

© МАЛЫАРЧИКОВ А. В., ЕМЕЛЬЯНОВ А. С., РОМАНЮК С. В.

УДК 616-092

DOI: 10.20333/25000136-2023-6-50-55

Генетический полиморфизм TOLL-подобного рецептора-3 у больных пневмонией при гриппе А/Н1N1

А. В. Малыарчиков, А. С. Емельянов, С. В. Романюк

Читинская государственная медицинская академия, Чита 672000, Российская Федерация

Цель исследования. Выявить частоту встречаемости полиморфизма гена TLR3 Phe412Leu и установить его вклад в развитие органной дисфункции у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1.

Материал и методы. Обследовано 100 больных пневмонией. Из них 45 пациентов с тяжелой пневмонией, 55 – с нетяжелой пневмонией. Возраст пациентов составил 53 [37; 65] года. Мужчины составляли 48 %, а женщины – 52 %. Больные тяжелой пневмонией были поделены на 2 группы: 1-я группа – с оценкой по шкале SOFA <2 баллов, 2-я группа – SOFA ≥2 баллов. Определение SNP генов осуществлялось методом ПЦР с использованием стандартных наборов НПФ «Литех» (Москва). Амплификацию фрагментов гена TLR3 проводили в термодиске (модель «Бис»-M111, ООО «Бис-Н», Новосибирск). Анализ подвергалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК экспресс-кровь», затем проводилась реакция амплификации. Детекцию продукта амплификации проводили в 3 % агарозном геле. Сравнение частот генотипов в группах проводили с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность с использованием таблицы сопряженности, если ожидаемых явлений в одной из ячеек было меньше 5, применяли точный критерий Фишера. Для оценки ассоциации генотипов с тяжестью заболевания производили расчет отношения шансов (ОШ; Odds Ratio), с 95 %-ми доверительными интервалами (ДИ) по генетическим моделям (кодоминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной).

Результаты. Выявлена ассоциация генотипов гена TLR3 Phe412Leu с пневмонией, согласно кодоминантной (ОШ (95 % ДИ) 0,438 (0,236–0,812) ($p=0,013$)), доминантной (ОШ (95 % ДИ) 0,453 (0,255–0,805) ($p=0,011$)) и сверхдоминантной (ОШ (95 % ДИ) 0,503 (0,279–0,906) ($p=0,032$)) генетическим моделям. При этом у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 возрастает риск органной дисфункции (2-я группа (SOFA ≥2)) при носительстве аллеля -412Leu, согласно рецессивной модели наследования (ОШ (95 % ДИ) 9,200 (1,004 – 84,262) ($p=0,042$)).

Заключение. Тяжелое течение пневмонии при гриппе А/Н1N1 сопровождается высокой частотой развития органной дисфункции. При исследовании полиморфизма гена TLR3 Phe412Leu выявлено, что присутствие аллеля -412Leu чаще зарегистрировано у больных нетяжелой и тяжелой пневмонией, при этом носительство аллеля -412Leu сопровождалось увеличением риска развития органной недостаточности, что, вероятно, требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: TLR3, грипп А/Н1N1; пневмония; органная дисфункция.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Малыарчиков АВ, Емельянов АС, Романюк СВ. Генетический полиморфизм TOLL-подобного рецептора-3 у больных пневмонией при гриппе А/Н1N1. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;(6):50-55. DOI: 10.20333/25000136-2023-6-50-55

Genetic polymorphism of TOLL-like receptor-3 in patients with pneumonia with A/H1N1 influenza

A. V. Malyarchikov, A. S. Emelyanov, S. V. Romanyuk

Chita state medical Academy, Chita 672000, Russian Federation

The aim of the research. To reveal the occurrence rate of the Phe412Leu TLR3 gene polymorphism and to establish its contribution to the development of organ dysfunction in patients with severe pneumonia with A/H1N1 influenza.

Material and methods. A total of 100 patients with pneumonia were examined. Of these, 45 patients with severe pneumonia, 55 with non-severe pneumonia. The age of the patients was 53 [37; 65] years. Men made up 48 % and women 52 % of the sample. Patients with severe pneumonia were divided into 2 groups: group 1 – with SOFA <2 points, group 2 – SOFA ≥2 points. Determination of SNP genes was carried out via PCR using standard kits by “Lytech” (Moscow). Amplification of the TLR3 gene fragments was carried out in a thermal cycler (Bis-M111 model, Bis-N LLC, Novosibirsk). Genomic DNA isolated from whole blood leukocytes using the “DNA express blood” reagent was subjected to analysis, then the amplification reaction was carried out. The detection of amplification product was performed in a 3 % agarose gel. Comparison of genotype frequencies in groups was performed using the χ^2 test with Yates’ correction for continuity using a contingency table; if the expected events in one of the cells were less than 5, Fisher’s exact test was used. To assess the association of genotypes with the severity of the disease, the odds ratio (OR) was calculated with 95 % confidence intervals (CI) according to genetic models (codominant, dominant, recessive and overdominant).

Results. An association of TLR3 Phe412Leu gene genotypes with pneumonia has been revealed, according to codominant (OR (95 % CI) 0.438 (0.236–0.812) ($p=0.013$)), dominant (OR (95 % CI) 0.453 (0.255–0.805) ($p=0.011$)) and overdominant (OR (95 % CI) 0.503 (0.279–0.906) ($p=0.032$)) genetic models. At the same time, in patients with severe pneumonia against the background of A/H1N1 influenza, the risk of organ dysfunction increases (Group 2 (SOFA ≥2)) when carrying the -412Leu allele, according to the recessive inheritance model (OR (95 % CI) 9.200 (1.004–84.262) ($p=0.042$)).

Conclusion. The severe course of pneumonia in influenza A/H1N1 is accompanied by a high incidence of organ dysfunction. The study of the Phe412Leu polymorphism of the TLR3 gene revealed that the presence of the -412Leu allele was more often registered in patients with mild and severe pneumonia, while the carriage of the -412Leu allele was accompanied by an increased risk of developing organ failure, which probably requires further study.

Key words: TLR3, influenza A (H1N1); pneumonia; organ failure.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Malyarchikov AV, Emelyanov AS, Romanyuk SV. Genetic polymorphism of TOLL-like receptor-3 in patients with pneumonia with A/H1N1 influenza. *Siberian Medical Review*. 2023;(6):50-55. DOI: 10.20333/25000136-2023-6-50-55

Введение

Как известно, одной из причин высокой летальности в отделениях интенсивной терапии остается органная недостаточность различного генеза [1]. В ряде случаев полиорганная недостаточность является следствием развития у данной категории пациентов, так называемого, системного воспаления, как правило, представляющего собой двухфазный патофизиологический процесс от провоспалительного периода до фазы иммуносупрессии [2, 3].

На сегодняшний день достаточно хорошо изучена роль отдельных молекулярно-клеточных механизмов, лежащих в основе генерации ответных реакций на повреждение или инфекцию, являющихся эволюционно древними и играющими роль в работе иммунитета, как врожденного, так и адаптивного [3, 4]. Выявлены структуры и установлен их вклад в реализацию иммунных реакций, в частности, идентифицированы, так называемые, образы патогенности, представляющие собой белковые молекулы, ассоциированные с повреждением (DAMPs) или инфекцией (PAMPs) [3, 4]. Одновременно установлены рецепторы, распознающие молекулярные образы – PRRs, взаимодействующие с лигандами (DAMPs, PAMPs) и инициирующие сигналинг, направленный на реализацию врожденного и адаптивного иммунного ответа. Из множества семейств паттерн-распознающих рецепторов достаточно хорошо изученными выступают рецепторы Toll, среди которых присутствуют как поверхностно расположенные, так и внутриклеточные [5]. Кроме того, нормальное функционирование рецепторов связано с носительством однонуклеотидных полиморфизмов, часто приводящих к изменению исполняемой функции рецептора и ассоциированным с развитием инфекционных заболеваний и вносящих вклад в патогенез системного воспалительного ответа [4, 5].

Так, являясь внутриклеточным паттерн-распознающим рецептором (PRR) – TLR3 распознает двухцепочечную вирусную РНК, инициируя иммунный ответ при различных вирусных заболеваниях [6]. Сигнальный комплекс двухцепочечная РНК (дцРНК)-TLR3, состоящий из одной дцРНК и двух молекул TLR3, создается, когда TLR3 связывается с дцРНК. TLR3 – ген, кодирующий одноименный белок из 904 аминокислот, отвечающий за распознавание дцРНК инфекционных агентов – промежуточного продукта репликации вируса в клеточных эндосомах. TLR3 начинает нисходящую передачу сигнала и индуцирует создание противовирусного белка (AVP). Этот ген расположен на хромосоме человека 4q35.1 и имеет пять экзонов [6]. На сегодняшний день активно исследуются различные варианты однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), представляющих собой точечную замену нуклеотида, которая может

происходить в интронах (некодирующих областях) или экзонах [6]. В этом смысле полиморфизм TLR3 rs3775291 представляет собой несинонимическую мутацию (замена цитозина на тимин, C> T) миссенс-типа в экзоне 4, приводящую к изменению кодона аминокислот с лейцина (Leu) на фенилаланин (Phe) по остатку 412, и его присутствие приводит к гипоактивности рецептора TLR3 [6]. Продемонстрирована ассоциация полиморфизма TLR3 Phe412Leu с течением респираторных инфекций [6], выявлена связь носительства полиморфизма с тяжелым течением коронавирусной инфекции Covid-19 [7]. Показано, что среди вариантов TLR3 функциональный полиморфизм TLR3 Phe412Leu (rs3775291) снижает экспрессию TLR3 на поверхности клеток. Кроме того, полиморфизм также приводит к плохому распознаванию дцРНК SARS-CoV-2 во время репликации и связан с восприимчивостью и смертностью от SARS-CoV-2 [7]. Представляет интерес изучение носительства полиморфизма TLR3 Phe412Leu у больных гриппом A/H1N1 в зависимости от тяжести заболевания.

Цель исследования. Определить частоту встречаемости полиморфизма гена TLR3 Phe412Leu и установить его вклад в развитие органной недостаточности у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа A/H1N1.

Материал и методы

Обследовано 100 больных пневмонией, находившихся на стационарном лечении с подтвержденным положительным результатом ПЦР-анализа на грипп A/H1N1, в период подъема заболеваемости гриппом в 2019 году. В исследуемую группу вошли 45 больных тяжелой пневмонией и 55 больных нетяжелой пневмонией. Контрольная группа была сформирована из 94-х здоровых доноров. Медианный возраст пациентов составил 53 [37; 65] года. Критериями исключения являлись: сахарный диабет, индекс массы тела >30, гемодинамическая нестабильность, злокачественные новообразования, ВИЧ, гепатит, туберкулез. С целью оценки тяжести пневмоний использовали диагностические шкалы SMART-COP, CURB/CRB-65, а также Федеральные клинические рекомендации МЗ РФ «Внебольничная пневмония у взрослых», 2019 г. и критерии IDSA/ATS (диагноз «тяжелая» пневмония может быть выставлен при наличии трех «малых» критериев или одного «большого»). Для оценки органной дисфункции у больных тяжелой пневмонией использовались шкалы qSOFA и шкала SOFA.

Пациенты с тяжелой пневмонией были разделены на 2 группы, в зависимости от наличия признаков органной дисфункции: 1 группа – с оценкой по шкале SOFA < 2 баллов, 2 группа – SOFA ≥ 2 баллов. Определение SNP генов осуществлялось методом ПЦР с использованием стандартных наборов

Таблица 1
Распределение частот генотипов SNP TLR3 Phe412Leu в группе контроля

Table 1
Distribution of Phe412Leu SNP TLR3 genotype frequencies in the control group

Генотип	Контроль (n – 94)	HWE	χ^2	p
Phe/Phe	0,585	0,547	2,21	0,152
Phe/Leu	0,308	0,385		
Leu/Leu	0,107	0,068		

Примечание: HWE – равновесие Харди-Вайнберга.
 Note: HWE – Hardy-Weinberg equilibrium.

НПФ «Литех» (Москва). Амплификацию фрагментов гена TLR3 проводили в термоциклере (модель «Бис»-M111, ООО «Бис-Н», Новосибирск). Анализу подвергалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК экспресс-кровь», затем проводилась реакция амплификации. Детекцию продукта амплификации проводили в 3 % агарозном геле. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 10 и онлайн-калькуляторов (<https://medstatistic.ru/calculators.html>, SNPStats). Распределение генотипов оценивали на соответствие равновесию Харди-Вайнберга. Сравнение частот генотипов в группах проводили с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность с использованием таблицы сопряженности, если ожидаемых явлений в одной из ячеек было меньше 5, применяли точный критерий Фишера. Для оценки ассоциации генотипов с тяжестью заболевания производили расчет

Таблица 2
Распределение частот генотипов SNP TLR3 Phe412Leu у больных пневмонией

Table 2
Distribution of frequencies of SNP TLR3 Phe412Leu genotypes in patients with pneumonia

Генотип	Больные пневмонией при гриппе А/Н1N1 (n – 100)	HWE	χ^2	p
Phe/Phe	0,390	0,391	0,07	0,961
Phe/Leu	0,470	0,469		
Leu/Leu	0,014	0,141		

Примечание: HWE – равновесие Харди-Вайнберга
 Note: HWE – Hardy-Weinberg equilibrium

отношения шансов (ОШ; Odds Ratio), с 95 %-ми доверительными интервалами (ДИ) по генетическим моделям (кододоминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной).

Результаты и обсуждение

Проведено исследование частоты встречаемости полиморфизмов гена TLR3 Phe412Leu в исследуемой и контрольной группах. В ходе молекулярно-генетического исследования обнаружены все искомые сочетания генотипов в гомо- и гетерозиготном состоянии вне отклонения от эквilibriumа Харди-Вайнберга (табл.1, 2).

Нами не установлены различия в распределении частот генотипов гена TLR3 Phe412Leu у больных тяжелой и нетяжелой пневмонией относительно контрольной группы (табл. 3). При этом, носительство аллеля -412Leu чаще зарегистрировано у больных нетяжелой ($p=0,044$) и тяжелой пневмонией ($p=0,038$) (табл. 3).

Таблица 3
Распределение генотипов полиморфизма гена TLR3 Phe412Leu в исследуемых группах

Distribution of genotypes of the TLR3 gene polymorphism Phe412Leu in the study groups

Генотипы Аллели	Группы			Критерий χ^2 с поправкой Йейтса/точный критерий Фишера		
	Контроль (n-94)	Больные нетяжелой пневмонией (n-55)	Больные тяжелой пневмонией (n-45)	p_1	p_2	p_3
Phe/Phe	55 (58,5 %)	21 (38,2 %)	18 (40 %)	0,050	0,124	0,872
Phe/Leu	29 (30,8 %)	27 (49 %)	20 (44,4 %)			
Leu/Leu	10 (10,7 %)	7 (12,8 %)	7 (15,6 %)			
-412Phe	139 (0,739)	69 (0,627)	56 (0,622)	0,044	0,038	0,942
-412Leu	49 (0,261)	41 (0,373)	34 (0,378)			

Примечание: p_1 – статистическая значимость между группой больных нетяжелой пневмонией и группой контроля; p_2 – статистическая значимость между группой больных тяжелой пневмонией и группой контроля; p_3 – статистическая значимость между группой больных нетяжелой и тяжелой пневмонией.

Note: p_1 – statistical differences (non-severe pneumonia/control group); p_2 – statistical differences (severe pneumonia/control group); p_3 – statistical differences (non-severe pneumonia/severe pneumonia).

При анализе распределения частот генотипов у больных пневмонией и группой контроля выявлена ассоциация генотипов гена TLR3 Phe412Leu с заболеванием, согласно кодоминантной (ОШ (95 % ДИ) 0,438 (0,236–0,812) ($p=0,013$)), доминантной (ОШ (95 % ДИ) 0,453 (0,255–0,805) ($p=0,011$)) и сверхдоминантной (ОШ (95 % ДИ) 0,503 (0,279–0,906) ($p=0,032$)) генетическим моделям (табл. 4).

При этом, у больных тяжелой пневмонией возрастает риск органной дисфункции (2 группа (SOFA \geq 2)) при носительстве аллеля -412Leu, согласно рецессивной модели наследования (ОШ (95 % ДИ) 9,200 (1,004–84,262) ($p=0,042$)) (табл. 5).

В основе многих критических состояний часто лежит системное воспаление. Как правило, системный воспалительный ответ имеет двухфазный характер,

Таблица 5

Генетические модели ассоциации генотипов гена TLR3 Phe412Leu с риском развития органной дисфункции у больных тяжелой пневмонией при группе A/H1N1

Table 5

Genetic models of the association of TLR3 Phe412Leu genotypes with the risk of developing organ dysfunction in severe pneumonia patients with influenza A/H1N1

Генотип	1-я группа SOFA<2 (n-24)	2-я группа SOFA \geq 2 (n-21)	ОШ (95 % ДИ)	p
Кодоминантная				
Phe/Phe	12 (50 %)	6 (28,6 %)	1,00	0,688 0,057
Phe/Leu	11 (45,8 %)	9 (42,8 %)	1,636 (0,438–6,112)	
Leu/Leu	1 (4,2 %)	6 (28,6 %)	12,000 (1,164–123,689)	
Доминантная				
Phe/Phe	12 (50 %)	6 (28,6 %)	1,00	0,247
Phe/Leu - Leu/Leu	12 (50 %)	15 (71,4 %)	2,500 (0,724–8,636)	
Рецессивная				
Phe/Phe - Phe/Leu	23 (95,8 %)	15 (71,4 %)	1,00	0,042
Leu/Leu	1 (4,2 %)	6 (28,6 %)	9,200 (1,004–84,262)	
Сверхдоминантная				
Phe/Phe - Leu/Leu	13 (54,1 %)	12 (57,2 %)	1,00	0,921
Phe/Leu	11 (45,9 %)	9 (42,8 %)	0,886 (0,272–2,884)	

Примечание: p – статистическая значимость.

Note: p – statistical significance.

Таблица 4

Ассоциации генотипов гена TLR3 Phe412Leu с риском развития пневмонии при группе A/H1N1, согласно генетическим моделям

Table 4

Associations of TLR3 gene Phe412Leu genotypes with the risk of developing pneumonia in influenza A/H1N1, according to genetic models

Генотип	Больные пневмонией (n-100)	Контроль (n-94)	ОШ (95 % ДИ)	p
Кодоминантная				
Phe/Phe	39 (39 %)	55 (58,5 %)	1,00	0,013 0,212
Phe/Leu	47 (47 %)	29 (30,8 %)	0,438 (0,236–0,812)	
Leu/Leu	14 (14 %)	10 (10,7 %)	0,506 (0,204–1,257)	
Доминантная				
Phe/Phe	39 (39 %)	55 (58,5 %)	1,00	0,011
Phe/Leu - Leu/Leu	61 (61 %)	39 (41,5 %)	0,453 (0,255–0,805)	
Рецессивная				
Phe/Phe - Phe/Leu	86 (86 %)	84 (89,3 %)	1,00	0,623
Leu/Leu	14 (14 %)	10 (10,7 %)	0,731 (0,308–1,738)	
Сверхдоминантная				
Phe/Phe - Leu/Leu	53 (53 %)	65 (69,1 %)	1,00	0,032
Phe/Leu	47 (47 %)	29 (30,9 %)	0,503 (0,279–0,906)	

Примечание: p – статистическая значимость.

Note: p – statistical significance.

от гипертонической фазы до стадии иммуносупрессии [2, 3]. Инициация иммунного ответа происходит за счёт активации многочисленного репертуара паттерн-распознающих рецепторов (PRR), в частности толл-подобных рецепторов (Toll-like receptors (TLRs)). Одним из достаточно хорошо изученных представителей семейства TLRs, выступает TLR3 [4, 5].

Являясь внутриклеточным PRR – TLR3 распознает двухцепочечную вирусную РНК (дцРНК, dsRNA), инициируя иммунный ответ при различных вирусных заболеваниях [4, 5]. При связывании дцРНК с TLR3 он димеризуется и рекрутирует TRIF (адаптерный белок, содержащий домен TIR, индуцирующий интерферон- β), который, в свою очередь, рекрутирует TRAF6 (фактор 6, ассоциированный с рецептором TNF). Нисходящие сигнальные каскады приводят к транскрипции интерферона 1 типа и активируют NF- κ B (ядерный транскрипционный фактор κ B), чтобы инициировать продукцию цитокинов [8]. TRIF для нижестоящей передачи сигналов IFN типа I является общим для TLR3 и полипептида 1 бокса DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) (DDX1), а также факторов DDX21 и DHX36 цитозольных рецепторов DExD/H-боксы-геликазы дцРНК (dsRNA), участвующих в ряде клеточных процессов, включающих изменение вторичной структуры РНК, таких как инициация трансляции, ядерный и митохондриальный сплайсинг, а также сборка рибосом и сплайсосом [8]. Единственным рецептором TLR, который использует исключительно TRIF для запуска высвобождения IFN- β , является TLR3. Сигнальный путь, опосредованный TLR3, можно разделить на TRIF-зависимый путь ядерного транскрипционного фактора- κ B (NF- κ B) и TRIF-зависимый путь регуляторного фактора IFN 3/7 (IRF3/7) на основе различных последующих продуктов, которые активирует TRIF (адаптерный белок, содержащий домен TIR, индуцирующий интерферон- β). Например, IRF3 индуцирует экспрессию интерферонов типа I, чтобы опосредовать противовирусные эффекты путем активации других генов, таких как гены MxA (белок 1 устойчивости к миксовирусам). Кроме того, передача сигналов TLR3 также активирует белки фосфоинозитид-3-киназу (PI3K), р38-митоген-активируемую протеинкиназу (MAPK), киназу, регулируемую внеклеточным сигналом (ERK), и N-концевую киназу c-Jun (JNK), сигнальные пути которых консервативны и регулируют транскрипцию генов, активацию и пролиферацию T – клеток, апоптоз и другие процессы [6].

При исследовании встречаемости полиморфизма гена TLR3 Phe412Leu нами установлено, что

носительство аллеля -412Leu чаще зарегистрировано у больных нетяжелой и тяжелой пневмонией относительно контрольной группы. При этом выявлена ассоциация генотипов гена TLR3 Phe412Leu с пневмонией при гриппе А/Н1N1, согласно кодоминантной, доминантной и сверхдоминантной генетическим моделям. Кроме того, у больных тяжелой пневмонией возрастает риск органной дисфункции при носительстве аллеля -412Leu, согласно рецессивной модели наследования. Это, вероятно, может быть связано с изменением функционирования TLR3, что способствует изменению иммунного противовирусного ответа и более тяжелому течению заболевания.

В настоящее время ведется активная работа по изучению вклада TLR3 в патогенез как инфекционных [6,10,12], так и неинфекционных заболеваний [5]. Получены данные о роли TLR3 в патогенезе так называемого цитокинового шторма при инфицировании SARS-CoV-2 [10]. Продемонстрирован вклад TLR3 в развитии гиперкоагуляции, как компоненте органной дисфункции при COVID-19 [9]. В данном исследовании продемонстрирована связь полиморфизма TLR3 Phe412Leu с тяжелым течением COVID-19 [7]. При этом данные относительно роли TLR3 в патогенезе тяжелого течения гриппа носят неоднозначный характер, так показана связь полиморфизма TLR3 с риском развития пневмонии на фоне заболевания гриппом А/Н1N1 [11,12], в данном исследовании продемонстрирован вклад TLR3 в патогенез гриппа А/Н5N1, но не инфекции А/Н1N1 [13], по-видимому, точную роль TLR3 в патогенезе гриппа у людей еще предстоит определить.

Вероятно, что вовлекаемые в реализацию иммунного ответа у больных пневмонией при гриппе А/Н1N1 Toll-рецепторы не только реализуют сигналинг посредством взаимодействия с PAMP и DAMP, но и вовлекаются в регулирование функции многих эффекторных клеток [14, 15]. При этом наличие полиморфных локусов в генах, кодирующих Toll – рецепторы, может приводить к некорректному их функционированию, что будет вносить вклад в дисрегуляцию иммунного ответа и может способствовать прогрессированию системного воспаления и развитию органной дисфункции.

Заключение

При исследовании полиморфизма гена TLR3 Phe412Leu выявлено, что присутствие аллеля -412Leu чаще зарегистрировано у больных нетяжелой и тяжелой пневмонией, при этом носительство аллеля -412Leu сопровождалось увеличением риска развития органной недостаточности, что, вероятно, требует дальнейшего изучения.

Литература/References

1. Григорьев ЕВ, Шукевич ДЛ, Плотников ГП, Кудрявцев АН, Радивилко АС. Неудачи интенсивного лечения полиорганной недостаточности: патофизиология и потребность в персонализации (обзор литературы). *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2019;(2):48–57. [Grigoryev EV, Shukevich DL, Plotnikov GP, Kudryavtsev AN, Radivilko AS. Failures of intensive treatment of multiple organ failure: pathophysiology and the need for personalization. *Alexander Saltanov Intensive Care Herald*. 2019;(2):48–57. (In Russian)]
2. Гусев ЕЮ, Зотова НВ, Черешнев ВА. «Сепсис-3»: новая редакция – старые проблемы. Анализ с позиции общей патологии. *Инфекция и иммунитет*. 2021;(4):649–662. [Gusev EYu, Zotova NV, Chereshev VA. Sepsis-3: new edition – old problems. analysis from the perspective of general pathology. *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet*. 2021;(4):649–662. (In Russian)]
3. Гусев ЕЮ, Зотова НВ, Журавлева ЮА, Черешнев ВА. Физиологическая и патогенетическая роль рецепторов мусорщиков у человека. *Медицинская иммунология*. 2020;(1):7–48. [Gusev EY, Zotova NV, Zhuravleva YA, Chereshev VA. Physiological and pathogenic role of scavenger receptors in humans. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology*. 2020;(1):7–48. (In Russian)]
4. Торшин ИЮ, Громова ОА, Лиля АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА. Толл-подобные рецепторы как компонент патофизиологии остеоартрита: противовоспалительное, анальгетическое и нейропротекторное действие. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;(4):123–129. [Torshin IYu, Gromova OA, Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Toll-like receptors as a part of osteoarthritis pathophysiology: anti-inflammatory, analgesic and neuroprotective effects. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(4):123–129. (In Russian)]
5. Barreto G, Manninen M, Eklund K. Osteoarthritis and Toll-Like Receptors: When Innate Immunity Meets Chondrocyte Apoptosis. *Biology (Basel)*. 2020;9(4):65. DOI: 10.3390/biology9040065
6. Silva MJA, Silva CS, da Silva Vieira MC, Dos Santos PAS, Frota CC, Lima KVB, Lima LNGC. The Relationship Between TLR3 rs3775291 Polymorphism and Infectious Diseases: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Genes (Basel)*. 2023;14(7):1311. DOI: 10.3390/genes14071311
7. Croci S, Venneri MA, Mantovani S, Fallerini C, Benetti E, Picchiotti N, Campolo F, Imperatore F, Palmieri M, Daga S, Gabbi C, Montagnani F, Beligni G, Farias TDJ, Carriero ML, Di Sarno L, Alaverdian D, Aslaksen S, Cubellis MV, Spiga O, Baldassarri M, Fava F, Norman PJ, Frullanti E, Isidori AM, Amoroso A, Mari F, Furini S, Mondelli MU, Chiariello M, Renieri A, Meloni I. The Polymorphism L412F in TLR3 Inhibits Autophagy and is a Marker of Severe COVID-19 in Males. 2022;18(7):1662–1672. DOI:10.1080/15548627.2021.1995152
8. Jensen S, Thomsen AR. Sensing of RNA Viruses: a Review of Innate Immune Receptors Involved in Recognizing RNA Virus Invasion. *Journal of Virology*. 2012;86(6):2900–2910. DOI: 10.1128/JVI.05738-11
9. Biswas I, Khan GA. Coagulation Disorders in COVID-19: Role of Toll-like Receptors. *Journal of inflammation research*. 2020;(13):823–828. DOI: 10.2147/JIR.S271768
10. Manik M, Singh RK. Role of Toll-Like Receptors in Modulation of Cytokine Storm Signaling in SARS-CoV-2-induced COVID-19. *Journal of medical virology*. 2022;94(3):869–877. DOI: 10.1002/jmv.27405
11. Esposito S, Molteni CG, Giliani S, Mazza C, Scala A, Tagliaferri L, Pelucchi C, Fossali E, Plebani A, Principi N. Toll-Like Receptor 3 Gene Polymorphisms and Severity of Pandemic A/H1N1/2009 Influenza in Otherwise Healthy Children. *Virology journal*. 2012;(9):270. DOI:10.1186/1743-422X-9-270
12. Choudhary ML, Chaudhary U, Salve M, Shinde P, Padbidri V, Sangle SA, Salvi S, Bavdekar AR, D'costa P, Alagarasu K. Functional Single-Nucleotide Polymorphisms in the MBL2 and TLR3 Genes Influence Disease Severity in Influenza A (H1N1)pdm09 Virus-Infected Patients from Maharashtra, India. *Viral Immunology*. 2022;35(4):303–309. DOI: 10.1089/vim.2021.0179
13. Leung YHC, Nicholls JM, Ho CK, Sia SF, Mok CKP, Valkenburg SA, Cheung P, Hui KPY, Chan RWY, Guan Y, Akira S, Peiris JSM. Highly Pathogenic Avian Influenza A H5N1 and Pandemic H1N1 Virus Infections Have Different Phenotypes in Toll-Like Receptor 3 Knockout Mice. *The Journal of General Virology*. 2014;95(9):1870–1879. DOI:10.1099/vir.0.066258-0
14. Gu Y, Han X. Toll-Like Receptor Signaling and Immune Regulatory Lymphocytes in Periodontal Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020;21(9):3329. DOI:10.3390/ijms21093329
15. Won Y, Yang JI, Park S, Chun JS. Lipopolysaccharide Binding Protein and CD14, Cofactors of Toll-like Receptors, Are Essential for Low-Grade Inflammation-Induced Exacerbation of Cartilage Damage in Mouse Models of Posttraumatic Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatology*. 2021;73(8):1451–1460. DOI: 10.1002/art.41679

Сведения об авторах

Малыарчиков Андрей Викторович, к. м. н., доцент, заведующий кафедрой симуляционно-тренингового обучения, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а; тел: +7(3022)354324; e-mail: malyarchikov@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0559-797X>

Емельянов Артур Сергеевич, к. м. н., доцент кафедры нормальной физиологии, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а; тел: +7(3022)354324; e-mail: artur1926@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6846-1565>

Романюк Светлана Владимировна, к. м. н., заведующая лабораторией молекулярной генетики Научно-исследовательского института молекулярной медицины, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а; тел: +7(3022)354324; e-mail: romanyuks2013@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1348-5495>

Author information

Andrey V. Malyarchikov, Cand. Med. Sc., Associate professor, Head of the Department of Simulation and Training Education, Chita state medical Academy; Address: 39A, Gorkogo str., Chita, 672000, Russian Federation; Phone: +7(3022)354324; e-mail: malyarchikov@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0559-797X>

Artur S. Emelyanov, Cand. Med. Sc., Associate Professor of Department of Normal Physiology, Chita state medical Academy; Address: 39A, Gorkogo str., Chita, 672000, Russian Federation; Phone: +7(3022)354324; e-mail: artur1926@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6846-1565>

Svetlana V. Romanyuk, Cand. Med. Sc., Head of the Laboratory of Molecular Genetics, Research Institute of Molecular Medicine Chita state medical Academy; Address: 39A, Gorkogo str., Chita, 672000, Russian Federation; Phone: +7(3022)354324; e-mail: romanyuks2013@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1348-5495>

Дата поступления: 24.08.2023

Дата рецензирования: 11.11.2023

Принято к публикации: 30.11.2023

Received 24 August 2023

Revision Received 11 November 2023

Accepted 30 November 2023