Инфекция и иммунитет
2025, Т. 15, № 5, с. 888–898

Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet
2025, vol. 15, no. 5, pp. 888–898

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ТОЛЛ-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ (TLR-2, TLR-4 И TLR-6) С ИНФЕКЦИЕЙ SARS-CoV-2 В ЗАПАДНО-СИБИРСКОМ РЕГИОНЕ РОССИИ

А.В. Шевченко[1], В.Ф. Прокофьев[1], В.И. Коненков[1], А.А. Карасева[2], А.Д. Афанасьева[2], И.И. Логвиненко[2]

[1] Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия
[2] Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

Резюме. Наличие предшествующего сердечно-сосудистого заболевания является важным фактором риска тяжелого клинического течения COVID-19. Кроме того, COVID-19 часто усугубляется сердечно-сосудистыми осложнениями. Взаимосвязь между COVID-19 и сердечно-сосудистой системой представляется весьма сложной и не изученной. При заражении SARS-CoV-2 активируется врожденный иммунный ответ через семейство толл-подобных рецепторов (TLR). С другой стороны, важна роль TLR в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Цель исследования — проведение комплексного сравнительного анализа полиморфизма генов толл-подобных рецепторов *TLR2* (rs5743708), *TLR4* (rs4986790, rs4986791), *TLR6* (rs5743810), у пациентов, перенесших COVID-19 для выявления маркеров восприимчивости к развитию заболевания, тяжести течения и развитию сердечно-сосудистых осложнений. Обследовано 260 пациентов перенесших COVID-19 с разной степенью тяжести. Выделены группы с легкой, средней, тяжелой степенью течения заболевания, группы с сердечно-сосудистыми проблемами в анамнезе и вновь выявленными после перенесенного заболевания. Однонуклеотидный полиморфизм *TLR2* (rs5743708), *TLR4* (rs4986790, rs4986791), *TLR6* (rs5743810) анализировали методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Статистическая обработка проводилась с использованием программного пакета SPSS 23.0. Анализ частот аллелей и генотипов рассчитывали с использованием двухстороннего точного критерия Фишера, в случаях множественных сравнений вводилась поправка Бонферрони. Выявлено увеличение частоты *TLR2 G* аллельного варианта и *GG* генотипа у пациентов, перенесших инфекционное заболевание относительно популяционной группы. Гетерозиготность в данной позиции значимо снижена в группе переболевших. Не выявлено различий частот генотипов между группами с разной степенью течения заболевания. Однако при анализе комплексов показано снижение частоты TLR2-753 ArgArg:TLR4-299 AspGly:TLR4-399 ThrThr у пациентов с объединенной среднетяжелой формой течения заболевания относительно перенесших его в легкой форме. Пациенты

Адрес для переписки:
Шевченко Алла Владимировна
630060, Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2,
НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН.
Тел.: 8 952 901-36-80.
E-mail: shalla64@mail.ru

Contacts:
Alla V. Shevchenko
630060, Russian Federation, Novosibirsk, Timakov str., 2,
RICEL — Branch of IC&G SB RAS.
Phone: +7 952 901-36-80.
E-mail: shalla64@mail.ru

Для цитирования:
Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Коненков В.И., Карасева А.А., Афанасьева А.Д., Логвиненко И.И. Ассоциация полиморфизма генов толл-подобных рецепторов (TLR-2, TLR-4 и TLR-6) с инфекцией SARS-CoV-2 в Западно-Сибирском регионе России // Инфекция и иммунитет. 2025. Т. 15, № 5. С. 888–898. doi: 10.15789/2220-7619-ABT-17871

Citation:
Shevchenko A.V., Prokofiev V.F., Konenkov V.I., Karaseva A.A., Afanaseva A.D., Logvinenko I.I. Association between toll-like receptor genes polymorphism (TLR2, TLR4, and TLR6) and SARS-CoV-2 infection in the West Siberian region of Russia // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2025, vol. 15, no. 5, pp. 888–898. doi: 10.15789/2220-7619-ABT-17871

© Шевченко А.В. и соавт., 2025

DOI: http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-ABT-17871

Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution 4.0
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

с ССЗ при наличии TLR4-299 AspAsp и комплекса TLR4-299 AspAsp:TLR4-399ThrThr достоверно чаще переносили COVID-19 в более тяжелой форме. Комплексные маркеры TLR4-299 AspGly:TLR4-399 ThrThr и TLR2-753 ArgArg:TLR4-299 AspGly:TLR4-399 ThrThr ассоциированы с более легким течением инфекционного процесса. Выявлено шесть комплексов, частота которых значимо выше у пациентов с развитием сердечно-сосудистых осложнений после перенесенного COVID-19. Полученные данные подтверждают, что однонуклеотидный полиморфизм генов толл-подобных рецепторов влияет на развитие и клинический полиморфизм характера течения COVID-19. Наши исследования свидетельствуют о необходимости перехода от оценки значимости отдельных генетических вариантов к разработке полигенных показателей риска с учетом межгенных взаимодействий, которые лучше подходят для оценки риска и прогрессирования заболевания путем одновременного анализа нескольких генетических вариантов и учетом популяционных особенностей анализируемых групп.

Ключевые слова: *COVID-19, гены толл-подобных рецепторов, TLR-2, TLR-4, TLR-6, молекулярный маркер, тяжесть течения.*

ASSOCIATION BETWEEN TOLL-LIKE RECEPTOR GENES POLYMORPHISM (TLR2, TLR4, AND TLR6) AND SARS-CoV-2 INFECTION IN THE WEST SIBERIAN REGION OF RUSSIA

Shevchenko A.V.[a], Prokofiev V.F.[a], Konenkov V.I.[a], Karaseva A.A.[b], Afanaseva A.D.[b], Logvinenko I.I.[b]

[a] *Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation*

[b] *Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation*

Abstract. The presence of preceding cardiovascular disease (CVD) is an important risk factor for the severe clinical course of COVID-19. In addition, COVID-19 is often aggravated by cardiovascular complications. The relationship between COVID-19 and the cardiovascular system is very complex and has not been studied. When infected with SARS-CoV-2, the innate immune response is activated through the toll-like receptors (TLRs) family. And TLR role in the pathogenesis of cardiovascular diseases is important. The aim of the study was to conduct the comprehensive comparative analysis by assessing toll-like receptor *TLR2* (rs5743708), *TLR4* (rs4986790, rs4986791), *TLR6* (rs5743810), *TLR6* (rs5743810) gene polymorphism in COVID-19 convalescent patients to identify markers for disease susceptibility, severity of the course and development of cardiovascular complications. 260 patients with COVID-19 of varying severity degrees were examined. Groups with mild, moderate, and severe disease, groups with history of cardiovascular issues, and COVID-19 convalescent patients newly diagnosed with them were identified. Single nucleotide polymorphisms *TLR2* (rs5743708), *TLR4* (rs4986790, rs4986791), *TLR6* (rs5743810) were analyzed by real-time PCR. Statistical was carried out by using SPSS 23.0 software. Gene allele and genotype rates were assessed by using a two-way Fisher criterion, and in cases of multiple comparisons, the Bonferroni correction. An increase of *TLR2G* and *TLR2GG* was revealed in COVID-19 patients. Heterozygosity in this position was significantly reduced in the group of patients. No differences in the frequencies of genotypes between groups with different disease severity was observed. TLR2-753 ArgArg:TLR4-299 AspGly:TLR4-399 ThrThr were decreased in patients with a combined moderate-severe vs. mild COVID-19. CVD patients with TLR4-299 AspAsp, TLR4-299 AspAsp:TLR4-399ThrThr were significantly more likely to suffer from severe COVID-19. The complex TLR4-299 AspGly:TLR4-399 ThrThr and TLR2-753 ArgArg:TLR4-299 AspGly:TLR4-399 ThrThr are associated with a milder disease course. Six complexes were identified, the frequency of which is significantly higher in COVID-19 convalescent patients with cardiovascular complications. These data confirm that the TLR polymorphism affects COVID-19 development and clinical diversity.

Key words: *COVID-19, toll-like receptor genes, TLR-2, TLR-4, TLR-6, molecular marker, severity of course.*

Введение

Пандемия COVID-19 показала, что наличие предшествующего сердечно-сосудистого заболевания является важным фактором риска тяжелого клинического течения инфекционного процесса и связано с неблагоприятными исходами. Кроме того, выявлена и обратная закономерность — COVID-19 часто усугубляется сердечно-сосудистыми осложнениями, такими как тромбоэмболические события, злокачественная аритмия и повреждение миокарда. Осложнения зачастую проявляются у пациентов, которые ранее не страдали заболеваниями сердечно-сосудистой системы [20, 31]. Наиболее распространенные сердечные осложнения, связанные с COVID-19, включают, помимо прочего, острый перикардит, острое повреждение миокарда, острый миокардит, различные аритмии, микрососудистую ангиопатию, дисфункцию левого желудочка, сердечную недостаточность, острое повреждение сердца и острый

коронарный синдром [11, 25]. При этом взаимосвязь между COVID-19 и сердечно-сосудистой системой представляется весьма сложной и на сегодняшний день до конца не изученной, несмотря на постоянно растущие клинические и эпидемиологические данные.

При заражении SARS-CoV-2 — вирусом, вызывающим COVID-19, активируется врожденный иммунный ответ через филогенетически сохраненное семейство толл-подобных рецепторов (TLR) [6]. TLR — это рецепторы распознавания образов, ответственные за обнаружение патогенов и индукцию врожденных иммунных реакций. TLR критически связывают врожденный иммунитет с адаптивным иммунитетом, регулируя активацию антигенпрезентирующих клеток и ключевых цитокинов. Кроме того, недавние исследования также показали, что сигнализация TLR может напрямую регулировать активацию, рост, дифференцировку, развитие и функционирование Т-клеток в различных физиологических условиях [15]. TLR экспрессируются на всех врожденных иммунных клетках и на большинстве негематопоэтических клеток, таких как макрофаги, нейтрофилы, ДК, естественные клетки-киллеры, тучные клетки, базофилы, эозинофилы и эпителиальные клетки [23]. Важно, что TLR также могут быть обнаружены на адаптивных иммунных клетках, включая Т- и В-клетки [19,27]. Было показано, что при вирусном инфицировании рецепторы клеточной поверхности TLR2/6 и TLR4 распознают структурные компоненты, включая белки и гликолипиды [22].

С другой стороны, появляется все больше доказательств, указывающих на роль TLR в патогенезе атеросклероза, тромбоза и других сердечно-сосудистых заболеваний. При этом однонуклеотидные замены (SNP) в генах TLR можно рассматривать как один из основных генетических факторов риска, способствующих восприимчивости к сердечно-сосудистым заболеваниям [26, 32].

Показано, что полиморфизм кодирующих TLR генов влияет на аминокислотную структуру рецепторов, лигандсвязывающую и корецепторную функции, способствуя нарушению определенных ключевых сигнальных путей [35]. Это может существенным образом влиять на тяжесть заболевания, возможные осложнения и клинический исход. Цель исследования — проведение комплексного сравнительного анализа полиморфизма генов толл-подобных рецепторов *TLR2* (rs5743708), *TLR4* (rs4986790, rs4986791), *TLR6* (rs5743810) у пациентов, перенесших COVID-19, для выявления маркеров восприимчивости к развитию заболевания, тяжести течения и развитию сердечно-сосудистых осложнений.

Материалы и методы

Пациенты. В исследование включено 260 пациентов в возрасте 26—84 года (47,5% мужчины), средний возраст составил 53,09±13,22 года. Критерии включения в исследование: наличие COVID-19, подтвержденное положительным анализом — обнаружением РНК-коронавируса SARS-CoV-2 методом ПЦР во время заболевания и/или наличием антител IgG к коронавирусу SARS-CoV-2; истечение двух месяцев после реконвалесценции. В исследование не были включены пациенты с сопутствующими острыми или хроническими заболевания в фазе обострения или неполной ремиссии. Все пациенты дали свое информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено Этическим комитетом НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН г. Новосибирска (протокол № 71 от 10.11.2020). В ходе исследования учитывались демографические характеристики (пол, возраст), наличие хронических заболеваний в анамнезе, в том числе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, перенесенного инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения. Каждый пациент проходил анкетирование. Обследование больных проводилось стандартизованной бригадой скрининга. В группе лиц с развитым постковидным синдромом были выявлены впервые возникшие сердечно-сосудистые заболевания, а также декомпенсация уже имеющихся до инфицирования COVID-19 заболеваний сердечно-сосудистой системы (ТИА, АГ, ХСН, дислипидемия, вероятная ИБС, нарушения ритма). Диагнозы были выставлены врачом-кардиологом на основании данных анамнеза и результатов проведенных исследований. Пациенты были разделены на 3 группы по данным анамнеза по тяжести течения COVID-19 в соответствии с российскими методическими рекомендациями [4]: 1 группа — 122 пациента с легким течением, 2 группа — 124 пациента со среднетяжелым течением, 3 группа — 14 пациентов с тяжелым течением инфекции. В группу сравнения (популяционная группа) вошли 100 человек, жителей Новосибирской области, соответствующих группе пациентов по полу и возрасту, типированных по TLR-генам до начала эпидемии COVID-19.

Генотипирование. Однонуклеотидный полиморфизм (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) генов *TLR2*(rs5743708), *TLR4*(rs4986790, rs4986791), *TLR6* (rs5743810) анализировали методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (РТ-ПЦР) с использованием коммерческих тест-систем с интеркалирующим красителем Syber Green (Литех, Россия) в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программ для расширенной аналитики данных — IBM SPSS Statistics 23 и Arlequin 3.5.2. При анализе результатов генетического исследования рассчитывали частоту встречаемости аллелей, генотипов и их полилокусных комбинаций, отношение шансов (OR), 95% доверительный интервал для OR (OR_CI95%). Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга, основанного на использовании точного критерия Фишера. Уровень значимости различий частот распределения генетических признаков (аллелей, простых и комплексных генотипов) в сравниваемых группах определяли по двустороннему критерию точного метода Фишера для четырехпольных таблиц. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ с учетом поправки Бонферрони [2].

Результаты

Нами проведен анализ распределения частоты полиморфных вариантов кодирующих регионов генов *TLR2* (rs5743708), *TLR4* (rs4986790, rs4986791), *TLR6* (rs5743810) в группе пациентов, переболевших COVID-19 относительно популяционной группы. Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам в группах соответствовало равновесию Харди–Вайнберга. Выявлено достоверное увеличение частоты *TLR2 G* аллельного варианта гена и *GG* гомозиготного генотипа у пациентов, перенесших инфекционное заболевание, относительно популяционной группы. При этом гетерозиготность в данной полиморфной позиции значимо снижена в группе переболевших. Распределение частот аллельных вариантов и генотипов в других анализируемых нами позициях между двумя группами достоверно не различалось (табл. 1). Не выявлено раз-

Таблица 1. Анализ частот полиморфных маркеров в группах пациентов, переболевших COVID-19, и в группе сравнения

Table 1. Analysis of the frequencies of polymorphic markers in the groups of patients with COVID-19 and in the comparison group

Полиморфная позиция Polymorphic position	**Аминокислота** Amino acid	**Аллель/ генотип** Allele/ genotype	**Пациенты, переболевшие COVID-19** Patients with COVID-19 **N = 260**	**Группа сравнения** Comparison group **N = 100**	**OR**	**OR_CI95**	**P_TMF2**	**P_COR_ TMF2**
TLR2-753 rs5743708	Arg	G	504 (96,92)	186 (93,00)	2,37	1,13–4,95	0,0227	0,0454
	Gln	A	16 (3,08)	14 (7,00)	0,42	0,20–0,88		
TLR4-299 rs4986790	Asp	A	445 (85,58)	180 (90,00)	0,66	0,39–1,11	0,1398	0,2796
	Gly	G	75 (14,42)	20 (10,00)	1,52	0,90–2,56		
TLR4-399 rs4986791	Thr	C	461 (89,34)	188 (94,00)	0,54	0,28–1,02	0,0626	0,1252
	Ile	T	55 (10,66)	12 (6,00)	1,87	0,98–3,57		
TLR6-249 rs5743810	Ser	C	185 (35,58)	79 (39,50)	0,85	0,60–1,18	0,3429	0,6858
	Pro	T	335 (64,42)	121 (60,50)	1,18	0,85–1,65		
TLR2-753 rs5743708	ArgArg	GG	245 (94,23)	86 (86,00)	2,66	1,23–5,74	0,0160	0,0480
	ArgGln	GA	14 (5,38)	14 (14,00)	0,35	0,16–0,76	0,0137	0,0411
	GlnGln	AA	1 (0,38)	0 (0,00)	ns	0,07–8,66	1,0000	3,0000
TLR4-299 rs4986790	AspAsp	AA	190 (73,08)	82 (82,00)	0,60	0,33–1,06	0,0999	0,2997
	AspGly	AG	65 (25,00)	16 (16,00)	1,75	0,96–3,20	0,0689	0,2067
	GlyGly	GG	5 (1,92)	2 (2,00)	0,96	0,18–5,03	1,0000	3,0000
TLR4-399 rs4986791	ThrThr	CC	207 (80,23)	88 (88,00)	0,55	0,28–1,09	0,0905	0,2715
	ThrIle	CT	47 (18,22)	12 (12,00)	1,63	0,83–3,23	0,2035	0,6105
	IleIle	TT	4 (1,55)	0 (0,00)	1,98	0,23–17,16	0,5796	1,7388
TLR6-249 rs5743810	SerSer	CC	32 (12,31)	15 (15,00)	0,80	0,41–1,54	0,4893	1,4679
	SerPro	CT	121 (46,54)	49 (49,00)	0,91	0,57–1,44	0,7241	2,1723
	ProPro	TT	107 (41,15)	36 (36,00)	1,24	0,77–2,00	0,4014	1,2042

Примечание. OR — отношения шансов, OR_CI95 — 95% доверительный интервал OR, P_TMF2 — уровень статистической значимости различий (p) по точному методу Фишера (двухсторонний), P_COR_TMF2 — уровень статистической значимости различий (p) по точному методу Фишера (двухсторонний) с поправкой Бонферрони.

Note. OR — odds ratio; OR's 95%CI — 95% confidence interval for OR; P(tmF2) — level of statistical significance (p) of differences according to the exact Fisher test (two-sided). P_COR_TMF2 — level of statistical significance (p) of differences according to the exact Fisher test (two-sided) with Bonferroni correct.

личий и при анализе единичных исследуемых полиморфных позиций между группами с разной степенью тяжести течения заболевания — тяжелой, средней, легкой. Однако при анализе комплексов показано снижение частоты TLR2-753 ArgArg:TLR4-299 AspGly:TLR4-399 ThrThr комплекса у пациентов с объединенной среднетяжелой формой течения заболевания относительно перенесших его в легкой форме (OR = 0,39, p = 0,0461) (табл. 2). Учитывая, что наличие в анамнезе пациентов сердечно-сосудистых заболеваний может влиять на тяжесть течения COVID-19, мы проанализировали характер распределения исследуемых нами полиморфных маркеров в этой группе больных. Не было выявлено различий между пациентами со среднетяжелым течением инфекционного процесса относительно легкого при анализе единичных генотипов. Поскольку не выявлено статистически значимой разницы между пациентами со среднетяжелой и тяжелой формами течения инфекционного процесса, мы объединили их в единую группу — среднетяжелую. Показано, что пациенты с ССЗ при наличии TLR4-299 AspAsp достоверно чаще переносили COVID-19 в более тяжелой форме (средняя + тяжелая относительно легкой формы) (OR = 2,28, p = 0,0293). Эта особенность сохранялась и при наличии комплекса TLR4-299 AspAsp:TLR4-399ThrThr, однако отношение шансов развития более тяжелой формы течения инфекционного заболевания в комплексе снижалось (OR = 2,18, p = 0,0465). Комплексные маркеры TLR4-299 AspGly:TLR4-399 ThrThr и TLR2-753 ArgArg:TLR4-299 AspGly:TLR4-399 ThrThr, напротив, ассоциированы с более легким течением инфекционного процесса у этих пациентов. Эти комплексы преобладали у пациентов с течением COVID-19 в легкой форме относительно пациентов, перенесших заболевание средней степени тяжести и относительно объединенной группы со среднетяжелой формой течения заболевания (OR = 0,08, p = 0,0043 для двух комплексов и OR = 0,08, p = 0,0030 для двух комплексов). Высокая статистическая достоверность данных различий сохранялась и при введении поправки Бонферрони на множественность сравнений (табл. 3).

Из 260 пациентов, переболевших COVID-19 с разной степенью тяжести, у 106 человек

Таблица 2. Анализ распределения полиморфных маркеров между группами с разной степенью течения заболевавния — тяжелой + средней относительно легкой

Table 2. Analysis of the distribution of polymorphic markers between groups with varying degrees of disease — severe + moderate relative to mild

Полиморфная позиция Polymorphic position	**Аминокислота** Amino acid	**Генотип** Genotype	**Пациенты со среднее+ тяжелым течением заболевания)** Patients with moderate+ severe course of the disease **N = 138 (%)**	**Пациенты с легким течением заболевания** Patients with a mild course of the disease **N = 122 (%)**	**OR**	**OR_CI95**	**P_TMF2**	**P_COR_TMF2**
TLR2-753	ArgArg	GG	128 (92,75)	117 (95,90)	0,55	0,18–1,65	0,3018	0,9054
	ArgGln	GA	9 (6,52)	5 (4,10)	1,63	0,53–5,01	0,4240	1,2720
	GlnGln	AA	1 (0,72)	0 (0,00)	1,78	0,16–19,90	1,0000	3,0000
TLR4-299	AspAsp	AA	105 (76,09)	85 (69,67)	1,39	0,80–2,40	0,2645	0,7935
	AspGly	AG	32 (23,19)	33 (27,05)	0,81	0,46–1,43	0,4775	1,4325
	GlyGly	GG	1 (0,72)	4 (3,28)	0,22	0,02–1,95	0,1897	0,5691
TLR4-399	ThrThr	CC	110 (80,88)	97 (79,51)	1,09	0,59–2,01	0,8758	2,6274
	ThrIle	CT	25 (18,38)	22 (18,03)	1,02	0,54–1,93	1,0000	3,0000
	IleIle	TT	1 (0,74)	3 (2,46)	0,29	0,03–2,86	0,3469	1,0407
TLR6-249	SerSer	CC	17 (12,32)	15 (12,30)	1,00	0,48–2,10	1,0000	3,0000
	SerPro	CT	63 (45,65)	58 (47,54)	0,93	0,57–1,51	0,8038	2,4114
	ProPro	TT	58 (42,03)	49 (40,16)	1,08	0,66–1,77	0,8013	2,4039
TLR2-753: TLR4-299: TLR4-399	ArgArg-AspGly-ThrThr	GG-AG-CC	7 (5,15)	15 (12,30)	0,39	0,15–0,98	0,0461	0,4610

Примечание. OR — отношения шансов, OR_CI95 — 95% доверительный интервал OR, P_TMF2 — уровень статистической значимости различий (p) по точному методу Фишера (двухсторонний), P_COR_TMF2 — уровень статистической значимости различий (p) по точному методу Фишера (двухсторонний) с поправкой Бонферрони.

Note. OR — odds ratio; OR's 95%CI — 95% confidence interval for OR; P(tmF2) — level of statistical significance (p) of differences according to the exact Fisher test (two–sided). P_COR_TMF2- level of statistical significance (p) of differences according to the exact Fisher test (two–sided) with Bonferroni correct.

Таблица 3. Анализ распределения полиморфных маркеров между группами пациентов с сердечно-сосудистыми проблемами в анамнезе, переболевших COVID-19 с разной степенью тяжести

Table 3. Analysis of the distribution of polymorphic markers between groups of patients with a history of cardiovascular problems who have had COVID-19 with of varying severity

Полиморфная позиция Polymorphic position	**Аминокислота** Amino acid	**Пациенты с ССЗ до перенесенного в средней форме COVID** Patients with CVD before moderate COVID **N = 74 (%)**	**Пациенты с ССЗ до перенесенного в среднетяжелой форме COVID** Patients with CVD before moderate-severe COVID **N = 83 (%)**	**Пациенты с ССЗ до перенесенного в легкой форме COVID** Patients with CVD before mild COVID **N = 71 (%)**	**OR**	**OR**	**OR_CI95**	**OR_CI95**	**P_TMF2**	**P_TMF2**
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**3/5**	**4/5**	**3/5**	**4/5**	**3/5**	**4/5**
TLR2-753	ArgArg	69 (93,24)	78 (93,98)	69 (97,18)	0,40	0,45	0,08–2,13	0,08–2,41	0,4422	0,4526
	ArgGln	4 (5,41)	4 (4,82)	2 (2,82)	1,97	1,75	0,35–11,12	0,31–9,83	0,6813	0,6872
	GlnGln	1 (1,35)	1 (1,20)	0 (0,00)	1,95	1,73	0,17–21,93	0,15–19,53	1,0000	1,0000
TLR4-299	AspAsp	59 (79,73)	67 (80,72)	46 (64,79)	2,14	2,28	1,01–4,51	1,10–4,73	0,0625	0,0293
	AspGly	15 (20,27)	16 (19,28)	22 (30,99)	0,57	0,53	0,27–1,21	0,25–1,12	0,1823	0,1330
	GlyGly	0 (0,00)	0 (0,00)	3 (4,23)	0,23	0,21	0,03–2,11	0,02–1,88	0,1149	0,0958
TLR4-399	ThrThr	58 (79,45)	65 (80,25)	55 (77,46)	1,12	1,18	0,51–2,49	0,54–2,58	0,8406	0,6947
	ThrIle	15 (20,55)	16 (19,75)	14 (19,72)	1,05	1,00	0,47–2,38	0,45–2,23	1,0000	1,0000
	IleIle	0 (0,00)	0 (0,00)	2 (2,82)	0,32	0,28	0,03–3,10	0,03–2,80	0,2414	0,2165
TLR6-249	SerSer	6 (8,11)	8 (9,64)	9 (12,68)	0,61	0,73	0,20–1,81	0,27–2,02	0,4219	0,6115
	SerPro	36 (48,65)	41 (49,40)	31 (43,66)	1,22	1,26	0,64–2,35	0,67–2,38	0,6181	0,5192
	ProPro	32 (43,24)	34 (40,96)	31 (43,66)	0,98	0,90	0,51–1,90	0,47–1,70	1,0000	0,7464
TLR4-299: TLR4-399	AspAsp-ThrThr	57 (63,38)	64 (79,01)	45 (63,38)	2,06	2,18	0,99–4,29	1,06–4,47	0,0668	0,0465
TLR4-299: TLR4-399	AspGly-ThrThr	1 (1,37)	1 (1,23)	10 (14,08)	0,08*	0,08***	0,01–0,68	0,01–0,61	0,0043	0,0030
TLR2-753: TLR4-299: TLR4-399	ArgArg-AspGly-ThrThr	1 (1,37)	1 (1,23)	10 (14,08)	0,08**	0,08****	0,01–0,68	0,01–0,61	0,0043	0,0030

Примечание. OR — отношения шансов, OR_CI95 — 95% доверительный интервал OR, P_TMF2 — уровень статистической значимости различий (p) по точному методу Фишера (двухсторонний), P_COR_TMF2 — уровень статистической значимости различий (p) по точному методу Фишера (двухсторонний) с поправкой Бонферрони, *P_COR _TMF2 = 0,0258, **P_COR _TMF2 = 0,0387, ***P_COR _TMF2 = 0,0180, ****P_COR _TMF2 = 0,0270.

Note. OR — odds ratio; OR's 95%CI — 95% confidence interval for OR; P(tmF2) — level of statistical significance (p) of differences according to the exact Fisher test (two–sided). P_COR_TMF2- level of statistical significance (p) of differences according to the exact Fisher test (two–sided) with Bonferroni correct, *P_COR _TMF2 = 0,0258, **P_COR _TMF2 = 0,0387, ***P_COR _TMF2 = 0,0180, ****P_COR _TMF2 = 0,0270.

до заболевания в анамнезе не было сердечно-сосудистой патологии. Из этих пациентов сформированы 2 субгруппы: 1 — с выявленными сердечно-сосудистыми нарушениями после перенесенного инфекционного заболевания и 2 — без сердечно-сосудистых осложнений после COVID-19. Анализ полиморфизма TLR в этих субгруппах приведен в табл. 4. Не показано разницы в распределении частот единичных анализируемых маркеров между двумя субгруппами. Однако выявлено шесть комплексов, частота которых значимо выше у пациентов с развитием сердечно-сосудистых осложнений после перенесенного COVID-19 относительно пациентов без подобных осложнений. Причем в четырех из них достоверность различий сохраняется и при введении поправки Бонферрони на множественность сравнений. При этом отношения шансов развития сердечно-сосудистых осложнений достаточно высоки (OR = 5,33 и OR = 5,68 для разных комплексов).

Таблица 4. Анализ распределения полиморфных маркеров в группах пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями после перенесенной коронавирусной инфекции относительно переболевших пациентов без аналогичных осложнений

Table 4. Analysis of the distribution of polymorphic markers in groups of patients with cardiovascular complications after coronavirus infection relative to patients who had been ill without similar complications

Полиморфная позиция Polymorphic position	**Аминокислота** Amino acid	**Пациенты с сердечно-сосудистыми осложнениями** Patients with cardiovascular complications **N = 15 (%)**	**Пациенты без сердечно-сосудистых осложнений** Patients without cardiovascular complications **N = 91 (%)**	**OR**	**OR_CI95**	**P_TMF2**	**P_COR_TMF2**
TLR2-753	ArgArg	15 (100,00)	83 (91,21)	1,71	0,20–14,48	0,5974	1,1948
	ArgGln	0 (0,00)	8 (8,79)	0,58	0,07–4,93	0,5974	1,1948
	GlnGln	0 (0,00)	0 (0,00)	ns	ns	ns	ns
TLR4-299	AspAsp	12 (80,00)	65 (71,43)	1,60	0,42–6,14	0,7552	2,2656
	AspGly	3 (20,00)	24 (26,37)	0,70	0,18–2,69	0,7554	2,2662
	GlyGly	0 (0,00)	2 (2,20)	1,88	0,18–19,17	1,0000	3,0000
TLR4-399	ThrThr	12 (80,00)	75 (82,42)	0,85	0,22–3,38	0,7301	2,1903
	ThrIle	3 (20,00)	14 (15,38)	1,38	0,34–5,51	0,7051	2,1153
	IleIle	0 (0,00)	2 (2,20)	1,88	0,18–19,17	1,0000	3,0000
TLR6-249	SerSer	1 (6,67)	14 (15,38)	0,39	0,05–3,23	0,6895	2,0685
	SerPro	5 (33,33)	44 (48,35)	0,53	0,17–1,69	0,4031	1,2093
	ProPro	9 (60,00)	33 (36,26)	2,64	0,86–8,06	0,0946	0,2838
TLR4-299: TLR6-249	AspAsp-ProPro	9 (60,00)	20 (21,98)	5,33	1,69–16,75	0,0044	0,0352
TLR4-399: TLR6-249	ThrThr-ProPro	9 (60,00)	26 (28,57)	3,75	1,21–11,59	0,0344	0,2752
TLR2-753: TLR4-299: TLR6-249	ArgArg-AspAsp-ProPro	9 (60,00)	20 (21,98)	5,33	1,69–16,75	0,0044	0,0484
TLR2-753: TLR4-399: TLR6-249	ArgArg-ThrThr-ProPro	9 (60,00)	25 (27,47)	3,96	1,28–12,27	0,0178	0,1958
TLR4-299: TLR4-399: TLR6-249	AspAsp-ThrThr-ProPro	9 (60,00)	19 (20,88)	5,68	1,80–17,95	0,0032	0,0384
TLR2-753: TLR4-299: TLR4-399: TLR6-249	ArgArg-AspAsp-ThrThr-ProPro	9 (60,00)	19 (20,88)	5,68	1,80–17,95	0,0032	0,0480

Примечание. OR — отношения шансов, OR_CI95 — 95% доверительный интервал OR, P_TMF2 — уровень статистической значимости различий (p) по точному методу Фишера (двухсторонний), P_COR_TMF2 — уровень статистической значимости различий (p) по точному методу Фишера (двухсторонний) с поправкой Бонферрони, ns — несущественно.

Note. OR — odds ratio; OR's 95%CI — 95% confidence interval for OR; P(tmF2) — level of statistical significance (p) of differences according to the exact Fisher test (two–sided). P_COR_TMF2- level of statistical significance (p) of differences according to the exact Fisher test (two–sided) with Bonferroni correct, ns- unimportant.

Обсуждение

Как компонент неспецифического иммунитета, толл-подобные рецепторы в разной степени могут участвовать в патогенных процессах. Значимая роль в распознавании белка оболочки SARS-CoV-2 поверхностным рецептором *TLR2* описана во многих публикациях [14, 37]. Мембранный белок *TLR6*, образующий гетеродимерный комплекс с *TLR2*, так же относят к подгруппе «*TLR2*» рецепторов [30]. Молекулярные исследования выявили взаимодействие белка S SARS-CoV-2 с внеклеточным доменом *TLR6*. Кроме того, показано, что образующиеся *TLR2*/*TLR6* гетеродимеры участвуют в регуляции провоспалительных реакций за счет связывания со специфическими вирусными гликопротеинами, хотя биологическая функция TLR в комплексах все еще остается невыясненной [14, 17]. Генетический полиморфизм *TLR2* rs5743708 (c.2258G > A), приводящий к замене аргинина на глутамин в остатке 753 (Arg753Gln), связывают с отрицательным влиянием на функцию *TLR2*. При наличии полиморфизмов *TLR2* rs5743708 и/или *TLR4* rs4986791 сниженная аффинность связывания белков E и S соответственно может объяснять неадекватный иммунный ответ против SARS-CoV-2, который не контролирует инфекцию, ухудшая исход заболевания [10]. Полиморфизм *TLR6* rs5743810 (C745T) приводит к аминокислотной замене цитозина на тимин Pro249Ser. Распределение частот аллельных вариантов генов в данной полиморфной позиции в популяциях, согласно базе данных NCBI, сильно различается. Единого мнения относительно ассоциированности полиморфизма *TLR2* rs5743708 с развитием и тяжестью течения COVID-19 на сегодняшний день нет. Так, в работе отечественных ученых не выявлено непосредственной связи *TLR2* rs5743708 с течением инфекционного процесса [3]. Однако в ряде работ минорный аллель A *TLR2* rs5743708 связывают с более высоким риском заражения COVID-19 и представляют значительным фактором риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода. При этом не показано влияния на образование тромбов и сердечно-сосудистых осложнений [7, 10, 37]. В нашем исследовании, напротив, показано, что наличие минорного аллельного варианта в генотипе связано с более низким риском заражения, а гомозиготный вариант дикого типа является фактором риска восприимчивости к вирусу. Однако полиморфизм в данной позиции непосредственно не связан ни с тяжестью течения инфекционного процесса, ни с сердечно-сосудистыми осложнениями. Данный генотип входит в состав комплексов генотипов, что показано при анализе пациентов с сердечно-сосудистыми проблемами, однако его роль не является ведущей. Непосредственной связи полиморфизма TLR6 rs5743810 с инфекционным процессом при COVID-19 нами выявлено не было, что аналогично данным других исследований [1].

Исследование TLR4 важно для понимания механизмов проникновения вируса, течения воспалительного процесса, терапии и иммунизации против SARS-CoV-2 у пациентов с COVID-19. Показано, что спайковый белок SARS-CoV-2 имеет сродство к связыванию TLR4, что, как предполагается, увеличивает экспрессию ACE2 в пневмоцитах и кардиомиоцитах 2 типа и приводит к индукции провоспалительных цитокинов, вызывающих гипервоспаление. Есть гипотеза, что TLR4 потенциально помогает SARS-CoV-2 проникать непосредственно в клетки хозяина. Кроме того, показано, что антагонисты TLR4 могут ингибировать острый респираторный дистресс-синдром и тромбоз, вызванный активацией TLR4 на клетках легких и тромбоцитах [5, 12, 36]. Важно, что ингибирование TLR4 является потенциальным подходом к лечению пациентов с COVID-19 с тяжелой иммунопатологией [24]. В кодирующей области гена *TLR4* выявлено два однонуклеотидных полиморфизма, *TLR4* 896 A > G (соответствует замене Asp299Gly; SNP ID: rs 4986790) и *TLR4* 1196 C > T (соответствует замене Thr399Ile; SNP ID: rs 4986791), находящиеся у европеоидов в неравновесном сцеплении. Полиморфизм *TLR4* Asp299Gly лежит во внеклеточном домене рецептора. Кристаллографические исследования показывают, что связывание LPS с *TLR4* минорного типа происходит таким же образом, как и *TLR4* дикого типа, но есть локальные конформационные изменения. Влияние полиморфизма Thr399Ile на структуру LPS-*TLR4*/MD2 минимально. Несмотря на множество кристаллографических и функциональных исследований, остается неясным, как именно эти SNP изменяют реактивность *TLR4* [18, 38]. Однако показано, что *TLR4* SNP в ответ на микробные инфекции могут вызывать дисрегуляцию воспалительных сигналов, продуцируемых в каждом из путей *TLR4*. Таким образом, дифференциальные ответы на стимуляцию путей *TLR4* из-за этих SNP могут привести к неспособности пациентов с COVID-19 контролировать репликацию SARS-CoV-2, что в конечном итоге может привести к развитию тяжелых симптомов [8]. Несмотря на доказанное функциональное участие белковых продуктов толл-подобных рецепторов в развитии инфекционного процесса, исследований корреляции полиморфизма кодирующих их генов с COVID-19 недостаточно и данные не однозначны. Так, не обнаружено никакой связи *TLR4* (Asp299Gly и Thr399Ile)

между общей популяцией и пациентами с COVID-19 в регионе Курдистан в Ираке [8]. В то время как в исследовании в Египетской популяции минорные аллели TLR 4 299Gly (G) и TLR 4399Ile (T) оказались связаны с тяжестью течения COVID-19, высокой смертностью, развитием цитокинового шторма и высоким уровнем IL-6 [28, 29]. Аналогичные результаты получены и мексиканскими исследователями, показавшими, что генотип TLR 4 *GG* rs4986790 связан с риском развития острого респираторного дистресс-синдрома при COVID-19. При этом мононуклеарные клетки периферической крови пациентов, имеющих генотип rs4986790 *GG,* отличались ограниченной доставкой провоспалительных цитокинов по сравнению с генотипами *AA* и *AG*, где стимуляция TLR-4 индуцировала продукцию IL-10, IL-6, TNFα и лиганда Fas [16]. Противоположные данные получены для пациентов Германии, где показано, что генотип *TLR4* rs4986790 *AG/GG* (AspGly/GlyGly) вдвое снижал риск госпитализации, интенсивной терапии или летального исхода у пациентов с COVID-19 [33]. Сходные результаты получены и в нашем исследовании, где показана ассоциированность *TLR4* rs4986790 *AA* (AspAsp) с течением COVID-19 в более тяжелой форме у пациентов, имеющих ССЗ в анамнезе как при единичном генотипе, так и в комплексах с *TLR4* rs4986791. Этот же генотип *TLR4* rs4986790 в комплексах повышен и у пациентов с осложнениями в виде ССЗ после перенесенной инфекции. Ранее получены данные, что *TLR4* связан с различными стадиями атеросклероза, а его экспрессия увеличена в пораженных атеросклеротических сосудах человека [9]. В ряде работ показано, что субъекты с минорным аллелем *TLR4* rs4986790 (299Gly) имели более низкий риск атеросклероза сонных артерий [21]. Однако проведенные метаанализы не показали прямой связи полиморфизма *TLR4* rs4986790 и *TLR4* rs4986791с развитием атеросклероза и ИБС [13, 34].

Подобные расхождения результатов исследования могут быть обусловлены различным распределением аллелей в популяциях. Кроме того, показана косегрегация по этим двум позициям TLR4 у европейцев в отличие от азиатского и африканского населения, где косегрегация по этим позициям отсутствует, что может способствовать подобным различиям и объяснять, почему большинство значимых ассоциаций было отмечено для эндемичных заболеваний именно в Азии и Африке [38].

Заключение

Полученные данные подтверждают, что однонуклеотидный полиморфизм анализируемых нами генов толл-подобных рецепторов определенным образом влияет на развитие и клинический полиморфизм характера течения COVID-19. Кроме того, наши исследования свидетельствуют о необходимости перехода от оценки значимости отдельных генетических вариантов к разработке полигенных показателей риска с учетом межгенных взаимодействий, которые лучше подходят для оценки риска и прогрессирования заболевания путем одновременного анализа нескольких генетических позиций и с учетом популяционных особенностей анализируемых групп.

Благодарности

Авторы благодарят лаборанта лаборатории клинической и экспериментальной лимфологии НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН Барсукову Галину Александровну за большой вклад в проведение исследований.

Список литературы/References

1. Евдокимов А.В., Суслова Т.А., Беляева С.В., Бурмистрова А.Л., Сташкевич Д.С. Полиморфизм генов TLR и течение двусторонней пневмонии при COVID-19 // Медицинский академический журнал. 2021. Т. 21, № 4. С. 57–66. [Evdokimov A.V., Suslova T.A., Belyaeva S.V., Burmistrova A.L., Stashkevich D.S. Polymorphism of TLR genes and the course of COVID-19 bilateral pneumonia. *Meditsinskii akademicheskii zhurnal = Medical Academic Journal, 2021, vol. 21, no. 4, pp. 57–66. (In Russ.)*] *doi: 10.17816/MAJ90324*
2. Наркевич А.Н., Виноградов К.А., Гржибовский А.М. Множественные сравнения в биомедицинских исследованиях: проблема и способы решения // Экология человека. 2020. № 10. С. 55–64. [Narkevich A.N., Vinogradov K.A., Grjibovski A.M. Multiple Comparisons in Biomedical Research: the Problem and its Solutions. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology, 2020, no. 10, pp. 55–64. (In Russ.)*] *doi: 10.33396/1728-0869-2020-10-55-64*
3. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 15 от 22.02.2022. М., 2022. 233 с. [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19): Interim guidelines. Version 15 dated 22.02.2022. *Moscow, 2022. 233 p. (In Russ.)*]
4. Решетникова И.Д., Тюрин Ю.А., Мустафин И.Г., Агафонова Е.В., Шайхразиева Н.Д. Изучение молекулярно-генетических и иммунологических предикторов течения COVID-19 в группе риска «медицинские работники» // Инфекция и иммунитет. 2024. Т. 14, № 2. С. 289–298. [Reshetnikova I.D., Tyurin Yu.A., Mustafin I.G., Agafonova E.V., Shaikhrazieva N.D. Assessing molecular genetic and immunological predictors of COVID-19 course in healthcare worker risk group. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity, 2024, vol. 14, no. 2, pp. 289–298. (In Russ.)*] *doi: 10.15789/2220-7619-AMG-10359*

5. Aboudounya M.M., Heads R.J. COVID-19 and Toll-like receptor 4 (TLR4): SARS-CoV-2 may bind and activate TLR4 to increase ACE2 expression, facilitating entry and causing hyperinflammation. *Mediat. Inflamm., 2021, vol. 2021: 8874339. doi: 10.1155/2021/8874339*
6. Akira S., Takeda K., Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat. Immunol., 2001, vol. 2, no. 8, pp. 675–680. doi: 10.1038/90609*
7. Alhabibi A.M., Hassan A.S., Abd Elbaky N.M., Eid H.A., Khalifa M.A., Wahab M.A., Althoqapy A.A., Abdou A.E., Zakaria D.M., Nassef E.M., Kasim S.A., Saleh O.I., Elsheikh A.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. 17, no. 16, pp. 665–675. doi: 10.2147/JIR.S394927*
8. Ali H.N., Niranji S.S., Al-Jaf S.M.A. Association of Toll-like receptor-4 polymorphism with SARS-CoV-2 infection in Kurdish Population. *Hum. Gene, 2022, vol. 34: 201115. doi: 10.1016/j.humgen.2022.201115*
9. Bagheri B., Feyzabadi Z.K., Nouri A., Azadfallah A., Ari M.M., Hemmati M., Darban M., Toosi P.A., Banihashemian S.Z. Atherosclerosis and Toll-Like Receptor4 (TLR4), Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein-1 (LOX-1), and Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type9 (PCSK9). *Mediat. Inflamm., 2024, vol. 2024: 5830491. doi: 10.1155/2024/5830491*
10. 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.A., Dadouli K., Kalala F., Metallidis S., Dalekos G., Hadjichristodoulou C., Speletas M. Innate Immune Gene Polymorphisms and COVID-19 Prognosis. *Viruses, 2023, vol. 15, no. 9, pp. 1784–1799. doi: 10.3390/v15091784*
11. Bavishi C., Bonow R.O., Trivedi V., Abbott J.D., Messerli F.H., Bhatt D.L. Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A review. *Prog. Cardiovasc. Dis., 2020, vol. 63, no. 5, pp. 682–689. doi: 10.1016/j.pcad.2020.05.013*
12. Brandão S.C.S., de Ramos J.O.X., Dompieri L.T., Godoi E.T.A.M., Figueiredo J.L., Sarinho E.S.C., Chelvanambi S., Aikawa M. Is Toll-like receptor 4 involved in the severity of COVID-19 pathology in patients with cardiometabolic comorbidities? *Cytokine Growth Factor Rev., 2021, vol. 58, pp. 102–110. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.09.002*
13. Chen R., Gu N., Gao Y., Cen W. TLR4 Asp299Gly (rs4986790) polymorphism and coronary artery disease: a meta-analysis. *PeerJ., 2015, vol. 3: e1412. doi: 10.7717/peerj.1412*
14. 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, no. 9, pp. 2105–2113. doi: 10.1002/jmv.25987*
15. Duan T., Du Y., Xing C., Wang H.Y., Wang R.-F. Toll-Like Receptor Signaling and Its Role in Cell-Mediated Immunity. *Front. Immunol., 2022, vol. 13: 812774. doi: 10.3389/fimmu.2022.812774*
16. Flores-Gonzalez J., Chavez-Galan L., Falfán-Valencia R., Roldán I.B., Fricke-Galindo I., Veronica-Aguilar A., Martínez-Morales A., Hernández-Zenteno R.J., Guzmán-Guzmán I.P., 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*
17. Fore F., Indriputri C., Mamutse J., Nugraha J. TLR10 and its unique antiinflammatory properties and potential use as a target in therapeutics. *Immune Netw., 2020, vol. 20, no. 3: e21. doi: 10.4110/in.2020.20.e21*
18. Hold G.L., Berry S., Saunders K.A., Drew J., Mayer C., Brookes H., Gay N.J., El-Omar E.M., Bryant C.E. The TLR4 D299G and T399I SNPs are constitutively active to up-regulate expression of trif-dependent genes. *PLoS One, 2014, vol. 9: e111460. doi: 10.1371/journal.pone.0111460*
19. Hua Z., Hou B. TLR Signaling in B-Cell Development and Activation. *Cell Mol. Immunol., 2013, vol. 10, no. 2, pp. 103–106. doi: 10.1038/cmi.2012.6118*
20. Kemerley A., Gupta A., Thirunavukkarasu M., Maloney M., Burgwardt S., Maulik N. COVID-19 Associated Cardiovascular Disease — Risks, Prevention and Management: Heart at Risk Due to COVID-19. *Curr. Issues Mol. Biol., 2024, vol. 46, no. 3, pp. 1904–1920. doi: 10.3390/cimb46030124*
21. Kiechl S., Lorenz E., Reindl M., Wiedermann C.J., Oberhollenzer F., Bonora E., Willeit J., Schwartz D.A. Toll-like Receptor 4 Polymorphisms and Atherogenesis. *N. Engl. J. Med., 2002, vol. 347, no. 3, pp. 185–192. doi: 10.1056/NEJMoa012673*
22. Lester S.N., Li K. Toll-like receptors in antiviral innate immunity. *J. Mol. Biol., 2014, vol. 426, no. 6, pp. 1246–1264. doi: 10.1016/j.jmb.2013.11.024*
23. McClure R., Massari P. TLR-Dependent Human Mucosal Epithelial Cell Responses to Microbial Pathogens. *Front. Immunol., 2014, vol. 5: 386. doi: 10.3389/fimmu.2014.00386*
24. Mukherjee S., Bayry J. The Yin and Yang of TLR4 in COVID-19. *Cytokine Growth Factor Rev., 2024, vol. 82, pp. 70–85. doi: 10.1016/j.cytogfr.2024.10.001*
25. Ntchana A., Shrestha S., Pippin M. Cardiovascular Complications of COVID-19: A Scoping Review of Evidence. *Cureus, 2023, vol. 15, no. 11: e48275. doi: 10.7759/cureus.48275*
26. Sharma S., Garg I., Ashraf M.Z. TLR signalling and association of TLR polymorphism with cardiovascular diseases. *Vascul. Pharmacol., 2016, vol. 87, pp. 30–37. doi: 10.1016/j.vph.2016.10.008*
27. Sutmuller R.P.M., Morgan M.E., Netea M.G., Grauer O., Adema G.J. Toll-Like Receptors on Regulatory T Cells: Expanding Immune Regulation. *Trends Immunol., 2006, vol. 27, no. 8, pp. 387–393. doi: 10.1016/j.it.2006.06.005*
28. Taha S.I., Shata A.K., Baioumy S.A., Fouad S.H., Anis S.G., Mossad I.M., Moustafa N.M., Abdou D.M., Youssef M.K. Toll-Like Receptor 4 Polymorphisms (896A/G and 1196C/T) as an Indicator of COVID-19 Severity in a Convenience Sample of Egyptian Patients. *J. Inflamm. Res., 2021, vol. 14, pp. 6293–6303. doi: 10.2147/JIR.S343246*
29. Taha S.I., Shata A.K., El-Sehsah E.M., Mohamed M.F., Moustafa N.M., Youssef M.K. Comparison of COVID-19 characteristics in Egyptian patients according to their Toll-Like Receptor-4 (Asp299Gly) polymorphism. *Infez. Med., 2022, vol. 30, pp. 96–103. doi: 10.53854/liim-3001-11*
30. Tapping R.I., Omueti K.O., Johnson C.M. Genetic polymorphisms within the human Toll-like receptor 2 subfamily. *Biochem. Soc. Trans., 2007, vol. 35, no. 6, pp. 1445–1448. doi: 10.1042/BST0351445*

31. Vidal-Perez R., Brandão M., Pazdernik M., Kresoja K.P., Carpenito M., Maeda S., Casado-Arroyo R., Muscoli S., Pöss J., Fontes-Carvalho R., Vazquez-Rodriguez J.M. Cardiovascular disease and COVID-19, a deadly combination: A review about direct and indirect impact of a pandemic. *World J. Clin. Cases, 2022, vol. 10, no. 27, pp. 9556–9572. doi: 10.12998/wjcc.v10.i27.9556*
32. Xie X., Shi X., Liu M. The Roles of TLR Gene Polymorphisms in Atherosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of 35,317 Subjects. *Scand. J. Immunol., 2017, vol. 86, no. 1, pp. 50–58. doi: 10.1111/sji.12560*
33. Zacher C., Schönfelder K., Rohn H., Siffert W., Möhlendick B. The single nucleotide polymorphism rs4986790 (c.896A>G) in the gene TLR4 as a protective factor in corona virus disease 2019 (COVID-19). *Front. Immunol., 2024, vol. 15: 1355193. doi: 10.3389/fimmu.2024.1355193*
34. Zhang K., Zhang L., Zhou B., Wang Y., Song Y., Rao L., Zhang L. Lack of association between TLR4 Asp299Gly polymorphism and atherosclerosis: evidence from meta-analysis. *Thromb. Res., 2012, vol. 130, no. 4, pp. e203-e208. doi: 10.1016/j.thromres.2012.07.008*
35. Zhang Y., Liu J., Wang C., Liu J., Lu W. Toll-Like receptors gene polymorphisms in autoimmune disease. *Front. Immunol., 2021, vol. 12: 672346. doi: 10.3389/fimmu.2021.672346*
36. Zhao Y., Kuang M., Li J., Zhu L., Jia Z., Guo X., Hu Y., Kong J., Yin H., Wang X., You F. Publisher Correction: SARS-CoV-2 Spike Protein Interacts with and Activates TLR4. *Cell Res., 2021, vol. 31: 825. doi: 10.1038/s41422-021-00501-0*
37. Zheng M., Karki R., Williams E.P., Yang D., Fitzpatrick E., Vogel P., Jonsson C.B., Kanneganti T.D. TLR2 Senses the SARS-CoV-2 Envelope Protein to Produce Inflammatory Cytokines. *Nat. Immunol., 2021, vol. 22, pp. 829–838. doi: 10.1038/s41590-021-00937-x*
38. Ziakas P.D., Prodromou M.L., Khoury J., Zintzaras E., Mylonakis E. The role of TLR4 896 A>G and 1196 C>T in susceptibility to infections: a review and meta-analysis of genetic association studies. *PLoS One, 2013, vol. 8, no. 11: e81047. doi: 10.1371/journal.pone.0081047*

Авторы:

Шевченко А.В., д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммуногенетики Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия;
Прокофьев В.Ф., к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммуногенетики Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия;
Коненков В.И., д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель лаборатории клинической иммуногенетики, научный руководитель Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия;
Карасева А.А., младший научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия;
Афанасьева А.Д., к.м.н, зав. лабораторией генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия;
Логвиненко И.И., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории профилактической медицины Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия.

Authors:

Shevchenko A.V., DSc (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Clinical Immunogenetics, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation;
Prokofiev V.F., PhD (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Clinical Immunogenetics, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation;
Konenkov V.I., DSc (Medicine), Professor, RAS Full Member, Head of the Laboratory of Clinical Immunogenetics, Principal Investigator, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation;
Karaseva A.A., Junior Researcher, Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life Cycle, Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation;
Afanaseva A.D., PhD (Medicine), Head of the Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life Cycle, Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation;
Logvinenko I.I., DSc (Medicine), Professor, Head Researcher, Laboratory of Preventive Medicine, Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation.

Поступила в редакцию 28.02.2025
Принята к печати 18.05.2025

Received 28.02.2025
Accepted 18.05.2025