

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В РАЗВИТИИ КРАЙНЕ ТЯЖЕЛОГО СОСТОЯНИЯ ПРИ COVID-19



Л.А. Ащина¹, Н.И. Баранова¹, О.А. Кулиева¹, А.И. Болгова^{1,2}

¹Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, г. Пенза, Россия

²ГБУЗ Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи, г. Пенза, Россия

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 γ . 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 являться предикторами летального исхода COVID-19. Напротив, генотипы GG TLR7 (rs3853839), AA TLR2 (rs574708), AA TLR4 (rs4986790), CC TLR4 (rs4986791) могут являться протективными и способствовать выздоровлению пациентов.

Ключевые слова: COVID-19, выздоровление, смертельный исход, ПЦР, полиморфизмы, Toll-подобные рецепторы.

Адрес для переписки:

Ащина Людмила Андреевна
440060, Россия, г. Пенза, ул. Стасова, д. 8А,
Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал
ГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ.
Тел.: +8 937 400-48-20.
E-mail: pushino2008@yandex.ru

Contacts:

Lyudmila A. Ashchina
440060, Russian Federation, Penza, Stasova str., 8A,
Penza Institute for Further Training of Physicians — Branch
of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education.
Phone: +7 937 400-48-20.
E-mail: pushino2008@yandex.ru

Для цитирования:

Ащина Л.А., Баранова Н.И., Кулиева О.А., Болгова А.И. Роль полиморфизмов Toll-подобных рецепторов в развитии крайне тяжелого состояния при COVID-19 // Инфекция и иммунитет. 2025. Т. 15, № 1. С. 185–189. doi: 10.15789/2220-7619-ROT-17800

Citation:

Ashchina L.A., Baranova N.I., Kulieva O.A., Bolgova A.I. Role of Toll-like receptors polymorphisms in the development of extremely severe COVID-19 // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i imunitet, 2025, vol. 15, no. 1, pp. 185–189. doi: 10.15789/2220-7619-ROT-17800

ROLE OF TOLL-LIKE RECEPTORS POLYMORPHISMS IN THE DEVELOPMENT OF EXTREMELY SEVERE COVID-19

Ashchina L.A.^a, Baranova N.I.^a, Kulieva O.A.^a, Bolgova A.I.^{a,b}

^a Penza Institute for Further Training of Physicians – Branch of the “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Penza, Russian Federation

^b Penza Regional Clinical Center of Specialized Types of Medical Care, Penza, Russian Federation

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 (rs3853839), AA TLR2 (rs574708), AA TLR4 (rs4986790), CC TLR4 (rs4986791) can be protective and contribute to the recovery of patients.

Key words: COVID-19, convalescence, mortality, PCR, polymorphisms, Toll-like receptors.

Введение

Вспышка вирусной инфекции COVID-19 возникла в Ухане в 2019 г. и быстро распространилась по всему миру, превратившись в пандемию. В настоящее время патогенез COVID-19 до конца не выяснен. Однако было показано, что взаимодействие вируса SARS-CoV-2 с организмом человека может вызывать чрезмерный иммунный ответ, что ведет к повреждению органов, особенно у пациентов в тяжелом состоянии [3]. Toll-подобные рецепты (TLR) как компонент врожденного иммунитета играют ключевую роль в распознавании вирусных частиц и активации иммунной системы [1]. Противовирусные TLR включают TLR3, который распознает dsRNA, TLR7 и TLR8, которые действуют одноцепочечную РНК (ssRNA), в то время как TLR9 обнаруживает неметилированную CpG-ДНК. Вовлечение TLR3 вирусной дsРНК активирует TRIF-зависимый путь и индуцирует провоспалительные цитокины, хемокины и интерфероны типа I и типа III через NF- κ B и IRF3 [7]. TLR2 опознает пептидогликаны поверхности грамположительных бактерий, липоарabinоманнан (гликолипид, характерный для представителей рода микобактерий), липо-протеины, липопептиды [2]. TLR4 распознает

липолипосахарид (LPS) грамотрицательных бактерий и была показана роль TLR4 в гипервоспалении у пациентов с COVID-19 [4]. Таким образом, 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.

Материалы и методы

Проведено обследование 187 пациентов с COVID-19 в возрасте от 20 до 60 лет, находящихся на лечении в ГБУЗ «Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи». Диагноз устанавливался согласно действующим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 15 от 22.02.2022 г.) и выявления РНК SARS-CoV-2 в мазках из носа и зева методом ПЦР. Пациенты были разделены на 2 группы

в зависимости от исхода заболевания. В группу выздоровевших пациентов вошло 157 человек, а в группу со смертельным исходом — 30. Генетический анализ на полиморфизмы генов TLR3 (rs3775291), TLR9 (rs352140), TLR7 (rs3853839), TLR4 (rs4986790), TLR4 (rs4986791), TLR2 (rs574708) был проведен на базе лаборатории молекулярной и персонализированной медицины ПИУВ — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Выделение ДНК проводили из цельной венозной крови наборами «Проба-рапид-генетика» согласно прилагаемой инструкции (ДНК-Технология, Россия). Полученные препараты ДНК хранили при температуре -18°C — 22°C в течение одного года. Типирование полиморфных вариантов генов TLR3 (rs3775291), TLR9 (rs352140), TLR7 (rs3853839), TLR4 (rs4986790), TLR4 (rs4986791), TLR2 (rs574708) осуществляли методом полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме «реального времени» на амплификаторе «ДТ-лайт» (ДНК-Технология, Россия) с использованием реагентов, синтезированных компанией «ДНК-синтез» (Москва). 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.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенного исследования отражены в таблице. Анализ частоты встречаемости генотипов TLR3 (rs3775291) показал, что в группе выздоровевших пациентов наиболее часто встречающимся генотипом был CC (48,4%), а в группе умерших пациентов — CT (53,3%). Оценка частоты встречаемости генотипов TLR9 (rs352140) выявила, что в группах выздоровевших и умерших пациентов наиболее часто встречался генотип CT (64,3% и 66,7% соответственно). Однако сравнительный анализ по частоте встречаемости генотипов TLR3 (rs3775291) и TLR9 (rs352140) в группах с благоприятным и летальным исходами не выявил достоверно значимых различий. Изучение полиморфизма гена TLR7 (rs3853839) обнаружило, что наиболее часто встречался генотип CC, как в группе выздоровевших, так и в группе с летальным ис-

Таблица. 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. 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	Генотип Genotype	Пациенты с COVID-19 выздоровевшие COVID-19 patients recovered n (%)	Умершие пациенты Deceased patients n (%)	OR (95%ДИ) OR (95%CI)	p
TLR3 (rs3775291)	CC	76 (48,4%)	10 (33,4%)	1,88 (1,06–3,3)	0,09
	CT	66 (42,0%)	16 (53,3%)	0,64 (0,36–1,12)	0,09
	TT	15 (9,6%)	4 (13,3%)	0,66 (0,27–1,63)	0,09
TLR9 (rs352140)	CC	32 (20,4%)	6 (20%)	1,0 (0,50–2,00)	0,92
	CT	101 (64,3%)	20 (66,7%)	0,91 (0,51–1,64)	0,92
	TT	24 (15,3%)	4 (13,3%)	1,18 (0,53–2,63)	0,92
TLR7 (rs3853839)	GG	19 (12,2%)	0 (0%)	28,71 (1,68–492,08)*	0,04
	GC	20 (12,7%)	6 (20,0%)	0,55 (0,25–1,2)*	0,04
	CC	118 (75,1%)	24 (80,0%)	0,78 (0,4–1,53)	0,54
TLR4 (rs4986790)	GG	34 (21,7%)	24 (80,0%)	0,07 (0,03–0,14)*	0,001
	GA	32 (20,4%)	6 (20,0%)	1,03 (0,51–2,05)	0,62
	AA	91 (57,9%)	0 (0%)	278,49 (16,81–4613,18)*	0,001
TLR4 (rs4986791)	TT	24 (15,6%)	10 (33,3%)	0,36 (0,18–0,71)*	0,002
	TC	87 (55,2%)	16 (53,3%)	1,08 (0,62–1,9)	0,84
	CC	46 (29,2%)	4 (13,4%)	2,74 (1,33–5,67)*	0,002
TLR2 (rs574708)	AA	11 (7,0%)	0 (0%)	16,3 (0,92–289,36)*	0,004
	AG	15 (9,5%)	6 (20,0%)	0,4 (0,17–0,93)*	0,004
	GG	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 ($p < 0,05$).

ходом (75,1% и 80,0% соответственно). Однако достоверно значимые различия были выявлены по генотипам GG и GC. В группе умерших пациентов частота встречаемости генотипа GC была достоверно выше ($p = 0,04$), а генотип GG не был представлен. В работе El-Hefnawy S. и соавт. было обнаружено, что генотип GG также значительно чаще встречается у пациентов в тяжелом и критическом состоянии, а уровни экспрессии мРНК TLR7 были значительно выше у пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровыми людьми. Предполагается, что генотип GG однонуклеотидного полиморфизма TLR7 (rs3853839) может быть генетическим фактором риска заражения COVID-19, тяжелого течения болезни и неблагоприятного клинического исхода [12]. Изучение гена TLR4 проводилось по двум однонуклеотидным полиморфизмам — rs4986790 и rs4986791. В группе пациентов COVID-19 с благоприятным исходом была показана достоверно более высокая частота встречаемости генотипа AA гена TLR4 (rs4986790) ($p = 0,001$) и более низкая частота встречаемости генотипа GG ($p = 0,001$) по сравнению с больными с летальным исходом. В одной из работ было показано, что генотип GG TLR4 rs4986790 был связан с риском развития COVID-19 и острого респираторного дистресс-синдрома [10], что согласуется с полученными данными. Кроме того, известно, что rs4986790 в гене TLR4 расположен за пределами лиганд-связывающего домена и поэтому не препятствует связыванию полисахарида, однако вызывает локальное изменение конформации, которое влияет на сворачивание, уровень экспрессии на поверхности клетки, стабильность белка и взаимодействие с нижестоящими сигнальными белками, что приводит к снижению функциональной активности TLR4 [13].

Наиболее часто встречающимся генотипом TLR4 (rs4986791) в обоих группах больных отмечен ТС, однако достоверно значимые различия по частоте встречаемости выявлены по генотипам ТТ и СС. У больных с летальным исходом отмечена более высокая частота встречаемости

генотипа ТТ (в 2 раза) ($p = 0,002$) и достоверно более низкая частота встречаемости генотипа СС ($p = 0,002$). Доказано, что выработка провоспалительных цитокинов и интерферонов имеет решающее значение в борьбе с вирусными инфекциями, при этом TLR4 играет ключевую роль в связывании с S-белком SARS-CoV-2 и регуляции последующих воспалительных реакций [8]. В научной литературе имеются данные о том, что у лиц, имеющих полиморфизмы TLR2 (rs5743708) или TLR4 (rs4986791), вероятность развития пневмонии и более тяжелого течения заболевания была, соответственно, в 3,6 и 2,5 раза выше [6]. Анализ полиморфизма TLR2 (rs5743708) выявил, что наибольший процент встречаемости в исследуемых группах имел генотип GG. Сравнительный анализ показал, что у выздоровевших пациентов с COVID-19 отмечалась достоверно более высокая частота встречаемости генотипа AA ($p = 0,04$) и более низкая частота встречаемости генотипа AG ($p = 0,04$) по сравнению с умершими пациентами. Отмечено, что генотип AG TLR2 (rs5743708) был значительно связан с более высоким риском заражения COVID-19, представляя собой значительный фактор риска тяжести течения COVID-19 [5], что также согласуется с нашими данными. Полученные результаты подтверждают идею о том, что генетические особенности могут существенно влиять на исход COVID-19, а также предполагается, что полиморфизмы TLR7 (rs3853839), TLR2 (rs5743708), TLR4 (rs4986790), TLR4 (rs4986791) могут использоваться в качестве молекулярных предикторов исхода COVID-19. Отмечено, что генотипы GC TLR7 (rs3853839), AG TLR2 (rs5743708), GG TLR4 (rs4986790), TT TLR4 (rs4986791) могут быть предикторами более тяжелого течения и неблагоприятного прогноза клинического исхода COVID-19. Напротив, генотипы GG TLR7 (rs3853839), AA TLR2 (rs5743708), AA TLR4 (rs4986790), CC TLR4 (rs4986791) могут являться протективными и способствовать выздоровлению.

Список литературы/References

- 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. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2023, vol. 25, no. 6, pp. 1299–1306. (In Russ.) doi: 10.15789/1563-0625-ROT-2607]
- Бурмester Г.Р., Пецутто А. Наглядная иммунология. М.: Лаборатория знаний, 2022. 320 с. [Burmester G.R., Petsutto A. Visual immunology. Moscow: Laboratoriya znanii, 2022. 320 p. (In Russ.)]
- Йокота Ш., Куроиwa Е., Нишиока К. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и «цитокиновый штурм». Перспективы эффективного лечения с точки зрения патофизиологии воспалительного процесса // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 4. С. 13–25. [Yokota S.H., 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, Opinions, Training*, 2020, vol. 9, no. 4, pp. 13–25. (In Russ.)] 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 патологии дыхания. 2021. Т. 82. С. 107–115 [Sinyaikin 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 Pathology of Respiration*, 2021, vol. 82, pp. 107–115. (In Russ.)] doi: 10.36604/1998-5029-2021-82-107-115
5. Alhabibi A., Hassan A., I Mohamed Abd Elbaky N., Asaad Eid H., Aldeen Abd Alzaher Khalifa M., Wahab M., Ali Althoqapy 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., Botsfari E., Lygoura V., Tsachouridou O., Mimtsoudis I., Tseroni M., Sarrou S., Mouchtouri V., Dadouli K., Kalala F., Metallidis S., Dalekos G., Christos Hadjichristodoulou C., Speletras M. Innate immune gene polymorphisms and COVID-19 prognosis. *Viruses*, 2023, vol. 15, no. 9, pp. 1784. doi: 10.3390/v15091784
7. Bortolotti D., Gentili V., Rizzo S., Schiuma G., Beltrami S., Strazzabosco G., Fernandez M., Caccuri F., Caruso A., Rizzo R. TLR3 and TLR7 RNA sensor activation during SARS-CoV-2 infection. *Microorganisms*, 2021, vol. 9, no. 9: 1820. doi: 10.3390/microorganisms9091820
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: 1421. doi: 10.3389/fimmu.2018.01421
10. Flores-Gonzalez J., Chavez-Galan L., Falfán-Valencia R., Roldán I., 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. *Int. J. Infect. Dis.*, 2024, vol. 138, pp. 102–109. doi: 10.1016/j.ijid.2023.11.032
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. 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. doi: 10.1016/j.genrep.2022.101612
13. Ziakas P.D., Prodromou M.L., El 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

Авторы:

Ашина Л.А., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной и персонализированной медицины Пензенского института усовершенствования врачей — филиал ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, г. Пенза, Россия;

Баранова Н.И., д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной и персонализированной медицины Пензенского института усовершенствования врачей — филиал ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, г. Пенза, Россия;

Кулиева О.А., ассистент кафедры медицинской микробиологии и лабораторной медицины Пензенского института усовершенствования врачей — филиал ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, г. Пенза, Россия;

Болгова А.И., аспирант кафедры инфекционных болезней Пензенского института усовершенствования врачей — филиал ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, г. Пенза, Россия; зав. инфекционным отделением ГБУЗ Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи, г. Пенза, Россия.

Authors:

Ashchina L.A., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Molecular and Personalised Medicine, Penza Institute for Further Training of Physicians – Branch of the “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Penza, Russian Federation;

Baranova N.I., DSc (Biology), Professor, Leading Researcher, Laboratory of Molecular and Personalised Medicine, Penza Institute for Further Training of Physicians – Branch of the “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Penza, Russian Federation;

Kulieva O.A., Assistant Professor, Department of Medical Microbiology and Laboratory Medicine, Penza Institute for Further Training of Physicians – Branch of the “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Penza, Russian Federation;

Bolgova A.I., PhD Student, Department of Infectious Diseases, Penza Institute for Further Training of Physicians – Branch of the “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Penza, Russian Federation; Head of the Infectious Diseases Department, Penza Regional Clinical Center of Specialized Types of Medical Care, Penza, Russian Federation.