УДК 575.224.22
DOI: 10.18522/2308-9709-2026-56-17

Анализ ассоциации полиморфных локусов генов Toll-подобных рецепторов *TLR2* rs5743708, *TLR3* rs3775291, *TLR4* rs4986791, *TLR7* rs179008, *TLR9* rs5743836 с риском развития тяжелой формы COVID-19

Аль-Джавади Али Мохаммед Абдуллах[1], Покудина Инна Олеговна[1], Шкурат Татьяна Павловна[1]

[1] ФГАОУ ВО "Южный федеральный университет"

Контактная информация:
Аль-Джавади А. М.А. 344090 г. Ростов-на-Дону, просп. Стачки 194/1, АБиМ ЮФУ, ali.sindbadland@gmail.com
Покудина И.О. 344090 г. Ростов-на-Дону, просп. Стачки 194/1, АБиМ ЮФУ, ipokudina@sfedu.ru
Шкурат Т.П. 344090 г. Ростов-на-Дону, просп. Стачки 194/1, АБиМ ЮФУ, tshkurat@sfedu.ru
Адрес для переписки: ali.sindbadland@gmail.com

Аннотация

Инфекция SARS-CoV-2 вызывает врожденный иммунный ответ, который активируется с помощью Toll-подобных рецепторов (TLRs). Известно, что генетические вариации в TLRs хозяина могут влиять на инфицирование SARS-CoV-2, иммунную реакцию и тяжесть COVID-19. В этом исследовании проанализирована частота полиморфизмов в генах TLRs у пациентов с COVID-19 с различной тяжестью течения, для оценки их влияние на тяжесть заболевания. Методы: Были генотипированы пять полиморфизмов TLRs у 319 человек обоего пола перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19, включая 111 пациентов с легкой формой заболевания, 127 со средней и 81 с тяжелой формой течения COVID-19. Тотальную геномную ДНК выделяли из образцов венозной крови методом термокоагуляции. Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) *TLR2* rs5743708, *TLR3* rs3775291, *TLR4* rs4986791, *TLR7* rs179008, *TLR9* rs5743836 были детектированы методом аллель-специфической ПЦР и электрофоретической детекции или в режиме реального времени. Результаты: Результаты показали, что генотип AA и аллель A гена *TLR2* rs5743708, генотип TT и минорный аллель T *TLR3* rs3775291, минорный аллель T у женщин гена *TLR7* rs179008 повышали риск развития тяжелой формы COVID-19 в легкой и средней группах. Генотип GG, аллель G *TLR2* rs5743708, доминантные

гомозиготы CC и доминантный аллель C *TLR3* rs3775291, аллель A *TLR7 rs*179008 у женщин ассоциированы со снижением риска развития тяжелых симптомов COVID-19. В представленном исследовании не установлено значимых ассоциаций между полиморфизмами *TLR4* rs4986791 и *TLR9* rs5743836 и риском развития тяжелой формы COVID-19. Выводы: Результаты свидетельствуют о том, что полиморфизм генов *TLR2* rs5743708*, TLR3* rs3775291 *TLR7* rs179008, может представлять собой генетический фактор риска развития тяжелой формы COVID-19, что позволяет предположить, их использование в качестве молекулярных предикторов клинического фенотипа COVID-19.

Ключевые слова: Toll-подобные рецепторы; полиморфизм генов; COVID-19

Analysis of the association of polymorphic loci of Toll-like receptor genes *TLR2* rs5743708, *TLR*3 rs3775291, *TLR4* rs4986791, *TLR7* rs179008, *TLR9* rs5743836 with the risk of developing severe COVID-19.

Al -Javadi A.M.A. [1*], Pokudina I.O.[1], Shkurat T.P.[1]

[1] Southern Federal University (Russian)

Al -Javadi A.M.A. 344090 Rostov on Don, av. Stachki 194/1, Southern Federal University, ali.sindbadland@gmail.com
Pokudina I.O. 344090 344090 Rostov on Don, av. Stachki 194/1, Southern Federal University, ipokudina@sfedu.ru
Shkurat T.P. 344090 344090 Rostov on Don, av. Stachki 194/1, Southern Federal University, tshkurat@sfedu.ru
***** Corresponding author at: ali.sindbadland@gmail.com

Abstract: SARS-CoV-2 infection triggers an innate immune response, which is activated via Toll-like receptors (TLRs). It is known, that genetic variations in the host's TLRs can influence SARS-CoV-2 infection, the immune response and the severity of COVID-19. This study analyzed the frequency of polymorphisms in *TLR*s genes in patients with COVID-19 of varying severity to assess their impact on disease severity. Methods: Five *TLR* polymorphisms were genotyped in 319 individuals of both sexes who had recovered from the coronavirus infection COVID-19, including 111 patients with a mild form of the disease, 127 with a moderate form and 81 with a severe form of COVID-19. Total genomic DNA was isolated from venous blood samples, using the thermocoagulation method. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) *TLR2* rs5743708, *TLR3* rs3775291,

TLR4 rs4986791, *TLR7* rs179008, *TLR9* rs5743836 were detected using allele-specific PCR and electrophoretic detection or in real time. Results: The results showed that the AA genotype and the A allele of the *TLR2* gene rs5743708, the TT genotype and the minor T allele of *TLR3* rs3775291, and the minor T allele of the *TLR*7 gene rs179008 in women increased the risk of developing a severe form of COVID-19 in the mild and moderate groups. The GG genotype, the G allele of *TLR2* rs5743708, dominant homozygotes CC, and the dominant C allele of *TLR3* rs3775291, as well as the A allele of *TLR7* rs179008 in women are associated with a reduced risk of developing severe COVID-19 symptoms. The presented study did not identify significant associations between the *TLR4* rs4986791 and *TLR9* rs5743836 polymorphisms and the risk of developing a severe form of COVID-19. Conclusions: The results indicate that the polymorphism of the *TLR2* rs5743708, *TLR3* rs3775291, and *TLR7* rs179008 genes may represent a genetic risk factor for the development of severe COVID-19, which suggests their potential use as molecular predictors of the clinical phenotype of COVID-19.

Keywords: Toll-like receptors; gene polymorphism; COVID-19

Введение

Коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19) – это опасное, высококонтагиозное эпидемическое, инфекционное заболевание, вызываемое инфицированием клеток организма одноцепочечным РНК-содержащим вирусом тяжелого острого респираторного синдрома SARS-CoV-2. Всестороннее изучение патогенетических механизмов развития COVID-19 и уже имеющиеся данные показали, что инфекция в первую очередь поражает верхние и нижние дыхательные пути, часто приводит к патологическим процессам в различных органах, тканях с разнообразными клиническими проявлениями. Заболевание обладает вероятностью развития нарушений функции систем органов – острой дыхательной недостаточности, системного васкулита, острого респираторного дистресс-синдрома, полиорганных поражений и других тяжелых осложнений.

Однако инфицированные люди могут испытывать различные клинические симптомы, от бессимптомного течения до критического. В соответствии с классификацией тяжести течения COVID-19 ВОЗ выделяют три формы заболевания: легкую, умеренную и тяжелую (World Health Organization. Therapeutics and COVID-

19: living guideline, 7 December 2021). Отмечается, что даже в пределах одной популяции исходы заражения вирусом и течения заболевания совершенно различны. Это предполагает, что генетические факторы хозяина могут способствовать тяжести COVID-19 (Choudhri, et. al, 2023). Результаты множества исследований свидетельствуют о том, что природа и степень воспалительной реакции организма на SARS-CoV-2, вероятно, является ключевым фактором, определяющим тяжесть заболевания. Полиморфизмы генов ответственных за эффективный иммунный ответ человека, могут изменить течение инфекции.

Toll-подобные рецепторы являются первой линией иммунной защиты. Согласно общегеномным ассоциативным исследованиям (GWAS), некоторые однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) семейства генов Toll-подобных рецепторов (TLR) изменяют их экспрессию, что приводит к нарушению работы последующих сигнальных путей, секреции цитокинов и ослаблению защитных иммунных реакций организма на инфекцию. Гены семейства *TLR* участвуют в иммунном ответе организма на вирусные инфекции, включая SARS-CoV-2. Различные клинические исходы COVID-19 связаны с однонуклеотидными полиморфными вариантами в генах *TLR*, которые ассоциируются с повышенным риском осложнений и тяжестью течения инфекции SARS-CoV-2 (Lee et al., 2023; Salamaikina et al., 2022).

Целью данного исследования было изучение влияния полиморфизмов генов Toll-подобных рецепторов *TLR2* rs5743708, *TLR3* rs3775291, *TLR4* rs4986791, *TLR7* rs179008, *TLR9* rs5743836 на клинический статус пациентов с заболеванием COVID-19.

Материалы и методы исследования

Объект исследования

В работе использовали образцы ДНК 319 человек обоего пола перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19, включая 111 пациентов с легкой формой заболевания, 127 со средней и 81 с тяжелой формой течения COVID-19. Возраст участников составлял от 18 до 75 лет.

Таблица 1- Распределение пациентов по полу в группах с лёгким, средним и тяжёлым течением COVID-19

Течение COVID-19	Всего	Женщины	Мужчины
Легкое	111	57	54
Среднее	127	62	65
Тяжелое	81	36	45

Образцы крови были собраны в медицинском центре «Наука» (Ростов-на-Дону,

Россия) и проанализированы в постковидный период, (не менее 2 месяцев после выздоровления). Группы исследования были классифицированы в соответствии с рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации (временные методические рекомендации - профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Участникам проводились анкетирование для получения анамнестических данных: дата заболевания, возраст, пол, данные компьютерной томографии, наличие сопутствующих заболеваний. При осмотре оценивались следующие показатели: артериальное давление (АД), уровень насыщения крови кислородом (SpO2), частота сердечных сокращений (ЧСС), рост и вес. Критерием включения в исследование было наличие антител к спайковому (S) белку SARS-CoV-2, иммуноглобулинов G. Все проведенные процедуры соответствовали Хельсинкской декларации (2013 г.) и ее последующим поправкам, а также этическим стандартам. От всех участников исследования было получено информированное согласие. Исследование проведено с одобрения локального этического комитета Академии биологии и медицины им. Д.И. Ивановского Южного федерального университета (Протокол № 2 от 17.01.2018).

Генотипирование

Тотальную геномную ДНК выделяли из образцов венозной крови методом термокоагуляции. Количественную оценку выделенной ДНК проводили на спектрофотометре NanoDrop (Thermo Fisher Scientific, США). Все образцы ДНК были генотипированы по полиморфизмам генов *TLR2* rs574370, *TLR3* rs3775291, *TLR4* rs4986791, *TLR7* rs179008, *TLR9* rs5743836. SNP генов детектировали методом аллель-специфической ПЦР и электрофоретической детекции или в режиме реального времени. Анализ электрофореграмм проводили на трансиллюминаторе «GelDoc» («BioRad», США). Амплификации проводили на приборе QuantStudio™ 5 (Applied Biosystems, США).

Статистическая обработка

Анализ полученных данных осуществлялся с помощью программы Statistica 6.0 и онлайн-калькуляторов, предоставляемых электронным ресурсом https://medstatistic.ru/calculators.html. Для определения популяционного равновесия анализировалось соответствие закону Харди-Вайнберга (Hardy-Weinberg equilibrium, HWE) путем сравнения наблюдаемых и ожидаемых частот генотипов при помощи электронного ресурса https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/. При сравнении частот аллелей и генотипов по качественному бинарному признаку использовался критерий $\chi 2$. Для исключения эффекта небольшого размера выборки использовали точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Степень риска развития событий оценивалась по величине отношения шансов (ОШ) с расчетом для него 95 % доверительного интервала (ДИ).

Результаты исследования и их обсуждение

Для полиморфизмов генов Toll-подобных рецепторов *TLR2* rs5743708, *TLR3* rs3775291, *TLR4* rs4986791, *TLR7* rs179008, *TLR9* rs5743836 был проведен анализ равновесия Харди — Вайнберга на выборке из 319 человек. *TLR2* rs5743708, *TLR3* rs3775291, *TLR4* rs4986791, *TLR9* rs5743836 не отклонялись от равновесия Харди — Вайнберга, *TLR7* rs179008 незначительно отклонялся. Мы включили его в дальнейшее рассмотрение из-за его потенциально клинической значимости.

Результаты генотипирования исследуемых генов в группах с легкой, средней и тяжелой формами течения коронавирусной инфекции COVID-19 представлены в таблице 1. Сравнения были проведены в трех парах – сравнение лёгкой формы и средней тяжести, лёгкой формы и тяжёлой, и средней тяжести и тяжёлой формы COVID-19

Таблица 2 – Частоты аллелей и генотипов генов TLR2 rs5743708, TLR3 rs3775291, TLR4 rs498679, TLR9 rs5743836 в группах с лёгким, средним и тяжёлым течением COVID-19.

Генотип/ Аллель	**Частота Абс. (%)**			**p-значение (χ^2)**	**ОШ (95 % ДИ)**
	Лёгкое течение (n=111)	**Среднее течение (n=127)**	**Тяжёлое течение (n=81)**		
TLR2 rs5743708 (G>A)					
G/G	102 (91,89)	115 (90,55)	63 (77,78)	**0,02 (11,89)**	0,85 (0,34-2,09)[a]
					0,31 (0,13-0,73)[b]
					0,37 (0,17-0,81)[c]
G/A	8 (7,21)	9 (7,09)	12 (14,81)		0,98 (0,37-2,64)[a]
					2,24 (0,87-5,76)[b]
					2,28 (0,91-5,69)[c]
A/A	1 (0,90)	3 (2,36)	6 (7,41)		2,67 (0,27-25,96)[a]
					8,8 (1,04-74,59)[b]
					3,31 (0,80-13,62)[c]
G/A+A/A	9 (8,11)	12 (9,45)	18 (22,22)	**0,007 (10,21)**	1,18 (0,48-2,92)[a]
					3,24 (1,37-7,65)[b]
					2,74 (1,24-6,05)[c]
G	212 (95,50)	239 (94,09)	138 (85,19)	**< 0,001 (15,92)**	0,75 (0,33-1,71)[a]
					0,27 (0,13-0,59)[b]
					0,36 (0,18-0,71)[c]

A	10 (4,50)	15 (5,91)	24 (14,81)		1,33 (0,59-3,03)[a]
					3,69 (1,71-7,95)[b]
					2,78 (1,41-5,46)[c]
TLR3 rs3775291 (C>T)					
C/C	65 (58,56)	65 (51,18)	30 (37,04)	**0,02 (11.46)**	0,74 (0,44-1,24)[a]
					0,42 (0,23-0,75)[b]
					0,56 (0,32-0,99)[c]
C/T	42 (37,84)	54 (42,52)	41 (50,62)		1,21 (0,72-2,05)[a]
					1,68 (0,94-3,01)[b]
					1,38 (0,79-2,43)[c]
T/T	4 (3,60)	8 (6,30)	10 (12,34)		1,79 (0,53-6,14)[a]
					3,77 (1,14-12,48)[b]
					2,10 (0,79-5,56)[c]
C/T + T/T	46 (41,44)	62 (48,82)	51 (62,96)	**0,01 (8,77)**	1,35 (0,81-2,25)[a]
					2,40 (1,33-4,33)[b]
					1,78 (1,01-3,15)[c]
C	172 (77,48)	184 (72,44)	101 (62,35)	**0,005 (10,69)**	0,76 (0,50-1,16)[a]
					0,48 (0,31-0,75)[b]
					0,63 (0,41-0,96)[c]
T	50 (22,52)	70 (27,56)	61 (37,65)		1,31(0,86-1,99)[a]
					2,08 (1,33-3,25)[b]
					1,59 (1,04-2,42)[c]
TLR4 rs4986791 (C>T)					
C/C	100 (90,09)	107 (84,25)	73 (90,12)	0,12(7,34)	0,59 (0,27-1,29)[a]
					1,00 (0,38-2,62)[b]
					1,71 (0,71-4,08)[c]
C/T	10 (9,01)	20 (15,75)	6 (7,41)		1,88 (0,84-4,23)[a]
					0,81 (0,28-2,32)[b]
					0,43 (0,16-1,12)[c]
T/T	1 (0,90)	0	2 (2,47)		-
					2,78 (0,25-31,25)[b]
					-
C/T + T/T	11 (9,91)	20 (15,75)	8 (9,88)	0,29 (2,44)	1,69 (0,77-3,72)[a]
					0,99 (0,38-2,60)[b]
					0,59 (0,24-1,40)[c]
C	210 (94,59)	234 (92,13)	152 (93,83)	0,54(1,23)	0,67 (0,32-1,40)[a]
					0,87 (0,37-2,06)[b]
					1,30 (0,59-2,85)[c]
T	12 (5,41)	20 (7,87)	10 (6,17)		1,49 (0,71-3,13)[a]
					1,15 (0,48-2,73)[b]
					0,77 (0,35-1,69)[c]
TLR9 rs5743836 (T>C)					
T/T	87 (78,38)	91 (71,65)	59 (72,84)	0,79 (1,66)	0,69 (0,38-1,26)[a]
					0,74 (0,38-1,44)[b]
					1,06 (0,57-1,98)[c]
T/C	21 (18,92)	32 (25,20)	20 (24,69)		1,44 (0,78-2,69)[a]
					1,40 (0,70-2,81)[b]
					0,97 (0,51-1,85)[c]
C/C	3 (2,70)	4 (3,15)	2 (2,47)		1,17 (0,25-5,35)[a]
					0,91 (0,15-5,58)[b]
					0,78 (0,14-4,35)[c]
T/C + C/C	24 (21,62)	36 (28,35)	22 (27,16)	0,47 (1,52)	1,43 (0,79-2,59)[a]

					1,35 (0,69-2,63)[b]
					0,94 (0,50-1,76)[c]
T	195 (87,84)	214 (84,25)	138 (85,19)	0,52 (1,30)	0,74 (0,44-1,25)[a]
					0,79 (0,44-1,44)[b]
					1,07 (0,62-1,86)[c]
C	27 (12,16)	40 (15,75)	24 (14,81)		1,35 (0,79-2,28)[a]
					1,26 (0,69-2,27)[b]
					0,93 (0,54-1,61)[c]

a – сравнение лёгкой формы и средней тяжести; b – сравнение лёгкой формы и тяжёлой, c – сравнение средней тяжести и тяжёлой формы COVID-19.

Анализ полученных данных выявил статистически значимые различия в распределении между группами пациентов генотипов гена *TLR2* rs5743708 (*G>A*). Генотип GG, ассоциирован с легким течением COVID-19, достоверно реже встречался в группе тяжелого течения коронавирусной инфекции (77,78%), по сравнению со средней (90,55%) и легкой (91,89%) (ОШ = 0,31 и 0,37 соответственно; p = 0,02). Вместе с этим, генотип AA повышал риск тяжелой формы, в группе легкого течения доля рецессивных гомозигот 0,9%, тяжелого- 7,41% (ОШ = 8,8; p = 0,02). Анализ аллельных частот подтвердил данные закономерности: аллель G значимо реже встречался в группе среднего и тяжелого течения коронавирусной инфекции (94,09% и 85,19%) по сравнению с легким (95,50%) (ОШ = 0,27 и 0,36 соответственно; p< 0,001). Частота аллеля A в группе легкого течения значимо ниже (4,5% против 5,91% и 14,81%) (ОШ = 3,69 и 2,78 соответственно; p < 0,001), что повышает вероятность перехода коронавирусной инфекции в более тяжелую форму.

Ассоциация полиморфных вариантов гена и тяжести COVID-19 показана также в результате генотипирования гена *TLR3* rs3775291(*C>T*). Обнаружены значимые отличия количества доминантных гомозигот CC при легком (58,56%) и среднем течении (51,18%) по сравнению с тяжелым (37,04%) (ОШ = 0,42 и 0,56; p = 0,02). Генотип TT в тяжелой группе встречается чаще, чем в легкой (ОШ = 3,77; p = 0,02). Также различно распределение аллелей: доминантный аллель ассоциирован с легким течением COVID-19, а минорный аллель T - с тяжелой формой заболевания (p = 0,005).

Для полиморфного локуса *TLR7* rs179008, проводили анализ распределения аллелей с учётом гемизиготного состояния мужчин.

Таблица 3 – Частоты аллелей в группах с лёгким, средним и тяжёлым течением COVID-19 по полиморфному локусу rs179008 (A>T) гена TLR7

Аллель	**Частота Абс.**	**p-значение**	**ОШ**

	Лёгкое течение (n=111)	**Среднее течение (n=127)**	**Тяжёлое течение (n=81)**	**(χ^2)**	**(95 % ДИ)**
Женщины (%)	57 (51,35)	62 (48,82)	36 (44,44)		
A	93	101	48	0,03 (7,11)	0,99 (0,52-1,91)[a]
					0,45 (0,23-0,89)[b]
					0,46 (0,23-0,89)[c]
T	21	23	24		1,01 (0,52-1,94)[a]
					2,21 (1,12-4,38)[b]
					2,19 (1,13-4,28)[c]
Мужчины (%)	54 (48,65)	65 (51,18)	45 (55,56)		
A	44	53	30	0,13 (4,12)	1,00 (0,39-2,54)[a]
					0,46 (0,18-1,15)[b]
					0,45 (0,19-1,09)[c]
T	10	12	15		0,99 (0,39-2,52)[a]
					2,20 (0,87-5,55)[b]
					2,21 (0,92-5,33)[c]

a – сравнение лёгкой формы и средней тяжести; b – сравнение лёгкой формы и тяжёлой, c – сравнение средней тяжести и тяжёлой формы COVID-19.

Анализ результатов показал, что распределение аллелей *TLR7* rs179008 статистически значимо связано со степенью тяжести COVID-19 в аллельной модели с учётом мужской гемизиготности. Выявлены достоверные различия в распределении аллелей между группами с лёгким, средним и тяжёлым течением COVID-19 у женщин (χ^2 = 7,11; p = 0,03). Установлено, что аллель A ассоциирован с легкой формой COVID-19: достоверно реже встречался в тяжелой группе (ОШ 0,45, 95 % ДИ 0,23-0,89) и группе средней тяжести (ОШ 0,46, 95 % ДИ 0,23-0,89), чем в легкой. Минорный аллель T более, чем в 2 раза повышает риск тяжелого клинического исхода COVID-19 у пациенток с легкой и средней формой заболевания (ОШ 2,21; 95 % ДИ 1,12-4,38) и ОШ 2,19;95 % ДИ 1,13-4,28 соответственно). У мужчин в распределении частот аллелей между пациентами с лёгким, средним и тяжёлым течением COVID-19 статистическая значимость не достигнута (χ^2 = 4,12; p = 0,13).

Частота генотипов по полиморфным локусам генов *TLR4* rs4986791 и *TLR9* rs5743836 так же, как и частота аллелей, существенно не различались между группами исследования.

Обсуждение

Большинство уже проведенных исследований показали, что развитие и тяжесть COVID-19 связаны с полиморфизмами генов врожденного и адаптивного иммунитета, отвечающие за проникновение вируса в клетки, воспалительные реакции и активацию защитных сигнальных путей. Одной из патогенетических стратегий SARS-CoV-2 является распознавание вируса клеточными рецепторами, которые затем инициируют противовирусный ответ (Gusev et al., 2022). К таким рецепторам относятся Toll-подобные рецепторы, являющиеся ключевыми регуляторами врожденной иммунной системы, препятствуя вирусной инвазии в организм хозяина. (Lee, Ko, Lee, 2023). Передача сигналов TLRs играет ключевую роль в регуляции экспрессии цитокинов и, следовательно, может быть критически вовлечена в цитокиновый шторм инфекции SARS-CoV-2. Мощный выброс цитокинов иммунной системой (IL-6, IL-10 и TNFα) а также интерферона 1 типа в ответ на вирусную инфекцию и/или вторичные инфекции могут привести к сепсису, который является причиной смерти в 28 % летальных случаев COVID-19, вследствие неконтролируемого воспаления, приводящего к полиорганной недостаточности, особенно поражая сердечную, печеночную и почечную системы (Wan S., et. al., 2020).

Влияющие на структуру и функцию TLRs однонуклеотидные полиморфизмы в областях, отвечающих за формирование распознающих доменов (LRR и TIR домены), приводят к нарушению передачи сигнала от активированного рецептора внутрь клетки (Koval'chuk L, Svitich O, 2012). Так, экзонные SNPs гена *TLR2* могут приводить к изменению восприимчивости к различным инфекционным агентам. Одним из ассоциированных сразу с несколькими патологиями является полиморфизм гена *TLR2 Arg753Gln* (rs5743708). Полиморфизм *Arg753Gln* представляет собой миссенс-мутацию замены гуанина на аденин в положении 2258 п.н. Поскольку мутация локализована на самом С-конце *TLR2*, она, вероятно, влияет на сигнальную функцию молекулы, а не на связывание с лигандом. С-конец *TLR2* участвует в передаче сигналов, а *Arg753*, в частности, важен для функции рецептора. (Lorenz E. et al., 2000). В работе Alhabibi et al. (2023) показано, что генотип *G/A TLR2* rs5743708 и минорная аллель *A* были в значительной степени связаны с повышенным риском заражения COVID-19 и представлены как основной фактор риска тяжести инфекции. В то время как дикий *G/G* генотип был наиболее распространенным в исследуемой популяции и связан со значительно более низким риском заражения COVID-19. В нашем исследовании определена ассоциативная связь между генотипом *G/G* и низким риском тяжелого течения COVID-19 (p=0,02) у пациентов с легкой (ОШ=0,31 95 %, ДИ 0,13-0,73) и средней формой (ОШ=0,37 95 %, ДИ (0,17-0,81). Мутантная аллель А увеличивала риск тяжелой формы течения COVID-19 (p <0,001), как в легкой (ОШ=3,69, 95 %, ДИ

(1,71-7,95), так и средней группе (ОШ=2,78, 95 %, ДИ (1,41-5,46), что указывает на вклад *TLR2* rs5743708 в развитие тяжелой формы COVID-19.

TLR3 считается основным эффектором реакции организма хозяина на вирусную инфекцию, так как распознает вирусную дцРНК, что приводит к образованию гомодимера TLR3. Полиморфизм rs3775291 (расположенный в экзоне 4 гена *TLR3*) представляет собой нуклеотидную замену (C>T), нарушает распознавание дцРНК SARS-CoV-2 во время репликации, что указывает на возможное нарушение эффективности противовирусного иммунного ответа. Он приводит к

замене пролина на серин (P554S) и связан с ослаблением сигнала TLR3 и продукции IFN-β (Bucciol et al., 2022). Результаты исследований связи этого полиморфизма с восприимчивостью к COVID-19 и тяжестью заболевания противоречивы (Silva M. Et al., 2025). Исследования Dhangadamajhi and Rout (2021), Silva et al., (2023) не выявили значимой связи между SNP rs3775291 и тяжестью или симптомами COVID-19 в различных популяциях. Однако исследование Silva et al. (2023a) указывают, что этот полиморфизм может быть связан с повышенным риском вирусных инфекций в азиатской и американской популяциях, предполагая потенциально высокий генетический риск COVID-19. Связанный с полиморфизмом rs3775291*(C>T*) дефицит TLR3, потенциально ассоциирован с повышенным риском легочной гипертензии (Farkas et al., 2019) и диабета (Assmann et al., 2014), которые являются отягощающими факторами прогрессирующей тяжести заболевания COVID-19, часто приводящими к смерти. Croci S. et al. (2022) считают, что слабый противовирусный иммунитет в сочетании с сопутствующими заболеваниями в популяции с высокой распространенностью мутантного аллеля rs3775291 могли быть причинами повышенной восприимчивости к инфекции SARS-CoV-2 и связанной с этим смертности. Исследование Braga et al. (2024) показало, что гомозиготный генотип T/T rs3775291 гена *TLR3* в рецессивной модели демонстрирует 58 % защиты от тяжелого/критического течения COVID-19. Parsania et.al (2024) не обнаружили существенных различий по частоте генотипов TLR3 rs3775291между группами пациентов с легкой формой COVID-19 и госпитализированными. Частота минорного аллеля *TLR3* rs3775291 положительно коррелировала со случаями COVID-19 и связанной с ними смертностью (Dhangadamajhi et. al, 2021). Нами выявлена статистически значимая связь легкого течения COVID-19 с носительством генотипа C/C гена *TLR3* rs3775291 (p=0,02) и аллеля C (p=0,005). Аллель T увеличивают риск тяжести заболевания в легкой (ОШ=2,08, 95 %, ДИ (1,33-3,25)) и средней (ОШ=1,59 %, ДИ (1,04-2,42)) группах (p=0,005) почти в 2 раза.

Bortolotti et al. (2021) показали, что TLR3 может действовать через IRF3, продуцируя интерлейкин (IL)-1α, IL-1β, IL-4, IL-6, а также IFN-α и IFN-β в течение первых 24 часов после заражения. Затем TLR3 активирует путь трансдукции NFkB, что приводит к секреции провоспалительных цитокинов. И наоборот, TLR7, по-видимому, действует в основном через NFkB, индуцируя IFN 1 типа, IFN-γ и IFN-λ3, начиная с 48 часов после заражения. На основании этих данных Sorrentino L. et al. (2023) сравнивали уровни интерферонов IFNλ1-3 и IFNy у пациентов с тяжелой формой COVID-19 и группой здоровых людей и уровни экспрессии Toll-подобных рецепторов и резюмировали, что тяжелая форма COVID-19 может характеризоваться нарушением регуляции продукции IFNy, IFNλ и TLR3, 7 и 8. TLR7 – эндосомальный рецептор, распознающий одноцепочечную вирусную РНК. Полиморфизм rs179008 (*c.32A>T*) в экзоне гена *TLR7* является миссенс-мутацией, изменяющей процессинг и, как следствие, иммунный ответ. У пациентов, инфицированных COVID-19, TLR7 является одним из основных рецепторов распознавания патогена, участвующим в развитии цитокинового шторма (Safaei, Karimi-Googheri, 2021). Связанное с COVID-19 снижение экспрессии гена *TLR7* может приводить к дефициту IFN-λ или усиленной выработке IFN-I, которые препятствуют способности пациентов избавиться от инфекции SARS-CoV-2. Wu., Yang (2021) предложили IFN-I (и TLR7/TLR8) в качестве потенциального биомаркера для прогнозирования восприимчивости к тяжелой форме COVID-19. Наличие по крайней мере одного рецессивного аллеля T для полиморфизма *TLR7* rs179008 связано с более низкими уровнями цитокинов (IP-10, IL-10, TNF-α) и сниженным риском тяжелых симптомов у госпитализированных пациентов (Paradowska et.al, 2026). Ген *TLR7* расположен на коротком плече Xp22.2 X-хромосомы и кодирует эндосомальный сенсор врожденного иммунитета. Было высказано предположение, что дозировка гена TLR7 может частично объяснить различия в тяжести заболевания, зависящие от пола, наблюдаемые у пациентов с COVID-19 (Gómez-Carballa A et.al 2022). Следовательно, профили экспрессии TLR7 могут вызывать различия в иммунном ответе в зависимости от пола, заставляя женщин реагировать более активно на одноцепочечные вирусы (de Groot NG, 2020). У пациентов мужского пола со сниженной экспрессией генов, связанных с TLR7, наблюдается нарушение ответа на интерферон и предрасположенность к тяжелому течению COVID-19.Учитывая, что ген *TLR7* кодируется на X-хромосоме, мужчины полностью подвержены функциональным последствиям неблагоприятных вариантов, тогда как женщины могут частично компенсировать это за счет биаллельной экспрессии или мозаицизма X-хромосомы (Paradowska et.al, 2026). Данные Gómez-Carballa A et.al (2022) свидетельствуют, что экспрессия *TLR7*в крови у мужчин по сравнению с женщинами снижена в самых тяжелых случаях COVID-19 (в отделении

интенсивной терапии) по сравнению с мужчинами, не находящимися в отделении интенсивной терапии (у которых уровень экспрессии *TLR7* такой же, как у женщин). Наши результаты также указывают на связь между полиморфизмом *TLR7* rs179008 и тяжестью COVID-19. Выявлена значимая ассоциация с наличием аллеля T у женщин с тяжелой формой течения COVID-19. У мужчин нет достоверных различий в распределении частот аллелей между пациентами с лёгким, средним и тяжёлым течением COVID-19.

TLR4 является рецептором, изменчивость генов которого связана с риском развития воспалительных процессов, восприимчивостью к инфекционным болезням: сепсис, атеросклероз и др. Полиморфизм rs4986791 расположен в экзоне гена *TLR4*. В результате мутации C>T происходит замена аминокислот *Ile399Thr*, нарушающая структуру паттерн распознающего домена TLR4,что приводит к изменению функциональность рецептора, снижает способность распознавать липополисахариды (ЛПС) клеточных стенок. Полиморфизм rs4986791 вовлечен в изменение функциональности рецептора, связан со сниженной передачей сигналов TLR4 и формированием эффективного иммунного ответа. По сравнению с носителями гена *TLR4* дикого типа, у носителей полиморфных вариантов более низкие уровни определенных провоспалительных цитокинов, реагентов острой фазы и растворимых молекул адгезии, таких как интерлейкин-6 и фибриноген, хотя они были более восприимчивы к тяжелым бактериальным инфекциям (Kiechl et al., 2002). Накопленные данные свидетельствуют о том, что вирусный S-белок SARS-CoV-2 может связываться с TLR4 и активировать, соответственно, индуцирует внутриклеточные сигнальные пути, которые приводят к транскрипционной активации и экспрессии воспалительных генов. Согласно данным Bakaros et. Al (2023) у людей с полиморфизмом *TLR4* rs4986791 повышалась вероятность развития пневмонии и более тяжелого течения заболевания в 2,5раза. TLR9 – внутриклеточный рецептор врожденного иммунитета, который локализован в эндосомальных везикулах. Рецептор TLR9 в изобилии экспрессируется на эпителиальных клетках легких и слизистой оболочки носа, клетках головного мозга и иммунных клетках – плазмоцитоидные DC, макрофаги и естественные клетки-киллеры. TLR9 распознает РНК -мотивы, богатые неметилированными цитозин-фосфат-гуаниновыми (CpG) последовательностями. CpG-мотивы чаще встречаются в бактериальных и вирусных геномах по сравнению с геномом позвоночных. TLR9 стимулирует высвобождение нескольких провоспалительных цитокинов, таких как *IL-6*, *IL-1B*, *IL-10*, *IL-17*, *TNF-α*, *IFN* I типа и может приводить к цитокиновому шторму и тромботическим осложнениям (Bezemer, Garssen,2021). Инфекция SARS-CoV-2 подавляет функциональную активность

митохондрий и активирует передачу сигналов TLR9 в эндотелиальных клетках. TLR9 запускает воспалительные реакции, которые приводят к дисфункции эндотелиальных клеток, потенциально способствуя тяжести симптомов COVID-19. Несмотря на описанную выше значимость полиморфизмов генов *TLR 4* и *TLR* 9 в формировании заболеваний инфекционного генеза, в представленном исследовании не установлено значимых ассоциаций между анализируемыми полиморфизмами и риском развития тяжелой формы COVID-19.

Заключение

Согласно имеющимся данным, с осложнениями COVID-19 пациенты могут столкнуться, имея генетическую предрасположенность. Наши данные подтверждают, что генетическая предрасположенность хозяина может существенно влиять на клинический фенотип COVID-19. Основываясь на распределении аллелей и генотипов в исследованных группах, мы выявили статистически значимые различия между группой тяжелого течения COVID-19 с легкой и средней группами пациентов по наличию генетических вариантов *TLR2* rs5743708*, TLR3* rs3775291 *TLR7* rs179008, что позволяет предположить, их использование в качестве молекулярных предикторов клинического фенотипа COVID-19. Данные о том, как вариации ключевых генов влияют на развитие врожденного иммунного ответа против COVID-19, суммируя положительную, отрицательную или отсутствующую корреляцию между заболеванием и полиморфизмами генов, предоставляют важную информацию о механизмах вирусной инфекции. Проведенное исследование может быть полезным для лучшего понимания точной роли каждого компонента врожденного и адаптивного иммунитета при заражении COVID-19, для дальнейшего выяснения потенциальных механизмов, изучения дополнительных генетических маркеров и углубления понимания сложных взаимодействий между полиморфизмами генов *TLRs* и восприимчивостью к COVID-19.

Информация о спонсорстве.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания в сфере научной деятельности, проект № FENW-2026-0030

Информация о конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/ References

Alhabibi A. M. et al. Impact of toll-like receptor 2 and 9 gene polymorphisms on COVID-19: susceptibility, severity, and thrombosis Journal of Inflammation Research. Inflamm Res. 2023 Feb 17:16:665-675. doi: 10.2147/JIR.S394927. eCollection 2023.

Assmann T. S. et al. Polymorphisms in the *TLR3* gene are associated with risk for type 1 diabetes mellitus European journal of endocrinology. 2014 Mar 8;170(4):519-27. doi: 10.1530/EJE-13-0963. Print 2014 Apr.

Bakaros et. Al Innate Immune Gene Polymorphisms and COVID-19 Prognosis Viruses. 2023 Aug 22;15(9):1784 doi: 10.3390/v15091784.

Bezemer G. F. G., Garssen J. *TLR9* and COVID-19: a multidisciplinary theory of a multifaceted therapeutic target Frontiers in Pharmacology. 2021 Jan 15:11:601685.

Braga M. et al. Association between polymorphisms in *TLR3*, *TICAM1* and *IFNA1* genes and covid-19 severity in Southern Brazil Expert Review of Molecular Diagnostics.. 2024 Jun;24(6):525-531. doi: 0.1080/14737159.2024.2367466. Epub 2024 Jun 17.

Bucciol G., Desmet L., Moens L., Delafontaine S., Corveleyn A., Meyts I., et al. Pathogenic P554S variant in TLR3 in a patient with severe Influenza pneumonia. J. Clin. Immunol. 2022. 42, 430–432. 10.1007/s10875-021-01172-7

Bortolotti D TLR3 and TLR7 RNA Sensor Activation during SARS-CoV-2 Infection Microorganisms. 2021 Aug 26;9(9):1820. doi: 10.3390/microorganisms9091820.

Choudhri Y., Maslove D. M., Rauh M. J. COVID-19 and the Genetics of Inflammation Critical Care Medicine . 2023 Jun 1;51(6):817-825. doi: 10.1097/CCM.0000000000005843.

Croci S. et al. The polymorphism L412F in *TLR3* inhibits autophagy and is a marker of severe COVID-19 in males Autophagy. 2022 Jul;18(7):1662-1672.

de Groot NG, Bontrop RE. COVID-19 pandemic: is a gender-defined dosage effect responsible for the high mortality rate among males? Immunogenetics. 2020 72:275–7. doi: 10.1007/s00251-020-01165-7

Dhangadamajhi G., Rout R. Association of TLR3 functional variant (rs3775291) with COVID-19 susceptibility and death: a population-scale study. Hum. Cell 2021 May;34(3):1025-1027. doi: 10.1007/s13577-021-00510-6.

Farkas D. et al. Toll-like receptor 3 is a therapeutic target for pulmonary hypertension Am J Respir Crit Care Med. 2019 Jan 15;199(2):199-210. doi: 10.1164/rccm.201707-1370OC.

Gómez-Carballa A, et al. Sex-biased expression of the TLR7 gene in severe COVID-19 patients: Insights from transcriptomics and epigenomics. Environ Res. 2022 215:114288. doi: 10.1016/j.envres.2022.114288

Gusev E, et. al SARS-CoV-2-specific immune response and the pathogenesis of COVID-19 Int J Mol Sci . 2022 Feb 2;23(3):1716. doi: 10.3390/ijms23031716.

Kiechl S. et al. Toll-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis New England Journal of Medicine 2002 Jul 18;347(3):185-92. doi: 10.1056/NEJMoa012673.

Koval'chuk LV, Svitich OA, Gankovskaya LV, Miroshnichenkova AM, Gankovskiy VA. The role of Toll-like receptors in pathogenesis of human infecti ous diseases. Kursk scientific practical herald «Persons and his health». 2012; 2

Lee N., Ko R., Lee S. Y. Differential Expression Patterns of Toll-like Receptors in COVID-19 Patients Front Biosci (Landmark Ed). 2023 Nov 28;28(11):307. doi: 10.31083/j.fbl2811307..

Lorenz E. et al. A novel polymorphism in the toll-like receptor 2 gene and its potential association with staphylococcal infection Infect Immun. 2000 Nov;68(11):6398-401. doi: 10.1128/IAI.68.11.6398-6401.2000.

Paradowska E et. al *TLR7* polymorphisms are associated with COVID-19 susceptibility and severity Front Immunol. 2026 May 28;17:1837208. doi: 10.3389/fimmu.2026.1837208

Parsania M, Khorrami SMS, Hasanzad M, Parsania N, Nagozir S, Mokhtari N, Habibabadi HM, Ghaziasadi A, Soltani S, Jafarpour A, Pakzad R, Jazayeri SM. Association of polymorphisms in TLR3 and TLR7 genes with susceptibility to COVID-19 among Iranian population: a retrospective case-control study. Iran J Microbiol. 2024 Feb;16(1):114-123. doi: 0.18502/ijm.v16i1.14880.

Safaei S., Karimi-Googheri M. Toll-like receptor antagonists as a potential therapeutic strategy against cytokine storm in COVID-19-infected patients Viral Immunology 2021 Jun;34(5):361-362. doi: 10.1089/vim.2020.0074. Epub 2020 Oct 1.

Salamaikina S., Karnaushkina M., Korchagin V., Litvinova M., Mironov K., Akimkin V. TLRs Gene Polymorphisms Associated with Pneumonia before and during COVID-19 Pandemic Diagnostics (Basel). 2022 Dec 30;13(1):121. doi: 10.3390/diagnostics13010121.

Silva M. Et al. Analyses of haplotypes of *TLR2* and *TLR3* genes for COVID-19 prognosis in a cohort of professionals who worked in the first pandemic wave in Belém-PA, Brazil Front Genet. 2025 Oct 2:16:1659269. doi: 10.3389/fgene.2025.1659269. eCollection 2025

Silva M. Et al. Analysis of associations between the *TLR3* SNPs rs3775291 and rs3775290 and COVID-19 in a cohort of professionals of Belém-PA, Brazil Front Cell Infect Microbiol. 2023 Dec 19;13:1320701. doi: 10.3389/fcimb.2023.1320701

Silva M. J. A., Silva C. S., Da Silva Vieira M. C., Dos Santos P. A. S., Frota C. C., Lima K. V. B., et al. 2023a The relationship between TLR3 rs3775291 polymorphism and infectious diseases: a meta-analysis of case-control studies. Genes 14, 1311. 10.3390/genes14071311

Sorrentino L. et al. Alterations in the expression of IFN lambda, IFN gamma and toll-like receptors in severe COVID-19 patients Microorganisms 2023 Mar 8;11(3):689. doi: 10.3390/microorganisms11030689.

Wan S., et. al.Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients Br J Haematol. 2020 May;189(3):428-437. doi: 10.1111/bjh.16659.

Wu D., Yang X. O. Dysregulation of pulmonary responses in severe COVID-19 Viruses 2021 May 21;13(6):957. doi: 10.3390/v13060957.

Статья поступила в редакцию 10 июня 2026 г.
Поступила после доработки 24 июня 2026 г.
Принята к печати 28 июня 2026 г.
Received 10, June, 2026
Revised 24, June, 2026
Accepted 28, June, 2026