

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-28

УДК: 616.24-002.5-036.3

ЗНАЧЕННЯ ГЕНІВ TLR, ЗОКРЕМА TLR-2 І TLR-4, А ТАКОЖ ЇХНІХ ПОЛІМОРФІЗМІВ У СПРИЙНЯТЛИВОСТІ Й РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО РОЗВИТКУ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ТА ЙОГО ПЕРЕБІГУ

Пликанчук О. В.¹, Музичук О. М.¹, Тхоровський М. А.¹, Незгода О. П.¹, Клименко Т. І.²

¹Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018),

²КНП “Вінницький обласний фтизіо-пульмонологічний центр” (Вінницька обл., с. Бохоники, Україна, 23233)

Відповідальний за листування:
e-mail: plikanchuko@gmail.com

Статтю отримано 14 березня 2023 р.; прийнято до друку 18 лютого 2023 р.

Анотація. Пандемія туберкульозу є глобальною проблемою сучасної медицини і важливим завданням, над вирішенням якого працюють тисячі науковців з усього світу. Беручи до уваги той факт, що існують національні та міжнародні програми боротьби з туберкульозом, нозологія стійко залишається другою інфекційною причиною смерті у світі після COVID-19. Так, тільки за 2021 рік від цієї тяжкої інфекційної недуги померло 1,6 мільйона людей, що засвідчує офіційна статистика ВООЗ. Резистентність, сприйнятливості і перебіг патології більшою мірою залежать не лише від факторів навколишнього середовища та морфофункціональних особливостей збудника, а й від власного генотипу хворого, що спонукало нас проаналізувати вплив генів TLR та їхніх поліморфізмів на зазначені вище характеристики. Згідно з поставленою метою, ми опрацювали відому на сьогодні інформацію про гени сімейства TLR, а також їхні поліморфізми, користуючись основними базами даних. Toll-подібні рецептори (TLR) беруть участь у розпізнаванні асоційованих з *Mycobacterium tuberculosis* молекулярних патернів, що надалі ініціює імунну відповідь господаря. Тому будь-який збій в каскаді вищезгаданого шляху проявлятиметься у змінах перебігу туберкульозу, а також резистентності та сприйнятливості до нього. Багато даних свідчать про схильність до нозології за наявності генних поліморфізмів TLR, а значна кількість дослідників згадує про важкий перебіг хвороби в пацієнтів з мутантними генотипами. Саме розуміння патофізіологічних механізмів на рівні рецепторів та сигнальних шляхів унаслідок впливу генетичних мутацій дасть нам змогу досконаліше боротися з недугою. Результати нашого огляду зорієнтовані на допомогу в тактиці ведення хворих з туберкульозом і своєчасному виявленні нозології, на розробку сучасних методів профілактики.

Ключові слова: туберкульоз (ТБ), Toll-like receptors, TLR-2, TLR-4, метааналіз, *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), поліморфізм.

Вступ

Туберкульоз продовжує залишатися однією з основних проблем сучасної медицини, над вирішенням якої працює увесь світ. Так, важливим завданням сфери охорони здоров'я є припинення епідемії туберкульозу, про що свідчать цілі United Nations Sustainable Development Goals (SDGs) [7]. Основним збудником патології є *Mycobacterium tuberculosis*, зараження якою відбувається повітряно-крапельним, аліментарним та контактним шляхами. Офіційна статистика ВООЗ невідома, тільки за 2021 рік у світі на туберкульоз захворіли 10,6 мільйона осіб: 6 мільйонів чоловіків, 3,4 мільйона жінок та 1,2 мільйона дітей [34]. Усе більше дослідників повідомляють про безсимптомний характер перебігу патології, що значно ускладнює її діагностику [27]. Відзначається й варіабельність симптомів залежно від умов навколишнього середовища, а також від морфофункціональних особливостей самого збудника [3]. Важливим є те, що попри негенетичні фактори значну роль відіграє й вплив генетики, а поєднання цих чинників формує різноманітні, а іноді й нові фенотипічні прояви туберкульозу [20].

Найпоширенішими туберкульоз-асоційованими генами-кандидатами є члени сімейства Toll-like receptors (TLR): TLR-1, TLR-2, TLR-4, TLR-6, TLR-9, TLR-10, TIRAP

[6, 29]. Експресія рецепторних комплексів цих генів протікає в цитоплазмі імункомпетентних клітин, з наступним їх транспортом на мембрани моноцитів, макрофагів і лімфоцитів [16].

Орієнтація подальших досліджень на генетичні аспекти туберкульозу дасть людству змогу розробити сучасні шляхи встановлення антимикобактеріального імунітету та покращення тактики терапії і профілактики хвороби [25].

Тому мета нашої оглядової роботи полягала в тому, щоб проаналізувати та опрацювати якомога більше відповідної інформації про гени сімейства Toll-like receptors та їхніх поліморфізмів, включаючи їхню важливість і механізми впливу на резистентність, сприйнятливості та перебіг туберкульозу. І, відповідно, інтерпретувати отримані дані для модифікації підходів ведення хворих з туберкульозом, а також методів профілактики і ранньої діагностики цієї недуги, опираючись на генетичні знання.

Матеріали та методи

Ми провели компаративний аналіз та огляд літератури включно до січня 2023 року згідно з рекомендаціями PRISMA [21]. Усі джерела інформації відбирали за

чіткими критеріями включення і виключення, вони підлягали порівняльному аналізу за заздалегідь розробленим планом дослідження.

Критерії включення

Основними моделями дослідження, які якнайкраще відповідали критеріям подальшого огляду та дослідження, були:

- Дослідження, у яких учасників розподіляли на контрольні та експериментальні групи з мінімальною кількістю > 10 осіб;
- Систематичні огляди та метааналізи;
- Дослідження, проведені для підтвердження або спростування можливих механізмів сприйнятливості, резистентності та характеру перебігу туберкульозу, асоційованого із генами сімейства Toll-like receptors та їхніми поліморфізмами;
- Наукові публікації з вивчення патофізіологічних ланок та генних механізмів сприйнятливості та резистентності до туберкульозу.

Критерії виключення

Виключенню із наукового аналізу підлягали публікації із сумнівними результатами, рекламні публікації, а також особисті думки авторів щодо можливих механізмів сприйнятливості, резистентності та характеру перебігу туберкульозу, асоційованого із генами сімейства Toll-like receptors та їхніми поліморфізмами, без жодного наукового підґрунтя.

Ми опрацювали та дослідили 36 повнотекстових версій публікацій у наукометричних базах: PubMed, Google Scholar, GeneCards.

Результати. Обговорення

Однією з основних ланок взаємодії інфекційних агентів з організмом господаря є їхній контакт із Toll-подібними рецепторами (TLR). Сімейство цих рецепторних комплексів активно експресується на мембранах антигенпрезентуючих клітин хазяїна і являє собою pattern recognition receptors (PRRs). Тому саме TLR беруть участь у вирішенні подальшої долі патогенної інфекції [1, 2].

Сучасна генетика класифікує 11 структурно та функціонально різних Toll-подібних рецепторів, які, зі свого боку, поділяються на трансмембранні та внутрішньоклітинні. До трансмембранних належать: TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 і TLR11, в той час як внутрішньоклітинні рецептори охоплюють: TLR3, TLR7, TLR8 і TLR9 [11, 23, 33]. Молекулярна структура рецепторів є винятково складною і становит комбінацію позаклітинного (LRR) та внутрішньоклітинного (TIR) доменів. Позаклітинний домен (leucine-rich repeats) є багаторазовим структурним повтором аліфатичної амінокислоти лейцину, а саме її L-ізомеру. Цей домен є відповідальним за біохімічне розпізнавання окремих молекулярних структур інфекційного агента з наступною інтерпретацією синтезованої інформації в сигнальні шляхи [17]. Внутрішньоклітинний домен (Toll-interleukin1) представ-

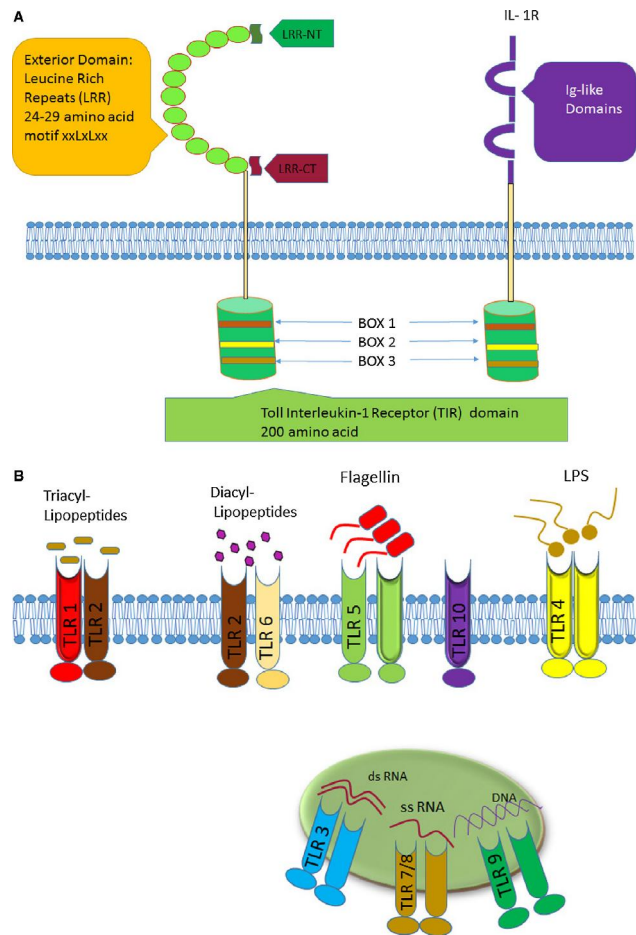


Рис. 1. Молекулярна будова рецепторів TLR. А. Структура та морфологія трансмембранного та внутрішньоклітинного доменів. В. Розпізнавання молекулярних структур від різних патогенів [22].

лений афінним комплексом прозапального цитокіна - інтерлейкіна 1(IL-1) із TLR та відіграє важливу роль в становленні та перебігу запальних реакцій, дає сигнали про необхідність синтезу інших медіаторів запалення (рис 1) [15].

При потрапленні інфекційного агента в організм хазяїна, молекулярні структури, асоційовані з патогенами - pathogen associated molecular patterns (PAMPs), взаємодіють із рецепторами TLR, які трансдукують сигнал через внутрішньоклітинний домен TIR, для наступної активації цитокінів та інтерферонів з метою запуску імунної відповіді (рис. 2) [32].

За відповідним механізмом відбувається розпізнавання і Mbt-асоційованих молекулярних патернів, де первинний контакт відбувається з доменом LRR з наступною активацією імунної відповіді, опосередкованою TIR доменом [18]. Рецепторами, які взаємодіють із Mbt, є TLR-1, -2, -4, -6 і -9, серед яких TLR2 та TLR4 відігра-

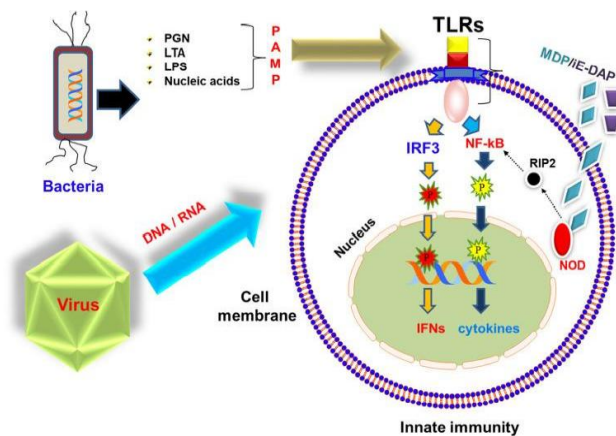


Рис. 2. Схематичне зображення молекулярного шляху врожденного імунітету рецептора TLR [32].

ють основну роль у процесах реорганізації патологічних механізмів [13, 28]. Гетеродимери, утворені при тісному афінному зв'язку TLR-2 із TLR-1 або TLR6, сприймають асоційовані з Mbt молекулярні патерни та активують імуноопосередковані клітини через адаптерні білки MyD88 і TIRAP [26]. Чимало генетичних досліджень, базованих на найпоширеніших поліморфізмах TLR, зокрема на TLR2 і TLR4, демонструють, що такі генні варіації мають вплив на вроджену імунну відповідь організму, на клінічну сприйнятливість та резистентність до ТБ, а також на перебіг самої хвороби [9, 14].

Так, М. Ben-Ali et al. (2004) аналізували геном, а саме поліморфізм TLR-2 Arg677Trp, у 333 здорових осіб і в 33 хворих на туберкульоз та виявили, що такий генотип має підвищену схильність до швидкого розвитку та ускладненого перебігу ТБ [4]. Схожими дослідженнями займалися британські вчені А. С. Ogus et al. (2004). Досліджуваним поліморфізмом став TLR-2 Arg753Gln, контрольна група складала 116 здорових осіб, а основна - 151 особу. У результаті мутантний ген був чітко асоційований з порушеннями в роботі рецепторів та підвищеним ризиком захворіти на ТБ [24].

Дослідження в азіатській популяції продемонструвало, що генний поліморфізм рецептора TLR-2 rs5743708 у гетерозиготній, гомозиготній, домінантній та рецесивній моделях стійко асоціювався із сприйнятливістю та відповідно зниженою резистентністю до ТБ [12].

Y. Zhang et al. (2013) досліджували мутантний поліморфізм G2258A TLR2, де в 753 положенні внутрішньо-клітинного домену TIR виникає заміна амінокислоти аргініну на гліцин, з наступною експресією та модифікацією уже патологічного білка. У своєму метааналізі науковці демонструють, що поліморфізм G2258A TLR2 має зв'язок із ризиком розвитку ТБ в азіатській і європейській популяціях, а в уже хворих осіб цей генотип сприяє ускладненому перебігу ТБ [35].

Щоб зрозуміти на патофізіологічному рівні, яких же змін зазнають основні ланки імунної відповіді, М. В.

Drennan et al. (2004) порівнювали інфікованих мікобактеріями туберкульозу TLR-2-дефектних і нормальних мишей. Так, TLR-2-дефектні миші мали різко знижені рівні прозапальних цитокінів, TNF- α , IFN- γ та IL-12 порівняно з контрольною групою. Клінічно та фенотипічно такі дефекти проявлялися у вигляді зниження бактеріального кліренсу, ускладнення хронічної пневмонії та гранулематозного запалення [8]. Схожим питанням займалися І. Sugawara et al. (2003), які продемонстрували, що рівні цитокінів TNF- α , трансформуючого фактора росту- β , IL-1 β , синтази оксиду азоту та IL-2 були значно нижчими в досліджуваній, TLR-2-дефіцитній групі мишей. Отже, дослідники дійшли висновку, що ген TLR-2 відіграє важливу роль у розвитку імунної резистентності та сприйнятливості до туберкульозу [30].

Беручи до уваги й те, що рецептори TLR-4 також значною мірою беруть участь в патогенезі туберкульозної інфекції, Branger, J. et al. (2004) досліджували TLR-4-дефіцитних мишей і нормальних мишей, попередньо заражених Mbt. Згодом науковці порівнювали мікобактеріальне навантаження і ріст паличок в клітинах легень та дійшли висновку, що TLR-4-дефіцитні миші мали в 3 рази більше бактеріальне навантаження і значно важче переносили недугу, оскільки мали знижений рівень цитокінів [5]. А.В. Kamath et al. (2003) проводили схожі дослідження з TLR-4-дефіцитними мишами, проте значних відмінностей як у рівнях цитокінів, TNF- α , IL-12 та IFN- γ , так і в загальному рівні виживання дослідники не спостерігали [19]. Поліморфізми гена TLR-4 також є важливим питанням характеристик туберкульозу, зокрема поліморфізми TLR-4 rs4986890 та TLR-4 rs109867 мали стійку асоціацію з мікобактеріальною, туберкульозною інфекцією в кавказьких та східноазіатських етнічних групах, про що свідчить метааналіз. Y. Zhou, et al. [36], N.A. Fouad et al. (2019) у своїх дослідженнях продемонстрували, що поліморфізм TLR-4, особливо TLR-4 rs4986791, може бути пов'язаний зі збільшенням сприйнятливості до легеневого туберкульозу, а алель С rs4986791 є захисним фактором і сприяє резистентності до туберкульозу в популяції Саудівської Аравії [10].

Незважаючи на те, що сприйнятливість до розвитку туберкульозу в ході еволюції трактувалась як неспроможність імунної системи контролювати зараження мікобактеріями, науковці довели, що висока чутливість, і в окремих випадках резистентність до Mtb, може випливати з генетичних варіацій рецепторів TLR, зокрема TLR-4, TLR-2, та їхніх поліморфізмів [31].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Цей огляд підкреслив важливість генів сімейства TLR та їхніх поліморфізмів при інфікуванні *Mycobacterium tuberculosis*. Незважаючи на варіабельність клінічних симптомів та фенотипічних проявів різних форм туберкульозу, ми можемо підкреслити та стверджувати про

позитивний зв'язок генів TLR-4, TLR-2 та їхніх поліморфізмів у сприйнятливості до розвитку туберкульозу. Важливим є і те, що існують також алелі, наявність яких сприяє резистентності до *Mycobacterium tuberculosis*. Більшість генотипів TLR та їхніх поліморфізмів асоціювалися з ускладненим перебігом недуги. В огляді було описано основні механізми та патофізіологічні ланки, індуковані дефектними рецепторами TLR, що в кінцевому підсумку сприяє розвитку туберкульозної інфекції. Розуміння важливості генотипу окремого пацієнта дає

змогу підібрати правильну тактику лікування, а у виняткових випадках попередити інфікування заздалегідь призначеними профілактичними процедурами.

Ключовими темами для подальших досліджень є розширення сфери розуміння впливу генетичних факторів на перебіг такої складної інфекційної нозології, як туберкульоз, дослідження сприйнятливості та резистентності до хвороби, а також оновлення підходу до ведення пацієнтів, раннього виявлення та попередження туберкульозної інфекції.

Список посилань - References

- [1] Akira, S., & Takeda, K. (2004). Toll-like receptor signalling. *Nature reviews. Immunology*, 4(7), 499-511. <https://doi.org/10.1038/nri1391>
- [2] Akira, S., Uematsu, S., & Takeuchi, O. (2006). Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*, 124(4), 783-801. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.015>
- [3] Bellamy, R. (2003). Susceptibility to mycobacterial infections: the importance of host genetics. *Genes and immunity*, 4 (1), 4-11. <https://doi.org/10.1038/sj.gene.6363915>
- [4] Ben-Ali, M., Barbouche, M. R., Bousnina, S., Chabbou, A., & Dellagi, K. (2004). Toll-like receptor 2 Arg677Trp polymorphism is associated with susceptibility to tuberculosis in Tunisian patients. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*, 11(3), 625-626. <https://doi.org/10.1128/CDLI.11.3.625-626.2004>
- [5] Branger, J., Leemans, J. C., Florquin, S., Weijer, S., Speelman, P., & Tom van der Poll. (2004). Toll-like receptor 4 plays a protective role in pulmonary tuberculosis in mice. *International immunology*, 16(3), 509-516. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxh052>
- [6] Bulat-Kardum, L. J., Etokebe, G. E., Lederer, P., Balen, S., & Dembic, Z. (2015). Genetic Polymorphisms in the Toll-like Receptor 10, Interleukin (IL)17A and IL17F Genes Differently Affect the Risk for Tuberculosis in Croatian Population. *Scandinavian journal of immunology*, 82(1), 63-69. <https://doi.org/10.1111/sji.12300>
- [7] Churchyard, G., Kim, P., Shah, N. S., Rustomjee, R., Gandhi, N., Mathema, B., ... & Cardenas, V. (2017). What We Know About Tuberculosis Transmission: An Overview. *The Journal of infectious diseases*, 216(6), 629-635. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix362>
- [8] Drennan, M. B., Nicolle, D., Quesniaux, V. J. F., Jacobs, M., Allie, N., Mpagi, J., ... & Ryffel B. (2004). Toll-like receptor 2-deficient mice succumb to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *The American journal of pathology*, 164(1), 49-57. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63095-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63095-7)
- [9] Etokebe, G. E., Skjeldal, F., Nilsen, N., Rodionov, D., Knezevic, J., Bulat-Kardum, L., ... & Dembic, Z. (2010). Toll-like receptor 2 (P631H) mutant impairs membrane internalization and is a dominant negative allele. *Scandinavian journal of immunology*, 71(5), 369-381. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2010.02379.x>
- [10] Fouad, N. A., Saeed, A. M., & Mahedy A.W. (2019). Toll Like Receptor-4 Gene Polymorphism and Susceptibility to Pulmonary Tuberculosis. *The Egyptian journal of immunology*, 26(2), 1-10.
- [11] GeneCards - the human gene database. TLR gene - GeneCards
- [12] Guo, X. G., & Xia, Y. (2015). The rs5743708 gene polymorphism in the TLR2 gene contributes to the risk of tuberculosis disease. *International journal of clinical and experimental pathology*, 8(5), 11921-11928.
- [13] Harding, C. V., & Boom, W. H. (2010). Regulation of antigen presentation by *Mycobacterium tuberculosis*: a role for Toll-like receptors. *Nature reviews. Microbiology*, 8(4), 296-307. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2321>
- [14] Hawn, T. R., Misch, E. A., Dunstan, S. J., Thwaites, G. E., Lan, N. T. N., Quy, H. T., ... & Aderem A. (2007). A common human TLR1 polymorphism regulates the innate immune response to lipopeptides. *European journal of immunology*, 37(8), 2280-2289. <https://doi.org/10.1002/eji.200737034>
- [15] Hayashi, F., Smith, K. D., Ozinsky, A., Hawn, T. R., Yi, E.C., Goodlett, D. R., ... & Aderem, A. (2001). The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor 5. *Nature*, 410(6832), 1099-1103. <https://doi.org/10.1038/35074106>
- [16] Imanishi, T., Hara, H., Suzuki, S., Suzuki, N., Akira, S., & Saito, T. (2007). Cutting edge: TLR2 directly triggers Th1 effector functions. *Journal of immunology*, 178(11), 6715-6719. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.11.6715>
- [17] Janeway C. A. (1989). Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology*, 54, 1. <https://doi.org/10.1101/sqb.1989.054.01.003>
- [18] Jo E. K. (2008). Mycobacterial interaction with innate receptors: TLRs, C-type lectins, and NLRs. *Current opinion in infectious diseases*, 21(3), 279-286. <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e3282f88b5d>
- [19] Kamath, A. B., Alt, J., Debbabi, H., & Behar, S. M. (2003). Toll-like receptor 4-defective C3H/HeJ mice are not more susceptible than other C3H substrains to infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Infection and immunity*, 71(7), 4112-4118. <https://doi.org/10.1128/IAI.71.7.4112-4118.2003>
- [20] Leandro, A. C., Rocha, M. A., Cardoso, C. S. A., & Bonecini-Almeida M. G. (2009). Genetic polymorphisms in vitamin D receptor, vitamin D-binding protein, Toll-like receptor 2, nitric oxide synthase 2, and interferon-gamma genes and its association with susceptibility to tuberculosis. *Brazilian journal of medical and biological research*, = *Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 42(4), 312-322. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2009000400002>
- [21] Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*, 151(4), 264-269. doi: 10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135
- [22] Mukherjee, S., Huda, S., & Babu, S. P. S. (2019). Toll-like receptor polymorphism in host immune response to infectious diseases: A review. *Scandinavian journal of immunology*, 90(1), 12771. <https://doi.org/10.1111/sji.12771>
- [23] NCBI - Gene ID: 7097, updated on 5-Jen-2023. TLR gene
- [24] Ogus, A. C., Yoldas, B., Ozdemir, T., Uguz, A., Olcen, S., Keser, I., ... & Yegin, O. (2004). The Arg753Gln polymorphism of the human toll-like receptor 2 gene in tuberculosis disease. *The European respiratory journal*, 23(2), 219-223. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00061703>
- [25] Okada, M., & Shirakawa, T. (2005). Frontier of mycobacterium

- research - host vs. mycobacterium. *Tuberculosis*, 80(9), 613-629.
- [26] O'Neill, L. A., & Bowie, A. G. (2007). The family of five: TIR-domain-containing adaptors in Toll-like receptor signalling. *Nature reviews. Immunology*, 7(5), 353-364. <https://doi.org/10.1038/nri2079>
- [27] Rossman M., & Oner-Eyuboglu A. (1998) Clinical presentation and treatment of tuberculosis. In: Fishman A, editor. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*, 3, 2483-2501.
- [28] Sanchez, D., Rojas, M., Hernandez, I., Radzioch, D., Garcia, L. F., & Barrera, L. F. (2010). Role of TLR2- and TLR4-mediated signaling in Mycobacterium tuberculosis-induced macrophage death. *Cellular immunology*, 260(2), 128-136. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2009.10.007>
- [29] Schurz, H., Daya, M., Moller, M., Hoal, E. G., & Salie, M. (2015). TLR1, 2, 4, 6 and 9 Variants Associated with Tuberculosis Susceptibility: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS one*, 10(10), 711. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139711>
- [30] Sugawara, I., Yamada, H., Li, C., Mizuno, S., Takeuchi, O., & Akira, S. (2003). Mycobacterial infection in TLR2 and TLR6 knockout mice. *Microbiology and immunology*, 47(5), 327-336. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2003.tb03404.x>
- [31] Tobin, D. M., Roca, F. J., Oh, S. F., McFarland, R., Vickery, T. W., Ray, J. P., ... & Ramakrishnan, L. (2012). Host genotype-specific therapies can optimize the inflammatory response to mycobacterial infections. *Cell*, 148(3), 434-446. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.12.023>
- [32] Vijay, K. (2018). Toll-like receptors in immunity and inflammatory diseases: Past, present, and future. *International immunopharmacology*, 59, 391-412 <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.03.002>
- [33] Werling, D., Jann, O. C., Offord, V., Glass, E. J., & Coffey, T. J. (2009). Variation matters: TLR structure and species-specific pathogen recognition. *Trends in immunology*, 30(3), 124-130. <https://doi.org/10.1016/j.it.2008.12.001>
- [34] WHO | World Health Organization
- [35] Zhang, Y., Jiang, T., Yang, X., Xue, Y., Wang, C., Liu, J., ... & Li, J.-C. (2013). Toll-like receptor -1, -2, and -6 polymorphisms and pulmonary tuberculosis susceptibility: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 8(5), 63357. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063357>
- [36] Zhou, Y., & Zhang, M. (2020). Associations between genetic polymorphisms of TLRs and susceptibility to tuberculosis: A meta-analysis. *Innate immunity*, 26(2), 75-83. <https://doi.org/10.1177/1753425919862354>

THE SIGNIFICANCE OF TLR GENES, IN PARTICULAR TLR-2 AND TLR-4, AND THEIR POLYMORPHISMS IN SUSCEPTIBILITY AND RESISTANCE TO THE DEVELOPMENT AND CLINICAL COURSE OF TUBERCULOSIS

Plykanchuk O. V., Muzychuk O. M., Tkhorovskiy M. A., Nezgodina O. P., Klymenko T. I.

Annotation. The tuberculosis pandemic is a global problem of modern medicine, and thousands of scientists from all over the world are working towards finding a solution. Taking into account the fact that there are national and international programs to fight tuberculosis, nosology remains the second infectious cause of death in the world after COVID-19. Indeed, official WHO statistics indicate that 1.6 million people died from this serious infectious disease in 2021 alone. Resistance, susceptibility, and the course of the pathology largely depend not only on environmental factors and morphofunctional features of the pathogen but also on the patient's genotype, which prompted us to analyze the influence of TLR genes and their polymorphisms on the aforementioned characteristics. In accordance with the set goal, we processed the currently known information about TLR family genes, as well as their polymorphisms, using the main databases. Toll-like receptors (TLRs) are involved in the recognition of molecular patterns associated with Mycobacterium tuberculosis, which subsequently initiates the host's immune response. Thus, any failure in the cascade of the above-mentioned pathway will manifest itself in changes in the course of tuberculosis, as well as in resistance and susceptibility to it. Many data indicate a predisposition to nosology in the presence of TLR gene polymorphisms, and a significant number of researchers mention the severe course of the disease in patients with mutant genotypes. The understanding of pathophysiological mechanisms at the level of receptors and signaling pathways as a result of the influence of genetic mutations will enable us to fight the disease more thoroughly. The results of our review are aimed at improving the tactics of managing patients with tuberculosis, timely detection of nosology, and the development of modern methods of prevention.

Keywords: Tuberculosis (TB), Toll-like receptors, TLR-2, TLR-4, meta-analysis, Mycobacterium tuberculosis (Mtb), polymorphism.