

ISSN 1991-3494

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ  
ҰЛТТЫҚ ҒЫЛЫМ АКАДЕМИЯСЫНЫҢ

# Х А Б А Р Ш Ы С Ы

---

---

## ВЕСТНИК

НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК  
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

## THE BULLETIN

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES  
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

1944 ЖЫЛДАН ШЫҒА БАСТАҒАН  
ИЗДАЕТСЯ С 1944 ГОДА  
PUBLISHED SINCE 1944

3

---

---

АЛМАТЫ  
АЛМАТЫ  
ALMATY

2016

МАМЫР  
МАЙ  
MAY

Б а с р е д а к т о р

ҚР ҰҒА академигі

**М. Ж. Жұрынов**

Р е д а к ц и я а л қ а с ы :

биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Айтхожина Н.А.**; тарих ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Байпақов К.М.**; биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Байтулин И.О.**; биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Берсімбаев Р.И.**; хим. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Газалиев А.М.**; а.-ш. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Дүйсенбеков З.Д.**; а.-ш. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Елешев Р.Е.**; физ.-мат. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Қалменов Т.Ш.**; фил. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Нысанбаев А.Н.**; экон. ғ. докторы, проф., ҰҒА академигі **Сатубалдин С.С.**; тарих ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Әбжанов Х.М.**; физ.-мат. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Әбішев М.Е.**; техн. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Әбішева З.С.**; техн. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Абсадықов Б.Н.** (бас редактордың орынбасары); а.-ш. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Баймұқанов Д.А.**; тарих ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Байтанаев Б.А.**; физ.-мат. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Давлетов А.Е.**; физ.-мат. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Қалимолдаев М.Н.**; геогр. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Медеу А.**; техн. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Мырхалықов Ж.У.**; биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Огарь Н.П.**; техн. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Таткеева Г.Г.**; а.-ш. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Үмбетаев И.**

Р е д а к ц и я к е ñ е с і :

Ресей ҒА академигі **Велихов Е.П.** (Ресей); Әзірбайжан ҰҒА академигі **Гашимзаде Ф.** (Әзірбайжан); Украинаның ҰҒА академигі **Гончарук В.В.** (Украина); Армения Республикасының ҰҒА академигі **Джрбашян Р.Т.** (Армения); Ресей ҒА академигі **Лаверов Н.П.** (Ресей); Молдова Республикасының ҰҒА академигі **Москаленко С.** (Молдова); Молдова Республикасының ҰҒА академигі **Рудик В.** (Молдова); Армения Республикасының ҰҒА академигі **Сагян А.С.** (Армения); Молдова Республикасының ҰҒА академигі **Тодераш И.** (Молдова); Тәжікстан Республикасының ҰҒА академигі **Якубова М.М.** (Тәжікстан); Молдова Республикасының ҰҒА корр. мүшесі **Лупашку Ф.** (Молдова); техн. ғ. докторы, профессор **Абиев Р.Ш.** (Ресей); техн. ғ. докторы, профессор **Аврамов К.В.** (Украина); мед. ғ. докторы, профессор **Юрген Аппель** (Германия); мед. ғ. докторы, профессор **Иозеф Банас** (Польша); техн. ғ. докторы, профессор **Гарабаджиу** (Ресей); доктор PhD, профессор **Ивахненко О.П.** (Ұлыбритания); хим. ғ. докторы, профессор **Изабелла Новак** (Польша); хим. ғ. докторы, профессор **Полещук О.Х.** (Ресей); хим. ғ. докторы, профессор **Поняев А.И.** (Ресей); профессор **Мохд Хасан Селамат** (Малайзия); техн. ғ. докторы, профессор **Хрипунов Г.С.** (Украина)

Главный редактор

академик НАН РК

**М. Ж. Журинов**

Редакционная коллегия:

доктор биол. наук, проф., академик НАН РК **Н.А. Айтхожина**; доктор ист. наук, проф., академик НАН РК **К.М. Байпаков**; доктор биол. наук, проф., академик НАН РК **И.О. Байтулин**; доктор биол. наук, проф., академик НАН РК **Р.И. Берсимбаев**; доктор хим. наук, проф., академик НАН РК **А.М. Газалиев**; доктор с.-х. наук, проф., академик НАН РК **З.Д. Дюсенбеков**; доктор сельскохозяйств. наук, проф., академик НАН РК **Р.Е. Елешев**; доктор физ.-мат. наук, проф., академик НАН РК **Т.Ш. Кальменов**; доктор фил. наук, проф., академик НАН РК **А.Н. Нысанбаев**; доктор экон. наук, проф., академик НАН РК **С.С. Сатубалдин**; доктор ист. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **Х.М. Абжанов**; доктор физ.-мат. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **М.Е. Абишев**; доктор техн. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **З.С. Абишева**; доктор техн. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **Б.Н. Абсадыков** (заместитель главного редактора); доктор с.-х. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **Д.А. Баймуканов**; доктор ист. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **Б.А. Байтанаев**; доктор физ.-мат. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **А.Е. Давлетов**; доктор физ.-мат. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **М.Н. Калимолдаев**; доктор геогр. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **А. Медеу**; доктор техн. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **Ж.У. Мырхалыков**; доктор биол. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **Н.П. Огарь**; доктор техн. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **Г.Г. Таткеева**; доктор сельскохозяйств. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **И. Умбетаев**

Редакционный совет:

академик РАН **Е.П. Велихов** (Россия); академик НАН Азербайджанской Республики **Ф. Гашимзаде** (Азербайджан); академик НАН Украины **В.В. Гончарук** (Украина); академик НАН Республики Армения **Р.Т. Джрбашян** (Армения); академик РАН **Н.П. Лаверов** (Россия); академик НАН Республики Молдова **С. Москаленко** (Молдова); академик НАН Республики Молдова **В. Рудик** (Молдова); академик НАН Республики Армения **А.С. Сагиян** (Армения); академик НАН Республики Молдова **И. Тодераш** (Молдова); академик НАН Республики Таджикистан **М.М. Якубова** (Таджикистан); член-корреспондент НАН Республики Молдова **Ф. Лупашку** (Молдова); д.т.н., профессор **Р.Ш. Абиев** (Россия); д.т.н., профессор **К.В. Аврамов** (Украина); д.м.н., профессор **Юрген Аппель** (Германия); д.м.н., профессор **Иозеф Банас** (Польша); д.т.н., профессор **А.В. Гарабаджиу** (Россия); доктор PhD, профессор **О.П. Ивахненко** (Великобритания); д.х.н., профессор **Изабелла Новак** (Польша); д.х.н., профессор **О.Х. Полещук** (Россия); д.х.н., профессор **А.И. Поняев** (Россия); профессор **Моход Хасан Селамат** (Малайзия); д.т.н., профессор **Г.С. Хрипунов** (Украина)

«Вестник Национальной академии наук Республики Казахстан». ISSN 1991-3494

Собственник: РОО «Национальная академия наук Республики Казахстан» (г. Алматы)

Свидетельство о постановке на учет периодического печатного издания в Комитете информации и архивов Министерства культуры и информации Республики Казахстан №5551-Ж, выданное 01.06.2006 г.

Периодичность: 6 раз в год

Тираж: 2000 экземпляров

Адрес редакции: 050010, г. Алматы, ул. Шевченко, 28, ком. 219, 220, тел. 272-13-19, 272-13-18.

www: nauka-nanrk.kz, bulletin-science.kz

---

© Национальная академия наук Республики Казахстан, 2016

Адрес типографии: ИП «Аруна», г. Алматы, ул. Муратбаева, 75

Editor in chief

**M. Zh. Zhurinov**,  
academician of NAS RK

Editorial board:

**N.A. Aitkhozhina**, dr. biol. sc., prof., academician of NAS RK; **K.M. Baipakov**, dr. hist. sc., prof., academician of NAS RK; **I.O. Baitulin**, dr. biol. sc., prof., academician of NAS RK; **R.I. Bersimbayev**, dr. biol. sc., prof., academician of NAS RK; **A.M. Gazaliyev**, dr. chem. sc., prof., academician of NAS RK; **Z.D. Dyusenbekov**, dr. agr. sc., prof., academician of NAS RK; **R.Ye. Yeleshev**, dr. agr. sc., prof., academician of NAS RK; **T.Sh. Kalmenov**, dr. phys. math. sc., prof., academician of NAS RK; **A.N. Nysanbayev**, dr. phil. sc., prof., academician of NAS RK; **S.S. Satubaldin**, dr. econ. sc., prof., academician of NAS RK; **Kh.M. Abzhanov**, dr. hist. sc., prof., corr. member of NAS RK; **M.Ye. Abishev**, dr. phys. math. sc., prof., corr. member of NAS RK; **Z.S. Abisheva**, dr. eng. sc., prof., corr. member of NAS RK; **B.N. Absadykov**, dr. eng. sc., prof., corr. member of NAS RK (deputy editor); **D.A. Baimukanov**, dr. agr. sc., prof., corr. member of NAS RK; **B.A. Baytanayev**, dr. hist. sc., prof., corr. member of NAS RK; **A.Ye. Davletov**, dr. phys. math. sc., prof., corr. member of NAS RK; **M.N. Kalimoldayev**, dr. phys. math. sc., prof., corr. member of NAS RK; **A. Medeu**, dr. geogr. sc., prof., corr. member of NAS RK; **Zh.U. Myrkhalykov**, dr. eng. sc., prof., corr. member of NAS RK; **N.P. Ogar**, dr. biol. sc., prof., corr. member of NAS RK; **G.G. Tatkeeva**, dr. eng. sc., prof., corr. member of NAS RK; **I. Umbetayev**, dr. agr. sc., prof., corr. member of NAS RK

Editorial staff:

**E.P. Velikhov**, RAS academician (Russia); **F. Gashimzade**, NAS Azerbaijan academician (Azerbaijan); **V.V. Goncharuk**, NAS Ukraine academician (Ukraine); **R.T. Dzhrbashian**, NAS Armenia academician (Armenia); **N.P. Laverov**, RAS academician (Russia); **S.Moskalenko**, NAS Moldova academician (Moldova); **V. Rudic**, NAS Moldova academician (Moldova); **A.S. Sagiyan**, NAS Armenia academician (Armenia); **I. Toderas**, NAS Moldova academician (Moldova); **M. Yakubova**, NAS Tajikistan academician (Tajikistan); **F. Lupaşcu**, NAS Moldova corr. member (Moldova); **R.Sh. Abiyev**, dr.eng.sc., prof. (Russia); **K.V. Avramov**, dr.eng.sc., prof. (Ukraine); **Jürgen Appel**, dr.med.sc., prof. (Germany); **Joseph Banas**, dr.med.sc., prof. (Poland); **A.V. Garabadzhiu**, dr.eng.sc., prof. (Russia); **O.P. Ivakhnenko**, PhD, prof. (UK); **Isabella Nowak**, dr.chem.sc., prof. (Poland); **O.Kh. Poleshchuk**, chem.sc., prof. (Russia); **A.I. Ponyaev**, dr.chem.sc., prof. (Russia); **Mohd Hassan Selamat**, prof. (Malaysia); **G.S. Khripunov**, dr.eng.sc., prof. (Ukraine)

**Bulletin of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan.**  
ISSN 1991-3494

Owner: RPA "National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan" (Almaty)

The certificate of registration of a periodic printed publication in the Committee of Information and Archives of the Ministry of Culture and Information of the Republic of Kazakhstan N 5551-Ж, issued 01.06.2006

Periodicity: 6 times a year

Circulation: 2000 copies

Editorial address: 28, Shevchenko str., of. 219, 220, Almaty, 050010, tel. 272-13-19, 272-13-18,  
<http://nauka-nanrk.kz/>, <http://bulletin-science.kz>

---

© National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, 2016

Address of printing house: ST "Aruna", 75, Muratbayev str, Almaty

## POLYMORPHISM OF GENES OF TOLL-LIKE RECEPTORS AS PREDICTORS OF THE DEVELOPMENT AND COURSE OF TUBERCULOSIS

E. Bitanova, A. Tarabayeva, A. Abilbayeva, A. Amirbekov, D. Batyrbayeva

S. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan.

E-mail: tarabaeva60@mail.ru; elmira.bitanova@mail.ru; arailym\_\_777@mail.ru; adaipcr@gmail.com;  
research\_lab@list.ru

**Key words:** polymorphism, Toll-like receptors, tuberculosis.

**Abstract.** The problem of the prevalence of tuberculosis is still relevant to this day. Moreover, multidrug forms of this disease are increasingly recorded. To date, many scientific centers conduct research in order to identify significant genetic predictors of both development and course of tuberculosis. A large number of studies aim to examine polymorphisms of Toll-like receptors (TLR) of innate immunity cells. Polymorphisms in genes of the innate immune system have a decisive influence on the occurrence, development and outcome of infectious disease. The review provides information on the latest immunogenetic studies in this area. In particular, studies of susceptibility to TB in different populations have been carried out. As the analysis of the literature showed, the results of research are diverse and sometimes contradictory. Their systematization allowed to identify several gene polymorphisms of TLR, prospective for further study and possible use as predictors of the development and course of tubercular process. Of the many examined polymorphisms, TLR2 rs5743708 (2258G / A genotype) and TLR1 rs4833095 (743A / G genotype) seem to be most interesting for further study. The first is a polymorphism "promoting" the development of the disease. The second can be referred to "preventing" the pathological process by influencing the functional activity of receptors of innate immunity. The accumulation of information in this field in the world is just beginning. Great interest is the question of the contribution of TLRs genetic polymorphisms in susceptibility to tuberculosis process in general and to its various forms, including MDR.

УДК 616-002.5-036.1:579.233.22;575.113.1

## ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ ТОЛЛ-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ КАК ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ И ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

Э. Ж. Битанова, А. С. Тарабаева, А. А. Абилябаева, А. С. Амирбеков, Д. Ж. Батырбаева

Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

**Ключевые слова:** полиморфизмы, Толл-подобные рецепторы, туберкулез.

**Аннотация.** Проблема распространенности туберкулёза, к сожалению, не теряет своей актуальности. Более того, регистрируются новые мультирезистентные формы этого социально-значимого заболевания. На сегодняшний день многие научные центры проводят исследования с целью выявления значимых генетических предикторов как развития, так и течения туберкулёза. Большое количество исследований направлено на изучение полиморфизмов Толл-подобных рецепторов (TLR) клеток врожденной иммунной защиты. Полиморфизмы генов факторов врождённого иммунитета оказывают решающее влияние на возникновение, развитие и исходы инфекционной патологии. В обзоре приведены сведения о результатах последних иммуногенетических исследований в этой области. В том числе были проведены исследования восприимчивости к туберкулёзу в различных популяциях. Как показал анализ литературы, результаты исследований разнообразны и иногда противоречивы. Их систематизация позволила выделить несколько полиморфизмов генов TLR, перспективных для дальнейшего изучения и возможного использования в качестве предикторов развития и

течения туберкулёзного процесса. Из множества рассмотренных нами полиморфизмов интересными для дальнейшего изучения нам представляются TLR2 rs5743708 (2258G/A генотип) и TLR1 rs4833095 (743A/G генотип). Первый является полиморфизмом «способствующим» развитию заболевания. Второй можно отнести к «препятствующим» патологическому процессу посредством влияния на функциональную активность рецепторов врождённого иммунитета. Процесс накопления информации в данном направлении во всём мире только начинается. Большой интерес представляет вопрос вклада генетических полиморфизмов TLRs в предрасположенность к туберкулёзному процессу вообще и к различным его формам, в том числе к мультирезистентным.

В Республике Казахстан ежегодно регистрируется до 23 тыс. новых случаев с открытой формой заболевания. В наибольшей степени туберкулез диагностируется среди лиц трудоспособного возраста от 18 до 54 лет, причем более половины составляют больные моложе 34 лет. Вместе с тем, отмечается четко выраженная тенденция к росту туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью как среди контингента противотуберкулезных диспансеров, так и среди впервые выявленных больных туберкулезом (данные официального сайта IWER, Казахстан, 2013 г.).

Необходимо отметить, что туберкулез (ТБ) по-прежнему является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности и во всем мире. В то же время установлено, что около одной трети населения планеты заражено микобактерией туберкулёза (МТБ) бессимптомно. При этом только у 5-10% этих лиц в течение жизни могут появиться клинические проявления заболевания [1]. Этот факт может свидетельствовать о роли наследственных факторов в восприимчивости к туберкулезу [2]. Вместе с тем, показано, что наследственные факторы также могут влиять на характер воспаления при туберкулезном процессе. Например, оказалось, что единичные нуклеотидные полиморфизмы (SNP) в генах, контролирующих баланс про- и противовоспалительных белков, могут определить как риск развития туберкулеза, так и характер воспалительного процесса при туберкулезе [3]. Как следствие, генотип-специфическая терапия может оптимизировать воспалительную реакцию на микобактериальные инфекции [4]. Таким образом, разработка персонализированного подхода к терапии туберкулёза требует изучения роли генотипа, связанного с риском развития туберкулеза и определяющего характер иммунного ответа при данной патологии.

**Роль рецепторов врожденного иммунитета в патогенезе туберкулеза.** Врожденный иммунитет является первой линией обороны против вторжения патогенных микроорганизмов и является жизненно важным для запуска защитных процессов против микобактерий туберкулеза и активации адаптивного иммунного ответа [5]. Первичный иммунный ответ при этом индуцируется связыванием консервативных структур клеточной стенки патогенов (патоген-ассоциированные молекулярные структуры (PAMPs)). Рецепторы, распознающие PAMPs, называются паттерн-распознающие рецепторы (PRRs). PRRs включают: Toll-подобные рецепторы (TLRs), С-тип лектин рецепторы (Clrs), нуклеотид-связывающий доменолигомеризации (NOD)-подобных рецепторов (NLRs) и RIG-подобных рецепторов (RLRs) [6].

PAMPs-распознающие PRRs главным образом экспрессируются макрофагами и дендритными клетками [7] и представлены как на клеточной поверхности (TLR1, 2, 4, 5, 6 и Clrs), так и внутриклеточно в цитозоле или в эндосомах мембраны (TLR3, 7, 8, 9, NLRs и RLRs).

В данном обзоре мы сосредоточимся на TLRs, так как они являются наиболее изученными в семействе PRRs.

В настоящее время известно 11 TLRs млекопитающих, при этом TLRs 1-10 функционируют в организме человека [8].

Toll-подобные рецепторы (TLRs) распознают патоген-ассоциированные молекулярные структуры (PAMPs) МТБ и инициируют передачу сигналов, ведущих к активации врожденного иммунитета [9]. Активация TLRs, может привести к различным биологическим эффектам, таким как секреция цитокинов, модуляция адаптивного иммунного ответа, ускорение клеточной дифференцировки, апоптоз и прямая антимикробная активность [10].

При этом поверхностные клеточные лиганды МТБ взаимодействуют с TLRs. Это приводит к активации NF-κB и синтезу провоспалительных цитокинов, хемокинов, оксида азота MyD88-зависимым или независимым путями [11]. На сегодняшний день основными рецепторами для МТБ считаются TLR-1, TLR-2, TLR-4, TLR-6, TLR-8, TLR-9 [12].

Вместе с тем, известно, что для идентификации PAMPs МТБ и активации макрофагов и дендритных клеток через белки MyD-88 и TIRAP TLR-2 могут образовывать гетеродимеры как с TLR-1, так и с TLR-6 [13]. В то же время имеются сведения о том, что TLR-4, совместно с CD-14 и MD-2, может распознать липополисахариды (LPS) МБТ и активировать MyD-88-зависимый путь. Он также может активировать MyD88-независимый путь с участием TRIF-зависимого типа интерферонового ответа [13].

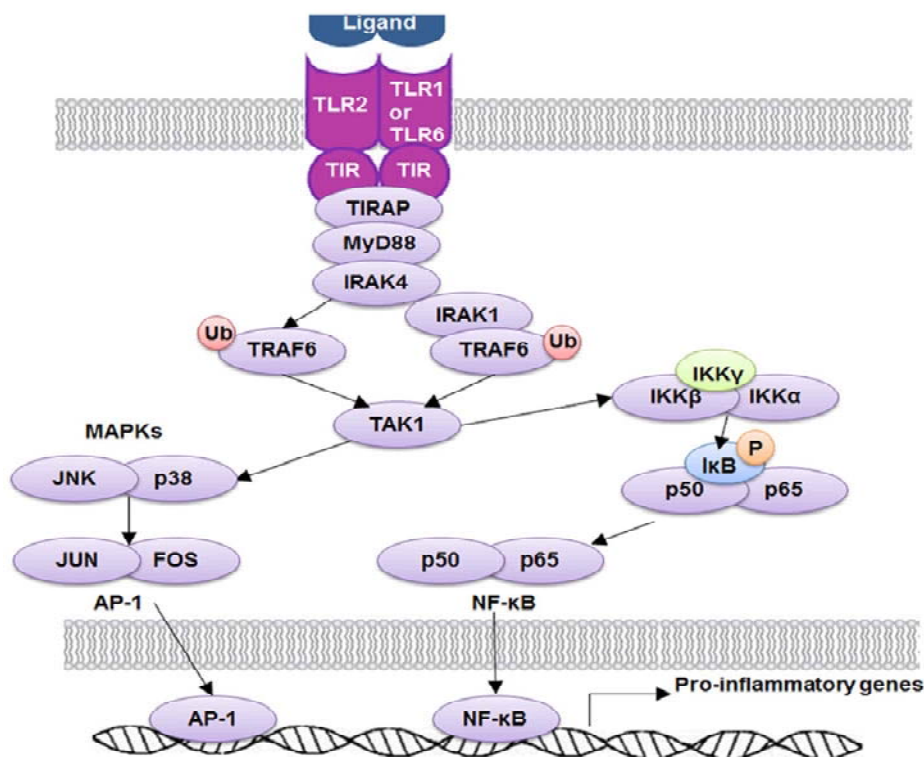


Схема 1 – Сигнальные пути TLR-1, -2 и -6

(по Zhang Y, Jiang T, Yang X, Xue Y, Wang C, Liu J, и др. PLoS ONE 8(5): e63357. doi:10.1371/journal.pone.0063357, 2013 г.)  
TLR2 лиганды вызывают конформационные изменения TLRs, что обеспечивает взаимодействие TLR2, TLR1 и TLR6.

Эти гетеродимеры собирают белки MyD88 и TIRAP. MyD88 активирует NF-κB и AP-1 через IRAK, TRAF6, TAK1 и IKK комплекс, что приводит к активации провоспалительных генов в макрофагах и дендритных клетках

Кроме того, TLR4 и TLR9 также рассматриваются как активные участники противотуберкулезного процесса. TLR4 распознают липополисахариды, компоненты клеточной стенки микобактерий и их термолабильный растворимый фактор, в то время как TLR9 распознает метилированные CpG в бактериальной ДНК и имеет важное значение для клеточного иммунного ответа на CpG ДНК микобактерий [14].

**Роль отдельных SNPTLR в развитии туберкулезного процесса.** Влияние SNPTLRs на восприимчивость к туберкулезу активно изучается исследователями по всему миру. В результате многочисленных исследований показано, что полиморфизмы TLR-2 и TLR-4 могут регулировать воспалительный ответ на бактериальные компоненты и таким образом влиять на врожденный иммунный ответ и клиническую восприимчивость к ТБ [15]. Предполагается также, что SNPs TLR4 и TLR9 генов могут быть связаны с восприимчивостью к туберкулезу. Так, например, изучение TLR-нокаутированных мышей показал, что TLR2, TLR4 и TLR9 вносят вклад в резистентность к МТБ инфекции [16].

Наиболее изученными полиморфизмами в генах TLR-4 и TIRAP являются TLR4 rs 4986790 (896 A/G), TLR4 rs 498671 (1196C/T) и TIRAP rs 8177374 (539 C/T) полиморфизмы [17]. Из них пока только TIRAP rs 8177374 внесен в базу ClinVarNCBI и обозначен как протективный полиморфизм по отношению к туберкулезу.

Тем не менее, многочисленные исследования, проведенные с целью изучения их ассоциации с туберкулезом, позволяют отнести следующие полиморфизмы к потенциальным факторам риска для ТБ: TLR1 (1805G/T), TLR2 (597T/C), TLR2(1350T/C), TLR2(2258G/A), TLR6 (745C/T) [18].

Из схемы № 2 видно, что полиморфизмы TLR2 T597C, T1350C и TLR6 C745T находятся во внеклеточных доменах, TLR1 G1805T находится в транс-мембранном (TM) домене и TLR2 G2258A находится в домене Toll-интерлейкина-1 (TIR) рецептора.

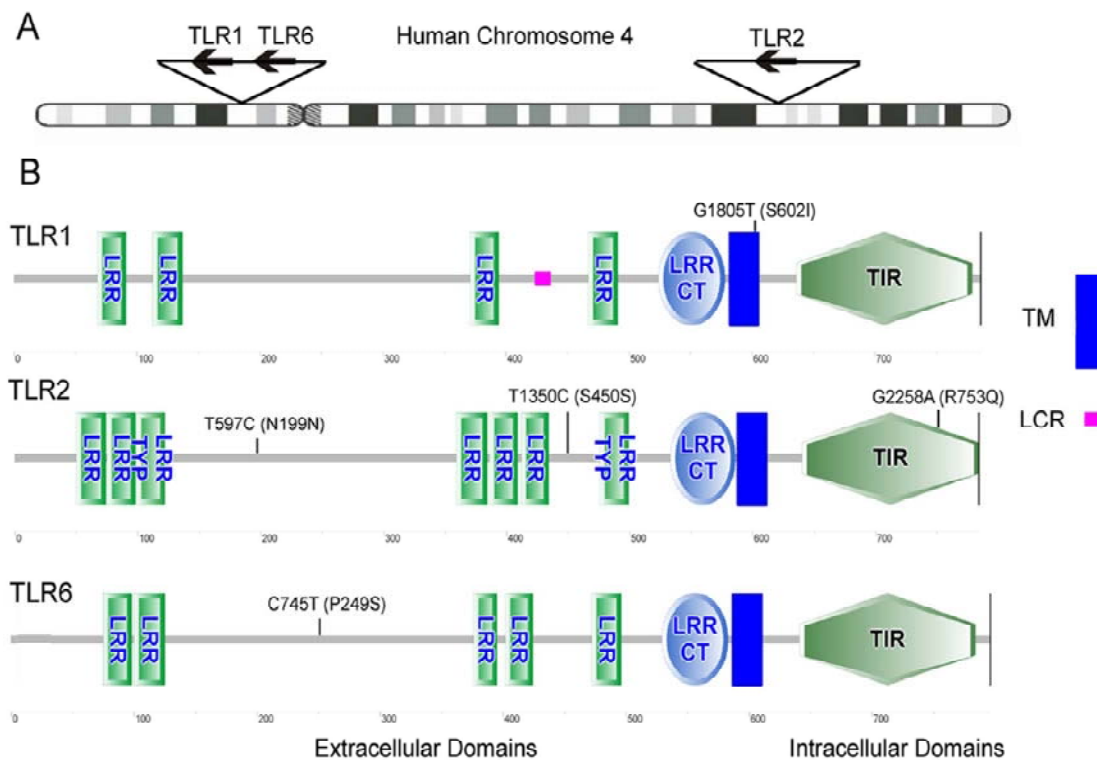


Схема 2 – Схематическое изображение TLR-1, -2 и -6 генов белков, и выбранные варианты последовательности. (по ZhangY, JiangT, YangX, XueY, WangC, LiuJ, и др. PLoS ONE 8(5): e63357. doi:10.1371/journal.pone.0063357, 2013 г.)

(А) Схема 4 хромосомы человека, демонстрирующая локализацию TLR-1, -2 и -6 генов.

(Б) Схема пяти выбранных вариантов полиморфизмов в TLR белках.

TLR1 1805G/T находится в TM домене; TLR2 597T/C, 1350T/C и TLR6 745C/T – во внеклеточных доменах между LRRs.

TLR2 2258G/A находится в внутриклеточном домене TIR. Обозначения: LRR – обогащенный лейцином повтор;

LRR TYR – типичное подсемейство LRR; LRR CT – концевой домен LRR;

TIR – Toll-подобный рецептор интерлейкина-1; TM – транс-мембранная область; LCR – область сниженной сложности

Их указанных выше полиморфизмов, **TLR2rs5743708(2258G/A генотип)** относится к наиболее активно изучаемым полиморфизмам. Многочисленные исследования посвящены связи этого полиморфизма с туберкулезом, инфекциями мочеполовой системы и другими инфекционными заболеваниями [19]. Большинство авторов сходятся во мнении, что данный полиморфизм является предрасполагающим к развитию туберкулеза в различных этнических подгруппах [20]. При этом, в ряде исследований он не продемонстрировал восприимчивости к туберкулезу в популяциях в целом [21, 22], но при анализе подгрупп азиатского и латиноамериканского населения генотипы AA и AG данного полиморфизма были связаны с восприимчивостью к туберкулезу [23-25]. На основании проведенных исследований rs5743708 внесен базу NCBI как фактор риска развития туберкулеза.

Этот полиморфизм приводит к замене аргинина на глутамин в Toll-интерлейкина-1 рецепторе (TIR), что, предположительно, приводит к снижению ответа макрофагов на бактериальные пептиды [24]. Исследования на мышах показали, что rs5743708 изменяет TLR2 сигнализацию, что приводит к снижению уровня фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) и интерферона гамма (IFN-γ) и, в итоге, снижает эффективность иммунного ответа [25].



Как известно, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  работают в синергизме для активации макрофагов, что приводит к получению интермедиатов реактивного азота (RNI) [26]. Эти RNI помогают макрофагам контролировать распространение микобактерий туберкулеза, а также стимулируют миграцию иммунных клеток в очаг воспаления. Более того, показано, что TLR2, образует гетеродимеры с TLR1 и TLR6 для распознавания широкого спектра лигандов [25] и, таким образом, полиморфизмы, ведущие к формированию неполноценной активации TLR2, могут влиять на несколько PRRs, что усугубляет негативное влияние на иммунную систему.

Другие авторы показали, что этот полиморфизм влияет на TLR2 сигнализацию путем нарушения фосфорилирования тирозина, гетеродимеризацию TLR2-TLR6 и вовлечение TIRAP и MyD88 в трансфицированных HEK293 клетках, не затрагивая при этом экспрессию TLR2 [27].

Ряд полиморфизмов в TLR4 (rs4986790 (+ 896A/G) и rs4986791 (+ 1196C>/T) и в TLR9 (rs187084 (-1486C/T), rs5743836 (-1237C/T), rs352139 (+ 1174G/A), и rs352140 (+ 2848G/A) также были изучены в различных этнических группах [28]. При этом rs4986790 и rs4986791 полиморфизмы TLR4 оказались вовлечены в несколько заболеваний, включая рак. Что касается rs187084 и rs5743836 полиморфизмов TLR9, то они расположены в пределах промоторной области этого гена и могут влиять на регуляцию транскрипции гена TLR9 путем изменения связывания транскрипционных факторов. В отличие от них, rs352139 и rs352140 гена TLR9 могут влиять на сплайсинг РНК и повышать транскрипцию гена TLR9.

Таким образом, можно отметить, что в настоящее время проводится активный поиск и отдельных SNP, вовлеченных в развитие туберкулеза. Однако, эти данные зачастую носят противоречивый характер [29].

Рассмотрим несколько SNPs, которые также наиболее часто упоминались в проанализированной нами литературе в ассоциации с туберкулезом.

**Полиморфизм TLR-1 rs4833095 (743 A/G генотип)** связан с устойчивостью к туберкулезу в различных этнических группах [30-34]. Этот полиморфизм, расположен во внеклеточном домене и приводит к замене аспарагина на серин [35]. Предполагается, что эта замена влияет на механизм сборки TLR и ухудшает его способность образовывать гетеродимеры с TLR2, что приводит к снижению иммунитета [35]. TLR1 rs4833095 находится в сильном неравновесном сцеплении с TLR 1 rs5743618. и определить, как эти два SNPs способствуют восприимчивости к ТБ, пока довольно трудно. Изучение HEK293 клеток показало, что генотип GG rs5743618 приводит к снижению экспрессии NF- $\kappa$ B. В то время как наличие любого из rs4833095 аллеля не влияет на уровень NF- $\kappa$ B [36]. Предполагается, что этот полиморфизм влияет на экспрессию TLR1 на клеточной мембране, так как он участвует в транспорте PRR на поверхности клеток, в то время как rs5743618 влияет на передачу сигнала в TLR1 [37]. Сильное неравновесное сцепление этих двух SNP означает, что экспрессия и сигнализация TLR1 подвергаются регуляции, что может оказать существенное влияние на иммунную систему и требует дальнейшего исследования взаимодействия генов. Это представляется интересным в свете того факта, что rs5743618 пока не продемонстрировал никаких ассоциаций с восприимчивостью к туберкулезу в этнических подгруппах [38].

**Полиморфизм TLR-1 (1805T/G генотип)** является не синонимичным полиморфизмом расположенным в трансмембранной области TLR1 и ведет к замене изолейцина на серин. Исследования показали, что эта замена влияет на функционирование TLR1 и приводит к изменению характера воспаления. Предполагается, что и этот SNP может влиять на функции TLR в любой популяции [39]. Более того, лица, с генотипом 1805TT производят существенно больше IL-6, чем носители 1805GG [40]. Также показано, что у носителей TLR-11805 GG нарушена экспрессия TLR1 на мембране, что приводит к снижению функции TLR1/2 [39]. Рядом исследований показано, что данный полиморфизм является фактором риска развития лепры [39], болезни Крона [41]. Что касается туберкулеза, то этот SNP, как фактор риска, был выявлен у лиц африканской и латиноамериканской популяции [41].

Многими исследованиями показано, что наличие полиморфизмов в TLR-2 и TLR-4 определяют характер воспалительного ответа на бактериальные компоненты, и таким образом могут повлиять на врожденный иммунный ответ и восприимчивость к ТБ [42].

**Полиморфизм TLR2 rs3804100**, находится в позиции 450 внеклеточного домена TLR2 и не ведет к замене серина. На сегодняшний день исследован не в полной мере и его функциональные

последствия не определены. Некоторыми исследователями показано, что СС генотип этого полиморфизма связан с латентной туберкулезной инфекцией, а не с активной формой болезни [43], а также с повышенным количеством в крови естественных киллеров, что может способствовать развитию системных симптомов или поражению плевры [44].

**Полиморфизм TLR4 rs4986791 (1196 С/Т генотип)** ведет замене треонина на изолейцин во внеклеточном домене и изменяет область корцептора, влияющего на способность TLR4 отвечать на ЛПС [45]. Отдельные авторы выявили ассоциацию этого полиморфизма с риском развития туберкулеза [46] в отдельных группах азиатской популяции, однако, пока экстраполировать эту информацию на всю популяцию пока не представляется возможным.

**Полиморфизм TLR6 rs5743810** является несинонимическим полиморфизмом, приводящим к замене пролина на серин во внеклеточном домене и, предположительно, влияет на распознавание и снижает сигнальный ответ [47]. Общая тенденция для PCSNP, что аллель Т и генотипы ТС и ТТ заключается в защитном эффекте от туберкулеза. Показано, что Т аллель этого полиморфизма снижает NF-Кб сигнализацию и приводит к снижению уровня IL-6 [47], при этом отмечено увеличение продукции IFN- $\gamma$  [48], обеспечивая таким образом защиту от туберкулеза.

**Заключение.** Анализ результатов исследований полиморфизмов генов TLRs даёт все основания предполагать, что данное направление имеет значительную научно-практическую перспективу. TLR-рецепторы являются важнейшими факторами врожденного иммунитета, необходимыми для формирования эффективной защиты против туберкулёзной инфекции.

Исследования в области иммуногенетики факторов врождённого иммунитета при ТВ могут помочь нам выйти из напряженной ситуации с заболеваемостью туберкулёзом, в том числе мультирезистентными формами.

Уже сейчас не вызывает сомнения, что полиморфизмы генов факторов врождённого иммунитета оказывают решающее влияние на возникновение, развитие и исходы инфекционной патологии.

Из множества описанных нами выше полиморфизмов интересными для дальнейшего изучения нам представляются TLR2 rs5743708 (2258G/A генотип) и TLR1 rs4833095 (743A/G генотип). Первый является полиморфизмом «способствующим» развитию заболевания, а второй «препятствующим» патологическому процессу посредством влияния на функциональную активность рецепторов врождённого иммунитета.

Однако, процесс накопления информации в данном направлении только начинается. И сейчас мы можем сказать, что больше вопросов, чем ответов. Например, большой интерес представляет вопрос вклада генетических полиморфизмов TLRs в предрасположенность к туберкулёзному процессу вообще и к различным его формам, в том числе к мультирезистентным, в различных этнических группах и популяциях.

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] Russell DG, VanderVen BC, Lee W et al: Mycobacterium tuberculosis wears what it eats. *Cell Host Microbe*, 2010; 8: 68–76
- [2] Bellamy R (2003) Susceptibility to mycobacterial infections: the importance of host genetics. *Genes Immun* 4: 4–11.
- [3] Tobin DM, Vary JC, Jr., Ray JP, Walsh GS, Dunstan SJ, et al. (2010) The lta4h locus modulates susceptibility to mycobacterial infection in zebrafish and humans. *Cell* 140: 717–730.
- [4] Tobin DM, Roca FJ, Oh SF, McFarland R, Vickery TW, et al. (2012) Host genotype-specific therapies can optimize the inflammatory response to mycobacterial infections. *Cell* 148: 434–446.
- [5] Naderi M, Hashemi M, Hazire-Yazdi L, Taheri M, Moazeni-Roodi A, Eskandari-Nasab E, et al. Association between toll-like receptor2 Arg677Trp and 597T/C gene polymorphisms and pulmonary tuberculosis in Zahedan, Southeast Iran. *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis*. 2013; 17: 516–520. doi:10.1016/j.bjid.2012.12.009
- [6] Jahantigh D, Salimi S, Alavi-Naini R, Emamdadi A, Owaysee Osquee H, Farajian Mashhadi F. Association between TLR4 and TLR9 gene polymorphisms with development of pulmonary tuberculosis in Zahedan, southeastern Iran. *Scientific World Journal*. 2013; 2013: 534053. doi: 10.1155/2013/534053 PMID: 23766695
- [7] Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*. 2006; 124: 783–801. PMID: 16497588
- [8] Thada S, Valluri VL, Gaddam SL: Influence of Toll-like receptor gene polymorphisms to tuberculosis susceptibility in humans. *Scand J Immunol*, 2013; 78: 221–29
- [9] Jo EK (2008) Mycobacterial interaction with innate receptors: TLRs, C-type lectins, and NLRs. *Curr Opin Infect Dis* 21: 279–286.

- [10] Liu G, Zhang L, Zhao Y: Modulation of immune responses through direct activation of Toll-like receptors to T cells. *ClinExpImmunol*, 2010; 160: 168–75
- [11] Jo EK: Mycobacterial interaction with innate receptors: TLRs, C-type lectins, and NLRs. *CurrOpin Infect Dis*, 2008; 21: 279–86
- [12] Sanchez D, Rojas M, Hernandez I, Radzioch D, Garcia LF, et al. (2010) Role of TLR2- and TLR4-mediated signaling in *Mycobacterium tuberculosis*-induced macrophage death. *Cell Immunol* 260: 128–136.
- [13] O'Neill LA, Bowie AG (2007) The family of five: TIR-domain-containing adaptors in Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol* 7: 353–364.
- [14] Krieg AM: CpG motifs in bacterial DNA and their immune effects. *Annu Rev Immunol*, 2002; 20: 709–60
- [15] Hawn TR, Misch EA, Dunstan SJ, Thwaites GE, Lans NTN, et al. (2007) A common human TLR1 polymorphism regulates the innate immune response to lipopeptides. *Eur J Immunol* 37: 2280–2289.
- [16] Reiling N, Holscher C, Fehrenbach A et al: Cutting edge: Toll-like receptor (TLR)2- and TLR4-mediated pathogen recognition in resistance to airborne infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol*, 2002; 169: 3480–84
- [17] Miao R, Li J, Sun Z, Xu F, Shen H (2011) Meta-analysis on the association of TIRAP S180L variant and tuberculosis susceptibility. *Tuberculosis (Edinb)* 91:268–272.
- [18] Zhang Y, Jiang T, Yang X, Xue Y, Wang C, et al. (2013) Toll-Like Receptor -1, -2, and -6 Polymorphisms and Pulmonary Tuberculosis Susceptibility: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 8(5): e63357. doi:10.1371/journal.pone.0063357
- [19] Ogus AC, Yoldas B, Ozdemir T, Uguz A, Olcen S, et al. (2004) The Arg753Gln polymorphism of the human Toll-like receptor 2 gene in tuberculosis disease. *European Respiratory Journal* 23: 219–223.
- [20] Zhang Y, Jiang T, Yang X, Xue Y, Wang C, Liu J, et al. Toll-like receptor -1, -2, and -6 polymorphisms and pulmonary tuberculosis susceptibility: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8:e63357. doi: 10.1371/journal.pone.0063357 PMID: 23691034
- [21] Sánchez D, Lefebvre C, Rioux J, García LF, Barrera LF. Evaluation of Toll-like receptor and adaptor molecule polymorphisms for susceptibility to tuberculosis in a Colombian population. *Int J Immunogenet*. 2012; 39: 216–223. doi: 10.1111/j.1744-313X.2011.01077.x PMID: 22221660
- [22] Dalgic N, Tekin D, Kayaalti Z, Soylemezoglu T, Cakir E, Kilic B, et al. Arg753Gln polymorphism of the human Toll-like receptor 2 gene from infection to disease in pediatric tuberculosis. *Hum Immunol*.2011; 72: 440–445. doi: 10.1016/j.humimm.2011.02.001 PMID: 21320563
- [23] Wu L, Hu Y, Li D, Jiang W, Xu B. Screening toll-like receptor markers to predict latent tuberculosis infection and subsequent tuberculosis disease in a Chinese population. *BMC Med Genet*. 2015; 16: 19. doi:10.1186/s12881-015-0166-1 PMID: 25928077
- [24] Ogus AC, Yoldas B, Ozdemir T, Uguz A, Olcen S, Keser I, et al. The Arg753Gln polymorphism of the human toll-like receptor 2 gene in tuberculosis disease. *EurRespir J*. 2004; 23: 219–223. PMID:14979495
- [25] Schröder NWJ, Diterich I, Zinke A, Eckert J, Draing C, von Baehr V, et al. Heterozygous Arg753Gln polymorphism of human TLR-2 impairs immune activation by *Borrelia burgdorferi* and protects from late stage Lyme disease. *J ImmunolBaltimMd* 1950. 2005; 175: 2534–2540.
- [26] Cavalcanti YVN, Brelaz MCA, Neves JK de AL, CandidoFerraz J, Pereira V, et al. Role of TNF-Alpha,IFN-Gamma, and IL-10 in the Development of Pulmonary Tuberculosis, Role of TNF-Alpha, IFNGamma, and IL-10 in the Development of Pulmonary Tuberculosis. *Pulm Med Pulm Med*. 2012; 2012,2012: e745483. doi: 10.1155/2012/745483
- [27] Xiong Y, Song C, Snyder GA, Sundberg EJ, Medvedev AE (2012) R753 Qpolymorphism inhibits Toll-like receptor (TLR) 2 tyrosine phosphorylation, dimerization with TLR6, and recruitment of myeloid differentiation primary response protein 88. *J BiolChem* 287: 38327–38337.
- [28] Lazarus R, Klimecki WT, Raby BA et al: Single-nucleotide polymorphisms in the Toll-like receptor 9 gene (TLR9): frequencies, pairwise linkage disequilibrium, and haplotypes in three U.S. ethnic groups and exploratory case-control disease association studies. *Genomics*, 2003; 81: 85–91
- [29] Ma X, Liu Y, Gowen BB, Graviss EA, Clark AG, Musser JM. Full-Exon Resequencing Reveals Toll-Like Receptor Variants Contribute to Human Susceptibility to Tuberculosis Disease. *PLoS ONE*. 2007; 2:doi:10.1371/journal.pone.0001318
- [30] Sinha E, Biswas SK, Mittal M, Bajaj B, Singh V, Arela N, et al. Toll-like Receptor 1 743 A>G, 1805 T>G & Toll-like Receptor 6 745 C>T gene polymorphism and tuberculosis: a case control study of north Indian population from Agra (India). *Hum Immunol*. 2014; 75: 880–886. PMID: 24984237
- [31] Qi H, Sun L, Wu X, Jin Y, Xiao J, Wang S, et al. Toll-like receptor 1(TLR1) Gene SNP rs5743618 is associated with increased risk for tuberculosis in Han Chinese children. *TubercEdinbScotl*. 2015; 95:197–203. doi: 10.1016/j.tube.2014.12.001
- [32] Selvaraj P, Harishankar M, Singh B, Jawahar MS, Banurekha VV. Toll-like receptor and TIRAP gene polymorphisms in pulmonary tuberculosis patients of South India. *TubercEdinbScotl*. 2010; 90: 306–310. doi: 10.1016/j.tube.2010.08.001
- [33] Wu L, Hu Y, Li D, Jiang W, Xu B. Screening toll-like receptor markers to predict latent tuberculosis infection and subsequent tuberculosis disease in a Chinese population. *BMC Med Genet*. 2015; 16: 19. doi:10.1186/s12881-015-0166-1 PMID: 25928077
- [34] Oejo-Vinyals JG, Puente de Mateo E, Ausín F, Agüero R, Arroyo JL, Gutiérrez-Cuadra M, et al. Human toll-like receptor 1 T1805G polymorphism and susceptibility to pulmonary tuberculosis in northern Spain. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2013; 17: 652–654. doi: 10.5588/ijtld.12.0767
- [35] Ma X, Liu Y, Gowen BB, Graviss EA, Clark AG, Musser JM. Full-Exon Resequencing Reveals Toll-Like Receptor Variants Contribute to Human Susceptibility to Tuberculosis Disease. *PLoS ONE*. 2007; 2:doi: 10.1371/journal.pone.0001318
- [36] Hawn TR, Misch EA, Dunstan SJ, Thwaites GE, Lan NTN, Quy HT, et al. A common human TLR1 polymorphism regulates the innate immune response to lipopeptides. *Eur J Immunol*. 2007; 37: 2280–2289. doi: 10.1002/eji.200737034 PMID: 17595679

[37] Uciechowski P, Imhoff H, Lange C, Meyer CG, Browne EN, Kirsten DK, et al. Susceptibility to tuberculosis is associated with TLR1 polymorphisms resulting in a lack of TLR1 cell surface expression. *J Leukoc Biol.* 2011; 90: 377–388. doi: 10.1189/jlb.0409233 PMID: 21642391

[38] Zhang Y, Jiang T, Yang X, Xue Y, Wang C, Liu J, et al. Toll-like receptor -1, -2, and -6 polymorphisms and pulmonary tuberculosis susceptibility: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013; 8:e63357. doi: 10.1371/journal.pone.0063357 PMID: 23691034

[39] Johnson CM, Lyle EA, Omueti KO, Stepensky VA, Yegin O, et al. (2007) Cutting edge: A common polymorphism impairs cell surface trafficking and functional responses of TLR1 but protects against leprosy. *J Immunol* 178: 7520–7524.

[40] Newport MJ, Allen A, Awomoyi AA, Dunstan SJ, McKinney E, Marchant A, et al. The toll-like receptor 4 Asp299Gly variant: no influence on LPS responsiveness or susceptibility to pulmonary tuberculosis in The Gambia. *TubercEdinbScotl.* 2004; 84: 347–352. doi: 10.1016/j.tube.2004.02.001

[41] Ogun AC, Yoldas B, Ozdemir T, Uguz A, Olcen S, Keser I, et al. The Arg753Gln polymorphism of the human toll-like receptor 2 gene in tuberculosis disease. *EurRespir J.* 2004; 23: 219–223. PMID:14979495

[42] Newport MJ, Allen A, Awomoyi AA, Dunstan SJ, McKinney E, Marchant A, et al. The toll-like receptor 4 Asp299Gly variant: no influence on LPS responsiveness or susceptibility to pulmonary tuberculosis in The Gambia. *TubercEdinbScotl.* 2004; 84: 347–352. doi: 10.1016/j.tube.2004.02.001

[43] Wu L, Hu Y, Li D, Jiang W, Xu B. Screening toll-like receptor markers to predict latent tuberculosis infection and subsequent tuberculosis disease in a Chinese population. *BMC Med Genet.* 2015; 16: 19. doi:10.1186/s12881-015-0166-1 PMID: 25928077

[44] Chen Y-C, Hsiao C-C, Chen C-J, Chin C-H, Liu S-F, Wu C-C, et al. Toll-like receptor 2 gene polymorphisms, pulmonary tuberculosis, and natural killer cell counts. *BMC Med Genet.* 2010; 11: 17. doi: 10.1186/1471-2350-11-17 PMID: 20113509

[45] Jahantigh D, Salimi S, Alavi-Naini R, Emamdadi A, Owaysee Osquee H, Farajian Mashhadi F. Association between TLR4 and TLR9 gene polymorphisms with development of pulmonary tuberculosis in Zahedan, southeastern Iran. *ScientificWorldJournal.* 2013; 2013: 534053. doi: 10.1155/2013/534053 PMID: 23766695

[46] Najmi N, Kaur G, Sharma SK, Mehra NK. Human Toll-like receptor 4 polymorphisms TLR4 Asp299Gly and Thr399Ile influence susceptibility and severity of pulmonary tuberculosis in the Asian Indian population. *Tissue Antigens.* 2010; 76: 102–109. doi: 10.1111/j.1399-0039.2010.01481.x PMID: 20403143

[47] Shey MS, Randhawa AK, Bowmaker M, Smith E, Scriba TJ, de Kock M, et al. Single nucleotide polymorphisms in toll-like receptor 6 are associated with altered lipopeptide- and mycobacteria-induced interleukin-6 secretion. *Genes Immun.* 2010; 11: 561–572. doi: 10.1038/gene.2010.14 PMID:20445564

[48] Randhawa AK, Shey MS, Keyser A, Peixoto B, Wells RD, de Kock M, et al. Association of Human TLR1 and TLR6 Deficiency with Altered Immune Responses to BCG Vaccination in South African Infants. *PLoS Pathog.* 2011; 7. doi: 10.1371/journal.ppat.1002174

## ТУБЕРКУЛЕЗ ДАМУЫ МЕН АҒЫМЫНЫҢ БОЛЖАМДАРЫ РЕТІНДЕ ТОЛЛ-ТӘРІЗДІ РЕЦЕПТОРЛАР ГЕНІНІҢ ПОЛИМОРФИЗМІ

Ә. Ж. Битанова, А. С. Тарабаева, А. А. Абилябаева, А. С. Амирбеков, Д. Ж. Батырбаева

С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық университеті, Алматы, Қазақстан

**Түйін сөздер:** полиморфизмдер, Толл-тәрізді рецепторлар, туберкулез.

**Аннотация.** Туберкулездің таралу мәселелері өзінің өзектілігін өкінішке орай жоғалтпауда. Сонымен қатар, осы әлеуметтік маңызды аурудың жаңа мультирезистенттік түрі анықталуда. Қазіргі таңда көптеген ғылыми орталықтар туберкулездің ағымы мен дамуының маңызды генетикалық болжамдарын анықтау мақсатында зерттеулер жүргізеді. Көптеген зерттеулер туа біткен иммунды қорғаныс жасушаларының Толл-тәрізді рецепторлар полиморфизмін анықтауға бағытталған. Туа біткен иммунитет факторлар генінің полиморфизмі жұқпалы патологияның түзілуі, дамуы мен нәтижесіне шешуші әсер көрсетеді. Бұл шолуда осы саладағы соңғы иммуногенетикалық зерттеулердің нәтижелері туралы мәліметтер көрсетілген. Сонымен қатар, әр түрлі популяцияда туберкулезге шалдыққыштық бойынша зерттеулер де жүргізілген. Әдебиеттер сараптамасы көрсеткендей, зерттеу нәтижелері әр түрлі және қарама-қайшы. Оларды жүйелеу туберкулездік үрдістің дамуы мен ағым болжамдары ретінде қолдануға мүмкіндік беретін және ары қарай зерттеу үшін үмітті TLR генінің бірнеше полиморфизмін анықтауға мүмкіндік берді. Біз қарастырған көптеген полиморфизмдердің ішінде TLR2 rs5743708 (2258G/A генотип) пен TLR1 rs4833095 (743A/G генотип) ары қарай зерттеу қызықты болып отыр. Біріншісі, ауру дамуына «жағдай жасайтын» полиморфизм болып табылады. Екіншісі, туа біткен иммунитет рецепторларының функционалдық белсенділігіне әсер ету арқылы патологиялық үрдіске кедергі жасаушы болып табылады.

Бүкіл әлемде осы бағытта ақпарат жинау үрдісі жаңадан басталып жатыр. TLRs генетикалық полиморфизмінің жалпы туберкулез үрдісіне және оның әр формаларына, соның ішінде мультирезистентті түріне бейімділікке үлесі туралы сұрақтар жоғары қызығушылықты тудыруда.

Поступила 05.05.2016 г.

---

---

**Publication Ethics and Publication Malpractice  
in the journals of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan**

For information on Ethics in publishing and Ethical guidelines for journal publication see <http://www.elsevier.com/publishingethics> and <http://www.elsevier.com/journal-authors/ethics>.

Submission of an article to the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan implies that the described work has not been published previously (except in the form of an abstract or as part of a published lecture or academic thesis or as an electronic preprint, see <http://www.elsevier.com/postingpolicy>), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. In particular, translations into English of papers already published in another language are not accepted.

No other forms of scientific misconduct are allowed, such as plagiarism, falsification, fraudulent data, incorrect interpretation of other works, incorrect citations, etc. The National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan follows the Code of Conduct of the Committee on Publication Ethics (COPE), and follows the COPE Flowcharts for Resolving Cases of Suspected Misconduct ([http://publicationethics.org/files/u2/New\\_Code.pdf](http://publicationethics.org/files/u2/New_Code.pdf)). To verify originality, your article may be checked by the Cross Check originality detection service <http://www.elsevier.com/editors/plagdetect>.

The authors are obliged to participate in peer review process and be ready to provide corrections, clarifications, retractions and apologies when needed. All authors of a paper should have significantly contributed to the research.

The reviewers should provide objective judgments and should point out relevant published works which are not yet cited. Reviewed articles should be treated confidentially. The reviewers will be chosen in such a way that there is no conflict of interests with respect to the research, the authors and/or the research funders.

The editors have complete responsibility and authority to reject or accept a paper, and they will only accept a paper when reasonably certain. They will preserve anonymity of reviewers and promote publication of corrections, clarifications, retractions and apologies when needed. The acceptance of a paper automatically implies the copyright transfer to the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan.

The Editorial Board of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan will monitor and safeguard publishing ethics.

Правила оформления статьи для публикации в журнале смотреть на сайте:

[www.nauka-nanrk.kz](http://www.nauka-nanrk.kz)

<http://www.bulletin-science.kz/index.php/ru/>

Редакторы *М. С. Ахметова, Д. С. Аленов*  
Верстка на компьютере *Д. Н. Калкабековой*

Подписано в печать 24.05.2016.  
Формат 60x881/8. Бумага офсетная. Печать – ризограф.  
11,5 п.л. Тираж 2000. Заказ 3.