

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ TOLL-LIKE РЕЦЕПТОРОВ В РАЗВИТИИ КРАЙНЕ-ТЯЖЕЛОГО СОСТОЯНИЯ COVID-19 СО СМЕРТЕЛЬНЫМ ИСХОДОМ

Ащина Л. А. ¹,

Баранова Н. И. ¹,

Кулиева О. А. ¹

Болгова А. И. ^{1,2}

¹ Пензенский институт усовершенствования врачей «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, Пенза, Россия.

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи», Пенза, Россия.

**ROLE OF TOLL-LIKE RECEPTOR POLYMORPHISMS IN THE
DEVELOPMENT OF EXTREMELY SEVERE COVID-19 WITH FATAL
OUTCOME**

Ashchina L. A. ^a,

Baranova N. I. ^a,

Kulieva O. A. ^a,

Bolgova A. I. ^{a, b}

^a State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Penza, Russia.

^b State Budget Health Care Institution "Penza Regional Clinical Center of Specialized Types of Medical Care", Penza, Russia.

Резюме

COVID-19 – это респираторное заболевание, вызванное вирусом Sars-Cov-2, которое может прогрессировать до острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и запускать иммунопатологические механизмы, приводящие к чрезмерному воспалению. Toll-подобные рецепторы, как рецепторы распознавания образов, выполняют незаменимую функцию при идентификации вируса и активируют врожденную иммунную систему, что может приводить к секреции провоспалительных цитокинов, таких IL-1, IL-6, TNF α и IFN I. Противовирусные toll-подобные рецепторы, включающие TLR3, TLR7 и TLR9 способны активировать TRIF-зависимый путь, индуцировать продукцию провоспалительных цитокинов, хемокинов и интерферонов типа I и типа III, участвовать в распознавании dsRNA, а также участвовать в обнаружении неметилированной CpG-ДНК. Кроме того, показана немаловажная роль TLR2 при COVID-19, который распознает пептидогликаны поверхности грамположительных бактерий и TLR4, который распознает липополисахарид грамотрицательных бактерий и играет роль в гипервоспалении у пациентов с COVID-19. Доказано, что TLR могут быть вовлечены как в первоначальный срыв клиренса вируса, так и в последующее развитие тяжелых клинических проявлений COVID-19, в основном острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) с фатальной дыхательной недостаточностью. Целью данной работы явилось изучение полиморфизмов *TLR3* (*rs3775291*), *TLR9* (*rs352140*), *TLR7* (*rs3853839*), *TLR4* (*rs4986790*), *TLR4* (*rs4986791*), *TLR2* (*rs574708*) у пациентов с COVID-19 в зависимости от исхода заболевания. В исследование вошли 187 пациентов, из которых выздоровевшие составили 157 человек, со смертельным исходом - 30. Генетический анализ на полиморфизмы генов *TLR3* (*rs3775291*), *TLR9* (*rs352140*), *TLR7* (*rs3853839*), *TLR4* (*rs4986790*), *TLR4* (*rs4986791*), *TLR2* (*rs574708*) был проведен методом ПЦР с детекцией результатов в режиме «реального времени». Статистическую обработку полученных результатов

проводили при помощи программ STATISTICA 12.0 (США). Различие групп считали статистически значимым при $p < 0,05$. Силу ассоциаций оценивали в значениях показателя отношения шансов odds ratio (OR) и 95% доверительному интервалу. Отмечено, что генотипы *GC TLR7 (rs3853839)*, *AG TLR2 (rs574708)*, *GG TLR4 (rs4986790)*, *TT TLR4 (rs4986791)* могут является предикторами летального исхода COVID-19. Напротив, генотипы *GG TLR7 (rs3853839)*, *AA TLR2 (rs574708)*, *AA TLR4 (rs4986790)*, *CC TLR4 (rs4986791)* могут является протективными и способствовать выздоровлению пациентов.

Ключевые слова: COVID-19; выздоровление; смертельный исход; ПЦР; полиморфизмы; Toll-like рецепторы.

Abstract

COVID-19 is a respiratory disease caused by the Sars-Cov-2 virus that can proceed to acute respiratory distress syndrome (ARDS) and trigger immunopathological mechanisms that lead to excessive inflammation. Toll-like receptors, as pattern recognition receptors, play an indispensable role in virus identification and activate the innate immune system, which can lead to the secretion of proinflammatory cytokines such as IL-1, IL-6, TNF α , and type I IFN. Antiviral toll-like receptors, including TLR3, TLR7, and TLR9, can activate the TRIF-dependent pathway, induce the production of proinflammatory cytokines, chemokines, and type I and type III interferons, participate in recognition of dsRNA and detection of unmethylated CpG DNA. In addition, an important role of TLR2 in COVID-19, which recognizes peptide glycans on the surface of gram-positive bacteria, and TLR4, which recognizes gram-negative bacteria lipopolysaccharide and plays a role in hyperinflammation in COVID-19, has been shown. It was confirmed that TLRs can be involved both in the initial failure of virus clearance and in the subsequent development of severe COVID-19 clinical manifestations mainly acute respiratory distress syndrome (ARDS) with fatal respiratory failure. The aim of this work was to study the polymorphisms of *TLR3* (*rs3775291*), *TLR9* (*rs352140*), *TLR7* (*rs3853839*), *TLR4* (*rs4986790*), *TLR4* (*rs4986791*), *TLR2* (*rs574708*) in patients with COVID-19 depending on disease outcome. The study included 187 patients, of whom 157 recovered and 30 deceased. Genetic analysis for polymorphisms of the *TLR3* (*rs3775291*), *TLR9* (*rs352140*), *TLR7* (*rs3853839*), *TLR4* (*rs4986790*), *TLR4* (*rs4986791*), *TLR2* (*rs574708*) genes was performed by real-time PCR. Statistical processing of the obtained results was performed using STATISTICA 12.0 (USA) software. The inter-group difference was considered statistically significant at $p < 0.05$. The strength of associations was estimated and presented as odds ratio (OR) and 95% confidence interval. It was noted that the genotypes *GC TLR7* (*rs3853839*), *AG TLR2* (*rs574708*), *GG TLR4* (*rs4986790*), *TT TLR4* (*rs4986791*) can be predictors of a fatal COVID-19 outcome. On the contrary, the genotypes *GG TLR7*

can be protective and contribute to the recovery of patients.

Keywords: COVID-19; convalescence; mortality; PCR; polymorphisms; Toll-like receptors.

1 Введение

2 Вспышка вирусной инфекции COVID-19 возникла в Ухане в 2019 году
3 и быстро распространилась по всему миру, превратившись в пандемию. В
4 настоящее время патогенез COVID-19 до конца не выяснен. Однако было
5 показано, что взаимодействие вируса SARS-CoV-2 с организмом человека
6 может вызывать чрезмерный иммунный ответ, что ведет к повреждению
7 органов, особенно у пациентов в тяжелом состоянии [3]. Toll-подобные
8 рецепты (TLR), как компонент врожденного иммунитета, играют ключевую
9 роль в распознавании вирусных частиц и активации иммунной системы [1].
10 Противовирусные TLR включают TLR3, который распознает dsRNA, TLR7 и
11 TLR8, которые задействуют одноцепочечную РНК (ssRNA), в то время как
12 TLR9 обнаруживает неметилированную CpG-ДНК. Вовлечение TLR3
13 вирусной дцРНК активирует TRIF-зависимый путь и индуцирует
14 провоспалительные цитокины, хемокины и интерфероны типа I и типа III
15 через NF-κB и IRF3 [7]. TLR2 опознает пептидогликаны поверхности
16 грамположительных бактерий, липоарабиноманнан (гликолипид,
17 характерный для представителей рода микобактерий), липопротеины,
18 липопептиды [2]. TLR4 распознает липополисахарид (LPS)
19 грамотрицательных бактерий и была показана роль TLR4 в гипервоспалении
20 у пациентов с COVID-19 [4]. Таким образом, TLR могут быть вовлечены как в
21 первоначальный срыв клиренса вируса, так и в последующее развитие
22 тяжелых клинических проявлений COVID-19, в основном острого
23 респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) с фатальной дыхательной
24 недостаточностью. Целью данной работы явилось изучение полиморфизмов
25 *TLR3 (rs3775291)*, *TLR9 (rs352140)*, *TLR7 (rs3853839)*, *TLR4 (rs4986790)*, *TLR4*
26 *(rs4986791)*, *TLR2 (rs574708)* у пациентов с COVID-19 в зависимости от исхода
27 заболевания. Проведено обследование 187 пациентов с COVID-19 в возрасте
28 от 20 до 60 лет, находящихся на лечении в ГБУЗ «Пензенский областной
29 клинический центр специализированных видов медицинской помощи».

30 Диагноз устанавливался согласно действующим рекомендациям
31 «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции
32 (COVID-19), версия 15 от 22.02.2022 г. и выявления РНК SARS-CoV-2 в мазках
33 из носа и зева методом ПЦР. Пациенты были разделены на 2 группы в
34 зависимости от исхода заболевания. В группу выздоровевших пациентов
35 вошло 157 человек, а в группу со смертельным исходом – 30. Генетический
36 анализ на полиморфизмы генов *TLR3* (*rs3775291*), *TLR9* (*rs352140*), *TLR7*
37 (*rs3853839*), *TLR4* (*rs4986790*), *TLR4* (*rs4986791*), *TLR2* (*rs574708*) был
38 проведен на базе лаборатории молекулярной и персонализированной
39 медицины ПИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.
40 Выделение ДНК проводили из цельной венозной крови наборами «Проба-
41 рапид-генетика» согласно прилагаемой инструкции («ДНК-технология»,
42 Россия). Полученные препараты ДНК хранили при температуре от минус 18°С
43 до минус 22°С в течении одного года. Типирование полиморфных вариантов
44 генов *TLR3* (*rs3775291*), *TLR9* (*rs352140*), *TLR7* (*rs3853839*), *TLR4* (*rs4986790*),
45 *TLR4* (*rs4986791*), *TLR2* (*rs574708*) осуществляли методом полимеразной
46 цепной реакции с детекцией результатов в режиме «реального времени» на
47 амплификаторе «ДТ-лайт» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия) с
48 использованием реагентов, синтезированных компанией «ДНК-синтез»
49 (Москва). Статистическую обработку полученных результатов проводили при
50 помощи программ STATISTICA 12.0 (США). Различие групп считали
51 статистически значимым при $p < 0,05$. Силу ассоциаций оценивали в значениях
52 показателя отношения шансов odds ratio (OR) и 95% доверительному
53 интервалу.

54 Результаты проведенного исследования отражены в таблице 1. Анализ
55 частоты встречаемости генотипов *TLR3* (*rs3775291*) показал, что в группе
56 выздоровевших пациентов наиболее часто встречающимся генотипом был
57 отмечен *CC* (48,4%), а в группе умерших пациентов - *CT* (53,3%). Оценка
58 частоты встречаемости генотипов *TLR9* (*rs352140*) выявила, что в группе

59 выздоровевших пациентов и умерших наиболее часто встречался генотип *CT*
60 (64,3% и 66,7% соответственно). Однако сравнительный анализ по частоте
61 встречаемости генотипов *TLR3* (*rs3775291*) и *TLR9* (*rs352140*) в группах с
62 благоприятным и летальным исходом не выявил достоверно значимых
63 различий. Изучение полиморфизма гена *TLR7* (*rs3853839*) выявило, что
64 наиболее часто встречался генотип *CC* как в группе выздоровевших, так и в
65 группе с летальным исходом (75,1% и 80,0% соответственно). Однако
66 достоверно значимые различия были выявлены по генотипам *GG* и *GC*. В
67 группе умерших пациентов, частота встречаемости генотипа *GC* была
68 достоверно выше ($p=0,04$), а генотип *GG* не был представлен. В работе El-
69 Nefnawy S. и соавторов было обнаружено, что генотип *GG* также значительно
70 чаще встречается у пациентов в тяжёлом и критическом состоянии, а уровни
71 экспрессии мРНК *TLR7* были значительно выше у пациентов с COVID-19 по
72 сравнению со здоровыми людьми. Предполагается, что генотип *GG*
73 однонуклеотидного полиморфизма *TLR7* (*rs3853839*) может быть
74 генетическим фактором риска заражения COVID-19, тяжёлого течения
75 болезни и неблагоприятного клинического исхода [12]. Изучение гена *TLR4*
76 проводилось по двум однонуклеотидным полиморфизмам *rs4986790* и
77 *rs4986791*. В группе пациентов COVID-19 с благоприятным исходом была
78 показана достоверно более высокая частота встречаемости генотипа *AA* гена
79 *TLR4* (*rs4986790*) ($p=0,001$) и более низкая частота встречаемости генотипа *GG*
80 ($p=0,001$) по сравнению с больными с летальным исходом. В одной из работ
81 генотип *GG TLR4 rs4986790* был связан с риском развития COVID-19 и
82 острого респираторного дистресс-синдрома [10], что согласуется с
83 полученными данными. Кроме того, известно, что *rs4986790* в гене *TLR4*
84 расположен за пределами лиганд-связывающего домена и поэтому не влияет
85 на связывание липополисахарида, однако вызывает локальное изменение
86 конформации, которое влияет на сворачивание, уровень экспрессии на
87 поверхности клетки, стабильность белка и взаимодействие с нижестоящими

88 сигнальными белками, что приводит к снижению функциональной активности
89 TLR4 [13].

90 Наиболее часто встречающимся генотипом *TLR4* (*rs4986791*) в обеих
91 группах больных отмечен *ТС*, однако достоверно значимые различия по
92 частоте встречаемости выявлены по генотипам *ТТ* и *СС*. У больных с
93 летальным исходом отмечена более высокая частота встречаемости генотипа
94 *ТТ* (в 2 раза) ($p=0,002$) и достоверно более низкая частота встречаемости
95 генотипа *СС* ($p=0,002$). Доказано, что выработка провоспалительных
96 цитокинов и интерферонов имеет решающее значение в борьбе с вирусными
97 инфекциями, при этом TLR4 играет ключевую роль в связывании с белком
98 SARS-CoV-2 spike и регуляции последующих воспалительных реакций [8]. В
99 научной литературе имеются данные о том, что у лиц, имеющих
100 полиморфизмы *TLR2* (*rs5743708*) или *TLR4* (*rs4986791*), вероятность развития
101 пневмонии и более тяжелого течения заболевания была в 3,6 и 2,5 раза выше
102 соответственно [6]. Анализ полиморфизма *TLR2* (*rs574708*) выявил, что
103 наибольший процент встречаемости в исследуемых группах имел генотип *GG*.
104 Сравнительный анализ показал, что у выздоровевших пациентов с COVID-19
105 отмечалась достоверно более высокая частота встречаемости генотипа *AA*
106 ($p=0,04$) и более низкая частота встречаемости генотипа *AG* ($p=0,04$) по
107 сравнению с умершими пациентами. Отмечено, что генотип *AG TLR2*
108 (*rs5743708*) был значительно связан с более высоким риском заражения
109 COVID-19, представляя собой значительный фактор риска тяжести течения
110 COVID-19 [5], что также согласуется с нашими данными. Полученные
111 результаты подтверждают идею о том, что генетические особенности могут
112 существенно влиять на исход COVID-19, а также предполагается, что
113 полиморфизмы *TLR7* (*rs3853839*), *TLR2* (*rs574708*), *TLR4* (*rs4986790*), *TLR4*
114 (*rs4986791*) могут использоваться в качестве молекулярных предикторов
115 исхода COVID-19. Отмечено, что генотипы *GC TLR7* (*rs3853839*), *AG TLR2*
116 (*rs574708*), *GG TLR4* (*rs4986790*), *ТТ TLR4* (*rs4986791*) могут быть

117 предикторов более тяжелого течения и неблагоприятного прогноза
118 клинического исхода COVID-19. Напротив, генотипы *GG TLR7 (rs3853839)*,
119 *AA TLR2 (rs574708)*, *AA TLR4 (rs4986790)*, *CC TLR4 (rs4986791)* могут являться
120 протективными и способствовать выздоровлению.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Распределение и сравнение генотипов полиморфных вариантов генов *TLR3* (*rs3775291*), *TLR9* (*rs352140*), *TLR7* (*rs3853839*), *TLR4* (*rs4986790*), *TLR4* (*rs4986791*), *TLR2* (*rs574708*) у больных COVID-19 в зависимости от исхода.

Table 1. Distribution and comparison of genotypes of polymorphic variants of *TLR3* (*rs3775291*), *TLR9* (*rs352140*), *TLR7* (*rs3853839*), *TLR4* (*rs4986790*), *TLR4* (*rs4986791*), *TLR2* (*rs574708*) genes in COVID-19 patients depending on outcome.

Полиморфизм Polymorphism	Гено тип Geno type	Пациенты с COVID-19 выздоровевшие COVID-19 patients recovered n(%)	Умершие пациенты Deceased patients n(%)	OR (95%ДИ)	p
<i>TLR3</i> (<i>rs3775291</i>)	<i>CC</i>	76 (48,4%)	10 (33,4%)	1,88 (1,06-3,3)	0,09
	<i>CT</i>	66 (42,0%)	16 (53,3%)	0,64 (0,36-1,12)	0,09
	<i>TT</i>	15 (9,6%)	4 (13,3%)	0,66 (0,27-1,63)	0,09
<i>TLR9</i> (<i>rs352140</i>)	<i>CC</i>	32 (20,4%)	6 (20%)	1,0 (0,50 – 2,00)	0,92
	<i>CT</i>	101 (64,3%)	20 (66,7%)	0,91 (0,51 – 1,64)	0,92
	<i>TT</i>	24 (15,3%)	4 (13,3%)	1,18 (0,53 – 2,63)	0,92
<i>TLR7</i> (<i>rs3853839</i>)	<i>GG</i>	19 (12,2%)	0 (0%)	28,71 (1,68-492,08)*	0,04
	<i>GC</i>	20 (12,7%)	6 (20,0%)	0,55 (0,25-1,2)*	0,04
	<i>CC</i>	118 (75,1%)	24 (80,0%)	0,78 (0,4-1,53)	0,54
	<i>GG</i>	34 (21,7%)	24 (80,0%)	0,07 (0,03-0,14)*	0,001

<i>TLR4</i> (<i>rs4986790</i>)	<i>GA</i>	32 (20,4%)	6 (20,0%)	1,03 (0,51-2,05)	0,62
	<i>AA</i>	91 (57,9%)	0 (0%)	278,49 (16,81-4613,18)*	0,001
<i>TLR4</i> (<i>rs4986791</i>)	<i>TT</i>	24 (15,6%)	10 (33,3%)	0,36 (0,18-0,71)*	0,002
	<i>TC</i>	87 (55,2%)	16 (53,3%)	1,08 (0,62-1,9)	0,84
	<i>CC</i>	46 (29,2%)	4 (13,4%)	2,74 (1,33-5,67)*	0,002
<i>TLR2</i> (<i>rs574708</i>)	<i>AA</i>	11 (7,0%)	0 (0%)	16,3 (0,92-289,36)*	0,004
	<i>AG</i>	15 (9,5%)	6 (20,0%)	0,4 (0,17-0,93)*	0,004
	<i>GG</i>	131 (83,5%)	24 (80,0%)	1,3 (0,63-2,68)	0,78

Примечание: * – статистически значимое различие показателей в группах больных COVID-19 ($p < 0,05$).

Note: * - statistically significant difference of indicators in groups of COVID-19 patients ($p < 0.05$).

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Ащина Людмила Андреевна – к.б.н., старший научный сотрудник
лаборатория молекулярной и персонализированной медицины;

Лаборатория молекулярной и персонализированной медицины Пензенского
института усовершенствования врачей - филиала федерального
государственного бюджетного образовательного учреждения
дополнительного профессионального образования «Российская медицинская
академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ;

адрес: 440060, г. Пенза, ул. Стасова, д. 8А;

телефоны: 78412(43-43-57) / 8(937)400-48-20;

e-mail: pushino2008@yandex.ru

Ashchina L. A. - Ph.D., Senior Researcher at the Laboratory of Molecular and
Personalised Medicine;

Laboratory of Molecular and Personalised Medicine of Penza Institute for Further
Training of Physicians – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational
Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of
Continuing Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian
Federation;

address: 440060, Penza, 8A Stasova street;

telephones: 78412(43-43-57) / 8(937)400-48-20;

e-mail: pushino2008@yandex.ru

Блок 2. Информация об авторах

Баранова Н. И. – д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной и персонализированной медицины Пензенского института усовершенствования врачей - филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ

Baranova N. I. – doctor of Biological Sciences, Professor, Leading Researcher at the Laboratory of Molecular and Personalised Medicine of Penza Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Кулиева О. А. – ассистент кафедры медицинской микробиологии и лабораторной медицины Пензенского института усовершенствования врачей - филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ

Kulieva O. A. – Assistant of the Department of Medical Microbiology and Laboratory Medicine of Penza Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Болгова А. И. – аспирант кафедры инфекционных болезней Пензенского института усовершенствования врачей - филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, заведующая инфекционным отделением, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи»

Bolgova A. I. – postgraduate student of the Department of Infectious Diseases of Penza Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Head of the Infectious Diseases Department, State Budgetary Healthcare Institution "Penza Regional Clinical Center for Specialized Types of Medical Care"

Блок 3. Метаданные статьи

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ TOLL-LIKE РЕЦЕПТОРОВ В РАЗВИТИИ
КРАЙНЕ-ТЯЖЕЛОГО СОСТОЯНИЯ COVID-19 СО СМЕРТЕЛЬНЫМ
ИСХОДОМ

ROLE OF TOLL-LIKE RECEPTOR POLYMORPHISMS IN THE
DEVELOPMENT OF COVID-19 EXTREME-SEVERE CONDITION WITH
FATAL OUTCOME

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ПОЛИМОРФ. TLR. COVID-19 СМЕРТЕЛЬ

POLYMORPH. TLR. COVID-19 DEADLY

Ключевые слова: COVID-19; выздоровление; смертельный исход; ПЦР; полиморфизмы; Toll-like рецепторы.

Keywords: COVID-19; convalescence; mortality; PCR; polymorphisms; Toll-like receptors.

Краткие сообщения.

Количество страниц текста – 5,

количество таблиц – 1,

количество рисунков – 0.

06.11.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или DOI
1	Белоглазов В.А., Яцков И.А., Камший А.А., Агзамова Ю.М. Роль полиморфизма генов Toll-like рецепторов в патогенезе новой коронавирусной инфекции // Медицинская иммунология. 2023. Т. 25, № 6. С. 1299-1306.	Beloglazov V.A., Yatskov I.A., Kamshiy A.A., Agzamova U.M. Role of polymorphism of Toll-like receptor genes in the pathogenesis of a new coronavirus infection // Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology, 2023, vol. 25, no. 6. pp. 1299-1306.	doi: 10.15789/1563-0625-ROT-2607
2	Бурместер Г.Р., Пецутто А. Наглядная иммунология. Москва: Лаборатория знаний, 2022. 320 с.	Burmester G.R., Petsutto A. Visual immunology. Moscow: Laboratoriya znaniy, 2022. 320 p.	

3	Йокота Ш., Куройва Е., Нишиока К. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и «цитокиновый шторм». Перспективы эффективного лечения с точки зрения патофизиологии воспалительного процесса // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 4. С. 13–25	Yokota SH, Kuroiwa E, Nishioka K. New coronavirus disease (COVID-19) and the «cytokine storm». Prospects for effective treatment from the perspective of inflammatory pathophysiology. Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie = Infectious diseases: news, views, learning, 2020, vol. 9, no. 4. pp. 13-25	doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25
4	Синякин И.А., Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Баталова Т.А., Григорьев Н.Р. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе COVID-19 // Бюллетень физиологии и	Sinyakin I.A., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Batalova T.A., Grigoriev N.R. Role of Toll-like receptors in COVID-19 pathogenesis. Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin Physiology and	doi: 10.36604/1998-5029-2021-82-107-115

	патологии дыхания. 2021. Т.82. С.107-115	Pathology of Respiration, 2021, vol. 82, pp. 107-115	
5	Alhabibi A., Hassan A., 1 Mohamed Abd Elbaky N., Asaad Eid H., Aldeen Abd Alzaher Khalifa M., Wahab M., Ali Althoqary A., E Abdou A., Zakaria D., Mostafa Nassef E., Kasim S., Saleh O., Elsheikh A., Lotfy M., Sayed A. Impact of Toll-Like Receptor 2 and 9 Gene Polymorphisms on COVID- 19: Susceptibility, Severity, and Thrombosis. J. Inflamm. Res., 2023, vol. 16, pp. 665-675.	-	doi: 10.2147/JIR.S394927
6	Bakaros E., Voulgaridi I., Paliatsa V., Gatselis N., Germanidis G., Asvestopoulou E., Alexiou S.,	-	doi: 10.3390/v15091784

	<p>Botsfari E., Lygoura V., Tsachouridou O., Mimitsoudis I., Tseroni M., Sarrou S., Mouchtouri V., Dadouli K., Kalala F., Metallidis S., Dalekos G., Christos Hadjichristodoulou C., Speletas M.</p> <p>Innate Immune Gene Polymorphisms and COVID-19 Prognosis. <i>Viruses</i>, 2023, vol.15, no. 9, pp. 1784.</p>		
7	<p>Bortolotti D., Gentili V., Rizzo S., Schiuma G., Beltrami S., Strazzabosco G., Fernandez M., Caccuri F., Caruso A., Rizzo R.</p> <p>TLR3 and TLR7 RNA Sensor Activation during SARS-CoV-2</p>	-	<p>doi: 10.3390/microorganisms9091820</p>

	Infection. Microorganisms, 2021, vol. 9, no. 9, pp. 1820..		
8	Choudhury A, Mukherjee S. In silico studies on the comparative characterization of the interactions of SARS-CoV-2 spike glycoprotein with ACE-2 receptor homologs and human TLRs. J. Med. Virol., 2020, vol. 92, pp. 2105-2113.	-	doi: 10.1002/jmv.25987
9	Crane M.J., Lee K.M., FitzGerald E.S., Jamieson A.M. Surviving deadly lung infections: innate host tolerance mechanisms in the pulmonary system. Front Immunol., 2018, vol. 9, pp. 1421.	-	doi: 10.3389/fimmu.2018.01421
10	Flores-Gonzalez J., Chavez-Galan L., Falfán-Valencia R., Roldán I.,	-	doi: 10.1016/j.ijid.2023.11.032

	Fricke-Galindo I., Veronica-Aguilar A., Martínez-Morales A., Hernández-Zenteno R., Guzmán-Guzmán I., Pérez-Rubio G. Variant rs4986790 of toll-like receptor 4 affects the signaling and induces cell dysfunction in patients with severe COVID-19. International Journal of Infectious Diseases, 2024, vol. 138, pp. 102-109.		
11	Pirofski L-A., Casadevall A. Pathogenesis of COVID-19 from the perspective of the damage-response framework. mBio, 2020, vol. 11, no. 4, pp. 1-12.	-	doi: 10.1128/mBio.01175-20
12	El-Hefnawy S., Eid H., Mostafa R., Soliman S., Omar T., Azmy R.	-	doi: 10.1016/j.genrep.2022.101612

	COVID-19 susceptibility, severity, clinical outcome and Toll-like receptor (7) mRNA expression driven by TLR7 gene polymorphism (rs3853839) in middle-aged individuals without previous comorbidities. Gene Rep., 2022, vol. 27, no. 8, pp. 101612.		
13	Ziakas P.D., Prodromou M.L., E.I. Khoury J., Zintzaras E., Mylonakis E. The role of TLR4 896 AG and 1196 CT in susceptibility to infections: a review and meta-analysis of genetic association studies. PloS One, 2013, vol. 8, no. 11, pp. 10-13.	-	doi: 10.1371/journal.pone.0081047