

# ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ У БОЛЬНЫХ ВЕТРЯНОЙ ОСПОЙ: НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Т.А. Криволицкая\*, А.Н. Емельянова, А.С. Емельянов, Ю.А. Витковский

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования

«Читинская государственная медицинская академия»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

ул. Горького, 39а, г. Чита, 672000, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Введение.** Толл-подобные рецепторы (*TLR*) являются основными в системе врожденного иммунитета, так как именно они первые распознают чужеродный агент и инициируют защитный механизм организма человека. В настоящее время вопрос о роли Толл-подобных рецепторов в прогнозировании инфекционной заболеваемости требует дальнейшего изучения.

**Цель исследования** — изучить генетический полиморфизм *TLR3(Phe412Leu)*, *TLR9(A2848G)* и *TLR9(T1237C)* среди здоровых лиц и больных ветряной оспой.

**Методы.** Проведено наблюдательное когортное исследование, в котором участвовал 201 военнослужащий по призыву европеоидной расы в возрасте от 18 до 24 лет, добровольно согласный на участие, являющийся уроженцем и проходивший службу в Забайкальском крае. Основная группа представлена 105 молодыми мужчинами, которые проходили лечение в военном госпитале с диагнозом «ветряная оспа» в 2019 году. Контрольная группа состоит из 96 здоровых военнослужащих по призыву. Научная работа проводилась на базе федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации и включала в себя физикальный осмотр, антропометрию, определение SNP генов методом полимеразной цепной реакции. Амплификацию фрагментов генов *TLR3* и *TLR9* проводили в термоциклере, модель «Бис»-M111. Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (International Business Machines Corporation, licenseNo. Z125-3301-14) (США).

**Результаты.** Произведен скрининг 354 человек, из них 87 не соответствовали критериям включения, 19 отказались от участия в исследовании. 134 молодых человека исключены в процессе, из них у 47 выявились обострение хронических заболеваний, 21 был не европеоидной расы, 64 — не уроженцы Забайкальского края, двое не соответствуют возрастным критериям. Всего в исследование включен 201 военнослужащий по призыву. Созданы исследовательские группы: больные ветряной оспой ( $n = 105$ ) и здоровые (контроль  $n = 96$ ). В группе больных ветряной оспой в 1,8 раза реже выявлялась аллель *-412Leu* с частотой 0,138, тогда как у здоровых она составила 0,250 ( $\chi^2 = 8,11$ ;  $p = 0,004$ ). В основной группе превалировала аллель *-412Phe* с частотой 0,862, тогда как в группе контроля ее встречаемость оказалась 0,750 ( $\chi^2 = 8,11$ ;  $p = 0,004$ ). У пациентов превалировал генотип *Phe412Phe* (75,2%), реже регистрировался генотип *Leu412Leu* — 2,9% ( $\chi^2 = 7,09$ ;  $p = 0,03$ ). В группе здоровых резидентов распределение генотипов следующее: *Phe412Phe* — 60,4%, *Phe412Leu* — 30,2%, *Leu412Leu* — 9,4% ( $\chi^2 = 7,09$ ;  $p = 0,03$ ). Шанс развития ветряной оспы повышается у носителей аллели *-412Phe* (OR = 2,08 [95% доверительный интервал (ДИ): 1,25–3,47]) и генотипа *Phe412Phe* (OR = 2,08 [95%

ДИ: 1,14–3,80]). Вероятность развития заболевания для лиц, имеющих мажорную аллель *A* генотипа *TLR9*(A2848G), составляет 0,29 [95% ДИ: 0,19–0,43], для резидентов, несущих мутантную аллель *G* генотипа *TLR9*(A2848G), 3,50 [95% ДИ: 2,32–5,29]. Распространенность *TLR9*(T1237C) в основной группе достоверно не отличалась от таковой среди обследованных лиц группы контроля ( $p > 0,05$ ). Вероятность развития заболевания для лиц, имеющих мажорную аллель *A*, составляет 0,29 [95% ДИ: 0,19–0,43], для резидентов, несущих мутантную аллель *G*, — 3,50 [95% ДИ: 2,32–5,29]. При анализе SNP *TLR9*(A2848G) установлено, что у больных превалировала аллель *G* с частотой 0,614, а аллель *A* — с частотой 0,386, что в 1,9 раза реже, чем в контрольной группе ( $\chi^2 = 36,67$ ;  $p < 0,001$ ). У пациентов гомозиготы *AA* встречались в 9,5%, гетерозиготы *AG* обнаружены в 58,1% случаев, в остальных — гомозиготные варианты *GG* ( $\chi^2 = 40,11$ ;  $p < 0,001$ ). В контрольной группе выявлялись все возможные генотипы с преобладанием гетерозиготного генотипа *AG* — 47,9%. При оценке относительного риска ассоциаций сочетания генетических вариантов, связанных с развитием ветряной оспы, установлено, что полиморфизм генов *TLR9*(A2848G) *AG/GG* увеличивает риск развития заболевания, обусловленного вирусом ветряной оспы, в исследуемой категории в 3,4 раза, а полиморфизм *TLR3*(Phe412Leu) *Phe/Phe* — в 1,42 раза. Осуществлен ROC-анализ, площадь под ROC-кривой составила 0,77 (95% ДИ: 0,70–0,83);  $p < 0,001$ ; специфичность — 0,62; чувствительность — 0,8. Разработанная модель — относительно хороший идентификатор, в качестве дискриминатора обладает удовлетворительными свойствами.

**Заключение.** По результатам нашего исследования можно предположить, что аллель -412Phe и гомозиготный вариант *Phe412Phe* гена *TLR3* (*Phe412Leu*), а также аллель *G* и гомозиготный вариант *GG* гена *TLR9* (A2848G) предрасполагают к развитию ветряной оспы. В то же время носительство аллели -412Leu гена *TLR3* (*Phe412Leu*), аллели *A* и гомозиготного варианта *AA* гена *TLR9* (A2848G) снижают вероятность развития ветряной оспы.

**Ключевые слова:** ветряная оспа, военнослужащие по призыву, Toll-подобные рецепторы, генетический полиморфизм

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Криволицкая Т.А., Емельянова А.Н., Емельянов А.С., Витковский Ю.А. Генетический полиморфизм Toll-подобных рецепторов у больных ветряной оспой: наблюдательное когортное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(5): 14–28. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-5-14-28>

Получена: 13.12.2021

Получена после доработки: 01.07.2022

Принята к публикации: 17.08.2022

## GENE POLYMORPHISM OF TOLL-LIKE RECEPTORS IN CHICKENPOX PATIENTS: OBSERVATIONAL COHORT STUDY

Tatyana A. Krivolutsкая\*, Alvina N. Emelyanova, Artur S. Emelyanov, Yuri A. Vitkovsky

Chita State Academy of Medicine  
Gorkogo str., 39a, Chita, Russia, 672000

### ABSTRACT

**Background.** Toll-like receptors (*TLR*) play a key role in the innate immune system, as they are the first to recognize a foreign agent and initiate the human body defense mechanism. At present, the role of toll-like receptors in predicting infectious diseases requires further investigation.

**Objectives.** To study *TLR3* (*Phe412Leu*), *TLR9* (A2848G) and *TLR9* (T1237C) polymorphisms in healthy individuals and chickenpox patients.

**Methods.** An observational cohort study involved 201 conscripted soldiers of Caucasian race, aged between 18 and 24, who was born in) and served in Zabaykalsky Krai. All of them agreed to participate voluntarily. The main group was represented by 105 males who received treatment at a military hospital with a diagnosis of chickenpox in 2019. The control group consisted of 96 healthy conscripts. The study was carried out on the basis of Chita State Academy of Medicine, Russia, and included a physical examination, anthropometry, determination of SNP genes by PCR. Amplification of *TLR3* and *TLR9* gene fragments was carried out by means of thermocycler BIS-M111. IBM SPSS Statistics 25.0 (International Business Machines Corporation, License No. Z125-3301-14, USA) was used for statistical processing of the results.

**Results.** A total of 354 people were screened, 87 of them did not meet the inclusion criteria and 19 refused to participate in the study. 134 males were excluded in the process, 47 of which appeared to have an exacerbation of chronic diseases, 21 were not of Caucasian race, 64 were not born in Zabaykalsky Krai, and 2 did not meet the age criteria. Totally, the study included 201 conscripted soldiers. The study groups were established as follows: chickenpox patients ( $n = 105$ ) and healthy individuals (controls,  $n = 96$ ). The -412Leu allele was 1.8 times less frequent in the chickenpox group, with a frequency of 0.138, compared with 0.250 in healthy controls ( $Z^2 = 8.11$ ;  $p = 0.004$ ). In the main group, allele -412Phe prevailed with a frequency of 0.862, whereas in the control group its frequency was 0.750 ( $\chi^2 = 8.11$ ;  $p = 0.004$ ). In patients group, the genotype Phe412Phe prevailed (75.2%), the genotype Leu412Leu was less common — 2.9% ( $Z^2 = 7.09$ ;  $p = 0.03$ ). In the group of healthy individuals, the distribution of genotypes was as follows: Phe412Phe — 60.4%, Phe412Leu — 30.2%, Leu412Leu — 9.4% ( $Z^2 = 7.09$ ;  $p = 0.03$ ). Carriers of allele -412Phe (OR = 2.08 [CI95%: 1.25–3.47]) and genotype Phe412Phe (OR = 2.08 [CI95%: 1.14–3.80]) are more likely to develop chickenpox. The probability of developing the disease for persons having the major allele A of the genotype TLR9 (A2848G) is 0.29 [CI95%: 0.19–0.43], for individuals with the mutant allele G of the genotype TLR9 (A2848G) — 3.50 [CI95%: 2.32–5.29]. The prevalence of TLR9 (T1237C) in the main group was not significantly different from that in the control group ( $p > 0.05$ ). The probability of developing the disease for persons having the major allele A is 0.29 [95% CI 0.19–0.43], for carriers of the mutant allele G — 3.50 [95% CI 2.32–5.29]. When analyzing SNP TLR9 (A2848G), it was found that allele G prevailed with a frequency of 0.614, and allele A — with a frequency of 0.386, which is 1.9 times less than in the control group ( $Z^2 = 36.67$ ;  $p < 0.001$ ). In patients group, homozygotes AA were found in 9.5% of cases, heterozygotes AG — in 58.1%, the rest cases were homozygous variants GG ( $Z^2 = 40.11$ ;  $p < 0.001$ ). In the control group, all possible genotypes with a predominance of the heterozygous genotype AG were identified and comprised 47.9%. When assessing the relative risk of gene variation associations connected with the development of chickenpox, we found that the polymorphism of genes TLR9 (A2848G) AG/GG increases the risk of the development of disease caused by varicella virus in the studied category by 3.4 times, and the polymorphism TLR3 (Phe412Leu) Phe/Phe — by 1.42 times. The ROC analysis was carried out, the area under curve was 0.77 (95% CI 0.70–0.83);  $p < 0.001$ ; specificity — 0.62; sensitivity — 0.8. The developed model, being a relatively good identifier, has satisfactory properties as a discriminator.

**Conclusion.** Our study suggests that allele -412Phe and homozygous variant Phe412Phe of gene TLR3 (Phe412Leu), as well as allele G and homozygous variant GG of gene TLR9 (A2848G) predispose to chickenpox development. Meanwhile, the allele -412Leu of gene TLR3 (Phe412Leu), allele A, and homozygous variant AA of gene TLR9 (A2848G) reduce the probability of chickenpox development.

**Keywords:** chickenpox, conscripted soldiers, toll-like receptors, gene polymorphism

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Krivolutskaya T.A., Emelyanova A.N., Emelyanov A.S., Vitkovsky Y.A. Gene Polymorphism of Toll-Like Receptors in Chickenpox Patients: Observational Cohort Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022; 29(5): 14–28 (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-5-14-28>

Received: 13.12.2021

Received after revision: 01.07.2022

Accepted: 17.08.2022

## ВВЕДЕНИЕ

Противовирусные ответы инициируются взаимодействием рецепторов врожденного иммунитета, которые обнаруживают присутствие вирусных продуктов в инфицированных клетках. Эти так называемые рецепторы распознавания образов (PRR), как известно, распознают как молекулярные паттерны, связанные с патогенами (PAMP), включая вирусные нуклеиновые кислоты (vDNA, vRNA), вирусные белки, так и молекулярные паттерны, связанные с повреждениями, которые продуцируются как следствие вызванного вирусом повреждения тканей и гибели клеток [1, 2]. Врожденные PRR включают представителей нескольких семейств генов, включая Toll-подобные рецепторы (TLR). Врожденные PRR стимулируют выработку интерферона I типа (IFN), цитокинов и хемокинов. IFN типа I (например, IFN- $\alpha$  и IFN- $\beta$ ) являются важными противовирусными белками, которые управляют экспрессией IFN-стимулированных генов (ISG) и играют решающую роль в борьбе с вирусными инфекциями [2, 3]. Дефекты продукции IFN типа I и/или чувствительности к IFN приводят к неограниченной репликации вируса и связаны с тяжелым герпетическим энцефалитом (HSE) у пациентов и в моделях на животных. Связывание IFN-типа I с рецептором IFN- $\alpha/\beta$  (IFNAR) индуцирует экспрессию сотен ISG, что приводит к резкому перепрограммированию клеток для согласованного противовирусного состояния у млекопитающих-хозяев [4]. Производство цитокинов и хемокинов ниже PRR играет важную роль в вирусном заболевании, приводя к рекрутированию иммунных клеток (т. е. воспалительному ответу и привлечению лейкоцитов), развитию вирус-специфического адаптивного иммунитета (т. е. созреванию антигенпрезентирующих клеток) и разрешению ответа (т.е. созреванию противовоспалительных цитокинов и стимулированию восстановления тканей) [5, 6]. Воспалительная реакция жестко регулируется; избыточное производство воспалительных цитокинов во время вирусной инфекции может повредить ткани хозяина и способствовать заболеваемости и смертности, если его не остановить [7, 8].

**Цель исследования** — изучение генетического полиморфизма *TLR3(Phe412Leu)*, *TLR9(A2848G)* и *TLR9(T1237C)* среди здоровых лиц и больных ветряной оспой.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Дизайн работы построен в виде наблюдательного когортного исследования. Проведен анализ биологического материала, полученно-

го от 201 военнослужащего по призыву, являющихся уроженцами и проходящих службу в Забайкальском крае. Из них 105 военнослужащих по призыву проходили стационарное лечение в инфекционном отделении военного госпиталя с типичной нетяжелой ветряной оспой. Контрольная группа представлена 96 здоровыми военнослужащими по призыву.

### Условия проведения исследования

Лабораторные исследования выполнены на базе Научно-исследовательского института молекулярной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России). Отбор материала на исследование осуществлялся в 2019–2020 гг. Промежуточные контрольные точки: анализ стационарных историй болезни и медицинских карт военнослужащих по призыву для выяснения критериев соответствия исследованию. Взятие биологического материала (крови) пациентам производилось в период разгара ветряной оспы в первые сутки госпитализации; натощак или не ранее чем через 3 часа после приема пищи из локтевой вены одноразовой иглой в пробирки с  $K_3$ -ЭДТА.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения

Военнослужащие по призыву, являющиеся уроженцами Забайкальского края и проходящие службу там же, европеоидной расы, в возрасте от 19 до 24 лет; согласие на участие в исследовании и наличие подписанного информированного согласия.

#### Критерии не включения

Военнослужащие по контракту, женского пола, пенсионеры, члены семей и другие категории лиц; отсутствие согласия на проведение исследования; наличие осложнений в течении ветряной оспы.

#### Критерии исключения

Наличие в период проведения исследования острых заболеваний или обострение хронических заболеваний; отказ от исследования в период его проведения.

#### Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Основными критериями соответствия проводимого исследования у военнослужащих по призыву диагностической и группы контроля являлись

показатели взаимосвязи между ветряной оспой и генетическим полиморфизмом *TLR3(Phe412Leu)*, *TLR9(A2848G)* и *TLR9(T1237C)*.

### **Подбор участников в группы**

Произведен скрининг 354 человек, из них 87 не соответствовали критериям включения. 66 военнослужащих по призыву были исключены при проведении научной работы, из них у 47 выявились острые и обострение хронических заболеваний, а 19 отказались от участия. Всего включен 201 военнослужащий по призыву, это количество было разделено на две группы: больные ветряной оспой и здоровые (контроль).

### **Целевые показатели исследования**

#### **Основной показатель исследования**

Оценить генетический полиморфизм *TLR3(Phe412Leu)*, *TLR9(A2848G)* и *TLR9(T1237C)*.

#### **Дополнительные показатели исследования**

Дополнительные показатели исследования не предусматривались.

### **Методы измерения целевых показателей**

Определение SNP генов осуществлялось методом ПЦР с использованием стандартных наборов НПФ «Литех» (Москва, Россия). Амплификацию фрагментов генов *TLR3* и *TLR9* проводили в термоциклере, модель «Бис»-M111 (ООО «Бис-Н», Новосибирск, Россия). Анализ подвергалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь», затем проводилась реакция амплификации. Детекцию продукта амплификации проводили в 3% агарозном геле.

### **Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)**

Для коррекции результатов исследования учитывались демографические и этнические критерии, а также наличие верифицированного диагноза «ветряная оспа» легкой и средней тяжести, без осложнений и обострения хронических заболеваний.

### **Статистические процедуры**

#### **Принципы расчета размера выборки**

Расчет размера выборки заранее не проводился. Нами были проанализированы все военнослужащие по призыву, находящиеся на лечении в инфекционном отделении военного госпиталя в 2019 году с неосложненным течением ветряной оспы. В исследование включены военнослужащие по призыву в соответствии с критериями

включения. Военнослужащие в соответствии с критерием невключения и исключения не были задействованы в научной работе. В качестве группы контроля взято сопоставимое число здоровых военнослужащих по призыву.

### **Статистические методы**

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 International Business Machines Corporation, license No. Z125-3301-14, (США).

Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для проведения сравнительной оценки номинальных данных (показатели генетического полиморфизма *TLR3(Phe412Leu)*, *TLR9(A2848G)* и *TLR9(T1237C)*) использовался критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса, который позволяет оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую исследуемую группу, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы [9]. Для определения силы связи между фактором риска и исходом использовался критерий V Крамера. Учитывая проспективный анализ результатов (наличие или отсутствие ветряной оспы) и факторных признаков (полиморфизм генов), оценка значимости различий показателей проводилась за счет определения относительного риска. Статистическая значимость относительного риска ( $p$ ) оценивалась исходя из значений 95% доверительного интервала. Для оценки вероятности развития ветряной оспы использовали метод бинарной логистической регрессии [10]. Диагностическую ценность разработанной модели определяли путем построения ROC-кривой с последующим расчетом площади под ней [11].

## **РЕЗУЛЬТАТЫ**

### **Формирование и характеристика выборки**

В исследование включен 201 военнослужащий по призыву от 19 до 24 лет, которые были разделены на две группы. Основная группа представлена 105 пациентами инфекционного отделения госпиталя, которым был установлен диагноз ветряной оспы. Контрольная группа состоит из 96 молодых мужчин из числа военнослужащих по призыву. Группы сопоставимы по возрасту.

### **Основные результаты исследования**

В ходе молекулярно-генетического исследования обнаружены все искомые мутации в гомо-

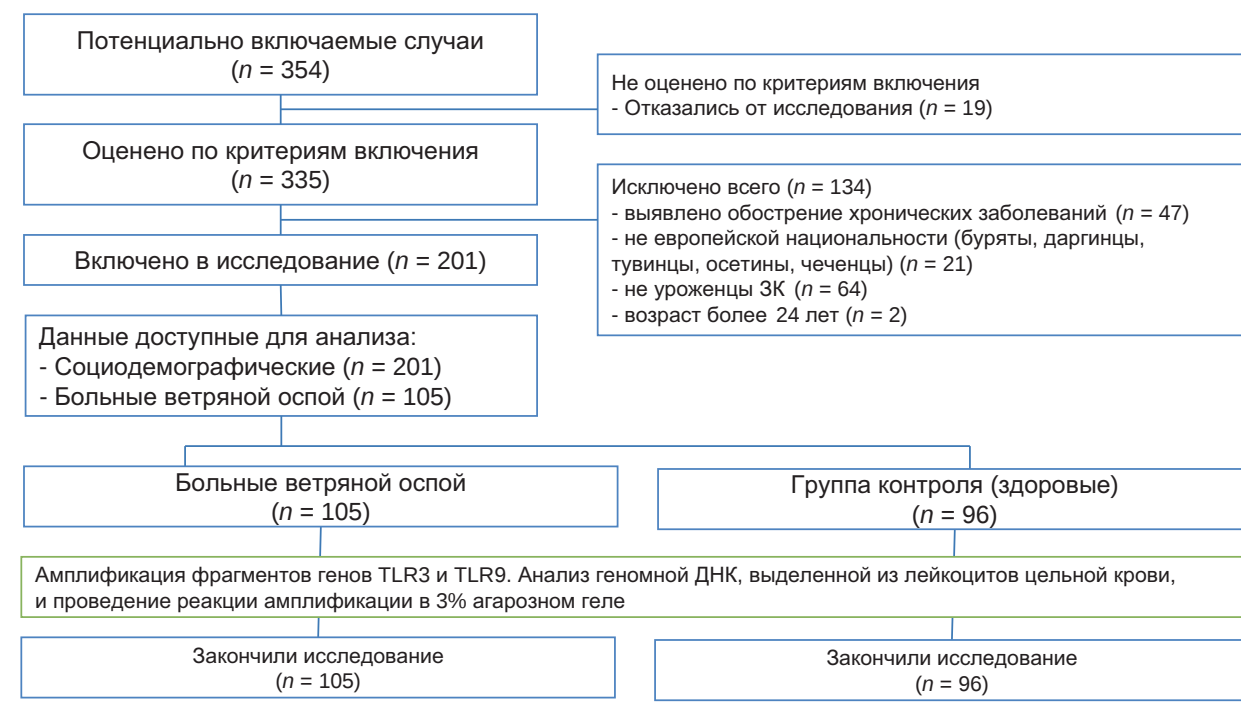


Рис. 1. Схема проведения исследования.  
Fig 1. Study schematic design.

и гетерозиготном состоянии с частотным подчинением закону Харди — Вайнберга ( $p > 0,05$ ). Частота генотипов обследованных пациентов соответствовала равновесию Харди — Вайнберга, что позволило нам сравнивать носительство этих мутаций в исследуемых группах.

Выявлено, что в группе больных ветряной оспой встречаемость полиморфных вариантов *TLR3(Phe412Leu)* существенно отличалась от контрольной группы (табл. 1).

У них в 1,8 раза реже выявлялась аллель *-412Leu* с частотой 0,138, тогда как среди здоровых она составила 0,250 ( $\chi^2 = 8,11$ ;  $p = 0,004$ ). У пациентов значительно превалировала аллель *-412Phe* с частотой 0,862, тогда как в группе здоровых ее встречаемость оказалась 0,750 ( $\chi^2 = 8,11$ ;  $p = 0,004$ ).

Распределение генотипов среди здоровых резидентов оказалось следующим: *Phe412Phe* —

60,4%, *Phe412Leu* — 30,2%, *Leu412Leu* — 9,4% ( $\chi^2 = 7,09$ ;  $p = 0,032$ ). Среди пациентов с ветряной оспой превалировал генотип *Phe412Phe* (75,2%) и реже всего регистрировался генотип *Leu412Leu* — 2,9% ( $\chi^2 = 7,09$ ;  $p = 0,032$ ) (табл. 1).

Полученные данные показывают, что шанс развития ветряной оспы выше общепопуляционного у носителей аллели *-412Phe* (RR = 2,08 [95% ДИ: 1,25–3,47],  $p < 0,05$ ) и генотипа *Phe412Phe* (RR = 2,08 [95% ДИ: 1,14–3,80],  $p < 0,05$ ).

Установлено, что распространенность полиморфных вариантов *TLR9(T1237C)* в основной группе достоверно не отличалась от таковой среди обследованных лиц группы контроля ( $p > 0,05$ ) (табл. 2).

Носительство SNP *TLR9(T2848G)* у пациентов с ветряной оспой и здоровых лиц также оказалось различным. Среди больных превалировала аллель G с частотой 0,614, а аллель A — с частотой

Таблица 1. Частота встречаемости полиморфизма генов *TLR3(Phe412Leu)* при ветряной оспе  
Table 1. Frequency of *TLR3 (Phe412Leu)* gene polymorphism in chickenpox

| Исследуемые группы     | Аллель     | Частота аллели | Тестовая статистика                         | Генотип       | Частота генотипа | Тестовая статистика                         |
|------------------------|------------|----------------|---------------------------------------------|---------------|------------------|---------------------------------------------|
| Группа контроля        | <i>Phe</i> | 0,75           | $\chi^2 = 7,4$<br>$df = 1,0$<br>$p = 0,007$ | <i>PhePhe</i> | 60,4%            | $\chi^2 = 7,1$<br>$df = 2,0$<br>$p = 0,032$ |
|                        | <i>Leu</i> | 0,25           |                                             | <i>PheLeu</i> | 30,2%            |                                             |
|                        |            |                |                                             | <i>LeuLeu</i> | 9,4%             |                                             |
| Больные ветряной оспой | <i>Phe</i> | 0,86           |                                             | <i>PhePhe</i> | 75,2%            |                                             |
|                        | <i>Leu</i> | 0,14           |                                             | <i>PheLeu</i> | 21,9%            |                                             |
|                        |            |                |                                             | <i>LeuLeu</i> | 2,9%             |                                             |

Таблица 2. Частота встречаемости полиморфизма генов TLR9(T1237C) при ветряной оспе  
Table 2. Frequency of TLR9 (T1237C) gene polymorphism in chickenpox

| Исследуемые группы     | Аллель | Частота аллели | Тестовая статистика                          | Генотип        | Частота генотипа       | Тестовая статистика                         |
|------------------------|--------|----------------|----------------------------------------------|----------------|------------------------|---------------------------------------------|
| Группа контроля        | T<br>C | 0,85<br>0,15   | $\chi^2 = 0,05$<br>$df = 1,0$<br>$p = 0,832$ | TT<br>TC<br>CC | 75,0%<br>20,8%<br>4,2% | $\chi^2 = 0,3$<br>$df = 2,0$<br>$p = 0,881$ |
| Больные ветряной оспой | T<br>C | 0,87<br>0,13   |                                              | TT<br>TC<br>CC | 76,2%<br>21,0%<br>2,9% |                                             |

Таблица 3. Частота встречаемости полиморфизма генов TLR9(A2848G) при ветряной оспе  
Table 3. Frequency of TLR9 (A2848G) gene polymorphism in chickenpox

| Исследуемые группы     | Аллель | Частота аллели | Тестовая статистика                          | Генотип        | Частота генотипа       | Тестовая статистика                          |
|------------------------|--------|----------------|----------------------------------------------|----------------|------------------------|----------------------------------------------|
| Группа контроля        | A<br>G | 0,69<br>0,31   | $\chi^2 = 35,5$<br>$df = 1,0$<br>$p < 0,001$ | AA<br>AG<br>GG | 44,8%<br>47,9%<br>7,3% | $\chi^2 = 40,1$<br>$df = 2,0$<br>$p = 0,001$ |
| Больные ветряной оспой | A<br>G | 0,39<br>0,61   |                                              | AA<br>AG<br>GG | 9,5%<br>58,1%<br>33,4% |                                              |

Таблица 4. Оценка роли полиморфизма генов TLR9(A2848G) AG/GG, TLR3 (Phe412Leu) PhePhe и TLR9 (T1237C) TT в патогенезе ветряной оспы

Table 4. Evaluation of the role of TLR9 (A2848G) AG/GG, TLR3 (phe412leu) PhePhe and TLR9 (T1237C) TT gene polymorphism in the pathogenesis of chickenpox

| Полиморфизм генов       | EER  | CER  | RR          | 95% CI           | S    | RRR  | RD   | Se          | Sp          | p            |
|-------------------------|------|------|-------------|------------------|------|------|------|-------------|-------------|--------------|
| TLR9 (A2848G) AG/GG     | 0,64 | 0,19 | <b>3,40</b> | <b>1,92–6,02</b> | 0,29 | 2,40 | 0,45 | <b>0,91</b> | <b>0,45</b> | <b>0,001</b> |
| TLR3 (Phe412Leu) PhePhe | 0,58 | 0,41 | <b>1,42</b> | <b>1,02–1,97</b> | 0,17 | 0,42 | 0,17 | <b>0,75</b> | <b>0,40</b> | <b>0,032</b> |
| TLR9 (T1237C) TT        | 0,53 | 0,51 | 1,03        | 0,75–1,41        | 0,16 | 0,03 | 0,02 | 0,76        | 0,25        | 0,881        |

Примечание: EER — абсолютный риск в основной группе (№ 2 — больные ветряной оспой военнослужащие Забайкальского края по призыву); CER — абсолютный риск в контрольной группе (№ 1 — здоровые военнослужащие по призыву); RR — относительный риск; 95% CI — 95%-ный доверительный интервал относительного риска; S — стандартная ошибка относительного риска; RRR — снижение относительного риска; RD — разность рисков; Se — чувствительность; Sp — специфичность; p — значимость.

Note: EER — absolute risk in the main group (No.2 — chickenpox conscripted soldiers from Zabaykalsky Krai); CER — absolute risk in the control group (No. 1 — healthy conscripted soldiers); RR — relative risk; CI 95% — 95% confidence interval of relative risk; S — standard error of relative risk; RRR — reduction of relative risk; RD — risks difference; Se — sensitivity; Sp — specificity; p — pertinence.

0,386, что в 1,9 раза реже, чем в контрольной группе ( $\chi^2 = 36,67$ ;  $p < 0,001$ ). Соответственно этому распределение генотипов у больных ветряной оспой также значительно отличалось от здоровых лиц. Установлено, что у пациентов гомозиготы AA встречались в 9,5%, гетерозиготы AG обнаружены в 58,1% случаев, в остальных — гомозиготные варианты GG ( $\chi^2 = 40,11$ ;  $p < 0,001$ ). В контрольной группе выявлялись все возможные генотипы с преобладанием гетерозиготного генотипа AG — 47,9% (табл. 3).

Исходя из полученных данных о распределении частот, шанс развития ветряной оспы у носителей генотипа AA гена TLR9(A2848G) ниже общепопуляционных (RR = 0,13 [95% ДИ: 0,06–0,28],  $p < 0,001$ ), а у обладателей генотипа GG

гена TLR9(A2848G) — выше (RR = 6,09 [95% ДИ: 2,55–14,55],  $p < 0,001$ ).

Вероятность развития заболевания для лиц, имеющих мажорную аллель A, составляет 0,29 [95% ДИ: 0,19–0,43], для резидентов, несущих мутантную аллель G, — 3,50 [95% ДИ: 2,32–5,29].

При оценке относительного риска ассоциаций сочетания генетических вариантов, связанных с развитием ветряной оспы, было установлено, что полиморфизм генов TLR9(A2848G) AG/GG увеличивает риск развития заболевания, обусловленного вирусом ветряной оспы, в исследуемой категории в 3,4 раза, а полиморфизм TLR3(Phe412Leu) Phe/Phe — в 1,42 раза (табл. 4).

Таблица 5. Переменные в уравнении  
Table 5. The equation variables

| Переменные      | B      | Вальд  | P     | Exp (B) | 95% CI EXP(B) |
|-----------------|--------|--------|-------|---------|---------------|
| TLR3(Phe412Leu) | -0,520 | 3,536  | 0,06  | 0,594   | 0,346–1,002   |
| TLR9(A2848G)    | 1,516  | 30,852 | 0,001 | 4,556   | 2,668–7,928   |
| Константа       | -1,123 | 12,859 | 0,001 | 0,325   |               |

Полиморфизм *TLR9* (A2848G) AG/GG по сравнению с полиморфизмами *TLR3* (Phe412Leu) PhePhe обладает большей специфичностью ( $Sp = 0,45$ ), большей чувствительностью ( $Se = 0,91$ ) и высоким значением относительного риска ( $RR = 3,40$ ), что определяет повышение вероятности заболевания ветряной оспой при контакте с возбудителем. В свою очередь, полиморфизм *TLR9* (T1237C) TT обладает незначительными специфичностью ( $Sp = 0,25$ ), чувствительностью ( $Se = 0,76$ ) и значением относительного риска ( $RR = 1,03$ ), что обуславливает его незначимость в патогенезе ветряной оспы.

Учитывая дихотомичность результативной переменной, для построения модели использовалась бинарная логистическая регрессия (табл. 5).

В результате получено уравнение вида:

$$K = \frac{1}{1 + e^{1,123 + 0,52 \cdot TLR3(Phe412Leu) - 1,516 \cdot TLR9(A2848G)}}, \quad (1)$$

где 1,123 — константа (регрессионный коэффициент  $b_0$ ); 0,52, 1,516 — нестандартизованные коэффициенты  $b$ ;  $e$  — основание натурального логарифма ( $e \approx 2,72$ ); *TLR3*(Phe412Leu) — полиморфный вариант Toll-подобного рецептора *TLR3*, принимающий значение 0 при генотипе (PhePhe), значение 1 при генотипе (PheLeu), значение 2 при генотипе (LeuLeu); *TLR9*(A2848G) — полиморфный вариант Toll-подобного рецептора *TLR9*, принимающий значение 0 при генотипе AA, значение 1 при генотипе AG, значение 2 при генотипе GG. Коэффициент  $K$  более 0,53 свидетельствует о высокой вероятности заболевания ветряной оспой при контакте с вирусом varicella-zoster. Коэффициент  $K$  представляет собой «компромисс» между показателями чувствительности и специфичности. Под чувствительностью понимают способность прогностического метода предопределять положительный результат (например, возникновение заболевания). Чем выше чувствительность метода, тем эффективнее диагностика и прогнозирование заболевания. Высокочувствительные методы рекомендуют применять на ранних этапах диагностического процесса, что позволяет сузить круг гипотетически больных людей [11]. Под специфичностью понимают способность прогностического метода предопределять отрицательный

результат (например, отсутствие заболевания). Чем выше специфичность изучаемого метода, тем он надежнее. Высокоспецифичные методы исследования рекомендуют применять на более поздних этапах диагностического процесса, что позволяет эффективно исключить из дальнейшего исследования здоровых людей [11]. Указанные показатели информативности разработанной модели определены путем ROC-анализа (рис. 2).

Таким образом, коэффициент  $K$  представляет собой наиболее оптимальную точку отсечения, которая расположена ближе всего к верхнему левому углу графика или максимально удалена от диагональной прямой линии [11]. Оценка площади под ROC-кривой позволяет оценить информативность модели. Условно между информативностью изучаемого метода и площадью под ROC-кривой имеется следующая зависимость: для высокой информативности характерна площадь, равная 0,9–1,0; для хорошей — 0,8–0,9; для средней — 0,7–0,8; для удовлетворительной — 0,6–0,7; для неудовлетворительной — менее 0,6 [11].

По результатам нашего исследования площадь под ROC-кривой составила 0,77 (95% ДИ:

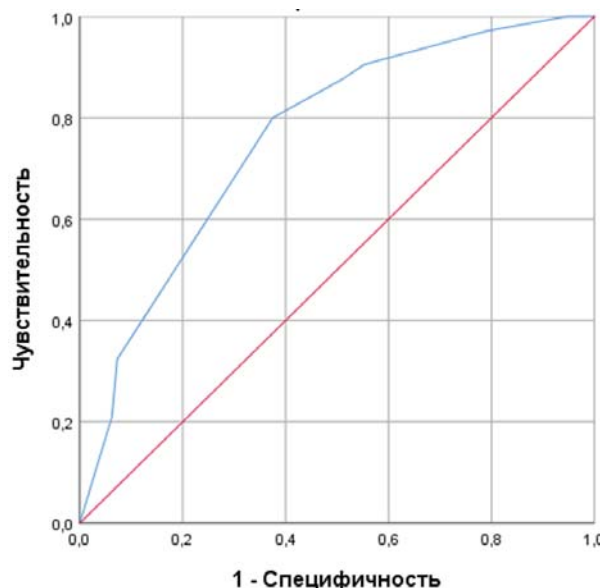


Рис. 2. Площадь под ROC-кривой для разработанной модели.

Fig 2. The area under ROC-curve for the developed model.

0,70–0,83);  $p < 0,001$ ; специфичность — 0,62; чувствительность — 0,8. Это свидетельствует о том, что разработанная модель является относительно хорошим идентификатором, в качестве же дискриминатора обладает удовлетворительными свойствами.

### Дополнительные результаты исследования

Не получены.

### ОБСУЖДЕНИЯ

#### Резюме основного результата исследования

Таким образом, нами установлено, что аллель *-412Phe* и гомозиготный вариант *Phe412Phe* гена *TLR3* (*Phe412Leu*), аллель *G* и гомозиготный вариант *GG* гена *TLR9* (*A2848G*) предрасполагают к развитию ветряной оспы. А носительство аллели *-412Leu* гена *TLR3* (*Phe412Leu*), аллели *A* и гомозиготного варианта *AA* гена *TLR9* (*A2848G*) снижает вероятность развития ветряной оспы.

#### Ограничения исследования

Не выявлены.

#### Интерпретация результата исследования

Известно, что *TLR3* и *TLR9* экспрессируются в цитоплазматических органеллах, преимущественно в эндосомах, лизосомах, эндолизосомах и эндоплазматическом ретикулуме. *TLR3* распознает двухцепочечную РНК вирусов. *TLR9* распознает неметилированную ДНК, преимущественно бактериальной природы. Все *TLR*, за исключением *TLR3*, используют MyD88-зависимый путь передачи сигнала. *TLR3* использует для передачи сигнала адаптерную молекулу *TRIF* (MyD88-независимый путь передачи сигнала). В конечном счете все вышеуказанные сигнальные пути активируют нуклеарный фактор-κB (NF-κB) и активаторный белок-1 (AP-1). Эта особенность является общей для всех *TLR* и приводит к синтезу провоспалительных цитокинов, основными из которых являются интерлейкин-6 (IL-6) и интерлейкин-8 (IL-8). Toll-подобные рецепторы участвуют в иммунном реагировании, а их точечный полиморфизм связан с восприимчивостью к инфекционным агентам и риском развития воспалительных процессов. *TLR3* и *TLR9* также активируют интерферон-регулирующий фактор (IRF) 3 и/или IRF7, что приводит к синтезу интерферонов α и β. А высокая гетерогенность в продукции цитокинов у больных является одной из причин различий в течении, исходе заболевания и ответе на терапию [12–19].

По результатам литературного обзора научных работ авторов на предмет влияния поли-

морфизма Toll-подобных рецепторов на инфекционные заболевания нами установлены следующие данные. Так, согласно исследованиям Е.С. Богодуховой и соавт. (2018), отмечается повышенная чувствительность к возбудителю туберкулеза с мутацией в генах *TLR4* и *TLR6* [20]. А.С. Емельяновым и соавт. (2021) определено, что аллель *-412Leu* гена Toll-подобного рецептора-3 предрасполагает к развитию гриппа А (H3N2) и В, гомозиготный вариант *Leu412Leu* гена *TLR3* увеличивает вероятность развития гриппа А (H3N2), а гетерозиготный вариант *Leu412Phe* — вероятность развития гриппа В [21]. В научных работах J.N. Siebert и соавт. (2018) предложено, что пониженный уровень экспрессии *TLR4* может быть фактором, лежащим в основе восприимчивости к пневмококковой инфекции [22]. А S.J. Skerrett и соавт. (2017) определили вклад *TLR2* в респираторную защиту от бактериальной инфекции [23]. По данным М.А. Карнаушкина и соавт. (2021), наличие в генотипе пациента аллели *G* по полиморфизму *rs5743551* (*TLR1*) увеличивает риск неблагоприятного исхода внебольничной пневмонии [24]. S. Aref и соавт. (2020) выявили связь полиморфизма *TLR2* (Arg753Gln) GG с кратчайшей общей выживаемостью и кратчайшей безрецидивной выживаемостью у пациентов с острым миелоидным лейкозом. Также ими была установлена связь между полиморфизмами *TLR2*, полиморфизмами *TLR4* Arg753Gln и риском тяжелых инфекций у пациентов из групп риска [25]. А. Jabłonska и соавт. (2021) считают, что мутация, присутствующая по крайней мере в одном аллеле *SNP TLR9 2848C/T*, может быть связана с активной ЦМВ-инфекцией у лиц, коинфицированных ВИЧ/ЦМВ [26]. D.Z. Mhandire и соавт. (2020) выявили, что генетические полиморфизмы Toll-подобных рецепторов и интерлейкинов влияют на статус ЦМВ на поздних сроках беременности у чернокожих зимбабвийцев, что они связывают с возможной модуляцией иммунных реакций на реактивацию ЦМВ в популяции, ранее подвергавшейся ЦМВ-инфекции [27]. Предварительное исследование А. Jabłonska и соавт. (2020) показало, что полиморфизмы *TLR4 896A/G* и *TLR9 1174G/A* связаны с течением острой ВЭБ-инфекции у детей и подростков [28].

По результатам нашего исследования генетический полиморфизм *TLR3(Phe412Leu)*, *TLR9(A2848G)* и *TLR9(T1237C)* определяет не только чувствительность к вирусу *Varicella zoster*, но также эффекторные функции иммунокомпетентных клеток в процессе реализации иммунного ответа и патологического процесса при ветряной оспе.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аллель *-412Phe* и гомозиготный вариант *Phe412Phe* гена *TLR3 (Phe412Leu)*, аллель *G* и гомозиготный вариант *GG* гена *TLR9(A2848G)* предрасполагают к развитию ветряной оспы. Носительство аллели *-412Leu* гена *TLR3(Phe412Leu)*, аллели *A* и гомозиготного варианта *AA* гена *TLR9(A2848G)* снижают вероятность развития ветряной оспы.

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведение исследования соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено локальным этическим комитетом федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Горького, д. 39а, г. Чита, Россия), протокол заседания № 92 от 29.10.2018 г. Перед началом исследования

все военнослужащие по призыву подтвердили свое участие письменным информированным добровольным согласием.

## COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the local ethics committee of Chita State Academy of Medicine, Russia (39a Gorkogo Str., Chita, Russia), Minutes No. 92 of October 29, 2018.

All conscripted soldiers provided free written informed consents prior to the study.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

## FUNDING

The authors declare that no funding was received for this study.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kurt-Jones E.A., Orzalli M.H., Knipe D.M. Innate Immune Mechanisms and Herpes Simplex Virus Infection and Disease. *Adv. Anat. Embryol. Cell Biol.* 2017; 223: 49–75. DOI: 10.1007/978-3-319-53168-7\_3
2. Свитич О.А., Лавров В.Ф., Кукина П.И., Скандарян А.А., Ганковская Л.В., Зверев В.В. Перспективы использования агонистов рецепторов врожденного иммунитета и дефектных вирусных интерферирующих частиц в качестве адъювантов нового поколения. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2018; 17(1): 76–86. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-1-76-86
3. Киселева Т.С., Гумилевская О.П., Матюхина У.Б., Вахания К.П. Персистенция вируса папилломы человека в шейке матки и аллельный полиморфизм генов толл-подобных рецепторов, интерферона лямбда. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2017; 3(63): 56–59. DOI: 10.19163/1994-9480-2017-3(63)-56-59
4. Савченко Т.Н., Озолина Л.А., Агаева М.И., Шморгунова М.Ю., Головкин Е.Д. Значение толл-подобных рецепторов в прогнозировании активации латентной герпес-вирусной инфекции во время беременности. *Медицинский Совет*. 2021; 4: 185–189. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-4-185-189
5. Лебедева О.П., Кирко Р. Экспрессия толл-подобных рецепторов в женском репродуктивном тракте и ее гормональная регуляция (обзор). *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2018; 4(3): 3–17. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-1
6. Суспицын Е.Н., Скрипченко Е.Ю., Имянитов Е.Н., Скрипченко Н.В. Генетика предрасположенности к инфекционным заболеваниям. *Журнал инфектологии*. 2017; 9(1): 40–49. DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-1-40-46
7. Барбараш О.Л., Головкин А.С., Понасенко А.В., Кутихин А.Г., Жидкова И.И., Хуторная М.В., Салахов Р.Р., Барбараш Л.С. Роль полиморфизма генов Toll-подобных рецепторов в развитии осложнений атеросклероза. *Российский кардиологический журнал*. 2015; 12: 72–79. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-12-72-79
8. Смирнова С.В., Сальникова Л.Е. Риск развития пневмонии и полиморфизм генов TLR2 и TLR4: мета-анализ. *Общая реаниматология*. 2015; 11(6): 6–18. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-6-6-18
9. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа качественных признаков в биометрических исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020; 1: 151–163. DOI: 10.52485/19986173-2020-1-151
10. Мудров В.А. Алгоритмы регрессивного анализа в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020; 2: 177–190. DOI: 10.52485/19986173-2020-2-177
11. Мудров В.А. Алгоритмы применения ROC-анализа в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2021; 1: 148–153. DOI: 10.52485/19986173-2021-1-14811
12. Xie X., Shi X., Liu M. The Roles of TLR Gene Polymorphisms in Atherosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of 35,317 Subjects. *Scand. J. Immunol.* 2017; 86(1): 50–58. DOI: 10.1111/sji.12560
13. Кутихин А.Г., Понасенко А.В., Хуторная М.В., Южалин А.Е., Жидкова И.И., Салахов Р.Р., Го-

- ловкин А.С., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Ассоциация полиморфизмов гена TLR и TREM-1 с тяжестью атеросклероза в российской популяции. *Meta-Gene*. 2016; 9: 76–89. DOI: 10.1016/j.mgene.2016.04.001
14. Kuliczowska-Plaksej J., Jończyk M., Jawiarczyk-Przybyłowska A., Stachowska B., Zembska A., Grzegorzółka J., Bolanowski M. The frequency of TLR2 (rs3804099, rs3804100, and rs5743708) and TLR4 (rs4986790 and rs4986791) polymorphisms in women with polycystic ovary syndrome — preliminary study. *Gynecol. Endocrinol.* 2021;37(11):1027–1034. DOI: 10.1080/09513590.2021.1952975
  15. Dębińska A., Danielewicz H., Drabik-Chamerska A., Kalita D., Boznański A. Genetic polymorphisms in pattern recognition receptors are associated with allergic diseases through gene-gene interactions. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2019; 28(8): 1087–1094. DOI: 10.17219/acem/104538
  16. Wujcicka W.I., Wilczyński J.S., Nowakowska D.E. Association of SNPs from IL1A, IL1B, and IL6 Genes with Human Cytomegalovirus Infection Among Pregnant Women. *Viral. Immunol.* 2017; 30(4): 288–297. DOI: 10.1089/vim.2016.0129
  17. Aktaş T., Celik S.K., Genc G.C., Arpacı D., Can M., Dursun A. Higher Levels of Serum TLR2 and TLR4 in Patients with Hashimoto's Thyroiditis. *Endocr. Metab. Immune. Disord. Drug. Targets.* 2020; 20(1): 118–126. DOI: 10.2174/1871530319666190329114621
  18. Zhang Y., Wang H.C., Feng C., Yan M. Analysis of the Association of Polymorphisms rs5743708 in TLR2 and rs4986790 in TLR4 with Atopic Dermatitis Risk. *Immunol. Invest.* 2019; 48(2): 169–180. DOI: 10.1080/08820139.2018.1508228
  19. Рамазанова Ф.У., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Азова М.М., Исмаилова А. Роль полиморфных локусов VDR rs10735810, MTHFR rs1801131, MTHFR rs1801133, MTR rs1805087, MTRR rs1801394, VEGFA rs3025039 в патогенезе неразвивающейся беременности: проспективное когортное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(3): 46–61. DOI: 10.25207/1608-6228-2022-29-3-46-61
  20. Богодухова Е.С., Байке Е.Е. Полиморфизм генов Toll-подобных рецепторов как возможный фактор развития туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2018; 96(9): 11–16. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-9-11-16
  21. Емельянов А.С., Чупрова Г.А., Емельянова А.Н., Витковский Ю.А. Генетический полиморфизм Toll-подобного рецептора-3 у больных гриппом А(Н3N2) и гриппом В. *Забайкальский медицинский вестник*. 2021; 1: 17–21. DOI: 10.52485/19986173-2021-1-17
  22. Siebert J.N., Hamann L., Verole C.M., Gameiro C., Grillet S., Siegrist C.A., Posfay-Barbe K.M. Toll-Interleukin 1 Receptor Domain-Containing Adaptor Protein 180L Single-Nucleotide Polymorphism Is Associated With Susceptibility to Recurrent Pneumococcal Lower Respiratory Tract Infections in Children. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1780. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01780
  23. Skerrett S.J., Braff M.H., Liggitt H.D., Rubens C.E. Toll-like receptor 2 has a prominent but nonessential role in innate immunity to *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Physiol. Rep.* 2017; 5(21): e13491. DOI: 10.14814/phy2.13491
  24. Карнаушкина М.А., Гурьев А.С., Миронов К.О., Дунаева Е.А., Корчагин В.И., Бобкова О.Ю., Васильева И.С., Кассина Д.В., Литвинова М.М. Ассоциации полиморфизмов генов Толл-подобных рецепторов и активности нетоза как прогностические критерии тяжести течения пневмонии. *Современные технологии в медицине*. 2021; 13(3): 47–54. DOI: 10.17691/stm2021.13.3.06
  25. Aref S., Abdelmaksoud A.S.M., Abdelaziz S., Maged M., Ayed M. Clinical Implication of Toll-Like Receptors (TLR2 and TLR4) in Acute Myeloid Leukemia Patients. *Asian. Pac. J. Cancer Prev.* 2020; 21(11): 3177–3183. DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.11.3177
  26. Jabłońska A., Jabłonowska E., Studzińska M., Kamerys J., Paradowska E. The TLR9 2848C/T Polymorphism Is Associated with the CMV DNAemia among HIV/CMV Co-Infected Patients. *Cells*. 2021; 10(9): 2360. DOI: 10.3390/cells10092360
  27. Mhandire D.Z., Mhandire K., Magadze M., Wonkam A., Kengne A.P., Dandara C. Genetic variation in toll like receptors 2, 7, 9 and interleukin-6 is associated with cytomegalovirus infection in late pregnancy. *BMC Med. Genet.* 2020; 21(1): 113. DOI: 10.1186/s12881-020-01044-8
  28. Jabłońska A., Studzińska M., Szenborn L., Wiśniewska-Ligier M., Karlikowska-Skwarnik M., Gęsicki T., Paradowska E. TLR4 896A/G and TLR9 1174G/A polymorphisms are associated with the risk of infectious mononucleosis. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 13154. DOI: 10.1038/s41598-020-70129-4

## REFERENCES

1. Kurt-Jones E.A., Orzalli M.H., Knipe D.M. Innate Immune Mechanisms and Herpes Simplex Virus Infection and Disease. *Adv. Anat. Embryol. Cell. Biol.* 2017; 223: 49–75. DOI: 10.1007/978-3-319-53168-7\_3
2. Svitich O.A., Lavrov V.F., Kukina P.I., Iskandaryan A.A., Gankovskaya L.V., Zverev V.V. Agonists of Receptors of the Innate Immunity and Defective Viral Particles as New Generation of Adjuvants. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 17(1): 76–86 (In Russ., English abstract). DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-1-76-86
3. Kiseleva T.S., Gumilevskaya O.P., Matohina U.B., Vakhaniya K.P. Persistence of Human Papillomavirus in the Uterine Cervix and Allelic gene Polymorphism of Toll-like Receptors and Interferon LAMBDA allelic gene polymorphism of toll-like receptors and in-

- terferon lambda. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2017; 3(63): 56–59 (In Russ., English abstract). DOI: 10.19163/1994-9480-2017-3(63)-56-59
4. Savchenko T.N., Ozolinya L.A., Agayeva M.I., Shmorgunova M.Yu., Golovko E.D. The value of toll-like receptors in predicting the activation of latent herpesvirus infection during pregnancy. *Medical Council*. 2021; 4: 185–189 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-4-185-189
5. Lebedeva O.P., Kirko R. Expression of toll-like receptors in the female reproductive tract and its hormone regulation (review). *Research Results in Biomedicine*. 2018; 4(3): 3–17 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-1
6. Susptsin E.N., Skripchenko E.Yu., Imyaninov E.N., Skripchenko N.V. Genetics of susceptibility to infectious diseases. *Journal Infectology*. 2017; 9(1): 40–49 (In Russ., English abstract). DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-1-40-46
7. Barbarash O.L., Golovkin A.S., Ponasenkov A.V., Kutikhin A.G., Zhidkova I.I., Khutornaya M.V., Salakhov R.R., Barbarash L.S. The role of Toll-like receptors polymorphism in atherosclerosis complications development. *Russian Journal of Cardiology*. 2015; 12: 72–79 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15829/1560-4071-2015-12-72-79
8. Smirnova S.V., Salnikova L.E. Risk for pneumonia and TLR2 and TLR4 gene polymorphisms: a meta-analysis. *General Reanimatology*. 2015; 11(6): 6–18 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15360/1813-9779-2015-6-6-18
9. Mudrov V.A. Statistical analysis algorithms of qualitative features in biomedical research using the spss software package. *Zabaikal'skiy Meditsinskiy Vestnik*. 2020; 1: 151–163 (In Russ., English abstract). DOI: 10.52485/19986173-2020-1-151
10. Mudrov V.A. Regression analysis algorithms in biomedical research using the SPSS software package. *Zabaikal'skiy Meditsinskiy Vestnik*. 2020; 2: 177–190 (In Russ., English abstract). DOI: 10.52485/19986173-2020-2-177
11. Mudrov V.A. ROC curve analysis algorithm in biomedical research using spss software package. *Zabaikal'skiy Meditsinskiy Vestnik*. 2021; 1: 148–153 (In Russ., English abstract). DOI: 10.52485/19986173-2021-1-14811
12. Xie X., Shi X., Liu M. The Roles of TLR Gene Polymorphisms in Atherosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of 35,317 Subjects. *Scand. J. Immunol.* 2017; 86(1): 50–58. DOI: 10.1111/sji.12560
13. Kutikhin A.G., Ponasenkov A.V., Khutornaya M.V., Yuzhalin A.E., Zhidkova I.I., Salakhov R.R., Golovkin A.S., Barbarash O.L., Barbarash L.S. Association of TLR and TREM-1 gene polymorphisms with atherosclerosis severity in a Russian population. *Meta Gene*. 2016; 9: 76–89 (In Russ., English abstract). DOI: 10.1016/j.mgene.2016.04.001
14. Kuliczowska-Plaksej J., Jończyk M., Jawiarczyk-Przybyłowska A., Stachowska B., Zembska A., Grze-  
grzółka J., Bolanowski M. The frequency of TLR2 (rs3804099, rs3804100, and rs5743708) and TLR4 (rs4986790 and rs4986791) polymorphisms in women with polycystic ovary syndrome — preliminary study. *Gynecol. Endocrinol.* 2021; 37(11): 1027–1034. DOI: 10.1080/09513590.2021.1952975
15. Dębińska A., Danielewicz H., Drabik-Chamerska A., Kalita D., Bożnański A. Genetic polymorphisms in pattern recognition receptors are associated with allergic diseases through gene-gene interactions. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2019; 28(8): 1087–1094. DOI: 10.17219/acem/104538
16. Wujcicka W.I., Wilczyński J.S., Nowakowska D.E. Association of SNPs from IL1A, IL1B, and IL6 Genes with Human Cytomegalovirus Infection Among Pregnant Women. *Viral. Immunol.* 2017; 30(4): 288–297. DOI: 10.1089/vim.2016.0129
17. Aktaş T., Celik S.K., Genc G.C., Arpacı D., Can M., Dursun A. Higher Levels of Serum TLR2 and TLR4 in Patients with Hashimoto's Thyroiditis. *Endocr. Metab. Immune. Disord. Drug. Targets*. 2020; 20(1): 118–126. DOI: 10.2174/1871530319666190329114621
18. Zhang Y., Wang H.C., Feng C., Yan M. Analysis of the Association of Polymorphisms rs5743708 in TLR2 and rs4986790 in TLR4 with Atopic Dermatitis Risk. *Immunol. Invest.* 2019; 48(2): 169–180. DOI: 10.1080/08820139.2018.1508228
19. Ramazanov F.U., Radzinsky V.E., Khamoshina M.B., Azova M.M., Ismailova A. Role of polymorphic loci VDR rs10735810, MTHFR rs1801131, MTHFR rs1801133, MTR rs1805087, MTRR rs1801394 AND VEGFA rs3025039 in missed abortion: A prospective cohort study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022; 29(3): 46–61 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2022-29-3-46-61
20. Bogodukhova E.S., Bayke E.E. Polymorphism of genes of Toll-like receptors as a potential factor of predisposition to tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018; 96(9): 11–16 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-9-11-16
21. Emelyanov A.S., Chuprova G.A., Emelyanova A.N., Vitkovsky Yu.A. TOLL-like receptor-3 genetic polymorphism in patients with influenza A(H3N2) and influenza B. *Zabaikal'skiy Meditsinskiy Vestnik*. 2021; 1: 17–21 (In Russ., English abstract). DOI: 10.52485/19986173-2021-1-17
22. Siebert J.N., Hamann L., Veroleet C.M., Gameiro C., Grillet S., Siegrist C.A., Posfay-Barbe K.M. Toll-Interleukin 1 Receptor Domain-Containing Adaptor Protein 180L Single-Nucleotide Polymorphism Is Associated With Susceptibility to Recurrent Pneumococcal Lower Respiratory Tract Infections in Children. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1780. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01780
23. Skerrett S.J., Braff M.H., Liggitt H.D., Rubens C.E. Toll-like receptor 2 has a prominent but nonessential role in innate immunity to *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Physiol. Rep.* 2017; 5(21): e13491. DOI: 10.14814/phy2.13491
24. Karnaushkina M.A., Guryev A.S., Mironov K.O., Dunaeva E.A., Korchagin V.I., Bobkova O.Y., Vasily-

- eva I.S., Kassina D.V., Litvinova M.M. Associations of Toll-like Receptor Gene Polymorphisms with NETosis Activity as Prognostic Criteria for the Severity of Pneumonia. *Sovrem. Tekhnologii Med.* 2021; 13(3): 47–53. DOI: 10.17691/stm2021.13.3.06
25. Aref S., AbdElmaksoud A.S.M., AbdElaziz S., Mabel M., Ayed M. Clinical Implication of Toll-Like Receptors (TLR2 and TLR4) in Acute Myeloid Leukemia Patients. *Asian. Pac. J. Cancer Prev.* 2020; 21(11): 3177–3183. DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.11.3177
26. Jabłońska A., Jabłowska E., Studzińska M., Kamerys J., Paradowska E. The TLR9 2848C/T Polymorphism Is Associated with the CMV DNAemia among HIV/CMV Co-Infected Patients. *Cells.* 2021; 10(9): 2360. DOI: 10.3390/cells10092360
27. Mhandire D.Z., Mhandire K., Magadze M., Wonkam A., Kengne A.P., Dandara C. Genetic variation in toll like receptors 2, 7, 9 and interleukin-6 is associated with cytomegalovirus infection in late pregnancy. *BMC Med. Genet.* 2020; 21(1): 113. DOI: 10.1186/s12881-020-01044-8
28. Jabłońska A., Studzińska M., Szenborn L., Wiśniewska-Ligier M., Karlikowska-Skwarnik M., Gęsicki T., Paradowska E. TLR4 896A/G and TLR9 1174G/A polymorphisms are associated with the risk of infectious mononucleosis. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 13154. DOI: 10.1038/s41598-020-70129-4

## ВКЛАД АВТОРОВ

### Криволюцкая Т.А.

Разработка концепции — формирование идеи.

Проведение исследования — проведение эксперимента, сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, подготовка и участие в научном дизайне, подготовка, создание и презентация опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и окончательный вариант.

Разработка методологии — разработка методологии, создание модели.

Визуализация — подготовка визуализации данных.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление реагентов и иных инструментов для проведения анализа.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или иных формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

### Емельянова А.Н.

Разработка концепции — формулировка ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценных замечаний интеллектуального содержания, подготовка и создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление реагентов и иных инструментов для проведения анализа.

### Емельянов А.С.

Разработка концепции — формулировка ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценных замечаний интеллектуального содержания, подготовка и создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и окончательный вариант.

Визуализация — подготовка визуализации данных.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или иных формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

### Витковский Ю.А.

Разработка концепции — формирование идеи.

Проведение исследования — проведение эксперимента, сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, подготовка и участие в научном дизайне, подготовка, создание и презентация опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и окончательный вариант.

Разработка методологии — разработка методологии, создание модели.

Визуализация — подготовка визуализации данных.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление реагентов и иных инструментов для проведения анализа.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

### Krivolutsкая Т.А.

Conceptualization — concept statement.

Conducting research — conducting experiment, collection, analysis and interpretation of the data obtained.

Preparation and editing of the text — drafting of the manuscript, contribution to the scientific layout, preparation, creation and presentation of the published paper.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Development of methodology — development of methodology and model.

Visualization — preparation of data visualization.

Resourcing of the study — provision of reagents and other tools for analysis.

Conducting statistical analysis — application of statistical, mathematical, computational or other formal methods for the analysis and synthesis of data.

### Emelyanova A.N.

Conceptualization — concept statement; development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content; preparation of a manuscript for publication.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Resourcing of the study — provision of reagents and other tools for analysis.

### Emelyanov A.S.

Conceptualization — concept statement; development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content; preparation of a manuscript for publication.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Visualization — preparation of data visualization.

Conducting statistical analysis — application of statistical, mathematical, computational or other formal methods for the analysis and synthesis of data.

### Vitkovsky Y.A.

Conceptualization — concept statement.

Conducting research — conducting experiment, collection, analysis and interpretation of the data obtained.

Preparation and editing of the text — drafting of the manuscript, contribution to the scientific layout, preparation, creation and presentation of the published paper.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Development of methodology — development of methodology and model.

Visualization — preparation of data visualization.

Resourcing of the study — provision of reagents and other tools for analysis.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Криволицкая Татьяна Александровна\*** — аспирант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/-0000-0003-4988-2414>

Контактная информация: e-mail: [tat.beloz@yandex.ru](mailto:tat.beloz@yandex.ru);

ул. Горького, 39а, г. Чита, 672000, Россия

**Емельянова Альвина Николаевна** — доктор медицинских наук, доцент; заведующая кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/-0000-0001-7036-1125>

**Tatyana A. Krivolutsкая\*** — Postgraduate Student of the Department of Infectious Diseases with courses in Epidemiology, Chita State Academy of Medicine, Russia.

<https://orcid.org/-0000-0003-4988-2414>

Contact information: e-mail: [tat.beloz@yandex.ru](mailto:tat.beloz@yandex.ru);

Gorkogo str., 39a, Chita, 672000, Russia

**Alvina N. Emelyanova** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof.; Head of the Department of Infectious Diseases with courses in Epidemiology, Chita State Academy of Medicine, Russia.

<https://orcid.org/-0000-0001-7036-1125>

**Емельянов Артур Сергеевич** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/-0000-0001-6846-1565>

**Витковский Юрий Антонович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/-0000-0001-9244-1038>

**Artur S. Emelyanov** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. of the Department of Normal Physiology, Chita State Academy of Medicine, Russia.

<https://orcid.org/-0000-0001-6846-1565>

**Yuri A. Vitkovsky** — Dr. Sci. (Med.), Prof.; Head of the Department of Normal Physiology, Chita State Academy of Medicine, Russia.

<https://orcid.org/-0000-0001-9244-1038>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author