

**ВКЛАД ГЕНОВ TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ЭТИОПАТОГЕНЕЗ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА****В.А. Ипатова, А.В. Понасенко, М.В. Хуторная, А.В. Цепочкина, А.С. Головкин***ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6*

Настоящая работа направлена на обобщение имеющихся в настоящее время публикаций по проблеме вклада полиморфизмов генов рецепторов врожденного иммунитета, в частности Toll-like рецепторов, в патогенез атеросклеротического поражения сосудов сердца. Описаны сигнальные пути TLRs, а также многообразие имеющихся аллельных вариантов кодирующих их генов и взаимосвязь полиморфных вариантов *TLRs* с различными патологическими состояниями. Показана достоверная связь отдельных аллельных вариантов генов *TLRs* с развитием и прогрессированием атеросклероза в различных популяциях. Исследования в этой области весьма ограничены и требуют дополнительного изучения.

Ключевые слова: атеросклероз, гены, полиморфизмы, аллельные варианты, Toll-like рецепторы.

Современное представление о патогенезе атеросклероза описывается двадцатью пятью гипотезами, каждая из которых имеет свое теоретическое обоснование [1]. Гипотезы основываются на более чем 240 факторах, способствующих возникновению атеросклеротических изменений сосудистой стенки. В последние годы все большее значение приобретает изучение атеросклероза с точки зрения хронического воспалительного процесса, протекающего по типу реакции гиперчувствительности замедленного типа.

В то же время ключевыми в иммунном ответе, как врожденном, так и адаптивном, являются рецепторы врожденного иммунитета, распознающие молекулярные паттерны (образы чужеродности). При этом первоочередное значение отводится Toll-подобным рецепторам.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для поиска литературных источников по изучаемой проблеме использовались интернет-ресурсы и поисковые системы: Академия Google, Pubmed, NCBI. Ключевыми словами для поиска служили: Toll-like receptors, гены Toll-подобных рецепторов, полиморфизмы Toll-like receptors, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLRs) относятся к большому семейству рецепторов, распознающих молекулярные образы — паттерны (pattern recognition receptors, PRRs). Лигандами для TLRs могут быть молекулы многих патогенов, так называемые патогенассоциированные молекулярные паттерны

Ипатова Вера Андреевна — младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, e-mail: ipatva@kemcardio.ru

Понасенко Анастасия Валерьевна — зав. лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, e-mail: ronaav@kemcardio.ru

Хуторная Мария Владимировна — младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, e-mail: masha_hut@mail.ru

Цепочкина Анна Викторовна — младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, e-mail: annaserokina@mail.ru

Головкин Алексей Сергеевич — д-р мед. наук, зав. отделом экспериментальной и клинической кардиологии, e-mail: goloas@kemcardio.ru

© Ипатова В.А., Понасенко А.В., Хуторная М.В., Цепочкина А.В., Головкин А.С., 2014

(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), содержащиеся в структуре микроорганизмов и инициирующие врожденный и приобретенный иммунитет. Такими структурами являются MAMPs (microbe-associated molecular patterns) — широко распространенные и относительно неизменные микробные структуры, обладающие надежными для иммунного распознавания признаками (липиды, протеины, полисахариды и нуклеиновые кислоты) [2]. Однако TLRs связывают не только экзогенные, но и эндогенные PAMPs — DAMPs (damage-associated molecular patterns) [3], концентрация которых резко повышается при повреждении тканей (экзогенная альтерация, воспаление, опухолевый процесс). К настоящему времени описано более 50 различных эндогенных лигандов [4].

Согласно сложившемуся представлению, TLRs — эволюционно консервативные белковые структуры, рассматриваемые как ключевой компонент врожденного и приобретенного иммунитета у млекопитающих, относящиеся к первому типу трансмембранных гликопротеинов [5, 6].

TLRs экспрессируются не только всеми клетками системы иммунитета, но и клетками многих органов и тканей [7], включая эпителий слизистых оболочек, кардиомиоциты, эндотелий, кератиноциты, клетки микроглии, астроциты, нейроны и др. Известно, что большинство TLRs располагается на поверхности клетки, к ним относятся TLR1, TLR2, TLR5, TLR6, TLR10; примером внутриклеточного расположения могут быть TLR3, TLR7, TLR8, TLR9; некоторые TLRs могут экспрессироваться как внутриклеточно, так и экстрацеллюлярно (TLR4, TLR11, TLR12, TLR13) [8].

Основные функции TLRs как ключевого фактора врожденного иммунитета обеспечиваются за счет:

1) инициации экспрессии провоспалительных цитокинов, необходимых для иммунного ответа при различных воздействиях, среди которых одно из центральных мест занимают инфекции [9, 10];

2) регуляции активности нейтрофилов; особую роль при этом играют TLR2 и TLR4, первый из которых защищает клетки от апоптоза, а второй проявляет себя как важный регулятор выживаемости нейтрофилов [11, 12];

3) контроля активации, дифференцировки и выживаемости В-лимфоцитов, активное участие в которых принимают TLR2, TLR4 и TLR9 (альтернативный путь активации В-лимфоцитов) [13];

4) обеспечения поддержания внутренней среды кишечника, что связано с экспрессией

TLRs эпителиальными клетками его слизистой [14];

5) участия в функционировании клеток центральной нервной системы, большинство которых экспрессируют TLRs (микроглия, нейроны, астроциты, эндотелиальные клетки сосудов мозга).

Участие TLRs в приобретенном иммунитете осуществляется с участием ряда механизмов:

1) активацией CD4 и CD8 Т-лимфоцитов [15, 16];

2) стимуляцией функций антиген-распознающих клеток [17];

3) активацией макрофагов, тучных клеток, в частности, с участием TLR9, особенно при ответе на ДНК вирусов, бактерий, грибов [11];

4) активным включением в экспансию и функционирование регуляторных клеток (Treg), экспрессирующих большое количество TLR4, TLR5, TLR7 и TLR8 [18, 19];

5) регуляцией гомеостаза фибробластов, миофибробластов, фибробластоподобных синовиоцитов, эндотелиальных и эпителиальных клеток, в частности, с участием TLR2, TLR4, TLR6 [2, 20, 21];

6) потенцированием реакций приобретенного иммунитета через механизмы врожденного иммунного ответа [22].

Для проведения внутриклеточного сигнала TLRs одного типа образуют гомодимерные или гетеродимерные комплексы с другими TLRs, как своего, так и других типов. Цитоплазматический участок Toll-рецептора содержит TIR-домен (Toll-IL1-подобный рецепторный домен), который осуществляет взаимодействие с соответствующим адаптером. По участию адаптера в проведении сигнала выделяют два пути: MyD88-зависимый и TRIF-зависимый [23].

MyD88-зависимый путь является универсальным для всех TLR, за исключением TLR3. Активный Toll-рецептор через TIR-домен связывается с адаптерным белком MyD88 (белок-88 миелоидной дифференцировки первичного генного ответа), который является своеобразным «мостиком» между TLR и первой сигнальной киназой IRAK-4 (IL-1 рецептор-ассоциированная киназа-4) [24]. В результате происходит стимуляция белков IRAKs, что через каскад событий приводит к активации транскрипционных факторов (NF-κB (ядерный фактор каппа В), AP-1 (активирующий белок-1)) [24].

TRIF-зависимый путь используют только TLR3 и TLR4 рецепторы. Стимулированные TLRs связываются и активируют TRIF (TIR-доменсодержащий адаптер, индуцирующий IFN-γ), запуская три различных сигнальных каска-

да. Взаимодействие TRIF с TRAF активирует транскрипционный фактор IRF3 (интерферон-регулирующий фактор-3), который преимущественно индуцирует экспрессию IFN- β (интерферон β). Другой каскад связан с белком RIP1 (взаимодействующий с рецептором белок 1), в результате чего активируется NF- κ B. Третий сигнальный путь индуцирует апоптоз [24].

Из 10 известных TLRs у человека по меньшей мере два (TLR2 и TLR4) экспрессируются на кардиомиоцитах [8]. Появившиеся данные [25] свидетельствуют о том, что TLR также может распознавать эндогенные лиганды и играть важную роль в модуляции жизнеспособности кардиомиоцитов при ишемических повреждениях сердца. Также показано [25], что снижение экспрессии TLR2, TLR4 или MyD88 приводит к уменьшению воспаления миокарда, уменьшению его толщины, лучшему сохранению сократительной функции желудочков, снижению рисков ремоделирования желудочков после ишемического повреждения.

Показано, что стимуляция патогенными лигандами TLR2, TLR4, TLR5 и TLR9 может привести к активации NF- κ B-пути и сократительной дисфункции кардиомиоцитов [26]. Опыты на животных показали, что TLR2 и TLR4, в частности, ответственны за сердечную дисфункцию при некоторых патологических состояниях, характеризующихся либо грамотрицательной или грамположительной бактериальной инфекцией, в том числе вызванные *Staphylococcus aureus* [27, 28], либо пептидогликан-ассоциированным липопротеином [29]. При состояниях, не имеющих в своей основе инфекционного агента, таких как инсульт [25], вызванный временной гипоксией тканей и ишемией, TLRs могут вызывать резкий иммунный ответ в отдаленных тканях, например миокарде, и оказывать неблагоприятное влияние на его состояние и функционирование.

Одновременно воспаление является ключевым фактором развития атеросклероза, и воспалительный процесс в стенках сосудов вызывается как участниками врожденного, так и адаптивного иммунного ответа [30]. TLR4-рецептор, ответственный за клеточную активацию липополисахаридами (ЛПС), бактериальными эндотоксинами, распознает агенты микробного происхождения [31, 32]. В экспериментальных и клинических моделях показано, что у человека TLR4 экспрессируется как на кардиомиоцитах, так и в местах атеросклеротических поврежденных сосудов [33, 34].

Некоторые исследователи [35] утверждают, что ЛПС грамотрицательных бактерий могут взаимодействовать с TLR4 и активировать

клетки эндотелия, гладких мышц и макрофаги интимы артерий, индуцируя их превращение в пенистые клетки, насыщенные эфирами холестерина, и формирование атером. Другие авторы [33] в клинических исследованиях отмечают, что происходит увеличение экспрессии TLR1, TLR2 и TLR4 на макрофагах и резидентных клетках сосудов при атеросклерозе. Повышенная экспрессия TLR2 и TLR4 на циркулирующих моноцитах выявляется также у пациентов с острым коронарным синдромом и нестабильной стенокардией [36]. Однако такое увеличение экспрессии не всегда приводит к усилению TLR-сигналинга [36, 37]. В настоящее время недостаточно информации о том, защитную или повреждающую функцию выполняет TLR-сигналинг при атеросклеротическом поражении сосудов у человека. Результаты некоторых исследований [38] указывают на то, что врожденный иммунный ответ, опосредованный TLR4, является важным механизмом, участвующим не только в защите от инфекций, но и активации процессов репарации в артериях.

Также в экспериментальных моделях на нокаутированных по гену *TLR2* мышах A.E. Mullick et al. [39] показали участие рецептора TLR2 в предотвращении экзогенного TLR2-лиганд-индуцированного усиления атеросклероза, но не при формировании базового атеросклеротического поражения. Это открытие указывает на ключевую роль экспрессии TLR2 в стенках сосудов. Также этими авторами [39] определено наличие экспрессии TLR2 только на эндотелиальных клетках при атеросклерозе у мышей. Различия в уровне экспрессии TLR2 в экспериментальных моделях на мышах и в клинических исследованиях при атеросклерозе человека могут быть результатом как различий в стадийности развития заболевания (ранней по сравнению с поздней), так и межвидовой разницы. TLR4-сигналинг ингибируется интактными компонентами внеклеточного матрикса [40], в то время как фрагменты внеклеточного матрикса могут активировать сигналинг [41]. Одновременно установлено, что TLR-опосредованный ответ может быть ослаблен по мере прогрессирования атеросклероза [37].

Существующие данные свидетельствуют, что TLR4 и TLR2 сигнальные пути на CD14-позитивных моноцитах могут представлять эффективный механизм передачи сигнала врожденного иммунитета, выступающий посредником в местном воспалении сосудов при остром коронарном синдроме [36, 42]. В частности, у здоровых людей выявлен более низкий уровень экспрессии TLR4 на моноцитах, чем у людей, перенесших острый коронарный синдром [42].

Это предполагает наличие связи избыточной экспрессии данных рецепторов на моноцитах с острым коронарным синдромом. Высказано предположение, что плейотропные эффекты статинов могут быть опосредованы снижением экспрессии TLR4 на моноцитах [43], что приводит к сниженной иммунной реакции и стабилизации атеросклеротической бляшки. TLRs также опосредуют миокардит, связаны с ишемическими и реперфузионными повреждениями [44]. При этом степень экспрессии на поверхности, пространственная конфигурация и другие ключевые факторы активности и способности распознавать консервативные молекулярные паттерны генетически детерминированы, и аллельное разнообразие генов обуславливает различное течение процессов, реализующихся с участием Toll-подобных рецепторов.

Так, в экспериментальных исследованиях на мышах показано, что делеция отдельных локусов генов *MyD88* или *TLR2* предотвращает развитие атеросклероза и инфильтрацию макрофагов [39, 45], уменьшает размер атеросклеротических бляшек параллельно со снижением уровня холестерина в сыворотке крови [39, 45]. В клинических исследованиях выявлено, что опосредованное генетическими полиморфизмами генов *TLR2* и *MyD88* прерывание сигналинга в атеросклеротических бляшках непосредственно влияет на активацию NF-κB [46], продукцию цитокинов и хемокинов [47], что отражается в активности атеросклеротического процесса.

К настоящему времени в гене *TLR4* (локус на генной карте 9q32-q33) определено достаточно большое количество полиморфизмов, находящихся в разных регионах и влияющих как на качественное состояние рецептора, так и на уровни его экспрессии. Примерами таких полиморфизмов могут служить однонуклеотидные замены (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 863C/T (rs11536888), Cys246Ser (rs5030714), Gly715Ser (rs199930089), Leu385Phe (rs11536884), 2026G/A (rs1927914), 2081G/A (rs10983755), 260+1204A/G (rs11536879), 260+1757C/T (rs1927907), Thr175Ala (rs16906079), Cys306Trp (rs2770145), Ala676Gly (rs55905951) [48–50]. Наиболее изученными и существенно влияющими на функциональные последствия активации этого рецептора при развитии системного воспаления являются полиморфизмы Asp299Gly (896A/G, rs4986790) и Thr399Ile (1196C/T, rs4986791).

Ген *TLR2* изучен меньше, чем *TLR4*. Но, поскольку оба эти гена исследуют обычно в совокупности, также определено немалое количество полиморфизмов *TLR2*, принимающих участие в формировании воспалительного ответа. В литературе [51–53] описаны следующие по-

лиморфизмы гена *TLR2*: Arg753Gln (rs5743708), Ile556Thr (rs5743702), Arg447Ter (rs62323857), Phe217Ser (139227237), Thr411Ile (rs5743699), Arg579His (rs5743703), Glu768Asp (rs1804965), Asn86Ser (rs142041844), Arg571His (rs61735277), Asn729Ser (rs61735278).

Описание особенностей частот распространения полиморфизмов генов *TLR2* и *TLR4* встречается в исследованиях, посвященных различным проблемам. Так, в одном из исследований авторы [54] показали, что у больных, умерших от ишемической болезни сердца, достоверно чаще встречался аллель 299Gly гена *TLR4*. Наличие в генотипе индивидуумов полиморфного аллеля G гена *TLR4* определяет повышенную контаминацию тканей бляшки представителями *Lactobacillus* sp., *Enterobacterium* sp., *Sneathia* sp., *Leptotrihia* sp., *Fusobacterium* sp., *Mobiluncus* sp., *Corynebacterium* sp., *Peptostreptococcus* sp. [54]. Полиморфизм Arg753Gln гена *TLR2* увеличивает восприимчивость организма к микобактериальным инфекциям, показана его связь [55] с ретеннозом после коронарной ангиопластики.

В большом проспективном исследовании R. Labrum et al. [56] изучали два одиночных нуклеотидных полиморфизма у *TLR2* (Arg753Gln) и *TLR4* (Asp299Gly) и их связь с прогрессированием толщины интима-медиа. Исследование не подтвердило предыдущие более мелкие исследования, показывающие, что существует значительная связь между генетической изменчивостью в этих двух TLRs и увеличенной толщиной комплекса интима-медиа.

Общее замещение аденина на гуанин, на 896 нуклеотидов ниже сайта начала транскрипции (+896), приводит к замене остатка аспарагиновой кислоты на глицин в положении аминокислоты 299 (Asp299Gly). Этот миссенс-полиморфизм изменяет внеклеточный домен *TLR4*, ослабляет проходящий через него сигнальный путь, уменьшает воспалительный ответ на грамотрицательные патогены [57]. S. Kiechl et al. [58] сообщили, что по результатам их исследования Asp299Gly связан с уменьшением риска развития атеросклероза сонной и бедренной артерии.

По результатам другого исследования [59], аллель 299Gly гена *TLR4* связан со снижением риска острых коронарных событий независимо от стандартных коронарных факторов риска. Уровни плазменного фибриногена и растворимого VCAM-1 были также ниже у 299Gly гетерозигот *TLR4*, что демонстрирует связь Toll-подобных рецепторов с функциональным состоянием эндотелия.

Роль полиморфизмов гена *TLR4* в развитии воспаления и атеросклероза изучается как в экспериментальных, так и в клинических ис-

следованиях. S.M. Boekholdt et al. [60] обнаружили сниженный риск коронарных событий у тех мужчин с подтвержденной ишемической болезнью сердца, которые являлись носителями аллеля 299Gly, хотя этот генотип не связывался с прогрессированием атеросклероза. Это наблюдение подтверждено Southampton Atherosclerosis Study, результаты которого продемонстрировали отсутствие связи между генотипом и прогрессированием ишемической болезни сердца [61]. Эти данные показывают, что генотип *TLR4* не влияет на позднее уменьшение просвета в ответ на рост неоинтимальной ткани. Тем не менее данные, касающиеся функциональных возможностей общего *TLR4* варианта гена, ограничены и противоречивы. В исследовании S. Kiechl et al. [58] была установлена достоверная сниженная концентрация базового плазменного IL6 у носителей аллеля 299Gly гена *TLR4*. В работе R. Arbour et al. [57] выявлено, что носители 299Gly-399Ile аллелей гена *TLR4* имели существенно ослабленный иммунный ответ со стороны IL1 α и TNF α в ответ на ЛПС. В то же время von S. Aulock et al. [62] пришли к выводу, что независимо от этих полиморфизмов *TLR4*, обследуемые одинаково, реагируют на различное количество поступившего ЛПС.

В исследовании [38] авторы заключают, что различия в иммунном ответе *in vitro* на ЛПС в цельной крови не могут объясняться только полиморфизмом Asp299Gly *TLR*. Также выявлено, что общий полиморфизм Asp299Gly в гене *TLR4* не влияет на реакцию цитокинов в ответ на стимуляцию ЛПС [38]. Пациенты с 299Gly-положительным генотипом не показали снижения концентрации цитокинов.

Выявлено, что одновременное присутствие в генотипе аллелей Asp299Gly и Thr399Ile гена *TLR4* вызывает снижение ответной реакции на липополисахариды альвеолярных макрофагов человека и в эпителиальных клетках дыхательных путей и увеличивает восприимчивость к грамотрицательным инфекциям [57], хотя этот эффект не наблюдался в выделенных из крови моноцитах [62, 63]. Являясь более восприимчивыми к инфекциям, носители аллеля 299Gly показывают более медленное развитие атеросклероза [58]. Также в небольшом исследовании с участием 183 пациентов отмечен сниженный риск возникновения острого коронарного синдрома при наличии в генотипе данного полиморфизма [59].

В другом исследовании у пациентов мужского пола с инфарктом миокарда была обнаружена ассоциативная связь Asp299Gly и Thr399Ile аллелей гена *TLR4* [64]. Хотя по отдельности аллельные вариации гена *TLR4* не могут отвечать за развитие инфаркта миокарда, определенная

предрасположенность к инфаркту миокарда у мужчин, носителей 299Gly-399Ile аллелей, подразумевает участие во врожденном иммунном ответе и влияние на риск возникновения инфаркта миокарда [64].

Авторы [60] продемонстрировали, что присутствие полиморфизма Asp299Gly гена *TLR4*, влияющего на состав и структуру внеклеточного домена рецептора, предполагает низкие уровни циркулирующих воспалительных молекул и повышенный риск серьезных инфекций, но снижение риска атеросклероза. Как показано в [57], данный полиморфизм в гетерозиготном состоянии ослабляет у человека чувствительность к проникшему эндотоксину *in vivo* и прерывает TLR-опосредованный ЛПС-сигналинг в исследованиях на эпителиальных клетках дыхательных путей.

Полиморфизм 299Gly гена *TLR4*, который ослабляет передачу сигналов рецептора и уменьшает ответное воспаление на грамотрицательные бактерии, связан с уменьшением риска атеросклероза [58]. Этот вывод согласуется с гипотезой, что врожденный иммунитет может играть определенную роль в атерогенезе.

Примечательно, что аллель 299Gly также связан с развитием атеросклероза, оцененного суррогатным измерением толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии. Носители данного аллеля показали более низкий уровень циркулирующих воспалительных маркеров и меньшую толщину комплекса интима-медиа сонной артерии [58].

Также полиморфизм Asp299Gly гена *TLR4* связан с дисфункцией рецептора, нарушением ЛПС-сигналинга и субнормальной воспалительной реакцией [57]. Авторы показали, что THP-1-клетки, трансфицированные аллелем Gly299, обычно не реагируют на стимуляцию ЛПС. Интересно, что в недавнем проспективном обследовании населения по эпидемиологии и патогенезу атеросклероза этот общий полиморфизм *TLR4* был связан с уменьшенной толщиной комплекса интима-медиа, поддержанием роли врожденного иммунитета в атерогенезе [58].

Было высказано предположение, что Asp299Gly-опосредованная потеря функции *TLR4* в свою очередь зависит от полиморфизма в положении 399 *TLR4* [58]. Эти сообщения указывают, что 299Gly-носительство в присутствии 399Ile-носительства дает среднее функционирование *TLR4*, в то время как изолированное 299Gly-носительство вызывает ухудшение функционирования *TLR4*.

Системный воспалительный ответ на инфекционные раздражители со слабовыраженной реактивностью играет роль в прогрессировании атеросклероза. Продemonстрировано, что поли-

морфизмы 299Gly и 399Ile *TLR4* ослабляют этот ответ, тем самым уменьшая общее воспаление стенок артерий и последующий мультифокальный атеросклероз [58]. В определенный момент атеросклеротического процесса положительный эффект от ослабленного иммунного ответа у носителей 299Gly может быть важнее постоянного запуска воспаления в результате неэффективного удаления триггерного агента. Этот баланс зависит от количества экспрессируемого *TLR4* и, таким образом, обуславливает тяжесть атеросклероза.

Авторы серии работ [58, 60] также подтвердили влияние генотипа в 399Ile *TLR4* на эффект полиморфизма Asp299Gly. Так, носительство 299Gly в присутствии 399Ile прогнозирует снижение функции *TLR4*.

Исследователи из другой группы [60] провели в большой когорте мужчин с симптоматической ишемической болезнью сердца влияние полиморфизмов Asp299Gly и Thr399Ile *TLR4* на прогрессирование коронарного атеросклероза и риск сердечно-сосудистых событий. В результате этого исследования получены достоверные ассоциации между данными генетическими вариантами, лечением правастатином и риском сердечно-сосудистых событий. Эффективность правастатина в предотвращении сердечно-сосудистых событий была значительно выше у носителей аллеля 299Gly [65].

Полиморфизм Asp299Gly гена *TLR4* некоторые авторы связывают с таким аутоиммунным заболеванием, как ревматоидный артрит [57, 58, 66]. Они описывают угнетающее влияние аллеля 299Gly на сигнальную активность *TLR4*, снижение уровней провоспалительных цитокинов, молекул адгезии и MCP-1 в плазме крови. Результатом такого действия является вазодилатация и, как следствие, снижение риска развития ревматоидного артрита и атеросклероза. Однако авторы других исследований [67–69] такой взаимосвязи не определяют. Одновременно имеются противоречивые данные о связи полиморфизма 299Gly гена *TLR4* с прогрессированием атеросклероза и гиперхолестеринемией. Исследователи [68] не подтвердили гипотезу о том, что наличие полиморфизма Asp299Gly гена *TLR4* защищает больных наследственной гиперхолестеринемией от развития атеросклероза.

Авторами других работ [64, 68] была опровергнута теория о связи аллеля 896G (rs4986790) с низким уровнем провоспалительных сывороточных маркеров, вовлеченных в атерогенез. Также исследователи [70] пришли к выводу, что SNPs 896A/G (rs4986790) и 1196C/T (rs4986791) не связаны с инфарктом миокарда.

ВЫВОДЫ

Таким образом, приведенные литературные данные подтверждают возможную роль полиморфных вариантов генов системы TLR в патогенезе атеросклероза. Однако несмотря на доказательство роли TLR-сигналинга в экспериментальных моделях атеросклероза, функциональная роль полиморфизмов генов системы TLRs в атеросклерозе у человека до сих пор не доказана и нет устоявшегося мнения в отношении вклада полиморфных вариантов TLRs в формирование и прогрессирование этого патологического процесса. Данные выводы предполагают перспективность и научную обоснованность проведения дальнейших исследований в этой области изучения патогенеза атеросклероза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Статинова Е.А., Омельченко Р.Я., Аурсалиди А.О. Инфекционные агенты в развитии атеросклероза // Атеросклероз. 2013. № 4. С. 51–64.
2. Hasan U.A., Trinchieri G., Vlach J. Toll-like receptor signaling stimulates cell cycle entry and progression in fibroblasts // J. Biol. Chem. 2005. Vol. 280, N 21. P. 20620–20627.
3. Chen G.Y., Nuñez G. Review. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage // Nat. Rev. Immunol. 2010. Vol. 10, N 12. P. 826–837.
4. Тухватуллин А.И., Логунов Д.Ю., Щербинин Д.Н. Toll-подобные рецепторы и их адапторные молекулы // Биохимия. 2010. Т. 75, № 9. С. 1224–1243.
5. Wan Y., Xiao H., Affolter J. et al. Interleukin-1 receptor-associated kinase 2 is critical for lipopolysaccharide-mediated post-transcriptional control // J. Biol. Chem. 2009. Vol. 284, N 16. P. 10367–10375.
6. Basith S., Manavalan B., Lee G. et al. Toll-like receptor modulators: a patent review // Expert. Opin. Ther. Pat. 2011. Vol. 21, N 6. P. 927–944.
7. McGettrick A.F., O'Neill L.A. Localisation and trafficking of Toll-like receptors: an important mode of regulation // Curr. Opin. Immunol. 2010. Vol. 22, N 1. P. 20–27.
8. Barton G.M., Medzhitov R. Toll-like receptor signaling pathways // Science. 2003. Vol. 300. P. 1524–1525.
9. Engel A.L., Holt G.E., Lu H. The pharmacokinetics of Toll-like receptor agonists and the impact on the immune system // Expert. Rev. Clin. Pharmacol. 2011. Vol. 4, N 2. P. 275–289.
10. Liu Y., Chen H., Sun Y., Chen F. Antiviral role of Toll-like receptors and cytokines against the new 2009 H1N1 virus infection // Mol. Biol. Rep. 2012. Vol. 39, N 2. P. 1163–1172.
11. Huang L.Y., Dumontelle J.L., Zolodz M. et al. Use of toll-like receptor assays to detect and identify microbial contaminants in biological products // J. Clin. Microbiol. 2009. Vol. 47, N 11. P. 3427–3434.
12. Mashima R., Saeki K., Yoshimura A. et al. FLN29, a novel interferon- and LPS-inducible gene acting as a negative regulator of toll-like receptor signaling // J. Biol. Chem. 2005. Vol. 280, N 50. P. 41289–41297.

13. Jain S., Chodisetti S.B., Agrewala J.N. et al. CD40 signaling synergizes with TLR-2 in the BCR independent activation of resting B cells // *PloS ONE*. 2011. Vol. 6, N 6. P. e20651.
14. Wang Y., Lehner T. Induction of innate immunity in control of mucosal transmission of HIV // *Curr. Opin. HIV AIDS*. 2011. Vol. 6, N 5. P. 398–404.
15. Salem M.L., El-Naggar S.A., Cole D.J. Cyclophosphamide induces bone marrow to yield higher numbers of precursor dendritic cells *in vitro* capable of functional antigen presentation to T cells *in vivo* // *Cell Immunol.* 2010. Vol. 261, N 2. P. 134–143.
16. Asprodites N., Zheng L., Geng D. et al. Engagement of Toll-like receptor-2 on cytotoxic T-lymphocytes occurs *in vivo* and augments antitumor activity // *FASEB J.* 2008. Vol. 22, N 10. P. 3628–3637.
17. Lin Q., Li M., Fang D. et al. The essential roles of Toll-like receptor signaling pathways in sterile inflammatory diseases // *Int. Immunopharm.* 2011. Vol. 11, N 10. P. 1422–1432.
18. Crellin N.K., Garcia R.V., Hadisfar O. et al. Human CD4+ T cells express TLR5 and its ligand flagellin enhances the suppressive capacity and expression of FOXP3 in CD4+CD25+ T regulatory cells // *J. Immunol.* 2005. Vol. 175, N 12. P. 8051–8059.
19. Suttmuller R.P., Morgan M.E., Netea M.G. et al. Toll-like receptors on regulatory T cells: expanding immune regulation // *Trends. Immunol.* 2006. Vol. 27, N 8. P. 387–393.
20. Jung Y.O., Cho M.L., Lee S.Y. et al. Synergism of toll-like receptor 2 (TLR2), TLR4, and TLR6 ligation on the production of tumor necrosis factor (TNF)-alpha in a spontaneous arthritis animal model of interleukin (IL)-1 receptor antagonist-deficient mice // *Immunol. Lett.* 2009. Vol. 123, N 2. P. 138–143.
21. Lu Q., Darveau R.P., Samaranyake L.P. et al. Differential modulation of human {beta}-defensins expression in human gingival epithelia by *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide with tetra- and penta-acylated lipid A structures // *Innate Immun.* 2009. Vol. 15, N 6. P. 325–335.
22. Aoki M.P., Carrera-Silva E.A., Cuervo H. et al. Non-immune cells contribute to crosstalk between immune cells and inflammatory mediators in the innate response to *Trypanosoma cruzi* infection // *J. Parasitol. Res.* 2012. Vol. 10. P. 13.
23. Arumugam T.V., Okun E., Tang S. et al. Toll-like receptors in ischemia-reperfusion injury // *Shock*. 2009. Vol. 32, N 1. P. 4–16.
24. Хаитов Р.М., Пашенко М.В., Пинегин Б.В. Роль паттернраспознающих рецепторов во врожденном и адаптивном иммунитете // *Иммунология*. 2009. № 1. С. 66–76.
25. Chao W. Toll-like receptor signaling: a critical modulator of cell survival and ischemic injury in the heart // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2009. Vol. 296. P. H1–H12.
26. Boyd J.H., Mathur S., Wang Y., Bateman R.M., Walley K.R. Toll-like receptor stimulation in cardiomyocytes decreases contractility and initiates an NF-kappa B dependent inflammatory response // *Cardiovasc. Res.* 2006. Vol. 72. P. 384–393.
27. Nemoto S., Vallejo J.G., Kneuferrmann P. et al. *Escherichia coli* LPS-induced LV dysfunction: role of toll-like receptor-4 in the adult heart // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002. Vol. 282. P. H2316–H2323.
28. Kneuferrmann P., Sakata Y., Baker J.S. et al. Toll-like receptor 2 mediates *Staphylococcus aureus*-induced myocardial dysfunction and cytokine production in the heart // *Circulation*. 2004. Vol. 110. P. 3693–3698.
29. Zhu X., Bagchi A., Zhao H. et al. Toll-like receptor 2 activation by bacterial peptidoglycan-associated lipoprotein activates cardiomyocyte inflammation and contractile dysfunction // *Crit. Care Med.* 2007. Vol. 35, N 3. P. 886–892.
30. Hansson G.K., Libby P., Schonbeck U. et al. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis // *Circ. Res.* 2002. Vol. 91. P. 281–291.
31. Ohashi K., Burkart V., Flohe S. et al. Cutting edge: heat shock protein 60 is a putative endogenous ligand of the toll-like receptor-4 complex // *J. Immunol.* 2000. Vol. 164. P. 558–561.
32. Vabulas R.M., Ahmad-Nejad P., da Costa C. et al. Endocytosed HSP60s use toll-like receptor 2 (TLR2) and TLR4 to activate the toll/interleukin-1 receptor signaling pathway in innate immune cells // *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 276. P. 31332–31339.
33. Edfeldt K., Swedenborg J., Hansson G.K. et al. Expression of toll-like receptors in human atherosclerotic lesions: a possible pathway for plaque activation // *Circulation*. 2002. Vol. 105. P. 1158–1161.
34. Xu X.H., Shah P.K., Faure E. et al. Toll-like receptor-4 is expressed by macrophages in murine and human lipid-rich atherosclerotic plaques and upregulated by oxidized LDL // *Circulation*. 2001. Vol. 104. P. 3103–3108.
35. Лиходед В.Г., Бондаренко В.М., Гицибург А.Л. Экзогенные и эндогенные факторы в патогенезе атеросклероза. Рецепторная теория атерогенеза // *Рос. кардиол. журн.* 2010. Т. 82, № 2. С. 92–96.
36. Ashida K., Miyazaki K., Takayama E. et al. Characterization of the expression of TLR2 (toll-like receptor 2) and TLR4 on circulating monocytes in coronary artery disease // *J. Atheroscler. Thromb.* 2005. Vol. 12. P. 53–60.
37. Versteeg D., Hoefler I.E., Schoneveld A.H. et al. Monocyte Toll-like receptor 2 and 4 responses and expression following percutaneous coronary intervention: association with lesion stenosis and fractional flow reserve // *Heart*. 2008. Vol. 94. P. 770–776.
38. Rittersma S.Z.H., Hovinga J.A.K., Koch K.T. et al. Relationship between *in vitro* lipopolysaccharide-induced cytokine response in whole blood, angiographic in-stent restenosis, and Toll-Receptor 4 gene polymorphisms // *Clin. Chem.* 2005. Vol. 51, N 3. P. 516–521.
39. Mullick A.E., Soldau K., Kiosses W.B. et al. Increased endothelial expression of Toll-like receptor 2 at sites of disturbed blood flow exacerbates early atherogenic events // *J. Exp. Med.* 2008. Vol. 205. P. 373–383.
40. Brunn G.J., Bungum M.K., Johnson G.B., Platt J.L. Conditional signaling by Toll-like receptor 4 // *FASEB J.* 2005. Vol. 19. P. 872–874.
41. Rifkin I.R., Leadbetter E.A., Busconi L. et al. Toll-like receptors, endogenous ligands, and systemic autoimmune disease // *Immunol. Rev.* 2005. Vol. 204. P. 27–42.
42. Ishikawa Y., Satoh M., Itoh T. et al. Local expression of Toll-like receptor 4 at the site of ruptured plaques

- in patients with acute myocardial infarction // *Clin. Sci. (Lond)*. 2008. Vol. 115. P. 133–140.
43. **Methe H., Kim J.O., Kofler S. et al.** Statins decrease Toll-like receptor 4 expression and downstream signaling in human CD14+ monocytes // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005. Vol. 25. P. 1439–1445.
 44. **Tavener S.A., Long E.M., Robbins S.M. et al.** Immune cell Toll-like receptor 4 is required for cardiac myocyte impairment during endotoxemia // *Circ. Res.* 2004. Vol. 95. P. 700–707.
 45. **Bjorkbacka H., Kunjathoor V.V., Moore K.J. et al.** Reduced atherosclerosis in MyD88-null mice links elevated serum cholesterol levels to activation of innate immunity signaling pathways // *Nat. Med.* 2004. Vol. 10. P. 416–421.
 46. **O'Neill L.A., Bowie A.G.** The family of five: TIR-domain-containing adaptors in Toll-like receptor signaling // *Nat. Rev. Immunol.* 2007. Vol. 7. P. 353–364.
 47. **Monaco C., Gregan S.M., Navin T.J. et al.** Toll-Like receptor-2 mediates inflammation and matrix degradation in human // *Circulation*. 2009. Vol. 120. P. 2462–2469.
 48. **Misch E.A., Hawn T.R.** Toll-like receptor polymorphisms and susceptibility to human disease // *Clin. Sci.* 2008. Vol. 114. P. 347–360.
 49. **Ferwerda B., McCall M.B., Alonso S. et al.** TLR4 polymorphisms, infectious diseases, and evolutionary pressure during migration of modern humans // *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2007. Vol. 104. P. 16645–16650.
 50. **Schmitt C., Humeny A., Becker C.M. et al.** Polymorphisms of TLR4: Rapid genotyping and reduced response to lipopolysaccharide of TLR4 mutant alleles // *Clin. Chem.* 2002. Vol. 48. P. 1661–1667.
 51. **Ioana M., Ferwerda B., Plantinga T.S. et al.** Different patterns of Toll-like receptor 2 polymorphisms in populations of various ethnic and geographic origins // *Infect. Immun.* 2012. Vol. 80, N 5. P. 1917–1922.
 52. **Lorenz E., Mira J.P., Cornish K.L. et al.** A novel polymorphism in the toll-like receptor 2 gene and its potential association with staphylococcal infection // *Infect. Immun.* 2000. Vol. 68. P. 6398–6401.
 53. **Texereau J., Chiche J., Taylor W. et al.** The importance of Toll-Like receptor 2 polymorphisms in severe infections // *Clin. Infect. Dis.* 2005. Vol. 41. P. 408–415.
 54. **Скочко О.В.** Значение полиморфизма Asp299Gly Toll-подобного рецептора 4 в патогенезе атеросклероза // *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2013. Т. 2, № 42. С. 229–232.
 55. **Hamann L., Gomma A., Schroder N.W. et al.** A frequent Toll-like receptor (TLR)-2 polymorphism is a risk factor for coronary restenosis // *J. Mol. Med.* 2005. Vol. 83. P. 478–485.
 56. **Labrum R., Bevan S., Sitzler M. et al.** Toll Receptor polymorphisms and carotid artery intima-media thickness // *Stroke*. 2007. Vol. 38. P. 1179–1184.
 57. **Arbour N.C., Lorenz E., Schutte B.C. et al.** TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans // *Nat. Genet.* 2000. Vol. 25. P. 187–191.
 58. **Kiechl S., Lorenz E., Reindl M. et al.** Toll-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 347. P. 185–192.
 59. **Ameziane N., Beillat T., Verpillat P. et al.** Association of the toll-like receptor 4 gene Asp299Gly polymorphism with acute coronary events // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003. Vol. 23. P. e61–e64.
 60. **Boekholdt S.M., Agema W.R., Peters R.J. et al.** Variants of toll-like receptor 4 modify the efficacy of statin therapy and the risk of cardiovascular events // *Circulation*. 2003. Vol. 107. P. 2416–2421.
 61. **Yang I.A., Holloway J.W., Ye S.** TLR4 Asp299Gly polymorphism is not associated with coronary artery stenosis // *Atherosclerosis*. 2003. Vol. 170. P. 187–190.
 62. **Von Aulock S., Schroder N.W., Gueinzus K. et al.** Heterozygous toll-like receptor 4 polymorphism does not influence lipopolysaccharide-induced cytokine release in human whole blood // *J. Infect. Dis.* 2003. Vol. 188. P. 938–943.
 63. **Erridge C., Stewart J., Poxton I.R.** Monocytes heterozygous for the Asp299Gly and Thr399Ile mutations in the Toll-like receptor 4 gene show no deficit in lipopolysaccharide signaling // *J. Exp. Med.* 2003. Vol. 197. P. 1787–1791.
 64. **Edfeldt K., Bennet A.M., Eriksson P. et al.** Association of hypo-responsive toll-like receptor 4 variants with risk of myocardial infarction // *Eur. Heart J.* 2004. Vol. 25. P. 1447–1453.
 65. **Kuivenhoven J.A., Jukema J.W., Zwinderman A.H. et al.** The role of a common variant of the cholesteryl ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 338. P. 86–93.
 66. **Radstake T.R., Franke B., Hanssen S. et al.** The Toll-like receptor 4 Asp299Gly functional variant is associated with decreased rheumatoid arthritis disease susceptibility but does not influence disease severity and/or outcome // *Arthr. Rheum.* 2004. Vol. 50. P. 999–1001.
 67. **Menghini R., Campia U., Tesaro M. et al.** Toll-like receptor 4 mediates endothelial cell activation through NF- κ B but is not associated with endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis // *PLoS ONE*. 2014. Vol. 9, N 6. P. e99053.
 68. **Netea M.G., Hijmans A., van Wissen S. et al.** Toll-like receptor-4 Asp299Gly polymorphism does not influence progression of atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia // *Eur. J. Clin. Invest.* 2004. Vol. 34. P. 94–99.
 69. **Zhang K., Zhang L., Zhou B. et al.** Lack of association between TLR4 Asp299Gly polymorphism and atherosclerosis: evidence from meta-analysis // *Thromb. Res.* 2012. Vol. 130. P. e203–e208.
 70. **Koch W., Hoppmann P., Pfeufer A. et al.** Toll-like receptor 4 gene polymorphisms and myocardial infarction: no association in a Caucasian population // *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27. P. 2524–2529.

**THE CONTRIBUTION OF TOLL-LIKE RECEPTOR GENES IN THE ETIOPATHOGENESIS
OF CORONARY ARTERY DISEASE**

V.A. Ipatova, A.V. Ponasenko, M.V. Khutornaya, A.V. Tsepokina, A.S. Golovkin

*Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases of SB RAMS
650002, Kemerovo, Sosnovy Blvd., 6*

The article presents a review of current meta-analyses on innate immune receptor gene polymorphisms, such as Toll-like receptors, and their potential role in the pathogenesis of coronary atherosclerotic lesions. TLR signaling pathways, as well as available allelic variations of genes encoding them, and the relationship between TLR polymorphic variants with different pathological conditions have been described. The article reveals significant associations of individual TLR gene alleles with the development and progression of atherosclerosis in different populations. However, the research in this area is rather limited and requires further study.

Keywords: atherosclerosis, genes, polymorphisms, allelic variants, Toll-like receptors.

Статья поступила 28 ноября 2014 г.