

РИСК РАЗВИТИЯ ПНЕВМОНИИ И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ *TLR2* И *TLR4*: МЕТА-АНАЛИЗ

С. В. Смирнова¹, Л. Е. Сальникова^{1,2}

¹ Институт общей генетики им. Н. И. Вавилова,
Россия, 117971, Москва, ул. Губкина, д. 3

² НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского,
Россия, 107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Risk for Pneumonia and *TLR2* and *TLR4* Gene Polymorphisms: a Meta-Analysis

S. V. Smirnova¹, L. E. Salnikova^{1,2}

¹ V. N. Vavilov Institute of General Genetics
3, Gubkin St., Moscow 117971, Russia

² V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology
25, Petrovka St., Build. 2, Moscow 107031, Russia

Пневмония является одной из наиболее распространенных инфекций с высоким уровнем смертности. Полиморфизм генов толл-подобных рецепторов, относящихся к первой линии защиты иммунной системы, может вносить существенный вклад в индивидуальную вариабельность в связи с риском развития пневмонии. На сегодняшний день этот вопрос недостаточно изучен, а имеющиеся литературные данные противоречивы.

Цель исследования. Мета-анализ ассоциации полиморфных вариантов генов толл-подобных рецепторов и риска развития пневмонии и сопутствующих ей инфекций.

Методы. Для обнаружения возможной ассоциации риска развития пневмонии и сопутствующих инфекций с однонуклеотидными полиморфизмами (SNP) в генах *TLR2* rs5743708 (2258 G>A; Arg753Gln) и *TLR4* rs4986790 (896A>G; Asp299Gly) был выполнен мета-анализ. В исследование было включено 2312 (682 пациента / 1630 индивидуумов контрольной группы) и 3075 (910/2165) представителей европеоидной расы для каждого SNP соответственно. Так как частота минорных аллелей обоих полиморфных вариантов составляет менее 5%, анализ выполнен только для доминантной генетической модели.

Результаты. При анализе общей группы аллель А гена *TLR2* (rs5743708) показал ассоциацию с риском развития пневмонии (OR=1,90, 95% ДИ: 1,02–3,54, $p=0,042$), в то время как для гена *TLR4* (rs4986790) ассоциации с пневмонией выявлено не было. При анализе подгрупп (дети/взрослые и внебольничная пневмония/нозокомиальная пневмония) значимые эффекты отсутствовали.

Выводы. Аллель А гена *TLR2* (rs5743708) может быть фактором риска восприимчивости к пневмонии. Данные результаты имеют перспективы для их использования в клинической практике, однако, в связи с высокой гетерогенностью и недостаточными размерами выборок, требуется подтверждение этих результатов в дальнейших исследованиях.

Ключевые слова: *TLR2*; *TLR4*; полиморфизм; пневмония; мета-анализ

Pneumonia is one of the most common infections with high mortality rates. The gene polymorphism of Toll-like receptors that belong to the first line of defense of the immune system can make a considerable contribution to individual variability due to the risk of pneumonia. Today this issue has not been adequately explored and the data available in the literature are conflicting.

Objective: to carry out a meta-analysis of the association between Toll-like receptor gene polymorphic variants and the risk of pneumonias and its coinfections.

Methods. A meta-analysis was carried out to detect a possible association of the risk of pneumonia and coinfections with single nucleotide polymorphisms (SNP) in the *TLR2* (rs5743708 (2258 G>A; Arg753Gln) and *TLR4*

Адрес для корреспонденции:

Светлана Смирнова
E-mail: vsmirnov64@mail.ru

Correspondence to:

Svetlana Smirnova
E-mail: vsmirnov64@mail.ru

(rs4986790 (896A>G; Asp299Gly) genes. The investigation enrolled 2312 (682 patients/1630 control individuals) and 3075 (910/2165) Caucasians for each SNP, respectively. As the rate of minor alleles of both polymorphic variants was less than 5%; the analysis was made only for a dominant genetic model.

Results. Analysis of the study group showed that the A allele of *TLR2* rs5743708 was associated with the risk of pneumonia (OR = 1.90; 95% CI: 1.02–3.54; $P=0.042$) while *TLR4* rs4986790 was not associated with pneumonia. Analysis of subgroups (children/adults and community-acquired/nosocomial pneumonia) revealed no significant effects.

Conclusion. The A allele of *TLR2* rs5743708 may be a risk factor for susceptibility to pneumonia. These results have promises for their clinical application; however, due to the high heterogeneity and insufficient sizes of samples, these results need to be confirmed by further investigations.

Key words: *TLR2; TLR4; polymorphism; pneumonia; meta-analysis*

DOI:10.15360/1813-9779-2015-6-6-18

Введение

Пневмония является основной причиной смертности среди инфекционных заболеваний для представителей всех возрастных групп, при этом показатели смертности варьируют от 5 до 20% [1, 2]. Несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики, применение высокоэффективных антибактериальных препаратов, уровень смертности от пневмонии остается высоким [3, 4]. Различные факторы, характеризующие особенности организма пациента, могут влиять на восприимчивость к пневмонии; среди таких факторов называют пожилой возраст, сопутствующие заболевания, дисфункцию глотания, нутритивный статус и эффективность иммунного ответа на инфекцию. Врожденный иммунный ответ инициируется макрофагами путем распознавания патогенов, их фагоцитирования и секреции медиаторов воспаления. Эффективность ответа зависит от распознавания патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMPs), которые позволяют отличать инфекционные агенты от факторов внутренней среды организма и различать патогены между собой [5]. Первичное распознавание инфекционных агентов иммунной системой осуществляется паттерн-распознающими рецепторами врожденного иммунитета. Генетическая изменчивость генов системы распознавания патогенов, предположительно, может частично объяснить индивидуальные различия восприимчивости к инфекциям.

Наиболее изученным классом паттерн-распознающих рецепторов являются толл-подобные рецепторы (TLR), названные в честь Toll рецептора *Drosophila melanogaster*, играющего важную роль в защите организма мухи против грибковых инфекций [6]. Толл-подобные рецепторы (TLRs) принадлежат к группе паттерн-распознающих рецепторов, которые определяют бактериальные, вирусные или грибковые молекулярные структуры или нуклеиновые кислоты и запускают системное воспаление [7]. У человека описано десять TLRs, которые отличаются способностью к распознаванию вирусов, бактерий, грибов и простейших [8–14]. SNPs в ге-

Introduction

Pneumonia is an infectious disease that ranks in the top-10 leading causes of death, with estimated mortality rates varying between 5 and 20% [1, 2]. Despite the increasing development of diagnostic techniques and the use of highly effective antibacterial drugs, pneumonia fatality rate remains high [3, 4]. Many different host factors may play a role in the variability in susceptibility to pneumonia, including an increasing age, comorbidities, swallowing dysfunction, nutritional status and the effectiveness of the immune responses to infection. The innate immune response is initiated by macrophages via recognizing pathogens, phagocytosing them, and secreting inflammatory mediators. Effective response requires the recognition of pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) to distinguish the infectious agents from self, and discrimination among pathogens [5]. An initial recognition of infectious pathogens by the innate immune system is mediated by germline-encoded pattern-recognition receptors. Genetic variability in the pathogen recognition system is thought to partially explain individual differences in the susceptibility to infections.

The first and most studied class of pattern-recognition receptors is that of the Toll-like receptors (TLRs), named after the Toll receptor of *Drosophila melanogaster*, which is important in the host defense of the fly against fungal infections [6]. Toll-like receptors (TLRs) are one class of pattern recognition receptors that sense bacterial, viral or fungal molecular structures or nucleic acids and induce systemic inflammation [7]. There are ten human TLRs that have been characterized by their specific ability to recognize viruses, bacteria, fungi, and protozoa [8–14]. SNPs in the toll-like receptor genes might affect the transcription, synthesis, transport and secretion of corresponding proteins, and consequently influence susceptibility and outcomes of infection. Genetic polymorphisms of toll-like receptors have been shown to be associated with several infectious and/or pulmonary diseases such as tuberculosis [15], asthma [16] and respiratory syncy-

нах толл-подобных рецепторов могут влиять на транскрипцию, синтез, транспорт и секрецию соответствующих белков, и, следовательно, на восприимчивость к инфекции и ее исход. Было показано, что полиморфные варианты генов толл-подобных рецепторов, ассоциированы с несколькими инфекционными, в том числе и легочными, заболеваниями, такими как туберкулез [15], астма [16] и респираторно-синцитиальная вирусная инфекция [17]. Недавние исследования изучили ассоциацию между *TLR2* и *TLR4* полиморфизмом и риском развития пневмонии [18–28], однако результаты были противоречивы.

В настоящем исследовании мы проводим мета-анализ ассоциации полиморфных вариантов генов толл-подобных рецепторов и риска развития пневмонии и сопутствующих ей инфекций.

Материал и методы

Поиск, включение и исключение публикаций.

Систематический поиск оригинальных ассоциативных исследований полиморфизма генов «*TLR*» и пневмонии, а также пневмококковой инфекции был произведен с помощью баз данных NCBI, Google Academia и HuGE Navigator (последний поиск осуществлялся 24 июля 2015). В поиске использовали термины: «пневмония», «воспаление легких», «полиморфизм *TLR*». Ссылки, приведенные в подобранных статьях, также проверялись вручную с целью нахождения дополнительных статей. При этом критериями включения были: 1) исследование должно иметь дизайн случай-контроль или когортный тип и изучать ассоциации между полиморфизмом *TLR* и пневмонией с сопутствующими инфекциями, и 2) наличие данных генотипирования для вычисления отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом. Для каждой публикации, включенной в мета-анализ, была получена следующая информация: фамилия первого автора, год издания, *TLR* SNP, количественные и качественные характеристики пациентов и контрольной группы, данные генотипирования.

Статистический анализ.

Статистический анализ был выполнен с помощью бесплатного пакета программ WinPepi [29] и статистического программного обеспечения R [30], пакет META [31]. Для контрольных групп проводилась оценка равновесия по Харди-Вайнбергу с использованием критерия χ^2 . Эффекты каждого генетического варианта исследовались только по доминантной модели наследования (00 против 01 + 11, т.е. генотип GG против GA+AA для rs5743708; генотип AA против AG+GG для rs4986790), поскольку частота аллелей изучаемых SNP была слишком низкой, чтобы проанализировать и другие генетические модели. Гетерогенность исследований оценивалась с помощью Q критерия Кохрена и I^2 . В связи с высокой неоднородностью исследований ($I^2 \geq 50\%$) во всех случаях применялась модель случайных эффектов. Уровень значимости был установлен P -value $\leq 0,05$ за исключением значимости при оценке гетерогенности (P -value $\leq 0,10$) [32]. Для исследуемых SNP (rs5743708, rs4986790) мета-ана-

литический анализ [17]. Recent investigations have examined associations between *TLR2* and *TLR4* polymorphisms and the risk of pneumonia [18–28] with inconsistent results.

In this study, we conducted a meta-analysis to assess possible contribution of genetic variations in toll-like receptors in the risk of infection and invasion of pneumonia-related pathogens and the development of pneumonia.

Materials and Methods

Publication search, inclusion and exclusion.

A systematic search for original research investigating the association between *TLR* polymorphisms and pneumonia, and/or pneumococcal infection was made by using the NCBI, Google Academia and HuGE Navigator databases (the last search was July 24, 2015). We used the terms: «pneumonia» OR «lung inflammation» and «TLR» and «polymorphism» OR «polymorphic» OR «variant» OR «locus» OR «allele» OR «SNP». References cited in the retrieved articles were also screened manually to identify additional eligible studies. The inclusion criteria were: 1) a case-control study or a cohort study focused on the association between the *TLR* polymorphism and pneumonia, and/or pneumococcal infection, and 2) enough genotype data to calculate odds ratio (OR) with its 95% confidence interval. The following information was obtained from each publication included in the meta-analysis: first author's name, the year of publication, *TLR* SNPs, quantitative and qualitative characteristics of cases and controls, genotype data.

Statistical analysis.

Statistical analysis was conducted by WinPepi freeware package of programs [29] and the package Meta [31] of the R statistical software [30]. HWE (Hardy-Weinberg Equilibrium) test in the healthy controls was conducted with χ^2 test. We examined the effect of each genetic variant using only dominant model (00 vs. 01+11; GG vs. GA+AA for rs5743708; AA vs. AG+GG for rs4986790), since the frequency of variant alleles of the studied SNPs was too low to analyze other genetic models. Heterogeneity of the studies was assessed by Cochran's Q-statistic test and I^2 -test. Since heterogeneity between studies was high ($I^2 \geq 50\%$), a random model was applied. Significance was set at a P -value of ≤ 0.05 except in heterogeneity estimation (P value of ≤ 0.10) [32]. Meta-analysis was conducted for the both analyzed SNPs (rs5743708, rs4986790) in the overall group. We performed also a sensitivity analysis exploring the overall effect after exclusion of each study in turn. The subgroup analysis included the analysis in (i) adult and pediatric groups, (ii) CAP and NP groups. Publication bias has not been assessed because of low sensitivity of these tests due to lower than ten the number of studies [33].

Results and Discussion

A total of 11 full-text articles were included in our meta-analysis. All the studies were performed in Caucasian populations. Main characteristics, including first author, publication year, studied genes and SNPs, sample size, source and characteristics of controls, spe-

Таблица 1. Характеристики включенных в анализ статей, изучающих ассоциации полиморфизмов *TLR2* и *TLR4* с развитием пневмонии различного генеза, сопутствующих инфекций и инвазивной пневмококковой болезнью.
Table 1. Characteristics of the included articles that studied associations of *TLR2* and *TLR4* polymorphisms with pneumonia-related infection and pneumonia development.

First author, year	Genes (SNPs)	Case (n), age	Control (n), age	Source controls	Controls	Pneumonia type	Outcome
Hawn 2005	<i>TLR2</i> (rs4986790, rs4986791)	102, adult	495, adult	HB	Healthy	CAP	Legionnaires' disease
Moens 2007	<i>TLR2</i> (rs5743708), <i>TLR4</i> (rs4986790)	72, adult	178, adult	PB	Healthy	CAP	Pneumonia in patients with invasive pneumococcal disease
Yuan 2008	<i>TLR2</i> (rs5743708), <i>TLR4</i> (rs4986790, rs4986791)	85, pediatric	409, NA	NA	Healthy	—	Diseases / complications of various localization caused by pneumococcus
Endeman 2009	<i>TLR2</i> (rs5743708), <i>TLR4</i> (rs4986790)	200, adult	313, adult	HB	Healthy	CAP	Community-acquired pneumonia
Carvalho 2009	<i>TLR2</i> (rs5743708), <i>TLR4</i> (rs4986790)	87, adult	134, adult	HB	No viral infection in allogeneic stem cell transplantation	NP	Viral pneumonia in allogeneic stem cell transplantation
Kumpf 2010	<i>TLR4</i> (rs4986790)	159, adult	176, adult	NA	Healthy	VAP	Ventilator associated pneumonia
Esposito 2012	<i>TLR2</i> (rs5743708), <i>TLR4</i> (rs4986790, rs4986791)	18, pediatric	164, pediatric	HB	Healthy	CAP	Pneumonia in children infected by the pandemic A/H1N1/2009 influenza virus
Tellería-Orriols 2013	<i>TLR2</i> (rs5743708), <i>TLR4</i> (rs4986790)	92, pediatric	66, pediatric	HB	Healthy	—*	Pneumonia and sepsis in patients with <i>S.pneumoniae</i> infections
Misch 2013	<i>TLR2</i> (rs5743708)	94, adult	262, adult	NA	Healthy	CAP	Legionnaires' disease
Rodriguez-Osorio 2013	<i>TLR4</i> (rs4986790, rs4986791)	44, adult	126, adult	NA	Healthy	—*	Intra-abdominal infection and/or pneumonia
Schnetzke 2015	<i>TLR2</i> (rs5743708), <i>TLR4</i> (rs4986790)	51, adult	104, adult	HB	Patients with acute myeloid leukemia after induction chemotherapy	NP	Pneumonia in patients with acute myeloid leukemia after induction chemotherapy

Note: HB — Hospital-based; PB — Population-based; NA — Not available; CAP — Community-acquired Pneumonia; NP — Nosocomial Pneumonia; VAP — Ventilator-Associated Pneumonia; * — mixed case groups.

Примечание: First author year — первый автор, год (то же в табл. 2); Genes — гены; Case — больные (то же в табл. 2–4); Control — контроль (то же в табл. 2–4); age — возраст; Source controls — источник контроля; Controls — контроль; Pneumonia type — тип пневмонии; Outcome — нозологическая форма; adult — взрослые (то же в табл. 4); pediatric — дети (то же в табл. 4); HB — госпитальный; PB — популяционный; NA — нет данных; Healthy — здоровье; No viral infection in allogeneic stem cell transplantation — отсутствие вирусной инфекции после трансплантации аллогенных стволовых клеток; Patients with acute myeloid leukemia after induction chemotherapy — больные с острой миелоидной лейкемией после индукционной химиотерапии; CAP — внебольничная пневмония; NP — нозокомиальная пневмония; VAP — вентилятор-ассоциированная пневмония; Legionnaires' disease — болезнь легионеров; Pneumonia in patients with invasive pneumococcal disease — пневмония у больных с инвазивной пневмококковой болезнью; Diseases/complications of various localization caused by pneumococcus — заболевания/осложнения различной локализации, вызванные пневмококком; Community-acquired pneumonia — внебольничная пневмония; Viral pneumonia in allogeneic stem cell transplantation — вирусная пневмония после трансплантации аллогенных стволовых клеток; Ventilator associated pneumonia — вентилятор-ассоциированная пневмония; Pneumonia in children infected by the pandemic A/H1N1/2009 influenza virus — пневмония у детей, инфицированных вирусом гриппа A/H1N1/2009; Pneumonia and sepsis in patients with *S.pneumoniae* infections — пневмония и сепсис у больных с инфекцией *S.pneumoniae*; Intra-abdominal infection and/or pneumonia — интра-абдоминальная инфекция и / или пневмония; Pneumonia in patients with acute myeloid leukemia after induction chemotherapy — пневмония у больных с острой миелоидной лейкемией после индукционной химиотерапии; * — mixed case groups — смешанные группы больных.

лиз проводился в общих группах, а также в подгруппах, объединенных по возрасту и типу пневмонии: дети/взрослые, внебольничная (ВП)/нозокомиальная пневмония (НП). Кроме того мы провели анализ чувствительности, изучая изменение эффекта путем последовательного исключения данных каждого исследования из общего анализа. Систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования (publication bias), не оценивалась из-за низкой чувствительности теста при количестве исследований меньше десяти [33].

cific type and characteristics of pneumonia are presented in Table 1. The eleven studies were composed of eight adult and three pediatric studies. Pneumonia was addressed in the context of Legionnaires' disease, invasive pneumococcal disease, viral infection, and other very heterogeneous clinical conditions. Five groups of investigators studied CAP, three studied NP, and other studies analyzed mixed cases or did not give any information on which type of pneumonia was studied. For outcomes with more than two available studies relevant to selection criteria, a meta-analysis was performed for

Meta-Analysis

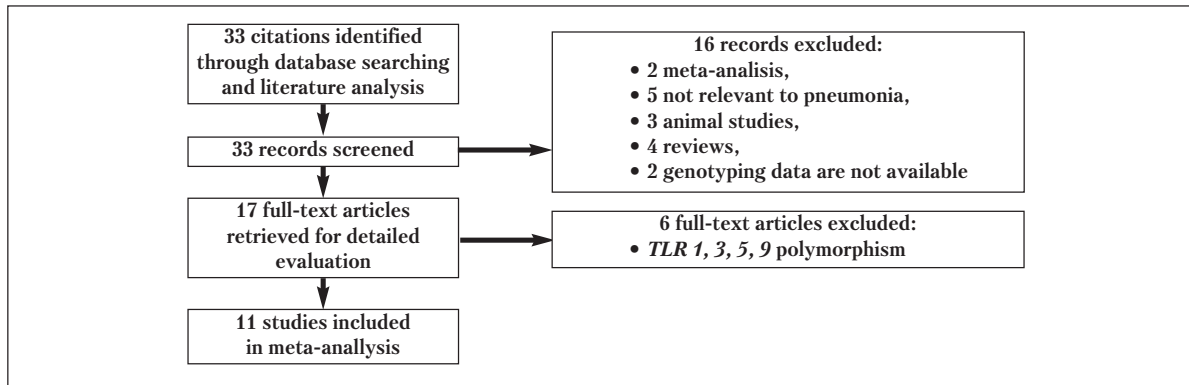


Рис. 1. Последовательность подбора литературы.

Fig. 1. Flowchart of literature search.

Примечание: 33 citations identified through database searching and literature analysis – 33 цитирования, определенных с помощью поиска баз данных и анализа литературы. 33 records screened – 33 работы проанализированы. 17 full-text articles retrieved for detailed evaluation – 17 полнотекстовых статей, выбранных для детальной оценки. 11 studies included in meta-analysis – 11 исследований включены в мета-анализ. 16 records excluded: 2 meta-analysis, 5 not relevant to pneumonia, 3 animal studies, 4 reviews, 2 genotyping data are not available – 16 работ исключены: 2 мета-анализа, 5 не связанных с пневмонией работ, 3 исследования на животных, 4 обзора, 2 работы без данных генотипирования. 6 full-text articles excluded: TLR 1, 3, 5, 9 polymorphism – 6 полнотекстовых статей исключены: TLR 1, 3, 5, 9 полиморфизм.

Результаты и обсуждение

Всего в данный мета-анализ было включено 11 полнотекстовых статей. Все исследования были проведены на представителях европеоидной расы. Основные характеристики включенных исследований (фамилия первого автора, год издания, изученные гены и SNP, размеры выборок, источник и характеристики контрольных групп, тип и характеристика пневмонии) представлены в таблице 1. Из данных исследований 8 проведены на взрослых выборках, 3 – на детских. Пневмония рассматривалась в контексте болезни легионеров, инвазивной пневмококковой инфекции, вирусной инфекции и других разнообразных клинических условий. Пять работ посвящены изучению ВП, три работы рассматривали НП, в остальных исследованиях анализировались смешанные группы пациентов или тип пневмонии не указывался. Мета-анализ проводился для оценки ассоциации SNP rs5743708 (*TLR2*) и rs4986790 (*TLR4*) с развитием пневмонии и сопутствующих инфекций в группах более чем с двумя доступными исследованиями по критериям отбора. Четыре работы также содержали информацию для rs4986791 (1196C>T, Thr399Ile) гена *TLR4*, однако в данных исследованиях в общей сложности всего десять человек были носителями минорного аллеля, в связи с чем мета-анализ для *TLR4* rs4986791 не проводился.

На рисунке 1 представлен процесс подбора и включения исследований в виде блок-схемы в соответствии с принципами PRISMA [34]. Мета-анализ был проведен для 682 пациентов и 1630 представителей контрольной группы в исследовании *TLR2* rs5743708 и 910/2165 индивидуумов при анализе полиморфизма *TLR4* rs4986790. В

SNPs rs5743708 (*TLR2*) and rs4986790 (*TLR4*) and the risk of pneumonia-related pathogens invasion and/or pneumonia development. Four studies also included information for rs4986791 (1196C>T, Thr399Ile) in the *TLR4* gene, however, in four samples, only ten subjects total carried minor genotype. Therefore, a meta-analysis was not performed for *TLR4* rs4986791.

Figure 1 outlines the study selection process in a flowchart following PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines [34]. Meta-analysis was conducted for 682 patients and 1630 controls in the study of *TLR2* rs5743708 and for 910 patients and 2165 controls in the analysis of *TLR4* rs4986790 polymorphisms. Table 2 lists the genotype frequencies for the studied SNPs. The genotype distributions in the controls of all studies were consistent with HWE except for one study (*TLR4* rs4986790) [35]. There was a variation in the variant allele frequency in the different studies ranging from 0.009 to 0.144 for rs5743708 and from 0.016 to 0.184 for rs4986790. Minor allele frequencies for both studied SNPs were in line with the HapMap data for Caucasian populations: 0.052 for rs5743708 allele A and 0.033 for rs4986790 allele G (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=5743708; http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=4986790).

Figure 2 shows the summary effects across the comparisons of the studied polymorphisms *TLR2* (rs5743708) and *TLR4* (rs4986790). Heterogeneity was rather high with I^2 varying in the range of 54.7–66.5%. In these conditions, we considered only a random model. SNP rs5743708 (dominant model) was associated with pneumonia risk OR=1.90, 95% CI: 1.02 – 3.54, $P=0.042$. Results for rs4986790 were non-significant.

Таблица 2. Частоты генотипов во включенных в мета-анализ исследованиях.
Table 2. Genotype frequencies in the included studies.

First author, year	Case			Control			HWE
	00	01	11	00	01	11	
<i>TLR2</i> (rs5743708)							
Moens2007	67	5	0	169	9	0	0,729
Yuan2008	82	3	0	382	27	0	0,490
Endeman2009	144	38	1	287	26	0	0,443
Carvalho 2009	83	4	0	127	7	0	0,756
Esposito 2012	17	1	0	161	3	0	0,906(0,91)*
Tellería-Oriols 2013	37	46	9	49	15	2	0,527
Misch 2013	88	6	0	243	19	0	0,543(1,00)*
Schnetzke 2015	43	8	0	102	2	0	0,921
<i>TLR4</i> (rs4986790)							
Hawn 20051	97	5	0	431	64	0	0,124
Moens2007	60	10	2	161	16	1	0,395
Yuan2008	82	3	0	364	44	1	0,785
Endeman2009	171	27	2	280	32	1	0,933
Carvalho 2009	81	6	0	116	18	0	0,405
Kumpf 2010	147	12	0	150	24	2	0,362
Esposito 2012	16	2	0	148	16	0	0,511(0,51)*
Tellería-Oriols 2013	76	13	3	60	4	2	0,0001
Rodriguez-Osorio 2013	43	1	0	122	4	0	0,856
Schnetzke 2015	40	11	0	96	8	0	0,683
<i>TLR4</i> (rs4986791)							
Hawn 20051	97	5	0	431	64	0	0,124
Yuan2008	82	3	0	365	43	1	0,821
Esposito 2012	17	1	0	148	16	0	0,511(0,51)*
Rodriguez-Osorio 2013	43	1	0	122	4	0	0,856

Note: HWE – Hardy-Weinberg Equilibrium; 0 – major allele (G for rs5743708, A for 4986790, C for 4986791), 1 – minor allele (A for rs5743708, G for 4986790, T for 4986791). *Available data from articles are shown in brackets. ¹ Genotype data are calculated from haplotype data.

Примечание: HWE – равновесие Харди Вайнберга; 0 – мажорный аллель (G для rs5743708, A для 4986790, C для 4986791), 1 – минорный аллель (A для rs5743708, G для 4986790, T для 4986791). * – в скобках указаны данные, доступные из статей. ¹ Частоты рассчитаны, исходя из данных гаплотипирования.

таблице 2 показаны данные генотипирования по изученным полиморфным вариантам. Распределение генотипов в контрольных выборках исследований согласовано с равновесием по Харди-Вайнбергу за исключением одного исследования (*TLR4* rs4986790) [25]. Частоты минорных аллелей в выбранных исследованиях варьировали от 0,009 до 0,144 для rs5743708 и от 0,016 до 0,184 для rs4986790. Соответствующие частоты для европеоидной популяции в соответствии с геномной картой гаплотипов (HapMap) находятся ближе к нижним значениям указанного диапазона: 0,052 для аллеля A rs5743708 и 0,033 для аллеля G rs4986790 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=5743708; http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=4986790).

Рисунок 2 демонстрирует результаты мета-анализа SNPs генов *TLR2* (rs5743708) и *TLR4* (rs4986790). Гетерогенность исследований была довольно высокой, I^2 варьировал в диапазоне 54,7–66,5%. SNP rs5743708 (доминантная модель) был ассоциирован с риском пневмонии OR = 1,90, 95% CI: 1,02–3,54, $p=0,042$. Результаты для rs4986790 были незначимы.

Далее применялись два метода дополнительной оценки результатов по общим группам. Был

Next, we applied two treatments to the overall findings. We performed sensitivity analysis to assess the influence of individual dataset on the pooled ORs by sequential removing each eligible study (Table 3). The result of the sensitivity analysis showed that the OR value ranged from 1.61 (95%CI: 0.81–3.21) to 2.27 (95%CI: 1.26–4.09) for rs5743708 and from 0.85 (95%CI: 0.47–1.51) to 1.05 (95%CI: 0.61–1.80) for rs4986790. After the omission of two papers, one of which studied invasive pneumococcal disease [20] and the other dealt with Legionnaires' disease [26], the effect size became larger. Omission of several other studies [19, 21–25, 26] led to non-significance of the overall effect. No pronounced effects were seen in the sensitivity analysis for the SNPs in the *TLR4* gene. Further, we conducted subgroup analyses that compared different subsets of patients: adult and pediatric groups, CAP and NP (Table 4). Since subgroup analyses always include fewer patients than does the overall analysis, they carry a greater risk of getting negative results due to insufficient power for the reduced sample size. Taken also into account the significant heterogeneity among included studies, non-significant results in the subgroup analyses were not unexpected.

We performed a systematic literature review to establish the possible role of the germline genetic variations in toll-like receptors in susceptibility to

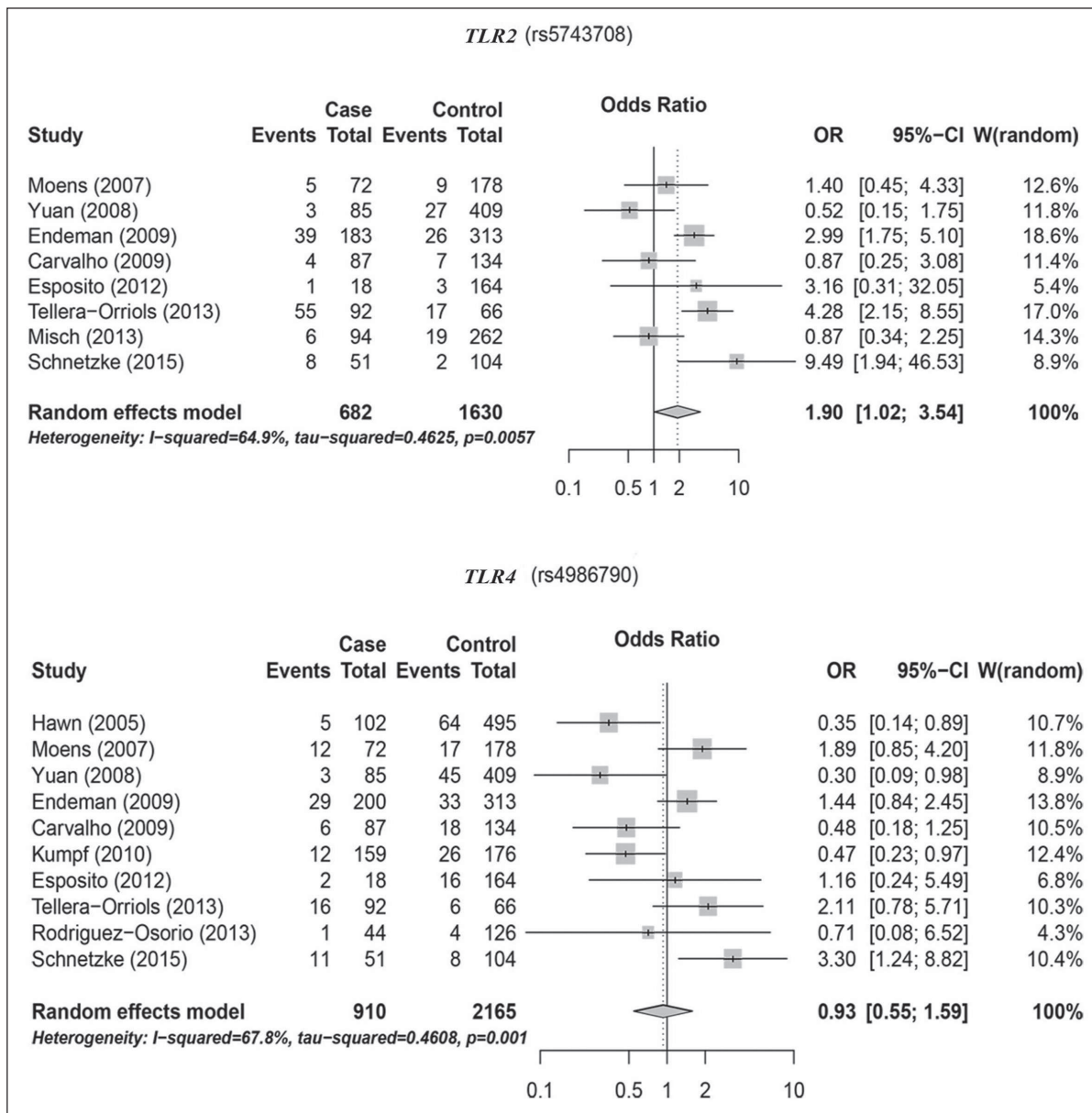


Рис. 2. Результаты мета-анализа ассоциации полиморфных вариантов генов *TLR2* и *TLR4* с пневмонией.
Fig. 2. The meta-analysis results on the association of *TLR2* and *TLR4* polymorphisms with pneumonia.

Примечание: Study — исследование. Events — число пациентов с минорными генотипами. Case — больные. Total — всего. Control — контроль. W(random) — размер случайного эффекта. Random effects model — модель случайных эффектов. Heterogeneity — гетерогенность.

проведен анализ чувствительности для определения влияния отдельных исследований (путем их последовательного удаления) на общий эффект (табл. 3). Результат анализа чувствительности показал, что значение OR варьировало от 1,61 (95%CI: 0,81–3,21) до 2,27 (95%CI: 1,26–4,09) для rs5743708 и от 0,85 (95%CI: 0,47–1,51) до 1,05 (95%CI: 0,61–1,80) для rs4986790. После исключения двух работ, одна из которых была посвящена изучению инвазивной пневмококковой болезни [20], а другая — болезни легионеров [26], величина эффекта увеличивалась. Исключение нескольких других исследо-

pneumonia-related infection and pneumonia development. It is assumed that each type of TLR can recognize the cellular patterns of different groups of organisms, i.e. each type of TLR is able to detect different groups of harmful microorganisms. Among all TLRs, *TLR2* identifies all main pneumonia-related pathogens. Despite high heterogeneity among studies, *TLR2* functional polymorphism appeared to be associated with susceptibility to pneumonia-related infection and pneumonia development.

TLR2 recognizes a large array of pathogen-associated molecular patterns (PAMPs), including

Таблица 3. Анализ чувствительности.

Table 3. Summary outcomes of sensitivity analysis.

Excluding group	Sample size		Test of association			Test of heterogeneity		
	Case	Control	OR	95% CI	P	χ^2	P	I ² (%)
TLR2 (rs5743708)								
Moens 2007	610	1452	1.98	0.99–3.98	0.054	14.984	0.020	60.0
Yuan 2008	597	1221	2.27	1.26–4.09	0.006	10.449	0.107	42.6
Endeman 2009	499	1317	1.72	0.79–3.74	0.169	13.480	0.036	55.5
Carvalho 2009	595	1496	2.10	1.09–4.06	0.027	13.644	0.034	56.0
Esposito 2012	664	1466	1.84	0.95–3.56	0.069	15.294	0.018	60.8
Tellería-Orriols 2013	590	1564	1.61	0.81–3.21	0.174	14.564	0.024	58.8
Misch 2013	588	1368	2.18	1.14–4.16	0.019	12.008	0.062	50.0
Schnetzke 2015	631	1526	1.64	0.88–3.06	0.120	11.924	0.064	49.7
TLR4 (rs4986790)								
Hawn 2005	808	1670	1.05	0.61–1.80	0.855	21.618	0.006	63.0
Moens2007	838	1987	0.85	0.47–1.51	0.570	24.193	0.002	66.9
Yuan2008	825	1756	1.04	0.61–1.78	0.881	22.738	0.004	64.8
Endeman2009	710	1852	0.87	0.47–1.61	0.652	24.697	0.002	67.6
Carvalho 2009	823	2031	1.01	0.57–1.78	0.983	24.333	0.002	67.1
Kumpf 2010	751	1989	1.03	0.58–1.81	0.929	21.713	0.005	63.2
Esposito 2012	892	2001	0.91	0.52–1.62	0.759	26.854	0.001	70.2
Tellería-Orriols 2013	818	2099	0.85	0.48–1.50	0.568	24.780	0.002	67.7
Rodriguez-Osorio 2013	866	2039	0.94	0.54–1.65	0.832	26.772	0.001	70.1
Schnetzke 2015	859	2061	0.81	0.48–1.37	0.426	20.907	0.007	61.7

Note: OR – Odds Ratio; CI – Confidence interval; χ^2 – a measure of heterogeneity; I² – a measure of heterogeneity is expressed in %.

Примечание: Excluding group – исключаемая группа; Sample size – объем выборок; Test of association – тест на ассоциацию; Test of heterogeneity – тест на гетерогенность. OR – отношение шансов; CI – доверительный интервал; χ^2 – оценка гетерогенности исследований; I² – процентная оценка гетерогенности исследований (то же для табл. 4, рис. 2).

Таблица 4. Анализ в подгруппах ассоциации TLR2 rs5743708 и TLR4 rs4986790 с пневмонией.

Table 4. Subgroup analysis of the association of the TLR2 rs5743708 and TLR4 rs4986790 with pneumonia.

Excluding group	N	Sample size		Test of association			Test of heterogeneity		
		Case	Control	OR	95% CI	P	χ^2	P	I ² (%)
TLR2 (rs5743708)									
Adult	5	487	991	1.87	0.89–3.93	0.100	9.997	0.040	60.0
Pediatric	3	195	639	1.88	0.40–8.92	0.425	5.450	0.066	63.3
CAP	6	544	1392	1.79	0.92–3.49	0.088	10.318	0.067	51.5
NP	2	138	238	2.74	0.26–28.41	0.399	5.113	0.024	80.4
TLR4 (rs4986790)									
Adult	7	715	1526	0.93	0.50–1.76	0.834	20.986	0.002	71.4
Pediatric	3	195	639	0.91	0.26–3.23	0.883	5.891	0.053	66.0
CAP	7	613	1751	0.99	0.53–1.86	0.975	14.963	0.021	59.9
NP	3	297	414	0.88	0.26–2.95	0.841	11.214	0.004	82.2

ваний [19, 21–25, 28] приводило к потере значимости эффекта. Выявленного эффекта в анализе чувствительности для SNP в гене *TLR4* не обнаружено. Кроме того, мы провели анализ в подгруппах, сравнивая различные подмножества пациентов: взрослые и детские выборки, пациентов с ВП и НП (табл. 4). Все результаты оказались незначимыми, что может быть связано со значительным уменьшением общего объема выборок и высокой гетерогенностью включенных исследований.

Данная работа выполнена для определения возможной роли герминальных генетических вариантов толл-подобных рецепторов в предрасположенности к сопутствующим пневмонии инфекциям и развитием пневмонии. Предполагается, что каждый тип рецепторов TLR распознает клеточные паттерны разных групп организмов, т.е. каж-

peptidoglycan, lipoproteins, lipopeptides, phenol-soluble modulins, lipoteichoic acid, lipoarabinomannan, atypical lipopolysaccharides (LPSs), porins, glycoinositolphospholipids, glycolipids, and zymosan [5, 35]. To identify these numerous PAMPs, TLR2 forms either homodimers or heterodimers with TLR1 or TLR6. TLR2 also cooperates with TLR9 in sensing mycobacteria [36]. TLR2 has been identified as a key player in the recognition of lipoteichoic acid and peptidoglycans of Gram-positive bacteria [37–41], influencing on susceptibility to these bacteria. *TLR2* polymorphisms are associated with the susceptibility to different infections, such as leprosy, tuberculosis, staphylococcal infections, and sepsis [6, 42–46].

The *TLR2* rs5743708 G to A transition leads to a functional deficiency in heterodimerization with TLR6

дый тип рецепторов TLR способен определять различные группы микроорганизмов. Среди всех толл-подобных рецепторов TLR2 характеризуется наиболее широким спектром узнаваемых патогенов; он распознает все основные патогены инфекций, ассоциированных с пневмонией. Несмотря на высокую гетерогенность исследований, функциональный полиморфизм *TLR2* оказался ассоциирован с предрасположенностью к развитию пневмонии и сопутствующих пневмонии инфекций.

TLR2 распознает большой набор патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMPs), в том числе пептидогликан, липопротеины, липопептиды, фенол-растворимый модулин, липотейхоевые кислоты, липоарабиноманнан, атипичные липополисахариды (LPSs), порины, глико-инозитол-фосфолипиды, гликолипиды и зимозан [5, 35]. Для выявления этих многочисленных PAMPs, TLR2 образует гомодимеры или гетеродимерные формы с TLR1 и TLR6. TLR2 также может объединяться с TLR9 для узнавания микобактерий [36]. TLR2 является ключевым рецептором, ответственным за распознавание липотейхоевой кислоты и пептидогликанов грам-положительных бактерий [37–41]; данный процесс имеет решающее значение в восприимчивости к этим бактериям. Полиморфные варианты гена *TLR2* ассоциированы с предрасположенностью к таким болезням/состояниям, как проказа, туберкулез, стафилококковые инфекции и сепсис [6, 42–46].

Замена G аллеля *TLR2* rs5743708 на A приводит к функциональной недостаточности при гетеродимеризации с TLR6 с последующим уменьшением возможности активации внутриклеточных сигнальных путей [47]. Было показано, что по сравнению с диким типом (2258 аллель G), аллель A ассоциирован со значительным снижением активации NF- κ B (фактора, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа) в ответ на бактериальные пептиды в клетках 293T [6]. Минорный аллель 2258 A ассоциирован (на уровне тенденции) со сниженной экспрессией IL-6 в ответ на лиганды TLR, а также на микроорганизмы в целом [48]. Это изменение функции TLR2 коррелирует с влиянием данного SNP на восприимчивость к инфекциям. Интересно отметить, что 2258 A аллель присутствует только у европеоидов, в том числе и у представителей восточно-европейской популяции Vlach-Roma, но с очень низкой частотой. Другие хорошо известные полиморфизмы *TLR2* (1892C>A и 2029C>T) также имеют дифференциальное распределение в различных популяциях [48]. Наблюдаемые различия в частотах генотипов могут объяснить некоторые особенности в восприимчивости к инфекциям между этими группами населения.

Наш мета-анализ не показал ассоциации полиморфизма *TLR4* rs4986790 с развитием пневмонии и сопутствующих инфекций, что может быть

with subsequent diminished activation of intracellular signaling pathways [47]. Compared to the wild-type, the 2258 A allele has been shown to be associated with a significant decrease in NF- κ B response against bacterial peptides in 293T cells transfected with wild-type or G2258A TLR2 constructs [6]. The 2258A minor allele was characterized (at a tendency level) by a reduced capacity for IL-6 production in response to TLR ligands as well as whole microorganisms [48]. This change in TLR2 function correlates with the observed influence of this SNP on susceptibility to infections. It is interesting to note that 2258 A allele is present only in Europeans, including Vlach-Roma, but at a very low frequency. Other well-known *TLR2* polymorphisms (1892C>A and 2029C>T) also had the differential pattern of genotypes distribution in various populations [48]. Differences in genotype frequencies may explain some of the differences in susceptibility to infections between these populations.

Our meta-analysis did not show association of pneumonia-related infection development and *TLR4* polymorphism rs4986790. This may be due to the high heterogeneity of the studies. Taking into account the differences of pathogen-associated molecular patterns for TLR2 and TLR4 we may also speculate that the TLR4 protein has less impact on pneumonia development than the TLR2 protein. Hence, the genetic variations in the *TLR4* gene may have less consequence (compared with the *TLR2* SNPs) for the susceptibility to pneumonia-related infection. The recent meta-analysis of the SNPs rs4986790 and rs4986791 in the *TLR4* gene has shown that *TLR4* polymorphisms may be associated with increased, decreased or no difference in response to a wide range of infectious diseases [45]. Interestingly, the majority of significant associations have been found among predominantly Asian populations being rare among Europeans [49]. One meta-analysis on the role of the *TLR4* SNPs has been conducted just in relation to pneumonia [49]. The authors found that the rs4986790 A/A genotype might be a risk factor for the development of pneumonia. Compared with the meta-analysis of Cai et al., we found three additional studies published in 2009, 2013 and 2015 [21, 25, 28]. In the abovementioned meta-analysis, the authors have also defined one paper, analyzing fever in patients with *Coxiella burnetii* as the study of CAP [51]. This study was not considered in our meta-analysis. Thus, our meta-analysis differed from that of Cai et al. [50] by four studies and included more subjects (3075 versus 2520). Our updated meta-analysis did not confirm the results of Cai et al [50].

Limitations of our study include the following: (i) all studies were underpowered due to low sample sizes; (ii) studies were highly heterogeneous addressing infection and pneumonia development in different context; (iii) most of the studies were hospital-based, precluding extrapolation to the general population; (iv) pooled effects in all comparisons were altered

связано с высокой гетерогенностью исследований. Однако, принимая во внимание различия соответствующих групп PAMPs для TLR2 и TLR4, мы также можем предположить, что белок TLR4 имеет менее значительную роль при развитии пневмонии, чем белок TLR2, в связи с чем генетические варианты в гене *TLR4* могут меньше влиять (по сравнению с *TLR2* SNP) на предрасположенность к развитию инфекций, ассоциированных с пневмонией. Недавний мета-анализ SNPs rs4986790 и rs4986791 гена *TLR4* показал, что полиморфные варианты *TLR4* могут быть ассоциированы с повышением, понижением или отсутствием изменений в предрасположенности к целому спектру инфекционных заболеваний [49]. Интересно, что большинство значимых ассоциаций было найдено преимущественно в азиатских популяциях [49]. В связи с изучением роли полиморфизма *TLR4* в предрасположенности к пневмонии ранее был проведен лишь один мета-анализ [50]. Авторы обнаружили, что аллель rs4986790 A может быть фактором риска развития пневмонии. По сравнению с мета-анализом Cai и соавторов [50], мы нашли три дополнительных исследования, опубликованных в 2009, 2013 и 2015 гг. [21, 25, 28]. Кроме того, мы исключили из нашего мета-анализа работу [51], анализирующую роль полиморфизма гена *TLR4* в чувствительности к лихорадке у пациентов, инфицированных *Coxiella burnetii*. Эта работа была отнесена авторами к группе работ, оценивающих предрасположенность к ВП. Таким образом, наше исследование отличается от недавней работы Cai с соав. [50] по набору публикаций (на четыре публикации) и большему объему выборок (3075 против 2520). Наш обновленный мета-анализ не подтвердил результаты Cai с соав. [50].

Представленный нами мета-анализ имеет несколько ограничений: (I) все исследования имели низкую статическую мощность из-за недостаточного размера выборок; (II) исследования были неоднородны и рассматривали развитие пневмонии и инфекции в разных контекстах; (III) большинство исследований проводились на базе больниц, что затрудняет экстраполяцию на популяцию в целом; (IV) полученные эффекты существенно варьировали в тестах на чувствительность, что предполагает нестабильность результатов. Несмотря на данные ограничения, наш мета-анализ основан на тщательном подборе литературы с соблюдением принципов PRISMA, а полученные результаты являются биологически обоснованными.

Выводы

Метод мета-анализа широко используется для увеличения мощности теста и получения более убедительных выводов о наличии или отсутствии изучаемого эффекта. Несмотря на важную роль

with sensitivity treatment suggesting instability of the results. Despite these limitations, our meta-analysis is based on adherence to PRISMA guidelines in searching for literature, and the results seem to have a biologic rationale. In view of these items, we believe in the soundness and reliability of our findings.

Conclusion

It is well known that a meta-analysis is used to increase power over individual studies, improve summary estimates and help to draw more convincing conclusions. Despite the crucial role of toll-like receptors in the first line of immune response to infection and the fact that pneumonia is one of the most common infections with high mortality rates, meta-analyses of *TLR* polymorphisms association with pneumonia are scarce. To the best of our knowledge, the current meta-analysis is the first meta-analysis on the role of the *TLR2* alleles in pneumonia development. The *TLR4* SNP rs4986790 has been studied previously in the context of pneumonia however, that meta-analysis has had serious limitations. We showed that the *TLR2* SNP 2258 G/A (rs5743708) is associated with the risk of pneumonia-related infection and pneumonia development, while the *TLR4* SNP 896A>G (rs4986790) does not contribute to the susceptibility to pneumonia. Taking into account that the studies included in our meta-analysis are highly heterogeneous and underpowered these results should be interpreted as preliminary. Further well-designed investigations are clearly warranted.

толл-подобных рецепторов, контролирующих эффективность иммунного ответа на инфекцию, и на то, что пневмония является одной из наиболее распространенных инфекций с высоким уровнем смертности, мета-анализы ассоциаций полиморфизмов *TLR* с пневмонией, за одним исключением, отсутствуют. По нашим сведениям, выполненный нами мета-анализ роли полиморфизма гена *TLR2* в развитии пневмонии является первым. SNP rs4986790 ранее изучался в контексте пневмонии, однако то исследование имело существенные недостатки. Мы показали, что SNP 2258 G>A (rs5743708) *TLR2* ассоциирован с риском развития пневмонии и сопутствующих инфекций, в то время как SNP 896A>G *TLR4* (rs4986790) не влияет на предрасположенность к пневмонии. Принимая во внимание высокую гетерогенность включенных в наш мета-анализ исследований и их низкую статистическую мощность, полученные результаты следует рассматривать как предварительные. Для подтверждения диагностического потенциала молекулярно-генетического тестирования гена *TLR2* в оценке предрасположенности к развитию пневмонии и сопутствующих инфекций необходимы дополнительные исследования.

Meta-Analysis

Литература

1. Кузовлев А.Н., Мороз В.В., Голубев А.М., Половников С.Г. Ингаляционные антибиотики в лечении тяжелой нозокомиальной пневмонии. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (6): 61–70. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-61>
2. Шабанов А.К., Хубутия М.Ш., Булава Г.В., Белобородова Н.В., Кузовлев А.Н., Гребенчиков О.А., Косолапов Д.А., Шпитонков М.И. Динамика уровня прокальцитонина при развитии нозокомиальной пневмонии у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой в отделении реанимации. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (5): 11–17. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-11>
3. Яковлев А.Ю., Гуцица Н.Н., Ниязатов А.А., Зайцев Р.М., Голубцова Е.Ю., Рябикова М.А. Ранняя оценка эффективности антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии путем количественного определения липополисахарида. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (6): 45–52. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-45>
4. Fine M.J., Smith M.A., Carson C.A., Mutha S.S., Sankey S.S., Weissfeld L.A., Kapoor W.N. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA*. 1996; 275 (2): 134–141. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1996.03530260048030>. PMID: 8531309
5. Mortensen E.M., Coley C.M., Singer D.E., Marrie T.J., Obrosky D.S., Kapoor W.N., Fine M.J. Causes of death for patients with community-acquired pneumonia: results from the pneumonia patient outcomes research team cohort study. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162 (9): 1059–1064. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.162.9.1059>. PMID: 11996618
6. File T.M., Tan J.S. Pneumonia in older adults: reversing the trend. *JAMA*. 2005; 294 (21): 2760–2763. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.294.21.2760>. PMID: 16333013
7. Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M., Hanusa B.H., Weissfeld L.A., Singer D.E., Coley C.M., Marrie T.J., Kapoor W.N. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336 (4): 243–250. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199701233360402>. PMID: 8995086
8. Ozinsky A., Underhill D.M., Fontenot J.D., Hajjar A.M., Smith K.D., Wilson C.B., Schroeder L., Aderem A. The repertoire for pattern recognition of pathogens by the innate immune system is defined by cooperation between toll-like receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000; 97 (25): 13766–13771. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.250476497>. PMID: 11095740
9. Hashimoto C., Hudson K.L., Anderson K.V. The Toll gene of *Drosophila*, required for dorsal-ventral embryonic polarity, appears to encode a transmembrane protein. *Cell*. 1988; 52 (2): 269–279. [http://dx.doi.org/10.1016/0092-8674\(88\)90516-8](http://dx.doi.org/10.1016/0092-8674(88)90516-8). PMID: 2449285
10. Beutler B. Innate immunity: an overview. *Mol. Immunol.* 2004; 40 (12): 845–859. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2003.10.005>. PMID: 14698223
11. Poltorak A., He X., Smirnova I., Liu M.Y., Van Huffel C., Du X., Birdwell D., Alejos E., Silva M., Galanos C., Freudenberg M., Ricciardi-Castagnoli P., Layton B., Beutler B. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene. *Science*. 1998; 282 (5396): 2085–2088. <http://dx.doi.org/10.1126/science.282.5396.2085>. PMID: 9851930
12. Lemaître B., Nicolas E., Michaut L., Reichhart J.M., Hoffmann J.A. The dorsoventral regulatory gene cassette *spätzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell*. 1996; 86 (6): 973–983. [http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80172-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80172-5). PMID: 8808632
13. Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Janeway C.A.Jr. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*. 1997; 388 (6640): 394–397. <http://dx.doi.org/10.1038/41131>. PMID: 9237759
14. Kopp E.B., Medzhitov R. The Toll-receptor family and control of innate immunity. *Curr. Opin. Immunol.* 1999; 11 (1): 13–18. [http://dx.doi.org/10.1016/S0952-7915\(99\)80003-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0952-7915(99)80003-X). PMID: 10047546
15. Takeda K., Kaisho T., Akira S. Toll-like receptors. *Annu. Rev. Immunol.* 2003; 21: 335–376. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.immunol.21.120601.141126>. PMID: 12524386
16. Yoshimura A., Lien E., Ingalls R.R., Tuomanen E., Dziarski R., Golenbock D. Cutting edge: recognition of Gram-positive bacterial cell wall components by the innate immune system occurs via Toll-like receptor 2. *J. Immunol.* 1999; 163 (1): 1–5. PMID: 10384090
17. Trinchieri G., Sher A. Cooperation of Toll-like receptor signals in innate immune defence. *Nat. Rev. Immunol.* 2007; 7 (3): 179–190. <http://dx.doi.org/10.1038/nri2038>. PMID: 17318230
18. Ogus A.C., Yoldas B., Ozdemir T., Uguz A., Olcen S., Keser I., Coskun M., Cilli A., Yegin O. The Arg753Gln polymorphism of the human toll-like receptor 2 gene in tuberculosis disease. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (2): 219–223. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.03.00061703>. PMID: 14979495

References

1. Kuzovlev A.N., Moroz V.V., Golubev A.M., Polovnikov S.G. Ingalyatsionnye antibiotiki v lechenii tyazheloi nozokomialnoi pnevmonii. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Inhaled antibiotics in the treatment of nosocomial pneumonia. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (6): 61–70. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-61>
2. Shabanov A.K., Khubutia M.Sh., Bulava G.V., Beloborodova N.V., Kuzovlev A.N., Grebenchikov O.A., Kosolapov D.A., Shpitonkov M.I. Dinamika urovnya prokaltsitonina pri razvitiu nozokomialnoi pnevmonii u postradavshikh s tyazheloi sochetannoi travmoy u otdelenii reanimatsii. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Time course of changes in the level of procalcitonin in the development of nosocomial pneumonia in victims with severe concomitant injury in an intensive care unit. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (5): 11–17. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-11>. [In Russ.]
3. Yakovlev A.Yu., Gushchina N.N., Niyazmatov A.A., Zaitsev R.M., Golubtsova E.Yu., Ryabikova M.A. Rannyya otsenka effektivnosti antibakterialnoi terapii nozokomialnoi pnevmonii putem kolichestvennogo opredeleniya lipopolisakharida. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Early evaluation of the efficiency of antibiotic therapy for nosocomial pneumonia by quantifying lipopolysaccharide. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (6): 45–52. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-45>. [In Russ.]
4. Fine M.J., Smith M.A., Carson C.A., Mutha S.S., Sankey S.S., Weissfeld L.A., Kapoor W.N. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA*. 1996; 275 (2): 134–141. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1996.03530260048030>. PMID: 8531309
5. Mortensen E.M., Coley C.M., Singer D.E., Marrie T.J., Obrosky D.S., Kapoor W.N., Fine M.J. Causes of death for patients with community-acquired pneumonia: results from the pneumonia patient outcomes research team cohort study. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162 (9): 1059–1064. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.162.9.1059>. PMID: 11996618
6. File T.M., Tan J.S. Pneumonia in older adults: reversing the trend. *JAMA*. 2005; 294 (21): 2760–2763. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.294.21.2760>. PMID: 16333013
7. Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M., Hanusa B.H., Weissfeld L.A., Singer D.E., Coley C.M., Marrie T.J., Kapoor W.N. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336 (4): 243–250. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199701233360402>. PMID: 8995086
8. Ozinsky A., Underhill D.M., Fontenot J.D., Hajjar A.M., Smith K.D., Wilson C.B., Schroeder L., Aderem A. The repertoire for pattern recognition of pathogens by the innate immune system is defined by cooperation between toll-like receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000; 97 (25): 13766–13771. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.250476497>. PMID: 11095740
9. Hashimoto C., Hudson K.L., Anderson K.V. The Toll gene of *Drosophila*, required for dorsal-ventral embryonic polarity, appears to encode a transmembrane protein. *Cell*. 1988; 52 (2): 269–279. [http://dx.doi.org/10.1016/0092-8674\(88\)90516-8](http://dx.doi.org/10.1016/0092-8674(88)90516-8). PMID: 2449285
10. Beutler B. Innate immunity: an overview. *Mol. Immunol.* 2004; 40 (12): 845–859. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2003.10.005>. PMID: 14698223
11. Poltorak A., He X., Smirnova I., Liu M.Y., Van Huffel C., Du X., Birdwell D., Alejos E., Silva M., Galanos C., Freudenberg M., Ricciardi-Castagnoli P., Layton B., Beutler B. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene. *Science*. 1998; 282 (5396): 2085–2088. <http://dx.doi.org/10.1126/science.282.5396.2085>. PMID: 9851930
12. Lemaître B., Nicolas E., Michaut L., Reichhart J.M., Hoffmann J.A. The dorsoventral regulatory gene cassette *spätzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell*. 1996; 86 (6): 973–983. [http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80172-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80172-5). PMID: 8808632
13. Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Janeway C.A.Jr. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*. 1997; 388 (6640): 394–397. <http://dx.doi.org/10.1038/41131>. PMID: 9237759
14. Kopp E.B., Medzhitov R. The Toll-receptor family and control of innate immunity. *Curr. Opin. Immunol.* 1999; 11 (1): 13–18. [http://dx.doi.org/10.1016/S0952-7915\(99\)80003-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0952-7915(99)80003-X). PMID: 10047546
15. Takeda K., Kaisho T., Akira S. Toll-like receptors. *Annu. Rev. Immunol.* 2003; 21: 335–376. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.immunol.21.120601.141126>. PMID: 12524386
16. Yoshimura A., Lien E., Ingalls R.R., Tuomanen E., Dziarski R., Golenbock D. Cutting edge: recognition of Gram-positive bacterial cell wall components by the innate immune system occurs via Toll-like receptor 2. *J. Immunol.* 1999; 163 (1): 1–5. PMID: 10384090
17. Trinchieri G., Sher A. Cooperation of Toll-like receptor signals in innate immune defence. *Nat. Rev. Immunol.* 2007; 7 (3): 179–190. <http://dx.doi.org/10.1038/nri2038>. PMID: 17318230
18. Ogus A.C., Yoldas B., Ozdemir T., Uguz A., Olcen S., Keser I., Coskun M., Cilli A., Yegin O. The Arg753Gln polymorphism of the human toll-like

19. Yang I.A., Barton S.J., Rorke S., Cakebread J.A., Keith T.P., Clough J.B., Holgate S.T., Holloway J.W. Toll-like receptor 4 polymorphism and severity of atopy in asthmatics. *Genes Immun.* 2004; 5 (1): 41–45. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.gene.6364037>. PMID: 14735148
20. Paulus S.C., Hirschfeld A.F., Victor R.E., Brunstein J., Thomas E., Turvey S.E. Common human Toll-like receptor 4 polymorphisms—role in susceptibility to respiratory syncytial virus infection and functional immunological relevance. *Clin. Immunol.* 2007; 123 (3): 252–257. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2007.03.003>. PMID: 17449325
21. Hawn T.R., Verbon A., Janer M., Zhao L.P., Beutler B., Aderem A. Toll-like receptor 4 polymorphisms are associated with resistance to Legionnaires' disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005; 102 (7): 2487–2489. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0409831102>. PMID: 15699327
22. Moens L., Verhaegen J., Pierik M., Vermeire S., De Boeck K., Peetermans W.E., Bossuyt X. Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 4 polymorphisms in invasive pneumococcal disease. *Microbes Infect.* 2007; 9 (1): 15–20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.micinf.2006.10.002>. PMID: 17196867
23. Yuan F.F., Marks K., Wong M., Watson S., de Leon E., McIntyre P.B., Sullivan J.S. Clinical relevance of TLR2, TLR4, CD14 and FcγRIIA gene polymorphisms in Streptococcus pneumoniae infection. *Immunol. Cell. Biol.* 2008; 86 (3): 268–270. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.icb.7100155>. PMID: 18180796
24. Endeman H. Clinical characteristics and innate immunity in patients with community-acquired pneumonia. Dissertation. Utrecht University; 2009: <http://dspace.library.uu.nl/handle/1874/33668>
25. Carvalho A., Cunha C., Carotti A., Aloisi T., Guarerra O., Di Ianni M., Falzetti F., Bistoni F., Aversa F., Pitzurra L., Rodrigues F., Romani L. Polymorphisms in Toll-like receptor genes and susceptibility to infections in allogeneic stem cell transplantation. *Exp. Hematol.* 2009; 37 (9): 1022–1029. <http://dx.doi.org/10.1016/j.exphem.2009.06.004>. PMID: 19539691
26. Kumpf O., Giamarellos-Bourboulis E.J., Koch A., Hamann L., Mouktaroudi M., Oh D.Y., Latz E., Lorenz E., Schwartz D.A., Ferwerda B., Routsis C., Skalioti C., Kullberg B.J., van der Meer J.W., Schlag P.M., Netea M.G., Zacharowski K., Schumann R.R. Influence of genetic variations in TLR4 and TIRAP/Mal on the course of sepsis and pneumonia and cytokine release: an observational study in three cohorts. *Crit. Care.* 2010; 14 (3): R103. <http://dx.doi.org/10.1186/cc9047>. PMID: 20525286
27. Esposito S., Molteni C.G., Giliani S., Mazza C., Scala A., Tagliaferri L., Pelucchi C., Fossali E., Plebani A., Principi N. Toll-like receptor 3 gene polymorphisms and severity of pandemic A/H1N1/2009 influenza in otherwise healthy children. *Virology.* 2012; 9: 270. <http://dx.doi.org/10.1186/1743-422X-9-270>. PMID: 23151015
28. Telleria-Orrriols J.J., García-Salido A., Varillas D., Serrano-González A., Casado-Flores J. TLR2-TLR4/CD14 polymorphisms and predisposition to severe invasive infections by Neisseria meningitidis and Streptococcus pneumoniae. *Med. Intensiva.* 2014; 38 (6): 356–362. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2013.08.006>. PMID: 24144680
29. Misch E.A., Verbon A., Prins J.M., Skerrett S.J., Hawn T.R. A TLR6 polymorphism is associated with increased risk of Legionnaires' disease. *Genes Immun.* 2013; 14 (7): 420–426. <http://dx.doi.org/10.1038/gene.2013.34>. PMID: 23823019
30. Rodríguez-Osorio C.A., Lima G., Herrera-Caceres J.O., Villegas-Torres B.E., Zuñiga J., Ponce-de-Leon S., Llorente L., Sifuentes-Osorio J. Genetic variations in toll-like receptor 4 in Mexican-Mestizo patients with intra-abdominal infection and/or pneumonia. *Immunol. Lett.* 2013; 153 (1–2): 41–46. <http://dx.doi.org/10.1016/j.imlet.2013.07.002>. PMID: 23871732
31. Schmetzke U., Spies-Weissart B., Yomade O., Fischer M., Rachow T., Schrenk K., Glaser A., von Lilienfeld-Toal M., Hochhaus A., Scholl S. Polymorphisms of Toll-like receptors (TLR2 and TLR4) are associated with the risk of infectious complications in acute myeloid leukemia. *Genes Immun.* 2015; 16 (1): 83–88. <http://dx.doi.org/10.1038/gene.2014.67>. PMID: 25427560
32. Abramson J.H. WINPEPI updated: computer programs for epidemiologists, and their teaching potential. *Epidemiol. Perspect. Innov.* 2011; 8 (1): 1. <http://dx.doi.org/10.1186/1742-5573-8-1>. PMID: 21288353
33. Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R foundation for statistical computing. Vienna, Austria; 2014: <http://www.R-project.org/>
34. Schwarzer G. Meta: meta-analysis with R. R package version 4.0-3. 2015; <http://CRAN.R-project.org/package=meta>
35. Higgins J.P., Thompson S.G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat. Med.* 2002; 21 (11): 1539–1558. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>. PMID: 12111919
36. Ioannidis J.P., Trikalinos T.A. The appropriateness of asymmetry tests for publication bias in meta-analyses: a large survey. *CMAJ.* 2007; 176 (8): 1091–1096. <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.060410>. PMID: 17420491
37. Moço N.P., Martin L.F., Pereira A.C., Polettini J., Peraçoli J.C., Coelho K.I., da Silva M.G. Gene expression and protein localization of TLR-1, receptor 2 gene in tuberculosis disease. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (2): 219–223. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.03.00061703>. PMID: 14979495
19. Yang I.A., Barton S.J., Rorke S., Cakebread J.A., Keith T.P., Clough J.B., Holgate S.T., Holloway J.W. Toll-like receptor 4 polymorphism and severity of atopy in asthmatics. *Genes Immun.* 2004; 5 (1): 41–45. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.gene.6364037>. PMID: 14735148
20. Paulus S.C., Hirschfeld A.F., Victor R.E., Brunstein J., Thomas E., Turvey S.E. Common human Toll-like receptor 4 polymorphisms—role in susceptibility to respiratory syncytial virus infection and functional immunological relevance. *Clin. Immunol.* 2007; 123 (3): 252–257. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2007.03.003>. PMID: 17449325
21. Hawn T.R., Verbon A., Janer M., Zhao L.P., Beutler B., Aderem A. Toll-like receptor 4 polymorphisms are associated with resistance to Legionnaires' disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005; 102 (7): 2487–2489. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0409831102>. PMID: 15699327
22. Moens L., Verhaegen J., Pierik M., Vermeire S., De Boeck K., Peetermans W.E., Bossuyt X. Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 4 polymorphisms in invasive pneumococcal disease. *Microbes Infect.* 2007; 9 (1): 15–20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.micinf.2006.10.002>. PMID: 17196867
23. Yuan F.F., Marks K., Wong M., Watson S., de Leon E., McIntyre P.B., Sullivan J.S. Clinical relevance of TLR2, TLR4, CD14 and FcγRIIA gene polymorphisms in Streptococcus pneumoniae infection. *Immunol. Cell. Biol.* 2008; 86 (3): 268–270. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.icb.7100155>. PMID: 18180796
24. Endeman H. Clinical characteristics and innate immunity in patients with community-acquired pneumonia. Dissertation. Utrecht University; 2009: <http://dspace.library.uu.nl/handle/1874/33668>
25. Carvalho A., Cunha C., Carotti A., Aloisi T., Guarerra O., Di Ianni M., Falzetti F., Bistoni F., Aversa F., Pitzurra L., Rodrigues F., Romani L. Polymorphisms in Toll-like receptor genes and susceptibility to infections in allogeneic stem cell transplantation. *Exp. Hematol.* 2009; 37 (9): 1022–1029. <http://dx.doi.org/10.1016/j.exphem.2009.06.004>. PMID: 19539691
26. Kumpf O., Giamarellos-Bourboulis E.J., Koch A., Hamann L., Mouktaroudi M., Oh D.Y., Latz E., Lorenz E., Schwartz D.A., Ferwerda B., Routsis C., Skalioti C., Kullberg B.J., van der Meer J.W., Schlag P.M., Netea M.G., Zacharowski K., Schumann R.R. Influence of genetic variations in TLR4 and TIRAP/Mal on the course of sepsis and pneumonia and cytokine release: an observational study in three cohorts. *Crit. Care.* 2010; 14 (3): R103. <http://dx.doi.org/10.1186/cc9047>. PMID: 20525286
27. Esposito S., Molteni C.G., Giliani S., Mazza C., Scala A., Tagliaferri L., Pelucchi C., Fossali E., Plebani A., Principi N. Toll-like receptor 3 gene polymorphisms and severity of pandemic A/H1N1/2009 influenza in otherwise healthy children. *Virology.* 2012; 9: 270. <http://dx.doi.org/10.1186/1743-422X-9-270>. PMID: 23151015
28. Telleria-Orrriols J.J., García-Salido A., Varillas D., Serrano-González A., Casado-Flores J. TLR2-TLR4/CD14 polymorphisms and predisposition to severe invasive infections by Neisseria meningitidis and Streptococcus pneumoniae. *Med. Intensiva.* 2014; 38 (6): 356–362. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2013.08.006>. PMID: 24144680
29. Misch E.A., Verbon A., Prins J.M., Skerrett S.J., Hawn T.R. A TLR6 polymorphism is associated with increased risk of Legionnaires' disease. *Genes Immun.* 2013; 14 (7): 420–426. <http://dx.doi.org/10.1038/gene.2013.34>. PMID: 23823019
30. Rodríguez-Osorio C.A., Lima G., Herrera-Caceres J.O., Villegas-Torres B.E., Zuñiga J., Ponce-de-Leon S., Llorente L., Sifuentes-Osorio J. Genetic variations in toll-like receptor 4 in Mexican-Mestizo patients with intra-abdominal infection and/or pneumonia. *Immunol. Lett.* 2013; 153 (1–2): 41–46. <http://dx.doi.org/10.1016/j.imlet.2013.07.002>. PMID: 23871732
31. Schmetzke U., Spies-Weissart B., Yomade O., Fischer M., Rachow T., Schrenk K., Glaser A., von Lilienfeld-Toal M., Hochhaus A., Scholl S. Polymorphisms of Toll-like receptors (TLR2 and TLR4) are associated with the risk of infectious complications in acute myeloid leukemia. *Genes Immun.* 2015; 16 (1): 83–88. <http://dx.doi.org/10.1038/gene.2014.67>. PMID: 25427560
32. Abramson J.H. WINPEPI updated: computer programs for epidemiologists, and their teaching potential. *Epidemiol. Perspect. Innov.* 2011; 8 (1): 1. <http://dx.doi.org/10.1186/1742-5573-8-1>. PMID: 21288353
33. Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R foundation for statistical computing. Vienna, Austria; 2014: <http://www.R-project.org/>
34. Schwarzer G. Meta: meta-analysis with R. R package version 4.0-3. 2015; <http://CRAN.R-project.org/package=meta>
35. Higgins J.P., Thompson S.G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat. Med.* 2002; 21 (11): 1539–1558. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>. PMID: 12111919
36. Ioannidis J.P., Trikalinos T.A. The appropriateness of asymmetry tests for publication bias in meta-analyses: a large survey. *CMAJ.* 2007; 176 (8): 1091–1096. <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.060410>. PMID: 17420491
37. Moço N.P., Martin L.F., Pereira A.C., Polettini J., Peraçoli J.C., Coelho K.I., da Silva M.G. Gene expression and protein localization of TLR-1,

Meta-Analysis

- 2, -4 and -6 in amniochorion membranes of pregnancies complicated by histologic chorioamnionitis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013; 171 (1): 12–17. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.07.036>. PMID: 24125907
38. Takeuchi O., Kawai T., Mühlradt P.F., Morr M., Radolf J.D., Zychlinsky A., Takeda K., Akira S. Discrimination of bacterial lipoproteins by Toll-like receptor 6. *Int. Immunol.* 2001; 13 (7): 933–940. <http://dx.doi.org/10.1093/intimm/13.7.933>. PMID: 11431423
39. Gerold G., Zychlinsky A., de Diego J.L. What is the role of Toll-like receptors in bacterial infections? *Semin. Immunol.* 2007; 19 (1): 41–47. <http://dx.doi.org/10.1016/j.smim.2006.12.003>. PMID: 17280841
40. Aliprantis A.O., Yang R.B., Mark M.R., Suggett S., Devaux B., Radolf J.D., Klimpel G.R., Godowski P., Zychlinsky A. Cell activation and apoptosis by bacterial lipoproteins through toll-like receptor-2. *Science.* 1999; 285 (5428): 736–739. <http://dx.doi.org/10.1126/science.285.5428.736>. PMID: 10426996
41. Schröder N.W., Morath S., Alexander C., Hamann L., Hartung T., Zähringer U., Göbel U.B., Weber J.R., Schumann R.R. Lipoteichoic acid (LTA) of *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* activates immune cells via Toll-like receptor (TLR)-2, lipopolysaccharide-binding protein (LBP), and CD14, whereas TLR-4 and MD-2 are not involved. *J. Biol. Chem.* 2003; 278 (18): 15587–15594. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M212829200>. PMID: 12594207
42. Schwaendner R., Dziarski R., Wesche H., Kirschning C.J. Peptidoglycan- and lipoteichoic acid-induced cell activation is mediated by toll-like receptor 2. *J. Biol. Chem.* 1999; 274 (25): 17406–17409. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.274.25.17406>. PMID: 10364168
43. Takeda K., Takeuchi O., Akira S. Recognition of lipopeptides by Toll-like receptors. *J. Endotoxin. Res.* 2002; 8 (6): 459–463. <http://dx.doi.org/10.1177/09680519020080060101>. PMID: 12697090
44. Takeuchi O., Hoshino K., Kawai T., Sanjo H., Takada H., Ogawa T., Takeda K., Akira S. Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of gram-negative and gram-positive bacterial cell wall components. *Immunity.* 1999; 11 (4): 443–451. [http://dx.doi.org/10.1016/S1074-7613\(00\)80119-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1074-7613(00)80119-3). PMID: 10549626
45. Ben-Ali M., Barbouche M.R., Bousnina S., Chabbou A., Dellagi K. Toll-like receptor 2 Arg677Trp polymorphism is associated with susceptibility to tuberculosis in Tunisian patients. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2004; 11 (3): 625–626. <http://dx.doi.org/10.1128/CDLI.11.3.625-626.2004>. PMID: 15138193
46. Kang T.J., Chae G.T. Detection of Toll-like receptor 2 (TLR2) mutation in the lepromatous leprosy patients. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2001; 31 (1): 53–58. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1574-695X.2001.tb01586.x>. PMID: 11476982
47. Oğuz A.C., Yıldız B., Özdemir T., Uğuz A., Olcen S., Keser I., Coskun M., Cilli A., Yegin O. The Arg753Gln polymorphism of the human toll-like receptor 2 gene in tuberculosis disease. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (2): 219–223. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.03.00061703>. PMID: 14979495
48. Texereau J., Chiche J.D., Taylor W., Choukroun G., Comba B., Mira J.P. The importance of Toll-like receptor 2 polymorphisms in severe infections. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 41 (Suppl 7): S408–S415. <http://dx.doi.org/10.1086/431990>. PMID: 16237639
49. Yim J.J., Lee H.W., Lee H.S., Kim Y.W., Han S.K., Shim Y.S., Holland S.M. The association between microsatellite polymorphisms in intron II of the human Toll-like receptor 2 gene and tuberculosis among Koreans. *Genes. Immun.* 2006; 7 (2): 150–155. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.gene.6364274>. PMID: 16437124
50. Xiong Y., Song C., Snyder G.A., Sundberg E.J., Medvedev A.E. R753Q polymorphism inhibits Toll-like receptor (TLR) 2 tyrosine phosphorylation, dimerization with TLR6, and recruitment of myeloid differentiation primary response protein 88. *J. Biol. Chem.* 2012; 287 (45): 38327–38337. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M112.375493>. PMID: 22992740
51. Ioana M., Ferwerda B., Plantinga T.S., Stappers M., Oosting M., McCall M., Cimpoeu A., Burada F., Panduru N., Sauerwein R., Doumbo O., van der Meer J.W., van Crevel R., Joosten L.A., Netea M.G. Different patterns of Toll-like receptor 2 polymorphisms in populations of various ethnic and geographic origins. *Infect Immun.* 2012; 80 (5): 1917–1922. <http://dx.doi.org/10.1128/IAI.00121-12>. PMID: 22354034
52. Ziakas P.D., Prodromou M.L., El Khoury J., Zintzaras E., Mylonakis E. The role of TLR4 896 A>G and 1196 C>T in susceptibility to infections: a review and meta-analysis of genetic association studies. *PLoS One.* 2013; 8 (11): e81047. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0081047>. PMID: 24282567
53. Cai X., Fu Y., Chen Q. Association between TLR4 A299G polymorphism and pneumonia risk: a meta-analysis. *Med. Sci. Monit.* 2015; 21: 625–629. <http://dx.doi.org/10.12659/MSM.892557>. PMID: 25720378
54. Everett B., Cameron B., Li H., Vollmer-Conna U., Davenport T., Hickie I., Wakefield D., Vernon S., Reeves W.C., Lloyd A.R. Polymorphisms in Toll-like receptors-2 and -4 are not associated with disease manifestations in acute Q fever. *Genes. Immun.* 2007; 8 (8): 699–702. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.gene.6364428>. PMID: 17855803
37. Moço N.P., Martin L.F., Pereira A.C., Poletini J., Peraçoli J.C., Coelho K.L., da Silva M.G. Gene expression and protein localization of TLR-1, -2, -4 and -6 in amniochorion membranes of pregnancies complicated by histologic chorioamnionitis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013; 171 (1): 12–17. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.07.036>. PMID: 24125907
38. Takeuchi O., Kawai T., Mühlradt P.F., Morr M., Radolf J.D., Zychlinsky A., Takeda K., Akira S. Discrimination of bacterial lipoproteins by Toll-like receptor 6. *Int. Immunol.* 2001; 13 (7): 933–940. <http://dx.doi.org/10.1093/intimm/13.7.933>. PMID: 11431423
39. Gerold G., Zychlinsky A., de Diego J.L. What is the role of Toll-like receptors in bacterial infections? *Semin. Immunol.* 2007; 19 (1): 41–47. <http://dx.doi.org/10.1016/j.smim.2006.12.003>. PMID: 17280841
40. Aliprantis A.O., Yang R.B., Mark M.R., Suggett S., Devaux B., Radolf J.D., Klimpel G.R., Godowski P., Zychlinsky A. Cell activation and apoptosis by bacterial lipoproteins through toll-like receptor-2. *Science.* 1999; 285 (5428): 736–739. <http://dx.doi.org/10.1126/science.285.5428.736>. PMID: 10426996
41. Schröder N.W., Morath S., Alexander C., Hamann L., Hartung T., Zähringer U., Göbel U.B., Weber J.R., Schumann R.R. Lipoteichoic acid (LTA) of *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* activates immune cells via Toll-like receptor (TLR)-2, lipopolysaccharide-binding protein (LBP), and CD14, whereas TLR-4 and MD-2 are not involved. *J. Biol. Chem.* 2003; 278 (18): 15587–15594. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M212829200>. PMID: 12594207
42. Schwaendner R., Dziarski R., Wesche H., Kirschning C.J. Peptidoglycan- and lipoteichoic acid-induced cell activation is mediated by toll-like receptor 2. *J. Biol. Chem.* 1999; 274 (25): 17406–17409. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.274.25.17406>. PMID: 10364168
43. Takeda K., Takeuchi O., Akira S. Recognition of lipopeptides by Toll-like receptors. *J. Endotoxin. Res.* 2002; 8 (6): 459–463. <http://dx.doi.org/10.1177/09680519020080060101>. PMID: 12697090
44. Takeuchi O., Hoshino K., Kawai T., Sanjo H., Takada H., Ogawa T., Takeda K., Akira S. Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of gram-negative and gram-positive bacterial cell wall components. *Immunity.* 1999; 11 (4): 443–451. [http://dx.doi.org/10.1016/S1074-7613\(00\)80119-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1074-7613(00)80119-3). PMID: 10549626
45. Ben-Ali M., Barbouche M.R., Bousnina S., Chabbou A., Dellagi K. Toll-like receptor 2 Arg677Trp polymorphism is associated with susceptibility to tuberculosis in Tunisian patients. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2004; 11 (3): 625–626. <http://dx.doi.org/10.1128/CDLI.11.3.625-626.2004>. PMID: 15138193
46. Kang T.J., Chae G.T. Detection of Toll-like receptor 2 (TLR2) mutation in the lepromatous leprosy patients. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2001; 31 (1): 53–58. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1574-695X.2001.tb01586.x>. PMID: 11476982
47. Oğuz A.C., Yıldız B., Özdemir T., Uğuz A., Olcen S., Keser I., Coskun M., Cilli A., Yegin O. The Arg753Gln polymorphism of the human toll-like receptor 2 gene in tuberculosis disease. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (2): 219–223. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.03.00061703>. PMID: 14979495
48. Texereau J., Chiche J.D., Taylor W., Choukroun G., Comba B., Mira J.P. The importance of Toll-like receptor 2 polymorphisms in severe infections. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 41 (Suppl 7): S408–S415. <http://dx.doi.org/10.1086/431990>. PMID: 16237639
49. Yim J.J., Lee H.W., Lee H.S., Kim Y.W., Han S.K., Shim Y.S., Holland S.M. The association between microsatellite polymorphisms in intron II of the human Toll-like receptor 2 gene and tuberculosis among Koreans. *Genes. Immun.* 2006; 7 (2): 150–155. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.gene.6364274>. PMID: 16437124
50. Xiong Y., Song C., Snyder G.A., Sundberg E.J., Medvedev A.E. R753Q polymorphism inhibits Toll-like receptor (TLR) 2 tyrosine phosphorylation, dimerization with TLR6, and recruitment of myeloid differentiation primary response protein 88. *J. Biol. Chem.* 2012; 287 (45): 38327–38337. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M112.375493>. PMID: 22992740
51. Ioana M., Ferwerda B., Plantinga T.S., Stappers M., Oosting M., McCall M., Cimpoeu A., Burada F., Panduru N., Sauerwein R., Doumbo O., van der Meer J.W., van Crevel R., Joosten L.A., Netea M.G. Different patterns of Toll-like receptor 2 polymorphisms in populations of various ethnic and geographic origins. *Infect Immun.* 2012; 80 (5): 1917–1922. <http://dx.doi.org/10.1128/IAI.00121-12>. PMID: 22354034
52. Ziakas P.D., Prodromou M.L., El Khoury J., Zintzaras E., Mylonakis E. The role of TLR4 896 A>G and 1196 C>T in susceptibility to infections: a review and meta-analysis of genetic association studies. *PLoS One.* 2013; 8 (11): e81047. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0081047>. PMID: 24282567
53. Cai X., Fu Y., Chen Q. Association between TLR4 A299G polymorphism and pneumonia risk: a meta-analysis. *Med. Sci. Monit.* 2015; 21: 625–629. <http://dx.doi.org/10.12659/MSM.892557>. PMID: 25720378
54. Everett B., Cameron B., Li H., Vollmer-Conna U., Davenport T., Hickie I., Wakefield D., Vernon S., Reeves W.C., Lloyd A.R. Polymorphisms in Toll-like receptors-2 and -4 are not associated with disease manifestations in acute Q fever. *Genes. Immun.* 2007; 8 (8): 699–702. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.gene.6364428>. PMID: 17855803

Поступила 19.08.15

Submitted 19.08.15