

АССОЦИАЦИЯ ЗАМЕН ASP299GLY (RS4986790) И THR399ILE (RS4986791) ГЕНА TLR 4 С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ. МЕТА-АНАЛИЗ

Аль Джавади А.М.А., ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Пешеходько Е.П., ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Покудина И.О., ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Шкурят Т.П., ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Контактный E-mail авторов: ipokudina@mail.ru

Актуальность. Острые респираторные вирусные заболевания занимают ведущее место в структуре инфекционной патологии как по частоте встречаемости, так и по разнообразию вызывающих их возбудителей. Рецидивирующие респираторные инфекции могут в дальнейшем вызывать предрасположенность к бронхиальной астме, возможно развитие тяжелого течения и летального исхода. Прежде всего к ним относятся грипп, тяжелый острый респираторный синдром и респираторно-синцитиальная вирусная инфекция.

Генетические изменения в системе распознавания патогенов врожденного иммунитета могут увеличить риск развития вирусной инфекции. Ключевыми компонентами врожденного иммунитета являются Толл-подобные рецепторы (TLR), распознающие специфические патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP) и молекулярные паттерны, связанные с повреждениями (DAMPs) [1]. TLR4 является основным сигнальным рецептором для липополисахаридов грамотрицательных бактерий. Распознавание липополисахаридов приводит к передаче сигналов TLR4 и индуцирует высвобождение провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкинов [2].

Функция защиты Toll-пути от бактериальной инфекции хорошо изучена, однако как этот путь реагирует на вирусную инфекцию, все еще в значительной степени неизвестно. Генетические вариации гена TLR4 могут влиять на его функции, известны два хорошо изученных функциональных полиморфизма: Thr399Ile (rs4986791) и Asp299Gly (rs4986790).

В литературе имеются данные об ассоциации этих замен с риском развития острых респираторных заболеваний, таких как респираторно-синцитиальная вирусная инфекция и грипп [3-10]. Однако выводы по результатам исследований довольно противоречивы.

Целью данного исследования был систематический анализ корреляции полиморфизмов Thr399Ile (rs4986791) и Asp299Gly (rs4986790) гена TLR4 с респираторными заболеваниями с помощью мета-анализа.

Материалы и методы. Поиск статей осуществлялся в базах данных медицинских и биологических публикаций: РИНЦ, PubMed и Google Scholar до октября 2021 года. Ключевые термины, используемые в стратегии поиска, включали «Toll-подобный рецептор 4», «TLR4», «rs4986790», «rs4986791», «Asp299Gly», «Thr399Ile», «острые респираторные вирусные инфекции», «ОРВИ», «upper respiratory tract infection», «URTI». Дополнительно просматривали списки ссылок на соответствующие статьи или обзоры, чтобы свести к минимуму возможность пропуска важных статей. Критериями включения публикаций в метаанализ были: они оценивали корреляцию полиморфизмов rs4986790 и/или rs4986791 в гене TLR 4 с ОРВИ и имели дизайн случай-контроль; в них использовался валидный метод генотипирования; и они предоставили информацию о распределении генотипов в случайной и контрольной группах для расчета объединенных коэффициентов отношения шансов (ORs) с соответствующими 95% доверительными интервалами (95% CIs). Обработка данных и построение лесных графиков для оценки обобщенных результатов производилось в свободно распространяемой на сайте Кокрановского сообщества программе RevMan 5.4. Степень неоднородности исследований измерялась при помощи показателя гетерогенности I². Риск публикационного смещения оценивался путем построения воронкообразной диаграммы рассеяния. ORs и 95% CIs были рассчитаны для оценки ассоциации восприимчивости к ОРВИ с полиморфизмами TLR 4 rs4986790 и rs4986791 в рамках пяти генетических моделей: аллельной, гомозиготной, гетерозиготной, доминантной и рецессивной.

Результаты. Глубина поиска литературных данных составила 18 лет. В ходе исследования было найдено 165 публикаций. После удаления дубликатов из 73 исследований, по ранее описанному алгоритму были удалены статьи, не соответствующие критериям отбора. В мета-анализ были включены 9 публикаций по полиморфизму rs4986790 и 5 исследований по полиморфизму rs4986791 TLR 4.

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

Распределение этнических групп в публикациях следующее: в семи – европеоиды, в одной – африканцы, в одной невозможно было выявить этническую принадлежность участников. В общей сложности численность основной группы для полиморфизма rs4986790 составила 1228 человек, а контрольной – 8694; для полиморфизма rs4986791 – 629 и 2858 человек, соответственно.

В результате объединения результатов исследования связь замены Asp299Gly с риском развития ОРВИ не была установлена ни по одной из моделей (аллельная модель: OR1,32, 95% CI 0,47–3,74; гомозиготная модель: OR1,00, 95% CI 0,47–2,09; гетерозиготная модель: OR 1,75, 95% CI 0,52–5,88; доминантная модель: OR1,62, 95% CI 0,51–5,11; рецессивная модель: OR0,92, 95% CI 0,44–1,92). Аллельная, гетерозиготная и доминантная модели характеризуются низким уровнем однородности (I² 96%, 95%, 95% соответственно, p=0,00001). Величина I² (0%, p=0,69 и p=0,95) для гомозиготной и рецессивной модели свидетельствует о высоком уровне однородности.

Исследование ассоциации замены Thr399Ile с риском развития ОРВИ не выявило связи ни по одной из моделей (аллельная модель: OR 2,16, 95% CI 0,32–14,73; гомозиготная модель: OR1,59, 95% CI 0,22–11,34; гетерозиготная модель: OR 2,88, 95% CI=0,24–34,23; доминантная модель: OR 2,90, 95% CI 0,26–32,74; рецессивная модель: OR 1,03, 95% CI 0,42–2,51). Низкий уровень гетерогенности (I² = 0%, p=0,65) был установлен только для рецессивной модели.

Выводы. Данные, полученные в проведенном исследовании, не подтвердили ассоциацию полиморфизмов Asp299Gly и Thr399Ile гена TLR 4 с предрасположенностью к повышенному риску развития острых респираторных вирусных инфекций.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания в сфере научной деятельности № 0852-2020-0028.

Список литературных источников

1. Schröder N.W.J., Schumann R.R. Single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptors and susceptibility to infectious disease // *Lancet Infect Dis.* – 2005. – N 5. – P. 156-164.
2. Löfgren J., Marttila R., Renko M., Rämetsä R., Hallman M. Toll-like receptor 4 Asp299Gly polymorphism in respiratory Syncytial Virus Epidemics // *Pediatric Pulmonology.* – 2010. – N 45. – P. 687-692.
3. Puthothu B., Forster J., Heinzmann A., Krueger M. TLR-4 and CD14 polymorphisms in respiratory syncytial virus associated disease // *Dis Markers.* – 2006. – V. 22, N 5-6. – P. 303-308.
4. Paulus S.C., Hirschfeld A.F., Victor R.E., Brunstein J., Thomas E., Turvey S.E. Common human Toll-like receptor 4 polymorphisms—role in susceptibility to respiratory syncytial virus infection and functional immunological relevance // *Clin. Immunol.* – 2007. – N 123. – P. 252–257.
5. Awomoyi A.A., Rallabhandi P., Pollin T.I., Lorenz E., Sztejn M.B., Boukhvalova M.S., Hemming V.G., Blanco J.C., Vogel S.N. Association of TLR4 polymorphisms with symptomatic respiratory syncytial virus infection in high-risk infants and young children // *J Immunol.* – 2007. – V.179, N 5. – 3171-3177.
6. Helminen M., Nuolivirta K., Virta M., Halkosalo A., Korppi M., Vesikari T., Hurme M. IL-10 gene polymorphism at -1082 A/G is associated with severe rhinovirus bronchiolitis in infants // *Pediatr Pulmonol.* – 2008. – V.43. – P. 391–395.
7. Kresfelder T.L., Janssen R., Bont L., Pretorius M., Venter M. Confirmation of an association between single nucleotide polymorphisms in the VDR gene with respiratory syncytial virus related disease in South African children // *Journal of medical virology.* – 2011. – V. 83, N 10. – P. 1834-1840.
8. Goutaki M., Haidopoulou K., Pappa S., Tsakiridis P., Frydas E., Eboriadou M., Hatzistylianou M. The role of TLR4 and CD14 polymorphisms in the pathogenesis of respiratory syncytial virus bronchiolitis in greek infants // *International journal of immunopathology and pharmacology.* – 2014. – V. 27, N 4. – P. 563-572.
9. Esposito S., Molteni C.G., Giliani S., Mazza C., Scala A., Tagliaferri L., Pelucchi C., Fossali E., Plebani A., Principi N. Toll-like receptor 3 gene polymorphisms and severity of pandemic A/H1N1/2009 influenza in otherwise healthy children // *Virology J.* – 2012. – N 9. – P. 270.
10. Pryimenko N.O., Kotelevska T.M., Koval T.B., Syzova L.M., Dubynska H.M., Kaidashev I.P. Genetic polymorphism ARG753GLN of TLR-2, LEU412PHE of TLR-3, ASP299GLY of TLR-4 in patients with influenza and influenza-associated pneumonia // *Wiadomości Lekarskie.* – 2019. – V. 72, N 12. – P. 2324-2328.