 2021. – Vol. 30, № 3. – P. 1-6. – doi: 10.51429/EJMM30305.
- Zakeri, A. Dual Role of Toll-like Receptors in Human and Experimental Asthma Models / A. Zakeri, M. Russo // *Front Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – Art. 1027. – doi: 10.3389/fimmu.2018.01027.
- Microbiota maintain colonic homeostasis by activating TLR2/MyD88/PI3K signaling in IL-10-producing regulatory B cells / Y. Mishima, A. Oka, B. Liu [et al.] // *J Clin Invest.* – 2019. – Vol. 129, № 9. – P. 3702-3716. – doi: 10.1172/JCI93820.
- Interactions between toll-like receptors signaling pathway and gut microbiota in host homeostasis / L. Chen, L. Zhang, H. Hua [et al.] // *Immun Inflamm Dis.* – 2024. – Vol. 12, № 7. – P. e1356. – doi: 10.1002/iid3.1356.
- Weissler, K. A. Genetic evidence for the role of transforming growth factor- $\beta$  in atopic phenotypes / K. A. Weissler, P. A. Frischmeyer-Guerrero // *Curr Opin Immunol.* – 2019. – Vol. 60. – P. 54-62. – doi: 10.1016/j.coi.2019.05.002.
- International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis – 2023 / S. K. Wise, C. Damask, L. T. Roland [et al.] // *Int Forum Allergy Rhinol.* – 2023. – Vol. 13, № 4. – P. 293-859. – doi: 10.1002/alr.23090.
- Factors influencing gender differences in the diagnosis and treatment of asthma in childhood: the Tucson Children's Respiratory Study / A. L. Wright, D. A. Stern, F. Kauffmann, F. D. Martinez // *Pediatr Pulmonol.* – 2006. – Vol. 41, № 4. – P. 318-25. – doi: 10.1002/ppul.20373.
- Single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptors and susceptibility to infectious diseases / C. Skevaki, M. Pararas, K. Kostelidou [et al.] // *Clin Exp Immunol.* – 2015. – Vol. 180, № 2. – P. 165-77. – doi: 10.1111/cei.12578.
- Polymorphism of Toll like Receptors 2 & 4 Genes and the Risk of Bronchial Asthma / R. A. El sayed, R. M. Arafa, W. A. EL-Mosallamy [et al.] // *Egypt J Med Microbiol.* – 2015. – Vol. 24, № 4. – P. 129-134.
- Genetic polymorphisms of TLR1, TLR2, TLR3 and TLR4 in patients with recurrent or severe infections / J. Teräsjärvi, L. Kainulainen, V. Peltola [et al.] // *Int J Immunogenet.* – 2024. – Vol. 51, № 4. – P. 242-251. – doi: 10.1111/iji.12676.

20. Association of single-nucleotide polymorphisms in toll-like receptor 2 gene with asthma susceptibility: A meta-analysis / Y. Gao, H. Xiao, Y. Wang, F. Xu // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96, № 20. – P. e6822. – doi: 10.1097/MD.0000000000006822.
21. Association of Single Nucleotide Polymorphisms in Toll-like Receptor Genes With Asthma Risk: A Systematic Review and Meta-analysis / K. Tizaoui, W. Kaabachi, K. Hamzaoui, A. Hamzaoui // *Allergy Asthma Immunol Res.* – 2015. – Vol. 7, № 2. – P. 130-40. – doi: 10.4168/aaair.2015.7.2.130.
22. Differential effects of the Toll-like receptor 2 agonists, PGN and Pam3CSK4 on anti-IgE induced human mast cell activation / Y. Yu, K. H. Yip, I. Y. Tam [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 11. – P. e112989. – doi: 10.1371/journal.pone.0112989.
23. Toll-like receptor 4 plays significant roles during allergic rhinitis / M. Radman, A. Golshiri, A. Shamsizadeh [et al.] // *Allergol Immunopathol (Madr)*. – 2015. – Vol. 43, № 4. – P. 416-20. – doi: 10.1016/j.aller.2014.04.006.
24. Association of polymorphisms in TLR2 and TLR4 with asthma risk: An update meta-analysis / J. Zhao, H. Shang, X. Cao [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96, № 35. – P. e7909. – doi: 10.1097/MD.0000000000007909.
25. Gene polymorphisms of interleukin-10 and transforming growth factor beta in allergic rhinitis / R. Nasiri, A. Hirbod-Mobarakeh, M. Movahedi [et al.] // *Allergol Immunopathol (Madr)*. – 2016. – Vol. 44, № 2. – P. 125-130. – doi: 10.1016/j.aller.2015.05.010.
26. Исследование полиморфизма ARG25PRO гена трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  у детей с бронхиальной астмой / А. А. Лебедево, Т. П. Шкурят, Е. В. Машкина [и др.] // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. – 2018. – Т. 13, № 2. – С. 364-366. – doi: 10.14300/mnnc.2018.13050. – edn: RVKRRF.
27. Polymorphisms in the transforming growth factor-beta1 gene and the risk of asthma: A meta-analysis. / Y. Zhang, J. Zhang J. Huang [et al.] // *Respirology*. – 2010. – Vol. 15, № 4. – P. 643-650. – doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01748.x.
7. Trivedi M, Denton E. Asthma in Children and Adults-What Are the Differences and What Can They Tell us About Asthma? *Front Pediatr.* 2019;7:256. doi: 10.3389/fped.2019.00256.
8. Ptaschinski C, Gibbs BF. Early-life risk factors which govern pro-allergic immunity. *Semin Immunopathol.* 2024;46:9. doi: 10.1007/s00281-024-01020-x.
9. Wenger M, Grosse-Kathoefer S, Kraiem A, Pelamatti E, Nunes N, Pointner L, Aglas L. When the allergy alarm bells toll: The role of Toll-like receptors in allergic diseases and treatment. *Front Mol Biosci.* 2023;10:1204025. doi: 10.3389/fmolb.2023.1204025.
10. Ghallab AF, Rasha AElsayed, Sobhy MG. The association between allergic rhinitis and Polymorphism of Toll like receptors 2 & 4 genes. *Egypt J Med Microbiol.* 2021;30(3),1-6. doi: 10.51429/EJMM30305.
11. Zakeri A, Russo M. Dual Role of Toll-like Receptors in Human and Experimental Asthma Models. *Front Immunol.* 2018;9:1027. doi: 10.3389/fimmu.2018.01027.
12. Mishima Y, Oka A, Liu B, Herzog JW, Eun CS, Fan TJ, Bulik-Sullivan E, Carroll IM, Hansen JJ, Chen L, Wilson JE, Fisher NC, Ting JP, Nochi T, Wahl A, Garcia JV, Karp CL, Sartor RB. Microbiota maintain colonic homeostasis by activating TLR2/MyD88/PI3K signaling in IL-10-producing regulatory B cells. *J Clin Invest.* 2019;129(9):3702-3716. doi: 10.1172/JCI93820.
13. Chen L, Zhang L, Hua H, Liu L, Mao Y, Wang R. Interactions between toll-like receptors signaling pathway and gut microbiota in host homeostasis. *Immun Inflamm Dis.* 2024;12(7):e1356. doi: 10.1002/iid3.1356.
14. Weissler KA, Frischmeyer-Guerrero PA. Genetic evidence for the role of transforming growth factor- $\beta$  in atopic phenotypes. *Curr Opin Immunol.* 2019;60:54-62. doi: 10.1016/j.coi.2019.05.002.
15. Wise SK, Damask C, Roland LT, Ebert C, Levy JM, Lin S, Luong A, Rodriguez K, Sedaghat AR, Toskala E, Villwock J, Abdullah B, Akdis C, Alt JA, Ansoategui IJ, Azar A, Baroody F, Benninger MS, Bernstein J, Brook C, Campbell R, Casale T, Chaaban MR, Chew FT, Chambliss J, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis – 2023. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2023;13(4):293-859. doi: 10.1002/alr.23090.
16. Wright AL, Stern DA, Kauffmann F, Martinez FD. Factors influencing gender differences in the diagnosis and treatment of asthma in childhood: the Tucson Children's Respiratory Study. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41(4):318-25. doi: 10.1002/ppul.20373.
17. Skevaki C, Pararas M, Kostelidou K, Tsakris A, Routsias JG. Single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptors and susceptibility to infectious diseases. *Clin Exp Immunol.* 2015;180(2):165-77. doi: 10.1111/cei.12578.
18. El sayed RA, Arafa RM, El-Mosallamy WA, Youssef SA, Elmahdy MA. Polymorphism of Toll like Receptors 2 & 4 Genes and the Risk of Bronchial Asthma. *Egypt J Med Microbiol.* 2015;24(4):129-134.
19. Teräsjarvi J, Kainulainen L, Peltola V, Mertsola J, Hakanen A, He Q. Genetic polymorphisms of TLR1, TLR2, TLR3 and TLR4 in patients with recurrent or severe infections. *Int J Immunogenet.* 2024;51(4):242-251. doi: 10.1111/iji.12676.
20. Gao Y, Xiao H, Wang Y, Xu F. Association of single-nucleotide polymorphisms in toll-like receptor 2 gene with asthma susceptibility: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(20):e6822. doi: 10.1097/MD.0000000000006822.
21. Tizaoui K, Kaabachi W, Hamzaoui K, Hamzaoui A. Association of Single Nucleotide Polymorphisms in Toll-like Receptor Genes With Asthma Risk: A Systematic

### References

1. Zheng J, Jin YJ, Wang CH, Feng C, Lai XY, Hua SQ, Tai JH. Global, regional, and national epidemiology of allergic diseases in children from 1990 to 2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *BMC Pulm Med.* 2025;25(1):54. doi: 10.1186/s12890-025-03518-y.
2. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H; ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet.* 2006;368(9537):733-43. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69283-0.
3. Priante E, Cavicchiolo ME, Baraldi E. RSV infection and respiratory sequelae. *Minerva Pediatr.* 2018;70(6):623-633. doi: 10.23736/S0026-4946.18.05327-6.
4. Havens TN, LeBeau P, Calatroni A, Gern JE, O'Connor GT, Wood RA, Lamm C, Krouse RZ, Visness CM, Gergen PJ, Jackson DJ, Bacharier LB. Viral and non-viral episodes of wheezing in early life and the development of asthma and respiratory phenotypes among urban children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2024;35(7):e14197. doi: 10.1111/pai.14197.
5. Quraishi H, Lee DJ. Recurrent Croup. *Pediatr Clin North Am.* 2022;69(2):319-328. doi:10.1016/j.pcl.2021.12.004.
6. Azevedo SPDC, Barros LGB, Krey JG, Pinto LA, Amantéa SL. Croup review: comparative analysis of acute and recurrent croup. *J Bras Pneumol.* 2024;50(5):e20240353. doi: 10.36416/1806-3756/e20240353.

- Review and Meta-analysis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015;7(2):130-40. doi: 10.4168/air.2015.7.2.130.
22. Yu Y, Yip KH, Tam IY, Sam SW, Ng CW, Zhang W, Lau HY. Differential effects of the Toll-like receptor 2 agonists, PGN and Pam3CSK4 on anti-IgE induced human mast cell activation. *PLoS One.* 2014;9(11):e112989. doi: 10.1371/journal.pone.0112989.
  23. Radman M, Golshiri A, Shamsizadeh A, Zainodini N, Bagheri V, Arababadi MK, Kennedy D. Toll-like receptor 4 plays significant roles during allergic rhinitis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015;43(4):416-20. doi: 10.1016/j.aller.2014.04.006.
  24. Zhao J, Shang H, Cao X, Huang Y, Fang X, Zhang S, Xie M, Xie J, Liu X. Association of polymorphisms in TLR2 and TLR4 with asthma risk: An update meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(35):e7909. doi: 10.1097/MD.0000000000007909.
  25. Nasiri R, Hirbod-Mobarakeh A, Movahedi M, Farhadi E, Ansari-pour B, Amirzargar AA, Rezaei N. Gene polymorphisms of interleukin-10 and transforming growth factor beta in allergic rhinitis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2016;44(2):125-30. doi: 10.1016/j.aller.2015.05.010.
  26. Lebedenko AA, Shkurat TP, Mashkina EV, Semernik OE, Dreyzina TK. The study of Arg25Pro polymorphism gene of transforming growth factor  $\beta$ 1 in children with bronchial asthma. *Medical News of North Caucasus.* 2018;13(2):364-366. doi: 10.14300/mnnc.2018.13050 (Russian).
  27. Zhang Y, Zhang J, Huang J, Li X, He C, Tian C, Peng C, Guo L, Xiao Y, Fan H. Polymorphisms in the transforming growth factor-beta1 gene and the risk of asthma: A meta-analysis. *Respirology.* 2010;15(4):643-50. doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01748.x.

## ASSOCIATION OF GENETIC POLYMORPHISMS OF TLR2, TLR4 AND TGF- $\beta$ 1 WITH THE RISK OF DEVELOPING ALLERGIC RHINITIS AND RECURRENT WHEEZING IN TODDLERS

N. M. Tsikhan, S. A. Lialikau, M. L. Hladki, A. V. Luksha

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

*Background.* The immunoregulatory cytokine TGF- $\beta$ 1 and toll-like receptors 2 (TLR2) and 4 (TLR4) play a role in the immune tolerance development in the first years after birth. Genetic polymorphisms of TLR2, TLR4, and TGF- $\beta$ 1 may contribute to predisposition to allergic disease.

*Objective.* To determine the frequency of alleles and genotypes of polymorphic variants of the TLR2 gene (Arg753Gln), TLR4 gene (Asp299Gly, Thr399Ile) and TGF- $\beta$ 1 gene (Arg25Pro) in children residing in Grodno region, as well as to evaluate the association of these polymorphisms with the risk of developing allergic rhinitis and recurrent airway obstructions in the first three years of life.

*Material and methods.* A total of 355 children residing in the western region of Belarus were enrolled in the prospective cohort study. The children were observed by a pediatrician and an allergist from birth to 3 years of age. Genetic polymorphisms of the TLR2 gene (Arg753Gln (rs5743708)), TLR4 gene (Asp299Gly (rs4986790), Thr399Ile (rs4986791)), and TGF- $\beta$ 1 gene (Arg25Pro/G915C (rs1800471)) were determined in 182 children using Real-Time PCR. Children with recurrent symptoms of respiratory pathology (30/182) were included in the study group (SG): 14 children with allergic rhinitis (AR), 13 children with recurrent wheezing (RW), and 3 children with recurrent croup. The rest of those evaluated for genetic polymorphisms (152/182) were included in the comparison group (CG).

*Results.* The frequency of the homozygous mutant AA genotype of the Arg753Gln polymorphism in the TLR2 gene was 23.08% in children with RW and 0.66% in the CG ( $p=0.0001$ ). The relative risk (RR) for RW in AA genotype carriers (Arg753Gln) was 10.44 (95% CI 4.10-26.59). The frequency of the homozygous mutant CC genotype of the Arg25Pro polymorphism in the TGF- $\beta$ 1 gene was 16.67% in children with AR, while in the CG it was 3.45% ( $p=0.03$ ). The RR for developing AR in CC genotype carriers (Arg25Pro) was 4.05 (95% CI 1.06-15.50).

*Conclusion.* Carriage of the mutant homozygous genotype AA of the TLR2 Arg753Gln polymorphism and the mutant homozygous genotype CC of the TGF- $\beta$ 1 Arg25Pro polymorphism were associated with a significantly higher risk of early manifestation of recurrent wheezing and allergic rhinitis respectively. There was no statistically significant difference between the groups for Asp299Gly u Thr399Ile polymorphisms of the TLR4 gene.

**Keywords:** respiratory allergy, genetic polymorphism, first three years of life.

**For citation:** Tsikhan NM, Lialikau SA, Hladki ML, Luksha AV. Association of genetic polymorphisms of TLR2, TLR4, TGF- $\beta$ 1 with the risk of developing allergic rhinitis and recurrent wheezing in toddlers. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2026;24(2):156-162. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2026-24-2-156-162>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The study was performed without external funding.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом.  
**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee.

**Об авторах / About the authors**

\*Тихон Наталья Михайловна / Tsikhan Natallia, e-mail: tsikhannat@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7803-5460.

Ляликов Сергей Александрович / Lialikau Siarhey, ORCID: 0009-0007-0085-0661.

Гладкий Максим Леонидович / Hladki Maksim, ORCID: 0000-0001-9369-4977.

Лукша Александр Викторович / Luksha Aliaksandr, ORCID: 0000-0002-3605-4495

\* – автор, ответственный за переписку / corresponding author