

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА TOLL-ПОДОБНОГО РЕЦЕПТОРА 4 В РАЗВИТИИ ОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ТЯЖЁЛОЙ ПНЕВМОНИЕЙ ПРИ ГРИППЕ А/Н1N1

Малярчиков А.В.,
Шаповалов К.Г.

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672000, г. Чита, ул. Горького, 39А, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Малярчиков Андрей Викторович,
e-mail: malyarchikov@bk.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Выявить частоту встречаемости полиморфизма гена *TLR4 Asp299Gly (rs4986790)* и установить его вклад в развитие органной дисфункции у больных тяжёлой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1.

Материалы и методы. В исследование включено 55 больных тяжёлой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1. Критерии включения: пневмония тяжёлого течения; наличие консолидации/синдрома «матового стекла» по данным рентгенографии/компьютерной томографии органов грудной клетки. Критерии исключения: нестабильная гемодинамика; индекс массы тела > 30; сахарный диабет; ВИЧ; туберкулёз; онкопатология. Верификация возбудителя в респираторном мазке выполнялась при помощи метода полимеразной цепной реакции (ПЦР); идентифицирована РНК вируса гриппа А/Н1N1. Возраст пациентов составил 47 [38; 62] лет. Мужчин было 47,8 %, женщин – 52,2 %. Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – с оценкой по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) ≥ 2 баллов; 2-я группа – с оценкой по шкале SOFA < 2 баллов. Определение однонуклеотидных полиморфизмов (SNP, single nucleotide polymorphism) генов осуществлялось методом ПЦР с использованием стандартных наборов НПФ «Литех» (Москва). Амплификацию фрагментов гена *TLR4* проводили в термоциклере «Бис-М111» (ООО «Бис-Н», Новосибирск). Анализу подвергалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК экспресс-кровь», затем проводилась реакция амплификации. Детекцию продукта амплификации проводили в 3%-м агарозном геле.

Результаты. У больных тяжёлой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 частота развития полиорганной дисфункции (SOFA ≥ 2 баллов) составила 24 (43,6 %) случая. При анализе частоты встречаемости минорного аллеля *Gly*, согласно генетическим моделям, установлены различия между пациентами 1-й и 2-й групп в кодоминантной ($p = 0,023$; отношение шансов (ОШ) – 8,82 (0,95–81,89)) и доминантной ($p = 0,005$; ОШ = 12,35 (1,40–109,07)) моделях.

Заключение. Тяжёлое течение пневмонии при гриппе А/Н1N1 сопровождается высокой частотой развития органной дисфункции. Риск развития органной недостаточности увеличивался у больных тяжёлой пневмонией с выявленным полиморфизмом гена *TLR4 Asp299Gly*, что, вероятно, требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: *TLR4*, полиморфизм, грипп А/Н1N1, пневмония, органная дисфункция

Статья поступила: 05.05.2022

Статья принята: 10.01.2023

Статья опубликована: 02.03.2023

Для цитирования: Малярчиков А.В., Шаповалов К.Г. Роль полиморфизма гена Toll-подобного рецептора 4 в развитии органной дисфункции у больных тяжёлой пневмонией при гриппе А/Н1N1. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 79-85. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.9

THE ROLE OF TOLL-LIKE RECEPTOR 4 GENE POLYMORPHISM IN THE DEVELOPMENT OF ORGAN DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH SEVERE PNEUMONIA ASSOCIATED WITH A/H1N1 INFLUENZA

Malyarchikov A.V.,
Shapovalov K.G.

Chita State Medical Academy
(Gorkogo str. 39A, Chita 672090,
Russian Federation)

Corresponding author:
Andrey V. Malyarchikov,
e-mail: malyarchikov@bk.ru

ABSTRACT

The aim of the study. To identify the frequency of occurrence of TLR4 Asp299Gly (rs4986790) gene polymorphism and to establish its contribution to the development of organ dysfunction in patients with severe pneumonia associated with A/H1N1 influenza.

Materials and methods. The study included 55 patients with severe pneumonia associated with A/H1N1 influenza. Inclusion criteria: severe pneumonia; consolidation/ground-glass syndrome according to chest X-ray/CT. Exclusion criteria: unstable hemodynamics; body mass index > 30; diabetes mellitus; HIV; tuberculosis, oncopathology. Verification of the pathogen in the respiratory swab was carried out using PCR method: A/H1N1 influenza virus RNA was identified. The age of the patients was 47 [38; 62] years. Among all the patients the proportion of men was 47.8 %, of women – 52.2 %. Patients were divided into 2 groups: group 1 included patients with SOFA scale (Sequential Organ Failure Assessment) score ≥ 2 points; group 2 – patients with SOFA scale score < 2 points. Gene SNPs were determined by PCR method using standard kits developed by Research and Production Company “Litekh” (Moscow). Amplification of the TLR4 gene fragments was carried out in a thermocycler Bis-M111 (Bis-N LLC, Novosibirsk). Genomic DNA isolated from whole blood leukocytes using the “DNA Express Blood” reagent was analyzed followed by an amplification reaction. The amplification product was detected in a 3% agarose gel.

Results. Multiple organ dysfunction (SOFA scale score ≥ 2 points) in patients with severe pneumonia associated with A/H1N1 influenza was registered in 24 (43.6 %) cases. When analyzing the frequency of occurrence of the minor Gly allele, according to genetic models, the differences were established between patients of the groups 1 and 2 in codominant ($p = 0.023$; odds ratio (OR) – 8.82 (0.95–81.89)) and dominant ($p = 0.005$; OR = 12.35 (1.40–109.07)) models.

Conclusion. Severe pneumonia associated with A/H1N1 influenza is accompanied by a high incidence of organ dysfunction. The risk of organ failure development is 2.1 times increased in patients with severe pneumonia with identified TLR4 Asp299Gly gene polymorphism, which probably requires further study.

Key words: TLR4, polymorphism, A/H1N1 influenza, pneumonia, organ dysfunction

Received: 05.05.2022
Accepted: 10.01.2023
Published: 02.03.2023

For citation: Malyarchikov A.V., Shapovalov K.G. The role of Toll-like receptor 4 gene polymorphism in the development of organ dysfunction in patients with severe pneumonia associated with A/H1N1 influenza. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 79-85. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.9

ВВЕДЕНИЕ

Системный воспалительный ответ, являясь основой формирования критических состояний, вне зависимости от индуцирующего фактора протекает двухфазно – от гипервоспалительной реакции до компенсаторного противовоспалительного ответа [1, 2]. В провоспалительную фазу молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (DAMPs, damage-associated molecular patterns), или патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs, pathogen-associated molecular patterns) инициируют сигналинг, активируя реакции врождённого, а в последующем – и адаптивного, иммунитета. На сегодняшний день идентифицированы различные физиологические и патофизиологические механизмы реакций врождённого и адаптивного иммунитета, реализуемые посредством вовлечения в процесс многочисленного репертуара иммунных рецепторов, одними из которых являются рецепторы семейства Toll (TLR, Toll-like receptors) [3]. Кроме того, идентифицированы однонуклеотидные полиморфизмы генов Toll-рецепторов, в ряде случаев приводящие к изменению передачи сигнала, реализуемой через рецептор, что существенно влияет на исполняемую функцию рецептора и вносит вклад в патогенез воспаления и инфекционных заболеваний [3].

Одним из наиболее хорошо изученных Toll-рецепторов является TLR4. Основным лигандом рецептора выступает бактериальный липополисахарид, однако TLR4 способен связывать и эндогенные структуры, такие как белки теплового шока, включая HSP70, Grp96, HSP22 и HSP7, белки S100A8 и S100A9, а также молекулы внеклеточного матрикса (ECM, extracellular matrix), такие как бигликан, тенасцин-С, версикан, и фрагменты молекул ECM, включая олигосахариды гиалуроновой кислоты и гепарансульфат [4]. Ген *TLR4* расположен в хромосоме 9q32-33. Полиморфный локус rs4986790 представляет собой однонуклеотидную замену аденина (A) на гуанин (G) в положении +896 экзона 3 (896A>G), приводящую к аминокислотной замене аспарагиновой кислоты на глицин в положении 299 полипептидной цепи рецептора Asp299Gly [5]. Описанная мутация гена *TLR4* связана с отсутствием адекватного иммунного ответа при активации рецептора. Показана связь полиморфизма *TLR4* Asp299Gly с развитием ряда заболеваний [5–7]; интерес представляет изучение роли полиморфизма гена *TLR4* Asp299Gly у больных тяжёлой пневмонией при гриппе А/Н1N1, находящихся в критическом состоянии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить частоту встречаемости полиморфизма гена *TLR4* Asp299Gly и установить его вклад в развитие органной дисфункции у больных тяжёлой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 55 больных тяжёлой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1, госпитализированных в отделения реанимации/интенсивной терапии ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» (г. Чита), ГУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Чита), ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» Забайкальского края в период подъёма заболеваемости в 2019 году. Исследование проведено с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013 г.) и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 84 от 01.03.2017). Критерии включения: пневмония тяжёлого течения; наличие консолидации/синдрома «матового стекла» по данным рентгенографии/компьютерной томографии органов грудной клетки. Верификация возбудителя в респираторном мазке выполнялась при помощи метода полимеразной цепной реакции (ПЦР): идентифицирована РНК вируса гриппа А/Н1N1. Возраст пациентов составил 47 [38; 62] лет. Доля мужчин составила 47,8 %, женщин – 52,2 %. Критерии исключения: нестабильная гемодинамика; индекс массы тела > 30; сахарный диабет; ВИЧ; туберкулёз; онкопатология. Для диагностики и оценки тяжести пневмоний использовали шкалы CURB/CRB-65, SMART-COP, а также федеральные клинические рекомендации Минздрава России «Внебольничная пневмония у взрослых» и критерии IDSA/ATS (при наличии одного «большого» или трёх «малых» критериев пневмония расценивалась как тяжёлая). Для оценки степени органной дисфункции использовались: шкала qSOFA (Sequential Organ Failure Assessment [Quick]) (частота дыхательных движений \geq 22/мин; систолическое артериальное давление \leq 100 мм рт. ст.; снижение уровня сознания < 15 баллов по шкале Глазго) – по 1 баллу за каждый блок; шкала SOFA, которая включала в себя оценку сознания по Шкале комы Глазго в баллах, модифицированный респираторный коэффициент как отношение оксиметрии в процентах к содержанию кислорода во вдыхаемом воздухе в единицах (SpO_2/FiO_2), уровень билирубина и креатинина в сыворотке крови, количество тромбоцитов крови, уровень среднего артериального давления с наличием или отсутствием инотропной и (или) вазопрессорной поддержки в баллах. Пациенты были поделены на две группы: 1-я группа – пациенты с оценкой по шкале SOFA \geq 2 баллов; 2-я группа – пациенты с оценкой по шкале SOFA < 2 баллов. Определение однонуклеотидных полиморфизмов (SNP, single nucleotide polymorphism) генов осуществлялось методом ПЦР с использованием стандартных наборов НПФ «Литех» (Москва). Амплификацию фрагментов гена *TLR4* проводили в термоциклере «Бис-М111» (ООО «Бис-Н», Новосибирск). Анализу подвергалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК экспресс-кровь», затем проводилась реакция амплификации. Детекцию продукта амплификации проводили в 3%-м агарозном геле. Статистическая об-

работка полученных данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США) и онлайн-калькуляторов SNPStats (<https://medstatistic.ru/calculators.html>). Распределение генотипов оценивали на соответствие равновесию Харди – Вайнберга. Сравнение частот генотипов в группах проводили с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность с использованием таблицы сопряженности; если ожидаемых явлений в одной из ячеек было меньше 5, применяли точный критерий Фишера. Для оценки ассоциации генотипов с тяжестью заболевания производили расчёт отношения шансов (ОШ) с 95%-ми доверительными интервалами (95% ДИ) по пяти генетическим моделям: кодоминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и лог-аддитивной.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У больных тяжёлой пневмонией при гриппе А/Н1N1 частота развития полиорганной дисфункции (≥ 2 баллов по шкале SOFA) составила 24 (43,6 %) случая, среди них преобладали мужчины – 17 (70,8 %) пациентов. В структуре сопутствующей патологии среди больных пневмонией с органной дисфункцией наиболее часто встречались: хроническая обструктивная болезнь лёгких – 7 (29,1 %) случаев; сахарный диабет 2-го типа – 6 (25,0 %) случаев; алкоголизм – 4 (16,6 %) случая. Кроме того, у 16 (66,6 %) пациентов в качестве фоновой патологии выявлено алиментарно-конституциональное ожирение. У второй группы больных чаще встречалась ишемическая болезнь сердца – в 9 (29,0 %) случаях. Синдром системного воспалительного ответа (SIRS, systemic inflammatory response syndrome) выявлен в 55 (100%) случаях. При анализе структуры органной дисфункции по шкале SOFA наибольшая частота развития недостаточности по органной системе выявлена в блоках параметров оксигенации, коагуляции, функции центральной нервной системы (ЦНС) и гемодинамики (рис. 1). Кроме того, обращает на себя внимание частая комбинация органических расстройств среди больных тяжёлой пневмонией при гриппе А/Н1N1: так, сочетание нарушений гемостаза и оксигенации отмечено в 10 (41,6 %) случаях, а со-

четание нарушений оксигенации, гемостаза, гемодинамики и функции ЦНС – в 6 (25 %) случаях.



РИС. 1. Структура органной дисфункции по блокам шкалы SOFA у больных тяжёлой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1
FIG. 1. The structure of organ dysfunction by the SOFA scale blocks in patients with severe pneumonia associated with A/H1N1 influenza

Проведено изучение полиморфизма гена *TLR4* Asp299Gly в исследуемых группах (табл. 1). Значение критерия $\chi^2 = 7,493$ для двух степеней свободы, при уровне статистической значимости $p = 0,024$, что свидетельствует о статистически значимых отличиях между сопоставимыми группами. При изучении полиморфизма гена *TLR4* Asp299Gly статистически значимое отличие в группах установлено для генотипа Asp/Asp ($p = 0,021$; ОШ = 0,081; 95% ДИ: 0,009–0,715). При этом не установлено статистически значимой разницы в частоте встречаемости варианта Asp/Gly и гомозиготного варианта Gly/Gly, что, вероятно, связано с малым объёмом выборки и низкой частотой аллеля Gly (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ ГЕНА TLR4 У БОЛЬНЫХ ТЯЖЁЛОЙ ПНЕВМОНИЕЙ ПРИ ГРИППЕ А/Н1N1

Генотипы	Частота генотипов		Точный критерий Фишера, p	p с поправкой Бонферрони	ОШ	95% ДИ
	1-я группа ($n = 24$)	2-я группа ($n = 31$)				
Asp/Asp	17 (70,8 %)	30 (96,8 %)	0,0159	0,0477	0,081	0,009–0,715
Asp/Gly	5 (20,8 %)	1 (3,2 %)	0,0755	0,226	7,895	0,855–72,882
Gly/Gly	2 (8,3 %)	0	0,186	0,558	–	–

TABLE 1
DISTRIBUTION OF TLR4 GENE GENOTYPES IN PATIENTS WITH SEVERE PNEUMONIA ASSOCIATED WITH A/H1N1 INFLUENZA

ТАБЛИЦА 2
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ АССОЦИИАЦИИ ГЕНОТИПОВ
ГЕНА *TLR4* С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ОРГАННОЙ
ДИСФУНКЦИИ БОЛЬНЫХ ТЯЖЁЛОЙ ПНЕВМОНИЕЙ
ПРИ ГРИППЕ А/Н1N1

TABLE 2
GENETIC MODELS OF THE ASSOCIATION OF *TLR4* GENE
GENOTYPES WITH THE RISK OF ORGAN DYSFUNCTION
DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH SEVERE PNEUMONIA
ASSOCIATED WITH A/H1N1 INFLUENZA

Генотипы	1-я группа (n = 24)	2-я группа (n = 31)	ОШ (95% ДИ)	p
Кодоминантная модель				
Asp/Asp	17 (70,8 %)	30 (96,8 %)	1,00	0,02369
Asp/Gly	5 (20,8 %)	1 (3,2 %)	8,82 (0,95–81,89)	
Gly/Gly	2 (8,3 %)	0 (0,0 %)	–	
Доминантная модель				
Asp/Asp	17 (70,8 %)	30 (96,8 %)	1,00	0,005191
Asp/Gly-Gly/Gly	7 (29,2 %)	1 (3,2 %)	12,35 (1,40–109,07)	
Рецессивная модель				
Asp/Asp-Asp/Gly	22 (91,7 %)	31 (100 %)	1,00	0,1859
Gly/Gly	2 (8,3 %)	0 (0 %)	2,7 (0,32–153)*	

Примечание. * – скорректированное значение для малой выборки.

При анализе частоты встречаемости минорного аллеля Gly, согласно генетическим моделям, наиболее значимый результат установлен для доминантной модели ($p = 0,0052$; ОШ = 12,35; 95% ДИ: 1,40–109,07), согласно которой генотип, несущий хотя бы один аллель Gly, имеет повышенный риск (табл. 2). Результаты, полученные в сверхдоминантной и лог-аддитивной моделях, рассматриваются как неинформативные при полученных частотах распределения генотипов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из ведущих патофизиологических компонентов развития критического состояния и органной дисфункции выступает системное воспаление. В провоспалительную фазу молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (DAMPs) или патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs) инициируют сигналинг, активируя реакции врождённого, а в последующем – и адаптивного, иммунитета [2, 8]. Обнаружение консервативных молекулярных паттернов, связанных с патогенами (например, липополисахарида) через содержащие лейцин-богатые повторы (LRR, leucine-rich repeat), приводит к димеризации TLR, сближая сигнальные домены TIR (Toll-interleukin receptor), формируя внутриклеточные стыковочные платформы, позволяющие рекрутировать в процесс передачи сигнала адаптерные белки и киназы, индуцирующие ядерный транскрипционный фактор каппа В (NFκB, nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) и иммунный ответ [9, 10]. Однонуклеотидный полиморфизм гена *TLR4* 896A>G

связан со снижением интенсивности иммунного ответа на стимуляцию TLR4 липополисахаридом грамотрицательных бактерий [11]. При этом, являясь паттерн-распознающим рецептором, TLR4 взаимодействует не только с PAMPs, но и с рядом эндогенных структур, участвующих в каскаде системного воспалительного ответа, такими как белки теплового шока, включая HSP70, Grp96, HSP22 и HSP7, белки S100A8 и S100A9 [4]. Кроме того, интенсивность возникающего иммунного ответа зависит от лиганда, взаимодействующего с TLR4 [12]. Описана связь полиморфизма *TLR4* Asp299Gly с течением инфекционного процесса и воспаления при различных заболеваниях [6, 7, 13]; показана связь с тяжестью критического состояния при сепсисе [14]. В данном исследовании продемонстрирована распространённость среди больных гриппом и гриппозной пневмонией мутантного аллеля Asp299Gly *TLR4* и комбинации полиморфизмов Arg753Gln *TLR2*, Leu412Phe *TLR3* [15]. Сопоставимые результаты получены нами: наличие полиморфного варианта гена *TLR4* у больных тяжёлой пневмонией при гриппе А/Н1N1 ассоциировано с возрастанием тяжести заболевания и сопровождается увеличением частоты развития органной дисфункции у данной категории пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тяжёлое течение пневмонией при гриппе А/Н1N1 сопровождается высокой частотой развития органной дисфункции. Выявленное наличие полиморфизма гена *TLR4* Asp299Gly сопровождалось увеличением риска раз-

вития органной недостаточности, что, вероятно, требует дальнейшего изучения.

Источник финансирования

Исследование выполнено при финансовом обеспечении ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьев Е.В., Матвеева В.Г., Шукевич Д.Л., Радивилко А.С., Великанова Е.А., Ханова М.Ю. Индуцированная иммуносупрессия в критических состояниях: диагностические возможности в клинической практике. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18(1): 18-29. doi: 10.20538/1682-0363-2019-1-18-29
2. Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., Лазарева М.А. Цитокиновый ответ и другие отличительные особенности критических фаз системного воспаления при сепсисе. *Медицинская иммунология*. 2014; 16(2): 173-182. doi: 10.15789/1563-0625-2014-2-173-182
3. Коровкина Е.С., Кажарова С.В. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе воспалительных заболеваний бронхолегочной системы. *Инфекция и иммунитет*. 2016; 6(2): 109-116. doi: 10.15789/2220-7619-2016-2-109-116
4. Piccinini AM, Midwood KS. DAMPenning inflammation by modulating TLR signalling. *Mediators Inflamm*. 2010; 2010: 672395. doi: 10.1155/2010/672395
5. Бисюк Ю.А. Полиморфизм (Asp299Gly) гена *TLR-4* у взрослых, больных бронхиальной астмой с atopическим и не-atopическим фенотипом, в популяции Крыма. *Пульмонология*. 2014; (3): 68-72. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-68-72
6. Барбараш О.Л., Головкин А.С., Понасенко А.В., Кутихин А.Г., Жидкова И.И., Хуторная М.В., и др. 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
7. Богодухова Е.С., Байке Е.Е. Полиморфизм генов Toll-подобных рецепторов как возможный фактор предрасположенности к развитию туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2018; 96(9): 11-16. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-9-11-16
8. Романова Е.Н., Серебрякова О.М., Говорин А.В., Филев А.П. Полиорганная дисфункция у больных гриппом H1N1/09, осложненным пневмонией. *Забайкальский медицинский вестник*. 2017; 1: 107-116.
9. Figueroa L, Xiong Y, Song C, Piao W, Vogel SN, Medvedev AE. The Asp299Gly polymorphism alters TLR4 signaling by interfering with recruitment of MyD88 and TRIF. *J Immunol*. 2012; 188(9): 4506-4515. doi: 10.4049/jimmunol.1200202
10. Manik M, Singh RK. Role of Toll-like receptors in modulation of cytokine storm signaling in SARS-CoV-2-induced COVID-19. *J Med Virol*. 2022; 94(3): 869-877. doi: 10.1002/jmv.27405
11. Марковский А.В. Роль некоторых Toll-подобных рецепторов в патогенезе злокачественных новообразований. *Забайкальский медицинский вестник*. 2018; 3: 120-126.

12. Kirkby NS, Zaiss AK, Wright WR, Jiao J, Chan MV, Warner TD, et al. Differential COX-2 induction by viral and bacterial PAMPs: Consequences for cytokine and interferon responses and implications for anti-viral COX-2 directed therapies. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013; 438(2): 249-256. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.07.006

13. Teräsjärvi JT, Toivonen L, Vuononvirta J, Mertsola J, Peltola V, He Q. TLR4 polymorphism, nasopharyngeal bacterial colonization, and the development of childhood asthma: A prospective birth-cohort study in Finnish children. *Genes (Basel)*. 2020; 11(7): 768. doi: 10.3390/genes11070768

14. Nachtigall I, Tamarkin A, Tafelski S, Weimann A, Rothbart A, Heim S, et al. Polymorphisms of the Toll-like receptor 2 and 4 genes are associated with faster progression and a more severe course of sepsis in critically ill patients. *J Int Med Res*. 2014; 42(1): 93-110. doi: 10.1177/0300060513504358

15. Pryimenko NO, Kotelevska TM, Koval TI, Syzova LM, Dubynska HM, Kaidashev IP. Genetic polymorphism ARG753GLN of *TLR-2*, LEU412PHE of *TLR-3*, ASP299GLY of *TLR-4* in patients with influenza and influenza-associated pneumonia. *Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland)*. 2019; 72: 2324-2328.

REFERENCES

1. Grigoryev EV, Matveeva VG, Shukevich DL, Radivilko AS, Velikanova EA, Khanova MYu. Induced immunosuppression in critical care: Diagnostic opportunities in clinical practice. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18(1): 18-29. (In Russ.). doi: 10.20538/1682-0363-2019-1-18-29
2. Gusev EYu, Zotova NV, Lazareva MA. Cytokine response and other differences between critical phases of sepsis-associated systemic inflammation. *Medical Immunology (Russia)*. 2014; 16(2): 173-182. (In Russ.). doi: 10.15789/1563-0625-2014-2-173-182
3. Korovkina ES, Kazharova SV. The Toll-like receptors role in inflammatory diseases of the bronchopulmonary system pathogenesis. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2016; 6(2): 109-116. (In Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-2016-2-109-116
4. Piccinini AM, Midwood KS. DAMPenning inflammation by modulating TLR signalling. *Mediators Inflamm*. 2010; 2010: 672395. doi: 10.1155/2010/672395
5. Bisyuk YuA. TLR-4 gene polymorphism (Asp299Gly) in adult patients with atopic and non-atopic bronchial asthma in the Crimea population. *Pulmonologiya*. 2014; (3): 68-72. (In Russ.). doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-68-72
6. Barbarash OL, Golovkin AS, Ponasenko AV, Kutikhin AG, Zhidkova II, Khutornaya MV, et al. The role of Toll-like receptors polymorphism in atherosclerosis complications development. *Russian Journal of Cardiology*. 2015; (12): 72-79. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2015-12-72-79
7. Bogodukhova ES, Bayke EE. 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.). doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-9-11-16
8. Romanova EN, Serebrjakova OM, Govorin AV, Filev AP. Multiple organ dysfunction in patients with influenza H1N1/09, complicated by pneumonia. *The Transbaikalian Medical Bulletin*. 2017; 1: 107-116. (In Russ.).

9. Figueroa L, Xiong Y, Song C, Piao W, Vogel SN, Medvedev AE. The Asp299Gly polymorphism alters TLR4 signaling by interfering with recruitment of MyD88 and TRIF. *J Immunol.* 2012; 188(9): 4506-4515. doi: 10.4049/jimmunol.1200202
10. Manik M, Singh RK. Role of Toll-like receptors in modulation of cytokine storm signaling in SARS-CoV-2-induced COVID-19. *J Med Virol.* 2022; 94(3): 869-877. doi: 10.1002/jmv.27405
11. Markovsky AV. The role of some Toll-like receptors in the pathogenesis of malignant neoplasms. *The Transbaikalian Medical Bulletin.* 2018; 3: 120-126. (In Russ.).
12. Kirkby NS, Zaiss AK, Wright WR, Jiao J, Chan MV, Warner TD, et al. Differential COX-2 induction by viral and bacterial PAMPs: Consequences for cytokine and interferon responses and implications for anti-viral COX-2 directed therapies. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013; 438(2): 249-256. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.07.006
13. Teräsjärvi JT, Toivonen L, Vuononvirta J, Mertsola J, Pelto-Vaara J, He Q. TLR4 polymorphism, nasopharyngeal bacterial colonization, and the development of childhood asthma: A prospective birth-cohort study in Finnish children. *Genes (Basel).* 2020; 11(7): 768. doi: 10.3390/genes11070768
14. Nachtigall I, Tamarkin A, Tafelski S, Weimann A, Rothbart A, Heim S, et al. Polymorphisms of the Toll-like receptor 2 and 4 genes are associated with faster progression and a more severe course of sepsis in critically ill patients. *J Int Med Res.* 2014; 42(1): 93-110. doi: 10.1177/0300060513504358
15. Pryimenko NO, Kotelevska TM, Koval TI, Syzova LM, Dubynska HM, Kaidashev IP. Genetic polymorphism ARG753GLN of TLR-2, LEU412PHE of TLR-3, ASP299GLY of TLR-4 in patients with influenza and influenza-associated pneumonia. *Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland).* 2019; 72: 2324-2328.

Сведения об авторах

Малярчиков Андрей Викторович – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой симуляционно-тренингового обучения, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: malyarchikov@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0559-797X>

Шаповалов Константин Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: shkg26@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3485-5176>

Information about the authors

Andrey V. Malyarchikov – Cand. Sc. (Med.), Head of The Department of Simulation Training Education, Chita State Medical Academy, e-mail: malyarchikov@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0559-797X>

Konstantin G. Shapovalov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Chita State Medical Academy, e-mail: shkg26@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3485-5176>

Вклад авторов:

Малярчиков А.В. – концепция и дизайн исследования; сбор и обработка материала; статистическая обработка данных; написание текста.

Шаповалов К.Г. – концепция и дизайн исследования; написание текста.