

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2025.02.31-45>

Ассоциация полиморфизмов *rs4986790* и *rs4986791* гена *TLR 4* с риском развития острых респираторных вирусных заболеваний: метаанализ

Аль-Джавади А.М.А., Алсет Д., Покудина И.О., Шкурат Т.П.

ФГАОУ ВО Южный федеральный университет
344006 г. Ростов-на-Дону, Россия, ул. Б. Садовая, д. 105/42

Введение. Острые респираторные вирусные заболевания (ОРВЗ) являются одной из актуальных медицинских и социально-экономических проблем, часто встречающихся во всех возрастных группах во всем мире. Наиболее важными этиологическими агентами заболевания считают респираторно-синцициальный вирус (РСВ) и вирус гриппа. *TLR4* – это рецептор врожденного иммунитета на поверхности клетки, который распознает патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP), включая вирусные белки, и запускает выработку интерферонов I типа и провоспалительных цитокинов для борьбы с инфекцией. Во многих исследованиях сообщается о влиянии полиморфизмов Asp299Gly и Thr399Ile *TLR4* на риск развития ОРВЗ, однако однозначные выводы не были сделаны.

Цель: изучение связи между полиморфизмами Asp299Gly *rs4986790* и Thr399Ile *rs4986791* гена Toll-подобного рецептора (*TLR4*) и развитием ОРВЗ.

Методы. Систематический поиск литературы был выполнен с использованием баз данных PubMed, Google Scholar Search, РИНЦ в соответствии с руководством PRISMA 2020. Объединенные коэффициенты отношения шансов с соответствующими 95% доверительными интервалами были рассчитаны по пяти генетическим моделям. Обработка данных и построение лесовидных диаграмм для оценки обобщенных результатов проводились в программе RevMan 5.4.

Результаты. В метаанализ были включены 9 публикаций по полиморфизму *rs4986790* и 5 по полиморфизму *rs4986791*, отвечающих критериям включения/невключения. Большинство статей совмещали в себе исследования по двум изучаемым полиморфизмам. Численность основной группы для Asp299Gly составила 1228 человек, контрольной – 8694, для Thr399Ile – 629 и 2858 соответственно. Включенные в метаанализ результаты не имели существенной гетерогенности среди исследований по всем генетическим моделям. Проанализированные данные показали, что исследованные полиморфизмы не были связаны с риском ОРВЗ.

Выводы. Проведенное исследование может быть полезным для лучшего понимания точной роли каждого компонента врожденного и адаптивного иммунитета при ОРВЗ. Эти данные, суммируя положительную, отрицательную или отсутствующую корреляцию между ОРВЗ и полиморфизмами генов, предоставляют важную информацию о механизмах вирусной инфекции и могут помочь в разработке новых вакцин и создании фармакологических методов лечения.

Ключевые слова: Asp299Gly, Thr399Ile, *TLR4*, полиморфизмы, метаанализ, острые респираторные вирусные заболевания.

Для цитирования: Аль-Джавади А.М.А., Алсет Д., Покудина И.О., Шкурат Т.П. Ассоциация полиморфизмов *rs4986790* и *rs4986791* гена *TLR 4* с риском развития острых респираторных вирусных заболеваний: метаанализ. *Медицинская генетика*. 2025; 24(2): 31-45.

Автор для корреспонденции: Аль-Джавади А.М.А.; e-mail: ali.sindbadland@gmail.com

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания в сфере научной деятельности, проект № FENW-2023-0018.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 22.01.2025

Принята: 10.02.2025

Association of *rs4986790* and *rs4986791* polymorphisms of the *TLR 4* gene with the risk of developing acute respiratory viral diseases: a meta-analysis

Al -Javadi A.M.A., Alset D., Pokudina I.O., Shkurat T.P.

Southern Federal University
105/42, Bolshaya Sadovaya st., Rostov-on-Don, 344006, Russian Federation

Background. Acute respiratory viral infection (ARVI) is one of the pressing medical and socio-economic problems, frequently occurring in all age groups worldwide. The most important viral etiologic agents are respiratory syncytial virus (RSV) and influenza virus. *TLR4* is an innate immune receptor on the cell surface that recognizes pathogen-associated molecular patterns (PAMPs), including viral proteins, and triggers the production of type I interferons and proinflammatory cytokines to fight infection. Many studies have reported the effect of *TLR4* Asp299Gly and Thr399Ile polymorphisms on the risk of developing ARVI, but no definitive conclusions have been made.

Aim: to investigate the association between the *rs4986790* and *rs4986791* polymorphisms of the Toll-like receptor (*TLR 4*) gene and the development of ARVI.

Methods. A systematic literature search was performed using the PubMed, Google Scholar Search, and Russian Science Citation Index (RSCI) databases according to PRISMA 2020 guidelines. Pooled odds ratios with corresponding 95% confidence intervals were calculated for five genetic models. Data processing and construction of forest plots to assess the pooled results were performed in RevMan 5.4.

Results. The meta-analysis included 9 publications on the rs4986790 polymorphism and 5 on the rs4986791 polymorphism, that met the inclusion/exclusion criteria. Most of the articles combined studies of both polymorphisms. The sample size of the main group for Asp299Gly was 1228, the control group – 8694, for Thr399Ile – 629 and 2858, respectively. The results included in the meta-analysis did not have significant heterogeneity among studies for all genetic models. The analyzed data showed that the studied polymorphisms were not associated with the risk of ARVI.

Conclusions. The study may be useful for better understanding the exact role of each component of innate and adaptive immunity in ARVI. These data, summarizing the positive, negative or absent correlation between ARVI and gene polymorphisms, provide important information on the mechanisms of viral infection and can help in the development of new vaccines and pharmacological treatment.

Keywords: Asp299Gly, Thr399Ile, TLR4, polymorphisms, meta-analysis, acute respiratory viral diseases.

For citation: Al -Javadi A.M.A., Alset D., Pokudina I.O., Shkurat T.P. Association of rs4986790 and rs4986791 polymorphisms of the *TLR 4* gene with the risk of developing acute respiratory viral diseases: a meta-analysis. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2025; 24(2): 31–45. (In Russian).

Corresponding author: Al -Javadi A.M.A.; **e-mail:** ali.sindbadland@gmail.com

Funding. The study was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation under the state assignment in the field of scientific activity, project No. FENW-2023-0018.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 22.01.2025

Accepted: 10.02.2025

Введение

Респираторные вирусные инфекции на протяжении длительного периода являются глобальной проблемой, варьирующей от сезонных рецидивов до непредсказуемых пандемий. Количество ежегодных госпитализаций из-за сезонных вирусов, таких как грипп, может сильно колебаться в зависимости от циркулирующего штамма(ов) и соответствия прогнозируемым штаммам, которые часто предсказываются не точно, используемых вакцин [1].

Острые респираторные вирусные заболевания (ОРВЗ) занимают первое место среди всей инфекционной патологии как по частоте встречаемости, так и по разнообразию вызывающих их возбудителей [2]. Основными инфекционными агентами ОРВЗ, примерно в 70% случаев, являются вирусы, среди которых респираторно-синцитиальный вирус (RSV), риновирус, метапневмовирус человека, вирус парагриппа, энтеровирус человека, вирус гриппа, коронавирусы человека, аденовирус и вирус Бока человека [3]. Среди ОРВЗ есть заболевания, при которых возможно тяжелое течение и летальный исход. Прежде всего, к ним относятся грипп, тяжелый острый респираторный синдром и респираторно-синцитиальная вирусная инфекция. Бесконтрольные респираторные инфекции приводят к тяжелой воспалительной реакции, локальному цитокиновому шторму, ведущему

к повреждению легких, тяжелому острому респираторному дистресс-синдрому и другим опасным для жизни последствиям.

В настоящее время общепризнано, что индивидуальная вариабельность генов, участвующих в иммунном ответе в целом и в передаче сигналов врожденного иммунитета, объясняет различия в тяжести ОРВЗ [4]. Риск респираторных инфекций связан с генетическими вариантами факторов врожденного иммунитета, таких как MBL, IL-6, фактор некроза опухоли (TNF α) и другие [5].

Важную роль в распознавании вирусных частиц и активации врожденного иммунного ответа играет сигнальный путь Toll-подобных рецепторов (TLR) [6], которые экспрессируются на различных иммунных клетках, таких как дендритные клетки, макрофаги, моноциты, нейтрофилы, базофилы естественные клетки-киллеры и клетки адаптивного иммунитета – Т-клетки и В-клетки [7]. TLR реализуют регуляцию экспрессии цитокинов, непрямую активацию адаптивной иммунной системы, контролируя экспрессию ко-стимулирующих молекул [8] и распознавание молекулярных паттернов, ассоциированных с патогеном (PAMPs). Кроме того, они распознают молекулярные паттерны, связанные с повреждением (DAMPs), которые появляются при повреждении тканей хозяина или

вирусной инфекции. Активация путей TLR приводит к секреции провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6 и TNF α , а также интерферона типа 1 [9].

TLR 4 – один из важнейших членов семейства Toll-подобных рецепторов, распознает широкий спектр молекул, липополисахариды (ЛПС) грамотрицательных бактерий, вирусов, грибов и микоплазмы [10]. Показано, что вариации в гене, кодирующем этот рецептор, могут влиять на его функции, модифицируя структуру белка и формирование комплексов с лигандами патогена, изменяя прогрессирование заболеваний органов дыхания [11]. На сегодняшний день роль TLR при различных патологиях человека до сих пор не до конца изучена, однако TLR4 показал себя как важный фактор в инициации и прогрессировании воспалительных процессов [12].

В литературе имеются данные об ассоциации хорошо изученных функциональных замен Asp299Gly (rs4986790) и Thr399Ile (rs4986791) в TLR 4 с риском развития острых респираторных заболеваний [13], однако выводы по результатам исследований о роли этих замен довольно противоречивы.

Цель исследования: метаанализ корреляции полиморфизмов Thr399Ile (rs4986791) и Asp299Gly (rs4986790) гена TLR4 с респираторными заболеваниями

Методы

Поиск и выбор исследований

Исследование выполнено по протоколу, включавшему полный перечень критериев отбора оригинальных публикаций в соответствии с требованиями руководства PRISMA [14]. Дизайн проведенного исследования представлен в блок-схеме (рис. 1). Поиск статей осуществлялся в базах данных медицинских и биологических публикаций: РИНЦ, PubMed и Google Scholar.

В исследование включены полнотекстовые публикации, посвященные изучению ассоциации риска ОРВЗ с полиморфизмами Thr399Ile (rs4986791) и Asp299Gly (rs4986790) гена TLR4. Ключевые термины, используемые в стратегии поиска, включали «Toll-подобный рецептор 4», «TLR4», «rs4986790», «rs4986791», «Asp299Gly», «Thr399Ile», «острые респираторные вирусные заболевания», «ОРВЗ», «upper respiratory tract infection», «URTI». Дополнительно вручную просматривались списки ссылок на соответствующие статьи или обзоры, чтобы свести к минимуму возможность пропуска важных статей.

Критерии включения и исключения

В метаанализ были включены исследования на основе следующих критериев: в них оценивали ассоциацию полиморфизмов rs4986790 и/или rs4986791 в гене TLR4 с ОРВЗ; они имели дизайн «случай-контроль» и содержали информацию о распределении генотипов у пациентов и в контрольной группе для расчета отношения шансов (OR) с соответствующими 95% доверительными интервалами (95% CI).

Не включались в метаанализ публикации об исследованиях, выполненных в ином дизайне (не «случай-контроль»), дублировавшие данные других статей, не имевшие достаточных данных о генотипах или исследования на животных. Также исключались отчеты о клинических случаях, неполные отчеты, обзорные статьи, рефераты.

Из включенных в анализ статей извлекали следующую информацию: имя первого автора, год публикации, этническую принадлежность, количество участников опытных и контрольных групп, метод генотипирования и значения p для равновесия Харди–Вайнберга (HWE).

Статистический анализ

Обработка данных и построение лесовидных графиков для оценки обобщенных результатов проводились в свободно распространяемой на сайте Кокрейновского сообщества программе RevMan 5.4. Степень неоднородности исследований оценивалась по показателю гетерогенности I^2 . Значение $I^2 < 25\%$ принималось свидетельством низкого уровня неоднородности, I^2 в интервале от 25 до 50% считался показателем умеренной гетерогенности, а $I^2 > 50\%$ означал высокую неоднородность. В качестве меры статистической значимости выявленной гетерогенности использовался критерий χ^2 . Для оценки связи полиморфизмов Asp299Gly и Thr399Ile гена TLR4 с риском ОРВЗ использовались объединенные OR с 95% CI.

Результаты

Характеристики включенных в мета-анализ исследований

В ходе исследования было обнаружено 165 публикаций, глубина поиска литературных данных составила 18 лет. После удаления дубликатов из 73 исследований по ранее описанному алгоритму были удалены статьи, не соответствующие критериям отбора, заявленным в протоколе исследования. Блок-схема отбора публикаций, согласно протоколу PRISMA показана на рис. 1.

Для метаанализа было отобрано 9 публикаций по полиморфизму *TLR4* rs4986790 и 5 исследований по полиморфизму *TLR4* rs4986791, отвечающих критериям включения/невключения. Большинство статей совмещали в себе исследования по двум изучаемым нами полиморфизмам. Основные характеристики этих статей представлены в табл. 1.

В семи публикациях, изучающих замену Asp299Gly, распределение генотипов в группах контроля соответствует закону Харди–Вайнберга, в двух – не соответствует; во всех исследованиях, посвященных полиморфизму Thr399Ile, распределение генотипов в контрольной группе подчиняется закону Харди–Вайнберга.

Распределение этнических групп в публикациях следующее: в семи – европеоиды, в одной – африкан-

цы, ещё в одной невозможно было выявить этническую принадлежность участников.

В публикации Awomoyi A.A. с соавт. (2007) представлены данные трех групп контроля: педиатрического (дети, имеющие респираторные симптомы, соответствующие вирусной инфекции), контроля взрослых, по которому не представлено распределение генотипов, и литературного контроля, сформированного на основе результатов 25 исследований по полиморфизму *TLR4* rs4986790 и 9 статей по полиморфизму *TLR4* rs4986791. В соответствии с целью и протоколом исследования для дальнейшего анализа был выбран литературный контроль. В исследовании Esposito с соавт. (2012) представлены две основные группы: A/H1N1/2009-положительные и A/H1N1/2009-отрицательные дети, госпи-

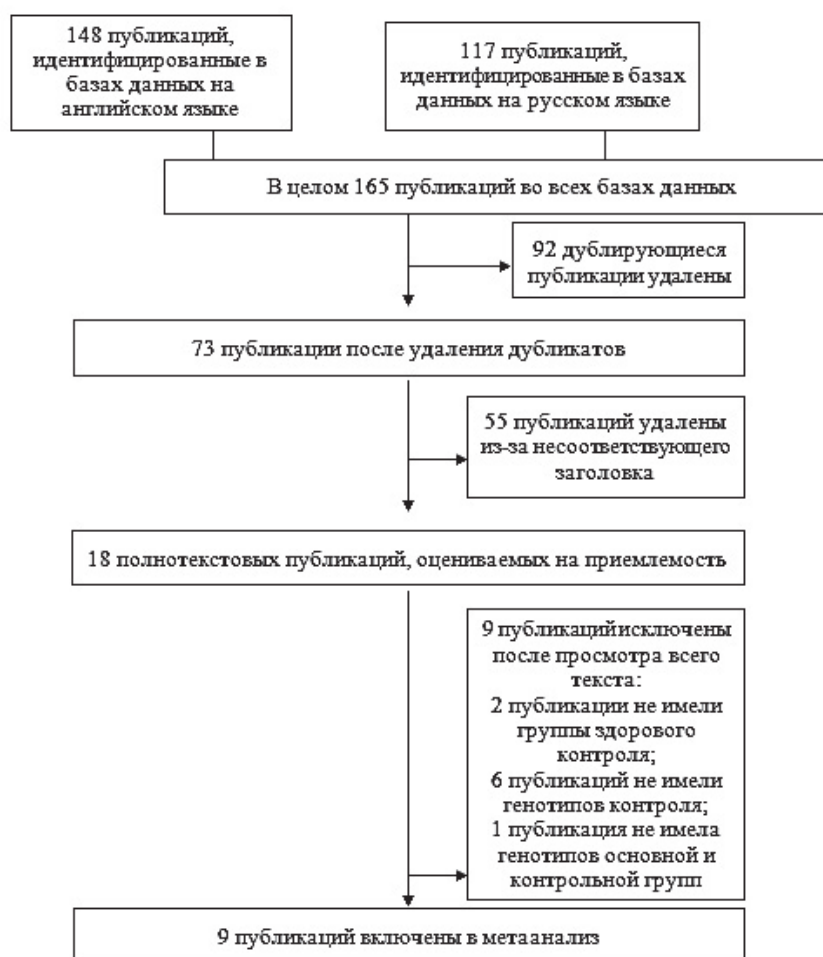


Рис. 1. Блок-схема стратегии анализа, составленная по инструкции PRISMA.

Fig. 1. Analysis strategy diagram based on PRISMA guidelines.

Таблица 1. Характеристика исследований, включенных в метаанализ**Table 1.** Characteristics of studies included in the meta-analysis

Ссылка	Этническая область	Генотипирование	Исследуемый возбудитель ОРВЗ	Частоты генотипов <i>TLR4</i> (случай/контроль)			P _{HWE}
				00	01	11	
rs4986790 (Asp299Gly)							
Puthothu et al., 2006	Европеоиды, Германия	PCR-RFLP	RSV	126/245	5/22	0/2	0,116
Paulus et al., 2007	Европеоиды, Британия	TaqMan	RSV	128/104	7/9	1/0	<i>0,907</i>
Awomoyi et al., 2007	-, США	TaqMan	RSV	11/6313	94/742	0/37	0,012
Helminen et al., 2008	Европеоиды, Финляндия	TaqMan	RSV	80/327	17/66	0/5	<i>0,728</i>
Lofgren et al., 2010	Европеоиды, Финляндия	PCR-RFLP	RSV	251/290	55/59	6/7	<i>0,172</i>
Kresfelder et al., 2011	Африканцы, Южная Африка	TaqMan	RSV	265/99	18/14	0/0	<i>0,782</i>
Esposito et al., 2012	Европеоиды, Италия	TaqMan	Вирус гриппа А/ H1N1/2009	46/148	5/16	0/0	0,51
Goutaki et al., 2014	Европеоиды, Греция	PCR-RFLP	RSV	45/93	2/1	3/5	0,000
Pryimenko et al., 2019	Европеоиды, Украина	PCR-RFLP	Вирусы гриппа А/ H1N1, А/ H2N2, А/ H3N2 и В	55/87	8/3	0/0	<i>0,987</i>
rs4986791 (Thr399Ile)							
Puthothu et al., 2006	Европеоиды, Германия	PCR-RFLP	RSV	120/244	11/23	0/2	0,133
Awomoyi et al., 2007	-, США	TaqMan	RSV	13/2066	92/144	0/3	<i>0,957</i>
Kresfelder et al., 2011	Африканцы, Южная Африка	TaqMan	RSV	288/113	14/0	0/0	<i>1,000</i>
Esposito et al., 2012	Европеоиды, Италия	TaqMan	Вирус гриппа А/ H1N1/2009	46/148	5/16	0/0	0,51
Goutaki et al., 2014	Европеоиды, Греция	PCR-RFLP	RSV	31/51	12/35	7/13	<i>0,236</i>

Примечание: HWE – значение равновесия Харди–Вайнберга в контрольных группах (значения выделены жирным шрифтом при статистической значимости ($p < 0,05$) и курсивом при самостоятельном расчёте); PCR-RFLP – полиморфизм длин рестриктных фрагментов; RSV – респираторно-синцитиальный вирус.

Note: HWE – Hardy–Weinberg equilibrium value in control groups (values are highlighted in bold for statistical significance ($p < 0.05$) and in italics for independent calculation); PCR-RFLP – restriction fragment length polymorphism; RSV – respiratory syncytial virus.

тализированные из-за гриппоподобных симптомов. Из-за невозможности определения этиологического агента у A/H1N1/2009-отрицательных детей для проведения метаанализа была выбрана A/H1N1/2009-положительная группа.

Для оценки ассоциации восприимчивости к ОРВЗ с полиморфизмами *TLR4* rs4986790 и rs4986791 OR и 95% CI были рассчитаны с использованием пяти генетических моделей: аллельной, гомозиготной, гетерозиготной, доминантной и рецессивной.

Полиморфизм *TLR4* Asp299Gly (rs4986790) и риск ОРВЗ

В метаанализ были включены девять исследований, изучающих ассоциацию полиморфизма *TLR4* Asp299Gly с риском ОРВЗ (табл. 1). Численность основной группы составила 1228 человек, контрольной – 8694.

В гетерозиготной модели установлена незначительная гетерогенность ($I^2=9\%$), четыре модели показали отсутствие гетерогенности ($I^2=0\%$). На основании этого в работе была использована фиксированная модель для расчета ORs.

В результате объединения результатов всех исследований связь замены Asp299Gly с риском развития ОРВЗ не была установлена ни в одной из моделей (аллельная модель G против A: OR=0,94, 95%CI=0,79–1,12; гомозиготная модель GG против AA: OR=1,05, 95%CI=0,49–2,26; гетерозиготная модель GA против AA: OR=0,92, 95%CI=0,77–1,11; доминантная модель GG + GA против AA: OR=0,93, 95%CI=0,77–1,12; рецессивная модель GG + GA против AA: OR=1,06, 95%CI=0,5–2,27). Результаты представлены на рис. 2.

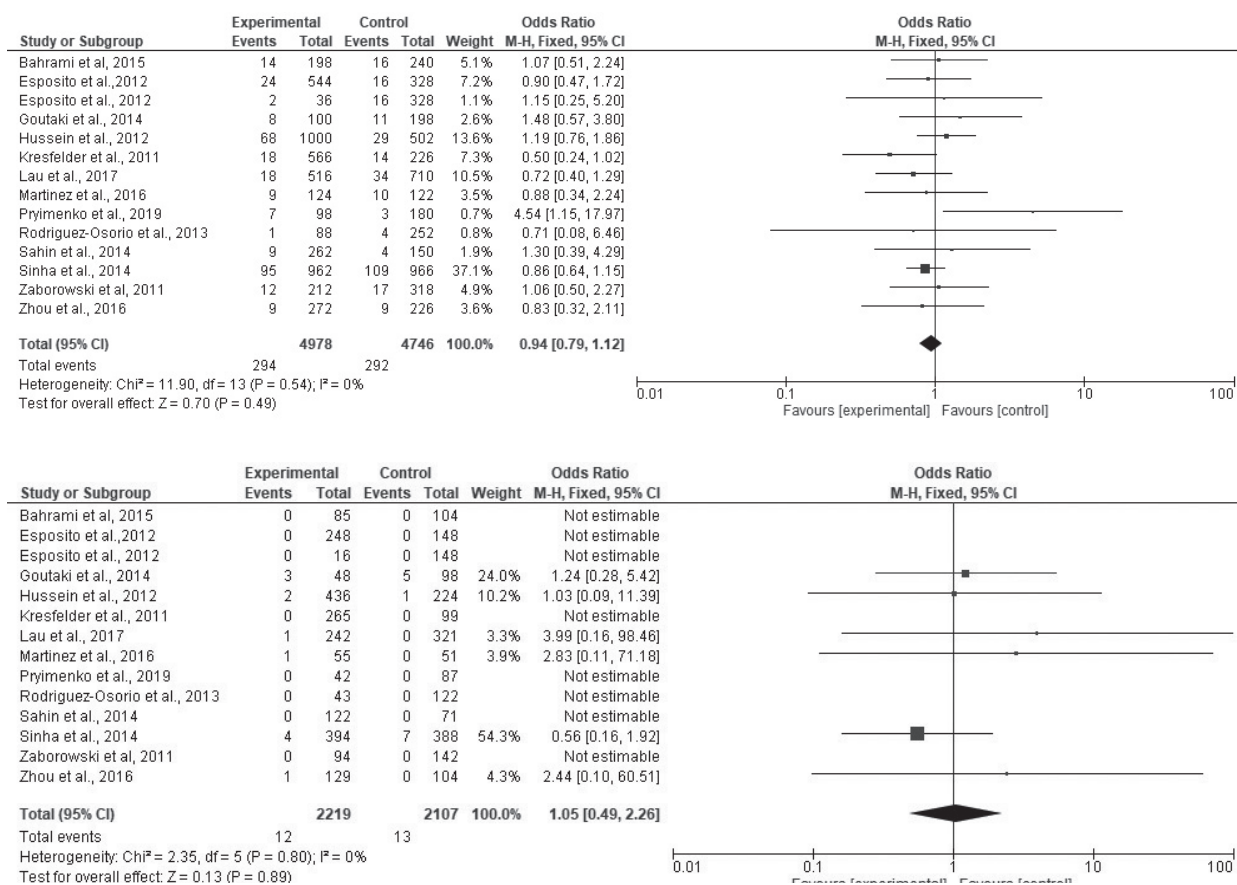


Рис. 2. Лесовидные диаграммы полиморфизма гена *TLR4* Asp299Gly (rs4986790) и риска ОРВЗ: А – аллельная модель, Б – гомозиготная модель, В – гетерозиготная модель, Г – доминантная модель, Д – рецессивная модель.

Fig. 2. Forest diagrams of the *TLR4* Asp299Gly (rs4986790) gene polymorphism and the risk of ARVI: А – allelic model, Б – homozygous model, В – heterozygous model, Г – dominant model, Д – recessive model.

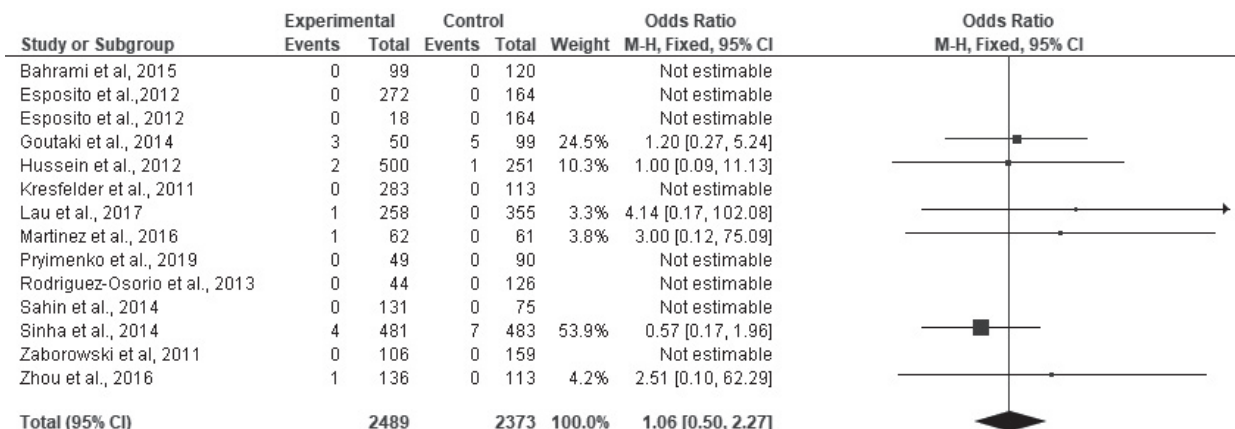
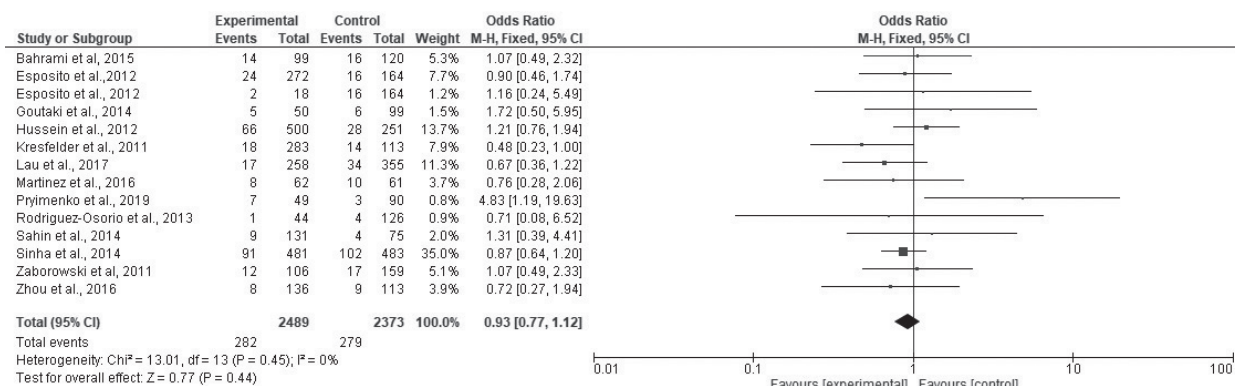
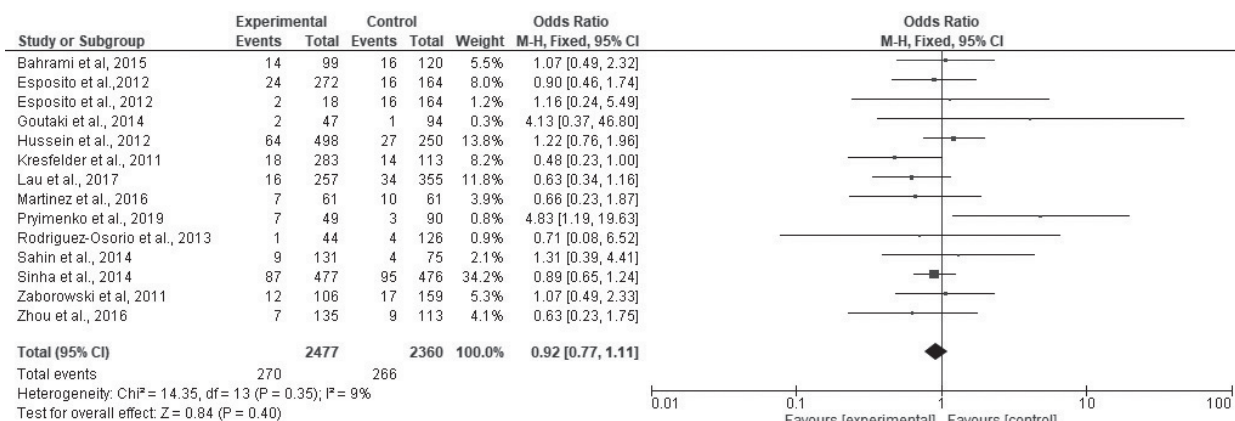


Рис. 2. Лесовидные диаграммы полиморфизма гена *TLR4* Asp299Gly (rs4986790) и риска ОРВЗ: А – аллельная модель, Б – гомозиготная модель, В – гетерозиготная модель, Г – доминантная модель, Д – рецессивная модель.

Fig. 2. Forest diagrams of the *TLR4* Asp299Gly (rs4986790) gene polymorphism and the risk of ARVI: А – allelic model, Б – homozygous model, В – heterozygous model, Г – dominant model, Д – recessive model.

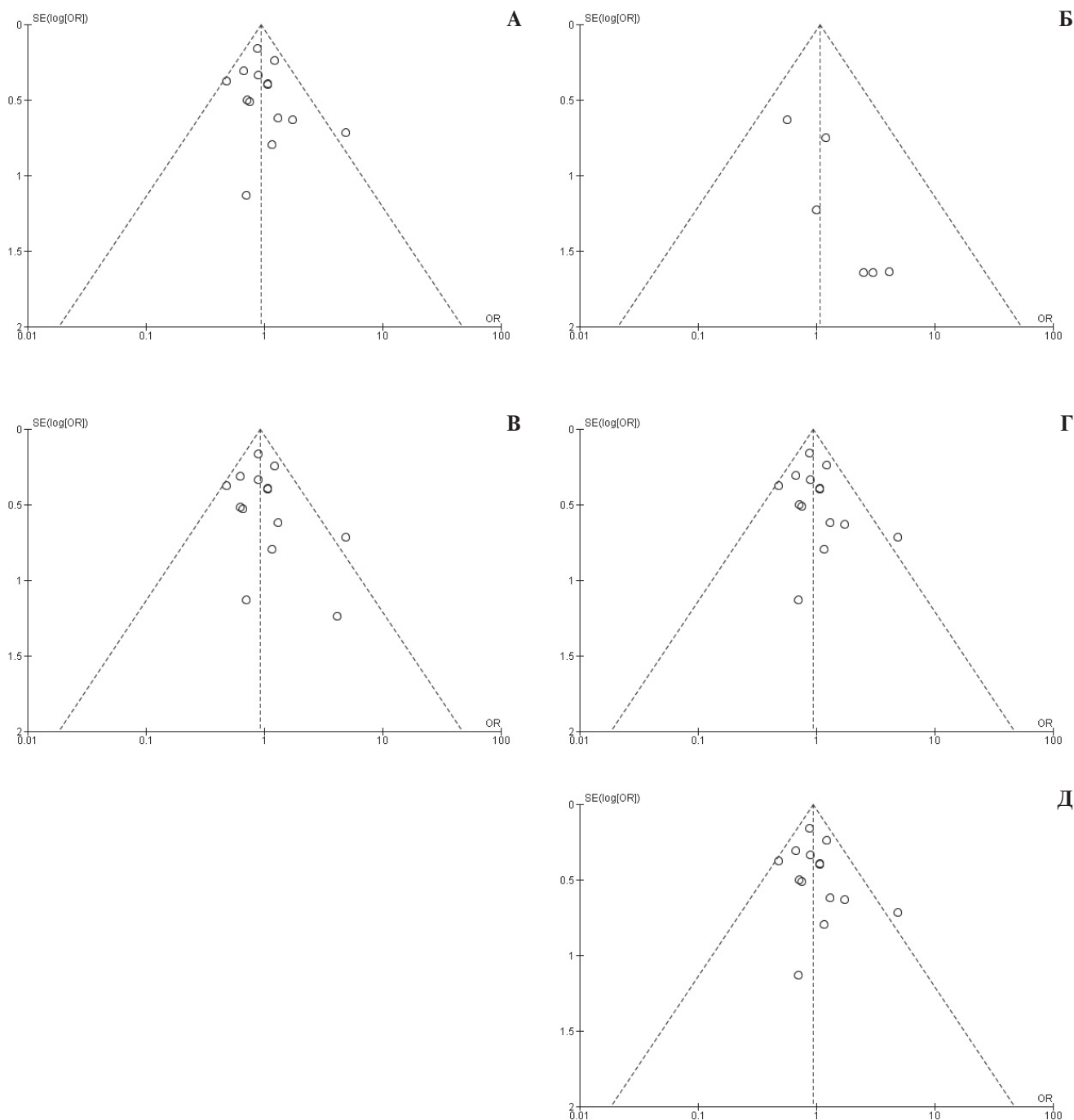


Рис. 3. Воронкообразные диаграммы ассоциации полиморфизма rs4986790 гена *TLR4* с ОРВ3: А – аллельная модель, Б – гомозиготная модель (GlyGly против AspAsp), в – гетерозиготная модель (GlyAsp против AspAsp), г – доминантная модель (GlyGly+ GlyAsp против AspAsp), д – рецессивная модель (GlyGly против GlyAsp+ AspAsp).

Fig. 3. Funnel plots of the association of the *TLR4* rs4986790 with ARVI: А – allelic model, Б – homozygous model (GlyGly vs. AspAsp), В – heterozygous model (GlyAsp vs. AspAsp), Г – dominant model (GlyGly+ GlyAsp vs. AspAsp), Д – recessive model (GlyGly vs. GlyAsp+ AspAsp)

На рис. 3 представлены результаты оценки предвзятости публикаций, значительная асимметрия не была обнаружена.

Полиморфизм *TLR4* Thr399Ile (rs4986791) и риск ОРВЗ

В мета-анализ ассоциации полиморфизма *TLR4* Thr399Ile с риском ОРВЗ были включены пять публикаций, соответствующих критериям исследования, с 629 пациентами и 2858 человек в группах контроля.

Существенная гетерогенность не была обнаружена ни в одной из моделей, на основании этого использовалась фиксированная модель исследования.

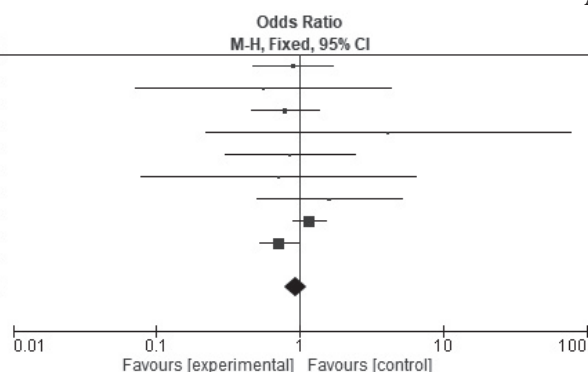
В результате исследования были получены следующие результаты: аллельная модель Т против С:

OR=0,93, 95%CI=0,78–1,11; гомозиготная модель ТТ против СС: OR=0,83, 95%CI=0,41-1,69; гетерозиготная модель ТС против СС: OR=0,93, 95%CI=0,77–1,12; доминантная модель ТТ + ТС против СС: OR=0,93, 95%CI=0,77–1,12; рецессивная модель ТТ против ТС + СС: OR=0,94, 95%CI=0,47-1,88). Связь замены Thr399Ile *TLR4* с риском развития ОРВЗ не была установлена ни в одной из моделей.

Результаты метаанализа ассоциации полиморфизма rs4986791 гена *TLR 4* с ОРВЗ в виде лесовидных диаграмм представлены на рис. 4.

Предвзятость публикации оценивалась путем построения воронкообразных диаграмм, значительная асимметрия не была выявлена, что свидетельствует о минимальном влиянии предвзятости публикаций на наши результаты (рис. 5).

Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Esposito et al., 2012	24	544	16	328	7.3%	0.90 [0.47, 1.72]
Esposito et al., 2012	1	36	16	328	1.2%	0.56 [0.07, 4.33]
Goutaki et al., 2014	26	100	61	198	11.5%	0.79 [0.46, 1.35]
Kresfelder et al., 2011	4	584	0	266	0.3%	4.13 [0.22, 77.02]
Martinez et al., 2016	7	124	8	122	2.9%	0.85 [0.30, 2.43]
Rodriguez-Osorio et al., 2013	1	88	4	252	0.8%	0.71 [0.08, 6.46]
Sahin et al., 2014	11	262	4	150	1.9%	1.60 [0.50, 5.11]
Schurman et al., 2018	93	1926	145	3482	37.4%	1.17 [0.89, 1.52]
Sinha et al., 2014	78	962	106	966	36.9%	0.72 [0.53, 0.97]
Total (95% CI)		4626		6092	100.0%	0.93 [0.78, 1.11]
Total events	245		360			
Heterogeneity: Chi ² = 8.11, df = 8 (P = 0.42); I ² = 1%						
Test for overall effect: Z = 0.77 (P = 0.44)						



Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Esposito et al., 2012	1	250	0	148	3.7%	1.79 [0.07, 44.11]
Esposito et al., 2012	0	17	0	148		Not estimable
Goutaki et al., 2014	7	38	13	64	46.4%	0.89 [0.32, 2.46]
Kresfelder et al., 2011	0	288	0	133		Not estimable
Martinez et al., 2016	0	55	0	53		Not estimable
Rodriguez-Osorio et al., 2013	0	43	0	122		Not estimable
Sahin et al., 2014	0	120	0	71		Not estimable
Schurman et al., 2018	1	872	2	1600	8.3%	0.92 [0.08, 10.13]
Sinha et al., 2014	5	413	7	391	41.7%	0.67 [0.21, 2.14]
Total (95% CI)		2096		2730	100.0%	0.83 [0.41, 1.69]
Total events	14		22			
Heterogeneity: Chi ² = 0.37, df = 3 (P = 0.95); I ² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.51 (P = 0.61)						

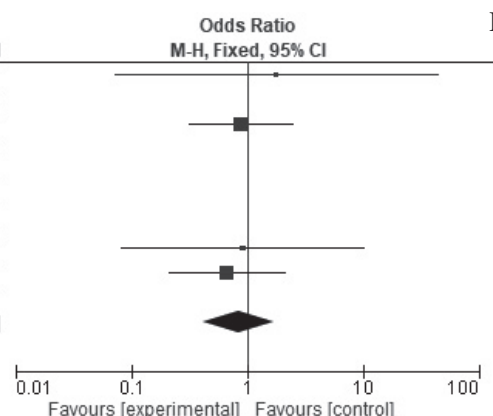


Рис. 4. Лесовидные диаграммы ассоциации полиморфизма rs4986791 гена *TLR 4* с ОРВЗ: А – аллельная модель, Б – гомозиготная модель, В – гетерозиготная модель, Г – доминантная модель, Д – рецессивная модель.

Fig. 4. Forest diagrams of the *TLR4* rs4986791 gene polymorphism and the risk of ARVI: А – allelic model, Б – homozygous model, В – heterozygous model, Г – dominant model, Д – recessive model.

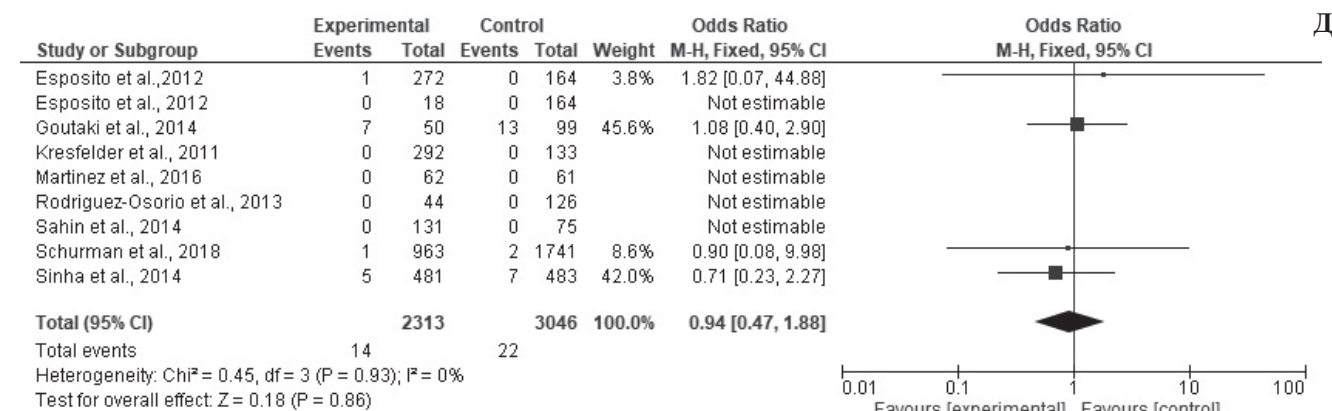
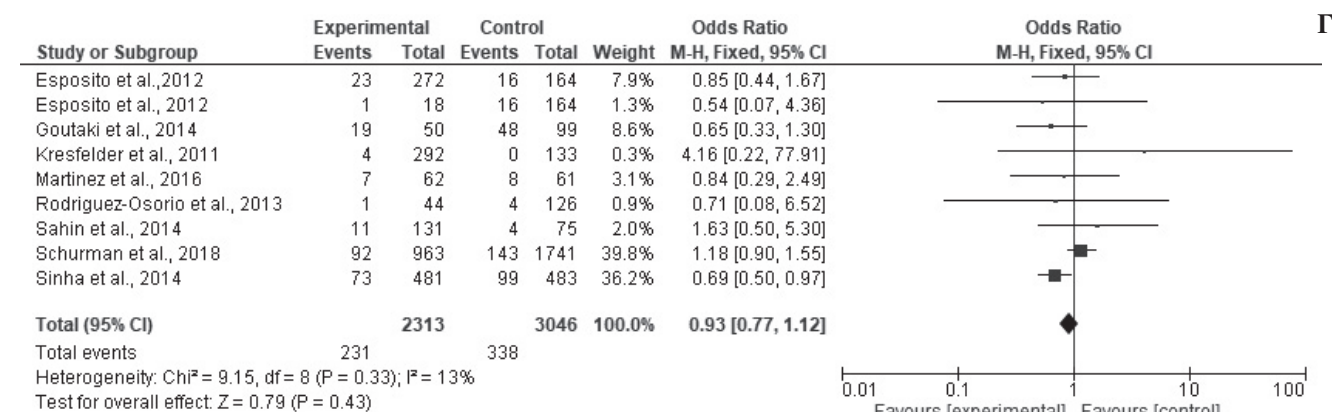
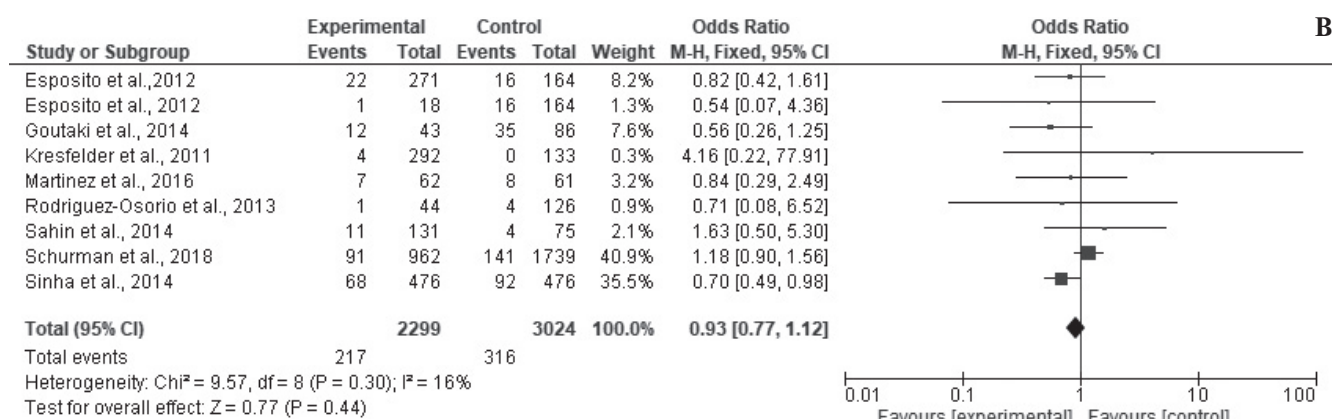


Рис. 4. Лесовидные диаграммы ассоциации полиморфизма rs4986791 гена *TLR 4* с ОРВЗ: А – аллельная модель, Б – гомозиготная модель, В – гетерозиготная модель, Г – доминантная модель, Д – рецессивная модель.

Fig. 4. Forest diagrams of the *TLR4* rs4986791 gene polymorphism and the risk of ARVI: А – allelic model, Б – homozygous model, В – heterozygous model, Г – dominant model, Д – recessive model.

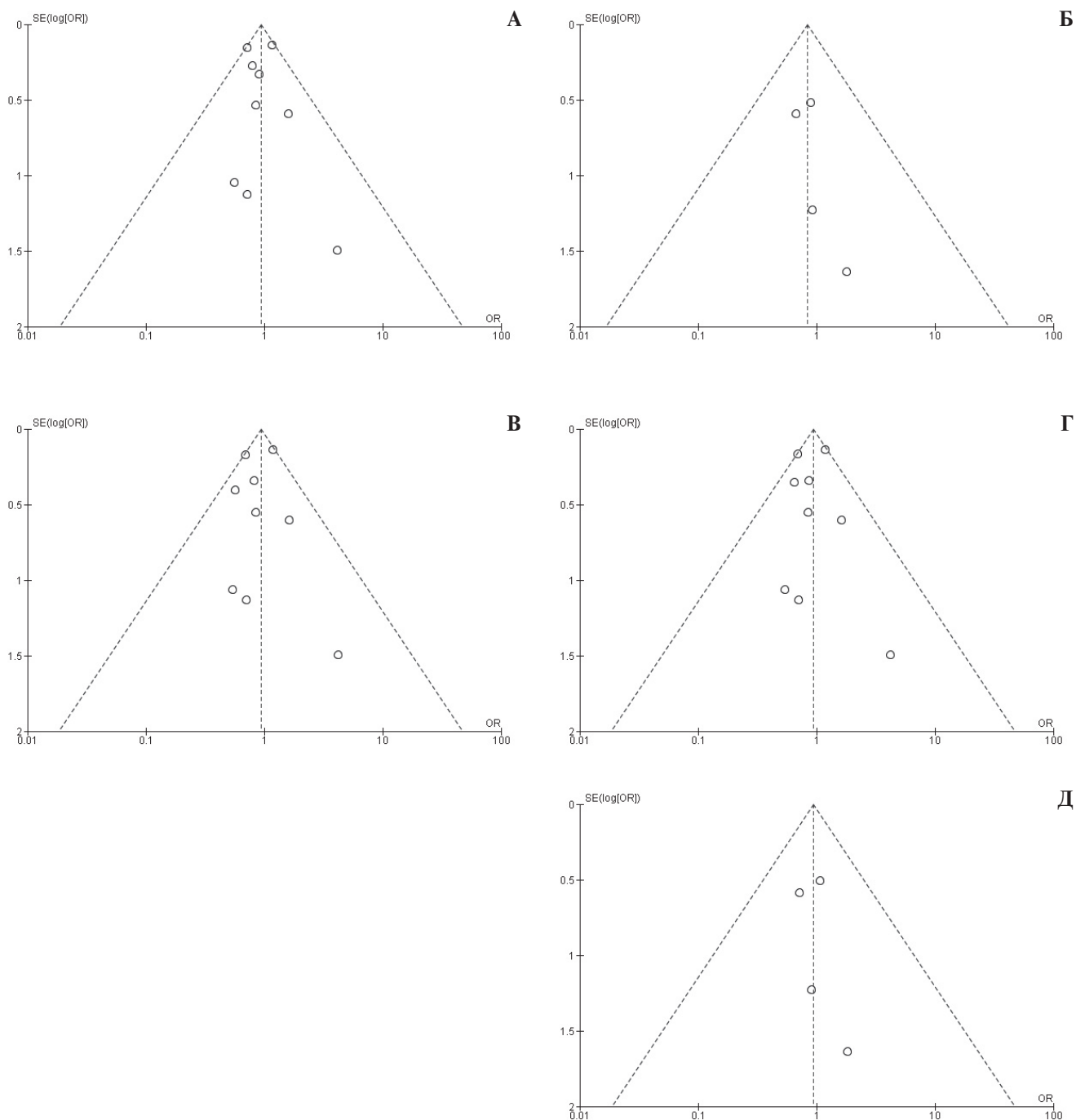


Рис. 5. Воронкообразные диаграммы ассоциации полиморфизма rs4986791 гена *TLR4* с ОПВЗ: А – аллельная модель (Ile против Thr), Б – гомозиготная модель (IleIle против ThrThr), В – гетерозиготная модель (IleThr против ThrThr), Г – доминантная модель (IleIle + IleThr против ThrThr), Д – рецессивная модель (IleIle против IleThr + ThrThr).

Fig. 5. Funnel plots of the association of the *TLR4* rs4986791 with ARI: А -- allelic model (Ile vs. Thr), Б – homozygous model (IleIle vs. ThrThr), В – heterozygous model (IleThr vs. ThrThr), Г – dominant model (IleIle + IleThr vs. ThrThr), Д – recessive model (IleIle vs. IleThr + ThrThr).

Обсуждение

Важную роль в распознавании вирусных частиц, вызывающих ОРВЗ, и активации врожденной иммунной системы играют TLR. Например, показано, что генетические полиморфизмы *TLR8* Leu651Leu и *TLR2* Arg753Gln способствуют восприимчивости к респираторным инфекциям, а полиморфизм *TLR7* Gln11Leu положительно связан с защитой от них [15]. TLR4 – один из важнейших членов семейства Toll-подобных рецепторов, является триггером выработки интерферонов I типа и провоспалительных цитокинов для борьбы с инфекцией, как в иммунных, так и в тканерезидентных клетках [16]. Он присутствует на поверхности клетки (основной сайт), а также в эндосомах, где запускает альтернативный сигнальный путь. TLR 4 представляет собой трансмембранный белок с экстрацеллюлярным вариабельным N-терминальным доменом, состоящим из богатой лейцином повторяющейся области (LRR), и внутриклеточным C-терминальным доменом, гомологичным рецептору интерлейкина-1 человека (IL1R). Ген *TLR4* состоит из 841 п.н., картирован на хромосоме 9q32-q33. Полиморфизмы rs4986790 and rs4986791 расположены в экзоне гена *TLR4*. В результате мутаций A>G и C>T происходит замена аминокислот *Asp299Gly* и *Ile399Thr*, соответственно. Эти полиморфизмы вовлечены в изменение функциональности рецептора, ассоциированы со сниженной передачей сигналов TLR4 и являются наиболее изученными, что обусловлено их важностью в формировании эффективного иммунного ответа.

Результаты изучения связи полиморфизмов rs4986790 и rs4986791 с риском ОРВЗ противоречивы. Значимая связь, с тяжестью инфекции RSV показана в исследовании Lofgren J. с соавт. [17]. Роль аллелей доказана на эпителиальных клетках бронхов человека, которые показали снижение продукции IL-8, IL-10, IL-12p35, IL-8 и CCL8, что указывает на то, что нарушение функции TLR4 может влиять на формирование эффективного иммунного ответа. Показано, что оба минорных аллеля присутствуют с высокой частотой (в гетерозиготном состоянии) у этнически разнообразных недоношенных детей с симптоматической инфекцией RSV [18]. Обнаружена положительная корреляция ОРВЗ, вызванного RSV, с полиморфизмом *Asp299Gly* и/или *Thr399Ile* в гене *TLR4* у израильских младенцев [19]. С другой стороны, Puthothu V. с соавт. [20] в результате исследования уровня заболеваемости контрольной и опытной групп, проведенного в Германии, показали, что полиморфизм

Asp299Gly может играть защитную роль в развитии тяжелой инфекции RSV.

Напротив, Stéphane C. Paulus с соавт. [21] пришли к выводу, что полиморфизм *Asp299Gly* *TLR4* не изменяет функцию рецептора и не влияет на риск тяжелой формы инфекции RSV. Мононуклеарные клетки периферической крови канадских детей с острой формой RSV инфекции, гетерозиготных по *Asp299Gly* и *399Ile*, не показали различий в уровне IFN- γ , CXCL10, IL-10 и CCL5 по сравнению с клетками детей с нормальным гомозиготным генотипом [22]. В метаанализе Чжоу с соавт. не обнаружили связи между полиморфизмом *TLR4* и риском тяжелой инфекции RSV [23].

В связи с важной ролью Toll-подобного рецептора 4 в иммунном распознавании вирусов и инициации врожденного иммунитета целью данного метаанализа было изучение ассоциации полиморфизмов rs4986790 (*Asp299Gly*) и rs4986791 (*Thr399Ile*) гена *TLR4* с развитием и исходом ОРВЗ.

Для изучения связи между однонуклеотидными полиморфизмами гена рецептора TLR4 и ОРВЗ, метаанализ был проведен на 9 включенных статьях. Исследование было выполнено на пяти генетических моделях: аллельной, гомозиготной, гетерозиготной, доминантной и рецессивной. Объединенные в метаанализе результаты показали отсутствие значимой ассоциации между вариантами rs4986790 и rs4986791 *TLR4* и риском развития ОРВЗ во всех исследованных генетических моделях. Существенной гетерогенности, которая, как правило, является потенциальной проблемой при интерпретации результатов метаанализов, не наблюдалось во всех моделях.

Тяжелые респираторные инфекции у человека являются наиболее распространенной причиной бронхоолита и пневмонии с высокими показателями заболеваемости и смертности, особенно у младенцев и пожилых людей. В отношении диагностики ОРВЗ достигнут значительный прогресс, но механизмы патогенеза инфекции до сих пор до конца не выяснены, что затрудняет создание вакцин и эффективных лекарственных препаратов. Высказано предположение о сильном белок-белковом взаимодействии TLR4 со спайковыми белками SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2. Mohamed M. Aboudounya с соавт. [24] предлагают модель, в которой гликопротеин спайка SARS-CoV-2 связывает TLR4 и активирует его сигналы для увеличения экспрессии ACE2 на поверхности клеток, облегчая проникновение вируса в клетку. Поскольку антагонисты TLR4 ранее были опробованы при лечении сепсиса и вирусных инфекций, TLR4 представляется перспек-

тивной терапевтической мишенью при лечении тяжелой формы COVID-19.

Таким образом, для разработки эффективных методов лечения ОРВЗ необходимо понимание механизмов инфекции, и результаты таких исследований могут быть полезными для достижения этой цели. Однако в нашем исследовании были и некоторые ограничения, которые следует учитывать при объяснении полученных результатов. Относительно небольшое количество исследований посвящено роли полиморфизмов *TLR4* при ОРВЗ, поэтому объем данных, включенных в систематический обзор, был недостаточным. Включенные в метаанализ данные были ограничены исследованиями, проведенными в популяциях европеоидов и африканцев, однако для выявления генетической предрасположенности к патологии необходимы данные из популяций другого происхождения для получения более общих оценок. Также важно учитывать и генетическое разнообразие в исследуемой популяции, т.к. функция и влияние генетических полиморфизмов могут различаться в зависимости от расы и этнической принадлежности.

Патогенез ОРВЗ представляет собой многофакторное и сложное явление, которое может быть связано с патогенными свойствами самого вируса, факторами окружающей среды, редкими генетическими вариантами и другими иммунными факторами. Наше исследование основывалось только на данных генотипирования и, несмотря на то, что генетический полиморфизм в значительной степени способствует возникновению и развитию патологии, риск передачи и прогрессирование ОРВЗ зависят от множества факторов, влияющих на взаимодействие между вирусом и хозяином, очевидно, что ни один генетический вариант не является решающим.

Заключение

Этот метаанализ показал, что полиморфизмы Asp299Gly и Thr399Ile гена *TLR4* могут не быть связаны с генетической восприимчивостью к ОРВЗ, что не исключает потенциального влияния на патогенез ОРВЗ других генетических вариантов в гене *TLR4*. Возможно, что полиморфизмы не связаны напрямую с ответом врожденного иммунитета на инфекцию, они могут влиять на другой независимый сигнальный путь, который важен для иммунного ответа в целом.

Чтобы дать более точную оценку роли исследованных полиморфизмов гена *TLR4* с возникновением и развитием патологии, необходимы обширные мно-

гоцентровые исследования с большими размерами выборок, изучением ген-генов, ген-демографических и ген-окружающая среда взаимодействий. Для выявления ассоциаций важно учитывать не только предполагаемые полиморфизмы генов, но и другие демографические и клинические характеристики в этнически разных группах населения. Данные о том, как вариации ключевых генов влияют на развитие врожденного иммунного ответа против возбудителей ОРВЗ, предоставят важную информацию о механизмах вирусной инфекции и в будущем могут помочь в разработке персонализированных терапевтических стратегий и целевых вмешательств в группах населения с определенными генетическими профилями

Литература

1. Shirey K.A., Blanco J.C.G., Vogel S.N. Targeting TLR4 Signaling to Blunt Viral-Mediated Acute Lung Injury. *Front Immunol.* 2021;12:705080. doi: 0.3389/fimmu.2021.705080.
2. Коннова Л.А. Острые респираторные вирусные заболевания – ОРВИ – как фактор опасности жизнедеятельности. Надзорная деятельность и судебная экспертиза в системе безопасности. 2018;(4):34-38.
3. Zhu G., Xu D., Zhang Y. et al. Epidemiological characteristics of four common respiratory viral infections in children. *Viol J.* 2021;18(1):10 doi: 10.1186/s12985-020-01475-y.
4. Wellington D., Laurenson-Schafer H., Abdel-Haq A., Dong T. IFITM3: How genetics influence influenza infection demographically. *Biomedical journal.* 2019;42(1):19-26. doi: 10.1016/j.bj.2019.01.004
5. Revai K., Patel J.A., Grady J.J. et al. Association between Cytokine Gene Polymorphisms and Risk for Upper Respiratory Tract Infection and Acute Otitis Media. *Clinical Infectious Diseases.* 2009;49(2):257–261. doi:10.1086/599833
6. Puthothu B., Forster J., Heinzmann A., Krueger M. TLR-4 and CD14 polymorphisms in respiratory syncytial virus associated disease. *Dis Markers.* 2006;22(5-6):303-8 doi: 10.1155/2006/865890.
7. Berenson C.S., Kruze R.L., Wrona C.T. et al. Impaired innate COPD alveolar macrophage responses and Toll-Like receptor-9 polymorphisms. *PLoS One.* 2015; 10(9): e0134209. doi: 10.1371/journal.pone.0134209
8. Hedayat M., Netea M.G., Rezaei N. Targeting of Toll-like receptors: a decade of progress in combating infectious diseases. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(9):702-12. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70099-8.
9. Khanmohammadi S., Rezaei N. Role of Toll-like receptors in the pathogenesis of COVID-19. *J Med Virol.* 2021;93:2735–2739 doi: 10.1002/jmv.26826.
10. Mu H.H., Hasebe A., Van Schelt A., Cole B.C. Novel interactions of a microbial superantigen with TLR2 and TLR4 differentially regulate IL-17 and Th17-associated cytokines. *Cell. Microbiol.* 2011;13(3):374-87. doi: 10.1111/j.1462-5822.2010.01540.x
11. Skevaki C., Pararas M., Kostelidou K. et al. Single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptors and susceptibility to infectious diseases. *Clinical and Experimental Immunology.* 2015;180(2):165-77. doi: 10.1111/cei.12578.
12. Brandão S.C.S., Ramos J.O.X., Dompieri L.T., et al. Toll-like receptor 4 involved in the severity of COVID-19 pathology in patients

- with cardiometabolic comorbidities? Cytokine and Growth Factor Rev. 2021;58:102-110. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.09.002
13. Córdova-Dávalos L.E., Hernández-Mercado A., Barrón-García C.B. et al. Impact of genetic polymorphisms related to innate immune response on respiratory syncytial virus infection in children. *Virus Genes*. 2022;58(6):501-514. doi: 10.1007/s11262-022-01932-6
 14. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
 15. Toivonen L., Vuononvirta J., Mertsola J. et al. Polymorphisms of Mannose-binding Lectin and Toll-like Receptors 2, 3, 4, 7 and 8 and the Risk of Respiratory Infections and Acute Otitis Media in Children. *Pediatr Infect Dis*. 2017;36(5):e114-e122. doi: 10.1097/INF.0000000000001479
 16. Rosadini C.V., Kagan J.C. Early innate immune responses to bacterial LPS. *Current Opinion in Immunology*. 2017;44:14-19. doi: 10.1016/j.coi.2016.10.005
 17. Löfgren J., Marttila R., Renko M. et al. Toll-like receptor 4 Asp299Gly polymorphism in respiratory syncytial virus epidemics. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45:687–692. doi: 10.1002/ppul.21248.
 18. Tulic M.K., Hurrelbrink R.J., Prêle C.M. et al. TLR4 polymorphisms mediate impaired responses to respiratory syncytial virus and lipopolysaccharide. *J Immunol*. 2007;179:132–140. doi: 10.4049/jimmunol.179.1.132
 19. Tal G., Mandelberg A., Dalal I. et al. Association between common Toll-like receptor 4 mutations and severe respiratory syncytial virus disease. *J Infect Dis*. 2004;189:2057–2063. doi: 10.1086/420830.
 20. Puthothu B., Forster J., Heinzmann A., Krueger M. TLR-4 and CD14 polymorphisms in respiratory syncytial virus associated disease. *Dis Markers* 2006; 22:303–308. doi: 10.1155/2006/865890.
 21. Paulus S.C., Hirschfeld A.F., Victor R.E., et al. Common human Toll-like receptor 4 polymorphisms--role in susceptibility to respiratory syncytial virus infection and functional immunological relevance. *Clin Immunol*. 2007;123(3):252-7. doi: 10.1016/j.clim.2007.03.003
 22. Douville R.N., Lissitsyn Y., Hirschfeld A.F. et al. TLR4 Asp299Gly and Thr399Ile polymorphisms: no impact on human immune responsiveness to LPS or respiratory syncytial virus. *PLoS ONE*. 2010;5(8):e12087 doi: 10.1007/s12016-013-8368-9.
 23. Zhou J., Zhang X., Liu S. et al. Genetic association of TLR4 Asp299Gly, TLR4 Thr399Ile, and CD14 C-159T polymorphisms with the risk of severe RSV infection: a meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2016;10(3):224-33. doi: 10.1111/irv.12378
 24. Aboudounya M.M., Heads R.J. Head 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. *Mediators Inflamm*. 2021;2021:8874339 doi: 10.1155/2021/8874339
 4. Wellington D., Laurenson-Schafer H., Abdel-Haq A., Dong T. IFITM3: How genetics influence influenza infection demographically. *Biomedical journal*. 2019;42(1):19-26. doi: 10.1016/j.bj.2019.01.004
 5. Revai K., Patel J.A., Grady J.J. et al. Association between Cytokine Gene Polymorphisms and Risk for Upper Respiratory Tract Infection and Acute Otitis Media. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;49(2):257–261. doi:10.1086/599833
 6. Puthothu B., Forster J., Heinzmann A., Krueger M. TLR-4 and CD14 polymorphisms in respiratory syncytial virus associated disease. *Dis Markers*. 2006;22(5-6):303-8 doi: 10.1155/2006/865890.
 7. Berenson C.S., Krueger R.L., Wrona C.T. et al. Impaired innate COPD alveolar macrophage responses and Toll-Like receptor-9 polymorphisms. *PLoS One*. 2015; 10(9): e0134209. doi: 10.1371/journal.pone.0134209
 8. Hedayat M., Netea M.G., Rezaei N. Targeting of Toll-like receptors: a decade of progress in combating infectious diseases. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(9):702-12. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70099-8.
 9. Khanmohammadi S., Rezaei N. Role of Toll-like receptors in the pathogenesis of COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93:2735–2739 doi: 10.1002/jmv.26826.
 10. Mu H.H., Hasebe A., Van Schelt A., Cole B.C. Novel interactions of a microbial superantigen with TLR2 and TLR4 differentially regulate IL-17 and Th17-associated cytokines. *Cell. Microbiol*. 2011;13(3):374-87. doi: 10.1111/j.1462-5822.2010.01540.x
 11. Skevaki C., Pararas M., Kostelidou K. et al. Single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptors and susceptibility to infectious diseases. *Clinical and Experimental Immunology*. 2015;180(2):165-77. doi: 10.1111/cei.12578.
 12. Brandão S.C.S., Ramos J.O.X., Dompieri L.T., et al. Toll-like receptor 4 involved in the severity of COVID-19 pathology in patients with cardiometabolic comorbidities? *Cytokine and Growth Factor Rev*. 2021;58:102-110. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.09.002
 13. Córdova-Dávalos L.E., Hernández-Mercado A., Barrón-García C.B. et al. Impact of genetic polymorphisms related to innate immune response on respiratory syncytial virus infection in children. *Virus Genes*. 2022;58(6):501-514. doi: 10.1007/s11262-022-01932-6
 14. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
 15. Toivonen L., Vuononvirta J., Mertsola J. et al. Polymorphisms of Mannose-binding Lectin and Toll-like Receptors 2, 3, 4, 7 and 8 and the Risk of Respiratory Infections and Acute Otitis Media in Children. *Pediatr Infect Dis*. 2017;36(5):e114-e122. doi: 10.1097/INF.0000000000001479
 16. Rosadini C.V., Kagan J.C. Early innate immune responses to bacterial LPS. *Current Opinion in Immunology*. 2017;44:14-19. doi: 10.1016/j.coi.2016.10.005
 17. Löfgren J., Marttila R., Renko M. et al. Toll-like receptor 4 Asp299Gly polymorphism in respiratory syncytial virus epidemics. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45:687–692. doi: 10.1002/ppul.21248.
 18. Tulic M.K., Hurrelbrink R.J., Prêle C.M. et al. TLR4 polymorphisms mediate impaired responses to respiratory syncytial virus and lipopolysaccharide. *J Immunol*. 2007;179:132–140. doi: 10.4049/jimmunol.179.1.132
 19. Tal G., Mandelberg A., Dalal I. et al. Association between common Toll-like receptor 4 mutations and severe respiratory syncytial virus disease. *J Infect Dis*. 2004;189:2057–2063. doi: 10.1086/420830.
 20. Puthothu B., Forster J., Heinzmann A., Krueger M. TLR-4 and CD14 polymorphisms in respiratory syncytial virus associated disease. *Dis Markers* 2006; 22:303–308. doi: 10.1155/2006/865890.
 21. Paulus S.C., Hirschfeld A.F., Victor R.E., et al. Common human Toll-like receptor 4 polymorphisms--role in susceptibility to respiratory

References

1. Shirey K.A., Blanco J.C.G., Vogel S.N. Targeting TLR4 Signaling to Blunt Viral-Mediated Acute Lung Injury. *Front Immunol*. 2021;12:705080. doi: 0.3389/fimmu.2021.705080.
2. Konnova L.A. Ostryye respiratornyye virusnyye zabolovaniya – ORVI – kak faktor opasnosti zhiznedeyatel'nosti [Acute respiratory viral diseases – ARVI – as a factor of danger to life]. *Nadzornaya deyatel'nost' i sudebnaya ekspertiza v sisteme bezopasnosti*. [Monitoring and Expertise in Safety Engineering]. 2018;(4):34-38. (In Russ.)
3. Zhu G., Xu D., Zhang Y. et al. Epidemiological characteristics of four common respiratory viral infections in children. *Virol J*. 2021;18(1):10 doi: 10.1186/s12985-020-01475-y.

- syncytial virus infection and functional immunological relevance. Clin Immunol. 2007;123(3):252-7. doi: 10.1016/j.clim.2007.03.003
22. Douville R.N., Lissitsyn Y., Hirschfeld A.F. et al. TLR4 Asp299Gly and Thr399Ile polymorphisms: no impact on human immune responsiveness to LPS or respiratory syncytial virus. PLoS ONE. PLoS One. 2010;5(8):e12087 doi: 10.1007/s12016-013-8368-9.
 23. Zhou J., Zhang X., Liu S. et al. Genetic association of TLR4 Asp299Gly, TLR4 Thr399Ile, and CD14 C-159T polymorphisms with the risk of severe RSV infection: a meta-analysis. Influenza Other Respir Viruses. 2016;10(3):224-33. doi: 10.1111/irv.12378
 24. Aboudounya M.M., Heads R.J. Head 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. Mediators Inflamm. 2021;2021:8874339 doi: 10.1155/2021/8874339