

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ (ГЕНЫ РЕЦЕПТОРОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА – TLRs) В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ

Жидкова И.И.¹, Понасенко А.В.¹, Хуторная М.В.¹, Кутихин А.Г.¹,
Барбараш О.Л.^{1,2}

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

² ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Кемерово, Россия

Резюме. Имеется генетически обусловленная предрасположенность к развитию атеросклероза и его осложнений (развитие инфаркта миокарда [ИМ], прогрессирующая стенокардия, острое нарушение мозгового кровообращения [ОНМК] по ишемическому типу), в которой одно из приоритетных мест отводится генам рецепторов врожденного иммунитета – TLRs (Toll-like рецепторы). Определение аллельных вариантов генов рецепторов врожденного иммунитета (TLRs) является одним из перспективных направлений в изучении генетических факторов риска развития воспаления в сосудистой стенке, а также формирования и стабильности атеросклеротической бляшки (АСБ). В патогенез атеросклероза вовлечено огромное количество клеток иммунной системы, биологически активных веществ, оказывающих различные влияния на сосудистую стенку и участвующих в реализации универсальной реакции воспаления. Развитие локальной воспалительной реакции, лежащее в основе дестабилизации бляшек и дисфункции эндотелия, связано с активацией TLRs и индукцией синтеза провоспалительных цитокинов. В обзоре проведен анализ данных литературы, раскрывающих роль вариабельности аллельных вариантов генов (TLRs) в развитии и прогрессировании атеросклероза и его осложнений. Поиск генетических маркеров риска развития атеросклероза является эффективным методом персонализированной медицины, способствующей составлению прогноза течения заболевания и разработки профилактических мероприятий с целью предупреждения прогрессирования данной патологии.

Ключевые слова: атеросклероз, полиморфизм генов, TLRs, аллельные варианты, рецепторы врожденного иммунитета, воспаление, иммунный ответ

GENOMIC FACTORS (TOLL-LIKE RECEPTORS GENES) IN DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROSIS AND ITS CLINICAL MANIFESTATIONS

Zhidkova I.I.^a, Ponasenko A.V.^a, Khutornaya M.V.^a, Kutikhin A.G.^a,
Barbarash O.L.^{a, b}

^a Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

^b Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Abstract. Development of atherosclerosis and its clinical manifestations, i.e. unstable angina, myocardial infarction, and ischemic stroke, is largely determined by a genetic inheritance, particularly inherited variation

Адрес для переписки:

Жидкова Ирина Игоревна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»
650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.
Тел.: 8 (384) 264-45-71.
E-mail: Irina04046@yandex.ru

Address for correspondence:

Zhidkova Irina I.
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.
650002, Russian Federation, Kemerovo, Sosnovy blvd, 6.
Phone: 7 (384) 264-45-71.
E-mail: Irina04046@yandex.ru

Образец цитирования:

И.И. Жидкова, А.В. Понасенко, М.В. Хуторная, А.Г. Кутихин, О.Л. Барбараш «Генетические факторы (гены рецепторов врожденного иммунитета – TLRs) в патогенезе атеросклероза и его осложнений» // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 3. С. 241–254.
doi: 10.15789/1563-0625-2017-3-241-254

© Жидкова И.И. и соавт., 2017

For citation:

I.I. Zhidkova, A.V. Ponasenko, M.V. Khutornaya, A.G. Kutikhin, O.L. Barbarash "Genomic factors (Toll-like receptors genes) in development of atherosclerosis and its clinical manifestations", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2017, Vol. 19, no. 3, pp. 241–254.
doi: 10.15789/1563-0625-2017-3-241-254

DOI: 10.15789/1563-0625-2017-3-241-254

of the genes encoding Toll-like receptors (TLRs), a major effector of innate immune system. Polymorphisms of the *TLR* genes may affect vascular inflammation, as well as plaque formation and its stability.

Mirades of immune cells and bioactive substances are involved into pathogenesis of atherosclerosis. They exert different effects upon vascular wall and participate in development of universal inflammatory response. Local inflammatory reaction underlies atherosclerotic plaque destabilization and endothelial dysfunction. This response is associated with TLR activation and induced synthesis of proinflammatory cytokines. Here we review the literature on the role of inherited variations within the *TLR* genes in the development and progression of atherosclerosis and its complications. Moreover, we conclude that a search for genomic markers of atherosclerosis, e.g., TLR gene polymorphisms, may be applied in personalized cardiovascular medicine, in order to predict clinical course and evolution of the disorder, like as to perform prophylactic measures aimed for prevention of the disease progression.

Keywords: atherosclerosis, gene polymorphisms, Toll-like receptors, allelic variants, innate immune receptors, inflammation, immune response

Список сокращений

АГ — артериальная гипертензия, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИИ — ишемический инсульт, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарная артерия, ЛПС — липополисахарид, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, РНК — рибонуклеиновая кислота, СЖК — свободные (насыщенные) жирные кислоты, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, DAMPs — damage associated molecular patterns (молекулярные паттерны, связанные с повреждением), CD — сахарный диабет 2-го типа, CRP — С — реактивный белок, IFN — интерферон, IL — интерлейкин, LRR домен — leucine-rich repeat domain, NF- κ B — транскрипционный ядерный фактор, PAMPs — патоген-ассоциированные молекулярные «образы» (pathogen-associated molecular patterns), SNP — single nucleotide polymorphisms (однонуклеотидные полиморфизмы), TIR домен — Toll interleukin-1 receptor domain, TLRs — Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors), TNF α — фактор некроза опухоли- α , PRRs — рецепторы, воспринимающие «образы» патогенов (pattern recognition receptors).

Введение

Атеросклероз является мультифакториальным (МФЗ) заболеванием, обусловленным сложным комплексным взаимодействием генетических и средовых факторов. Воспаление — основа универсальной защитной реакции, направленная на освобождение организма от патогенов (бактерий, вирусов) и от последствий повреждения (некроза клеток и тканей), лежащая в основе многих заболеваний, в том числе атеросклероза [52]. Поэтому актуальным является поиск пускового фактора, осуществляющего инициацию провоспалительных реакций в артериальной стенке, а также триггерных механизмов, способных оказывать влияние на степень выраженности воспалительной реакции. Понимание генетической составляющей в этиологии и патогенезе МФЗ помо-

жет в разработке новых стратегий диагностики, первичной, вторичной профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее перспективными для изучения, по данным различных авторов, являются рецепторы врожденного иммунитета — Toll-like рецепторы, демонстрирующие участие в атерогенезе.

Врожденный иммунитет обеспечивает специфическое распознавание патогенов с помощью ограниченного числа генетически запрограммированных паттернраспознающих рецепторов (PRRs — pattern recognition receptors), эволюционно отобранных, взаимодействующих с PAMPs патоген-ассоциированные молекулярные «образы» (pathogen — associated molecular patterns) (PAMPs рибонуклеиновой кислоты [РНК] и дезоксирибонуклеиновой кислоты [ДНК] вирусов и бактерий, липополисахаридом [ЛПС] бактериальной стенки грамотрицательных бактерий). Одними из главных рецепторов врожденного иммунитета являются сигнальные PRRs, которые иницируют пути передачи сигнала в ядро клетки для активации генов адаптивного ответа. Наиболее изученные и важные из сигнальных PRRs — это Toll-like рецепторы. До настоящего времени идентифицировано 10 рецепторов TLRs человека [8, 40].

Строение, классификация, локализация и функции TLRs

В зависимости от локализации TLRs условно разделены на две подгруппы: TLRs, которые экспрессируются на цитоплазматической мембране клетки (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, TLR10), и TLRs, которые локализуются и проявляют свою активность на мембранах внутриклеточных везикул, таких как лизосомы, эндосомы, эндоплазматический ретикулум (TLR3, TLR7, TLR8, TLR9) [20, 64]. Некоторые TLRs могут присутствовать на различных мембранных структурах клетки. Например, TLR4 локализуется на цитоплазматической мембране и на мембране аппарата Гольджи. Он связывает эндотоксин ЛПС из грамотрицательных бактерий и является главным рецептором врожденного иммунитета, активация которого сопровождается экспрессией генов цитокинов и других сигнальных пептидов. TLRs активируются как экзогенными лигандами (патогенами вирусов, бактерий, грибов), так и

эндогенными (свободными жирными кислотами [СЖК], модифицированными ХС ЛПНП, фибриногеном) [24, 40].

TLR2, TLR4 и TLR6 функционируют в качестве основных врожденных датчиков у млекопитающих для распознавания клеточной стенки компонентов грамотрицательных бактерий, а субсемейство TLR2 (TLR1, TLR2, TLR6 и TLR10) участвует в распознавании липопептидов. Внутриклеточные TLR3 распознают вирусную двухцепочечную РНК, а TLR7, TLR8, TLR9 — нуклеиновые кислоты. Рецепторы клеточной мембраны, такие как TLR4, связывают эндотоксин ЛПС грамотрицательных бактерий, активация которого сопровождается экспрессией генов цитокинов и других сигнальных пептидов, что позволяет выделить его ключевую роль в реализации реакций врожденного иммунитета; TLR5 распознает бактериальные белки жгутиков; рецептор TLR2 уникален своей способностью образовывать гетеродимеры с TLR1, TLR6 на поверхности цитоплазматической мембраны. Гетеродимер TLR2-TLR6 распознает диацилированные липопептиды грамположительных бактерий и микоплазм, а комплекс TLR2-TLR1 — триацилированные липопептиды грамотрицательных бактерий и микоплазм. Гомодимеры TLR1, TLR2 и TLR6 сами функционально неактивны. Такая особенность рецептора TLR2 обеспечивает широкий диапазон распознавания патоген-ассоциированных молекулярных паттернов. Так, TLR10 может образовывать гетеродимеры с TLR1 или TLR2, но его лиганд в настоящее время неизвестен; комплекс TLR11-TLR1/TLR2 распознает молекулы уропатогенных бактерий [1, 48, 55].

Большинство TLRs экспрессируются иммунными клетками — макрофагами, моноцитами, нейтрофилами, лейкоцитами, тучными и дендритными клетками. Также имеются данные об экспрессии TLRs на поверхности тканей: эпителиальных клетках кишечника, респираторного и урогенитального трактов, эндотелии сосудов, кардиомиоцитах, гепатоцитах, клетках кожи и почечного эпителия, адипоцитах, инсулинчувствительных тканях [47].

TLRs представляют собой трансмембранные одноцепочечные сигнальные рецепторные белки. Функция TLRs обеспечивается особенностями их строения: они имеют внеклеточную и внутриклеточную части. Внеклеточная часть TLRs, богатая лейцином (LRR домен — leucine-rich repeat domain), связывается с лигандами (компонентами клетки) микроорганизмов. Вариательность в генах, кодирующих LRR домены TLRs, приводит к изменению строения (конфигурации) внеклеточных доменов, что способствует нарушению проведения сигнала от активированного рецептора внутрь клетки (снижению распознавания лигандов данных рецепторов) с последующим изменением воспалительного ответа. В неактивном состоянии TLRs находятся в мембране в мономерном состоянии. При активации они

димеризуются, что приводит к последующей передаче сигнала внутрь клетки. Олигомерный рецептор способен связывать несколько внутриклеточных адаптерных белков, которые обеспечивают последующую передачу сигнала [7].

Внутриклеточная часть TLRs (TIR домен — Toll interleukin-1 receptor domain), гомологичная внутриклеточному домену интерлейкина 1 (IL-1) структура, ответственная за взаимодействие с адаптерными молекулами внутриклеточных сигнальных путей, что приводит к индукции синтеза провоспалительных генов и экспрессии интерферонов 1 типа, а также апоптоза. Выделяют два пути активации через адаптерные молекулы: MyD88-зависимый и TRIF-зависимый.

Сигнальный MyD88-зависимый путь является универсальным для большинства TLR (исключение TLR3 и TLR4). Активированный TLRs посредством TIR-домена связывается с адаптерным белком MyD88 (белок-88 миелоидной дифференцировки первичного генного ответа), который является связующим звеном между TLR и первой сигнальной киназой IRAK-4 (IL-1 рецептор-ассоциированная киназа-4). В результате осуществляется активация белков IRAKs, что через каскад событий приводит к активации транскрипционных факторов (NF-κB [ядерный фактор транскрипции], AP-1 [активирующий белок-1]).

Установлено, что TLR3 и TLR4 рецепторы используют только TRIF-зависимый путь. Стимулированные TLRs связываются и активируют TRIF (TIR-доменсодержащий адаптор, индуцирующий IFNγ [интерферон-γ]). Взаимодействие TRIF с TRAF активирует транскрипционный фактор IRF3 (интерферон регулирующий фактор-3), который преимущественно индуцирует экспрессию IFNβ (интерферон β). Стимуляция белка RIP1 (взаимодействующий с рецептором белок 1) приводит к активации NF-κB. Третий сигнальный путь индуцирует апоптоз [3, 7].

Фактор NF-κB обладает свойством образовывать связи с промоторными участками ряда генов, что обеспечивает их экспрессию, синтез гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (IL-1, интерлейкин 6 [IL-6]), фактор некроза опухоли α (TNFα), адгезивных молекул межклеточного взаимодействия, острофазных белков (амилоидного белка, белков теплового шока, CRP [С-реактивный белок]), хемокинов [4, 63]. Кроме того, TLRs также играют ключевую роль в патогенезе асептического воспаления, посредством активации через эндогенные лиганды, высвобождающиеся при повреждении клеток (так называемых молекулярных паттернов, связанных с повреждением, — damage associated molecular patterns, DAMPs). Аналогично PAMPs, DAMPs активируют внутриклеточный путь сигнализации с последующим синтезом провоспалительных цитокинов и формированием типичной тканевой воспалительной реакции [33, 46].

Участие TLRs в патогенезе атеросклероза

Развитие воспаления, лежащее в основе дестабилизации бляшек и дисфункции эндотелия, связано с активацией TLRs и индукцией синтеза провоспалительных цитокинов. TLRs являются ключевыми активаторами моноцитов и макрофагов. Накапливающиеся в области АСБ модифицированные ХС ЛПНП могут служить эндогенными лигандами для TLR4. Лигандами TLRs в зоне бляшки также служат белки теплового шока и компоненты микроорганизмов, проникающих под фиброзную покрывку. Механизмы повреждения после активации TLRs рецепторов заключаются в развитии асептического воспаления без участия патогенов и сводятся к активной продукции метаболитов арахидоновой кислоты, к выбросу кислородных радикалов, дегрануляции лейкоцитов с выходом в ткани эластазы и протеолитических ферментов, простагландинов и фактора, активирующего тромбоциты [33, 46, 58, 66].

Наличие персистирующей инфекции (грамотрицательные бактерии *C. Pneumoniae*, вирусы [Cytomegallovirus, Human herpesvirus 4]) в артериальной стенке также способно запустить внутрисосудистый воспалительный процесс посредством TLRs [41].

Активация данных рецепторов запускает каскад основных проатерогенных цитокинов (IL-12, IL-18, TNF α). Дальнейшее развитие реакции воспаления приводит к активации процесса формирования АСБ, привлечению новых клеток, полному закрытию просвета сосуда или переходу бляшки в стадию распада (дестабилизации АСБ) с образованием тромбов, также способных закрыть просвет сосуда и вызвать серьезные осложнения (прогрессирующую стенокардию, ИМ, ОНМК) [1].

Эпидемиологические и клинические данные показывают, что хроническое воспаление и инфекция увеличивают риск ишемической болезни сердца (ИБС) и атеросклероза, а также связанных с ними сердечно-сосудистых осложнений (ССО), таких как инсульт и ИМ [1, 10]. Например, в исследовании Вгеа D. с соавторами [19] показано, что повышенный уровень экспрессии TLR2 и TLR4 ассоциируется с плохим прогнозом ОНМК и коррелирует с более высоким уровнем в сыворотке крови интерлейкинов IL-6 и TNF α . На моноцитах периферической крови пациентов с нестабильной стенокардией, ИМ и хронической сердечной недостаточностью выше уровни экспрессии TLR2, TLR4, чем у пациентов со стабильной стенокардией или здоровых людей [5, 38]. У больных с ИМ с подъемом сегмента ST повышенная экспрессия на моноцитах TLR4 является независимым предиктором 30-дневных основных неблагоприятных клинических исходов [59].

На основании данных литературы можно представить следующую принципиальную схему участия TLRs в патогенезе атеросклероза (рис. 1).

Таким образом, пусковым звеном патогенеза атеросклероза могут быть воспалительные ре-

акции, запускаемые вследствие взаимодействия TLRs с экзогенными лигандами персистирующих микроорганизмов и/или эндогенными лигандами самого организма, а также полиморфизм генов данных рецепторов [75].

Изменение в структуре TLRs в результате однонуклеотидных полиморфизмов часто ассоциируется с различными инфекционными заболеваниями (сепсисом, туберкулезом), развитием и прогрессированием таких воспалительных заболеваний, как атеросклероз, ИМ, артериальная гипертензия (АГ), ОНМК, сахарный диабет 2-го типа (CD) [24, 44, 60, 62].

Строение, локализация генов системы TLRs и ассоциации генов рецепторов врожденного иммунитета с атеросклерозом и его осложнениями

У человека 10 генов, кодирующих TLRs, расположены на хромосомах 4, 9, 1, X и 3. На хромосоме 4 расположены гены *TLR1*, *TLR2*, *TLR3*, *TLR6* и *TLR10*. На хромосоме 9 расположен ген *TLR4*, на хромосоме 1 — ген *TLR5*. Гены *TLR7* и *TLR8* расположены на X хромосоме (Xp22.3), а ген *TLR9* — на хромосоме 3 (3p21.3) [21, 26].

Ген *TLR1* локализован на 4-й хромосоме. Установлено, что G аллель rs5743551 данного гена ассоциирован с повышенной TLR1-опосредованной продукцией цитокинов [27]. Интересна замена 1805 T>G в кодирующей области гена *TLR1*. Данный вариативный сайт с высокой частотой встречается у европеоидов (75%) и приводит к замене изолейцина на серин в положении 602 TLR1. Аминокислотная замена сопровождается нарушением доставки вновь синтезированной молекулы рецептора к цитоплазматической мембране. В результате снижается на 60% активация фактора транскрипции NF- κ B [2].

Ген *TLR4* локализован на коротком плече 9-й хромосомы (9q33.1). Для гена *TLR4* описаны 7 синонимичных SNP (SNP — single nucleotide polymorphisms [однонуклеотидные полиморфизмы]) (однонуклеотидные замены, найденные в экзонных областях генома и не приводящие к аминокислотным заменам в кодируемых белках) и 28 несинонимичных SNP. Наиболее изучены из них два несинонимичных аллельных варианта гена *TLR4*: rs4986790 (Asp299Gly), который вызывает замену аспарагиновой кислоты на глицин в экзоне 3 в положении 299 полипептидной цепи во внеклеточном домене рецептора; rs4986791 (Thr399Ile), замену тирозина на изолейцин в точке 399 белка. Эти аллельные варианты гена *TLR4* приводят к изменению во внеклеточном домене (осуществляющий взаимодействие TLR4 с лигандами), что нарушает передачу сигнала при контакте с ЛПС и приводит к снижению иммунного ответа. Самая высокая частота встречаемости мутантного аллеля G гена *TLR4* выявлена в африканских популяциях и составляет от 10 до 18%. Носители редкого мутантного G аллеля гена *TLR4* не превышают 7% населения мира, а в азиатских популяциях этот полиморфизм практически не выявлен. По результатам

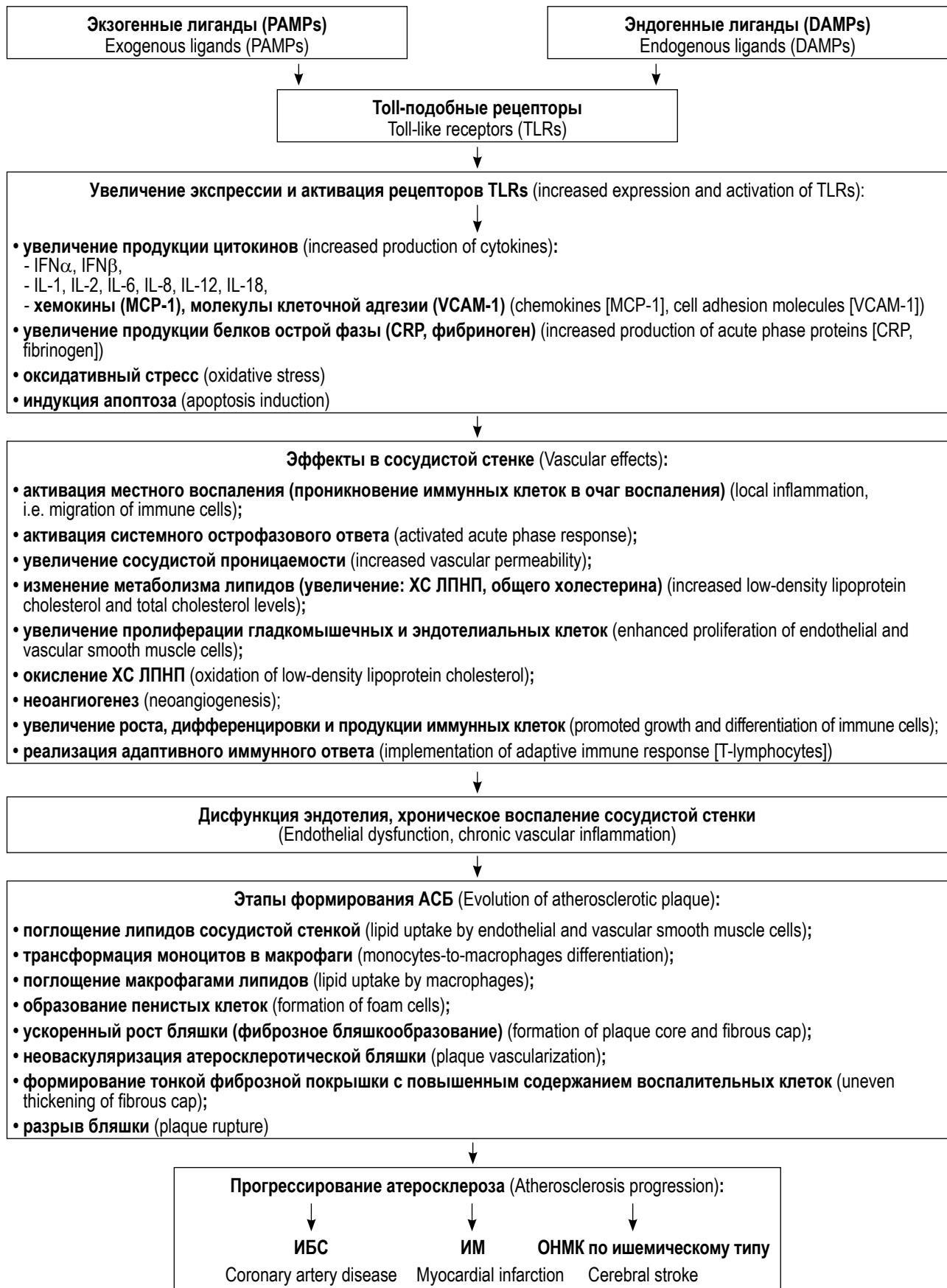


Рисунок 1. Участие TLRs в патогенезе атеросклероза

Figure 1. TLRs in atherosclerosis

проводимых исследований мутантный аллель rs4986791 (Thr399Ile) встречается у 3-6% населения Европы и Америки, не выявлен в Азии, регистрируется у 2% жителей Африки. Наличие аллеля G rs4986790 гена *TLR4* сопровождается провоспалительным фенотипом, тогда как *TLR4* (Asp299Gly) и (Thr399Ile) *TLR4* гаплотип не имеет функциональных отличий от дикого типа *TLR4*. Функционально незначимый гаплотип *TLR4* Asp299Gly / *TLR4* Thr399Ile отсутствует в азиатских популяциях, присутствует в 1-2% случаев в африканских популяциях [15].

Ген *TLR2* локализован на длинном плече 4-й хромосомы (4q32). Известно около 89 SNPs, 29 из них локализовано в интронной части гена и 17 — на третьем экзоне *TLR2* [21]. Из них шесть смысловых SNPs гена *TLR2* связаны с заменой аминокислоты в цитозольной части рецептора, включая 5 SNPs в пределах TIR-домена (аминокислоты 643-784). Эти полиморфные варианты *TLR2* приводят к снижению сигнальной функции рецептора, что сопровождается снижением активности NF-κB, и, как следствие, повышают восприимчивость к инфекции [73]. При аллельном варианте rs5743708 гена *TLR2* происходит замена аргинина (Arg) глутамином (Gln) в позиции 753. Этот аллельный вариант гена *TLR2* был выявлен у 3% здоровых европеоидов [21]. Наиболее высокая частота встречаемости его характерна для немцев (9,4%) [32, 74]. Замена аминокислоты на глутамин (rs5743708) в гене *TLR2* приводит к конформационным изменениям в TIR-домene (внутриклеточной части молекулы) и нарушению передачи сигнала с рецептора *TLR2*, в результате чего происходят снижение выработки провоспалительных цитокинов и активное распространение инфекции среди носителей минорного аллеля по сравнению с носителями основного аллеля. Причем нарушение функции рецептора *TLR2* при данном аллельном варианте наблюдается при гомозиготном варианте носительства (G/G), а при гетерозиготном варианте наблюдается такой же уровень синтеза цитокинов, как и у носителей неизмененного генотипа (A/A) [32, 74].

Аллельный вариант гена *TLR2* 753Gln также нарушает работу *TLR2* — сигнального пути и димеризацию с *TLR6*, что сопровождается снижением иммунного ответа [32].

На четвертой хромосоме локализован комплекс родственных генов, обуславливающих иммунный ответ: *TLR10* / *TLR1* / *TLR6*. Такое хромосомное размещение предполагает близкую генетическую связь *TLR6* с генами *TLR1*, *TLR10*, что, в свою очередь, может оказать влияние на качественные и количественные характеристики сигналинга от множественных гетеродимерных комплексов TLRs [48]. Сам ген *TLR6* локализован на коротком плече четвертой хромосомы (4p13). При наличии вариантного аллеля по rs5743810 гена *TLR6* (замена серина [Ser] пролином [Pro] в позиции 249), что приводит к снижению воспалительного ответа [25, 57].

Все вышеизложенное свидетельствует в пользу наличия зависимости механизмов атерогенеза от вариантного состояния генов, кодирующих ключевые рецепторы врожденного иммунного ответа — TLRs, и к настоящему времени уже имеется ряд данных, подтверждающих данное положение. В таблице 1 приведены результаты исследований по изучению ассоциаций мутантных аллелей генов *TLRs* с атеросклерозом и его осложнениями. Анализируя опубликованные данные, следует отметить, что накопленные знания имеют противоречивый характер. Так, из тридцати двух эпидемиологических исследований восемь констатируют защитный эффект G аллеля rs4986790 (Asp299Gly) *TLR4*, в пяти установлено, что он является аллелем риска, а в девятнадцати никакой корреляции между данным аллелем и риском атеросклероза и его осложнений (ИМ, ОНМК), поражением коронарных артерий (КА), развитием ИБС не обнаружено (табл. 1).

Однако, ни в одном из шести проведенных исследований не было выявлено ассоциаций минорного аллеля (Asp299Gly) гена *TLR4* с развитием инсульта, в одном исследовании был показан протективный эффект минорного аллеля данного варибельного сайта гена *TLR4* в отношении развития ОНМК. Однако, в исследовании Weinstein J.R. с соавторами показано, что минорные аллели Asp299Gly и Thr399Ile гена *TLR4* связаны с риском неблагоприятного прогноза после перенесенного ОНМК в течение 3-х месяцев (табл. 1).

Проведено двенадцать исследований по ассоциации аллеля T Thr399Ile гена *TLR4* с риском атеросклероза и его осложнений, только в одном исследовании установлено, что он является аллелем риска развития ИМ, и в одном исследовании выявлена ассоциация данного аллеля с неблагоприятным исходом перенесенного ОНМК, в десяти никакой корреляции не обнаружено. Ни в одном из четырех проведенных исследований не было выявлено ассоциаций минорного аллеля данного варибельного сайта *TLR4* с развитием инсульта (табл. 1).

Количество исследований в отношении других варибельных сайтов (rs5743708 [Arg753Gln], rs3804099 [Asn199Asn] гена *TLR2*; rs5743551 гена *TLR1* и rs5743810 [Ser249Pro] гена *TLR6*) весьма ограничено.

В одном исследовании выявлена протективная роль мутантного аллеля rs5743708 (Arg753Gln) *TLR2*: в отношении риска развития ОНМК. В одном исследовании ассоциаций минорного аллеля данного варибельного сайта *TLR2* с ИМ не выявлено, то же было в одном исследовании с риском развития ОНМК. Проведено 2 исследования, в которых не выявлено ассоциаций мутантного аллеля rs3804099 (Asn199Asn) *TLR2* с риском развития ИМ и ОНМК, однако авторы предположили их влияние на тяжесть инсульта (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1. АССОЦИИАЦИИ МУТАНТНЫХ АЛЛЕЛЕЙ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ TLRs С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЯМИ

TABLE 1. ASSOCIATION OF THE TLR GENE POLYMORPHISMS WITH ATHEROSCLEROSIS AND ITS COMPLICATIONS

Аллель Allele	Обнаруженная ассоциация Association	Популяция, объем выборки Population and sample size
rs4986790 (Asp299Gly) of the TLR4 gene		
G	↓ риск атеросклероза брахио- цефальных артерий; ↓ концентрации провоспалительных цитоклинов и остро- фазовых показателей ↓ risk of brachiocephalic atherosclerosis; ↓ levels of pro-inflammatory cytokines and acute phase proteins	Итальянцы, 4 группы: по 125 женщин и мужчин от 40 до 49 лет, от 50 до 59 лет, от 60 до 69 лет, от 70 до 79 лет [35] Italian, 4 groups: 125 males and females 40-49, 50-59, 60-69, and 70-79 years [35]
	↓ риск развития ИМ (3 исследования) ↓ risk of MI* (3 studies)	Белые европейцы, 183 человека с острым коронарным синдромом и 216 человек (контрольная группа) [12] Caucasian, 183 patients with acute coronary syndrome and 216 healthy controls [12]
		Немцы, 105 мужчин с ИМ средний возраст 41 год. Группа контроля 127 мужчин средний возраст 38 лет [13] German, 105 males with MI and 127 healthy controls [13]
		Итальянцы с развитием ИМ в молодом возрасте [31] Italian, young patients with MI [31]
	↓ риск атеросклеротического поражения КА, ↓ уровня CRP ↓ risk of coronary atherosclerosis, ↓ CRP level	Американцы (белые), 1894 пациентов без ИМ и проведенной КАГ [37] Caucasian, 1894 patients without MI after coronary angiography [37]
	↓ риск развития ИИ ↓ risk of IS	Россия (Забайкальский край без определения национальной принадлежности), 128 пациентов с ИИ и 113 человек группа контроля [6] Russian, 128 patients with IS and 113 healthy controls [6]
	↓ риск развития ССО у пациен- тов, принимающих статины ↓ risk of CVE in patients who received statins	655 мужчин с ангиографически подтвержденным атеросклерозом КА [18] 655 males with CA [18]
	↓ риск развития ИМ у пациен- тов, принимающих статины ↓ risk of MI in patients who received statins	Метаанализ трех независимых исследований в Англии [29] Meta-analysis of three separate English studies [29]
	↑ риск выраженного атеро- склероза КА ↑ risk of severe CA	Норвежцы, 230 пациентов с проведением коронарографии. 130 пациентов имели стеноз более > 50% как минимум в од- ной КА. У 100 пациентов стенозов КА не выявлено (контроль- ная группа) [17] Norwegian, 230 patients after coronary angiography: 130 patients with > 50% coronary stenosis and 100 healthy controls [17]
	↑ риск неблагоприятного про- гноза после перенесенного ИИ ↑ risk of CVE after IS	113 пациентов с ИИ [67] 113 patients with IS [67]
	↑ повышает риск развития ИМ (3 исследования) ↑ risk of MI* (3 studies)	Французы, британцы, 9758 здоровые мужчины в возрасте 50-59 лет [49] French and British, 9758 healthy males [49]
		Шведы, 1213 пациентов, перенесших первый ИМ и 1561 (кон- трольная группа) [23] Swedish, 1213 patients with MI and 1561 healthy controls [23]
		Украинцы, 31 образец аутопсии от пациентов с установлен- ным диагнозом ИБС и 5 аутопсий у пациентов без ИБС [11] Ukrainian, 31 patients with CAD and 5 healthy controls [11]

Таблица 1 (продолжение)

Аллель Allele	Обнаруженная ассоциация Association	Популяция, объем выборки Population and sample size
G	Не выявлено ассоциаций с возрастанием риска развития ИМ (7 исследований) No association with MI (7 studies)	Американцы разной этнической принадлежности: 695 лиц с ИМ или ИИ, и 695 группа контроля [71] American, 695 MI or IS patients, and 695 healthy controls [71]
		Финны, 657 мужчин, средний возраст 53 года [28] Finnish, 657 males [28]
		Немцы, 3657 пациентов с ИМ и 1211 здоровых людей (с ангиографически нормальными КА) [36] German, 3657 patients with MI and 1211 healthy controls [36]
		Немцы, 273 долгожителя мужчины в возрасте 95-107 лет, 606 мужчин с перенесенным ИМ в молодом возрасте и 594 человека (контрольная группа) [50] German, 273 male centenarians, 606 young males with MI, and 594 healthy controls [50]
		Хорваты, 240 человек (120 с острым ИМ и 120 контрольная группа) [22] Croatian, 240 patients: 120 with MI and 120 healthy controls [22]
		Мексиканцы, 457 с ИМ и 283 лиц без ИМ [45] Mexican, 457 patients with MI and 283 healthy controls [45]
		Метаанализ, 15148 случаев (8299 пациентов с ИМ и 6848 здоровых пациентов) [69] Meta-analysis, 15148 patients: 8299 with MI and 6848 healthy controls [69]
	Не выявлено ассоциаций с атеросклерозом аорты No association with aortic atherosclerosis	140 пациентов с проведенной ангиографией (атеросклероз аорты и почечных артерий) [30] 140 patients with aortic atherosclerosis [30]
	Не выявлено ассоциаций с развитием рестеноза стентов No association with in-stent restenosis	Голландцы, 2682 пациентов с успешным чрескожным вмешательством [16] 2682 patients with percutaneous coronary intervention [16]
	Не выявлено ассоциаций с развитием ИБС No association with CAD	286 больных с CD и 413 лиц без CD и ИБС [44] 286 patients with CAD and 413 healthy controls [44]
	Не выявлено ассоциаций с ↑риска развития атеросклероза No association with atherosclerosis	Метаанализ 15 исследований (9989 с атеросклерозом и 6746 контрольная группа) [72] Meta-analysis of 15 studies (9989 with atherosclerosis and 6746 healthy controls) [72]
	Не ассоциирован с прогрессированием атеросклероза у пациентов с семейной гиперхолестеринемией No association with atherosclerosis progression in patients with familial hypercholesterolemia	293 пациента с семейной гиперхолестеринемией и 200 здоровых лиц [51] 293 patients with familial hypercholesterolemia and 200 healthy controls [51]
	Не выявлено ассоциаций с развитием ИИ (6 исследований) No association with IS (6 studies)	Немцы, с CD, с ишемией головного мозга и 139 здоровых лиц [56] German, patients with IS and 139 healthy controls [56]
		Американцы разной этнической принадлежности, 695 лиц с ИМ или инсультом и 695 группа контроля [71] American, 695 patients with MI or IS and 695 healthy controls [71]
		Итальянцы, 1256 пациентов [53] Italian, 1256 patients [53]

Таблица 1 (продолжение)

Аллель Allele	Обнаруженная ассоциация Association	Популяция, объем выборки Population and sample size
G	Не выявлено ассоциаций с развитием ИИ (6 исследований) No association with IS (6 studies)	Белые европейцы, 450 пациентов с ИИ или ТИА в возрасте до 60 лет, 817 человек контрольной группы [39] Caucasian, 450 patients with transitory ischemic attack or IS and 817 healthy controls [39]
		Китайцы, 366 человек с атеросклерозом сонных артерий и 200 лиц группа контроля Chinese, 366 patients with carotid atherosclerosis and 200 healthy controls
		Китайцы, 170 пациентов (114 мужчин и 56 женщин с ИИ, средний возраст = 64,1 ± 10,2 лет) [43] Chinese, 170 patients with IS (114 males and 56 females) [43]
	Не выявлено ассоциаций с атеросклеротическим поражением КА No association with CA	1400 пациентов, средний возраст 63 года [68] 1400 patients with CA [68]
rs4986791 (Thr399Ile) within the TLR4 gene		
T	↑ риск развития ИМ ↑ risk of MI	Шведы, 1213 пациентов, перенесших первый ИМ и 1561 (контрольная группа) [23] Swedish (1213 patients with MI and 1561 healthy controls) [23]
	↑ риск неблагоприятного прогноза после перенесенного ИИ ↑ risk of CVE after IS	113 пациентов с ИИ [67] 113 patients with IS [67]
	Не выявлено ассоциаций с возрастанием риска развития ИИ (4 исследования) No association with IS (4 studies)	Немцы, 769 человек с CD, с ишемией головного мозга и 139 здоровых лиц [56] German, 769 patients with IS and 139 healthy controls [56]
	Не выявлено ассоциаций с возрастанием риска развития ИИ (4 исследования) No association with IS (4 studies)	Итальянцы, 1256 пациентов [53] Italian, 1256 patients [53]
		Голландцы, 450 пациентов с ИИ или ТИА в возрасте до 60 лет, 817 человек контрольной группы [39] Netherlands, 450 patients with transitory ischemic attack or IS, 817 healthy controls [39]
		Китайцы, 366 человек с атеросклерозом сонных артерий и 200 лиц группа контроля [70] Chinese, 366 patients with carotid atherosclerosis and 200 healthy controls [70]
	Не выявлено ассоциаций с развитием ИМ (4 исследования) No association with MI (4 studies)	Немцы, 3657 с ИМ и 1211 здоровых людей (с ангиографически нормальными КА) German, 3657 patients with MI and 1211 healthy controls
		Германцы, 273 долгожителя мужчины в возрасте 95-107 лет, 606 мужчин с перенесенным ИМ в молодом возрасте и 594 человека (контрольная группа) [50] German, 273 male centenarians, 606 young males after MI, and 594 healthy controls [50]
		102 пациента с острым ИМ и 108 человек (контрольная группа) [42] 102 patients with MI and 108 healthy controls [42]
		Мексиканцы, 457 пациентов с ИМ и 283 лиц без ИМ [58] Mexican, 457 patients with MI and 283 healthy controls [58]
	Не выявлено ассоциаций с развитием рестеноза стентов No association with in-stent restenosis	2682 пациентов с успешным чрескожным вмешательством [16] 2682 patients with percutaneous coronary intervention [16]
	Не выявлено ассоциаций с развитием ИБС No association with CAD	286 больных с CD типа и 413 лиц без CD и ИБС [44] 286 patients with CAD and 413 healthy controls [44]

Таблица 1 (окончание)

Аллель Allele	Обнаруженная ассоциация Association	Популяция, объем выборки Population and sample size
rs5743708 (Arg753Gln) in TLR2 gene		
G	Ассоциирован со ↓ риска ИИ ↓ risk of IS	Россия (Забайкальский край без определения национальной принадлежности), 128 пациентов с ИИ и 113 человек группа контроля [6] Russian, 128 patients with IS and 113 healthy controls [6]
	Не выявлено ассоциаций с развитием ИМ No association with MI	Итальянцы [14] Italian [14]
	Не выявлено ассоциаций с развитием ИИ No association with IS	Китайцы, 170 пациентов с ИИ и 149 здоровых [61] Chinese, 170 patients with IS and 149 healthy controls [61]
rs3804099 (Asn199Asn) гена TLR2		
C	Не выявлено ассоциаций аллеля C с развитием ИМ No association with MI	Хорваты, 240 человек (120 с острым ИМ и 120 контрольная группа) [22] Croatian, 240 patients: 120 with MI and 120 healthy controls [22]
	Не выявлено ассоциаций аллеля C с развитием ИИ, но, он ассоциирован с тяжестью ИИ No association with IS but associated with severe IS	202 пациента с ИИ и 291 лиц (контрольная группа) [54] 202 patients with IS and 291 healthy controls [54]
rs5743810 (Ser249Pro) in TLR6 gene		
C	Аллель ассоциирован со ↓ толщины стенки левого желудочка и воспалительной реакции в артериальной стенке у женщин с гипертензией ↓ left ventricular thickness and inflammation in females with arterial hypertension	443 пациента с АГ (266 женщин и 177 мужчин) [57] 443 patients with arterial hypertension (266 females and 177 males) [57]
	Ассоциирован со ↓ риска рестеноза стентов после успешной ангиопластики, пониженным уровнем IL-6 ↓ risk of in-stent restenosis after angioplasty, and IL-6 level	207 пациентов с ИБС и 306 пациентов, перенесших операцию на сердце (300 и 305 человек контрольные группы соответственно) [25] 207 patients with CAD and 306 patients after heart surgery, with respective 300 and 305 healthy controls [25]
	Ассоциирован со ↓ риска развития ИИ Associated with ↓ IS risk	Россия (Забайкальский край без определения национальной принадлежности), 128 пациентов с ИИ и 113 человек группа контроля [6] Russian, 128 patients with IS and 113 healthy controls, ethnicity not defined [6]

Примечание. ↓↑ – снижение/увеличение, ИИ – ишемический инсульт, ИМ – инфаркт миокарда, КА – коронарные артерии, КАГ – коронарография, ССО-сосудистые осложнения, CRP – С реактивный белок, CD – сахарный диабет 2-го типа.

Note. ↓↑, decrease/increase; IS, ischemic stroke; MI, myocardial infarction; CA, coronary atherosclerosis; CVE, cardiovascular events; CRP, C-reactive protein; CAD, coronary artery disease.

В трех исследованиях показан протективный эффект минорного аллеля Ser249Pro *TLR6* в плане рестеноза стента после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), развития ОНМК, гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) и артериальной гипертензии (АГ) у женщин (табл. 1).

Заключение

Проведенный обзор литературы показывает, что данные по ассоциациям полиморфных вариантов генов *TLRs* с развитием атеросклероза, свя-

занных с ним ССО, малочисленны и противоречивы – один и тот же аллель являлся как аллелем риска, так и протективным аллелем для развития различных проявлений (ИМ, ОНМК, ИБС) одного и того же заболевания – атеросклероза (табл. 1), что демонстрирует методологическую и аналитическую недостаточность при изучении данных аспектов атерогенеза. Противоречивость результатов может быть связана с различными критериями формирования групп исследования, популяционной спецификой ассоциаций, различной распространенностью аллельных ва-

риантов генов и влиянием различных модифицирующих факторов (этнических, социально-экономических и экологических) [9].

Таким образом, представленный обзор литературы подтверждает участие аллельных вариантов генов TLRs в патогенезе атеросклероза и его осложнений (ИБС, развитие ИМ, ишемического инсульта). Описан множественный полиморфизм генов TLRs, однако данные о значении

большинства из вариантных генотипов при развитии ИБС и атеросклероза остаются противоречивыми.

Приведенные факты определяют актуальность дальнейших исследований, направленных на оценку ассоциаций вариативных сайтов генов TLRs с тяжестью проявлений атеросклероза и его осложнений у пациентов с ИБС в популяции русского населения Российской Федерации.

Список литературы / References

1. Барбараш О.Л., Головкин А.С., Понасенко А.В., Кутихин А.Г., Жидкова И.И., Хуторная М.В., Салахов Р.Р., Барбараш Л.С. Роль полиморфизма генов Toll-подобных рецепторов в развитии осложнений атеросклероза // Российский кардиологический журнал, 2015. № 12. С. 72-79. [Barbarash O.L., Golovkin A.S., Ponasenko A.V., Kutikhin A.G., Zhidkova I.I., Khutornaya M.V., Salakhov R.R., Barbarash L.S. The role of Toll-like receptors polymorphism in atherosclerosis complications development. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*, 2015, no. 12, pp. 72-79. (In Russ.)]
2. Евдокимов А.В., Бурмистрова А.Л. Полиморфизм 1805T>G гена Толл-подобного рецептора 1 в популяциях русских, башкир и нагайбаков Челябинской области // Вестник Челябинского государственного университета, 2015. № 21. С. 17-22. [Evdokimov A.V., Burmistrova A.L. Toll-like receptor 1 1805T>G polymorphism in Russians, Bashkirs and Nagaibaks of the Chelyabinsk Region. *Vestnik Cheljabinskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of the Chelyabinsk State University*, 2015, no. 21, pp. 17-22. (In Russ.)]
3. Ипатова В.А., Понасенко А.В., Хуторная М.В., Цепкина А.В., Головкин А.С. Вклад генов Toll-подобных рецепторов в этиопатогенез ишемической болезни сердца // Атеросклероз, 2014. Т. 10, № 4. С. 10-18. [Ipatova V.A., Ponasenko A.V., Khutornaya M.V., Tsepokina A.V., Golovkin A.S. The contribution of toll-like receptor genes in the etiopathogenesis of coronary artery disease. *Ateroskleroz = Atherosclerosis*, Vol. 10, no. 4, pp. 10-18. (In Russ.)]
4. Кайдашев И.П. NF-κB-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза // Международный эндокринологический журнал, 2011. № 3. С. 35-45. [Kaidashev I.P. NF-κB-signaling as a basis for systemic inflammation, insulinoreistance, lipotoxicity, diabetes mellitus type 2 and atherosclerosis. *Mezhdunarodnyj jendokrinologicheskij zhurnal = International Journal of Endocrinology*, 2011, no. 3, pp. 35-45. (In Russ.)]
5. Ковальчук Л.В., Хорева М.В., Варивода А.С., Константинова Е.В., Юдин А.А., Мастакова И.И. Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитии острого инфаркта миокарда // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 2008. № 4. С. 64-68. [Kovalchuk L.V., Khoreva M.V., Varivoda A.S., Konstantinova E.V., Judin A.A., Mastakova I.I. The role of the innate immunity receptor in the development of acute myocardial infarction. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunnoboologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2008, no. 4, pp. 64-68. (In Russ.)]
6. Крохалева Ю.А., Страмовская Н.Н., Алферова А.Е. Генетический полиморфизм toll-рецепторов у больных ишемическим инсультом в Забайкальском крае // Забайкальский медицинский вестник, 2014. № 4. С. 62-67. [Krokhaleva Yu.A., Strambovskaja N.N., Alferova A.E. Genetic polymorphism of toll-receptors in patients with ischemic stroke in the Transbaikal region. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik = Transbaikal Medical Bulletin*, 2014, no. 4, pp. 62-67. (In Russ.)]
7. Полторак А.Н. Toll-подобные рецепторы как парадигма клетки // Journal of Biomedical Technologies, 2014. № 1. С. 52-57. [Poltorak A.N. Toll-like receptor as a paradigm of the cell. *Journal of Biomedical Technologies*, 2014, no. 1, pp. 52-57. (In Russ.)]
8. Понасенко А.В., Хуторная М.В., Кутихин А.Г., Жидкова И.И., Головкин А.С., Барбараш О.Л. Роль полиморфизмов генов семейства Toll-подобных рецепторов в атеросклеротическом поражении сосудов сердца // Атеросклероз, 2015. Т. 11, № 3. С. 22-28. [Ponasenko A.V., Khutornaya M.V., Kutikhin A.G., Zhidkova I.I., Golovkin A.S., Barbarash O.L. The role of polymorphisms within genes encoding Toll-like receptors in coronary atherosclerosis. *Ateroskleroz = Atherosclerosis*, 2015, Vol. 11, no. 3, pp. 22-28. (In Russ.)]
9. Пузырев В.П. Феномно-геномные отношения и патогенетика многофакторных заболеваний // Вестник Российской академии медицинских наук, 2011. № 9. С. 11-27. [Puzyrev V.P. Phenome-genome relations and pathogenetics of multifactorial diseases. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk = Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2011, no. 9, pp. 11-27. (In Russ.)]
10. Скворцова В.И., Шурдумова М.Х., Константинова Е.В. Значение Toll-подобных рецепторов в развитии ишемического повреждения // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова, 2010. Т. 110, № 4, вып. 2: Инсульт. С. 12-17. [Skvortsova V.I., Shurdumova M.Kh., Konstantinova E.V. The significance of Toll-like receptors in the development of ischemic lesion. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakov = Journal of Neurology and Psychiatry*, 2010, Vol. 110, no. 4, issue 2: Stroke, pp. 12-17. (In Russ.)]
11. Скочко О.В. Значение полиморфизма Asp299Gly Toll-подобного рецептора 4 в патогенезе атеросклероза // Журнал актуальных проблемы современной медицины: Вісник української медичної стоматологічної академії, 2013. Т. 13, № 2. С. 229-232. [Skochko O.V. Value of polymorphism Asp299Gly Toll-Like Receptor 4 in the pathogenesis of atherosclerosis. *Zhurnal aktual'ni problemi suchasnoï medicini: Visnik ukraïns'koï medichnoï stomatologichnoï akademii = Journal of Actual Problems of Modern Medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Dental Academy*, 2013, Vol. 13, no. 2, pp. 229-232. (In Russ.)]
12. Ameziane N., Beillat T., Verpillat P., Chollet-Martin S., Aumont M.C., Seknadji P., Lamotte M., Lebre D., Ollivier V., de Prost D. Association of the Toll-like receptor 4 gene Asp299Gly polymorphism with acute coronary events. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2003, Vol. 23, no. 12, pp. 61-64.

13. Balistreri C.R., Candore G., Colonna-Romano G., Lio D., Caruso M., Hoffmann E., Franceschi C., Caruso C. Role of Toll-like receptor 4 in acute myocardial infarction and longevity. *JAMA*, 2004, Vol. 292, no. 19, pp. 2339-2340.
14. Balistreri C.R., Candore G., Mirabile M., Lio D., Caimi G., Incalcaterra E., Caruso M., Hoffmann E., Caruso C. TLR2 and age-related diseases: potential effects of Arg753Gln and Arg677Trp polymorphisms in acute myocardial infarction. *Rejuvenation Res.*, 2008, Vol. 11, no. 2, pp. 293-296.
15. Balistreri C.R., Colonna-Romano G., Lio, Candore G., Caruso C. TLR4 polymorphisms and ageing: implications for the pathophysiology of age-related diseases. *J. Clin. Immunol.*, 2009, Vol. 29, pp. 406-415.
16. Beijk M.A., Boekholdt S.M., Rittersma S.Z., Pons D., Zwinderman A.H., Doevendans P.A., Tio R.A., Tijssen J.G., Jukema J.W., de Winter R.J. Toll-like receptor 4 gene polymorphisms show no association with the risk of clinical or angiographic restenosis after percutaneous coronary intervention. *Pharmacogenet. Genomics*, 2010, Vol. 20, no. 9, pp. 544-552.
17. Berg K.K., Madsen H.O., Garred P., Wiseth R., Gunnes S., Videm V. The additive contribution from inflammatory genetic markers on the severity of cardiovascular disease. *Scand. J. Immunol.*, 2009, Vol. 69, no. 1, pp. 36-42.
18. Boekholdt S.M., Agema W.R., Peters R.J., Zwinderman A.H., van der Wall E.E., Reitsma P.H., Kastelein J.J., Jukema J.W. Variants of toll-like receptor 4 modify the efficacy of statin therapy and the risk of cardiovascular events. *Circulation*, 2003, Vol. 107, no. 19, pp. 2416-2421.
19. Brea D., Blanco M., Ramos-Cabrera P., Moldes O., Arias S., Pérez-Mato M., Leira R., Sobrino T., Castillo J. Toll-like receptors 2 and 4 in ischemic stroke: outcome and therapeutic values. *J. Cereb. Blood Flow Meta.*, 2011, Vol. 31, no. 6, pp. 1424-1431.
20. Casanova J.L., Abel L., Quintana-Murci L. Human TLRs and IL-1Rs in host defense: natural insights from evolutionary, epidemiological, and clinical genetics. *Annu. Rev. Immunol.*, 2011, Vol. 29, pp. 447-491.
21. Du X., Poltorak A., Wei Y., Beutler B. Three novel mammalian toll-like receptors: gene structure, expression, and evolution. *Eur. Cytokine Netw.*, 2000, Vol. 11, no. 3, pp. 362-371.
22. Džumhur A., Zibar L., Wagner J., Simundić T., Dembić Z., Barbić J. Association studies of gene polymorphisms in toll-like receptors 2 and 4 in Croatian patients with acute myocardial infarction. *Scand. J. Immunol.*, 2012, Vol. 75, no. 5, pp. 517-523.
23. Edfeldt K., Bennet A.M., Eriksson P., Frostegård J., Wiman B., Hamsten A., Hansson G.K., de Faire U., Yan Z.Q. Association of hypo-responsive toll-like receptor 4 variants with risk of myocardial infarction. *Eur. Heart J.*, 2004, Vol. 25, no. 16, pp. 1447-1453.
24. Falck-Hansen M., Kassiteridi C., Monaco C. Toll-like receptors in atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2013, Vol. 14, pp. 14008-14023.
25. Hamann L., Koch A., Sur S., Hoefer N., Glaeser C., Schulz S., Gross M., Franke A., Nöthlings U., Zacharowski K., Schumann R.R. Association of a common TLR-6 polymorphism with coronary artery disease – implications for healthy ageing? *Immun. Ageing.*, 2013, Vol. 10, p. 43.
26. Hasan U., Chaffois C., Gaillard C., Saulnier V., Merck E., Tancredi S., Guiet C., Brière F., Vlach J., Lebecque S., Trinchieri G., Bates E.E. Human TLR10 is a functional receptor, expressed by B cells and plasmacytoid dendritic cells, which activates gene transcription through MyD88. *J. Immun.*, 2005, Vol. 174, no. 5, pp. 2942-2950.
27. Heffelfinger C., Pakstis A.J., Speed W.C., Clark A.P., Haigh E., Fang R., Furtado M.R., Kidd K.K., Snyder M.P. Haplotype structure and positive selection at TLR1. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2014, Vol. 22, no. 4, pp. 551-557.
28. Hernesniemi J., Lehtimäki T., Rontu R., Islam M.S., Eklund C., Mikkelsen J., Ilveskoski E., Kajander O., Goebeler S., Viiri L.E., Hurme M., Karhunen P.J. Toll-like receptor 4 polymorphism is associated with coronary stenosis but not with the occurrence of acute or old myocardial infarctions. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 2006, Vol. 66, no. 8, pp. 667-675.
29. Holloway J.W., Yang I.A., Ye S. Variation in the toll-like receptor 4 gene and susceptibility to myocardial infarction. *Pharmacogenet. Genomics*, 2005, Vol. 15, no. 1, pp. 15-21.
30. Hommels M.J., Kroon A.A., Netea M.G., de Leeuw P.W., Bruggeman C.A., Leiner T., Koster D.A., Stalenhoef A.F., van der Ven A.J. The Asp299Gly Toll-like receptor 4 polymorphism in advanced aortic atherosclerosis. *Neth. J. Med.*, 2007, Vol. 65, no. 6, pp. 203-207.
31. Incalcaterra E., Caruso M., Balistreri C.R., Candore G., Lo Presti R., Hoffmann E., Caimi G. Role of genetic polymorphisms in myocardial infarction at young age. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 2010, Vol. 46, no. 4, pp. 291-298.
32. Ioana M., Ferwerda B., Plantinga T.S., Stappers 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, Vol. 80, no. 5, pp. 1917-1922.
33. Ionita M., Arslan F., de Kleijn D., Pasterkamp G. Endogenous inflammatory molecules engage Toll-like receptors in cardiovascular disease. *J. Innate. Immun.*, 2010, Vol. 2, no. 4, pp. 307-315.
34. Kaiser R., Tang L.F., Taylor K.E., Sterba K., Nititham J., Brown E.E., Edberg J.C., McGwin G., Alarcón G.S., Ramsey-Goldman R., Reveille J.D., Vilá L.M., Petri M., Rauch J., Miller E., Mesznik K., Kwok P.Y., Kimberly R.P., Salmon J.E., Criswell L.A. A polymorphism in TLR2 is associated with arterial thrombosis in a multiethnic population of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.*, Vol. 66, no. 7, pp. 1882-1887.
35. Kiechl S., Lorenz E., Reindel M., Wiedermann C.J., Oberholzenzer F., Bonora E., Willeit J., Schwartz D.A. Toll-like receptors 4 polymorphisms and atherogenesis. *N. Engl. J. Med.*, 2002, Vol. 347, no. 3, pp. 185-192.
36. Koch W., Hoppmann P., Pfeufer A., Schömig A., Kastrati A. Toll-like receptor 4 gene polymorphisms and myocardial infarction: no association in a Caucasian population. *Eur. Heart J.*, 2006, Vol. 27, no. 21, pp. 2524-2529.
37. Kolek M.J., Carlquist J.F., Muhlestein J.B., Whiting B.M., Horne B.D., Bair T.L., Anderson J.L. Toll-like receptor 4 gene Asp299Gly polymorphism is associated with reductions in vascular inflammation, angiographic coronary artery disease, and clinical diabetes. *Amer. Heart J.*, 2004, Vol. 148, no. 6, pp. 1034-1040.
38. Kuwahata S., Fujita S., Orihara K., Hamasaki S., Oba R., Hirai H., Nagata K., Ishida S., Kataoka T., Oketani N., Ichiki H., Iriki Y., Saihara K., Okui H., Ninomiya Y., Tei C. High expression level of Toll-like receptor 2 on monocytes is an important risk factor for arteriosclerotic disease. *Atherosclerosis*, 2010, Vol. 209, no. 1, pp. 248-254.

39. Lalouschek W., Endler G., Schillinger M., Hsieh K., Lang W., Cheng S., Bauer P., Wagner O., Mannhalter C. Candidate genetic risk factors of stroke: results of a multilocus genotyping assay. *Clin Chem.*, 2007, Vol. 53, no. 4, pp. 600-605.
40. Lee C.C., Avalos A.M., Ploegh H.L. Accessory molecules for Toll-like receptors and their function. *Nat. Rev. Immunol.*, 2012, Vol. 12, no. 3, pp. 168-179.
41. Libby P., Okamoto Y., Rocha V.Z., Folco E. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ. J.*, 2010, Vol. 74, no. 2, pp. 213-220.
42. Lima-Neto L.G., Hirata R.D., Luchessi A.D., Silbiger V.N., Pastorelli C.P., Sampaio M.F., Armaganijan D., Rezende A.A., Doi S.Q., Hirata M.H. Detection of the TLR4 1196C>T polymorphism by mismatched-polymerase chain reaction using plasmid DNA as internal control in restriction fragment length polymorphism assays. *Genet. Test Mol. Biomarkers*, 2009, Vol. 13, no. 3, pp. 343-347.
43. Lin Y.C., Chang Y.M., Yu J.M., Lin Y.C., Chang Y.M., Yu J.M., Yen J.H., Chang J.G., Hu C.J. Toll-like receptor 4 gene C119A but not Asp299Gly polymorphism is associated with ischemic stroke among ethnic Chinese in Taiwan. *Atherosclerosis*, 2005, Vol. 180, no. 2, pp. 305-309.
44. Manolakis A.C., Kapsoritakis A.N., Tiaka E.K., Sidiropoulos A., Gerovassili A., Satra M., Vamvakopoulou D., Tsiopoulos F., Papanas N., Skoularigis I., Potamianos S.P., Vamvakopoulos N. TLR4 gene polymorphisms: evidence for protection against type 2 diabetes but not for diabetes-associated ischaemic heart disease. *Eur. J. Endocrinol.*, 2011, Vol. 165, no. 2, pp. 261-267.
45. Martínez-Ríos M.A., Vargas-Alarcón G., Vallejo M., Cruz-Martínez E., Pérez-Méndez O., Medina-Andrade Á., De la Torre-García M., Peña-Duque M.A., Fragoso J.M. Toll-like receptor 4 gene polymorphisms and acute coronary syndrome: no association in a Mexican population. *Arch. Cardiol. Mex.*, 2013, Vol. 83, no. 4, pp. 257-262.
46. McCarthy C.G., Gouloupoulou S., Wenceslau C.F., Spitler K., Matsumoto T., Webb R.C. Toll-like receptors and damage-associated molecular patterns: novel links between inflammation and hypertension. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2014, Vol. 306, no. 2, pp. 184-196.
47. McGettrick A. F., O'Neill L. Localisation and trafficking of Toll-like receptors: an important mode of regulation. *Curr. Opin. Immunol.*, 2010, Vol. 22, no. 1, pp. 20-27.
48. Mikacenic C., Reiner A.P., Holden T.D., Nickerson D.A., Wurfel M.M. Variation in the TLR10/TLR1/TLR6 locus is the major genetic determinant of interindividual difference in TLR1/2-mediated responses. *Genes Immun.*, 2013, Vol. 14, no. 1, pp. 52-57.
49. Morange P.E., Tired L., Saut N., Luc G., Arveiler D., Ferrieres J., Amouyel P., Evans A., Ducimetiere P., Cambien F., Juhan-Vague I. TLR4/Asp299Gly, CD14/C-260T, plasma levels of the soluble receptor CD14 and the risk of coronary heart disease: The PRIME Study. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2004, Vol. 12, no. 12, pp. 1041-1049.
50. Nebel A., Flachsbarth F., Schafer A., Nothnagel M., Nikolaus S., Mokhtari N.E., Schreiber S. Role of the toll-like receptor 4 polymorphism Asp299Gly in longevity and myocardial infarction in German men. *Mech. Ageing Dev.*, 2007, Vol. 128, no. 5-6, pp. 409-411.
51. Netea M.G., Hijmans A., van Wissen S., Smilde T.J., Trip M.D., Kullberg B.J., de Boo T., van der Meer J.W., Kastelein J.J., Stalenhoef A.F. Toll-like receptor-4 Asp299Gly polymorphism does not influence progression of atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolaemia. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2004, Vol. 34, no. 2, pp. 94-99.
52. Newton K., Dixit V.M. Signaling in innate immunity and inflammation. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 2012, Vol. 4, no. 3, pii: a006049. doi: 10.1101/cshperspect.a006049.
53. Norata G.D., Garlaschelli K., Ongari M., Raselli S., Grigore L., Benvenuto F., Maggi F.M., Catapano A.L. Effect of the Toll-like receptor 4 (TLR-4) variants on intima-media thickness and monocyte-derived macrophage response to LPS. *J. Intern. Med.*, 2005, Vol. 258, no. 1, pp. 21-27.
54. Park H.J., Kim S.K., Yun D.H., Kim D.H., Chon J., Kim J.W., Chung J.H. Association of toll-like receptor 2 polymorphisms with National Institute of Health Stroke Scale scores of ischemic stroke patients. *J. Mol. Neurosci.*, 2012, Vol. 46, no. 3, pp. 536-540.
55. Qian C., Cao X. Regulation of Toll-like receptor signaling pathways in innate immune responses. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2013, Vol. 1283, pp. 67-74.
56. Reismann P., Lichy C., Rudofsky G., Humpert P.M., Genius J., Si T.D., Dörfer C., Grau A.J., Hamann A., Hacke W., Nawroth P.P., Bierhaus A. Lack of association between polymorphisms of the toll-like receptor 4 gene and cerebral ischemia. *J. Neurol.*, 2004, Vol. 251, no. 7, pp. 853-858.
57. Sales M.L., Schreiber R., Ferreira-Sae M.C., Fernandes M.N., Piveta C.S., Cipolli J.A., Cardoso C.C., Matos-Souza J.R., Geloneze B., Franchini K.G., Nadruz W. Toll-like receptor 6 Ser249Pro polymorphism is associated with lower left ventricular wall thickness and inflammatory response in hypertensive women. *Am. J. Hypertens.*, 2010, Vol. 23, no. 6, pp. 649-654.
58. Seneviratne A.N., Sivagurunathan B., Monaco C. Toll-like receptors and macrophage activation in atherosclerosis. *Clin. Chim. Acta*, 2012, Vol. 413, no. 1-2, pp. 3-14.
59. Sheu J.J., Chang L.T., Chiang C.H., Youssef A.A., Wu C.J., Lee F.Y., Yip H.K. Prognostic value of activated toll-like receptor-4 in monocytes following acute myocardial infarction. *Int. Heart J.*, 2008, Vol. 49, no. 1, pp. 1-11.
60. Sollinger D., Eißler R., Lorenz S., Strand S., Chmielewski S., Aoqui C., Schmaderer C., Bluyssen H., Zicha J., Witzke O., Scherer E., Lutz J., Heemann U., Baumann M. Damage-associated molecular pattern activated Toll-like receptor 4 signaling modulates blood pressure in L-NAME-induced hypertension. *Cardiovasc. Res.*, 2014, Vol. 101, no. 3, pp. 464-472.
61. Song Y., Liu H., Long L., Zhang N., Liu Y. TLR4 rs1927911, but not TLR2 rs5743708, is associated with atherosclerotic cerebral infarction in the Southern Han Population: a case-control study. *Medicine (Baltimore)*, 2015, Vol. 94, no. 2, e381. doi: 10.1097/MD.0000000000000381.
62. Thompson C.M., Holden T.D., Rona G., Laxmanan B., Black R.A., O'Keefe G.E., Wurfel M.M. Toll-like receptor 1 polymorphisms and associated outcomes in sepsis after traumatic injury: a candidate gene association study. *Ann. Surg.*, 2014, Vol. 259, no. 1, pp. 179-185.

63. Tieri P., Termanini A., Bellavista E., Salvioli S., Capri M., Franceschi C. Charting the NF- κ B pathway interactome map. *PLoS One*, 2012, Vol. 7, no. 3, e32678. doi: 10.1371/journal.pone.0032678.
64. Trivedi S., Greidinger E.L. Endosomal Toll-like receptors in autoimmunity: mechanisms for clinical diversity. *Therapy*, 2009, Vol. 6, no. 3, pp. 433-442.
65. Vallejo J.G. Role of toll-like receptors in cardiovascular diseases. *Clin. Sci. (Lond.)*, 2011, Vol. 121, no. 1, pp. 1-10.
66. Visintin A., Mazzoni A., Spitzer J.H., Wyllie D.H., Dower S.K., Segal D.M. Regulation of Toll-like receptors in human monocytes and dendritic cells. *J. Immunol.*, 2001, Vol. 166, no. 1, pp. 249-255.
67. Weinstein J.R., Schulze J., Lee R.V., Phillips H., Zierath D., Tanzi P., Shibata D., Cain K.C., Becker K.J. Functional polymorphisms in toll-like receptor 4 are associated with worse outcome in acute ischemic stroke patients. *Neuroreport*, 2014, Vol. 25, no. 8, pp. 580-584.
68. Yang I. A., Holloway J.W., Ye S. TLR4 Asp 299Gly polymorphism is not associated with coronary artery stenosis. *Atherosclerosis*, 2003, Vol. 170, no. 1, pp. 187-190.
69. Yin Y.W., Sun Q.Q., Hu A.M., Liu H.L., Wang Q., Zhang B.B. Toll-like receptor 4 gene Asp299Gly polymorphism in myocardial infarction: a meta-analysis of 15,148 subjects. *Hum. Immunol.*, 2014, Vol. 75, no. 2, pp. 163-169.
70. Yuan M., Xia J., Ma L., Xiao B., Yang Q. Lack of the Toll-Like Receptor 4 Gene Polymorphisms Asp299Gly and Thr399Ile in a Chinese Population. *Int. J. Neurosci.*, 2010, Vol. 120, no. 6, pp. 415-420.
71. Zee R.Y., Hegener H.H., Gould J., Ridker P.M. Toll-like receptor 4 Asp299Gly gene polymorphism and risk of atherothrombosis. *Stroke*, 2005, Vol. 36, no. 1, pp. 154-157.
72. Zhang K., Zhou B., Wang Y., Song Y., Rao L., Zhang L. Lack of association between TLR4 Asp299Gly polymorphism and atherosclerosis: evidence from meta-analysis. *Thromb. Res.*, 2012, Vol. 130, no. 4, pp. 203-208.
73. Zhang Y., Jiang T., Yang X., Xue Y., Wang C., Liu J., Zhang X., Chen Z., Zhao M., Li J.-C. Toll-like receptor -1, -2, and -6 polymorphisms and pulmonary tuberculosis susceptibility: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2013, Vol. 8, no. 5, e63357. doi: 10.1371/journal.pone.0063357.
74. Zhu X., Bagchi A., Zhao H., Kirschning C.J., Hajjar R.J., Chao W., Hellman J., Schmidt U. Toll-like receptor 2 activation by bacterial peptidoglycan-associated lipoprotein activates cardiomyocyte inflammation and contractile dysfunction. *Crit. Care Med.*, 2007, Vol. 35, no. 3, pp. 886-892.
75. 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, Vol. 8, no. 11, e81047. doi: 10.1371/journal.pone.0081047.

Авторы:

Жидкова И.И. — к.м.н., врач-кардиолог, научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Понасенко А.В. — к.м.н., заведующая лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Хуторная М.В. — младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Кутихин А.Г. — к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Барбараш О.Л. — д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Кемерово, Россия

Authors:

Zhidkova I.I., PhD (Medicine), Clinical Cardiologist, Research Associate, Laboratory of Circulation Pathology, Division of Polyvascular Disease, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Ponassenko A.V., PhD (Medicine), Head, Laboratory for Genomic Medicine, Division of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Khutornaya M.V., Junior Research Associate, Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Kutikhin A.G., PhD (Medicine), Junior Research Associate, Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Barbarash O.L., PhD, MD (Medicine), Professor, Director, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Поступила 06.09.2016
Отправлена на доработку 07.09.2016
Принята к печати 28.09.2016

Received 06.09.2016
Revision received 07.09.2016
Accepted 28.09.2016