

Т.І. Коваль,   
Л.М. Сизова \*,   
Н.П. Прийменко,   
А.Г. Сидоренко,   
М.В. Куліш,   
В.І. Ільченко,   
Н.П. Лимаренко 

## РОЛЬ ГЕНА *TLR-4* У ФУНКЦІОНУВАННІ ПРИРОДНОЇ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ЛЮДИНИ ТА ІМУНОПАТОГЕНЕЗИ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С (огляд літератури)

Полтавський державний медичний університет  
вул. Шевченка, 23, Полтава, 36011, Україна  
Poltava state medical university  
Shevzenka str., 23, Poltava, 36011, Ukraine  
\*e-mail: isizof@gmail.com

*Цитування: Медичні перспективи. 2022. Т. 27, № 4. С. 43-50*

*Cited: Medicni perspektivi. 2022;27(4):43-50*

**Ключові слова:** ген *TLR-4*, поліморфізм, *Asp299Gly*, хронічний гепатит С, імунопатогенез  
**Key words:** *TLR-4 gene, polymorphism, Asp299Gly, chronic hepatitis C, immunopathogenesis*

**Реферат.** Роль гена *TLR-4* у функціонуванні природної імунної системи людини та імунопатогенезі хронічного гепатиту С (огляд літератури). Коваль Т.І., Сизова Л.М., Прийменко Н.П., Сидоренко А.Г., Куліш М.В., Ільченко В.І., Лимаренко Н.П. На сьогоднішній день, незважаючи на значні досягнення у вивченні імунопатогенезу хронічного гепатиту С (ХГС), залишається багато відкритих питань у діагностиці, прогнозуванні перебігу та перспектив терапії. У контексті дослідження цієї інфекції значний інтерес становить сімейство генів рецепторів вродженої імунної системи – Toll-like (TLRs). У статті проаналізовані та узагальнені дані фахових наукових джерел щодо ролі гена *TLR-4* у функціонуванні природної імунної системи людини, а також поліморфізму *Asp299Gly* цього гена в імунопатогенезі ХГС. Актуальність дослідження зумовлена тим, що вроджена імунна система має вирішальне значення в первинному захисті макроорганізму від патогенів, розпізнавання яких значною мірою залежить від сімейства генів рецепторів TLRs, а генетичний аналіз є сучасним та перспективним напрямом персоналізованої медицини. Перспективність визначення генетичних маркерів полягає в тому, що, незалежно від віку та інших факторів як зовнішнього, так і внутрішнього середовища, вони несуть у собі інформацію про схильність до певних захворювань, що може бути використане при формуванні генетичного паспорта. Дані щодо впливу поліморфізму *Asp299Gly* гена *TLR4* на імунопатогенез ХГС суперечливі та потребують подальшого дослідження. Поглиблене вивчення цього питання дозволить покращити лікувально-діагностичну тактику при цьому захворюванні на основі комплексної оцінки особливостей імунного реагування, які зумовлені носійством зазначеного поліморфізму в геномі людини.

**Abstract.** The role of *TLR-4* gene in the functioning of the natural human immune system and the immunopathogenesis of chronic hepatitis C (literature review). Koval T.I., Syzova L.M., Pryimenko N.O., Sydorenko A.H., Kulish M.V., Ilchenko V.I., Lymarenko N.P. To date, despite significant advances in the study of the immunopathogenesis of chronic hepatitis C (CHC), many open questions remain in the diagnosis, prediction and course of treatment. In the context of the study of this infection, the Toll-like gene family of innate immune system receptors (TLRs) is of considerable interest. The article analyzes and summarizes the data of professional scientific sources on the role of the *TLR-4* gene in the functioning of the natural human immune system, as well as *Asp299Gly* polymorphism of this gene in the immunopathogenesis of CHC. The relevance of the study is due to the fact that the innate immune system is crucial in the primary protection of the macroorganism from pathogens, the recognition of which largely depends on the TLRs receptor gene family, and genetic analysis is a modern and promising direction in personalized medicine. The importance of determining genetic markers lies in the fact that regardless of age and other factors of the external and internal environment, they carry information about the predisposition to various diseases, which can be used in the formation of a genetic passport. The data concerning the influence of the *Asp299Gly* polymorphism of the *TLR4* gene on the immunopathogenesis of CHC are contradictory and require further investigation. An in-depth study of this issue will improve the therapeutic and diagnostic tactics of this disease based on a comprehensive assessment of the features of the immune response, which are caused by the carriage of the indicated polymorphism in the human genome.

На сьогоднішній день, незважаючи на значні досягнення у вивченні імунопатогенезу хронічного гепатиту С (ХГС), залишається багато відкритих питань у діагностиці, прогнозуванні перебігу та перспектив терапії. Питання, які стосуються механізмів ушкоджуючої дії гепатотропних вірусів на печінку, ролі природної та набутої імунної системи в прогресуванні цієї патології, залишаються відкритими. Глибоке розуміння імунопатогенетичних особливостей ХГС і ролі окремих рецепторів імунної системи в цьому процесі дозволить істотно покращити терапію ХГС і наблизитися до індивідуального лікувального підходу, звівши нанівець фінансові витрати й шкоду від побічного впливу медичних препаратів. Дослідження поліморфізму генів як фактора генетичної схильності до інфекційних захворювань та особливостей їхнього перебігу відкривають широкі перспективи в пошуку груп ризику швидкого прогресування хвороби та підборі персоналізованого лікування. У контексті вивчення ХГС інтерес представляє родина генів рецепторів природної імунної системи – Toll-like (TLRs).

У статті проаналізовані та узагальнені дані фахових наукових джерел щодо ролі гена *TLR-4* у функціонуванні природної імунної системи людини, а також поліморфізму Asp299Gly цього гена в імунопатогенезі ХГС. Був опрацьований значний об'єм медичної літератури з електронного каталогу бібліотеки та репозитарію Полтавського державного медичного університету, а також з ресурсів відкритого доступу PubMed, Google Scholar, Hindawi, PLoS journals, ScienceDirect та інших.

### Сучасний погляд на роль родини генів рецепторів TLRs у функціонуванні природної імунної системи

TLRs були вперше виявлені в *Drosophila melanogaster* у 1985 році вченими С. Nüsslein-Volhard (Німеччина) та Е. Wieschaus (США). Це відкриття стало основою дослідження, за яке у 2011 році автори В. Botler (США), J. Hofman (Люксембург) та R. Steinman (Канада) були удостоєні Нобелівської премії в галузі фізіології [56]. Першим був відкритий TLR-4, потім здійснено відкриття інших TLRs у ссавців та людини [40]. На теперішній час відомо 13 TLR, із них у людини вивчено 10 TLR [13, 37]. Більшість TLRs розташовані на поверхні клітини: TLR-1, TLR-2, TLR-5, TLR-6, TLR-10, а прикладом внутрішньоклітинного розташування є TLR-3, TLR-7, TLR-8, TLR-9; деякі TLRs можуть експресуватися як внутрішньоклітинно, так і позаклітинно (TLR-4, TLR-11, TLR-12, TLR-13) [37, 40, 55].

Рецептори родини TLRs розпізнають патогени й, активуючись, збільшують локальний синтез прозапальних цитокінів, простагландинів, хемокінів, що запускають механізм реалізації запальної відповіді – каскад адапторних і сигнальних молекул, що приводить до запуску механізмів природного та набутого імунітету [24, 28, 29, 55]. TLRs взаємодіють з адапторними молекулами та передають імуногенний сигнал ефекторам, транскрипційним факторам і генам-мішеням, які разом складають TLR-залежний сигнальний шлях. Цей шлях функціонує як узгоджена система функціонально взаємодіючих молекул. Найбільш консервативною є роль TLR-активації антимікробного імунітету на шкірі, слизових оболонках дихальної, шлунково-кишкової та сечостатевої систем [3, 22, 29, 36].

Аналіз функцій різних TLRs з'ясував, що клітини системи природного імунітету активують різні сигнальні шляхи залежно від інфекційного агента. Гени, що кодуєть елементи сигнального шляху, також регулюються узгоджено. Генетична варіабельність не тільки TLRs, а й молекул TLR-залежних сигнальних шляхів може відігравати важливу роль у розпізнаванні PAMP (патоген-асоційованих молекулярних структур) та змінювати імунну відповідь на інфекцію [11, 29, 32]. Висловлюється думка, що з'ясування ролі TLRs при інфекційній патології дозволить проводити ранню діагностику, завчасно давати прогноз характеру перебігу хвороби, вивчати патогенетичні аспекти її розвитку, а також обґрунтувати вибір адекватного лікування [32, 41].

Участь TLRs у природному імунітеті забезпечується:

- ініціацією виділення прозапальних цитокінів, необхідних для фізіологічної імунної відповіді при різних впливах, серед яких одне з центральних місць посідають інфекції [24];

- регуляцією активності нейтрофілів, у чому особливу роль відіграють TLR-2 та TLR-4, перший з яких захищає клітини від апоптозу, а другий проявляє себе як важливий регулятор виживаності нейтрофілів [53];

- контролем активації, диференціації та виживаності В-лімфоцитів, у якому активну участь беруть TLR-2, TLR-4 та TLR-9 (цей шлях активації В-лімфоцитів супроводжується посиленням викиду кальцію, фосфорилуванням деяких кіназ, посиленням ендоцитозу, синтезу імуноглобулінів і розглядається як альтернативний шлях активації В-лімфоцитів) [12];

- забезпеченням підтримки природного імунітету шлунково-кишкового тракту, що

пов'язано з експресією TLRs епітеліальними клітинами його слизової [36];

- участю у функціонуванні клітин центральної нервової системи, більшість яких експресують TLRs (мікроглія, нейрони, астроцити, ендотеліальні клітини судин мозку), є дані про диференційований вплив TLRs на функції мікроглії [18].

Не менш важлива участь TLRs у набутому імунитеті, що також здійснюється за допомогою таких механізмів:

- активація CD4- та CD8-Т-лімфоцитів [38];

- стимуляція функцій антиген-розпізнавальних дендритних клітин, які експресують TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-7, TLR-9 [23];

- активація макрофагів, тучних клітин, зокрема за участю TLR-9, що особливо виражено при дії генетичного матеріалу ДНК-вірусів, бактерій, грибів [31];

- регуляція гомеостазу фібробластів, міофібробластів, фібробластоподібних синовіоцитів, ендотеліальних й епітеліальних клітин, зокрема за участю TLR-2, TLR-4, TLR-6 [26];

- регуляція клітин нормального епітелію та ендотелію (TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5) [2, 15];

- потенціювання набутого імунитету з включенням різних механізмів [26].

Трансмембранні білки TLRs мають позаклітинний домен – збагачений лейцином повтор (LRR) та внутрішньоклітинний – інтерлейкін (IL) 1 рецепторний домен (TIR). При цьому LRR-домен розпізнає бактеріальні патерни та забезпечує передачу сигналу. TIR-домен – консервативний пептид, що здійснює взаємодію між білками. Крім того, він входить до складу декількох цитоплазматичних білків, у тому числі двох адапторних сигнальних (адапторним протеїном первинної відповіді мієлоїдної диференціації 88 – MyD88 та TIR-домен, який містить адапторний білок – TIRAP). Ці білки передають сигнали з TLRs, які можуть бути загальними та специфічними. Перші сигнали індуються з усіх, другі – з одного певного типу TLR. Загальні сигнальні шляхи представлені адапторними білками (MyD88 та Toll-взаємодіючий білок – TOLLIP), протеїніназами (IL-1R-асоційовані кінази – IRAK) та адапторним білком фактор 6, пов'язаним з рецептором фактора некрозу пухлин (TNF) – TRAF-6. Взаємодія між цими структурами призводить до активації численної родини мітоген-активованих протеїніназ (MAPKs). Увесь сигнальний шлях активації TLR складний та багатокомпонентний, але кінцевим етапом каскаду реакцій протеїніназ є активація транскрипційних факторів, що містяться в цитозолі клітини в заблокованому (неактивному) стані [4].

Сьогодні відомо декілька груп транскрипційних факторів, але найбільш вивченим є нуклеарний фактор  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ) [29]. Значення протеїніназ полягає в тому, що після звільнення від блокатора NF- $\kappa B$  переходить в ядро клітини, де зв'язується з промоторними ділянками індукбельного гена, що, у свою чергу, призводить до його активації та запуску синтезу молекул, які він кодує шляхом утворення специфічних інформаційних рибонуклеїнових кислот (РНК), активації запальних реакцій, у тому числі генів цитокінів [36, 55].

Різні макромолекули, включаючи ліпіди, вуглеводи, білки та нуклеїнові кислоти, виступають мікробними лігандами для TLRs. До найбільш вивчених лігандів екзогенного походження належать компоненти клітинної стінки бактерій: пептидоглікани, ліпополісахариди, флагелін, дезоксирибонуклеїнових кислот (ДНК) мікроорганізмів, вірусна РНК і багато інших. На цей час відомо, що лігандами для TLRs також можуть бути ендогенні молекули, що вивільнюються в результаті некрозу клітин і масивної деструкції тканин, а також розпаду молекул позаклітинного матриксу [25, 29]. Зв'язування TLRs із лігандами викликає запальний сигнальний каскад через цитоплазматичні TIR-домени за участю адапторних білків, а саме MyD88, TIRAP, рецепторний домен, що містить адаптер-індукуючий інтерферон (IFN)  $\beta$  (TRIF), що призводить до продукції цитокінів, антимікробних пептидів і реалізується шляхом внутрішньоклітинної передачі сигналу двома можливими шляхами [4]. Зазвичай TLRs, за виключенням TLR-3, використовують MyD88-залежний шлях, при якому послідовно активуються IRAK, що включає в себе 4 субодиниці – 2 активні кінази (IRAK-1 і IRAK-4) і 2 некаталітичні субодиниці (IRAK-2 і IRAK-M). Потім IRAK-4 фосфорилує IRAK-1. Фосфорильований IRAK-1 зв'язується з TRAF-6 й одночасно активує нуклеарний фактор  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ), мітоген-активовані протеїнінази (MAPKs). У випадку з NF- $\kappa B$  білок залишається в цитоплазмі, зв'язуючись з інгібітором NF- $\kappa B$  (I $\kappa B$ ). Фосфорильовання I $\kappa B$  I $\kappa B$ -кіназним комплексом (IKK) приводить до руйнування інгібітора, що робить можливим переміщення NF- $\kappa B$  до ядра. Одночасна активація NF- $\kappa B$  та MAPKs індукує транскрипцію різноманітних запальних генів, у тому числі TNF, IL 1, 6, 8 та 12. Крім того, TLR-4 може запускати імунну відповідь по MyD88-незалежному шляху. Він здійснюється за допомогою адапторного білка, здатного індукувати IFN, що призводить до фосфорильовання транскрипційних факторів: інтерферон-

регулюючого фактора-3 (IRF-3) і NF- $\kappa$ B. Ці два фактори транскрипції потенціюють дію один одного, стимулюють продукцію IFN I типу (IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ ) та активацію генів, які індуються за допомогою IFN [4, 17, 20, 25, 29].

Широкий спектр лігандів TLRs і представленість їх на більшості клітин організму сприяє їх залученню в патогенез багатьох захворювань [24, 29, 32, 55]. Дефекти в системі генів TLRs: порушення розпізнавання лігандів, експресії, трансдукції сигналу, продукування ефекторних молекул, а також поліморфізм можуть призводити до розвитку інфекційних, автоімунних та онкологічних захворювань, алергічної патології [29, 39-40, 44, 46, 55].

Точкові мутації на рівні ДНК, що кодують структуру рецептора, можуть призвести до порушення його нормального функціонування та є основою індивідуальної мінливості геному людини [54]. Найчастішою причиною відмінностей у структурі генів є так звані одиничні нуклеотидні поліморфізми (SNP), які зустрічаються приблизно через 290 пар основ, унаслідок чого формуються специфічні алелі генів, що позначається на особливостях розвитку захисних реакцій та схильності до окремих захворювань [3, 29, 39, 47, 54-55]. На сьогоднішній день концептуальну основу предиктивної геномної медицини складають саме уявлення про генетичний поліморфізм [11].

Поліморфізм генів передбачає, що з одного й того ж гена може бути скопійовано декілька варіантів, які структурно відрізняються від копії одного й того ж білка, із них частина скопійованих варіантів або взагалі неактивна, або може мати протилежну функцію. При локалізації в екзонах SNP змінюють кодони генетичного коду, що може призвести до заміни амінокислот у пептидах, у ряді випадків їх наявність пов'язана зі збільшенням чи зменшенням концентрації/активності продукту гена, таким чином генетичний поліморфізм є джерелом індивідуальних відмінностей у сприйнятливості до інфекційних захворювань та їх перебігу [30, 39]. Наявність генів схильності не означає, що в людини обов'язково можуть виникнути ті чи інші патологічні стани, поліморфізм генів не дозволяє визначити час появи захворювання, але дає можливість виявити особливості обміну речовин, метаболізму лікарських препаратів та індивідуальний ризик схильності до певної хвороби.

Так, при інфекційній патології поліморфізм генів TLRs позначається на індивідуальних особливостях імунітету та призводить до імунологічних порушень, зумовлених активуючими та

інактивуючими генетичними ушкодженнями рецепторів природного розпізнавання або молекул передачі сигналів [29, 55]. На думку S. Mukherjee et al. (2019), загальною рисою функціонального поліморфізму генів TLRs є зниження здатності розпізнавання відповідних лігандів, що приводить до менш вираженої активації клітин після зустрічі з патогенами [30]. Повідомляється, що при інфекційних захворюваннях «мутації» генів можуть призводити до порушення розпізнавання інфекційних агентів і дисбалансу функціонування системи природного імунітету, що в кінцевому підсумку буде проявлятися підвищенням сприйнятливості до інфекцій та схильності до розвитку хронічних запальних процесів [29, 39, 41, 54-55].

Таким чином, активне дослідження в останнє десятиліття родини *генів рецепторів* TLRs вже принесло значні результати не тільки з точки зору фундаментальних знань, але й практичних позицій предиктивної та персоналізованої медицини [11]. Наукові роботи, які присвячені вивченню ролі поліморфізму генів TLRs при ХГС, нечисленні та неоднозначні, що зумовлює актуальність нашого огляду.

#### **Роль гена TLR-4 та його поліморфізму Asp299Gly в імунопатогенезі ХГС**

На сьогоднішній день стрімке накопичення знань про генетичну основу патологічних процесів збагачує уявлення про імунопатогенез поширених хвороб людини, до яких, безумовно, належить і ХГС. Особливий інтерес з точки зору вивчення імунопатогенезу цього захворювання представляє ген TLR-4, який взаємодіє з протеїновою оболонкою вірусів, структурними та неструктурними білками вірусу гепатиту С (ВГС) [17, 20, 24, 37, 55].

Ген TLR-4 розташований у 9-й хромосомі (9q32–33i), його екзогенними лігандами є ліпополісахариди грамнегативних бактерій, ліпотейхоева кислота, таксол, флаволіпін, F-білок респіраторно-синцитіального вірусу, фімбрії 1-го та Р-типу, грибові патогени, ліганди мікобактерій туберкульозу, вірусні глікопротеїни, а ендогенними – фібронектин, ліпопротеїни низької щільності, білки теплового шоку,  $\beta$ -дефензини, гіалуронан [22, 45]. Поліморфний маркер Asp299Gly (rs4986790) гена TLR-4 є одонуклеотидною заміною аденіну (A) на гуанін (G) в положенні +896 екзону 3, яка призводить до амінокислотної заміни аспарагінової кислоти (Asp) на гліцин (Gly) у 299 положенні поліпептидного ланцюга рецептора. Ця місенс-мутація, змінюючи структуру позаклітинного домену TLR4, призводить до втрати негативного

заряду ділянки в позиції 299, що порушує процес розпізнавання бактеріального ліпополісахариду [13, 36]. Згідно з результатами популяційних досліджень, частота точкових мутацій гена TLR-4 дуже низька (<1%), виняток становить генетичний поліморфізм Asp299Gly, частота якого становить >5% [6, 29, 39], крім того, існує етнічна залежність поширеності цієї «мутації» – в азійських популяціях Asp299Gly практично не виявляється [6]. Практичне значення зазначеного поліморфізму пов'язане з пригніченням фосфорилування після стимуляції ліпополісахариду, що, у свою чергу, призводить до зниження транслокації NF- $\kappa$ B в ядро та позначається на пригніченні синтезу прозапальних цитокінів IL-6 та TNF- $\alpha$ , збільшенням виробництва IL-10 [45].

На сьогодні доведений зв'язок значної кількості генів зі сприйнятливістю, особливостями перебігу та ефективністю противірусної терапії ХГС. Особливе значення відводиться ролі родини генів рецепторів TLRs – важливих учасників імунопатогенезу ХГС. У світовій та вітчизняній науковій літературі зустрічаються повідомлення, які висвітлюють тісний зв'язок ВГС-інфекції з геном TLR-4 та вплив особливостей його функціонування на імунопатогенез ХГС, що свідчить про здатність цього гена відігравати вирішальну роль в елімінації інфекції та обмеженні хронізації процесу шляхом активізації природної імунної системи [8, 20, 28, 43].

У науковій літературі вказується, що розпізнавання ВГС імунними клітинами відбувається саме через TLR-4, а сигнали з цього гена здатні регулювати реплікацію ВГС [33, 51]. Повідомляється, що в пацієнтів із ХГС спостерігається значне підвищення експресії TLR-4 мононуклеарними клітинами периферичної крові незалежно від генотипу ВГС чи гістологічної стадії захворювання, а завдяки цьому підвищується синтез IFN- $\beta$ , IL-6 із В-клітин імунної системи й активується природний імунітет [51]. Результати досліджень S.Y. Mohamed et al. (2017) вказують на підвищення експресії TLR-4 гепатоцитами та епітеліальними клітинами жовчних шляхів, позитивну кореляцію цього явища з ушкодженням печінки в умовах запалення, активацією міофібробластів і розвитком фіброзу печінки при ХГС [44].

Активно вивчається поширеність поліморфізму Asp299Gly гена TLR-4 серед хворих на ХГС. Так, у доробках O.D.S. Pires-Neto et al. (2015) та A.A. Al-Qahtani et al. (2014) вказується, що поліморфізм Asp299Gly гена TLR4 реєструється у 6,9-9,1% хворих на ХГС, тоді як за даними C. Guarner-Argente et al. (2010) – сягає

40,0% [27, 42, 48]. У роботах L. Sizova et al. (2016) M.S. Iqbal et al. (2017) повідомляється, що поширеність поліморфізму Asp299Gly серед пацієнтів з ХГС становить 15,2% і 29% та перевищує дані популяційного контролю в 4,5 і 2,5 рази відповідно, що дає підстави розглядати його носійство як фактор ризику розвитку ХГС при інфікуванні ВГС [5, 49].

Відмічається, що в носіїв поліморфного генотипу Asp299Gly гена TLR-4 має місце тяжчий перебіг ХГС – реєструється вище вірусне навантаження, підвищується схильність до бактеріальних інфекцій, що пов'язано зі зниженням продукування IL-6 та IL-10, розвитку енцефалопатії тощо, а також блокується запальна реакція, яка розвивається у відповідь на транслокацію бактеріальних антигенів при цирозі [10, 34, 48, 52]. Однак в інших роботах не відмічається суттєвого впливу цього поліморфізму на клініко-лабораторні характеристики ХГС [7, 14, 50].

Наукові дані щодо впливу поліморфізму Asp299Gly гена TLR-4 на процес фіброзотворення в печінці та його швидкість при ХГС вкрай суперечливі. Так, рядом досліджень встановлено його зв'язок з вищою швидкістю прогресування фіброзу печінки та ризиком розвитку цирозу [21, 48], в інших роботах, навпаки, повідомляється про здатність Asp299Gly сповільнювати клінічне прогресування ХГС та виступати протекторним чинником щодо розвитку цирозу та гепатоцелюлярної карциноми [16, 19], тоді як A.A. Al-Qahtani et al. (2014), O.D. S. Pires-Neto et al. (2015), і G. Dubinskaya et al. (2016), незалежно одні від одних, дійшли висновку про відсутність впливу на цей процес [9, 27, 48].

Результати досліджень M. Peric et al. (2015), G.M. Dubynska et al. (2016) та M.S. Iqbal et al. (2017), I. Sghaier et al. (2017) вказують на зв'язок поліморфізму Asp299Gly гена TLR-4 з низькою ефективністю інтерференової противірусної терапії ХГС [1, 34-35, 49] однак у роботі M. Emonts (2008) подібного впливу не виявлено [14]. Однак вказані результати досліджень представляють інтерес в історичному аспекті, тому що на сьогодні інтерферонові схеми лікування ХГС не використовуються. Літературних даних щодо впливу вказаного поліморфізму на ефективність сучасних стратегій противірусної терапії ХГС на цей час немає, хоча перспективність подібного наукового пошуку очевидна.

Отже, аналіз фахових наукових робіт вітчизняних та закордонних авторів свідчить, що сприйнятливість до ВГС, а також формування ускладнень у людини генетично детерміновані й важливу роль у цьому відіграють гени імунної



відповіді на запалення, тому особливого значення набуває створення диференційно-діагностичних і прогностичних критеріїв перебігу та наслідків ХГС, розроблених на основі вивчення та аналізу генетичного матеріалу кожного конкретного хворого.

#### ВИСНОВКИ

1. Природна імунна система відіграє визначальну роль у первинному захисті організму від патогенів, розпізнавання яких залежить від родини генів Toll-like рецепторів, а генетичний аналіз – це перспективний метод превентивної та персоналізованої медицини.

2. Перевага генетичних маркерів полягає в тому, що вони, незалежно від віку та інших факторів, містять інформацію про схильність до мультифакторіальних хвороб, що може бути використано при створенні генетичного паспорта людини – документа, створеного на основі аналізу зразка дезоксирибонуклеїнової кислоти, в якому міститься інформація про генетичну унікальність людини, який надасть можливість попередити багато захворювань та мінімізувати лікарські помилки.

3. Наукові дані свідчать про здатність гена TLR-4 та особливостей його функціонування відігравати вирішальну роль в елімінації вірусного гепатиту С та обмеженні хронізації процесу шляхом активізації природної імунної системи.

4. Уявлення щодо впливу поліморфізму Asp299Gly гена TLR-4 на імунопатогенез

хронічного гепатиту С суперечливі та потребують подальшого вивчення. Однак очевидною є перспективність цього напрямку наукового пошуку, що може дозволити оптимізувати лікувально-діагностичну тактику при цьому захворюванні на основі комплексної оцінки особливостей імунного реагування, зумовлених наявністю зазначеного поліморфізму.

#### Внесок авторів:

Коваль Т.І. – концептуалізація, методологія, написання – початковий проєкт, написання – рецензування та редагування;

Сизова Л.М. – концептуалізація, методологія, написання – початковий проєкт, написання – рецензування та редагування, адміністрування проєкту;

Прийменко Н.П. – написання – рецензування та редагування;

Сидоренко А.Г. – написання – рецензування та редагування;

Куліш М.В. – написання – рецензування та редагування;

Ільченко В.І. – написання – рецензування та редагування;

Лимаренко Н.П. – написання – рецензування та редагування.

**Фінансування.** Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## REFERENCES

1. Dubynska GM, Koval TI, Sizova LM, Izyum-ska OM, Kotelevska TM, Svyrydenko NP, et al. [Analysis of antiviral therapy effectiveness for chronic hepatitis C patients in Poltava region]. *Klinicheskaiia infektsiologiia i parazitologiiia*. 2016;5(4):440-48. Russian. Available from: <http://repository.pdmu.edu.ua/bitstream/123456789/413/1/anails.pdf>

2. Dmytiiev DV, Nazarchuk OA. [Modern views on the role of Toll-like receptors in immune and physiological homeostasis and pathology]. *Aktualni Problemy Suchasnoi Medytsyny: Visnyk Ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii*. 2015;15,3(51):313-19. Ukrainian. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/suchasni-uyavlennya-pro-rol-toll-podibnih-retseptoriv-v-imunofiziologichnomu-gomeostazi-ta-pri-patologiiyi/pdf>

3. Lebedeva OP, Qirko 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. Russian. doi: <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-1>

4. Petrov RV, Haitov RM, Chereshnev VA. [Physiology of the immune system: cellular and molecular-

biological mechanisms]. *Vestnik RFFI*. 2017;1:96-119. Russian.

5. Sizova L, Koval T, Kaidashev I, Ilchenko V, Dubinskaya G. [The role of genetic polymorphisms Toll-like receptor 4 and 7 in the chronic hepatitis C and gender features of their distribution]. *GMN*. 2016;1(250):51-56. Russian.

6. Rudenko KA, Tuguz AR, Anokhina EN, Muzhenya DV. [Toll-like receptor gene polymorphisms, associated with a hereditary history and age of bronchial asthma manifestation]. *Vestnik AGU*. 2014;1(133):64-69. Russian. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/polimorfizmy-genov-toll-podobnyh-retseptorov-assotsirovannye-s-nasledstvennoy-otyagoschennostyu-i-vozzrastom-manifestatsii-1/viewer>

7. Sizova LM. [Peculiarities of clinical and laboratory characteristics of chronic hepatitis C in patients with polymorphism Asp299Gly of TLR4 gene and Gln11Leu of TLR7 gene]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii*. 2016;16.4(56).1:182-87. Ukrainian.

8. Chaiwiang N, Poyomtip T. The associations between Toll-like receptor 4 gene polymorphisms and

- hepatitis C virus infection: a systematic review and meta-analysis. *Biosci Rep.* 2019;39(2).  
doi: <https://doi.org/10.1042/BSR20182470>
9. Dubinskaya G, Sizova L, Koval T, Kovalyova E, Kaydashev I. Clinical and genetic predictors and prognostic model of rapidly progressive hepatic fibrosis in chronic hepatitis C. *GMN.* 2016; 7-8(256-257):37-45.
10. Nieto JC, Sánchez E, Román E, Vidal S, Oliva L, Guarnar-Argente C, et al. Cytokine production in patients with cirrhosis and TLR4 polymorphisms. *WJG.* 2014;20(46):17516-524.  
doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i46.17516>
11. David SP. Genomic and precision medicine: primary care: Third Edition. London: Academic Press; 2017.  
doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800685-6.00001-1>
12. Pettengill MA, van Haren SD, Li N, Dowling DJ, Bergelson I, Jans J, et al. Distinct TLR-mediated cytokine production and immunoglobulin secretion in human newborn naive B cells. *Innate Immun.* 2016;22(6):433-43.  
doi: <https://doi.org/10.1177/1753425916651985>
13. Dowling JK, Mansell A. Toll-like receptors: the swiss army knife of immunity and vaccine development. *Clin Transl Immunology.* 2016;5(5).  
doi: <https://doi.org/10.1038/cti.2016.22>
14. Emonts M. Polymorphisms in immune response genes in infectious diseases and autoimmune diseases. Rotterdam: Erasmus University Rotterdam; 2008.
15. Stewart EA, Wei R, Branch MJ, Sidney LE, Amoaku WM. Expression of Toll-like receptors in human retinal and choroidal vascular endothelial cells. *Exp Eye Res.* 2015;138:114-23.  
doi: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2015.06.012>
16. Guo J, Loke J, Zheng F, Hong F, Yea S, Fukata M, et al. Functional linkage of cirrhosis-predictive single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptor 4 to hepatic stellate cell responses. *Hepatology.* 2009;49(3):960-68.  
doi: <https://doi.org/10.1002/hep.22697>
17. Funk E, Kottlilil S, Gilliam B, Talwani R. Tickling the TLR7 to cure viral hepatitis. *J Transpl Med.* 2014;12(1).  
doi: <https://doi.org/10.1186/1479-5876-12-129>
18. Gesuete R, Kohama SG, Stenzel-Poore MP. Toll-like receptors and ischemic brain injury. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2014;73(5):378-86.  
doi: <https://doi.org/10.1097/NEN.0000000000000068>
19. Guo J, Friedman SL. Toll-like receptor 4 signaling in liver injury and hepatic fibrogenesis. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2010;3(1):21.  
doi: <https://doi.org/10.1186/1755-1536-3-21>
20. Howell J, Angus P, Gow P, Visvanathan K. Toll-like receptors in hepatitis C infection: Implications for pathogenesis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(5):766-76. doi: <https://doi.org/10.1111/jgh.12170>
21. Zhu Q, Zou L, Jagavelu K, Simonetto DA, Huebert RC, Jiang ZD, et al. Intestinal decontamination inhibits TLR4 dependent fibronectin-mediated cross-talk between stellate cells and endothelial cells in liver fibrosis in mice. *J Hepatol.* 2012;56(4):893-99.  
doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.11.013>
22. Izmailova O. Analysis of association between the polymorphic variants of the TLR2 (RS5743708) and TLR4 (RS4986790, RS4986791) genes with the health status of apparently healthy individual. *The Medical and Ecological Problems.* 2018;22(1-2):17-22.  
doi: <https://doi.org/10.31718/mep.2018.22.1-2.03>
23. Jiménez-Dalmaroni MJ, Gerswhin ME, Adamopoulos IE. The critical role of toll-like receptors – from microbial recognition to autoimmunity: a comprehensive review. *Autoimmun Rev.* 2016;15(1):1-8.  
doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.08.009>
24. Kawai T, Akira S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity.* 2011;34(5):637-50.  
doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.05.006>
25. Kawasaki T, Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways. *Front Immunol [Internet].* 2014 [cited 2022 Feb 02];5:461.  
doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00461>
26. Khakpour S, Wilhelmsen K, Hellman J. Vascular endothelial cell Toll-like receptor pathways in sepsis. *Innate Immun.* 2015;21(8):827-46.  
doi: <https://doi.org/10.1177/1753425915606525>
27. Pires-Neto ODS, de Sá KSG, Santana BB, Tatielle Monteiro Gomes S, da Silva Graça Amoras E., da Silva Conde SR, et al. Lack of association between polymorphisms of the TLR4 gene and infection with the hepatitis B and C viruses. *Mediators of inflammation.* 2015. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/150673>
28. Lester SN, Li K. Toll-like receptors in antiviral innate immunity. *J Mol Biol.* 2014;426(6):1246-64.  
doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2013.11.024>
29. Medvedev AE. Toll-like receptor polymorphisms, inflammatory and infectious diseases, allergies, and cancer. *J Interferon Cytokine Res.* 2013;33(9):467-84.  
doi: <https://doi.org/10.1089/jir.2012.0140>
30. Mukherjee S, Huda S, Sinha Babu SP. Toll-like receptor polymorphism in host immune response to infectious diseases: A review. *Scand J Immunol.* 2019;90(1).  
doi: <https://doi.org/10.1111/sji.12771>
31. Wang S, Charbonnier LM, Rivas MN, Georgiev P, Li N, Gerber G, et al. MyD88 adaptor-dependent microbial sensing by regulatory T cells promotes mucosal tolerance and enforces commensalism. *Immunity.* 2015;43(2):289-303.  
doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.06.014>
32. Netea MG, Wijmenga C, O'neill LA. Genetic variation in Toll-like receptors and disease susceptibility. *Nat Immunol.* 2012;13(6):535-42.  
doi: <https://doi.org/10.1038/ni.2284>
33. Lee CM, Hu TH, Lu SN, Wang JH, Hung CH, Chen CH, Yen YH. Peripheral blood toll-like receptor 4 correlates with rapid virological response to pegylated-interferon and ribavirin therapy in hepatitis C genotype 1 patients. *BMC gastroenterology.* 2016;16(1):73.  
doi: <https://doi.org/10.1186/s12876-016-0492-6>
34. Perić M, Bošnjak Z, Šarkanj B, Barbić J, Antolović-Požgain A, Ružman N, et al. Polymorphisms of Toll-like receptors 2 and 4 in chronically infected hepatitis C patients from north-east Croatia. *Arch Virol.* 2015;160(1):297-304.  
doi: <https://doi.org/10.1007/s00705-014-2283-0>

35. Sghaier I, Mouelhi L, Ghazoueni E, Brochot E, Almawi WY, Yacoubi-Loueslati B. Role of TLRs and IL-6 in the outcome of chronic hepatitis C treatment in Tunisian population. *Cytokine*. 2017;99:297-304. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.08.010>
36. Kordjazay N, Haj-Mirzaian A, Haj-Mirzaian A, Rohani MM, Gelfand EW, Rezaei N, et al. Role of toll-like receptors in inflammatory bowel disease. *Pharmacol Res*. 2018;129:204-15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.11.017>
37. Sasai M, Yamamoto M. Pathogen recognition receptors: ligands and signaling pathways by Toll-like receptors. *Int Rev Immunol*. 2013;3(2):116-33. doi: <https://doi.org/10.3109/08830185.2013.774391>
38. Saxena M, Bhardwaj N. Re-emergence of dendritic cell vaccines for cancer treatment. *Trends Cancer*. 2018;4(2):119-37. doi: <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2017.12.007>
39. Skevaki C, Pararas M, Kostelidou K., Tsakris A, Routsias JG. Single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptors and susceptibility to infectious diseases. *Clin Exp Immunol*. 2015;180(2):165-77. doi: <https://doi.org/10.1111/cei.12578>
40. Takeda K, Akira S. Toll-like receptors'. *Curr Protoc Immunol*, 2015;109(1). doi: <https://doi.org/10.1002/0471142735.im1412s109>
41. Tartey S, Takeuchi O. Pathogen recognition and Toll-like receptor targeted therapeutics in innate immune cells. *Int Rev Immunol*. 2017;36(2):57-73. doi: <https://doi.org/10.1080/08830185.2016.1261318>
42. Al-Qahtani AA, Al-Anazi R, Al-Zoghaibi F, Abdo AA, Sanai FM, Khan MQ, et al. The association of toll-like receptor 4 polymorphism with hepatitis C virus infection in Saudi Arabian patients. *BioMed research international*; 2014. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/357062>
43. Syzova LM, Koval TI, Ilchenko VI, Zviahol'ska IM, Iziumska OM. The impact of Toll-like receptors on the immune system functioning and on the immunopathogenesis of chronic hepatitis C: a modern view (literature review). *Pathologia*. 2020;17(1):114-21. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.1.203859>
44. Mohamed SY, Mostafa EF, Hanafy AS, Atia H, Metwally A, Marei AM. The relationship between expression of Toll-like receptor 4 in chronic hepatitis C patients and different stages of liver fibrosis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2017;10(4):278-83. doi: <https://doi.org/10.31219/osf.io/6pj56>
45. Ziakas PD, Prodromou ML, El Khoury J, Zintzaras E, Mylonakis E. The role of TLR4 896 A> G and 1196 C>T in susceptibility to infections: a review and meta-analysis of genetic association studies. *PloS one*. 2013;8(11). doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081047>
46. Tizaoui K, Kaabachi W, Hamzaoui K, Hamzaoui A. Association of single nucleotide polymorphisms in Toll-like receptor genes with asthma risk: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Immuno Res*. 2015;7(2):130-40. doi: <https://doi.org/10.4168/aaair.2015.7.2.130>
47. Elefanti L, Sacco G, Stagni C, Rastrelli M, Menin C, Russo I, et al. TLR7 Gln11Leu single nucleotide polymorphism and susceptibility to cutaneous melanoma. *Oncol Lett*. 2016;12 (1):275-80. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4584>
48. Alvarado-Tapias E, Guarner-Argente C, Oblitas E, Sánchez E, Vidal S, Román E, et al. Toll-like receptor 4 polymorphisms and bacterial infections in patients with cirrhosis and ascites. *World J Hepatol*. 2018;10(1):124-33. doi: <https://doi.org/10.4254/wjh.v10.i1.124>
49. Iqbal MS, Ashfaq UA, Khaliq S, Masoud MS, Qasim M, Haque A, et al. Toll-like receptor 4 polymorphism as pretreatment predictor of response to HCV genotype 3a interferon-based treatment. *Future Virol*. 2017;12(12):739-46. doi: <https://doi.org/10.2217/fvl-2017-0076>
50. Alvarado-Tapias E, Guarner-Argente C, Oblitas E, Sánchez E, Vidal S, Román E, et al. Toll-like receptor 4 polymorphisms and bacterial infections in patients with cirrhosis and ascites. *World J Hepatol*. 2018;10(1):123-24. doi: <https://doi.org/10.4254/wjh.v10.i1.124>
51. Chen Yi, Me SG, Burchell J, Skinner N, Millen R, Matthews G, Hellard M, et al. Toll-like receptor expression and signaling in peripheral blood mononuclear cells correlate with clinical outcomes in acute hepatitis C virus infection. *JID*. 2016;214(5):739-47. doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw235>
52. Piñero P, Juanola O, Caparrós E, Zapater P, Giménez P, González-Navajas JM, et al. Toll-like receptor polymorphisms compromise the inflammatory response against bacterial antigen translocation in cirrhosis. *Sci Rep*. 2017;7. doi: <https://doi.org/10.1038/srep46425>
53. Hacine-Gherbi H, Denys A, Carpentier M, Heyesen A, Dufлот P, Lanos P, et al. Use of Toll-like receptor assays for the detection of bacterial contaminations in icodextrin batches released for peritoneal dialysis. *Toxicol Rep*. 2017;4:566-73. doi: <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2017.10.004>
54. Vesnina LE, Izmailova OV, Shlykova OA, Kidashv I. Features of NF-kB-mediated signaltransduction and development of systemic inflammation in patients with diseases of internal organs are determined by microbial factor and individual reactivity of the body (review of own research findings). *Problemy ekologii ta medytsyny*. 2015;19(3-4):30-37. Available from: <https://ecomed-journal.org/index.php/journal/article/view/49>
55. Vijay K. Toll-like receptors in immunity and inflammatory diseases: past, present, and future. *Int Immunopharmacol*. 2018;59:391-412. doi: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.03.002>
56. Volchenkov R, Sprater F, Vogelsang P, Appel S. The 2011 Nobel Prize in physiology or medicine. *Scand J Immunol*. 2012;75(1):1-4. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2011.02663.x>

Стаття надійшла до редакції  
02.02.2022

