

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ TOLL-LIKE РЕЦЕПТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Белоглазов В.А., Яцков И.А., Камший А.А., Агзамова Ю.М.

Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Резюме. Обзор содержит в себе данные различных литературных источников, дающих представление о роли Toll-подобных рецепторов (TLR) — своего рода сенсоров, играющих ключевую роль в системном реагировании как на бактериальную, так и на вирусную инфекцию, в патогенезе новой коронавирусной инфекции (COVID-19, SARS-CoV-2). С появлением COVID-19, принявшей масштабы пандемии, интерес изучения «факторов-предикторов» тяжести инфекционного процесса приобрел новый виток. Эпидемии прошлых лет, вызванные вирусом тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС, SARS-CoV), а также коронавирусом ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), несколько помогли понять степень иммунного реагирования при данных инфекциях, а также какую тактику по отношению к возбудителям данного семейства необходимо предпринять и с какими отдаленными прогнозами вспышки, вызванной SARS-CoV-2, возможно впоследствии столкнуться. Каждый из 10 свойственных человеку TLRs распознает определенную структуру в составе бактериального/вирусного или грибкового патогена. Воздействие на TLR активирует воспалительный сигнальный каскад через посредников — внутриклеточные TIR-домены с участием адаптерных белков. Каскад реакций приводит к продукции важнейших в формировании противовирусного ответа субстанций (интерфероны, провоспалительные цитокины, другие белковые структуры, прямо или опосредованно проявляющие противовирусные свойства). Изменения, влекущие сниженную/повышенную экспрессию генов, кодирующих Toll-рецепторы, полиморфизмы данных генов и другие модификации наследственного аппарата, так или иначе контролирующего работу иммунной системы, будут обуславливать сниженный либо, наоборот, гипертрофический ответ на внедрившуюся в организм инфекцию. Вероятно, что с помощью генетической гетерогенности можно также частично объяснить широкий спектр среди клинических проявлений COVID-19 инфекции в популяции. Таким образом, существует повышенный интерес к изучению этих рецепторов, степени их экспрессии на протяжении всего инфекционного процесса, полиморфизма генов, кодирующих TLR, а следовательно, и возможности использования клинических и лабораторных тестов для качественной и количественной их оценки, а также тактик выбора и перспектив дальнейшего лечения в каждом конкретном случае.

Ключевые слова: COVID-19, TLR, коронавирус, полиморфизм, экспрессия, воспаление

Адрес для переписки:

Яцков Игорь Анатольевич
Институт «Медицинская академия имени
С.И. Георгиевского»
295017, Россия, Республика Крым, г. Симферополь,
ул. 51-й армии, 109, кв. 21.
Тел.: 8 (978) 709-40-15.
E-mail: egermd@yandex.ru

Address for correspondence:

Igor A. Yatskov
S. Georgievsky Medical Academy
109 51st Army St, Apt 21
Simferopol
Republic of Crimea
295017 Russian Federation
Phone: +7 (978) 709-40-15.
E-mail: egermd@yandex.ru

Образец цитирования:

В.А. Белоглазов, И.А. Яцков, А.А. Камший,
Ю.М. Агзамова «Роль полиморфизма генов
Toll-like рецепторов в патогенезе новой коронавирусной
инфекции» // Медицинская иммунология, 2023. Т. 25,
№ 6. С. 1299-1306. doi: 10.15789/1563-0625-ROT-2607

© Белоглазов В.А. и соавт., 2023

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

V.A. Beloglazov, I.A. Yatskov, A.A. Kamshiy, Yu.M. Agzamova
“Role of Toll-like receptor gene polymorphism in pathogenesis
of new coronavirus infection”, Medical Immunology
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2023, Vol. 25, no. 6,
pp. 1299-1306. doi: 10.15789/1563-0625-ROT-2607

© Beloglazov V.A. et al., 2023

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-ROT-2607

ROLE OF TOLL-LIKE RECEPTOR GENE POLYMORPHISM IN PATHOGENESIS OF NEW CORONAVIRUS INFECTION

Beloglazov V.A., Yatskov I.A., Kamshiy A.A., Agzamova Yu.M.

S. Georgievsky Medical Academy, V. Vernadsky Crimea Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Abstract. The review article contains data from literature which concern the role of Toll-like receptors (TLRs), immune sensors that play a key role in the systemic response to both bacterial and viral infections, e.g., in pathogenesis of a new coronavirus infection (COVID-19, SARS-CoV-2 infection). With advent of COVID-19, which has reached the scale of a pandemic, the interest in studying predictive factors for the severity of the infectious process has acquired a new cycle. The previous epidemics caused by severe acute respiratory syndrome virus (SARS-CoV), as well as the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV), helped us to understand the degree of immune response in these conditions, as well as to suggest medical approaches to the pathogens of this family, i.e., which measures should be taken, and what long-term forecasts may be encountered for the SARS-CoV-2 outbreaks. Each of the 10 human TLRs recognizes a specific structure within a bacterial / viral or fungal pathogen. The effect on TLR activates the inflammatory signaling cascade *via* mediators, i.e., intracellular TIR domains mediated by adapter proteins. These reactions lead to the production of the most important antiviral response substances. The factors that lead to reduced/increased expression of TLR genes include gene polymorphisms which control the functioning of the immune system in some ways, thus causing a reduced, or hyperinflammatory response to an infectious agent. Genetic heterogeneity is likely to explain, at least partially, the wide range of clinical manifestations of COVID-19 infection in general population. Therefore, there is an increased interest in studies of these receptors, the degree of their expression throughout the infectious process, the polymorphisms of the TLR-encoding genes, and, consequently, the opportunity of using clinical and laboratory tests for their qualitative and quantitative assessment, as well as selection and prospects of further treatment in each personal case.

Keywords: COVID-19, TLR, coronavirus, polymorphism, expression, inflammation

Дыхательная система человека — одна из самых доступных мишеней для целого ряда бактериальных, вирусных агентов, а также грибов [6]. Респираторное заболевание, вызванное новой генерацией штаммов семейства *Coronaviridae* и получившее в 2020 году официальное название — COVID-19 инфекции, потрясло человечество еще в 2019 году, а к 2020-му распространилось настолько, что приняло масштабы пандемии. Начавшись на уровне небольшого города Ухань одной из провинций Китайской Народной Республики, инфекция достигла широт, потребовавших новых подходов в лечении, организации, оптимизации предоставляемой медицинской помощи сотрудниками здравоохранения различных звеньев [27, 37, 40].

У большинства пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, наблюдается легкое течение инфекционного процесса, относительно быстро купируемое неспецифическим симптоматическим и патогенетическим лечением, у некоторых же — состояние быстро ухудшается на фоне неконтролируемого воспалительного процесса, осложняющегося цитокиновым штормом, что

требует госпитализации пациента, в том числе и в отделение интенсивной терапии [35].

Факторами риска, отягчающими течение коронавирусной инфекции COVID-19, считаются: пожилой возраст пациента, беременность, такие состояния, как бронхиальная астма (БА), сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, повышенная масса тела и ожирение [20, 24]. Высокая вариабельность симптомов среди инфицированных пациентов приблизительно одной возрастной категории и с набором подобной сопутствующей патологии навела на мысль о существовании другой, не модифицируемой особенности организма, которая эти различия и будет обуславливать [37]. Поэтому на данный момент речь идет и о генетически обусловленных состояниях, которые так или иначе могут предопределять более тяжелый исход болезни.

Генетические полиморфизмы играют зачастую чуть ли не ключевую роль в восприимчивости/резистентности к различным инфекциям, в том числе и вирусной этиологии [33, 35, 37]. Всего в настоящее время было выявлено около 40 генов, связанных с повышенной восприимчивостью к

вирусным инфекциям, из них 21 ассоциирован с более тяжелыми исходами самой SARS-CoV-2-инфекции. Некоторые кодируют белковые молекулы Toll-подобных рецепторов, другие реализуют себя через С-лектины, третьи регулируют степень выработки ряда цитокинов [18].

С целью узнавания молекулярных структур (так называемых паттернов) патогенов и иммунной защиты от них в организме человека существует полиморфная, но довольно стройная система специфических сигнальных рецепторов (паттерн-распознающих рецепторов, PRR), которые экспрессируются в основном на поверхности клеток миелоидного ряда [28]. Эта функция отведена врожденной системе иммунитета, в частности разным классам Toll-подобных рецепторов (далее — TLR) — первая линия иммунной защиты. На данный момент идентифицировано по крайней мере 13 разновидностей данного семейства рецепторов (из них 10 принадлежащих человеку), каждая персонифицирована для узнавания того или иного структурного компонента чужеродного патогена [2, 12]. Разделены они на группы: трансмембранные структуры (TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 и др.), а также внутриклеточные (TLR3, TLR7, TLR8) [28].

Так, для основного компонента клеточной стенки грамотрицательных бактерий — липополисахарида (LPS) в человеческом организме существует рецептор TLR4 [7]. Данный рецептор представляет особую ценность в качестве объекта изучения при новой коронавирусной инфекции, в связи с полученными ранее данными о влиянии LPS на патогенетические звенья SARS-CoV-2, а также были выявлены повышенные уровни косвенных маркеров системной эндотоксинемии у пациентов в остром периоде COVID-19 [8, 9]. TLR9 распознает метилированные пары динуклеотидов цитозин/гуанин (CpG), а также наряду с TLR 7-го и 8-го порядков — структуры капсида и генома вирусных агентов. TLR2 опознает пептидогликаны поверхности грамположительных бактерий, липоарабиноманнан (гликолипид, характерный для представителей рода микобактерий), липопротеины, липопептиды [2].

О роли полиморфизмов, а также нарушения экспрессии сигнальных Toll-рецепторов в качестве «предикторов более тяжелого течения и неблагоприятного прогноза клинических исходов» в литературе идет речь о сепсисе [11], бронхолегочных заболеваний различной этиологии (будь то острые респираторные вирусные инфекции [1] или БА [13, 15]), и даже внутриутробного инфицирования и ассоциированных с ним преждевременных родов [3]. Один из вариантов модифицированного Toll-рецептора 3-й группы

ассоциирован с некоторыми аутоиммунными заболеваниями, в частности аутоиммунным гипотиреозом и болезнью Аддисона [29]. Модификации гена TLR — Arg753Gln и T597C обнаружили среди пациентов, страдающих инфекцией, вызванной *Candida albicans*, *M. tuberculosis*, цитомегаловирусом, а также вирусом герпеса простого 2 типа [26, 38, 41]. Полиморфизмы TLR9 — G1174A, G1635A, A2848G ассоциированы с системной красной волчанкой, инфекцией, вызванной HIV-1 и многими другими заболеваниями [14, 23]. Популяционные исследования, изучающие связь наличия полиморфизмов и изменений в степени иммунной резистентности, проводились в отношении и таких инфекционных заболеваний, как лейшманиоз, малярия, филяриоз и многих других [28]. Самыми значимыми однонуклеотидными полиморфизмами считают: I602S (TLR1), R677W (TLR2), P554S (TLR3), D299G (TLR4), F616L (TLR5), S249P (TLR6), Q11L (TLR7), M1V (TLR8), G1174A (TLR9), G1031T (TLR10) [21]. В связи с вышесказанным, Toll-подобные рецепторы с недавнего времени начали рассматривать не только как предикторы неблагоприятного прогноза, но и как мишени при разработке противовирусных препаратов [5, 25].

Восприимчивость к инфекции COVID-19, развитие самого инфекционного процесса, а также тяжесть течения ассоциированы с полиморфизмами генов следующих звеньев иммунной системы: Toll-подобные рецепторы (TLR), человеческий лейкоцитарный антиген (HLA) I и II классов, цитокины и хемокины, а также клеточные структуры, принимающие непосредственное участие в связывании вирусной частицы и проникновении ее в клетку хозяина — ангиотензин-превращающий фермент-2 (ACE2) и трансмембранная сериновая протеаза (TMPRSS) [9, 10, 36].

В X-хромосоме существует ряд генов и регуляторных элементов врожденного и приобретенного (адаптивного) иммунитета. Речь идет также и о гене, кодирующий синтез TLR7, который наряду с TLR 3-го типа играет отправную роль в распознавании вирусной РНК и инициации синтеза интерферона. Имеются немногочисленные, однако справедливые данные, чтобы полагать, что низкая экспрессия данного гена, влекущая за собой сниженную продукцию и активность интерферонов I и II, будет ассоциирована с тяжелыми формами инфекции COVID-19 у мужчин и, соответственно, более высокой смертности среди мужского пола по сравнению с женским [39].

Однако на данный момент было выяснено, что не только степень экспрессии генов соответствующих рецепторов будет влиять на тяжесть и фор-

му течения инфекции COVID-19, но и их генетически обусловленный полиморфизм. К такому выводу пришли, учитывая, что не только пациенты с комплексом известных факторов риска пережили тяжелые формы заболевания, но подобное встречалось и среди пациентов средних лет с отсутствием до госпитализации каких-нибудь значимых предрасполагающих факторов [30, 44].

Так, в исследовании допандемического периода, среди 112 пациентов (63 из которых с неосложненным течением и 49 — грипп-ассоциированной пневмонией) было проведено генетическое исследование с помощью полимеразной цепной реакции с олигонуклеотидными праймерами, в результате чего выяснилось, что у пациентов как с неосложненной формой, так и с грипп-ассоциированной пневмонией были обнаружены комбинации мутаций генотипов Toll-рецепторов 2-го, 3-го и 4-го порядков; достоверно чаще среди заболевших выявляется мутантный аллель 299Gly TLR-4 и комбинации полиморфизмов Arg753Gln TLR-2, Leu412Phe TLR-3, Asp299Gly TLR-4; а частота 412Phe TLR-3 была выше среди пациентов с осложненной формой гриппозной инфекции [31].

К сожалению, сам механизм, обуславливающий степень тяжести течения инфекционного процесса, вследствие генетической поломки далеко не всегда известен, на данный момент достоверным считается исключительно наличие таких ассоциаций. Так, на основании одного исследования, проведенного среди 1319 итальянцев с подтвержденной ПЦП SARS-CoV-2 вызванной инфекцией, у пациентов экспериментальной группы среди вариантов рецептора TLR 3-го порядка был определен функциональный полиморфизм L412F (rs3775291; с.1234C>T); статистически значимо считать его одним из «факторов тяжести» ковидной инфекции, который обуславливает высокую восприимчивость и риск тяжелого исхода, вплоть до летального. Экспериментальной группой считались пациенты, нуждающиеся в эндотрахеальной интубации и искусственной вентиляции легких (ИВЛ), или респираторной поддержке с помощью CPAP/BiPAP, контрольная группа — пациенты, не нуждающиеся в госпитализации, с легкими симптомами или вовсе без них [37].

Проникая в клетку, SARS-CoV-2, помимо цитоплазматических РНК-рецепторов, связывается и с эндосомальными Toll-рецепторами 3-го и 7-го, а также 8-го и 9-го порядков, играющих центральную роль в распознавании вирусной РНК. За этим следует продукция интерферона — одного из основных субстанций противовирусной врожденной защиты — I и II типов и большое

количество ряда провоспалительных цитокинов — TNF α , IL-1 и IL-6. Передача сигналов от белковых субстанций на поверхности клеток происходит за счет фактора транскрипции «каппа-бета» (NF- κ B) и интерферона (INF) — регуляторного фактора 2 (IRF3). Именно за счет активации этих компонентов и реализуется синтез необходимых цитокинов и сама иммунная реакция [19, 22, 23, 37].

Полиморфизм генов, кодирующих данные молекулы, должен снижать экспрессию самого рецептора на поверхности иммунокомпетентных клеток, и, как следствие, приводить к ухудшению распознавания самого вируса, что необходимо для индукции иммунных процессов с целью элиминации патогена из организма. Кроме того, данный полиморфизм снижает продукцию TNF α . Фактор некроза опухоли-альфа продуцируется иммунокомпетентными клетками, в частности моноцитами и макрофагами и многими другими; при инфекционном процессе в организме участвует в реакциях деструкции и одновременно репарации; индуцирует процесс аутофагии, выполняя защитную роль [37].

Индуктируемый фактором некроза опухоли альфа процесс аутофагии (один из основных механизмов защиты клеток во время инфекционного процесса) также будет нарушен. Аутофагия является физиологическим процессом, который позволяет клеткам организма адекватно реагировать на повреждение путем разрушения и элиминации дисфункциональных органелл, агрегатов неправильно свернутых белков, а также микроорганизмов. В ответ на повреждение клеточные компоненты, заключенные в аутофагосомальную вакуоль, подвергаются разрушению и переработке с выделением АТФ и поддержания основных клеточных функций уцелевших соседних структур. Как было сказано ранее, в этом процессе участвует и TNF α , наряду с некоторыми интерлейкинами и соответствующим пулом иммунных клеток [21, 32, 42]. Таким образом, ингибирование данного процесса приводит к накоплению нелизированных аутофагосом и блокаде вирусного клиренса. Все это, накладываясь поверх иммунной дисфункции и неадекватного количества воспалительных цитокинов, обуславливает еще более тяжелую форму инфекции COVID-19 у пациентов данной категории [37].

Статистически определено, что более высокая частота встречаемости аллелей полиморфизма, речь о котором шла выше, наблюдалась у европейцев и азиатов (около 30,01% и 25,97% соответственно), гораздо меньшая распространенность среди популяции африканских стран (в основном к югу от Сахары; до 0,88%) [37].

Ангиотензин 1-7 продуцируется в здоровом организме на постоянном уровне в почках, а также в легких; играет роль локального иммуносупрессора (ингибирует инфильтрацию воспалительными клетками), регулирует выделение противовоспалительных, а также снижает выработку провоспалительных цитокинов — IL-6 и TNF α , нормализует уровень NF- κ B, снижая, таким образом, силу воспалительного ответа в целом. Реализует противовоспалительную функцию он за счет ингибирующего действия на Toll-подобный рецептор 4 вариации /MAPK/NF- κ B. Из этого следует, что те этнические группы, например населения Ирана, среди которых наиболее распространены определенные однонуклеотидные полиморфизмы в генах TLR4, будут в большей степени подвержены тяжелым клиническим исходам вследствие инфицирования, в том числе и SARS-CoV-2 [4, 17, 34, 43].

С такими модификациями TLR4, как Asp299Gly и Thr399Ile, среди выборки пациентов из Египта, выявлена взаимосвязь с тяжестью самой инфекции (вследствие неконтролируемого воспаления), чрезмерно повышенным уровнем цитокинов в крови пациента (в частности высокие показатели IL-6, а также хемокинов и интерферонов, и, как следствие, формирование цитокинового шторма с исходом в ОРДС), а также более высоким риском летального исхода [35].

Крупный анализ литературы по вопросу «роль генетики и генетически-опосредованная степень тяжести инфекционных заболеваний, в частности новой коронавирусной COVID-19 инфекции» демонстрирует, что не только мутации определенного вида TLR обуславливают тяжесть клиники и состояния пациента после заражения инфекцией. Существуют сообщения и о «поломках» в генах, кодирующих элементы сигнальных

путей, а также так называемых адаптеров Toll-рецепторов. К таким относятся, например, TRIF, TRAF3 и TBK1 — своеобразные посредники между активированным Toll-рецептором и факторами, продуктами иммунного ответа, а также структурами их синтезирующими. Сообщается также и о мутациях, связанных с генами MxA, ингибирующими внутриклеточный транспорт проникшего вируса, и OAS-1, ингибирующего трансляцию вирусных белковых структур [18].

Заключение

Накопленный на данный момент опыт изучения влияния однонуклеотидных полиморфизмов генов, кодирующих ключевые молекулы врожденного иммунитета, на вариабельность клинической картины SARS-CoV-2, в перспективе должен помочь выделить группы пациентов с высоким риском тяжелого течения и летального исхода, однако все же требуется дальнейшее углубленное изучение данного направления в различных популяциях. К тому же, в связи с колоссальным количеством переболевших COVID-19, значительный интерес представляет исследование зависимости проявления постковидного периода от наличия однонуклеотидных полиморфизмов генов, кодирующих Toll-подобные рецепторы. Особо ценными данные исследования могут стать также и потому, что, к сожалению, исключить риск появления новых штаммов, возможно, и более вирулентных и, соответственно, потому более тяжело поддающихся лечению, мы не можем, так что дальнейшее изучение этого направления могут в будущем обусловить лучшую подготовленность медицинских кадров при встрече с новыми формами патогенов.

Список литературы / References

1. Буданова Е.В., Свитич О.А., Шуленина Е.А., Зверев В.В. Ассоциация экспрессии генов врожденного иммунитета TLR2, TLR4, TLR9 с течением острой респираторной инфекции, вызванной *klebsiella pneumoniae in vivo* // Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 3. С. 425-430. [Budanova E.V., Svitich O.A., Shulenina E.A., Zverev V.V. Association of TLR2, TLR4, TLR9 gene expression related to innate immunity with *in vivo* acute respiratory infections caused by *klebsiella pneumoniae*. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2018, Vol. 20, no. 3, pp. 425-430. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2018-3-425-430.
2. Бурместер Г.Р., Пецутто А. Наглядная иммунология. М.: Лаборатория знаний, 2022. 320 с. [Burmester G.R., Petsutto A. Visual immunology]. Moscow: Laboratoriya znaniy, 2022. 320 p.
3. Ганковская О.А. Исследование ассоциации полиморфных маркеров генов TLR2 и TLR9 с преждевременными родами и внутриутробным инфицированием // Медицинская иммунология, 2010. Т. 12, № 1-2. С. 87-94. [Gankovskaya O.A. Association studies between polymorphic markers TLR2 AND TLR9 preterm delivery and intrauterine infections. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2010, Vol. 12, no. 1-2, pp. 87-94. (In Russ.)] doi:10.15789/1563-0625-2010-1-2-.

4. Литвинов А.С., Савин А.В., Кухтина А.А. Долгосрочные перспективы внелегочного персистирования коронавируса SARS-CoV-2 // Медицина, 2020. Т. 8, № 1. С. 51-73. [Litvinov A.S., Savin A.V., Kukhtina A.A. Long-term prospects for extrapulmonary persistence of SARS-CoV-2 coronavirus. *Meditsina = Medicine*, 2020, Vol. 8, no. 1, pp. 51-73. (In Russ.)]
5. Никонова А.А., Хаитов М.Р., Хаитов Р.М. Перспективы использования агонистов и антагонистов Toll-подобных рецепторов для профилактики и лечения вирусных инфекций // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 3. С. 397-406. [Nikonova A.A., Khaitov M.R., Khaitov R.M. Prospects of Toll-like receptor agonists and antagonists for prevention and treatment of viral infections. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2019, Vol. 21, no. 3, pp. 397-406. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2019-3-397-406.
6. Царев С.В., Хаитов М.Р. Роль респираторных вирусов при бронхиальной астме // Российский медицинский журнал, 2009. № 2. С. 136-139. [Tsarev S.V., Khaitov M.R. The role of respiratory viruses in bronchial asthma. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Medical Journal of the Russian Federation*, 2009, no. 2, pp. 136-139. (In Russ.)]
7. Яковлев М.Ю. Системная эндотоксинемия. Гомеостаз и общая патология. М.: Наука, 2021. 184 с. [Yakovlev M.Yu. Systemic endotoxinemia. Homeostasis and general pathology]. Moscow: Nauka, 2021. 184 p.
8. Яцков И.А., Белоглазов В.А., Ряпова Э.И. Липополисахарид и ОРДС, вызванный новой коронавирусной инфекцией: гипотезы и факты // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 1. С. 7-18. [Yatskov I.A., Beloglazov V.A., Ryapova E.I. Lipopolysaccharide and ARDS caused by new coronavirus infection: hypotheses and facts. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2022, Vol. 24, no. 1, pp. 7-18. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-LAA-2229.
9. Яцков И.А., Белоглазов В.А., Кубышкин А.В., Николаева А.П., Зяблицкая Е.Ю., Куницкая Ю.Е., Лавренчук Э.Н. Концентрация липополисахарид-связывающего белка и пресепсина у пациентов с вирусным поражением легких SARS-CoV-2, проживающих в Республике Крым // Пульмонология, 2022. Т. 32, № 2. С. 162-170. [Yatskov I.A., Beloglazov V.A., Kubyshekin A.V., Nikolaeva A.P., Zyablitskaya E.Yu., Kunitskaya J.E., Lavrenchuk E.N. Lipopolysaccharide-binding protein and presepsin in patients with SARS-CoV-2 viral lung disease in the Republic of Crimea. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*, 2022, Vol. 32, no. 2, pp. 162-170. (In Russ.)]
10. Anastassopoulou C., Gkizarioti Z., Patrinos G.P., Tsakris A. Human genetic factors associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease severity. *Hum. Genomics*, 2020, Vol. 14, no. 1, 40. doi: 10.1186/s40246-020-00290-4.
11. Armstrong L., Medford A.R.L., Hunter K.J., Uppington K.M., Millar A.B. Differential expression of Toll-like receptor (TLR)-2 and TLR-4 on monocytes in human sepsis. *Clin. Exp. Immunol.*, 2004, Vol. 136, no. 2, pp. 312-319.
12. Beutler B.A. TLRs and innate immunity. *Blood*, 2009, Vol. 113, no. 7, pp. 1399-1407.
13. Bezemer G.F.G., Sagar S., van Bergenhenegouwen J., Georgiou N.A., Garssen J., Kraneveld A.D., Folkerts G. Dual role of Toll-like receptors in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol. Rev.*, 2012, Vol. 64, no. 2, pp. 337-358.
14. Bochud P.Y., Hersberger M., Taffé P., Bochud M., Stein C.M., Rodrigues S.D., Calandra T., Francioli P., Telenti A., Speck R.F., Aderem A., Swiss HIV Cohort Study. Polymorphisms in Toll-like receptor 9 influence the clinical course of HIV-1 infection. *AIDS*, 2007, Vol. 21, no. 4, pp. 441-446.
15. Crespo-Lessmann A., Mateus E., Vidal S., Ramos-Barbón D., Torrejón M., Giner J., Soto L., Juárez C., Plaza V. Expression of toll-like receptors 2 and 4 in subjects with asthma by total serum IgE level. *Respir. Res.*, 2016, Vol. 17, pp. 2-8.
16. Debnath M., Banerjee M., Berk M. Genetic gateways to COVID-19 infection: Implications for risk, severity, and outcomes. *FASEB J.*, 2020, Vol. 34, no. 7, pp. 8787-8795.
17. Devaux C.A., Rolain J-M, Raoult D. ACE2 receptor polymorphism: susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 2020, Vol. 53, no. 3, pp. 425-435.
18. Elhabyan A., Elyacoub S., Sanad E., Abukhadra A., Elhabyan A., Dinu V. The role of Host Genetics in susceptibility to severe viral infections in humans and INSIGHTS into host genetics of severe COVID-19: A systematic review. *Virus Res.*, 2020, Vol. 289, 198163. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198163.
19. Freeman T.L., Swartz T.H. Targeting the NLRP3 Inflammasome in Severe COVID-19. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 1518. doi: 10.3389/fimmu.2020.01518.
20. Gebhard C., Regitz-Zagrosek V., Neuhauser, H.K., Morgan R., Klein S.L. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol. Sex Differ.*, 2020, Vol. 11, no. 1, 29. doi: 10.1186/s13293-020-00304-9.
21. Guo L., Yu H., Gu W., Luo X., Li R., Zhang J., Xu Y., Yang L., Shen N., Feng L., Wang Y. Autophagy negatively regulates transmissible gastroenteritis virus replication. *Sci. Rep.*, 2016, Vol. 6, 23864. doi: 10.1038/srep23864.
22. Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L., Corneau A., Boussier J., Smith N., Péré H., Charbit B., Bondet V., Chenevier-Gobeaux C., Breillat P., Carlier N., Gauzit R., Morbieu C., Pène F., Marin N., Roche N., Szwebel T.-A., Merklings S.H., Treluyer J.-M., Veyer D., Mouthon L., Blanc C., Tharaux P.-L., Rozenberg F., Fischer A., Duffy D., Rieux-Laucat F., Kernéis S., Terrier B. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*, 2020, Vol. 369, no. 6504, pp. 718-724.

23. Hur J.W., Shin H.D., Park B.L., Kim L.H., Kim S-Y., Bae S-C. Association study of Toll-like receptor 9 gene polymorphism in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *Tissue Antigens*, 2005, Vol. 65, no. 3, pp. 266-270.
24. Izquierdo J.L., Ancochea J., Soriano J.B. Clinical characteristics and prognostic factors for intensive care unit admission of patients with COVID-19: retrospective study using machine learning and natural language processing. *J. Med. Internet Res.*, 2020, Vol. 22, no. 10, e21801. doi: 10.2196/21801.
25. Kawai T., Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: Update on Toll-like receptors. *Nat. Immunol.*, 2011, Vol. 11, no. 5, pp. 373-384.
26. Kijpittayarit S., Eid A.J., Brown R.A., Paya C.V., Razonable R.R. Relationship between Toll-like receptor 2 polymorphism and cytomegalovirus disease after liver transplantation. *Clin. Infect. Dis.*, 2007, Vol. 44, no. 10, pp. 1315-1320.
27. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H., Wang W., Song H., Huang B., Zhu N., Bi Y., Ma X., Zhan F., Wang K., Hu T., Hu Z., Zhou W., Zhao L., Chen J., Meng Y., Wang J., Lin Y., Yuan J., Xie Z., Ma J., Liu W.J., Wang D., Xu W., Holmes E.C., Gao G.F., Wu G., Chen W., Shi W., Tan W. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, 2020, Vol. 395, no. 10224, pp. 565-574.
28. Mukherjee S., Huda S., Sinha Babu S.P. Toll-like receptor polymorphism in host immune response to infectious diseases: A review. *Scand J. Immunol.*, 2019, Vol. 90, no. 1, e12771. doi: 10.1111/sji.12771.
29. Nahum A., Dadiac H., Batesac A., Roifman C.M. The biological significance of TLR3 variant, L412F, in conferring susceptibility to cutaneous candidiasis, CMV and autoimmunity. *Autoimmun. Rev.*, 2012, Vol. 11, no. 5, pp. 341-347.
30. Nakeshbandi M., Maini R., Daniel P., Rosengarten S., Parmar P., Wilson C., Kim J.M., Oommen A., Mecklenburg M., Salvani J., Joseph M.A., Breitman I. The impact of obesity on COVID-19 complications: a retrospective cohort study. *Int. J. Obes (Lond.)*, 2020, Vol. 44, no. 9, pp. 1832-1837.
31. Pryimenko N.O., Kotelevska T.M., Koval T.I., Syzova L.M., Dubynska H.M., Kaidashev I.P. Genetic polymorphism ARG753GLN of TLR-2, LEU412PHE of TLR-3, ASP299GLY of TLR-4 in patients with influenza and influenza-associated pneumonia. *Wiad. Lek.*, 2019, Vol. 72, no. 12, pp. 2324-2328.
32. Prentice E., Jerome W.G., Yoshimori T., Mizushima N., Denison M.R. Coronavirus replication complex formation utilizes components of cellular autophagy. *J. Biol. Chem.*, 2004, Vol. 279, no. 11, pp. 10136-10141.
33. Ramos-Lopez O., Daimiel L., Ramirez de Molina A., Martinez-Urbistondo D., Vargas J.A., Martinez J.A. Exploring host genetic polymorphisms involved in SARS-CoV infection outcomes: implications for personalized medicine in COVID-19. *Int. J. Genomics*, 2020, Vol. 2020, 6901217. doi: 10.1155/2020/6901217.
34. Santos R.O.S., Sampaio W.O., Alzamora A.C., Motta-Santos D., Alenina N., Bader M., Campagnole-Santos M.J. The ACE 2/Angiotensin-(1-7)/MAS axis of the renin-angiotensin system: Focus on angiotensin-(1-7). *Physiol. Rev.*, 2018, Vol. 98, no. 1, pp. 505-553.
35. 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. 2021, no. 14, pp. 6293-6303.
36. SeyedAlinaghi S., Mehrtak M., MohsseniPour M., Mirzapour P., Barzegary A., Habibi P., Moradmand-Badie B., Masoud Afsahi A., Karimi A., Heydari M., Mehraeen E., Dadras O., Sabatier J.-M., Voltarelli F. Genetic susceptibility of COVID-19: a systematic review of current evidence. *Eur. J. Med. Res.*, 2021, Vol. 26, no. 1, 46. doi: 10.1186/s40001-021-00516-8.
37. Croci S., Venneri M.A., Mantovani S., Fallerini C., Benetti E., Picchiotti N., Campolo F., Imperatore F., Palmieri M., Daga S., Gabbi C., Montagnani F., Beligni G., Farias T.D.J., Carriero M.L., Sarno L.D., Alavardian D., Aslaksen S., Cubellis M.V., Spiga O., Baldassarri M., Fava F., Norman P.J., Frullanti E., Isidori A.M., Amoroso A., Mari F., Furini S., Mondelli M.U., Multicenter Study G.-C., Chiariello M., Renieri A., Meloni I. The polymorphism L412F in TLR3 inhibits autophagy and is a marker of severe COVID-19 in males. *Autophagy*, 2022, Vol. 18, no. 7, pp. 1662-1672.
38. Thuong N.T.T., Hawn T.R., Thwaites G.E., Chau T.T.H., Lan N.T.N., Quy H.T., Hieu N.T., Aderem A., Hien T.T., Farrar J.J., Dunstan S.J. A polymorphism in human TLR2 is associated with increased susceptibility to tuberculous meningitis. *Genes Immun.*, 2007, Vol. 8, no. 5, pp. 422-428.
39. van der Made C.I., Simons A., Schuurs-Hoeijmakers J., van den Heuvel G., Mantere T., Kersten S., van Deuren R.C., Stehouwer M., van Reijmersdal S.V., Jaeger M., Hofste T., Astuti G., Galbany J.C., van der Schoot V., van der Hoeven H., Wanda Hagmolen Of Ten Have, Klijn E., van den Meer C., Fiddelaers J., de Mast Q., Bleeker-Rovers C.P., Joosten L.A.B., Yntema H.G., Gilissen C., Nelen M., van der Meer J.W.M., Brunner H.G., Netea M.G., van de Veerdonk F.L., Hoischen A. Presence of Genetic Variants Among Young Men With Severe COVID-19. *JAMA*, 2020, Vol. 324, no. 7, pp. 663-673.
40. WHO. WHO director-general's opening remarks at the media briefing on COVID-19, 2020. Available at: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19>.

41. Woehrle T., Du W., Goetz A., Hsu H.-Y., Joos T.O., Weiss M., Bauer U., Brueckner U.B., Schneider E.M. Pathogen specific cytokine release reveals an effect of TLR2 Arg753Gln during Candida sepsis in humans. *Cytokine*, 2008, Vol. 41, no. 3, pp. 322-329.
42. Yin Z., Pascual C., Klionsky D.J. Autophagy: machinery and regulation. *Microb. Cell*, 2016, Vol. 3, no. 12, pp. 588-596.
43. Zakeri S., Pirahmadi S., Mehrizi A.A., Djadid N.D. Genetic variation of TLR-4, TLR-9 and TIRAP genes in Iranian malaria patients. *Malar. J.*, 2011, Vol. 10, 77. doi: 10.1186/1475-2875-10-77.
44. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020, Vol. 395, no. 10229, pp. 1054-1062.

Авторы:

Белоглазов В.А. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 2, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Яцков И.А. — ассистент кафедры внутренней медицины № 2, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Камшиев А.А. — студентка кафедры внутренней медицины № 2, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Агзамова Ю.М. — студентка кафедры внутренней медицины № 2, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Authors:

Beloglazov V.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Internal Medicine No. 2, S. Georgievsky Medical Academy, V. Vernadsky Crimea Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Yatskov I.A., Assistant Professor, Department of Internal Medicine No. 2, S. Georgievsky Medical Academy, V. Vernadsky Crimea Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Kamshiy A.A., Student, Department of Internal Medicine No. 2, S. Georgievsky Medical Academy, V. Vernadsky Crimea Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Agzamova Yu.M., Student, Department of Internal Medicine No. 2, S. Georgievsky Medical Academy, V. Vernadsky Crimea Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Поступила 07.11.2022
Отправлена на доработку 08.11.2022
Принята к печати 16.02.2023

Received 07.11.2022
Revision received 08.11.2022
Accepted 16.02.2023