



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **76525**

(13) **U**

(51) МПК

G01N 33/50 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2012 06645**

(22) Дата подання заявки: **31.05.2012**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.01.2013**

(46) Публікація відомостей **10.01.2013, Бюл.№ 1**
про видачу патенту:

(72) Винахідник(и):

**Кайдашев Ігор Петрович (UA),
Куценко Неля Леонідівна (UA),
Ізмайлова Ольга Ваталіївна (UA),
Весніна Людмила Едуардівна (UA)**

(73) Власник(и):

**ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ
ЗАКЛАД УКРАЇНИ "УКРАЇНСЬКА
МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА
АКАДЕМІЯ",
вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36024 (UA)**

(54) СПОСІБ ВСТАНОВЛЕННЯ ГЕНЕТИЧНО ОБУМОВЛЕНОЇ СХИЛЬНОСТІ ДО РОЗВИТКУ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

(57) Реферат:

Спосіб встановлення генетично обумовленої схильності до розвитку алергічних захворювань включає виявлення однонуклеотидних поліморфізмів гена TLR2 Arg753Gln та гена TLR4 Asp299Gly, Thr399Ile, використання аналізу відповідних поліморфізмів з метою оцінки ризику розвитку алергічних захворювань.

U
UA 76525

Корисна модель належить до галузей біології та медицини та може бути використана для встановлення генетично обумовленої схильності до розвитку алергічних захворювань.

Роль рецепторів клітин системи вродженого імунітету у захисті від патогенів має велике значення, що стало очевидним з моменту відкриття Toll-подібних рецепторів (TLRs). Члени цього сімейства відіграють ключову роль в індукції імунних і запальних відповідей у ссавців, стимулюють активацію NF- κ B сигнального шляху і експресію різних цитокінів та коstimуляторів. Функціональний поліморфізм генів TLR, який обумовлений замінами одиничних нуклеотидів, у деяких випадках викликає порушення, що призводять до зміни протікання захисних реакцій організму і визначають ризик розвитку патології [Симбирцев А.С. Толл-белки: специфические рецепторы неспецифического иммунитета // Иммунология.-2005. - № 6. - С. 368-377].

Відомо ряд способів прогнозування генетичної схильності до хвороби Крона і виразкового коліту з урахуванням поліморфізму генів TLR4 [Deficient host-bacteria interactions in inflammatory bowel disease? The toll-like receptor (TLR)-4Asp299Gly polymorphism is associated with Crohn's disease and ulcerative colitis / D. Franchimont, S. Vermeire, H. Housni [et al.] // Gut.-2004. - Vol. 53 (7). - P. 978-992]. Є дані про асоціацію поліморфізмів генів TLR2 і TLR4 із підвищеним ризиком розвитку раку шийки матки [Impact of Toll-like receptors [TLR] 2 (-196 to-174 del) and TLR4 (Asp299Gly, Thr399Ile) in cervical cancer susceptibility in North Indian women / S. Pandey, R. D. Mittal, M. Srivastava [et al.] // Gynecol Oncol.-2009. - Vol. 114(3). - P. 501-505]. Також, відомий спосіб на основі вивченої асоціації поліморфізмів TLR4 Asp299Gly і Thr399Ile із наявністю у кров'яному руслі інфекції *Candida Albicans* [Toll-like receptor 4 Asp299Gly/Thr399Ile polymorphisms are a risk factor for Candida bloodstream infection / C. A. Van der Graaf, M. G. Netea, S. A. Morre [et al.] // Eur Cytokine Netw.-2006. - Vol. 17(1). - P. 29-34]. Встановлений зв'язок із підвищеною частотою зустрічності мутацій гена TLR4 Asp299Gly і Thr399Ile у осіб із септичним шоком, що викликаний грамнегативною інфекцією [Relevance of mutations in the TLR4 receptor in patients with gram-negative septic shock / Lorenz E., Mira J.P., Frees K.L., Schwartz D.A. // Arch. Intern. Med.-2002. - Vol.162. - P. 1028-1032]. Відомо про підвищений ризик розвитку грамнегативного і гематогенного остеомієліту у осіб із поліморфізмом гена TLR4 [The tlr4 (tlr4 Asp299Gly) polymorphism is a risk factor for gram-negative and haematogenous osteomyelitis / A. H. Montes, V. Asensi, V. Alvarez [et al.] // J. Clin. Exp. Immunol.-2006. - Vol. 143 (3). - P. 404-413].

Найбільш близьким аналогом до способу, що заявляється, є спосіб діагностики генетичної схильності до розвитку бактеріальних інфекцій, що передаються статевим шляхом (Пат. 58647 Україна, МПК G01N 33/50. Спосіб діагностики генетичної схильності до розвитку бактеріальних інфекцій, що передаються статевим шляхом / І.П. Кайдашев, О.В. Ізмайлова, О.А. Шликова // заявник і власник ВДНЗУ "УМСА". - u201008818, заявл. 15.07.2010; опубл. 26.04.2011, бюл. № 8). Суть цього способу полягає у виявленні одонуклеотидних поліморфізмів гена TLR2 Arg753Gln та гена TLR4 Asp299Gly, Thr399Ile методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та прогнозування індивідуальної схильності до розвитку поширених урогенітальних інфекцій із урахуванням генотипу.

Загальною ознакою способу, що заявляється, і найближчого аналога є визначення одонуклеотидних поліморфізмів гена TLR2 Arg753Gln та гена TLR4 Asp299Gly, Thr399Ile методом ПЛР.

Недоліком відомого способу є відсутність можливості прогнозування розвитку алергічних захворювань та урахування генетичної схильності до підвищеного синтезу IgE, що обмежує можливість його використання в алергології.

В основу корисної моделі поставлена задача розробити спосіб прогнозування розвитку алергічних захворювань та схильності до підвищеного синтезу IgE із урахуванням генотипу.

Поставлена задача вирішується шляхом створення способу прогнозування розвитку захворювань, що включає виявлення одонуклеотидних поліморфізмів гена TLR2 Arg753Gln та гена TLR4 Asp299Gly, Thr399Ile методом полімеразної ланцюгової реакції, який відрізняється тим, що аналіз відповідних поліморфізмів використовується з метою оцінки ризику розвитку алергічних захворювань.

Запропонований спосіб дозволяє прогнозувати індивідуальну схильність до підвищеного синтезу IgE із урахуванням генетичних маркерів ризику розвитку алергічних захворювань.

Заявлений спосіб виконується наступним чином:

До групи контролю увійшли 95 студентів Української медичної стоматологічної академії, у яких були зібрані детальний анамнез життя, алергологічний анамнез, а також проведена оцінка клінічного стану на час огляду та об'єктивного стану різних органів і систем з метою виключення алергічних захворювань (А3). Забір крові проводився з отриманням сухої плями.

Групу хворих склали 38 осіб з діагностованими А3 згідно з критеріями ВООЗ: atopічна бронхіальна астма - 19, atopічний дерматит - 13 і atopічний риніт - 6 чоловік. Критерієм для

відбору в групу була наявність підвищеної концентрації алерген-специфічних IgE (sIgE) (від 3,5 до 100 kU/l) хоча б до одного з алергенів. Для верифікації IgE-залежних АЗ всім пацієнтам проводили дослідження специфічних IgE до 20 найбільш значущих причинних алергенів (молоко, арахіс, білок курячого яйця, жовток курячого яйця, картопля, морква, риба тріска, яблуко, соя, пшенична мука, пилок бородавчастої берези, польова тимофіївка, пилок полину, кліщ *D.pteronyssinus*, кліщ *D.farinae*, епідерміс собаки, епідерміс кішки, епідерміс коня, грибки *Asp. fumigatus* і *Cladosp. herbarum*). Рівні алерген-специфічних IgE визначали за допомогою імуноферментної тест-системи "Polycheck" (Німеччина).

Для аналізу поліморфізму гена TLR2 Arg753Gln методом ПЛР на ампліфікаторі "Терцик" ("ДНК-Технология", Москва) були використані специфічні олігонуклеотидні праймери: 5'-GAGTGGTGCAAGTATGAACTGGA-3' та 5'-TCCCAACTAGACAAAGACTGGTCT-3'. Ампліфікація проводилася за такою програмою: денатурація 94 °C, 5 хв, 1 цикл; 32 цикли: 94 °C, 30 сек., 62 °C, 1 хв, 72 °C 1 хв; заключний цикл - 72 °C 3 хв. Зберігання при 10 °C. Ідентифікацію поліморфного варіанту проводили методом рестрикційного аналізу з використанням ендонуклеази рестрикції Pst I (HBO "Сибензим", Новосибірськ). Продукти розщеплення поліморфної ділянки гена TLR2 Arg753Gln виявляли за допомогою електрофорезу в 3 % агарозному гелі ("Helikon", Москва) в 1 x TBE (50 mM трис- H_3BO_3 та 2 mM EDTA, pH 8,0), забарвленому етидіумом бромідом, протягом 2 годин при напрузі 2V на 1 см гелю із подальшою візуалізацією результатів в УФ-світлі.

Поліморфну ділянку Asp299Gly гена TLR4 ампліфікували за допомогою методу ПЛР на ампліфікаторі "Терцик" ("ДНК-Технология", Москва) із використанням специфічних олігонуклеотидних праймерів: 5'-GATTAGCATACTTAGACTACTACCTCCATG-3' та 5'-GATCAACTTCTGAAAAAGCATTTCCAC-3' за такою програмою: денатурація 94 °C, 30 сек., 52 °C, 1 хв, 72 °C 1 хв, 1 цикл; 30 циклів: 94 °C, 30 сек., 55 °C, 30 сек., 72 °C 30 сек.; заключний цикл - 72 °C 5 хв. Зберігання - 10 °C. Поліморфний варіант ідентифікували за допомогою подальшого рестрикційного аналізу з використанням ендонуклеази рестрикції Nco I (HBO "Сибензим", Новосибірськ). Продукти розщеплення поліморфної ділянки гена TLR4 (Asp299Gly) виявляли за допомогою електрофорезу в 3 % агарозному гелі ("Helikon", Москва) в 1 x TBE (50 mM трис- H_3BO_3 та 2 mM EDTA, pH 8,0) протягом 2 годин при напрузі 2V на 1 см гелю. Гель забарвлювали етидіумом бромідом із подальшою візуалізацією результатів в УФ-світлі.

Генотипування гена TLR4 по поліморфізму Thr399Ile проводили за допомогою ПЛР. Як специфічні олігонуклеотидні праймери використали: 5'-GGTTGCTGTTCTCAAAGTGATTTTGGGAGAA-3' та 5'-ACCTGAAGACTGGAGAGTGAGTTAAATGCT-3'. Режим ампліфікації: денатурація 94 °C-5 хв; 30 циклів: 94 °C, 30 сек., 55 °C, 30 сек., 72 °C 30 сек. Зберігання - 10 °C. Для ідентифікації алелей проводили рестрикційний аналіз ампліконів за допомогою ендонуклеази рестрикції Msp I (HBO "Сибензим", Новосибірськ). Продукти рестрикції аналізували за допомогою електрофорезу в 3 % агарозному гелі ("Helikon", Москва) в 1 x TBE (50 mM трис- H_3BO_3 та 2 mM EDTA, pH 8,0) протягом 2 годин при напрузі 2V на 1 см гелю. Гель фарбували етидіумом бромідом із подальшою візуалізацією результатів в УФ-світлі.

Математичну обробку отриманих даних проводили з використанням програмного пакету "STATISTICA 7.0. for Windows" і електронних таблиць MS Excel. Статистично значимими вважали відмінності при $p < 0,05$. Для порівняння частот варіантів у незв'язаних групах вираховували відношення шансів (ВШ) із визначенням 95 % довірливого інтервалу (ДІ).

Основним критерієм відбору в групу пацієнтів з АЗ (атопічна бронхіальна астма - 19, atopічний дерматит - 13, atopічний риніт - 6 осіб) був високий рівень специфічних IgE (понад 0,35 kU/l). Розподіл присутніх в сироватці крові sIgE до досліджених алергенів представлені на кресленні. На кресленні зображено: f13 - молоко, f02 - арахіс, f01 - білок курячого яйця, f75 - жовток курячого яйця, f35 - картопля, f31 - морква, f03 - риба тріска, f49 - яблуко, f14 - соя, f04 - пшенична мука, t03 - пилок бородавчастої берези, g06 - польова тимофіївка, w06 - пилок полину, d01 - кліщ *D.pteronyssinus*, d02 - кліщ *D.Farinae*, e02/e05 - епідерміс собаки, e01 - епідерміс кішки, e03 - епідерміс коня, m03 - *Asp. Fumigatus* і m02 - *Cladosp. Herbarum*.

Як видно з отриманих результатів, найбільш часто і в більш високих концентраціях виявлялися sIgE до алергенів епідермісу кішки (E01), *D. farinae* (d02), польової тимофіївки (g06), епідермісу собаки (e02/e05), *D. pteronyssinus* (d01), епідермісу коня (e03).

У групі контролю і серед хворих з АЗ нами проведено аналіз частоти зустрічальності поліморфних варіантів гена TLR4 (rs4986790, rs4986791) і TLR2 (rs5743708) (табл. 1, 2).

Таблиця 1

Внутрішньогруповий аналіз поліморфізмів генів
TLR2 і TLR4 серед пацієнтів із алергічними захворюваннями

	TLR2 Arg753Gln		TLR4 Asp299Gly		TLR4 Thr399Ile	
	Група контролю (n=95)	Група хворих (n=38)	Група контролю (n=95)	Група хворих (n=38)	Група контролю (n=95)	Група хворих (n=38)
χ^2 -Пірсона поправкою Йетса, df=1	2,18	11,68	1,03	0,38	23,31	0,62
Значення статистики (G)	0,04	2,14	0,03	0,12	0,05	0,03
Число ступенів свободи для G (V)	0,02	0,18	0,03	0,32	0,002	0,05
Критичний рівень значення G для $p=0,05$ ($\chi^2(v)$)	-2,91	0,43	-2,10	1,38	-5,93	-1,63
Гетерозиготність, що спостерігається (Hobs)	0,03	0,05	0,04	0,16	0,01	0,08
Гетерозиготність, що очікується (Hex)	0,03	0,14	0,04	0,19	0,01	0,07
Нормоване відхилення Hobs від Hex (коефіцієнт інбридингу популяції) (F)	-0,016	0,64	-0,02	0,16	-0,005	-0,04
Адекватне врахування рідкісних алелей (показник μ)	1,25	1,54	1,29	1,61	1,14	1,39
Частка рідкісних алелей (h)	0,37	0,23	0,36	0,19	0,43	0,31

Таблиця 2

Розподіл частот генотипів і поліморфних алелей генів TLR2 та TLR4
серед пацієнтів із алергічними захворюваннями з високим рівнем специфічних IgE, % (n)

Ген, поліморфізм	Частота генотипу	Група контролю (n=95)	Група хворих (n=38)	p^*	Частоти алелі	Група контролю	Група хворих	χ^2 Пірсона, df=1	ВШ (95 % ДІ)	p^{**}
TLR2 Arg753Gln	GG GA AA	96,8 (92) 3,2 (3) 0,0 (0)	89,4 (34) 5,3 (2) 5,3 (2)	0,07	G A	98,4 (187) 1,6 (3)	92,1 (70) 7,9 (6)	4,83	4,94 (1,31-18,64)	0,028
TLR4 Asp299Gly	AA AG GG	95,8 (91) 4,2 (4) 0,0 (0)	81,6 (31) 15,8 (6) 2,6 (1)	0,013	A G	97,9 (186) 2,1 (4)	89,5 (68) 10,5 (8)	7,09	5,14 (1,59-16,66)	0,008
TLR4 Thr399Ile	CC CT TT	98,9 (94) 1,1 (1) 0,0 (0)	92,1 (35) 7,9 (3) 0,0 (0)	0,07	C T	99,5 (189) 0,5 (1)	96,1 (73) 3,9(3)	2,29	6,02 (0,87-41,51)	0,13

p^* - рівень значимості, отриманий точним тестом Фішера для таблиць 3×2.

p^{**} - рівень значимості, отриманий тестом χ^2 .

- 3 наведених у таблиці 1 даних внутрішньогрупового аналізу розподілу частоти генотипів і алелей поліморфізму гена TLR2 (rs5743708) видно, що в групі контролю не спостерігається відхилення розподілу частот досліджуваних генотипів від рівноваги Харді-Вайнберга ($\chi^2=2,18$), а очікувана та наявна гетерозиготність в даній групі співпадає. Протилежні дані виявлені у

пацієнтів, які страждають на АЗ, у яких розподіл частот генотипів і алелей не відповідають теоретично очікуваним при рівновазі Харді-Вайнберга ($\chi^2=11,68$). Про значний дефіцит гетерозигот в даній вибірці свідчить те, що виявлена гетерозиготність майже втричі менша за очікувану, а коефіцієнт інбридингу склав 0,64.

5 Подальше вивчення відмінностей у розподілі частот генотипів і поліморфних алелей гена TLR2 між групою контролю і групою хворих з АЗ (табл. 2) показало, що в групі пацієнтів з підвищеними рівнями sIgE, зустрічалися генотипи, що несуть мутантний алель А (GA і AA) частіше, ніж у групі контролю ($p=0,07$). При оцінці частоти алелей гена TLR2 виявлено достовірне збільшення частоти алелі А у хворих з АЗ, що мали підвищені рівні sIgE ($\chi^2=4,83$;
10 $df=1$, ЗШ (95 % ДІ) 4,94 (1,31-18,64); $p=0,028$).

Таким чином, отримані нами результати підтверджують зв'язок між наявністю поліморфної алелі А гена TLR2 і підвищеними рівнями sIgE. Ці дані дозволяють розглядати даний поліморфізм як додатковий прогностичний показник в генетичних дослідженнях АЗ.

15 Нами була досліджена частота зустрічальності поліморфних варіантів гена TLR4 (rs4986790) в групі популяційного контролю і серед хворих з АЗ з високим рівнем sIgE (табл. 1). Як видно з даних внутрішньогрупового аналізу, в досліджуваних групах не відзначалося достовірного відхилення розподілу частот зустрічальності поліморфних варіантів Asp299Gly TLR4 від закону Харді-Вайнберга. Наявна гетерозиготність, в цілому, збігалася з очікуваною в групі контролю і групі хворих, що свідчить про рівновагу генетичної структури популяції. Також в
20 обох групах були низькі значення коефіцієнта інбридингу. За даними G-статистики спостерігається відхилення від рівноваги Харді-Вайнберга, що можливо пов'язано з тим, що в контрольній групі попередньо був проведений скринінг на наявність АЗ. Ці результати дозволили провести подальше вивчення відмінностей у розподілі частот зустрічальності генотипів і поліморфних алелей Asp299Gly гена TLR4 між групою контролю і групою хворих на
25 АЗ (табл. 2). Представлені дані свідчать про те, що в групі пацієнтів, що страждали на АЗ з підвищеними рівнями sIgE, достовірно частіше зустрічалися генотипи, що несуть алель G (AG і GG), ніж в групі контролю ($p=0,013$). При додатковій оцінці частоти поліморфних алелей гена TLR4 було виявлено достовірне збільшення частоти зустрічальності алелі G серед хворих з АЗ, що мали підвищені рівні sIgE ($\chi^2=7,09$; $df=1$, ЗШ (95 % ДІ) 5,14 (1,59-16,66); $p=0,008$).

30 Таким чином, отримані нами результати свідчать про зв'язок поліморфної алелі G гена TLR4 з підвищеними рівнями sIgE. Також ми провели дослідження іншого одонуклеотидного поліморфізму гена TLR4 (rs4986791). При внутрішньогруповому аналізі розподілу частот генотипів даного гена в популяції було виявлено відхилення від рівноваги Харді-Вайнберга у групі контролю ($\chi^2=23,31$), на відміну від групи хворих з АЗ, де розподіл генотипів по
35 поліморфних варіантів Thr399Ile відповідало очікуваному при рівновазі Харді-Вайнберга. В обох досліджуваних групах наявна гетерозиготність збігається з очікуваною, а коефіцієнт інбридингу наближається до нуля.

Необхідно зазначити, що показники адекватного обліку рідкісних алелей і частки рідкісних алелів по всіх трьох досліджуваних поліморфізмів в групах контролю і хворих з АЗ з високим
40 рівнем sIgE вказують на нерівномірний розподіл алелей в популяції (табл. 1).

Аналіз частот генотипів поліморфного варіанту гена TLR4 (rs4986791) в групі популяційного контролю і серед хворих з АЗ з високим рівнем sIgE (табл. 2) вказує на можливу асоціацію наявності хоча б одного поліморфного алеля Т (генотипи СТ і ТТ) з підвищеними рівнями sIgE ($p=0,07$). При цьому, алель Т зустрічалася в групі контролю з частотою 0,5 %, а в групі пацієнтів
45 з АЗ з високим рівнем sIgE-3,9 %, що достовірно не відрізнялося ($\chi^2=2,29$; $df=1$, ЗШ (95 % ДІ) 6,02 (0,87-41,51); $p=0,13$).

Генетичні маркери можуть визначати схильність до захворювання в цілому або можуть бути асоційовані з конкретними, патогенетично значущими для розвитку захворювання, ознаками. У визначенні генетичної схильності пацієнта до тієї чи іншої патології функціональне значення
50 можуть мати як алельні варіанти, які часто визначають прогноз захворювання, так і генотипи.

При порівнянні розподілу частот гаплотипів трьох досліджуваних поліморфізмів генів TLR2 і TLR4 в групах контролю і хворих з АЗ було виявлено достовірний зв'язок між наявністю поліморфної алелі G гена TLR4 (rs4986790) з підвищеними рівнями sIgE ($\chi^2=5,47$; ОШ=4,84 (1,41-16,68); $p=0,019$). Протилежні дані отримані при аналізі наявності асоціації між присутністю
55 в генотипі поліморфних алелей А гена TLR2 (rs5743708) і Т гена TLR4 (rs4986791), де достовірного зв'язку не виявлено ($p=0,197$ і $p=0,406$, відповідно) (табл. 3).

Таблиця 3

Розподіл частот гаплотипів TLR2 і TLR4 в групах контролю і пацієнтів із високими рівнями специфічних IgE, % (n)

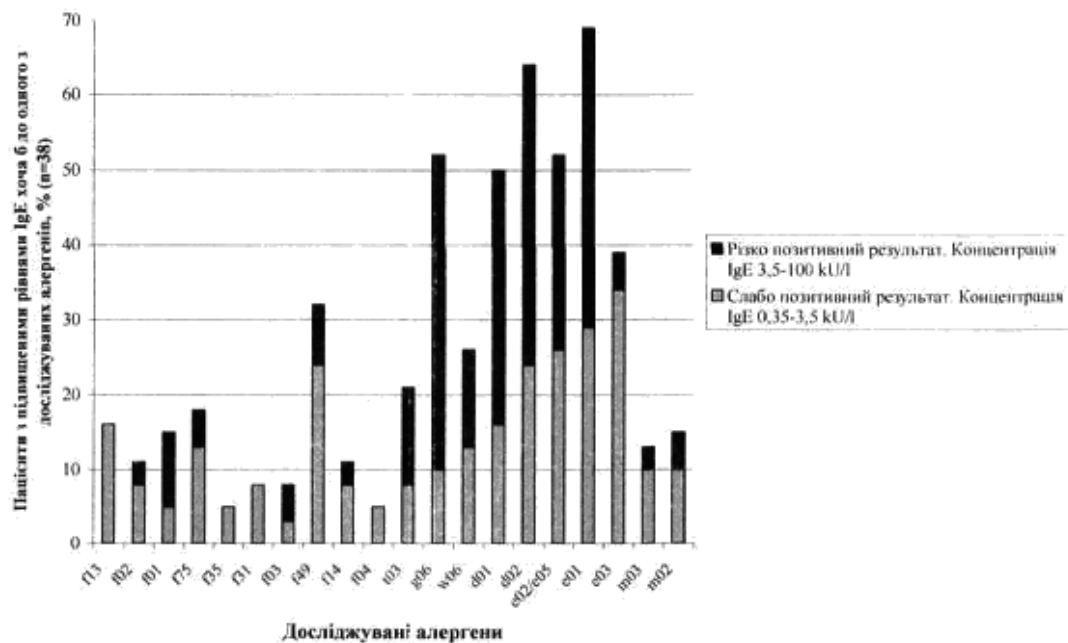
Гаплотипи																	
TLR4 Thr399Ile	GGAACC	GGAACT	GGAAAT	GGAGCC	GGAGCT	GGAGTT	GGGGCC	GGGGCT	GGGGTT	GAAGCC	AAAGCC	GAAGCC	GAAGCT	GAAGTT	GAAGCT	GAAGTT	GAAGTT
TLR4 Asp299Gly	GGAACC	GGAACT	GGAAAT	GGAGCC	GGAGCT	GGAGTT	GGGGCC	GGGGCT	GGGGTT	GAAGCC	AAAGCC	GAAGCC	GAAGCT	GAAGTT	GAAGCT	GAAGTT	GAAGTT
TLR2 Arg753Gln	GGAACC	GGAACT	GGAAAT	GGAGCC	GGAGCT	GGAGTT	GGGGCC	GGGGCT	GGGGTT	GAAGCC	AAAGCC	GAAGCC	GAAGCT	GAAGTT	GAAGCT	GAAGTT	GAAGTT
Група контролю, n=95	88	-	-	4	-	-	-	-	-	-	-	2	1	-	-	-	-
Група хворих, n=38	28	1	-	4	-	-	1	-	-	1	1	1	-	-	-	1	-
TLR2 Arg753Gln	GA/AA носії алелі А		$\chi^2=1,66$; ВШ=3,45 (0,81-14,70); p=0,197														
TLR4 Asp299Gly	AG/GG носії алелі G		$\chi^2=5,47$; ВШ=4,84 (1,41-16,68); p=0,019														
TLR4 Thr399Ile	CT/TT носії алелі Т		$\chi^2=0,69$; ВШ=4,32 (0,55-33,85); p=0,406														
(TLR2) (TLR4)	(GA/AA) (AG/GG)		$\chi^2=2,14$; ВШ=13,08 (0,61-279,07); p=0,143														

■ - наявність у генотипі одної чи двох мутантних алелей

Таким чином, дані результати демонструють зв'язок поліморфізмів TLR2 (rs5743708) і TLR4 (rs4986790) з підвищеним рівнем продукції специфічних IgE у пацієнтів з АЗ, що дозволяє розглядати дані одонуклеотидні заміни як додаткову прогностичну ознаку індивідуальної схильності до цих захворювань.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 10 Спосіб встановлення генетично обумовленої схильності до розвитку алергічних захворювань, що включає виявлення одонуклеотидних поліморфізмів гена TLR2 Arg753Gln та гена TLR4 Asp299Gly, Thr399Ile методом полімеразної ланцюгової реакції, який **відрізняється** тим, що аналіз відповідних поліморфізмів використовується з метою оцінки ризику розвитку алергічних захворювань.



Комп'ютерна верстка Л. Купенко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601