

**РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ СЕМЕЙСТВА Toll-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ
В АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ СОСУДОВ СЕРДЦА****А.В. Понасенко¹, М.В. Хуторная¹, А.Г. Кутихин¹, И.И. Жидкова¹,
А.С. Головкин², О.Л. Барбараш¹***ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6**²Институт молекулярной биологии и генетики ФГБУ «Северо-Западный Федеральный медицинский
исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России
197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2*

Цель исследования: определить наличие ассоциаций между полиморфными вариантами генов *TLR* и риском развития атеросклероза. Материал и методы. В исследование включены 702 пациента с диагнозом ишемической болезни сердца и 300 доноров крови, проживающих на территории Западно-Сибирского региона (Кемеровская область). Исследовано восемь полиморфных локусов четырех генов *TLR*: *TLR1* (rs5743551, rs5743611), *TLR2* (rs3804099, rs5743708), *TLR4* (rs4986790, rs4986791), *TLR6* (rs3775073, rs5743810). Генотипирование осуществляли методом TaqMan с использованием флуоресцентно меченных зондов производства Applied Biosystems (США) в формате учета прохождения полимеразно-цепной реакции в реальном времени. Результаты. Выявлено, что генотипы C/C rs5743551 и C/G rs5743611 *TLR1*, а также T/C rs3775073 и A/G rs5743810 *TLR6* были статистически значимо ассоциированы с измененным риском развития ишемической болезни сердца (ОШ = 0,41, 95 % ДИ = 0,20–0,84, ОШ = 1,56, 95 % ДИ = 1,04–2,34, ОШ = 1,68, 95 % ДИ = 1,03–2,73 и ОШ = 1,55, 95 % ДИ = 1,12–2,14, $p < 0,05$ соответственно) независимо от гендерно-возрастных характеристик пациентов. Заключение. Доказана ассоциация наследуемых аллельных вариантов генов рецепторов системы *TLR* с ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, врожденный иммунитет, *TLR*, генные полиморфизмы.

Атеросклероз является хроническим прогрессирующим заболеванием многофакторной этиологии. В его основе лежит накопление липидов и фиброзных элементов в местах воспаления стенок артерий [1]. Имеется подтверждение участия в патогенезе поражения стенок сосудов врожденного и адаптивного иммунитета [2], когда к месту отложения холестерина в субэндотелиальном пространстве сосудов привлекаются лейкоциты, моноциты / макрофаги, Т-лимфоциты, тучные клетки, нейтрофилы [3], дендритные клетки [4]. Массивная инфильтрация субэндо-

телиального пространства клетками иммунного ответа приводит к асимметричному утолщению интимы и, как следствие, к формированию атеросклеротической бляшки [5]. Дополнительное высвобождение провоспалительных цитокинов и различных протеаз может разрушить коллагеновую покрывку атеросклеротической бляшки и привести к ее разрыву с последующими острыми сосудистыми событиями [2].

Несмотря на множество проводимых в этой области исследований, механизм, лежащий в основе хронического воспалительного процесса

Понасенко Анастасия Валериевна – канд. мед. наук, зав. лабораторией геномной медицины, e-mail: ronaav@kemcardio.ru

Хуторная Мария Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины, e-mail: masha_hut@mail.ru

Кутихин Антон Геннадьевич – младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины

Жидкова Ирина Игоревна – очный аспирант

Головкин Алексей Сергеевич – д-р мед. наук, старший научный сотрудник, golovkin_a@mail.ru

Барбараш Ольга Леонидовна – директор НИИ КПССЗ, e-mail: reception@kemcardio.ru

© Понасенко А.В., Хуторная М.В., Кутихин А.Г., Жидкова И.И., Головкин А.С., Барбараш О.Л., 2015

при атеросклерозе, в настоящее время изучен недостаточно. В некоторых исследованиях показано, что в качестве возможного триггера атеросклероза могут выступать различные бактерии и вирусы [6], перечень которых достаточно широк [7]. Одновременно с этим определено, что локальный сосудистый иммунный ответ против инфекционных агентов осуществляется преимущественно через рецепторы, в частности через Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors – TLRs) [8]. TLRs обеспечивают распознавание патоген-специфических молекул, опосредуют активацию компонентов врожденной иммунной системы и участвуют в активации адаптивного иммунного ответа [9]. Кроме того, белки этого семейства способствуют стимуляции фагоцитоза, синтезу множества цитокинов и активации экспрессии молекул клеточной адгезии [8]. Таким образом, своевременность и адекватность иммунного ответа во многом зависит от опосредованных через различные TLRs возможности распознавания патогена и активации внутриклеточных сигнальных путей. Ранее показано, что нарушение функционирования TLRs и его сигнальных путей увеличивает риск возникновения различных патологий, в том числе и сердечно-сосудистых заболеваний [9].

Поиск ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов (Single nucleotide polymorphisms – SNP) генов с различными заболеваниями является одним из комплексных подходов в оценке вовлеченности исследуемых генов в конкретный патологический процесс. В связи с этим существует высокая вероятность того, что наследуемые аллельные варианты генов рецепторов системы TLR могут обуславливать увеличение риска прогрессирования и особенности течения атеросклероза. С целью проверки этой гипотезы мы провели исследование по поиску ассоциаций полиморфных вариантов генов *TLR* с риском развития атеросклероза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В группу исследования вошли 702 пациента (558 (79,5 %) мужчин, 144 (20,5 %) женщины) в возрасте от 33 до 80 лет (средний возраст 59,21±8,09 года, табл. 1). Все пациенты подверглись оперативному лечению в объеме шунтирования коронарных артерий (АКШ) по поводу прогрессирующей ишемической болезни сердца (ИБС) в кардиохирургическом отделении НИИ КПССЗ, г. Кемерово в период с 2011 по 2012 г. Критериями включения являлись: принадлежность к русской национальности, проживание на территории Кемеровской области не менее чем в двух поколениях, ангиографическое под-

Таблица 1

Клинико-патологические характеристики пациентов

Показатель	Количество, N (%)
Возраст, лет ± SD	59,21±8,09
Количество курящих	242 (34,47)
Количество лиц с избыточной массой тела (ИМТ 25,00–29,99)	294 (41,88)
Количество лиц с ожирением (ИМТ ≥ 30,00)	240 (34,19)
Дислипидемия	341 (48,57)
Артериальная гипертензия	620 (88,3)
Сахарный диабет 2 типа	123 (17,52)
Заболевания периферических сосудов	119 (16,95)
Хроническая почечная недостаточность	308 (42,8)
Нестабильная стенокардия	59 (8,40)
Стенокардия III–IV функционального класса	288 (41,02)
Инфаркт миокарда в анамнезе	455 (64,81)
Предсердная аритмия	69 (9,83)
Желудочковая аритмия	96 (13,67)
Сердечный блок	30 (4,27)
ИБС III функционального класса	183 (25,4)
Инсульт в анамнезе	56 (7,98)

тверждение стеноза коронарных артерий, наличие подписанного добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения были злокачественные опухоли в анамнезе, сопутствующие аутоиммунные заболевания, острые или хронические инфекционные заболевания и психические расстройства.

Диагноз ишемической болезни сердца устанавливали согласно Национальным рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Коронарографию проводили по методу М. Judkins (1967). Степень поражения коронарных артерий оценивалась с использованием шкалы SYNTAX [10]. Установлено, что 225 (32,05 %) пациентов имели гемодинамически значимое однососудистое поражение, 328 (46,75 %) – двусосудистое, 149 (21,2 %) – поражение сосудов сердца, 299 (42,5 %) – стеноз ствола левой коронарной артерии. Анамнестически зарегистрированный инфаркт миокарда имел место у 455 (64,8 %) пациентов.

Средний балл по шкале SYNTAX составил 21. Другие клинико-анамнестические показатели представлены в табл. 1.

Контрольная группа была сформирована из 300 доноров крови (239 (79,7 %) мужчин,

61 (20,3 %) женщина) в возрасте от 31 до 81 года (средний возраст 53 года, 95 % ДИ для среднего 51–54 года, стандартное отклонение 13 лет). Лица, вошедшие в контрольную группу, не имели в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний, а также основных факторов риска развития ишемических событий (артериальная гипертензия, сахарный диабет), являлись бессимптомными по острым или хроническим инфекционным заболеваниям, а также не имели в анамнезе онкологических и аутоиммунных, психических расстройств.

Все участники исследования принадлежат к европеоидной расе (русские жители, проживающие в условиях Западно-Сибирского региона). Постоянное место проживания всех участников исследования – г. Кемерово и близлежащие к нему населенные пункты. Мигранты и лица, относящиеся к другим этническим категориям, исключены. Все участники исследования ознакомлены с его условиями и подписали добровольное информированное согласие на участие и заполнили анкету участника. Исследование одобрено локальным этическим комитетом института.

У всех участников исследования натощак забирали кровь из локтевой вены в пробирки с ЭДТА в объеме 5 мл. Кровь аликвотировали и хранили в морозильной камере (–70 °С) до проведения исследования. Геномную ДНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции из цельной венозной крови. Концентрацию и качество выделения ДНК проверяли микроспектрофотометром NanoDrop-2000 (TFS, США). Генотипирование осуществляли методом TaqMan с использованием флюорес-

центно меченных зондов производства Applied Biosystems (США) в формате учета прохождения полимеразно-цепной реакции в реальном времени, по протоколу производителя на анализаторе ViiATM 7 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США). Для контроля качества 10 % случайно выбранных образцов были подвергнуты повторному генотипированию; совпадение результатов составило 100 %.

Основные критерии выбора однонуклеотидных полиморфизмов: 1) высокая распространенность в популяции (частота минорного аллеля $\geq 5\%$ в русской популяции согласно HarMap), 2) предполагаемые или доказанные функциональные последствия на молекулярном уровне и 3) малое количество или отсутствие исследований роли ИБС. Для выбора полиморфизмов использовались базы данных NCBI dbSNP [11] и SNPinfo [12].

Исследовано восемь полиморфных локусов четырех генов *TLR*: *TLR1* (rs5743551, rs5743611), *TLR2* (rs3804099, rs5743708), *TLR4* (rs4986790, rs4986791), *TLR6* (rs3775073, rs5743810). Данные о полиморфизмах представлены в табл. 2.

Статистический анализ проводился с использованием веб-программы для анализа генетических ассоциации SNPStats [13]. Для сравнения наблюдаемой и ожидаемой частот генотипов рассмотрено соответствие распределения частот генотипов закону Харди–Вайнберга с использованием значения χ -квадрата в тесте с одной степенью свободы, результаты представлены в виде *p*-уровня. Для оценки риска, предоставляемого определенными аллелями или генотипами, использовали расчет отношения шансов (ОШ) с 95%-м доверительным интер-

Таблица 2

Характеристика использованных в исследовании полиморфизмов *TLRs*

Ген (хромосома, ID)	Хромосомная позиция	SNP	Позиция в гене, нуклеотидная замена	Аминокислотная замена
<i>TLR1</i> (хр. 4, 7096)	38807654	rs5743551	5'-UTR –7202 G>A	–
	38800214	rs5743611	4 экзон 239 G>C	Arg80Thr
<i>TLR2</i> (хр. 4, 7097)	154624656	rs3804099	3 экзон 597 T>C	Asn199Asn
	154626317	rs5743708	3 экзон 2258 G>A	Arg753Gln
<i>TLR4</i> (хр. 9, 7099)	120475302	rs4986790	3 экзон 896 A>G (1063A>G)	Asp299Gly
	120475602	rs4986791	3 экзон 1196 C>T (1363C>T)	Thr399Ile
<i>TLR6</i> (хр. 4, 10333)	38830350	rs5743810	2 экзон 745 T>C	Ser249Pro
	38829832	rs3775073	2 экзон 1263 A>G	Lys421Lys

валом (ДИ). Расчет ОШ проведен в соответствии с пятью общими моделями наследования: доминантной, рецессивной, кодоминантной, сверхдоминантной и лог-аддитивной. Для всех возможных комбинаций пар однонуклеотидных полиморфизмов, расположенных на разных хромосомах, вычислялась величина неравновесного сцепления (linkage disequilibrium, LD). Поправка на множественные сравнения проводилась при помощи вычисления средней доли ложных отклонений гипотез (False Discovery Rate, FDR) [14] и критерия перестановок (permutation test, Statxact 9, Cytel Inc., MA, USA). Статистически значимыми признаны различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Определено, что генотип С/С полиморфизма rs5743551 *TLR1* ассоциирован со сниженным риском развития ИБС (ОШ = 0,41; 95 % ДИ = 0,20–0,84; $p = 0,017$ по рецессивной модели наследования с поправками на пол и возраст), и эта зависимость более выражена у мужчин (ОШ = 0,34; 95 % ДИ = 0,14–0,82 с поправкой на возраст). Гетерозиготный генотип С/Г полиморфизма rs5743611 *TLR1* статистически значимо коррелировал с повышенной вероятностью возникновения ИБС в возрасте от 50 до 70 лет включительно (ОШ = 1,56; 95 % ДИ = 1,04–2,34 с поправкой на пол). Генотип Т/С полиморфизма rs3775073 *TLR6* был статистически значимо связан с повышенным риском развития ИБС у мужчин (ОШ = 1,68; 95 % ДИ = 1,03–2,73 с поправкой на возраст). Кроме того, генотип А/Г полиморфизма rs5743810 *TLR6* имел ассоциации с повышенной вероятностью возникновения ИБС (ОШ = 1,55; 95 % ДИ = 1,12–2,14, $p = 0,0071$ по сверхдоминантной модели насле-

дования с поправками на пол и возраст), однако этот полиморфизм не был в равновесии Харди–Вайнберга (табл. 3) и был исключен из дальнейшего анализа. Другие полиморфизмы генов *TLR* не имели статистически доказанных ассоциаций с ИБС по любой из моделей наследования. Статистические данные по описываемым полиморфизмам генов *TLRs* представлены в табл. 4.

Ранее установлено [15], что изменение функционального состояния врожденного иммунитета способствует развитию атеросклероза, и аллель G полиморфизма rs4986790 *TLR4* ассоциирован с уменьшением атеросклеротических бляшек в сонной артерии и замедлением прогрессирования атеросклероза. В то же время Ю.А. Крохалева с соавт. [16] отметила частотное преобладание генотипов G/G полиморфизма rs5743708 гена *TLR2*, А/А полиморфизма rs4986790 гена *TLR4*, С/С полиморфизма rs5743810 гена *TLR6* и данных аллелей у больных с инсультом мозга (Забайкальский край). Впервые связь между полиморфизмами генов *TLR* и сердечно-сосудистыми событиями продемонстрирована N. Ameziane et al. [17], установившим связь аллеля G полиморфизма rs4986790 гена *TLR4* с более низким риском развития острых коронарных событий, независимо от наличия стандартных коронарных факторов риска (ОШ = 0,41, 95 % ДИ = 0,18–0,95). В том же году защитный эффект данного аллеля с точки зрения риска ИМ был подтвержден С.Р. Balistreri et al. [18] (ОШ = 0,44, 95 % ДИ = 0,15–1,27), но этот вывод был оспорен Р.Е. Morange et al. [19], которые получили противоположные результаты (ОШ = 1,94, 95 % ДИ = 1,01–3,7). Известно, что этнические, социально-экономические и экологические

Таблица 3

Распределение частот генотипов полиморфизма rs5743810 *TLR6* в контрольной и опытной группах (с поправками на пол и возраст)

Модель наследования	Генотип	Контрольная группа, n (%)	Опытная группа, n (%)	ОШ (95 % ДИ)	<i>p</i>	ХВ χ^2 тест <i>p</i>
Кодоминантная	G/G	144 (48,0)	303 (43,2)	Ref.	0,012	0,0094
	A/G	113 (37,7)	320 (45,6)	1,45 (1,03–2,03)		
	A/A	43 (14,3)	78 (11,1)	0,73 (0,45–1,19)		
Доминантная	G/G	144 (48,0)	303 (43,2)	Ref.	0,19	
	A/G-A/A	156 (52,0)	398 (56,8)	1,23 (0,90–1,69)		
Рецессивная	G/G-A/G	257 (85,7)	623 (88,9)	Ref.	0,041	
	A/A	43 (14,3)	78 (11,1)	0,61 (0,39–0,97)		
Сверхдоминантная	G/G-A/A	187 (62,3)	381 (54,4)	Ref.	0,0071	
	A/G	113 (37,7)	320 (45,6)	1,55 (1,12–2,14)		
Лог-аддитивная	–	–	–	1,00 (0,79–1,26)	0,98	

Распределение частот генотипов *TLRs* (с поправками на пол и возраст)

SNP	Модель наследования	Генотип	Контрольная группа, <i>n</i> (%)	Опытная группа, <i>n</i> (%)	ОШ (95 % ДИ)	<i>p</i>	XB χ^2 тест <i>p</i>
1	2	3	4	5	6	7	8
TLR1 rs5743611	Кодоминантная	C/C	193 (64,3)	401 (57,1)	Ref.	0,16	0,37
		C/G	95 (31,7)	267 (38,0)	1,38 (0,98–1,93)		
		G/G	12 (4,0)	34 (4,8)	0,97 (0,46–2,05)		
	Доминантная	C/C	193 (64,3)	401 (57,1)	Ref.	0,088	
		C/G-G/G	107 (35,7)	301 (42,9)	1,32 (0,96–1,83)		
	Рецессивная	C/C-C/G	288 (96,0)	668 (95,2)	Ref.	0,69	
G/G		12 (4,0)	34 (4,8)	0,86 (0,41–1,81)			
Сверхдоминантная	C/C-G/G	205 (68,3)	435 (62,0)	Ref.	0,055		
	C/G	95 (31,7)	267 (38,0)	1,38 (0,99–1,93)			
Лог-аддитивная	–	–	–	–	1,20 (0,91–1,58)	0,19	
TLR1 rs5743551	Кодоминантная	T/T	172 (57,3)	452 (64,6)	Ref.	0,042	0,92
		C/T	109 (36,3)	224 (32,0)	0,87 (0,62–1,22)		
		C/C	19 (6,3)	24 (3,4)	0,39 (0,19–0,81)		
	Доминантная	T/T	172 (57,3)	452 (64,6)	Ref.	0,15	
		C/T-C/C	128 (42,7)	248 (35,4)	0,79 (0,57–1,09)		
	Рецессивная	T/T-C/T	281 (93,7)	676 (96,6)	Ref.	0,017	
C/C		19 (6,3)	24 (3,4)	0,41 (0,20–0,84)			
Сверхдоминантная	T/T-C/C	191 (63,7)	476 (68,0)	Ref.	0,67		
	C/T	109 (36,3)	224 (32,0)	0,93 (0,67–1,29)			
Лог-аддитивная	–	–	–	–	0,75 (0,58–0,98)	0,038	
TLR2 rs3804099	Кодоминантная	T/T	118 (39,3)	302 (43,1)	Ref.	0,69	0,18
		C/T	131 (43,7)	290 (41,4)	0,90 (0,64–1,27)		
		C/C	51 (17,0)	109 (15,6)	0,83 (0,53–1,30)		
	Доминантная	T/T	118 (39,3)	302 (43,1)	Ref.	0,44	
		C/T-C/C	182 (60,7)	399 (56,9)	0,88 (0,64–1,21)		
	Рецессивная	T/T-C/T	249 (83,0)	592 (84,5)	Ref.	0,53	
C/C		51 (17,0)	109 (15,6)	0,88 (0,58–1,32)			
Сверхдоминантная	T/T-C/C	169 (56,3)	411 (58,6)	Ref.	0,77		
	C/T	131 (43,7)	290 (41,4)	0,95 (0,70–1,31)			
Лог-аддитивная	–	–	–	–	0,91 (0,73–1,13)	0,39	
TLR2 rs5743708	Кодоминантная	G/G	279 (93,0)	651 (92,9)	Ref.	0,82	1
		A/G	21 (7,0)	49 (7,0)	0,97 (0,53–1,76)		
		A/A	0 (0)	1 (0,1)	NA (0,00–NA)		
	Доминантная	G/G	279 (93,0)	651 (92,9)	Ref.	0,95	
		A/G-A/A	21 (7,0)	50 (7,1)	0,98 (0,54–1,79)		
	Рецессивная	G/G-A/G	300 (100)	700 (99,9)	Ref.	0,54	
A/A		0 (0)	1 (0,1)	0,00 (0,00–NA)			
Сверхдоминантная	G/G-A/A	279 (93,0)	652 (93,0)	Ref.	0,91		
	A/G	21 (7,0)	49 (7,0)	0,97 (0,53–1,76)			
Лог-аддитивная	–	–	–	–	1,00 (0,55–1,80)	0,99	
TLR4 rs4986790	Кодоминантная	A/A	253 (84,3)	599 (85,5)	Ref.	0,64	0,83
		A/G	46 (15,3)	98 (14,0)	0,89 (0,57–1,38)		
		G/G	1 (0,3)	4 (0,6)	2,42 (0,24–24,84)		

1	2	3	4	5	6	7	8
TLR4 rs4986790	Доминантная	A/A A/G-G/G	253 (84,3) 47 (15,7)	599 (85,5) 102 (14,6)	Ref. 0,92 (0,60–1,42)	0,72	0,83
	Рецессивная	A/A-A/G G/G	299 (99,7) 1 (0,3)	697 (99,4) 4 (0,6)	Ref. 2,46 (0,24–25,19)	0,42	
	Сверхдоминантная	A/A-G/G A/G	254 (84,7) 46 (15,3)	603 (86,0) 98 (14,0)	Ref. 0,89 (0,57–1,38)	0,59	
	Лог-аддитивная	–	–	–	0,96 (0,64–1,45)	0,85	
TLR4 rs4986791	Кодоминантная	C/C	252 (84,0)	596 (85,0)	Ref.	0,61	0,83
		C/T	47 (15,7)	101 (14,4)	0,88 (0,57–1,36)		
		T/T	1 (0,3)	4 (0,6)	2,41 (0,24–24,80)		
	Доминантная	C/C C/T-T/T	252 (84,0) 48 (16,0)	596 (85,0) 105 (15,0)	Ref. 0,91 (0,59–1,40)	0,66	
	Рецессивная	C/C-C/T T/T	299 (99,7) 1 (0,3)	697 (99,4) 4 (0,6)	Ref. 2,46 (0,24–25,19)	0,42	
Сверхдоминантная	C/C-T/T C/T	253 (84,3) 47 (15,7)	600 (85,6) 101 (14,4)	Ref. 0,87 (0,57–1,35)	0,54		
Лог-аддитивная	–	–	–	0,95 (0,63–1,42)	0,80		
TLR6 rs3775073	Кодоминантная	T/T	98 (32,7)	216 (30,8)	Ref.	0,24	0,80
		T/C	138 (46,0)	352 (50,1)	1,24 (0,87–1,78)		
		C/C	64 (21,3)	134 (19,1)	0,90 (0,58–1,39)		
	Доминантная	T/T T/C-C/C	98 (32,7) 202 (67,3)	216 (30,8) 486 (69,2)	Ref. 1,13 (0,81–1,58)	0,48	
	Рецессивная	T/T-T/C C/C	236 (78,7) 64 (21,3)	568 (80,9) 134 (19,1)	Ref. 0,79 (0,53–1,16)	0,23	
	Сверхдоминантная	T/T-C/C T/C	162 (54,0) 138 (46,0)	350 (49,9) 352 (50,1)	Ref. 1,30 (0,95–1,78)	0,10	
Лог-аддитивная	–	–	–	0,98 (0,78–1,22)	0,83		

гические факторы могут существенно влиять на ассоциации полиморфизмов генов с заболеваниями человека [20], тем не менее существует общая тенденция к отсутствию значимых ассоциаций аллеля G полиморфизма rs4986790 гена *TLR4* с атеросклерозом, что и отражено в нашем исследовании. Анализ литературы показал, что в нашем исследовании впервые были найдены ассоциации полиморфизмов генов *TLR1* и *TLR6* как с повышенным риском развития ишемической болезни сердца, так и обнаружен проактивный аллель *TLR1*, оказывающий влияние на уменьшение риска ИБС в независимости от гендерно-возрастных различий пациентов.

Таким образом, в настоящем исследовании доказана ассоциация наследуемых аллельных вариантов генов рецепторов системы TLR как с увеличением риска развития ИБС, так и его уменьшении. Впервые показана роль в этом патологическом процессе полиморфизмов *TLR1* и *TLR6*, тогда как анализируемые полиморфизмы *TLR2* и *TLR4*, показавшие значительные ас-

социации с другими заболеваниями, не были информативны при обследовании пациентов с ИБС русской популяции Западной Сибири.

Авторы выражают искреннюю благодарность руководству НИИ КПССЗ в лице директора д-ра мед. наук, профессора О.Л. Барбараш за предоставленную для исследования материально-техническую базу и декларируют отсутствие конфликта интересов в части авторской принадлежности. Все авторы ознакомлены с финальной версией данной статьи и подтвердили согласие на публикацию представленных данных.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Hansson G.K.** Mechanisms of disease: inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352, N 16. P. 1685–1695.
2. **Weber C., Noels H.** Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options // *Nat. Med.* 2011. Vol. 17, N 11. P. 1410–1422.
3. **Drechsler M., Megens R.T., van Zandvoort M. et al.** Hyperlipidemia-triggered neutrophilia promotes early atherosclerosis // *Circulation.* 2010. Vol. 122, N 18. P. 1837–1845.

4. **Manthey H.D., Zerneck A.** Dendritic cells in atherosclerosis: functions in immune regulation and beyond // *Thromb. Haemost.* 2011. Vol. 106, N 5. P. 772–778.
5. **Weber C., Zerneck A., Libby P.** The multifaceted contributions of leukocyte subsets to atherosclerosis: lessons from mouse models // *Nat. Rev. Immunol.* 2008. Vol. 8, N 10. P. 802–815.
6. **Benditt E.P., Barrett T., McDougall J.K.** Viruses in the etiology of atherosclerosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1983. Vol. 80, N 20. P. 6386–6389.
7. **Rosenfeld M.E., Campbell L.A.** Pathogenesis and atherosclerosis: update on the potential contribution of multiple infectious organisms to the pathogenesis of atherosclerosis // *Thromb. Haemost.* 2011. Vol. 106, N 5. P. 858–867.
8. **Kawai T., Akira S.** Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity // *Immunity.* 2011. Vol. 34, N 5. P. 637–650.
9. **Hamann L., Glaeser C., Hamprecht A. et al.** Toll-like receptor (TLR)-9 promoter polymorphisms and atherosclerosis // *Clin. Chim. Acta.* 2006. Vol. 364, N 1-2. P. 303–307.
10. **Sianos G., Morel M.A., Kappetein A.P. et al.** The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease // *EuroIntervention.* 2005. Vol. 1, N 2. P. 219–227.
11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP>
12. <http://snpinfo.niehs.nih.gov/snpinfo/snpfunc.htm>
13. **Solé X., Guinó E., Valls J. et al.** SNPStats: a web tool for the analysis of association studies // *Bioinformatics.* 2006. Vol. 22, N 15. P. 1928–1929.
14. <http://users.ox.ac.uk/~npike/fdr/>
15. **Шварц В.Я.** Физиологическая и патологическая роль рецепторов врожденной иммунной системы жировой ткани // *Патол. физиология и эксперим. медицина.* 2010. № 3. С. 45–51
16. **Крохалева Ю.А., Страббовская Н.Н., Алферова А.Е.** Генетический полиморфизм Toll-рецепторов у больных ишемическим инсультом в Забайкальском крае // URL: <http://chitgma.ru/zmv2/journal/2014/4/12.pdf> (дата обращения 29.03.2015).
17. **Ameziane N., Bellat T., Varpillat P. et al.** Association of the Toll-like receptor 4 gene Asp299Glu polymorphism with acute coronary events // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003. Vol. 23, N 12. P. 61–64.
18. **Balistreri C.R., Candore G., Colonna-Romano G. et al.** Role of Toll-like receptor 4 in acute myocardial infarction and longevity // *JAMA.* 2004. Vol. 292, N 19. P. 2339–2340.
19. **Morange P.E., Tired L., Saut N. et al.** 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, N 12. P. 1041–1049.
20. **Трифоновна Е.А., Еремина Е.Р., Урнов Ф.Д. и др.** Генетическое разнообразие и структура неравновесия по сцеплению гена *MTHFR* в популяциях Северной Евразии // *Acta Naturae.* 2012. Т. 4, № 3 (12). С. 55–71.
21. **Vallejo J.G.** Role of toll-like receptors in cardiovascular diseases // *Clin. Sci. (Lond).* 2011. Vol. 121, N 1. P. 1–10.

THE ROLE OF POLYMORPHISMS WITHIN GENES ENCODING TOLL-LIKE RECEPTORS IN CORONARY ATHEROSCLEROSIS

A.V. Ponasenko¹, M.V. Khutornaya¹, A.G. Kutikhin¹, I.I. Zhidkova¹, A.S. Golovkin², O.L. Barbarash¹

¹*Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
650002, Kemerovo, Sosnovy blvd., 6*

²*Federal North-West Medical Research Centre
197341, St. Petersburg, Akkuratov str., 2*

Study aim: To investigate an association of the Toll-like receptor (TLR) gene polymorphisms with the risk of coronary artery disease (CAD). **Materials and Methods:** We recruited 702 consecutive Russian patients with CAD and 300 healthy blood donors who were residents of Western Siberia (Kemerovo Region). We investigated eight polymorphisms within four genes: *TLR1* (rs5743551, rs5743611), *TLR2* (rs3804099, rs5743708), *TLR4* (rs4986790, rs4986791), and *TLR6* (rs3775073, rs5743810). Sample genotyping was performed in 96-well format using the TaqMan SNP genotyping assay. **Results:** C/C genotype of rs5743551 polymorphism and C/G genotype of rs5743611 polymorphism within *TLR1* gene along with T/C genotype of rs3775073 polymorphism and A/G genotype of rs5743810 polymorphism within *TLR6* gene were associated with a high risk of coronary artery disease (OR = 0.41 (95 % CI = 0.20–0.84), OR = 1.56, 95 % CI = 1.04–2.34, OR = 1.68, 95 % CI = 1.03–2.73, and OR = 1.55 (95 % CI = 1.12–2.14, $p < 0,05$, respectively) independently of age and gender. **Conclusions:** certain Toll-like receptor gene polymorphisms are associated with the risk of CAD.

Keywords: coronary artery disease, atherosclerosis, innate immunity, Toll-like receptors, gene polymorphisms.

Статья поступила 9 сентября 2015 г.