

Получена: 21 февраля 2022 / Принята: 28 марта 2023 / Опубликовано online: 30 апреля 2023 г.

УДК 616.5-002

DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.47.95.009

Г.Н.Нурланова¹, А.Н. Искакова¹, А.Б. Байғулиева¹, Ә.Р. Астраханов¹, А.А. Аманжанова¹, Г.Д. Жумағалиева²

¹Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, г. Актобе, Казахстан

²Медицинский университет Астана, г. Астана, Казахстан

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА TLR3 В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В И С

Резюме: Вирусные гепатиты остаются одной из самых актуальных проблем мирового здравоохранения, занимая 7-е место среди причин летальности от всех заболеваний. На современном этапе вирусные инфекционные гепатиты (В, С, D) представляют серьезную медицинскую и социальную проблему в связи с широким распространением во всем мире (около 7% от общей численности населения в мире являются хроническими носителями ВГВ (ХВГВ), тогда как заражение вирусом гепатита С (ХВГС) – у 3% населения мира (185млн. человек). По новым данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), предположительно 325 миллионов человек в мире живут с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита В (HBV) или вирусом гепатита С (HCV). В РК по данным Национального регистра, на 1 января 2018 года больных вирусными гепатитами В, С зарегистрировано 47 563 человека: с С – 27 035, В – 20 528 случаев. На взаимодействия вирус - макроорганизм влияют различные генетические, иммунологические и вирусные факторы хозяина. Проблема вирусных гепатитов, по-прежнему, продолжает оставаться актуальной, и является одной из центральных для здравоохранения, в странах всего мира. Вирусные гепатиты относятся к социально значимым инфекциям, получившим широкое распространение в настоящее время. Несмотря на снижение уровня официально регистрируемой заболеваемости вирусными гепатитами, их повсеместное распространение, поражение трудоспособных слоев населения, развитие хронических форм, цирроза и первичного рака печени после некоторых этиологических форм, наибольший экономический ущерб в структуре всей инфекционной патологии обуславливают социально-экономическую значимость и научный интерес к данной проблеме.

Ключевые слова: Хронический вирусный гепатит, гепатит В, гепатит С, TLR3 рецепторы, полиморфизм TLR3.

Г.Н.Нурланова¹, А.Н.Искакова¹, А.Б.Байғулиева¹,
Ә.Р.Астраханов¹, А.А.Аманжанова¹, Г.Д.Жумағалиева²

¹Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе қ, Қазақстан

²Астана Медицина университеті, Астана қ., Қазақстан

СОЗЫЛМАЛЫ ВИРУСТЫҚ В ЖӘНЕ С ГЕПАТИТТЕРІНІҢ ДАМУЫНДАҒЫ TLR3 ПОЛИМОРФИЗМІНІҢ РӨЛІ

Түйін: Вирустық гепатиттер әлемдік денсаулық сақтаудың ең өзекті мәселелерінің бірі болып қала береді, барлық аурулардан болатын өлім-жітімнің 7-ші себебі болып табылады. Қазіргі кезеңде вирустық жұқпалы гепатиттер (В, С, D) бүкіл әлемде кең таралуына байланысты маңызды медициналық және әлеуметтік проблеманы тудырады (әлемдегі жалпы халықтың шамамен 7% – ы созылмалы вирусты гепатит В (СВГВ) тасымалдаушылары болып табылады, ал 3% С гепатиті вирусын (СВГС) (185 млн. адам)). Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДҰ) жа-

G.N.Nurlanova¹, A.N.Iskakova¹, A.B.Baiguliyeva¹,
A.R.Astrakhanov¹, A.A.Amanzhanova¹, G.D.Zhumagaliyeva²

¹West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov, Aktobe, Kazakhstan

²Astana Medical University, Astana, Kazakhstan

THE ROLE OF TLR3 POLYMORPHISM IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS B AND C

Resюме: Viral hepatitis remains one of the most pressing problems of world health, ranking 7th among the causes of mortality from all diseases. At the present stage, viral infectious hepatitis (B, C, D) is a serious medical and social problem due to its widespread worldwide (about 7% of the total population in the world are chronic carriers of HBV (HCV), while infection with hepatitis C virus (HCV) is in 3% of the world's population (185mn. man). According to new data from the World Health Organization (WHO), an estimated 325 million people in the world are living with a chronic infection caused by hepatitis B

на мәліметтері бойынша, әлемде шамамен 325 миллион адам В гепатиті вирусы (HBV) немесе С гепатиті вирусы (HCV) тудыратын созылмалы инфекциямен өмір сүреді. ҚР-да Ұлттық тіркелімнің деректері бойынша 2018 жылғы 1 қаңтарға В, С вирустық гепатиттерімен ауыратын 47 563 адам тіркелген: с – 27 035, В – 20 528 жағдай. Вирус-макроорганизмнің өзара әрекеттесуіне иесінің әртүрлі генетикалық, иммунологиялық және вирустық факторлары әсер етеді. Вирустық гепатит проблемасы әлі де өзекті болып қала береді және бүкіл әлем елдерінде денсаулық сақтау үшін орталық болып табылады. Вирустық гепатиттер қазіргі уақытта кеңінен таралған әлеуметтік маңызды инфекцияларға жатады. Вирустық гепатиттермен ресми тіркелген сырқаттанушылық деңгейінің төмендеуіне, олардың кеңінен таралуына, халықтың еңбекке қабілетті топтарының зақымдануына, кейбір этиологиялық формалардан кейін созылмалы формалардың, цирроздың және бауырдың бастапқы қатерлі ісігінің дамуына қарамастан, барлық инфекциялық патологияның құрылымындағы ең үлкен экономикалық залал әлеуметтік-экономикалық маңыздылығы мен осы мәселеге ғылыми қызығушылығын анықтайды.

Түйінді сөздер. Созылмалы вирустық гепатит, В гепатиті, С гепатиті, TLR3 рецепторлары, полиморфизм TLR3.

Введение. Вирусные гепатиты остаются одной из самых актуальных проблем мирового здравоохранения, занимая 7-е место среди причин летальности от всех заболеваний. На современном этапе вирусные инфекционные гепатиты (В, С, D) представляют серьезную медицинскую и социальную проблему в связи с широким распространением во всем мире (около 7% от общей численности населения в мире являются хроническими носителями ВГВ (ХВГВ)), тогда как заражение вирусом гепатита С (ХВГС) – у 3% населения мира (185млн. человек) [1]. По новым данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), предположительно 325 миллионов человек в мире живут с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита В (HBV) или вирусом гепатита С (HCV). В РК по данным Национального регистра, на 1 января 2018 года больных вирусными гепатитами В, С зарегистрировано 47 563 человека: с С – 27 035, В – 20 528 случаев. На взаимодействия вирус-макроорганизм влияют различные генетические, иммунологические и вирусные факторы хозяина [2]. Вирусные гепатиты относятся к социально значимым инфекциям, получившим широкое распространение в настоящее время. Проблема вирусных гепатитов, по-прежнему, продолжает оставаться актуальной, и является одной из центральных для здравоохранения, в странах всего мира. Несмотря на снижение уровня официально регистрируемой заболеваемости вирусными гепатитами, их повсеместное распространение, поражение трудоспособных слоев населения, развитие хронических форм, цирроза и первичного

вируса (HBV) or hepatitis C virus (HCV). In the Republic of Kazakhstan, according to the National Register, as of January 1, 2018, 47,563 people were registered with viral hepatitis B, C: С – 27,035, В – 20,528 cases. Virus-macroorganism interactions are influenced by various genetic, immunological and viral factors of the host. The problem of viral hepatitis, as before, continues to be relevant, and is one of the central ones for public health in countries around the world. Viral hepatitis refers to socially significant infections that have become widespread at the present time. Despite the decrease in the officially registered incidence of viral hepatitis, their widespread spread, the defeat of able-bodied segments of the population, the development of chronic forms, cirrhosis and primary liver cancer after some etiological forms, the greatest economic damage in the structure of the entire infectious pathology determines the socio-economic significance and scientific interest in this problem.

Keywords. Chronic viral hepatitis, hepatitis B, hepatitis C, TLR3 receptors, polymorphism TLR3.

рака печени после некоторых этиологических форм, наибольший экономический ущерб в структуре всей инфекционной патологии обуславливают социально-экономическую значимость и научный интерес к данной проблеме [3].

По последним оценкам ВОЗ, число больных хроническим гепатитом С (ХГС) в мире в 2015 г. составило 71 млн (1% населения Земли) [4]. Более 350 тыс. человек умирают ежегодно от болезней, связанных с гепатитом С. В России средний уровень обнаружения антител к вирусу гепатита С в популяции колеблется от 0,3% до 0,7% и увеличивается с возрастом, достигая максимума среди лиц старше 40 лет — 2,5–4% [5]. Значимость проблемы ХГС определяется не только самой болезнью, но и увеличением риска формирования отдаленных неблагоприятных последствий — цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Вирусные ЦП (в исходе хронических гепатитов В, С, В+D) составляют от 10% до 23,5% всех ЦП. В США вирусный гепатит С в качестве причины ЦП вышел на 1-е место и является причиной формирования ЦП в 26% случаев. В последние годы структура вирусных ЦП изменилась в сторону увеличения доли ЦП до 30,3% в исходе ХГС. В России в этиологической структуре ЦП (кроме алкогольного) вирусные гепатиты В и С составляют 73,3%, из которых ХГС — 58,2% [6]. По данным EASL, ГЦК, составляющая 70–90% случаев первичного рака печени, стоит на 5-м месте среди причин рака в Европе: 1–13 новых случаев и 1–10 смертей на 100 тыс. жителей в год [14]. ГЦК после возникновения ЦП, связанного с инфици-

рованием вирусным гепатитом С (HCV), развивается со скоростью до 8% в год (в среднем 1–4%) [7]. В настоящее время нет официальной статистики о распространённости вирусных гепатитов среди населения РК. В Республике Казахстан скрининговые исследования 2014 года выявили наличие HBsAg у 2,3% населения. При этом распространённость ВГВ среди беременных и доноров крови не превышает 2% (1,3% – 2013 г. и 1,2% – 2014 г. соответственно) [8]. Вирус гепатита В (HBV) и вирус гепатита С (HCV) представляют собой две постоянно растущие проблемы со здоровьем во всем мире [9]. Более 2 000 000 000 и 210 000 000 человек во всем мире пострадали от ВГВ и ВГС, соответственно [10]. Кроме того, генетические вариации, обычно однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), в рецепторах врожденного иммунитета могут быть факторами восприимчивости к инфекции вирусом гепатита [11]. Врожденная иммунная система является очень важным механизмом защиты от патогенного вторжения. Задержка распознавания и обнаружения наличия заражающих патогенных микроорганизмов приводит к дисфункции органов, неадекватным системным реакциям, разрушительному повреждению тканей, опасным для жизни инфекциям и даже смерти [12].

В начале XXI века был завершен глобальный проект по расшифровке генома человека [13]. В результате этого в медицине и биологии к настоящему времени появилось целое научное направление – изучение взаимосвязи между нуклеотидными полиморфизмами в предгенной зоне генов человека и различными заболеваниями и патологическими состояниями. Один индивидуум отличается от другого нуклеотидными полиморфизмами в количестве примерно десять миллионов нуклеотидных пар [14].

SNP встречаются у > 1% населения в целом. Они могут вызывать аминокислотные превращения и тем самым изменять активность промотора [11, 12]. Более ранние исследования предполагают значительно более высокие уровни экспрессии у пациентов с хронической инфекцией HCV с генотипами Toll-подобный рецептор 3 (TLR3) по сравнению с их здоровыми аналогами [12]. Недавние исследования также демонстрируют доказательства более высокого уровня инфицирования у людей, которые питают SNP гена TLR3, который контролирует эффективность врожденного иммунитета [15]. Следовательно, SNP в TLR3 могут повышать риск заражения вирусом гепатита и заболеваниями, связанными с вирусом гепатита. Множественные SNP, расположенные в гене TLR3, особенно исследуемые (rs1879026, rs3775296, rs3775291, rs5743305), были нацелены на оценку риска HBV-, HCV-инфекции и связанных с ними заболеваний [16–23]. Но результаты противоречивы.

Одним из основных медиаторов противовирусного иммунного ответа является TLR3, распознающий двухцепочечную РНК вирусом. TLR3 распознают РНК це-

лого ряда вирусом. TLR3 также играет важную роль в патофизиологии различных заболеваний печени [24, 25] и присутствуют во всех типах печеночных клеток, включая гепатоциты [26], клетки Купфера, эпителий желчных протоков, а также иммунные клетки [27]. По литературным данным известны исследования, посвященные изучению генетических вариантов, ассоциированных с развитием хронических форм вирусных инфекционных гепатитов и их осложнений. Так, по данным Mashael R. Al-Anazietall. (2017), обнаружен полиморфизм гена TLR3, ассоциированный с развитием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы HCV-этиологии у населения Саудовской Аравии [28]. За последнее время описана опосредованная TLR3 противоопухолевая активность, ингибирующая развитие и прогрессирование ГЦК [29–31]. Секлер Д.Э. с соавт. (2014) выявил аллельные варианты полиморфизмов гена SNP rs8099917 среди центрально-азиатской группы [32]. Возможно, нарушения экспрессии TLRs в печени вследствие генетической предрасположенности способствуют формированию различных типов ответа на вирусные антигены, что обуславливает варианты клинического течения болезни.

TLR3 является ключевым рецептором распознавания образов врожденной иммунной системы. Ген TLR3 запускает врожденные иммунные ответы, усиливает выработку цитокинов, необходимых для активации врожденного иммунитета, и распознает связанные с патогеном молекулярные структуры, экспрессируемые на инфекционных микроорганизмах. Полиморфизм генов цитокинов имеет большое значение в популяционной генетике, поскольку объясняет врожденную предрасположенность или толерантность к ряду инфекционных заболеваний у представителей различных рас и этнических групп. Описаны однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) в генах, имеющих непосредственное отношение к врожденной устойчивости к инфекционным агентам.

TLR семейство эволюционно консервативных рецепторов, распознающих патогены, стали ключевыми регуляторами как врожденных, так и адаптивных иммунных реакций. В последнее время для терапии против HCV-инфекции разрабатывается активация иммунных клеток с помощью агонистов TLR, которая запускает выработку интерферона [33]. У людей было идентифицировано 10 белков TLR (TLR1–10) [21], которые обладают различной субклеточной локализацией в зависимости от специфических патоген-ассоциированных молекулярных паттернов или молекулярных паттернов, связанных с повреждением, которые они распознают, [34] так называемые рецепторы распознавания образов. TLR 1, 2, 4, 5, 6 и 10 обнаруживаются на внеклеточной поверхности клеток, тогда как TLR 3, 7, 8 и 9 являются сенсорами нуклеиновых кислот, расположенными в эндоплазматической сети и эндосомах [35, 36]. TLR 3 и 9 распознают молекуляр-

ные структуры микробных нуклеиновых кислот [37-40]. TLR-3 идентифицирует вирусную РНК [41], тогда как TLR-9 специфичен для метилированных цитозин-фосфат-гуанин-динуклеотидных мотивов в ДНК бактериального и вирусного патогена [37].

TLR представляют собой группу молекул, которые необходимы для врожденного иммунного ответа против заражающих патогенов [42]. Эффект TLR опосредуется восприятием молекул, называемых патоген-ассоциированными микробными паттернами (PAMP) [43]. У человека существует 10 TLR, которые экспрессируются в разных органах иммунной системы [44]. В частности, TLR3 кодируется геном, расположенным в 4q35.1, и охватывает пять экзонов. Он экспрессируется внутриклеточно и распознает двухцепочечную РНК (дцРНК) путем ответа с последующим увеличением интерферона-транскрипция и ее клеточный эффект опосредуются путем рекрутирования нижестоящих сигнальных молекул, таких как индуцируемый ретиноевой кислотой ген 1 (RIG-I), белок 5, ассоциированный с дифференциацией меланомы (MDA5), и NACHTLRP-PYD-содержащий белок-3 (NALP3) [45]. В последнее время, TLR3-опосредованная противовирусная активность, ингибирующее развитие и прогрессирование HCV также была описана [33-35]. Несколько исследований показали, что генетические изменения в гене TLR3 связаны с восприимчивостью и/или устойчивостью к многочисленным инфекционным и иммунным заболеваниям [49], включая синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) [50,51], вирусную инфекцию гепатита В (HBV) [52], заболевания печени у HCV-инфицированных пациентов [53], предрасположенность к клещевому энцефалиту [54], инфекция вируса простого герпеса 2 типа (HSV-2) [55], кожный кандидоз [56], аутоиммунитет [57] и сахарный диабет 1 типа [58].

TLR3 в основном расположен на мембране эндосома-лизосома, но также может экспрессироваться на плазматической мембране некоторых клеток. Иммунная защита хозяина инициируется присутствием побочного продукта репликативного цикла многих одноцепочечных РНК-вирусов, которые могут взаимодействовать с дцРНК-чувствительным рецептором, TLR3. Активация TLR3 приводит к стимуляции интерферон-регулирующих факторов (IRF-3-) зависимых ответов IFN типа I, NF-κB-зависимой продукции провоспалительных цитокинов и стимуляции генов IFN (ISG), которые подавляют репликацию HCV [59]. На ранних стадиях инфекции HCV экспрессия TLR3 повышается с помощью IFN, что указывает на положительную регуляцию обратной связи. Таким образом, передача сигналов TLR3 может иметь плейотропные функции и участвовать в воспалении, приводящем к клиренсу HCV во время острого повреждения печени. При этом наблюдается защитная роль генотипа TLR3 rs78726532 GG для инфекции HCV, что указывает на устойчивую экспрессию и функцию рецепто-

ра TLR3, который является важной детерминантой для клиренса вируса [60]. В предыдущем исследовании, оценивавшем функцию TLR3 в макрофагах пациентов с хроническим HCV, было обнаружено, что интронный SNP TLR3 rs1316816 ассоциирован с высокой экспрессией TLR3 и клиренсом HCV [61]. В нашем исследовании, мониторинг уровня экспрессии TLR3 у пациентов, несущих TLR3 интерес представляет SNP rs78726532. Среди восьми генотипированных SNP TLR3 rs78726532 был сильно ассоциирован с инфекцией HCV по сравнению с таковой у их здоровых коллег. Множественные SNP, расположенные в гене TLR3, предназначенном для оценки риска инфекции HCV, дали противоречивые результаты. Действительно, Sáetal., 2015, продемонстрировали, что SNP rs5743305 и rs3775291 не были связаны с риском заражения HCV [62]. Это не соответствовало исследованию Medhietal., 2011, в котором анализировались полиморфизмы в области промотора гена TLR3 [63], а также недавний мета-анализ, в котором был сделан вывод о том, что полиморфизмы гена TLR3 (в основном rs3775291) были связаны с риском заражения ВГС [64]. Это несоответствие может быть объяснено вовлечением генетических факторов из-за расовых и этнических различий, а также противоречий относительно того, является ли экспрессия TLR3 повышенной [65,66] или пониженной [67,68] в мононуклеарных клетках периферической крови от пациентов с хронической ВГС. Кроме того, все больше фактов свидетельствует о том, что передача сигналов TLR3 ингибируется или уменьшается во время инфекции HCV, механизм, который может способствовать модуляции HCV иммунной системы хозяина, ведущей к хронической инфекции. Кроме того, было показано, что HCV может модулировать функцию p53, которая, как было продемонстрировано, активирует транскрипцию TLR3 путем связывания с консенсусным сайтом p53 в TLR3. промоторе [69]. Более глубокое понимание молекулярной и регуляторной системы, которая приводит к понижающей регуляции TLR3, имеет решающее значение для улучшения опосредованного TLR3 врожденного иммунитета как терапевтического подхода. Три других SNP TLR3 (rs5743313, rs5743314 и rs111611328) были тесно связаны с прогрессированием заболевания печени на конечной стадии, связанным с ВГС (цирроз печени и ГЦК). Тем не менее, некоторые исследования показали, что TLR3 может способствовать устойчивости к инфекции HCV, даже несмотря на то, что TLR3, по-видимому, не играет роли в развитии заболевания после установления хронической инфекции [53, 70]. Было описано, что полиморфизм TLR3 (rs1879026 и rs3775290) связан с риском возникновения заболеваний печени, связанных с HBV, в китайской популяции [71], тогда как те же девять SNP нашего исследования не коррелировали с какой-либо восприимчивостью к заболеваниям пече-

ни, связанным с HBV среди населения Саудовской Аравии [51]. Следовательно, воздействие полиморфизмов TLR3 может действовать на этнической и вирусной основе. На клеточном и молекулярном уровне появляется все больше доказательств того, что TLR3 играет роль в патогенезе цирроза и гепатокарциногенезе [72,73]. Например, было задокументировано, что дцРНК активирует TLR3, что впоследствии приводит к накоплению и активации NK-клеток, что приводит к воспалению печени. Такой процесс может привести к циррозу и ГЦК, если его не лечить [73-75]. Предыдущие исследования с использованием модели на крысах показали, что активированный TLR3 может ингибировать развитие и прогрессирование ГЦК, ингибируя инвазию клеток и индуцируя апоптоз в раковых клетках [76,77]. Таким образом, сильная связь трех SNP TLR3 (rs5743313, rs5743314 и rs111611328) с прогрессирующим заболеванием печени на конечной стадии HCV (цирроз и ГЦК) указывает на нарушение функции TLR3 в предотвращении чрезмерного воспаления и контроле регенерации печени. Постоянство ВГС приводит к хроническим и прогрессирующим заболеваниям печени на конечной стадии, включая ГЦК, что часто требует трансплантации печени пациенту, что делает инфекцию ВГС важным бременем заболевания. Следовательно, существует острая потребность в генетических инструментах для прогнозирования, таких как инструменты, основанные на профилировании SNP (именуемые персонализированной медициной), для характеристики па-

циентов с восприимчивостью к инфекции HCV и заболеваниям печени, вызванным HCV. Это позволит лучше прогнозировать частоту прогрессирования инфекции ВГС и улучшить результаты стандартной терапии [45]. Остаются недостаточно изученными методологические подходы к использованию результатов геномных и постгеномных технологий у больных с осложнениями вирусных инфекционных гепатитов в казахской популяции. В то же время следует отметить, что полиморфизм генов при вирусных инфекционных гепатитах у представителей разных наций различно. И практически не изучены генетические маркеры предрасположенности в казахской популяции Казахстана. В связи с этим, особую актуальность приобретает усовершенствование методов диагностики к персонализированному подходу, применение которого неэффективно без данных геномных исследований.

Выводы. Различные полиморфизмы TLR3 были связаны с восприимчивостью к инфекции ВГС и прогрессирующей болезни печени в терминальной стадии, связанной с ВГС. Лучшее понимание этих различных структурных и функциональных особенностей будет полезно для разработки терапевтических применений против HCV. Необходимы дальнейшие исследования с большими выборками пациентов, чтобы еще больше повысить достоверность результатов, а также требуются исследования, включающие других членов семейства TLR, выявленных у людей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Zheng Z, Sze CW, Keng CT, et al. Hepatitis C virus mediated chronic inflammation and tumorigenesis in the humanised immune system and liver mouse model. *PLoS ONE*. 2017;12(9):e0184127.
- 2 Saxena, R., Chawla, Y.K., Verma, I., Kaur, J., 2014. Association of interleukin-10 with hepatitis B virus (HBV) mediated disease progression in Indian population. *Indian J. Med. Res.* 139, 737–745.
- 3 Seki E., Brenner D.A. Toll-like receptors and adaptor molecules in liver disease: update. *Hepatology*. 2008; 48 (1): 322–35.
- 4 Mencin A., Kluwe J., Schwabe R.F. Toll-like receptors as targets in chronic liver diseases. *Gut*. 2009; 58 (5): 704–20.
- 5 Wang N., Liang Y., Devaraj S., Wang J., Lemon S.M., Li K. Toll-like receptor 3 mediates establishment of an antiviral state against hepatitis C virus in hepatoma cells. *J. Virol*. 2009; 83 (19): 9824–34.
- 6 Xiao X., Zhao P., Rodriguez-Pinto D., Qi D., Henegariu O., Alexopoulou L. et al. Inflammatory regulation by TLR3 in acute hepatitis. *J. Immunol*. 2009; 183 (6): 3712–9.
- 7 Mashael R. Al-Anazi, Sabine Matou-Nasri et al., "Association of Toll-Like Receptor 3 Single-Nucleotide Polymorphisms and Hepatitis C Virus Infection" *Hindawi Journal of Immunology Research Volume 2017, Article ID 1590653, 11 pages* <https://doi.org/10.1155/2017/1590653>
- 8 M.-M. Yuan, Y.-Y. Xu, L. Chen, X.-Y. Li, J. Qin, and Y. Shen, "TLR3 expression correlates with apoptosis, proliferation and angiogenesis in hepatocellular carcinoma and predicts prognosis," *BMC Cancer*, vol. 15, no. 1, article 245, 2015.
- 9 Y. - Y. Xu , L . Ch en , I . - M. Z h o u , Y. - Y. Wu , a n d Y. - Y. Z h u , "Inhibitory effect of dsRNA TLR3 agonist in a rat hepatocellular carcinoma model," *Molecular Medicine Reports*, vol. 8, no. 4, pp. 1037–1042, 2013.
- 10 Z. Guo, L. Chen, Y. Zhu et al., "Double-stranded RNA-induced TLR3 activation inhibits angiogenesis and triggers apoptosis of human hepatocellular carcinoma cells," *Oncology Reports*, vol. 27, no. 2, pp. 396–402, 2012.
- 11 Секлер Д.Э., Худайбергенова Д.М., Латыпов Р.Р., Усманова Г.З., Рахманов М.И., Мусабаев Э.И. "Полиморфизм гена IL28B и прогноз эффективности противовирусной терапии при вирусном гепатите С в Узбекистане" *Эпидемиология и инфекционные болезни*, т. 19, № 6, стр. 37-42, 2014
- 12 Михайлов М.И., Шахгильдян И.В., Онищенко Г.Г., Энтеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). – М: ГОУ ВУМЦ МЗ, 2003. – 349 с.
- 13 Global hepatitis report, 2017: World Health Organization. (Электронный ресурс). URL: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en> (дата обращения: 15.04.2017).
- 14 Гепатит С. Информационные бюллетени № 164 и № 204. ВОЗ, 2013 [GepatitC. Informatsionnyyebyulleteni № 164 i № 204. VOZ, 2013 (in Russian)]. (Электронный ресурс). URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/ru/>; http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/195332/Viral-Hepatitis-pres-Rus.pdf (дата обращения: 15.04.2017).
- 15 Хазанов А.И., Плющин С.В., Васильев А.П. и др. Алкогольные и вирусные циррозы печени у стационарных больных (1996–2005 гг.): распространенность и исходы // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2007. Т. 17. № 2. С. 19–27.
- 16 El-Serag H.B. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma // *Gastroenterology*. 2012. Vol. 14(2). P. 1264–1273.
- 17 Nersesov A, KaibullayevaZh, Raissova A, Dzhumabaeva AE. et al. *The Liver Week 2014, Jeju, Korea, Abstract book*; P. 176

- 18 Lopatkina T.N., Kudlinskiy I.S. The role of gene polymorphisms of interleukin 28B in assessing the effectiveness of antiviral therapy for chronic hepatitis C // *KlinicheskayaGepatoogia*. – 2011. – Vol. 2. – P.28-38. (in Russian)
- 19 Lange C.M., Zeuzem S. IL28B single nucleotide polymorphism in the treatment of hepatitis C // *Journal of hepatology*. – 2011. – Vol. 55. №3 – P.692-701.
- 20 E. J.Mifsud, A. C. L. Tan, and D. C. Jackson, "TLR agonists as modulators of the innate immune response and their potential as agents against infectious disease," *Frontiers in Immunology*, vol. 5, article 79, 2014
- 21 Janeway C.A., Jr Как иммунная система защищает хозяина от инфекции. *Инфекция микробов*. 2001; 3 : 1167–71.
- 22 Рок Ф.Л., Хардиман Г., Тиманс Ю.С., Кастелейн Р.А., Базан Ю.Ф. Семейство человеческих рецепторов, структурно связанных с *Drosophila Toll*. *Proc Natl AcadSci USA*. 1998; 95 : 588–93.
- 23 K. Huik, R. Avi, M. Pauskar et al., "Association between TLR3 rs3775291 and resistance to HIV among highly exposed Caucasian intravenous drug users," *Infection, Genetics and Evolution*, vol. 20, pp. 78–82, 2013.
- 24 Миеттинен М., Саренева Т., Юлкунен И., Матикайнен С. ИФН активируют экспрессию генов toll-подобных рецепторов при вирусных инфекциях. *Гены Иммун*. 2001; 2 : 349–55.
- 25 Vercammen, E., Staal, J. &Beyaert, R. Sensing of Viral Infection and Activation of Innate Immunity by Toll-Like Receptor 3. *ClinicalMicrobiologyReviews*21, 13–25 (2008).
- 26 Dhiman, N. et al. Associations between SNPs in toll-like receptors and related intracellular signaling molecules and immune responses to measles vaccine: Preliminary results. *Vaccine* 26, 1731–1736 (2008).
- 27 Tanabe M, Kurita-Taniguchi M, Takeuchi K, Takeda M, Ayata M, Oyura H, Matsumoto M, Seya T, 2003. Mechanism of up-regulation of human Toll-like receptor 3 secondary to infection of measles virus-attenuated strains. *BiochemBiophys Res Commun* 311: 39–48.
- 28 Табета К., Георгель П., Янсен Е., Ду Х, Хобе К., Крозат К. и др. Toll-подобные рецепторы 9 и 3 как важнейшие компоненты врожденной иммунной защиты от цитомегаловирусной инфекции мыши. *ProcNatlAcadSciUSA*. 2004; 101 : 3516–21.
- 29 Кук Г.С., Хилл А.В. Генетика предрасположенности к инфекционным заболеваниям человека. *NatRevGenet*. 2001; 2 : 967–77.
- 30 Akira S, Uematsu S, Takeuchi O, 2006. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 124: 783–801.
- 31 T. Kawai and S. Akira, "The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on toll-like receptors," *Nature Immunology*, vol. 11, no. 5, pp. 373–384, 2010.
- 32 M. Matsumoto, K. Funami, H. Oshiumi, and T. Seya, "Tolllike receptor 3: a link between toll-like receptor, interferon and viruses," *Microbiology and Immunology*, vol. 48, no. 3, pp. 147–154, 2004.
- 33 M.-M. Yuan, Y.-Y. Xu, L. Chen, X.-Y. Li, J. Qin, and Y. Shen, "TLR3 expression correlates with apoptosis, proliferation and angiogenesis in hepatocellular carcinoma and predicts prognosis," *BMC Cancer*, vol. 15, no. 1, article 245, 2015.
- 34 Y.-Y. Xu, L. Chen, I.-M. Zhou, Y.-Y.Wu, and Y.-Y. Zhu, "Inhibitory effect of dsRNA TLR3 agonist in a rat hepatocellular carcinomamodel," *MolecularMedicine Reports*, vol. 8, no. 4, pp. 1037–1042, 2013.
- 35 Z. Guo, L. Chen, Y. Zhu et al., "Double-stranded RNA-induced TLR3 activation inhibits angiogenesis and triggers apoptosis of human hepatocellular carcinoma cells," *Oncology Reports*, vol. 27, no. 2, pp. 396–402, 2012.
- 36 Y.-T. Lin, A. Verma, and C. P.Hodgkinson, "Toll-like receptors and human disease: lessons from single nucleotide polymorphisms," *Current Genomics*, vol. 13, no. 8, pp. 633–645, 2012.
- 37 M. Sironi, M. Biasin, R. Cagliani et al., "A common polymorphism in TLR3 confers natural resistance to HIV-1 infection," *Journal of Immunology*, vol. 188, no. 2, pp. 818–823, 2012.
- 38 K. Huik, R. Avi, M. Pauskar et al., "Association between TLR3 rs3775291 and resistance to HIV among highly exposed Caucasian intravenous drug users," *Infection, Genetics and Evolution*, vol. 20, pp. 78–82, 2013.
- A. Al-Qahtani, M. Al-Ahdal, A. Abdo et al., "Toll-like receptor 3 polymorphism and its association with hepatitis B virus infection in SaudiArabian patients," *Journal ofMedical Virology*, vol. 84, no. 9, pp. 1353–1359, 2012.
- 39 E. Askar, R. Bregadze, J. Mertens et al., "TLR3 gene polymorphisms and liver disease manifestations in chronic hepatitis C," *Journal of Medical Virology*, vol. 81, no. 7, pp. 1204–1211, 2009.
- A. V. Barkhash, M. I. Voevoda, and A. G. Romaschenko, "Association of single nucleotide polymorphism rs3775291 in the coding region of the TLR3 gene with predisposition to tickborne encephalitis in a Russian population," *Antiviral Research*, vol. 99, no. 2, pp. 136–138, 2013.
- 40 Svensson, P. Tunbäck, I. Nordström, L. Padyukov, and K. Eriksson, "Polymorphisms in Toll-like receptor 3 confer natural resistance to human herpes simplex virus type 2 infection," *Journal of General Virology*, vol. 93, no. 8, pp. 1717–1724, 2012.
- 41 Nahum, H. Dadi, A. Bates, and C. M. Roifman, "The L412F variant of Toll-like receptor 3 (TLR3) is associated with cutaneous candidiasis, increased susceptibility to cytomegalovirus, and autoimmunity," *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 127, no. 2, pp. 528–531, 2011.
- 42 T. S. Assmann, L. De Almeida Brondani, A. C. Bauer, L. H. Canani, and D. Crispim, "Polymorphisms in the TLR3 gene are associated with risk for type 1 diabetes mellitus," *European Journal of Endocrinology*, vol. 170, no. 4, pp. 519–527, 2014.
- 43 K. H. Kim, B. K. Jang, W. J. Chung et al., "Peginterferon alpha and ribavirin combination therapy in patients with hepatitis C virus-related liver cirrhosis," *The Korean Journal of Hepatology*, vol. 17, no. 3, pp. 220–225, 2011.
- 44 N.Wang, Y. Liang, S. Devaraj, J.Wang, S.M. Lemon, and K. Li, "Toll-like receptor 3mediates establishment of an antiviral state against hepatitis C virus in hepatoma cells," *Journal of Virology*, vol. 83, no. 19, pp. 9824–9834, 2009.
- 45 R.Firdaus, A. Biswas, K. Saha et al., "ModulationofTLR3, 7 and 8 expressions in HCV genotype 3 infected individuals: potential correlations of pathogenesis and spontaneous clearance," *BioMed Research International*, vol. 2014, Article ID 491064, 7 pages, 2014.
- 46 F. Qian, C. R. Bolen, C. Jing et al., "Impaired toll-like receptor 3-mediated immune responses from macrophages of patients chronically infectedwith hepatitis C virus," *Clinical and VaccineImmunology*, vol. 20, no. 2, pp. 146–155, 2013.
- 47 K. S. Srá, O. D. Pires-Neto, B. B. Santana et al., "Toll-like receptor 3 gene polymorphisms are not associated with the risk of hepatitis B and hepatitis C virus infection," *Revista da SociedadeBrasileiradeMedicina Tropical*, vol. 48, no. 2, pp. 136–142, 2015.
- 48 S. Medhi, M. Deka, P. Deka et al., "Promoter region polymorphism & expression profile of toll like receptor-3 (TLR-3) gene in chronic hepatitis C virus (HCV) patients from India," *Indian Journal of Medical Research*, vol. 134, no. 8, pp. 200–207, 2011.
- 49 P. Geng, L. Song, H. An, J. Huang, S. Li, and X. Zeng, "Tolllike receptor 3 is associated with the risk of HCV infection and HBV-Related Diseases," *Medicine*, vol. 95, no. 21, p. e2302, 2016.
- 50 Q. He, C. S. Graham, E. D. Mangoni, andM. J. Koziel, "Differential expression of toll-like receptor mRNA in treatment nonresponders and sustained virologic responders at baseline in patients with chronic hepatitis C," *Liver International*, vol. 26, no. 9, pp. 1100–1110, 2006.
- 51 K. Sato, T. Ishikawa, A. Okumura et al., "Expression of Tolllike receptors in chronic hepatitis C virus infection," *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 22, no. 10, pp. 1627–1632, 2007.
- 52 K. I. Mohammed, L. A. Adel, F. A. Ali-Eldin, and S. Eladawy, "Expression of Toll like receptors 3 & 7 in peripheral blood from patients with chronic hepatitis C virus infection and their correlation with interferon-alpha," *The Egyptian Journal of Immunology*, vol. 20, no. 1, pp. 13–22, 2013.
- 53 Q. Yang, S. Fu, and J. Wang, "Hepatitis C virus infection decreases the expression of Toll-like receptors 3 and 7 via upregulation of miR-758," *Archives of Virology*, vol. 159, no. 11, pp. 2997–3003, 2014.
- 54 M. Taura, A. Eguma, M. A. Suico et al., "p53 regulates tolllike receptor 3 expression and function in human epithelial cell lines," *Molecular and Cellular Biology*, vol. 28, no. 21, pp. 6557–6567, 2008.
- 55 S. Yin and B. Gao, "Toll-like receptor 3 in liver diseases," *Gastroenterology Research and Practice*, vol. 2010, Article ID 750904, 6 pages, 2010.
- 56 X.Huang, H. Li, J.Wang et al., "GeneticpolymorphismsinTolllike receptor 3 gene are associated with the risk of hepatitis B virus-related liver diseases in a Chinese population," *Gene*, vol. 569, no. 2, pp. 218–224, 2015.

- 57 L. Sun, J. Dai, W. Hu, and J. Wang, "Expression of toll-like receptors in hepatic cirrhosis and hepatocellular carcinoma," *Genetics and Molecular Research*, vol. 15, no. 2, 2016.
- 58 Y. Takii, M. Nakamura, M. Ito et al., "Enhanced expression of type I interferon and toll-like receptor-3 in primary biliary cirrhosis," *Laboratory Investigation*, vol. 85, no. 7, pp. 908–920, 2005.
- 59 T. R. Gardner, Q. Chen, Y. Jin, and M. N. Ajuebor, "Toll-like receptor 3 ligand dampens liver inflammation by stimulating V-14 invariant natural killer T cells to negatively regulate -T cells," *The American Journal of Pathology*, vol. 176, no. 4, pp. 779–1789, 2010.
- 60 R. Zampino, A. Marrone, L. Restivo et al., "Chronic HCV infection and inflammation: clinical impact on hepatic and extra-hepatic manifestations," *World Journal of Hepatology*, vol. 5, no. 10, pp. 528–540, 2013.
- 61 J. Wang, J. Xu, W. Zhang, H. Wei, and Z. Tian, "TLR3 ligand-induced accumulation of activated splenic natural killer cells into liver," *Cellular & Molecular Immunology*, vol. 2, no. 6, pp. 449–453, 2005.
- 62 Helbig KJ, Beard MR. The interferon signaling pathway genes as biomarkers of hepatitis C virus disease progression and response to treatment. *Biomark Med*. 2012;6:141–150.
- 63 Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis*. 2005;5:558–567.
- 64 Sanclemente G, Moreno A, Navasa M, et al. Genetic variants of innate immune receptors and infections after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2014;20:11116–11130.
- 65 Skevaki C, Pararas M, Kostelidou K, et al. Single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptors and susceptibility to infectious diseases. *ClinExpImmunol*. 2015;180:165–177.
- 66 Medhi S, Deka M, Deka P, et al. Promoter region polymorphism & expression profile of toll like receptor-3 (TLR-3) gene in chronic hepatitis C virus (HCV) patients from India. *Indian J Med Res*. 2011;134:200–207.
- 67 Lin YT, Verma A, Hodgkinson CP. Toll-like receptors and human disease: lessons from single nucleotide polymorphisms. *Curr Genomics*. 2012;13:633–645.
- 68 Al-Qahtani A, Al-Ahdal M, Abdo A, et al. Toll-like receptor 3 polymorphism and its association with hepatitis B virus infection in Saudi Arabian patients. *J Med Virol*. 2012;84:1353–1359.
- 69 He D, Tao S, Guo S, et al. Interaction of TLR-IFN and HLA polymorphisms on susceptibility of chronic HBV infection in Southwest Han Chinese. *Liver Int*. 2015;35:1941–1949.
- 70 Huang X, Li H, Wang J, et al. Genetic polymorphisms in Toll-like receptor 3 gene are associated with the risk of hepatitis B virus-related liver diseases in a Chinese population. *Gene*. 2015;569: 218–224.
- 71 Lee SO, Brown RA, Razonable RR. Association between a functional polymorphism in Toll-like receptor 3 and chronic hepatitis C in liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2013;15:111–119.
- 72 Li G, Zheng Z. Toll-like receptor 3 genetic variants and susceptibility to hepatocellular carcinoma and HBV-related hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol*. 2013;34:1589–1594.
- 73 Qian F, Bolen CR, Jing C, et al. Impaired toll-like receptor 3-mediated immune responses from macrophages of patients chronically infected with hepatitis C virus. *Clin Vaccine Immunol*. 2013;20:146–155.
- 74 Rong Y, Song H, You S, et al. Association of Toll-like receptor 3 polymorphisms with chronic hepatitis B and hepatitis B-related acute-on-chronic liver failure. *Inflammation*. 2013;36:413–418.
- 75 de Sa' KS, Pires-Neto Ode S, Santana BB, et al. Toll-like receptor 3 gene polymorphisms are not associated with the risk of hepatitis B and hepatitis C virus infection. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015;48:136–142.

REFERENCES

- 1 Zheng Z, Sze CW, Keng CT, et al. Hepatitis C virus mediated chronic inflammation and tumorigenesis in the human immune system and liver mouse model. *PLoS ONE*. 2017;12(9):e0184127.
- 2 Saxena, R., Chawla, Y.K., Verma, I., Kaur, J., 2014. Association of interleukin-10 with hepatitis B virus (HBV) mediated disease progression in Indian population. *Indian J. Med. Res.* 139, 737–745.
- 3 Seki E., Brenner D.A. Toll-like receptors and adaptor molecules in liver disease: update. *Hepatology*. 2008; 48 (1): 322–35.
- 4 Mencin A., Kluwe J., Schwabe R.F. Toll-like receptors as targets in chronic liver diseases. *Gut*. 2009; 58 (5): 704–20.
- 5 Wang N., Liang Y., Devaraj S., Wang J., Lemon S.M., Li K. Toll-like receptor 3 mediates establishment of an antiviral state against hepatitis C virus in hepatoma cells. *J. Virol*. 2009; 83 (19): 9824–34.
- 6 Xiao X., Zhao P., Rodriguez-Pinto D., Qi D., Henegariu O., Alexopoulou L. et al. Inflammatory regulation by TLR3 in acute hepatitis. *J. Immunol*. 2009; 183 (6): 3712–9.
- 7 Mashael R. Al-Anazi, Sabine Matou-Nasri et al., "Association of Toll-Like Receptor 3 Single-Nucleotide Polymorphisms and Hepatitis C Virus Infection" *Hindawi Journal of Immunology Research* Volume 2017, Article ID 1590653, 11 pages <https://doi.org/10.1155/2017/1590653>
- 8 M.-M. Yuan, Y.-Y. Xu, L. Chen, X.-Y. Li, J. Qin, and Y. Shen, "TLR3 expression correlates with apoptosis, proliferation and angiogenesis in hepatocellular carcinoma and predicts prognosis," *BMC Cancer*, vol. 15, no. 1, article 245, 2015.
- 9 Y. - Y. Xu , L . Ch e n , I . - M . Z h o u , Y . - Y. Wu , a n d Y . - Y. Z h u , "Inhibitory effect of dsRNA TLR3 agonist in a rat hepatocellular carcinoma model," *Molecular Medicine Reports*, vol. 8, no. 4, pp. 1037–1042, 2013.
- 10 Z. Guo, L. Chen, Y. Zhu et al., "Double-stranded RNA-induced TLR3 activation inhibits angiogenesis and triggers apoptosis of human hepatocellular carcinoma cells," *Oncology Reports*, vol. 27, no. 2, pp. 396–402, 2012.
- 11 Sekler D. Je., Hudajberganova D.M., Latypov R.R., Usmanova G.Z., Rahmanov M.I., Musabaev Je. I. "polimorfizm gena IL28B i prognoz jeffektivnosti protivovirusnoj terapii pri virusnom gepatite S v Uzbekistane" *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni*, t. 19, № 6, str. 37–42, 2014
- 12 Mihajlov M.I., Shahgildjan I.V., Onishhenko G.G., Jeneralnye virusnye gepatity (jepidemiologija, diagnostika, profilaktika). – M: GOU VUMC MZ, 2003. – 349 s.
- 13 Global hepatitis report, 2017: World Health Organization. (Jelektronnyj resurs). URL: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en> (data obrashhenija: 15.04.2017).
- 14 Gepatit S. Informacionnye bjulleteni № 164 i № 204. VOZ, 2013 [Gepatit S. Informacionnyye byulleteni № 164 i № 204. VOZ, 2013 (in Russian)]. (Jelektronnyj resurs). URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/ru/>; http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/195332/Viral-Hepatitis-pres-Rus.pdf (data obrashhenija: 15.04.2017).
- 15 Hazanov A.I., Pjushhin S.V., Vasil'ev A.P. i dr. Alkogol'nye i virusnye cirrozy pecheni u stacionarnyh bol'nyh (1996–2005 gg.): rasprostranennost' i ishody // *Ros.zhurn. gastrojenterol., gepatol., koloproktol.* 2007. T. 17. № 2. S. 19–27 .
- 16 El-Serag H.B. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma // *Gastroenterology*. 2012. Vol. 14(2). P. 1264–1273.
- 17 Nersesov A, Kaibullayeva Zh, Raissova A, Dzhumabaeva AE. et al. *The Liver Week 2014, Jeju, Korea, Abstract book*; P. 176
- 18 Lopatkina T.N., Kudlinskiy I.S. The role of gene polymorphisms of interleukin 28B in assessing the effectiveness of antiviral therapy for chronic hepatitis C // *Klinicheskaya Gepatologija*. – 2011. – Vol. 2. – P.28-38. (in Russian)
- 19 Lange C.M., Zeuzem S. IL28B single nucleotide polymorphism in the treatment of hepatitis C // *Journal of hepatology*. – 2011. – Vol. 55. №3 – P.692-701.
- 20 E. J. Mifsud, A. C. L. Tan, and D. C. Jackson, "TLR agonists as modulators of the innate immune response and their potential as agents against infectious disease," *Frontiers in Immunology*, vol. 5, article 79, 2014
- 21 Janeway CA., Jr Kak immunnaja sistema zashhishhaet hozjajina ot infekcii. *Infekcija mikrobov*. 2001; 3 : 1167–71.
- 22 Rok F.L., Hardiman G., Timans Ju.S., Kastelejn R.A., Bazan Ju.F. Semejstvo chelovecheskih receptorov, strukturno svjazannyh s *Drosophila* Toll. *Proc Natl AcadSci USA*. 1998; 95 : 588–93.

- 23 K. Huik, R. Avi, M. Pauskar et al., "Association between TLR3 rs3775291 and resistance to HIV among highly exposed Caucasian intravenous drug users," *Infection, Genetics and Evolution*, vol. 20, pp. 78–82, 2013.
- 24 Miettinen M., Sareneva T., Julkunen I., Matikainen S. IFN активируют экспрессию генов toll-подобных рецепторов при вирусных инфекциях. *Geny Immun.* 2001; 2 : 349–55.
- 25 Vercammen, E., Staal, J. & Beyaert, R. Sensing of Viral Infection and Activation of Innate Immunity by Toll-Like Receptor 3. *ClinicalMicrobiologyReviews* 21, 13–25 (2008).
- 26 Dhiman, N. et al. Associations between SNPs in toll-like receptors and related intracellular signaling molecules and immune responses to measles vaccine: Preliminary results. *Vaccine* 26, 1731–1736 (2008).
- 27 Tanabe M, Kurita-Taniguchi M, Takeuchi K, Takeda M, Ayata M, Oyura H, Matsumoto M, Seya T, 2003. Mechanism of up-regulation of human Toll-like receptor 3 secondary to infection of measles virus-attenuated strains. *BiochemBiophys Res Commun* 311: 39–48.
- 28 Tabeta K., Georgel P., Janssen E., Du H, Hobe K., Krozat K. i dr. Toll-подобные рецепторы 9 i 3 как важнейшие компоненты врожденной иммунной защиты от цитомегаловирусной инфекции мыши. *ProcNatlAcadSciUSA*. 2004; 101 : 3516–21.
- 29 Kuk G.S., Hill A.V. Генетика предрасположенности к инфекционным заболеваниям человека. *NatRevGenet*. 2001; 2 : 967–77.
- 30 Akira S, Uematsu S, Takeuchi O, 2006. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 124: 783–801.
- 31 T. Kawai and S. Akira, "The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on toll-like receptors," *Nature Immunology*, vol. 11, no. 5, pp. 373–384, 2010.
- 32 M. Matsumoto, K. Funami, H. Oshiumi, and T. Seya, "Toll-like receptor 3: a link between toll-like receptor, interferon and viruses," *Microbiology and Immunology*, vol. 48, no. 3, pp. 147–154, 2004.
- 33 M.-M. Yuan, Y.-Y. Xu, L. Chen, X.-Y. Li, J. Qin, and Y. Shen, "TLR3 expression correlates with apoptosis, proliferation and angiogenesis in hepatocellular carcinoma and predicts prognosis," *BMC Cancer*, vol. 15, no. 1, article 245, 2015.
- 34 Y.-Y. Xu, L. Chen, I.-M. Zhou, Y.-Y. Wu, and Y.-Y. Zhu, "Inhibitory effect of dsRNA TLR3 agonist in a rat hepatocellular carcinoma model," *Molecular Medicine Reports*, vol. 8, no. 4, pp. 1037–1042, 2013.
- 35 Z. Guo, L. Chen, Y. Zhu et al., "Double-stranded RNA-induced TLR3 activation inhibits angiogenesis and triggers apoptosis of human hepatocellular carcinoma cells," *Oncology Reports*, vol. 27, no. 2, pp. 396–402, 2012.
- 36 Y.-T. Lin, A. Verma, and C. P. Hodgkinson, "Toll-like receptors and human disease: lessons from single nucleotide polymorphisms," *Current Genomics*, vol. 13, no. 8, pp. 633–645, 2012.
- 37 M. Sironi, M. Biasin, R. Cagliani et al., "A common polymorphism in TLR3 confers natural resistance to HIV-1 infection," *Journal of Immunology*, vol. 188, no. 2, pp. 818–823, 2012.
- 38 K. Huik, R. Avi, M. Pauskar et al., "Association between TLR3 rs3775291 and resistance to HIV among highly exposed Caucasian intravenous drug users," *Infection, Genetics and Evolution*, vol. 20, pp. 78–82, 2013.
- A. Al-Qahtani, M. Al-Ahdal, A. Abdo et al., "Toll-like receptor 3 polymorphism and its association with hepatitis B virus infection in Saudi Arabian patients," *Journal of Medical Virology*, vol. 84, no. 9, pp. 1353–1359, 2012.
- 39 E. Askar, R. Bregadze, J. Mertens et al., "TLR3 gene polymorphisms and liver disease manifestations in chronic hepatitis C," *Journal of Medical Virology*, vol. 81, no. 7, pp. 1204–1211, 2009.
- A. V. Barkhash, M. I. Voevoda, and A. G. Romaschenko, "Association of single nucleotide polymorphism rs3775291 in the coding region of the TLR3 gene with predisposition to tickborne encephalitis in a Russian population," *Antiviral Research*, vol. 99, no. 2, pp. 136–138, 2013.
- 40 Svensson, P. Tunbjork, I. Nordstrom, L. Padyukov, and K. Eriksson, "Polymorphisms in Toll-like receptor 3 confer natural resistance to human herpes simplex virus type 2 infection," *Journal of General Virology*, vol. 93, no. 8, pp. 1717–1724, 2012.
- 41 Nahum, H. Dadi, A. Bates, and C. M. Roifman, "The L412F variant of Toll-like receptor 3 (TLR3) is associated with cutaneous candidiasis, increased susceptibility to cytomegalovirus, and autoimmunity," *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 127, no. 2, pp. 528–531, 2011.
- 42 T. S. Assmann, L. De Almeida Brondani, A. C. Bauer, L. H. Canani, and D. Crispim, "Polymorphisms in the TLR3 gene are associated with risk for type 1 diabetes mellitus," *European Journal of Endocrinology*, vol. 170, no. 4, pp. 519–527, 2014.
- 43 K. H. Kim, B. K. Jang, W. J. Chung et al., "Peginterferon alpha and ribavirin combination therapy in patients with hepatitis C virus-related liver cirrhosis," *The Korean Journal of Hepatology*, vol. 17, no. 3, pp. 220–225, 2011.
- 44 N. Wang, Y. Liang, S. Devaraj, J. Wang, S. M. Lemon, and K. Li, "Toll-like receptor 3 mediates establishment of an antiviral state against hepatitis C virus in hepatoma cells," *Journal of Virology*, vol. 83, no. 19, pp. 9824–9834, 2009.
- 45 R. Firdaus, A. Biswas, K. Saha et al., "Modulation of TLR3, 7 and 8 expressions in HCV genotype 3 infected individuals: potential correlations of pathogenesis and spontaneous clearance," *BioMed Research International*, vol. 2014, Article ID 491064, 7 pages, 2014.
- 46 F. Qian, C. R. Bolen, C. Jing et al., "Impaired toll-like receptor 3-mediated immune responses from macrophages of patients chronically infected with hepatitis C virus," *Clinical and Vaccine Immunology*, vol. 20, no. 2, pp. 146–155, 2013.
- 47 K. S. Srfa, O. D. Pires-Neto, B. B. Santana et al., "Toll-like receptor 3 gene polymorphisms are not associated with the risk of hepatitis B and hepatitis C virus infection," *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, vol. 48, no. 2, pp. 136–142, 2015.
- 48 S. Medhi, M. Deka, P. Deka et al., "Promoter region polymorphism & expression profile of toll like receptor-3 (TLR-3) gene in chronic hepatitis C virus (HCV) patients from India," *Indian Journal of Medical Research*, vol. 134, no. 8, pp. 200–207, 2011.
- 49 P. Geng, L. Song, H. An, J. Huang, S. Li, and X. Zeng, "Toll-like receptor 3 is associated with the risk of HCV infection and HBV-Related Diseases," *Medicine*, vol. 95, no. 21, p. e2302, 2016.
- 50 Q. He, C. S. Graham, E. D. Mangoni, and M. J. Koziel, "Differential expression of toll-like receptor mRNA in treatment nonresponders and sustained virologic responders at baseline in patients with chronic hepatitis C," *Liver International*, vol. 26, no. 9, pp. 1100–1110, 2006.
- 51 K. Sato, T. Ishikawa, A. Okumura et al., "Expression of Toll-like receptors in chronic hepatitis C virus infection," *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 22, no. 10, pp. 1627–1632, 2007.
- 52 K. I. Mohammed, L. A. Adel, F. A. Ali-Eldin, and S. Eladawy, "Expression of Toll like receptors 3 & 7 in peripheral blood from patients with chronic hepatitis C virus infection and their correlation with interferon-alpha," *The Egyptian Journal of Immunology*, vol. 20, no. 1, pp. 13–22, 2013.
- 53 Q. Yang, S. Fu, and J. Wang, "Hepatitis C virus infection decreases the expression of Toll-like receptors 3 and 7 via upregulation of miR-758," *Archives of Virology*, vol. 159, no. 11, pp. 2997–3003, 2014.
- 54 M. Taura, A. Eguma, M. A. Suico et al., "p53 regulates toll-like receptor 3 expression and function in human epithelial cell lines," *Molecular and Cellular Biology*, vol. 28, no. 21, pp. 6557–6567, 2008.
- 55 S. Yin and B. Gao, "Toll-like receptor 3 in liver diseases," *Gastroenterology Research and Practice*, vol. 2010, Article ID 750904, 6 pages, 2010.
- 56 X. Huang, H. Li, J. Wang et al., "Genetic polymorphisms in Toll-like receptor 3 gene are associated with the risk of hepatitis B virus-related liver diseases in a Chinese population," *Gene*, vol. 569, no. 2, pp. 218–224, 2015.
- 57 L. Sun, J. Dai, W. Hu, and J. Wang, "Expression of toll-like receptors in hepatic cirrhosis and hepatocellular carcinoma," *Genetics and Molecular Research*, vol. 15, no. 2, 2016.
- 58 Y. Takii, M. Nakamura, M. Ito et al., "Enhanced expression of type I interferon and toll-like receptor-3 in primary biliary cirrhosis," *Laboratory Investigation*, vol. 85, no. 7, pp. 908–920, 2005.
- 59 T. R. Gardner, Q. Chen, Y. Jin, and M. N. Ajuebor, "Toll-like receptor 3 ligand dampens liver inflammation by stimulating V α 14 invariant natural killer T cells to negatively regulate $\gamma\delta$ T cells," *The American Journal of Pathology*, vol. 176, no. 4, pp. 779–789, 2010.
- 60 R. Zampino, A. Marrone, L. Restivo et al., "Chronic HCV infection and inflammation: clinical impact on hepatic and extra-hepatic manifestations," *World Journal of Hepatology*, vol. 5, no. 10, pp. 528–540, 2013.

- 61 J. Wang, J. Xu, W. Zhang, H. Wei, and Z. Tian, "TLR3 ligand-induced accumulation of activated splenic natural killer cells into liver," *Cellular & Molecular Immunology*, vol. 2, no. 6, pp. 449–453, 2005.
- 62 Helbig KJ, Beard MR. The interferon signaling pathway genes as biomarkers of hepatitis C virus disease progression and response to treatment. *Biomark Med.* 2012;6:141–150.
- 63 Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:558–567.
- 64 Sanclemente G, Moreno A, Navasa M, et al. Genetic variants of innate immune receptors and infections after liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2014;20:11116–11130.
- 65 Skevaki C, Pararas M, Kostelidou K, et al. Single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptors and susceptibility to infectious diseases. *ClinExpImmunol.* 2015;180:165–177.
- 66 Medhi S, Deka M, Deka P, et al. Promoter region polymorphism & expression profile of toll like receptor-3 (TLR-3) gene in chronic hepatitis C virus (HCV) patients from India. *Indian J Med Res.* 2011;134:200–207.
- 67 Lin YT, Verma A, Hodgkinson CP. Toll-like receptors and human disease: lessons from single nucleotide polymorphisms. *Curr Genomics.* 2012;13:633–645.
- 68 Al-Qahtani A, Al-Ahdal M, Abdo A, et al. Toll-like receptor 3 polymorphism and its association with hepatitis B virus infection in Saudi Arabian patients. *J Med Virol.* 2012;84:1353–1359.
- 69 He D, Tao S, Guo S, et al. Interaction of TLR-IFN and HLA polymorphisms on susceptibility of chronic HBV infection in Southwest Han Chinese. *Liver Int.* 2015;35:1941–1949.
- 70 Huang X, Li H, Wang J, et al. Genetic polymorphisms in Toll-like receptor 3 gene are associated with the risk of hepatitis B virus-related liver diseases in a Chinese population. *Gene.* 2015;569: 218–224.
- 71 Lee SO, Brown RA, Razonable RR. Association between a functional polymorphism in Toll-like receptor 3 and chronic hepatitis C in liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2013;15:111–119.
- 72 Li G, Zheng Z. Toll-like receptor 3 genetic variants and susceptibility to hepatocellular carcinoma and HBV-related hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol.* 2013;34:1589–1594.
- 73 Qian F, Bolen CR, Jing C, et al. Impaired toll-like receptor 3-mediated immune responses from macrophages of patients chronically infected with hepatitis C virus. *Clin Vaccine Immunol.* 2013;20:146–155.
- 74 Rong Y, Song H, You S, et al. Association of Toll-like receptor 3 polymorphisms with chronic hepatitis B and hepatitis B-related acute-on-chronic liver failure. *Inflammation.* 2013;36:413–418.
- 75 de Sa' KS, Pires-Neto Ode S, Santana BB, et al. Toll-like receptor 3 gene polymorphisms are not associated with the risk of hepatitis B and hepatitis C virus infection. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015;48:136–142.

Вклад авторов. Все авторы принимали равное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами. Финансирование – не проводилось.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ. Қаржыландыру жүргізілмеді.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work. Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах:

Нурланова Гулжанат Нурлановна, ассистент кафедры инфекционных болезней НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», gul_88_25@mail.ru, 87019440686 [https:// ORCID 0000-0003-3313-514X](https://orcid.org/0000-0003-3313-514X)

Искакова Айгерім Набиевна, ассистент кафедры инфекционных болезней НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», phd1013@mail.ru [https://ORCID 0000-0002-8022-5212](https://orcid.org/0000-0002-8022-5212)

Астраханов Әкежан Рустемұлы, ассистент кафедры инфекционных болезней НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», astrakhanov.akezhan@mail.ru [https://ORCID 0000-0001-5363-3168](https://orcid.org/0000-0001-5363-3168)

Байғулиева Айгерім Бауыржанқызы, ассистент кафедры инфекционных болезней и детских инфекций, Западно-Казахстанский медицинский университет, aika-pediatr@mail.ru, город Актобе, Казахстан, 87026822127 <https://orcid.org/0000-0001-6638-261X>

Аманжанова Айгүль Арыстанбаевна, ассистент кафедры инфекционных болезней НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», Айгүль Арыстанбаевна Аманжанова aугularystanbaevna@mail.ru [https://ORCID 0000-0002-6504-2418](https://orcid.org/0000-0002-6504-2418)

Жумағалиева Галина Даутовна, профессор кафедры детских инфекционных болезней, galdau@mail.ru, город Астана, Казахстан, 87078258977, <https://orcid.org/0000-0002-5448-072X>