

УДК 618.3-06:578.825.12[578.233.22:579.253.4]616-092:616-053.1/31

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-134-142

## РОЛЬ ТОЛЛ-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ И ИХ МУТАЦИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

И.А.Андриевская, Е.М.Устинов, Д.А.Гассан

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии  
и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Толл-подобные рецепторы (TLR) представляют собой образ-распознающие рецепторы, которые экспрессируются во многих иммунных и неиммунных клетках, и выполняют решающую роль в развитии воспаления и связанных с ним инфекционных заболеваний. **Цель.** Обобщить знания о роли TLR и их генетических изменений в развитии цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции во время беременности и врожденной инфекции у новорожденных. **Материал и методы.** Систематический поиск литературы, содержащей информацию о соответствующих исследованиях, проводился в системах PubMed и Google Scholar. В обзор вошел анализ 42 англоязычных и русскоязычных статей. Глубина поиска составила 19 лет за период с 2004 по 2023 годы. Поиск проводился по ключевым словам: Толл-подобные рецепторы, цитомегаловирус, полиморфизмы, внутриутробная инфекция. **Результаты.** В работе представлены сведения о структуре и типах TLR, раскрыты основные молекулярные механизмы, с помощью которых рецепторы участвуют в регуляции иммунной системы и развитии воспаления при инфицировании. Продemonстрирована потенциальная роль TLR и их генетической изменчивости в патогенезе ЦМВ инфекции, как в общей популяции людей, так и у беременных. Также определено их возможное участие в развитии врожденной ЦМВ инфекции у новорожденных. **Заключение.** Результаты могут быть использованы для разработки терапевтических мишеней с целью их возможного применения для иммунокоррекции воспаления, вызванного ЦМВ инфицированием.

**Ключевые слова:** Толл-подобные рецепторы, цитомегаловирус, полиморфизмы, беременность, внутриутробная инфекция.

## THE ROLE OF TOLL-LIKE RECEPTOR POLYMORPHISM IN PATHOGENESIS OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

I.A.Andrievskaya, E.M.Ustinov, D.A.Gassan

Far Eastern Scientific Center for Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000,  
Russian Federation

**SUMMARY. Introduction.** Toll-like receptors (TLRs) are pattern-recognition receptors that are expressed in many immune and non-immune cells, playing a crucial role in the development of inflammation and associated infectious diseases. **Aim.** To summarize the knowledge about the role of TLRs and their genetic variations in the development of cytomegalovirus (CMV) infection during pregnancy and congenital infection in newborns. **Materials and methods.** A systematic literature search was conducted in PubMed and Google Scholar for relevant studies. A total of 42 English-language articles and a Russian-language article were reviewed, covering a period of 19 years from 2004 to 2023. The search was conducted using the keywords: Toll-like receptors, cytomegalovirus, polymorphisms, intrauterine infection. **Results.** The paper shows the knowledge on the structure and types of TLRs, revealing the main molecular mechanisms by which the receptors participate in the regulation of the immune system and the development of inflammation during infection.

### Контактная информация

Ирина Анатольевна Андриевская, д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

### Correspondence should be addressed to

Irina A. Andrievskaya, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor RAS, Head of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

### Для цитирования:

Андриевская И.А., Устинов Е.М., Гассан Д.А. Роль Толл-подобных рецепторов и их мутаций в патогенезе цитомегаловирусной инфекции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.92. С.134–142. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-134-142

### For citation:

Andrievskaya I.A., Ustinov E.M., Gassan D.A. The role of Toll-like receptor polymorphism in pathogenesis of cytomegalovirus infection. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (92):134–142 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-134-142

The potential role of TLRs and their genetic variability in the pathogenesis of CMV infection both in the general population and in pregnant women is demonstrated. Their possible involvement in the development of congenital CMV infection in newborns is also identified. **Conclusion.** The results could be used to develop therapeutic targets aimed at potential application for immune correction of inflammation caused by CMV infection.

*Key words: Toll-like receptors, cytomegalovirus, polymorphisms, pregnancy, intrauterine infection.*

Инфекционные заболевания являются причиной патологических состояний у людей. Довольно часто исход таких заболеваний во время беременности приводит к формированию врожденных пороков развития у новорожденных и постинфекционных осложнений у взрослого населения, что увеличивает риск социально-экономических потерь каждый год по всему миру [1]. Ситуацию осложняют особенности течения многих инфекций, которые могут иметь скрытый характер и длительную персистенцию вируса, что повышает вероятность его передачи как горизонтальным, так и вертикальным путем [2].

Молекулярными механизмами различий в состоянии иммунной системы во время инфицирования могут выступать генетические мутации [3–5]. Ряд работ продемонстрировали большую значимость иммуногенетики в восприимчивости, устойчивости или передачи инфекции. Исследования ключевых генетических факторов, управляющих иммунитетом человека, привели к идентификации нескольких образ-распознающих рецепторов (PRR), которые презентуют антиген и активируют врожденный иммунитет [5].

#### Характеристика Толл-подобных рецепторов

Толл-подобные рецепторы (TLR) представляют собой PRR, которые экспрессируются преимущественно в антигенпрезентирующих клетках и играют решающую роль в изменении иммунного ответа [6]. Толл-подобные рецепторы представлены двумя основными группами: трансмембранные или поверхностные (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 и TLR10) и внутриклеточные (TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9). Рецепторы обладают внеклеточным доменом, содержащим повторы и богатым лейцином (LRR), и внутриклеточным доменом рецептора Толл-интерлейкина 1 (TIR). Домен LRR участвует в распознавании различных молекулярных паттернов, ассоциированных с патогенами (PAMP), в то время как домен TIR играет решающую роль в передаче сигнала, вызывающего воспалительные реакции [7, 8]. LRR и TIR являются двумя функционально важными доменами в структуре TLR. Консервативные последовательности обнаружены в каждом из этих доменов. Однако локализация каждого TLR отличается. Изменения в структуре и функции TLR в первую очередь являются результатом видоспецифичной коэволюции, вызванной конверсией генов между рецепторами, что приводит к образованию гетеродимеров и дубликаций генов с последующими делециями. На протяжении всей эволюции внеклеточный LRR домен сталкивался с сильным давлением отбора

из-за его постоянного воздействия с различными PAMP, и, как следствие, данный домен имеет более высокую дивергенцию между типами TLR [9].

Одиночные нуклеотидные полиморфизмы (SNP), вызванные мутациями в функционально важных аминокислотных остатках, включаются в положительный отбор, тогда как неблагоприятные мутации игнорируются. Кроме этого, воздействие различных PAMP, как правило, липополисахаридов, также создавало постоянное давление отбора, которое приводит к димеризации белков TLR. Кроме того, это расширяет возможности TLR идентифицировать больший спектр различных лигандов, не меняя внутриклеточный сигналинг [10]. Опосредованная рецептором димеризация, например, TLR2 и TLR6 увеличивает спектр лигандов, в то время как опосредованная лигандами димеризация играет решающую роль в привлечении адапторных белков, необходимых для передачи сигнала внутри клетки [11].

#### Механизм действия Толл-подобных рецепторов

Молекулярные сигналы при активации TLR формируются через ядерный фактор каппа В (NF- $\kappa$ B) или митоген-активируемую протеинкиназу (MAPK). Дальнейший каскад внутриклеточного сигналинга может реализоваться через MyD88 (белок первичного ответа миелоидной дифференцировки) по зависимому или независимому пути. Первый заканчивается активацией NF- $\kappa$ B, который, в свою очередь, повышает экспрессию провоспалительных цитокинов путем привлечения РНК-полимеразы в промоторную зону. MyD88-независимый путь, в основном, характерен для TLR3 и TLR4. Данный путь заканчивается активацией интерферона (IFN)- $\gamma$  и, соответственно, повышением экспрессии провоспалительных интерферон-опосредованных генов [12, 13].

Провоспалительные реакции, индуцированные TLR, рассматриваются как первая линия защиты, которая не только устраняет угрозу от инфекции, но и ускоряет процесс восстановления иммунного гомеостаза. Вместе с тем нарушение регуляции активности TLR часто приводит к развитию иммунопатологий, в том числе при инфекционных заболеваниях. Гиперактивация или инактивация TLR в основном вызвана мутациями, которые влияют на функционирование этих рецепторов [11, 12].

#### Мутации в генах Толл-подобных рецепторов

Современные достижения в геномике раскрыли наличие мутаций в генах *TLR*, которые могут существенно влиять на иммунный ответ, определяя

восприимчивость или устойчивость организма к инфекциям. Важно, что распространённость этих полиморфизмов демонстрируют вариабельность в зависимости от географического расположения, указывая на естественный отбор, как на доминирующий фактор такого генетического многообразия. Популяционный анализ выявил, что внутриклеточные рецепторы TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9, выполняющие важную роль в противовирусной защите, эволюционировали под давлением строгого отрицательного отбора [14]. Тогда как поверхностные рецепторы TLR1, TLR2, TLR4, TLR6 и TLR10, действие которых направлено на борьбу с экстраклеточными патогенами, эволюционировали в условиях более мягкого отбора, проявляя устойчивость к мутациям, которые включали несинонимичные и стоп-мутации. Также было установлено, что геномные участки, отвечающие за функции TLR1, TLR6 и TLR10, подвергались положительному отбору среди неафриканского населения, что подчёркивает влияние географических условий на эволюцию этих рецепторов и их функции.

Другое исследование [15], в котором изучены частоты генотипов 24 мутаций в генах *TLR1*, *TLR2*, *TLR4*, *TLR6* и *TLR9*, выявило ассоциацию полиморфизмов с геномным происхождением европейцев, что может свидетельствовать о состоянии их адаптивного иммунитета. В частности, было выявлено, что европейское происхождение ассоциировано с наличием аллеля *G* в полиморфизме *I602S* гена *TLR1*, важном для поддержания низкой реактивности в асимптоматических случаях малярии в Юго-Восточной Бразилии. Согласно другим исследованиям [16], сравнение генов *TLR* в моноцитах у африканцев и европейцев выявило ряд полиморфизмов в локусах, связанных с количественными изменениями в профиле экспрессии генов (eQTL), что влияет на разнообразие иммунного ответа на инфекцию. У европейцев обнаружена мутация trans-eQTL в гене *TLR1*, регулирующая угнетение экспрессии провоспалительного гена при повышении вирусной нагрузки, защищая их от избыточной активации иммунной системы и развития гиперергической реакции. Эти иммунорегуляторные реакции можно интерпретировать как важные факторы естественного отбора, способствующие эволюционной адаптации к инфекциям [17, 18].

Следовательно, мутации генов *TLR* можно рассматривать как «эволюционный переключатель» между активацией иммунной системы и воспалением, а также подавлением его негативных эффектов, возникающих в результате взаимодействия организма человека и инфекции.

#### Роль мутаций Толл-подобных рецепторов в патогенезе цитомегаловирусной инфекции

Как показывают исследования, генетические факторы могут существенно изменять чувствительность организма к вирусам, что может быть причиной их

длительной персистенции [19, 20]. Цитомегаловирус (ЦМВ) является одним из самых распространенных вирусов в популяции людей с серопривалентностью от 50% до 80%. Заражение ЦМВ может быть вызвано дефектами врожденного и адаптивного иммунитета, в том числе мутациями в системе рецепторов TLR [21–23]. Исследование, проведенное Jabłńska A. и коллегами [24], показало, что гетерозиготные генотипы *Arg677Trp* (rs121917864) гена *TLR2* и *Asp299Gly* (rs4986790) гена *TLR4* связаны с низкой виремией ЦМВ и вероятностью развития инфекции, как среди новорожденных, так и в когорте взрослых людей. Тогда как гомозиготный генотип *TLR2* дикого типа увеличивал риск заражения ЦМВ только у взрослых. В работе Kijpittayarit S. и коллег [25] было выявлено, что гомозиготный и гетерозиготный генотип *Arg753Gln* гена *TLR2* связаны с высоким уровнем вирусной нагрузки ЦМВ. Средняя максимальная вирусная нагрузка составила 37059 копий/мл и 29718 копий/мл соответственно. Эти значения существенно превышают показатели у пациентов, не имеющих аналогичных мутаций в гене *TLR2*.

Согласно другим исследованиям [26], мутация *I635A>G* (rs352140) гена *TLR9* связана с высоким риском развития ЦМВ инфекции у инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) новорожденных. Аналогичные результаты были получены Jabłńska A. и коллегами, но в когорте взрослых пациентов с коинфекцией вызванной ЦМВ и ВИЧ [27]. Была показана ассоциация полиморфизма *2848C>T* (rs352140) гена *TLR9* с уровнем вирусной нагрузки ЦМВ. Наличие мутаций *1237T>C* (rs5743836) и *1486T>C* (rs187084) может быть связано с изменением функциональной активности рецептора. Анализ последовательности промоторного гена *TLR9* показал, что носительство аллеля *C* в положении *1237T>C* создает предполагаемый сайт связывания для NF-κB, что, предположительно, влияет на транскрипционную активность гена [28]. Тогда как полиморфизм *2848G>A* гена *TLR9* связан с изменениями в экспрессии генов, участвующих в развитии воспаления [29].

Представленные данные подчеркивают значимость генетической изменчивости *TLR* в нарушении иммунного ответа и развития ЦМВ инфекции. Однако молекулярные механизмы функционирования предстоит еще изучить.

#### Генетическая изменчивость Толл-подобных рецепторов и ее влияние на развитие цитомегаловирусной инфекции у беременных

Считается, что мутации в генах *TLR2*, *TLR7* и *TLR9* могут влиять на развитие первичной ЦМВ инфекции у женщин во время беременности. Подтверждением является работа Mhandire D.Z. и его коллег [30], в которой показано, что мутантный генотип *A>C* rs179008 гена *TLR7* связан с развитием ЦМВ инфекции у женщин на поздних сроках беременности, тогда как мута-

ция  $T > C$  rs352139 гена *TLR9* такой ассоциации не имеет. Генотип  $C > T$  rs1816702 гена *TLR2* связан с низкой вероятностью заражения ЦМВ беременных, что может свидетельствовать об участии данного полиморфизма в невосприимчивости к вирусу. В другом исследовании, проведенном Wujcicka W. и коллегами [31], выявлена связь мутаций  $2258A > G$  (rs5743708) гена *TLR2*,  $896G > A$  (rs4986790) и  $1196C > T$  (rs4986791) гена *TLR4*,  $2848G > A$  (rs352140) гена *TLR9* с первичной ЦМВ инфекцией у беременных. В работе показано, что гомозиготный генотип *GG* и гетерозиготный генотип *GA*, а также носительство аллеля *G* в полиморфизме  $2848G > A$  гена *TLR9* связаны с низким риском заражения ЦМВ женщин во время беременности. Мутации  $2258A > G$  гена *TLR2*, а также  $896G > A$  и  $1196C > T$  гена *TLR4* таких ассоциаций не имеют. Torki S.H. и Naif H.M. [32] продемонстрировали связь гомозиготного генотипа rs5743708 гена *TLR2* с высоким риском развития ЦМВ инфекции у беременных.

Эти данные определяют важность понимания генетической изменчивости *TLR* у инфицированных и неинфицированных ЦМВ беременных как основы для мониторинга по оптимизации диагностики и прогнозирования внутриутробного инфицирования плода.

#### **Значение Толл-подобных рецепторов в развитии врожденной цитомегаловирусной инфекции у новорожденных**

Как показывают исследования, нарушение функционирования врожденного иммунитета у женщин с первичной или реактивацией хронической ЦМВ инфекции во время беременности, в том числе связанное с иммунологической реактивностью и дефектами системы *TLR*, может приводить к заражению плода и развитию врожденной инфекции у новорожденных [33, 34]. Синцитиотрофобласт также может быть вовлечен в процесс распознавания вируса и его вертикальную передачу, так как активно экспрессирует различные типы *TLR* на протяжении всей беременности [35]. Наибольшую значимость среди известных *TLR* здесь имеют типы 2 и 4 [36]. Реализация их функции связана с формированием противовирусного иммунитета на границе мать-плод. Интересно, что на протяжении первого триместра беременности высокая экспрессия *TLR2* и *TLR4* отмечается на поверхности цитотрофобласта, тогда как в третьем триместре *TLR2* преимущественно располагается на эндотелиальных клетках сосудов и макрофагах плаценты, а *TLR4* – на поверхности синцитиотрофобласта и фибробластах [37]. Возможно, что отсутствие экспрессии *TLR* на внешнем слое трофобласта в первом триместре беременности выполняет защитную функцию, позволяя плаценте реагировать на инфекцию только при повреждении барьера. В то время как наличие повышенной экспрессии *TLR* на поверхности плаценты в третьем триместре беременности может иметь негативный эффект, связанный с активацией иммунной системы и развитием воспале-

ния, что усиливает риск внутриутробной передачи вируса плоду.

Следует отметить, что неблагоприятные эффекты в отношении беременности, сопровождающиеся повышенным риском развития внутриутробной инфекции, могут быть сопряжены с генетическими вариациями *TLR*, определяющими функциональную активность рецепторов и последующий сигналинг. В исследовании, проведенном Taniguchi R. и коллегами [38], отмечена связь генотипа *CC* в полиморфизме rs3804100 гена *TLR2* с риском внутриутробного инфицирования ЦМВ во время беременности, а генотипа *AG* в полиморфизме rs1898830 – с врожденной ЦМВ инфекцией у новорожденных, что также не исключает вертикальную передачу вируса [39]. Eldar-Yedidia Y. и коллеги [40] исследовали связь генотипов rs4696480, rs3804100 и rs1898830 гена *TLR2*, rs3775291 гена *TLR3* и rs179008 гена *TLR7* с развитием внутриутробной ЦМВ инфекции при заражении женщин во втором триместре беременности. Выявлена связь генотипа rs1898830 гена *TLR2* с внутриутробной передачей вируса во время беременности и генотипов rs3804100 и rs1898830 – с врожденной ЦМВ инфекцией у новорожденных. Варианты мутаций в генах *TLR3* и *TLR7* такой связи не имели. Другое исследование, выполненное Paradowska E. и коллегами [41] подтвердило, что гетерозиготный генотип rs187084 гена *TLR9* связан с высоким уровнем вирусемии. Studzińska M. и коллеги [42] также показали, что наличие гетерозиготных генотипов rs3775291 гена *TLR3* и rs5741880 гена *TLR7* определяет повышенный риск развития врожденной ЦМВ инфекции.

Дальнейшее исследование в этой области позволит определить роль *TLR* и их мутаций в развитии врожденной ЦМВ инфекции.

#### **Заключение**

Анализ данных научных публикаций продемонстрировал потенциально важную роль рецепторов *TLR2*, *TLR4*, *TLR7* и *TLR9*, а также их генетической изменчивости в патогенезе ЦМВ инфекции, как в общей популяции людей, так и у беременных. Определено их возможное участие в развитии врожденной ЦМВ инфекции у новорожденных. Вместе с тем молекулярные механизмы функционирования отдельных *TLR* и их генетические вариации, которые связаны с ЦМВ инфицированием, как у матери, так и у новорожденного, требуют дальнейшего изучения. Результаты исследований представляют ценную научную информацию, которая может быть использована для разработки терапевтических мишеней с целью их возможного применения для иммунокоррекции воспаления, вызванного ЦМВ инфицированием.

#### **Конфликт интересов**

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов, связанных с публикацией настоящей статьи.



**Conflict of interest**

The author declares that there are no obvious or potential conflicts associated with the publication of this article.

**Источники финансирования**

Исследование проводилось без участия спонсоров.

**Financing Sources**

The study was not sponsored.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Silva S., Ayoub H.H., Johnston C., Atun R., Abu-Raddad L.J. Estimated economic burden of genital herpes and HIV attributable to herpes simplex virus type 2 infections in 90 low- and middle-income countries: A modeling study // PLoS Med. 2022. Vol.19, Iss.12. Article number:1003938. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003938>
2. Barreiro L.B., Quintana-Murci L. Evolutionary and population (epi)genetics of immunity to infection // Hum. Genet. 2020. Vol.139, №6-7. P.723–732. <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02167-x>
3. Sherwood E.R., Burelbach K.R., McBride M.A., Stothers C.L., Owen A.M., Hernandez A., Patil N.K., Williams D.L., Bohannon J.K. Innate immune memory and the host response to infection // J. Immunol. 2022. Vol.208, №4. P.785–792. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2101058>
4. Germic N., Frangez Z., Yousefi S., Simon H.-U. Regulation of the innate immune system by autophagy: Monocytes, macrophages, dendritic cells and antigen presentation // Cell Death. Differ. 2019. Vol.26, №4. P.715–727. <https://doi.org/10.1038/s41418-019-0297-6>
5. Fitzgerald K.A., Kagan J.C. Toll-like receptors and the control of immunity // Cell. 2020. Vol.180, №6. P.1044–1066. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.041>
6. Fore F., Indriputri C., Mamutse J., Nugraha J. TLR10 and its unique anti-inflammatory properties and potential use as a target in therapeutics // Immune Netw. 2020. Vol.20, №3. Article number:e21. <https://doi.org/10.4110/in.2020.20.e21>
7. Kembal C.C., Alirezaei M., Whitton J.L. Type B coxsackieviruses and their interactions with the innate and adaptive immune systems // Future Microbiol. 2020. Vol.15, №9. P.1329–1347. <https://doi.org/10.2217/fmb.10.101>
8. Akira S., Takeda K. Toll-like receptor signaling // Nat. Rev. Immunol. 2004. Vol.4, №7. P.499–511. <https://doi.org/10.1038/nri1391>
9. Werling D., Jann O.C., Offord V., Glass E.J., Coffey T.J. Variation matters: TLR structure and species-specific pathogen recognition // Trends Immunol. 2008. Vol.30, №3. P.124–130. <https://doi.org/10.1016/j.it.2008.12.001>
10. Farhat K., Riekenberg S., Heine H., Debarry J., Lang R., Mages J., Buwitt-Beckmann U., Röschmann K., Jung G., Wiesmüller K.-H., Ulmer A.J. Heterodimerization of TLR2 with TLR1 or TLR6 expands the ligand spectrum but does not lead to differential signaling // J. Leukoc. Biol. 2007. Vol.83, Iss.3. P.692–701. <https://doi.org/10.1189/jlb.0807586>
11. Mukherjee S., Huda S., Sinha Babu S.P. Toll-like receptor polymorphism in host immune response to infectious diseases: A review // Scan. J. Immunol. 2019. Vol.90, №1. Article number:12771. <https://doi.org/10.1111/sji.12771>
12. Joosten L.A., Abdollahi-Roodsaz S., Dinarello C.A., O'Neill L., Netea M.G. Toll-like receptors and chronic inflammation in rheumatic diseases: New developments // Nat. Rev. Rheumatol. 2016. Vol.12, №6. P.344–357. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.61>
13. Medvedev A.E. Toll-like receptor polymorphisms, inflammatory and infectious diseases, allergies, and cancer // J. Interferon Cytokine Res. 2013. Vol.33, №9. P.467–484. <https://doi.org/10.1089/jir.2012.0140>
14. Barreiro L.B., Ben-Ali M., Quach H., Laval G., Patin E., Pickrell J.K., Bouchier C., Tichit M., Neyrolles O., Gicquel B., Kidd J.R., Kidd K.K., Alcaïs A., Ragimbeau J., Pellegrini S., Abel L., Casanova J.-L., Quintana-Murci L. Evolutionary dynamics of human toll-like receptors and their different contributions to host defense // PLoS Gen. 2009. Vol.5, №7. Article number:1000562. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000562>
15. Guimarães L.O., Bajay M.M., Monteiro E.F., Wunderlich G., Santos S.E., Kirchgatter K. Genetic ancestry effects on the distribution of toll-like receptors (TLRs) gene polymorphisms in a population of the Atlantic Forest, São Paulo, Brazil // Hum. Immunol. 2018. Vol.79, №2. P.101–108. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2017.11.007>
16. Quach H., Rotival M., Pothlichet J., Loh Y.-H.E., Dannemann M., Zidane N., Laval G., Patin E., Harmant C., Lopez M., Deschamps M., Naffakh N., Duffy D., Coen A., Leroux-Roels G., Clément F., Boland A., Deleuze J.-F., Kelso J., Albert M.L., Quintana-Murci L. Genetic adaptation and Neanderthal admixture shaped the immune system of human populations // Cell. 2016. Vol.167, №3. Article number:100024. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.09.024>
17. Deschamps M., Laval G., Fagny M., Itan Y., Abel L., Casanova J.-L., Patin E., Quintana-Murci L. Genomic signatures of selective pressures and introgression from archaic hominins at human innate immunity genes // Hum. Genet. 2016. Vol.98, №1. P.5–21. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.11.014>
18. Reher D., Key F.M., Andrés A.M., Kelso J. Immune gene diversity in archaic and present-day humans // Genome Biol. Evol. 2018. Vol.11, №1. P.232–241. <https://doi.org/10.1093/gbe/evy271>
19. Frascaroli G., Rossini G., Maltoni V., Bartoletti M., Ortolani P., Gredmark-Russ S., Gelsomino F., Moroni A., Silenzi S., Castellani G., Sambri V., Mastroianni A., Brune W., Varani S. Genetic and functional characterization of toll-like receptor responses in immunocompetent patients with CMV mononucleosis // Front. Cell Infect. Microbiol. 2020.

Vol.10. Article number:386. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00386>

20. El-Nabi S.H., Sayed S., Abd-Elhafez M.A., Elfiky M., Abdel Moneim A.E., El-Garawani I. Arg753Gln polymorphisms in the toll-like receptor 2 gene are associated with cytomegalovirus infection in Egyptian bone marrow recipients // *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug. Targets.* 2020. Vol.20, №4. P.619–624. <https://doi.org/10.2174/1871530319666191018124710>

21. Sezgin E., An P., Winkler C.A. Host genetics of cytomegalovirus pathogenesis // *Front. Genet.* 2019. Vol.10. Article number:616. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00616>

22. Redondo N., Rodríguez-Goncer I., Parra P., Ruiz-Merlo T., López-Medrano F., González E., Polanco N., Trujillo H., Hernández A., San Juan R., Andrés A., Aguado J.M., Fernández-Ruiz M. Influence of single-nucleotide polymorphisms in TLR3 (rs3775291) and TLR9 (rs352139) on the risk of CMV infection in kidney transplant recipients // *Front. Immunol.* 2022. Vol.13. Article number:929995. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.929995>

23. Bulka C.M., Bommarito P.A., Aiello A.E., Fry R.C. Cytomegalovirus seroprevalence, recurrence, and antibody levels // *Environ. Epidemiol.* 2020. Vol.4, №4. Article number:1000. <https://doi.org/10.1097/ee9.0000000000000100>

24. Jabłońska A., Paradowska E., Studzińska M., Suski P., Nowakowska D., Wiśniewska-Ligier M., Woźniakowska-Gęsicka T., Wilczyński J., Leśnikowski Z.J. Relationship between toll-like receptor 2 ARG677TRP and Arg753Gln and Toll-like receptor 4 asp299gly polymorphisms and cytomegalovirus infection // *Int. J. Infect. Dis.* 2014. Vol.25. P.11–15. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.04.001>

25. Kijpittayarit S., Eid A.J., Brown R.A., Paya C.V., Razonable R.R. Relationship between Toll-like receptor 2 polymorphism and cytomegalovirus disease after liver transplantation // *Clin. Infect. Dis.* 2007. Vol.44, №10. P.1315–1320. <https://doi.org/10.1086/514339>

26. Beima-Sofie K., Wamalwa D., Maleche-Obimbo E., Lingappa J.R., Mackelprang R., Gantt S., John-Stewart G., Casper C., Slyker J.A. Toll-like receptor 9 polymorphism is associated with increased Epstein-Barr virus and cytomegalovirus acquisition in HIV-exposed infants // *AIDS.* 2018. Vol.32, №2. P.267–270. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001680>

27. 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. Vol.10, №9. Article number:2360. <https://doi.org/10.3390/cells10092360>

28. Ng M.T., Van't Hof R., Crockett J.C., Hope M.E., Berry S., Thomson J., McLean M.H., McColl K.E., El-Omar E.M., Hold G.L. Increase in NF-kappaB binding affinity of the variant C allele of the toll-like receptor 9 -1237T/C polymorphism is associated with helicobacter pylori-induced gastric disease // *Infect. Immun.* 2010. Vol.78, №3. P.1345–1352. <https://doi.org/10.1128/IAI.01226-09>

29. Carvalho A., Osório N.S., Saraiva M., Cunha C., Almeida A.J., Teixeira-Coelho M., Ludovico P., Pedrosa J., Pitzurra L., Aversa F., Romani L., Castro A.G., Rodrigues F. The C allele of rs5743836 polymorphism in the human TLR9 promoter links IL-6 and TLR9 up-regulation and confers increased B-cell proliferation // *PLoS One.* 2011. Vol.6, №11. Article number:e28256. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028256>

30. 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. Gen.* 2020. Vol.21, №1. Article number:10448. <https://doi.org/10.1186/s12881-020-01044-8>

31. Wujcicka W., Paradowska E., Studzińska M., Wilczyński J., Nowakowska D. Toll-like receptors genes polymorphisms and the occurrence of HCMV infection among pregnant women // *Virol. J.* 2017. Vol.14, №1. Article number:730. <https://doi.org/10.1186/s12985-017-0730-8>

32. Torki S.H., Naif H.M. Gene-polymorphisms in toll like receptors (TLR-2 and TLR-9) with cytomegalovirus infection in aborted women // *T.M.J.* 2022. Vol.45, Iss.2. P.5815–5821.

33. Enders G., Daiminger A., Bäder U., Exler S., Enders M. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age // *J. Clin. Virol.* 2011. Vol.52, №3. P.244–246. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2011.07.005>

34. Афонин А.А., Левкович А.Ю., Левкович М.А., Кравченко Л.В. Роль экспрессии TLR2, TLR6 и полиморфизма их генов в развитии генерализованной цитомегаловирусной и герпетической инфекции у новорожденных детей // *Медицинский вестник Юга России.* 2015. №3. С.24–27. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2015-3-24-27>

35. Njue A., Coyne C., Margulis A.V., Wang D., Marks M.A., Russell K., Das R., Sinha A. The role of congenital cytomegalovirus infection in adverse birth outcomes: a review of the potential mechanisms // *Viruses.* 2020. Vol.13, №1. Article number:20. <https://doi.org/10.3390/v13010020>

36. Koga K., Mor G. Toll-like receptors at the maternal-fetal interface in normal pregnancy and pregnancy disorders // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010. Vol.63, №6. P.587–600. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00848.x>

37. Pudney J., He X., Masheeb Z., Kindelberger D.W., Kuohung W., Ingalls R.R. Differential expression of toll-like receptors in the human placenta across early gestation // *Placenta.* 2016. Vol.46. P.1–10. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.07.005>

38. Taniguchi R., Koyano S., Suzutani T., Goishi K., Ito Y., Morioka I., Oka A., Nakamura H., Yamada H., Igarashi T., Inoue N. Polymorphisms in TLR-2 are associated with congenital cytomegalovirus (CMV) infection but not with congenital CMV disease // *Int. J. Infect. Dis.* 2013. Vol.17, №12. Article number:1304. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.06.004>
39. Fernández-Ruiz M., Corrales I., Arias M., Campistol J.M., Giménez E., Crespo J., López-Oliva M.O., Beneyto I., Martín-Moreno P.L., Llamas-Fuente F., Gutiérrez A., García-Álvarez T., Guerra-Rodríguez R., Calvo N., Fernández-Rodríguez A., Tabernero-Romo J.M., Navarro M.D., Ramos-Verde A., Aguado J.M., Navarro D. Association between individual and combined SNPs in genes related to innate immunity and incidence of CMV infection in seropositive kidney transplant recipients // *Am. J. Transplant.* 2015. Vol.15, №5. P.1323–1335. <https://doi.org/10.1111/ajt.13107>
40. Eldar-Yedidia Y., Hillel M., Cohen A., Bar-Meir M., Freier-Dror Y., Schlesinger Y. Association of toll-like receptors polymorphism and intrauterine transmission of cytomegalovirus // *PLOS One.* 2017. Vol.12, №12. Article number:0189921. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189921>
41. Paradowska E., Jabłońska A., Studzińska M., Skowrońska K., Suski P., Wiśniewska-Ligier M., Woźniakowska-Gęsicka T., Nowakowska D., Gaj Z., Wilczyński J., Leśnikowski Z.J. TLR9 -1486T/C and 2848C/T SNPs are associated with human cytomegalovirus infection in infants // *PLoS One.* 2016. Vol.11, №4. Article number:154100. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154100>
42. Studzińska M., Jabłońska A., Wiśniewska-Ligier M., Nowakowska D., Gaj Z., Leśnikowski Z.J. Association of TLR3 L412F polymorphism with cytomegalovirus infection in children // *PLoS One.* 2017. Vol.12, №1. Article number:169420. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169420>

## REFERENCES

1. Silva S., Ayoub H.H., Johnston C., Atun R., Abu-Raddad L.J. Estimated economic burden of genital herpes and HIV attributable to herpes simplex virus type 2 infections in 90 low- and middle-income countries. *PLOS Med.* 2022; 19(12):1003938. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003938>
2. Barreiro L.B., Quintana-Murci L. Evolutionary and population (epi)genetics of immunity to infection. *Hum. Genet.* 2020; 139(6–7):723–732. <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02167-x>
3. Sherwood E.R., Burelbach K.R., McBride M.A., Stothers C.L., Owen A.M., Hernandez A., Patil N.K., Williams D.L., Bohannon J.K. Innate immune memory and the host response to infection. *J. Immunol.* 2022; 208(4):785–792. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2101058>
4. Germic N., Frangez Z., Yousefi S., Simon H.-U. Regulation of the innate immune system by autophagy: Monocytes, macrophages, dendritic cells and antigen presentation. *Cell Death. Differ.* 2019; 26(4):715–727. <https://doi.org/10.1038/s41418-019-0297-6>
5. Fitzgerald K.A., Kagan J.C. Toll-like receptors and the control of immunity. *Cell* 2020; 180(6):1044–1066. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.041>
6. Fore F., Indriputri C., Mamutse J., Nugraha J. TLR10 and its unique anti-inflammatory properties and potential use as a target in therapeutics. *Immune Netw.* 2020; 20(3):e21. <https://doi.org/10.4110/in.2020.20.e21>
7. Kembal C.C., Alirezai M., Whitton J.L. Type B coxsackieviruses and their interactions with the innate and adaptive immune systems. *Future Microbiol.* 2020; 15(9):1329–1347. <https://doi.org/10.2217/fmb.10.101>
8. Akira S., Takeda K. Toll-like receptor signaling. *Nat. Rev. Immunol.* 2004; 4(7):499–511. <https://doi.org/10.1038/nri1391>
9. Werling D., Jann O.C., Offord V., Glass E.J., Coffey T.J. Variation matters: TLR structure and species-specific pathogen recognition. *Trends Immunol.* 2008; 30(3):124–130. <https://doi.org/10.1016/j.it.2008.12.001>
10. Farhat K., Riekenberg S., Heine H., Debarry J., Lang R., Mages J., Buwitt-Beckmann U., Röschmann K., Jung G., Wiesmüller K.-H., Ulmer A.J. Heterodimerization of TLR2 with TLR1 or TLR6 expands the ligand spectrum but does not lead to differential signaling. *J. Leukoc. Biol.* 2007; 83(3):692–701. <https://doi.org/10.1189/jlb.0807586>
11. Mukherjee S., Huda S., Sinha Babu S.P. Toll-like receptor polymorphism in host immune response to infectious diseases: A review. *Scan. J. Immunol.* 2019; 90(1):12771. <https://doi.org/10.1111/sji.12771>
12. Joosten L.A., Abdollahi-Roodsaz S., Dinarello C.A., O'Neill L., Netea M.G. Toll-like receptors and chronic inflammation in rheumatic diseases: New developments. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2016; 12(6):344–357. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.61>
13. Medvedev A.E. Toll-like receptor polymorphisms, inflammatory and infectious diseases, allergies, and cancer. *J. Interferon Cytokine Res.* 2013; 33(9):467–484. <https://doi.org/10.1089/jir.2012.0140>
14. Barreiro L.B., Ben-Ali M., Quach H., Laval G., Patin E., Pickrell J.K., Bouchier C., Tichit M., Neyrolles O., Gicquel B., Kidd J.R., Kidd K.K., Alcaïs A., Ragimbeau J., Pellegrini S., Abel L., Casanova J.-L., Quintana-Murci L. Evolutionary dynamics of human toll-like receptors and their different contributions to host defense. *PLoS Genetics.* 2009; 5(7):1000562. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000562>
15. Guimarães L.O., Bajay M.M., Monteiro E.F., Wunderlich G., Santos S.E., Kirchgatter K. Genetic ancestry effects on the distribution of Toll-like receptors (TLRs) gene polymorphisms in a population of the Atlantic Forest, São Paulo,



Brazil. *Human Immunol.* 2018; 79(2): 101–108. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2017.11.007>

16. Quach H., Rotival M., Pothlichet J., Loh Y.-H.E., Dannemann M., Zidane N., Laval G., Patin E., Harmant C., Lopez M., Deschamps M., Naffakh N., Duffy D., Coen A., Leroux-Roels G., Clément F., Boland A., Deleuze J.-F., Kelso J., Albert M.L., Quintana-Murci L. Genetic adaptation and Neandertal admixture shaped the immune system of human populations. *Cell* 2016; 167(3):100024. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.09.024>

17. Deschamps M., Laval G., Fagny M., Itan Y., Abel L., Casanova J.-L., Patin E., Quintana-Murci L. Genomic signatures of selective pressures and introgression from archaic hominins at human innate immunity genes. *Hum. Genet.* 2016; 98(1):5–21. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.11.014>

18. Reher D., Key F.M., Andrés A.M., Kelso J. Immune gene diversity in archaic and present-day humans. *Genome Biol. Evol.* 2018; 11(1):232–241. <https://doi.org/10.1093/gbe/evy271>

19. Frascaroli G., Rossini G., Maltoni V., Bartoletti M., Ortolani P., Gredmark-Russ S., Gelsomino F., Moroni A., Silenzi S., Castellani G., Sambri V., Mastroianni A., Brune W., Varani S. Genetic and functional characterization of toll-like receptor responses in immunocompetent patients with CMV mononucleosis. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2020; 10:386. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00386>

20. El-Nabi S.H., Sayed S., Abd-Elhafez M.A., Elfiky M., Abdel Moneim A.E., El-Garawani I. Arg753Gln polymorphisms in the toll-like receptor 2 gene are associated with cytomegalovirus infection in Egyptian bone marrow recipients. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug. Targets.* 2020; 20(4):619–624. <https://doi.org/10.2174/1871530319666191018124710>

21. Sezgin E., An P., Winkler C.A. Host genetics of cytomegalovirus pathogenesis. *Front. Genet.* 2019; 10:616. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00616>

22. Redondo N., Rodríguez-Goncer I., Parra P., Ruiz-Merlo T., López-Medrano F., González E., Polanco N., Trujillo H., Hernández A., San Juan R., Andrés A., Aguado J.M., Fernández-Ruiz M. Influence of single-nucleotide polymorphisms in TLR3 (rs3775291) and TLR9 (rs352139) on the risk of CMV infection in kidney transplant recipients. *Front. Immunol.* 2022; 13:929995. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.929995>

23. Bulka C.M., Bommarito P.A., Aiello A.E., Fry R.C. Cytomegalovirus seroprevalence, recurrence, and antibody levels. *Environ. Epidemiology.* 2020; 4(4):1000. <https://doi.org/10.1097/ee9.0000000000000100>

24. Jabłońska A., Paradowska E., Studzińska M., Suski P., Nowakowska D., Wiśniewska-Ligier M., Woźniakowska-Gęsicka T., Wilczyński J., Leśnikowski Z.J. Relationship between Toll-like receptor 2 ARG677TRP and Arg753Gln and toll-like receptor 4 asp299gly polymorphisms and cytomegalovirus infection. *Int. J. Infect. Dis.* 2014; 25:11–15. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.04.001>

25. Kijpittayarit S., Eid A.J., Brown R.A., Paya C.V., Razonable R.R. Relationship between Toll-like receptor 2 polymorphism and cytomegalovirus disease after liver transplantation. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44(10):1315–1320. <https://doi.org/10.1086/514339>

26. Beima-Sofie K., Wamalwa D., Maleche-Obimbo E., Lingappa J.R., Mackelprang R., Gantt S., John-Stewart G., Casper C., Slyker J.A. Toll-like receptor 9 polymorphism is associated with increased Epstein-Barr virus and Cytomegalovirus acquisition in HIV-exposed infants. *AIDS* 2018; 32(2):267–270. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001680>

27. 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. <https://doi.org/10.3390/cells10092360>

28. Ng M.T., Van't Hof R., Crockett J.C., Hope M.E., Berry S., Thomson J., McLean M.H., McColl K.E., El-Omar E.M., Hold G.L. Increase in NF-kappaB binding affinity of the variant C allele of the toll-like receptor 9 -1237T/C polymorphism is associated with Helicobacter pylori-induced gastric disease. *Infect. Immun.* 2010; 78(3):1345–1352. <https://doi.org/10.1128/IAI.01226-09>

29. Carvalho A., Osório N.S., Saraiva M., Cunha C., Almeida A.J., Teixeira-Coelho M., Ludovico P., Pedrosa J., Pitzurra L., Aversa F., Romani L., Castro A.G., Rodrigues F. The C allele of rs5743836 polymorphism in the human TLR9 promoter links IL-6 and TLR9 up-regulation and confers increased B-cell proliferation. *PLoS One* 2011; 6(11):e28256. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028256>

30. 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. Gen.* 2020; 21(1):10448. <https://doi.org/10.1186/s12881-020-01044-8>

31. Wujcicka W., Paradowska E., Studzińska M., Wilczyński J., Nowakowska D. Toll-like receptors genes polymorphisms and the occurrence of HCMV infection among pregnant women. *Virol. J.* 2017; 14(1):730. <https://doi.org/10.1186/s12985-017-0730-8>

32. Torki S.H., Naif H.M. Gene-polymorphisms in toll like receptors (TLR-2 and TLR-9) with cytomegalovirus infection in aborted women. *T.M.J.* 2022; 45(2):5815–5821.

33. Enders G., Daiminger A., Bäder U., Exler S., Enders M. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *J. Clin. Virol.* 2011; 52(3):244–246.



<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2011.07.005>

34. Afonin A.A., Levkovich A.Y., Levkovich M.A., Kravchenko L.V. [The role of TLR2 and TLR6 gene expression and polymorphism in the development of generalized cytomegalovirus and herpes infections in newborns]. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii = Medical Bulletin of Southern Russia* 2015; 3:24–27 (in Russian). <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2015-3-24-27>

35. Njue A., Coyne C., Margulis A.V., Wang D., Marks M.A., Russell K., Das R., Sinha A. The role of congenital cytomegalovirus infection in adverse birth outcomes: a review of the potential mechanisms. *Viruses* 2020; 13(1):20. <https://doi.org/10.3390/v13010020>

36. Koga K., Mor G. Toll-like receptors at the maternal-fetal interface in normal pregnancy and pregnancy disorders. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010; 63(6):587–600. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00848.x>

37. Pudney J., He X., Masheeb Z., Kindelberger D.W., Kuohung W., Ingalls R.R. Differential expression of toll-like receptors in the human placenta across early gestation. *Placenta* 2016; 46:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.07.005>

38. Taniguchi R., Koyano S., Suzutani T., Goishi K., Ito Y., Morioka I., Oka A., Nakamura H., Yamada H., Igarashi T., Inoue N. Polymorphisms in TLR-2 are associated with congenital cytomegalovirus (CMV) infection but not with congenital CMV disease. *Int. J. Infect. Dis.* 2013; 17(12): 1304. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.06.004>

39. Fernández-Ruiz M., Corrales I., Arias M., Campistol J.M., Giménez E., Crespo J., López-Oliva M.O., Beneyto I., Martín-Moreno P.L., Llamas-Fuente F., Gutiérrez A., García-Álvarez T., Guerra-Rodríguez R., Calvo N., Fernández-Rodríguez A., Tabernero-Romo J.M., Navarro M.D., Ramos-Verde A., Aguado J.M., Navarro D. Association between individual and combined SNPs in genes related to innate immunity and incidence of CMV infection in seropositive kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2015; 15:1323–1335. <https://doi.org/10.1111/ajt.13107>

40. Eldar-Yedidia Y., Hillel M., Cohen A., Bar-Meir M., Freier-Dror Y., Schlesinger Y. Association of Toll-like receptors polymorphism and intrauterine transmission of cytomegalovirus. *PLOS One.* 2017; 12(12):189921. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189921>

41. Paradowska E., Jabłońska A., Studzińska M., Skowrońska K., Suski P., Wiśniewska-Ligier M., Woźniakowska-Gęsicka T., Nowakowska D., Gaj Z., Wilczyński J., Leśnikowski Z.J. TLR9 -1486T/C and 2848C/T SNPs are associated with human cytomegalovirus infection in infants. *PLoS One* 2016; 11(4):154100. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154100>

42. Studzińska M., Jabłońska A., Wiśniewska-Ligier M., Nowakowska D., Gaj Z., Leśnikowski Z.J. Association of TLR3 L412F polymorphism with cytomegalovirus infection in children. *PLoS One* 2017; 12(1):169420. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169420>

---

#### Информация об авторах:

**Ирина Анатольевна Андриевская**, д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: [irina-andrievskaja@rambler.ru](mailto:irina-andrievskaja@rambler.ru), ORCID 0000-0003-0212-0201

**Егор Михайлович Устинов**, лаборант-исследователь, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: [eustinov.asma@gmail.com](mailto:eustinov.asma@gmail.com), ORCID 0000-0002-6235-8732

**Дина Анатольевна Гассан**, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: [dani-shi@mail.ru](mailto:dani-shi@mail.ru), ORCID 0000-0003-3718-9962

---

#### Author information:

**Irina A. Andrievskaya**, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor RAS, Head of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: [irina-andrievskaja@rambler.ru](mailto:irina-andrievskaja@rambler.ru), ORCID 0000-0003-0212-0201

**Egor M. Ustinov**, Research Laboratory Assistant, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: [eustinov.asma@gmail.com](mailto:eustinov.asma@gmail.com), ORCID 0000-0002-6235-8732

**Dina A. Gassan**, PhD (Med.), Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: [dani-shi@mail.ru](mailto:dani-shi@mail.ru), ORCID 0000-0003-3718-9962

---

Поступила 23.04.2024  
Принята к печати 13.05.2024

---

Received April 23, 2024  
Accepted May 13, 2024