

ПОЛИМОРФИЗМ TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ-2 У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

© В.С. Петров, А.А. Никифоров, Е.А. Смирнова

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова,
Рязань, Российская Федерация

Цель. Оценить ассоциации полиморфизма гена TLR2 с показателями эхокардиографии, спирометрии у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС).

Материалы и методы. Обследовано 128 пациентов с ХРБС – 15,6% мужчин и 84,4% женщин. Генотипирование по полиморфным маркерам Arg753Arg, Arg753Gln, Gln753Gln выполнено методом ПЦР с электрофоретической схемой детекции результата «SNP-ЭКС-ПРЕСС» (НПФ «Литех», Россия) после выделения ДНК из лейкоцитов венозной крови. Эхокардиография с оценкой линейных размеров, гипертрофии левого желудочка и площади митрального отверстия выполнялась на аппарате Philips Affinity 50, оценка функции внешнего дыхания на спирометре Spirolab II.

Результаты. Дистанция теста 6-минутной ходьбы в группах значимо не различалась: ($p=0,168$): Arg753Arg– $314,75 \pm 6,88$ метра, Arg753Gln– $389,69 \pm 19,92$ метра, как и площадь митрального отверстия ($p=0,182$): Arg753Arg– $1,73(1,66;1,80 \text{ см}^2$ и Arg753Gln– $1,70(1,61;1,79) \text{ см}^2$. По показателям эхокардиографии не получено разницы по размерам левого желудочка, но в группе гетерозигот Arg753Gln значимо выше была дилатация левого предсердия $5,20(5,08;5,32) \text{ см}$ (Arg753Arg– $4,98(4,83;5,13) \text{ см}$) и правого желудочка $3,10(2,90;3,30) \text{ см}$ (Arg753Arg– $2,66(2,59;2,72) \text{ см}$) и менее выраженные значения гипертрофии левого желудочка: толщина межжелудочковой перегородки– $1,018(0,92;1,12) \text{ см}$ (Arg753Arg– $1,02(0,98;1,05) \text{ см}$) и правого предсердия $4,40(4,10;4,70) \text{ см}$ (Arg753Arg– $4,54(4,33;4,74) \text{ см}$). По показателям спирометрии значения и обструктивных, и рестриктивных показателей были значимо ниже в группе гомозигот Arg753Arg: форсированная жизненная емкость легких $71,04(66,15;72,94)\%$ (Arg753Gln– $84,16(79,68;88,65)\%$); объем формированного выдоха за 1 сек $79,05(76,87;81,23)\%$ (Arg753Gln– $88,18(84,40;91,96)\%$); резервный объем вдоха $84,88(81,60;88,17)\%$ (Arg753Gln– $96,45(86,73;106,18)\%$); резервный объем выдоха $21,29(18,08;24,51)\%$ (Arg753Gln– $25,93(13,93;37,93)\%$).

Заключение. У пациентов с ХРБС возможен вклад единичных нуклеотидных замен TLR2 в показатели эхокардиографии и спирометрии, проявляющийся в снижении показателей функции внешнего дыхания у гомозигот Arg753Arg и дилатации левого предсердия и правого желудочка у гетерозигот Arg753Gln.

Ключевые слова: хроническая ревматическая болезнь сердца; митральный стеноз; toll-подобные рецепторы.

POLYMORPHISM OF TOLL-LIKE RECEPTORS-2 IN PATIENTS WITH CHRONIC RHEUMATIC HEART DISEASE

V.S. Petrov, A.A. Nikiforov, E.A. Smirnova

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

Aim. To assess the contribution of TLR2 gene polymorphism to echocardiography and spirometry parameters in patients with chronic rheumatic heart disease (CRHD).



Materials and Methods. A total of 128 patients with CRHD were examined – 15.6% of men and 84.4% of women. Genotyping by polymorphic markers Arg753Arg, Arg753Gln, Gln753Gln was performed by PCR with SNP-EXPRESS electrophoretic scheme (NPF Litekh, Russia) for detection of the result after extraction of DNA from leukocytes of venous blood. Echocardiography with evaluation of linear dimensions, left ventricular hypertrophy and mitral orifice area was performed on Philips Affinity 50 apparatus; respiration was evaluated using Spirolab II spirometer.

Results. The distance of the 6-minute walk test in the groups did not differ significantly: ($p=0.168$): Arg753Arg– 314.75 ± 6.88 m, Arg753Gln– 389.69 ± 19.92 m, as well as mitral orifice area ($p=0.182$): Arg753Arg– $1.73(1.66;1.80)$ cm² and Arg753Gln– $1/70(1.61;1.79)$ cm². Echocardiography showed no differences in the size of the left ventricle, but in the group of Arg753Gln heterozygotes, dilatation of the left atrium was significantly higher $5.20(5.08;5.32)$ cm (Arg753Arg– $4.98(4.83;5.13)$ cm) and of the right ventricle $3.10(2.90;3.30)$ cm (Arg753Arg– $2.66(2.59;2.72)$ cm) and less pronounced values of the left ventricular hypertrophy: interventricular septum thickness $1.018(0.92;1.12)$ cm (Arg753Arg– $1.02(0.98;1.05)$ cm) and of the right atrium $4.40(4.10;4.70)$ cm (Arg753Arg– $4.54(4.33;4.74)$ cm). In spirometry, values of both obstructive and restrictive parameters were significantly lower in the Arg753Arg homozygous group: forced lung capacity $71.04(66.15;72.94)\%$ (Arg753Gln– $84.16(79.68;88.65)\%$); forced expiratory volume in 1 sec $79.05(76.87;81.23)\%$ (Arg753Gln– $88.18(84.40;91.96)\%$); reserve inspiratory volume $84.88(81.60;88.17)\%$ (Arg753Gln– $96.45(86.73;106.18)\%$); reserve expiratory volume $21.29(18.08;24.51)\%$ (Arg753Gln– $25.93(13.93;37.93)\%$).

Conclusion. In patients with RHD, the contribution of single TLR2 nucleotide replacements to the parameters of echocardiography and spirometry is possible, which is manifested in a decrease in external respiration function in Arg753Arg homozygotes and dilatation of the left atrium and right ventricle in Arg753Gln heterozygotes.

Keywords: *rheumatic heart disease; mitral stenosis; toll-like receptor.*

В последние годы внимание уделяется вопросам полиморфизма генов, в том числе при кардиологических заболеваниях и коморбидности [1,2]. Отдельной проблемой является изучение роли местного и общего воспаления в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Например, в генезе атеросклероза активно обсуждается роль воспаления в повреждении сосудистой стенки [4]. Имеются данные, указывающие на участие в патогенезе атеросклероза рецепторов врожденного иммунитета – Toll-подобных рецепторов (TLRs), которые являются представителями семейства сигнальных паттерн-распознающих рецепторов [5,6]. У человека среди последних выделяют TLRs, NOD-подобные рецепторы, retinoic acid-inducible gene (RIG)-I-подобные рецепторы и лектиновые рецепторы С-типа [7]. Предполагается, что от сигнальных молекул, в том числе TLR, зависит продукция основных цитокинов и регуляция иммунных клеток. Отмечается,

что развитие инфаркта миокарда и ишемического инсульта сопровождается повышением уровня циркулирующих маркеров иммунного ответа, а экспрессия и функциональная активность TLRs на поверхности клеток генетически предопределены [8]. У людей описано около 23 TLRs [9] и в зависимости от локализации в клетке выделяют: расположенные на цитоплазматической мембране и расположенные на мембранах внутриклеточных органелл [10]. Полагают, что TLRs имеются на Т-и В-лимфоцитах [11].

Поскольку TLRs играют важную роль в реализации врожденного иммунного ответа, дефекты на уровне рецепторов и факторов, регулирующих их функцию, могут привести к развитию инфекционных и воспалительных заболеваний. А причинами нарушений функции TLRs могут быть единичные нуклеотидные замены генов, кодирующих TLRs. Полиморфизм генов TLRs вызывает нарушение распозна-

вания инфекционных агентов, что приводит к дисбалансу в системе врожденного иммунитета. Последнее проявляется чувствительностью к инфекциям и развитием хронических воспалительных заболеваний и атеросклероза [12]. Липопротеиды большинства патогенов, пептидогликаны, липотейхоевые и маннуроновые кислоты являются лигандами TLR2 [9].

Поэтому, интересной представляется оценка полиморфизма гена TLR2 у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС), в основе которой лежит острая ревматическая лихорадка, обусловленная стрептококком. Хотя имеются работы, не выявляющие связи полиморфизма и/или мутаций в TLR4 (Asp299Gly) и TLR2 (Arg753Gln) с увеличением частоты развития инфекций [Ошибка! Источник ссылки не найден., 14Ошибка! Источник ссылки не найден.]. Исследования по TLR2 у пациентов с ХРБС в доступной литературе единичны [15,16].

Цель – оценка ассоциации полиморфизма гена TLR2 с показателями эхокардиографии, спирометрии, эндотелиальной функции у пациентов с ХРБС.

Материалы и методы

Обследовано 128 пациентов с ХРБС (женщины 84,37%, мужчины 15,63%), проходивших обследование в областном кардиологическом диспансере и подписавших информированное согласие. Критерием включения в исследование являлось наличие митрального стеноза, как основного признака ХРБС. По поводу ХСН все исследуемые принимали β -блокаторы и ингибиторы АПФ. Критериями исключения являлись: отсутствие митрального стеноза на эхокардиографии, оперативное вмешательство на клапанах или имплантация кардиостимулятора, сахарный диабет, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких. Для объективизации оценки функционального класса (ФК) ХСН использовался тест 6-минутной ходьбы.

Оценка размеров сердца проводилась на аппарате Philips Affinity 50: конечный диастолический размер (КДР) и конечный

систолический размер (КСР) левого желудочка (ЛЖ), левое предсердие (ЛП), правое предсердие (ПП), правый желудочек (ПЖ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), площадь митрального отверстия (SMo), фракция выброса (ФВ), трикуспидальный клапан (ТК).

Оценка функции эндотелия выполнялась на аппарате «АнгиоСкан01». Оценка функции внешнего дыхания (ФВД) выполнялась на спирометре Spirolab II (MIR Medical, Италия) с оценкой ЖЕЛ (жизненная емкость легких), РО (резервный объем) вдоха, РО выдоха, ФЖЕЛ (форсированная ЖЕЛ), ОФВ1 (объем форсированного выдоха за 1 сек.), ОФВ1/ФЖЕЛ (индекс Генслара), ПОС (пиковая объемная скорость), МВЛ (максимальная вентиляция легких).

Генотипирование по полиморфным маркерам Arg753Arg, Arg753Gln, Gln753Gln выполнено методом ПЦР с электрофоретической схемой детекции результата «SNP-ЭКСПРЕСС» (НПФ «Литех», Россия) после выделения ДНК из лейкоцитов венозной крови. Исследование проводилось на базе Центральной Научно-Исследовательской Лаборатории (ЦНИЛ) ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Частота Arg753Arg – 90,62% (116 пациентов), Arg753Gln – 9,38% (12 пациентов). Гомозиготных исследуемых с Gln753Gln среди исследуемых с ХРБС не было, частота генотипов соответствовала равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2=0,310$, $p=0,578$). Исследуемые были сопоставимы по полу, росту, массе тела и возрасту. По частоте сопутствующих заболеваний, которые могли повлиять на данные эхокардиографии (ЭхоКГ), группы были сопоставимы: артериальная гипертензия ($\chi^2=2,612$, $p=0,106$); фибрилляция предсердий ($\chi^2=2,063$, $p=0,151$).

Для статистической обработки данных использована программа IBMSPSS Statistics 23.0. Нормальность распределения количественных показателей определялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Рассчитывалось М (среднее), ДИ (95% доверительный интервал для среднего), m-ошибка среднего; p (достигнутый уровень значимости).

Качественные показатели в группах сравнивались с использованием критерия χ^2 . Проводился логистический анализ с определением Exp B. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Разницы между группами с полиморфизмом TLR2 по дистанции теста 6-минутной ходьбы не выявлено ($p=0,168$): Arg753Arg – $314,75 \pm 6,88$ метра, Arg753Gln – $389,69 \pm 19,92$ метра. Учитывая влияние единичных нуклеотидных замен TLR на иммунитет при бактериальных инфекциях

и лежащую в основе ХРБС стрепто-кокковую инфекцию, было интересно оценить вклад полиморфизма TLR2 Arg753Gln на показатели исследуемых с ХРБС. Оказалось, что никакой значимой разницы по SMO между исследуемыми группами не было (табл. 1). Что касается других показателей ЭхоКГ, то отмечена большая дилатация ЛП и ПЖ в группе гетерозигот; для ЛП Exp B 1,290 (0,850; 1,956), $p=0,231$. ПП, как и давление на ТК, недостаточность ТК были выше у гомозигот Arg753Arg. Для ПП Exp B 1,936 (0,202; 18,525), $p=0,566$.

Таблица 1

Показатели ЭхоКГ при полиморфизме TLR2 Arg753Gln

Показатели эхокардиографии	Arg753Arg М (95% ДИ)	Arg753Gln М (95% ДИ)	p*
Левое предсердие, см	4,98 (4,83;5,13)	5,20 (5,08;5,32)	0,040
КДР ЛЖ, см	5,60 (5,48;5,72)	5,46 (5,20;5,72)	0,135
КСР ЛЖ, см	3,69 (3,60;3,78)	3,58 (3,31;3,85)	0,711
Фракция выброса, %	61,9 (61,01;62,85)	62,2 (59,38;65,02)	0,952
ТМЖП, см	1,02 (0,98;1,05)	1,018 (0,92;1,12)	0,007
ТЗСЛЖ, см	1,00 (0,97;1,04)	0,98 (0,82;1,14)	0,070
Правый желудочек, см	2,66 (2,59;2,72)	3,10 (2,90;3,30)	0,001
Правое предсердие, см	4,54 (4,33;4,74)	4,40 (4,10;4,70)	0,004
SMo, см ²	1,73 (1,66;1,80)	1,70 (1,61;1,79)	0,182
Давление на ТК, мм рт.ст.	32,3 (30,86;33,66)	27,0 (25,57;28,43)	0,001

Примечание: * КДР – конечный систолический размер, КСР – конечный систолический размер, ЛЖ – левый желудочек, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, SMO – площадь митрального отверстия, ТК – трикуспидальный клапан, p – уровень значимости

Оценка ЭД демонстрировала интересные результаты (табл. 2). Выявленные изменения, вероятно, не связаны с прогрессированием ХРБС. Возможно, изменениями в стенке сосудов связаны с воспалительной теорией атеросклероза. Пациенты, гомозиготные по Arg753Arg, имели более выраженные изменения по показателю сдвига фаз между каналами, то есть имели более выраженные изменения в крупных проводящих артериях, в отличие от гетерозигот Arg753Gln. У гомозигот Arg753Arg выявлены и лучше показатели индекса окклюзии по амплитуде, но разница с группой Arg753Gln была статистически незначимой. Исследуемых с Arg753ArgTLR2 отличала и большая

жесткость сосудистой стенки, как и возраст сосудистой стенки, в сравнении с гетерозиготами Arg753Gln.

Различия в группах по ФВД были несколько неожиданными (табл. 3). В группе гомозигот Arg753Arg отмечалось снижение обструктивных изменений в легких – ФЖЕЛ и ОФВ1 в сравнении с группой гетерозигот Arg753Gln. Для ФЖЕЛ Exp B 1,135 (1,067;1,207), $p=0,001$; для ОФВ1 Exp B 0,939 (0,888;0,994), $p=0,029$. У гомозигот Arg753Arg отмечались и более низкие значения рестриктивных показателей, хотя по основному из них – ЖЕЛ, различия были незначимы. Остальные рестриктивные показатели были больше в группе Arg753Gln (РО вд, РО выд, ЕВ).

Таблица 2

Показатели эндотелиальной функции при полиморфизме TLR2 Arg753Gln

Показатели ЭД	Arg753Arg М (95% ДИ)	Arg753Gln М (95% ДИ)	p*
Индекс окклюзии по амплитуде	1,82 (1,70;1,94)	1,60 (1,15;2,05)	0,618
Сдвиг фаз между каналами, мс	-8,67 (-10,05;-7,29)	-7,40 (-9,99;-4,81)	0,003
Индекс увеличения (аугментации), %	12,94 (10,85;15,03)	6,75 (6,08;7,42)	0,002
Возраст сосудистой стенки, лет	69,80 (67,05;72,55)	45,00 (44,11;45,89)	0,002

Примечание: * p – уровень значимости

Таблица 3

Разница в основных показателях спирометрии у исследуемых с TLR2 Arg753Gln

Показатели ФВД	Arg753Arg М (95% ДИ)	Arg753Gln М (95% ДИ)	p*
ФЖЕЛ, %	71,04 (66,15;72,94)	84,16 (79,68;88,65)	0,001
ОФВ1, %	79,05 (76,87;81,23)	88,18 (84,40;91,96)	0,020
ОФВ1/ ФЖЕЛ	119,44 (118,20;120,67)	113,25 (108,59;117,91)	0,009
ПОС, %	100,85 (97,57;104,13)	95,83 (84,43;107,24)	0,840
РО вдоха, %	84,88 (81,60;88,17)	96,45 (86,73;106,18)	0,046
РО выдоха, %	21,29 (18,08;24,51)	25,93 (13,93;37,93)	0,043
Емкость вдоха, %	108,56 (104,43;112,68)	122,30 (113,63;130,97)	0,011
ЖЕЛ, %	83,83 (80,73;86,92)	93,78 (85,40;102,16)	0,106
МВЛ, %	64,42 (61,92;66,91)	68,69 (60,89;76,49)	0,244

Примечание: * ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 с, ПОС – пиковая объемная скорость, РО – резервный объем, ЖЭЛ – жизненная емкость легких МВЛ – минутная вентиляция легких, p – уровень значимости

Учитывая данные о том, что острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения сопровождаются выбросом цитокинов, вероятно, в случае ХСН, обусловленной ХРБС, есть влияние полиморфизма TLR через цитокины. Поскольку рецепторы участвуют в «запуске» и регулировании цитокинового ответа. Именно в основе механизма врожденного иммунитета лежит распознавание микроорганизмов на основе наличия у них общих патоген-ассоциированных молекулярных структур при активном участии рецепторов клеток-эффекторов врожденного иммунитета [8]. И поскольку большие показатели линейных размеров ЛП и ПЖ получены на ЭхоКГ в группе гетерозигот Arg753Gln – возможно, это обусловлено большей активацией цитокинов у пациентов с полиморфизмом Arg753Gln TLR2.

Сравнение значений ФВД выявило разницу по обструктивным показателям, с

нормальными значениями ФЖЭЛ и ОФВ1 и значимо низкими в группе Arg753Arg. Вероятно, у этих исследуемых разница показателей связана с myeloid differentiation protein 88 (MyD88) – зависимым путем активации TLRs, после чего активируется каскад реакций по передаче сигнала в ядро клетки. Через путь MyD88 активируются киназы семейства IL-1 (receptor associated kinase) в чем принимают участие TLR-2, TLR-4, TLR-5, TLR-7, TLR-9 и внутриклеточные молекулы MyD88. Происходит распознавание бактериальных и небактериальных лигандов специфическими TLRs с активацией факторов транскрипции. Эта приводит к активации раннего провоспалительного ответа [7]. Последнее может являться возможной причиной большей выраженности обструктивных изменений.

Изучение ЭД показывало меньшую сосудистую жесткость в группе гетерозигот Arg753Gln, как и значимо меньшие измене-

ния в крупных проводящих артериях. Все вышеперечисленные изменения, вероятно, обусловлены контролирующим влиянием толл-рецепторов на цитокины, но это требует проведения дальнейших исследований с оценкой уровня цитокинов крови. И следует учитывать MyD88-независимый путь активации TLRs, при котором происходит взаимодействие TIR-домена с адапторной молекулой TIR – domain containing adaptor inducing IFN β с последующей активацией внутриклеточного фактора interferon regulatory factor 3, который индуцирует экспрессию генов IFN α и IFN β . Последние являются основными медиаторами дифференцировки Т-лимфоцитов. Этот путь запускает противовирусный иммунный ответ и TLR-3, который является ключевым элементом этого сигнального пути, обеспечивая взаимодействие с вирусной двуспиральной РНК. В обеих внутриклеточных сигнальных системах играют роль TLR-4 [10].

Заключение

Таким образом, у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца нельзя исключить ассоциацию единичных

нуклеотидных замен TLR2 с прогрессированием хронической сердечной недостаточности, вероятно, через активацию цитокиновых механизмов, что проявляется как изменениями показателей ЭхоКГ, так и значении функции внешнего дыхания. Происходит снижение показателей функции внешнего дыхания у гомозигот Arg753Arg и дилатация левого предсердия и правого желудочка у гетерозигот Arg753Gln.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи.

Этика. В исследовании использованы данные людей в соответствии с подписанным информированным согласием.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов:

Дизайн и концепция исследования, сбор материала, статистическая обработка, написание текста – Петров В.С.

Сбор материала, проведение лабораторных исследований – Никифоров А.А.

Написание текста, редактирование – Смирнова Е.А.

Литература

1. Берстнева С.В., Шаханов А.В., Янкина С.В. Гены, кодирующие компоненты ренин-ангиотензиновой системы и факторы эндотелия, в развитии диабетической нефропатии при сахарном диабете 2 типа // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2018. Т. 6, №3. С. 420-428. doi:10.23888/HMJ201863420-428.
2. Шаханов А.В., Никифоров А.А., Урясьев О.М. Полиморфизм генов синтаз оксида азота (NOS1 84G/A и NOS3 786C/T) у больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2017. Т. 25, №3. С. 378-390. doi:10.23888/PAVLOVJ20173378-390
3. Токмачев Р.Е., Будневский А.В., Кравченко А.Я. Роль воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности // Терапевтический архив. 2016. Т. 88, №9. С. 106-110. doi:10.17116/terarkh2016889106-110
4. Барбараш О.Л., Головкин А.С., Понасенко А.В., и др. Роль полиморфизма генов toll-подобных рецепторов в развитии осложнений атеросклероза // Российский кардиологический журнал. 2015. №12. С. 72-79. doi:10.15829/1560-4071-2015-12-72-79
5. Lundberg K., Rydnert F., Greiff L., et al. Human blood dendritic cell subsets exhibit discriminative pattern recognition receptor profiles // Immunology. 2014. Vol. 142, №2. P. 279-288. doi:10.1111/imm.12252
6. Jiménez-Dalmaroni M.J., Gerswhin M.E., Adamopoulos I.E. The critical role of toll-like receptors – from microbial recognition to autoimmunity: a comprehensive review // Autoimmunity Reviews. 2016. Vol. 15, №1. P. 1-8. doi:10.1016/j.autrev.2015.08.009
7. Guo S., Nighot M., Al-Sadi R., et al. Lipopolysaccharide regulation of intestinal tight junction permeability is mediated by TLR4 signal transduction pathway activation of FAK and MyD88 // Journal of Immunology. 2015. Vol. 195, №10. P. 4999-5010. doi:10.4049/jimmunol.1402598
8. Симбирцев А.С. Толл-белки: специфические рецепторы неспецифического иммунитета // Иммунология. 2005. №6. С. 368-376.
9. Коровкина Е.С., Кажарова С.В. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе воспалительных заболеваний бронхолегочной системы // Инфекция и иммунитет. 2016. Т. 6, №2. С. 109-116. doi:10.15789/2220-7619-2016-2-109-116
10. Kokkinopoulos I., Jordan W.J., Ritter M.A. Toll-like receptor mRNA expression patterns in human dendritic cells and monocytes // Molecular Immu-

- nology. 2005. Vol. 42, №8. P. 957-968. doi:10.1016/j.molimm.2004.09.037
11. Trembl L.S., Carlesso G., Hoek K.L., et al. TLR stimulation modifies BlyS receptor expression in follicular and marginal zone B cells // *Journal of Immunology*. 2007. Vol. 178, №12. P. 7531-7539. doi:10.4049/jimmunol.178.12.7531
 12. Kiechl S., Lorenz E., Reindl M., et al. Toll-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis // *The New England Journal of Medicine*. 2002. Vol. 347, №3. P. 185-192. doi:10.1056/NEJMoa012673
 13. Read R.C., Pullin J., Gregory S., et al. A functional polymorphism of TLR4 is not associated with likelihood or severity of meningococcal disease // *The Journal of Infectious Diseases*. 2001. Vol. 184, №5. P. 640-642. doi:10.1086/322798
 14. Moore C.E., Segal S., Berendt A.R., et al. Lack of association between Toll-like receptor 2 polymorphism and susceptibility to severe disease caused by *St. aureus* // *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. 2004. Vol. 11, №6. P. 1194-1197. doi:10.1128/CDLI.11.6.1194-1197.2004
 15. Li Y., Zhang S., Xu W., et al. A normal polymorphism site of TLR2 3' untranslated region is related to rheumatic heart disease by up-regulating TLR2 expression // *Annals of Clinical Biochemistry*. 2015. Vol. 52, №4. P. 470-475. doi:10.1177/0004563214564581
 16. Coşan F., Oku B., Cakiris A., et al. No association of the TLR2 gene Arg753Gln polymorphism with rheumatic heart disease and Behçet's disease // *Clinical Rheumatology*. 2009. Vol. 28, №12. P. 1385-1388. doi:10.1007/s10067-009-1252-6
- References**
1. Berstneva SV, Shakhonov AV, Yankina SV. Genes coding for components of renin-angiotensin system and factors of endothelium and their role in development of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2018;6(3): 420-8. (In Russ). doi:10.23888/HMJ 201863420-428
 2. Shakhonov AV, Nikiforov AA, Uryasyev OM. Polymorphism of nitric oxide synthase genes (NOS1 84G/A AND NOS3 786C/T) in patients with bronchial asthma and essential hypertension. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2017;25(3):378-90. (In Russ). doi:10.23888/PAV-LOVJ20173378-390
 3. Tokmachev RE, Budnevsky AV, Kravchenko AY. The role of inflammation in the pathogenesis of chronic heart failure. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016;88(9):106-10. (In Russ). doi:10.17116/ter-arkh2016889106-110
 4. Barbarash OL, Golovkin AS, Ponasenkov AV, et al. The role of toll-like receptors polymorphism in atherosclerosis complications development. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;(12):72-9. (In Russ). doi:10.15829/1560-4071-2015-12-72-79
 5. Lundberg K, Rydnert F, Greiff L, et al. Human blood dendritic cell subsets exhibit discriminative pattern recognition receptor profiles. *Immunology*. 2014;142(2):279-88. doi:10.1111/imm.12252
 6. Jiménez-Dalmaroni MJ, Gerswhin ME, Adamopoulos IE. The critical role of toll-like receptors – from microbial recognition to autoimmunity: a comprehensive review. *Autoimmunity Reviews*. 2016;15(1):1-8. doi:10.1016/j.autrev.2015.08.009
 7. Guo S, Nighot M, Al-Sadi R, et al. Lipopolysaccharide regulation of intestinal tight junction permeability is mediated by TLR4 signal transduction pathway activation of FAK and MyD88. *Journal of Immunology*. 2015;195(10):4999-5010. doi:10.4049/jimmunol.1402598
 8. Simbirtsev AS. Toll proteins: specific receptors of non-specific immunity. *Immunologiya*. 2005;(6): 368-76. (In Russ).
 9. Korovkina ES, Kazharova SV. The toll-like receptors role in inflammatory diseases of the bronchopulmonary system pathogenesis. *Infektsiya i Immunitet*. 2016;6(2):109-16. (In Russ). doi:10.15789/2220-7619-2016-2-109-116
 10. Kokkinopoulos I, Jordan WJ, Ritter MA. Toll-like receptor mRNA expression patterns in human dendritic cells and monocytes. *Molecular Immunology*. 2005; 42(8):957-68. doi:10.1016/j.molimm.2004.09.037
 11. Trembl LS, Carlesso G, Hoek KL, et al. TLR stimulation modifies BlyS receptor expression in follicular and marginal zone B cells. *Journal of Immunology*. 2007;178(12):7531-9. doi:10.4049/jimmunol.178.12.7531
 12. Kiechl S, Lorenz E, Reindl M, et al. Toll-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis. *The New England Journal of Medicine*. 2002;347(3):185-92. doi:10.1056/NEJMoa012673
 13. Read RC, Pullin J, Gregory S, et al. A functional polymorphism of TLR4 is not associated with likelihood or severity of meningococcal disease. *The Journal of Infectious Diseases*. 2001;184(5):640-2. doi:10.1086/322798
 14. Moore CE, Segal S, Berendt AR, et al. Lack of association between Toll-like receptor 2 polymorphism and susceptibility to severe disease caused by *St. aureus*. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. 2004;11(6):1194-7. doi:10.1128/CDLI.11.6.1194-1197.2004
 15. Li Y, Zhang S, Xu W, et al. A normal polymorphism site of TLR2 3' untranslated region is related to rheumatic heart disease by up-regulating TLR2 expression. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2015; 52(4):470-5. doi:10.1177/0004563214564581
 16. Coşan F, Oku B, Cakiris A, et al. No association of the TLR2 gene Arg753Gln polymorphism with rheumatic heart disease and Behçet's disease. *Clinical Rheumatology*. 2009;28(12):1385-8. doi:10.1007/s10067-009-1252-6

Информация об авторах [Authors Info]

***Петров Вадим Сергеевич** – д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация. e-mail: dr.vspetrov@gmail.com
SPIN: 4553-3581, ORCID ID: 0000-0001-8631-8826.

Vadim S. Petrov – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with Course of Medical and Social Expertise, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation. e-mail: dr.vspetrov@gmail.com
SPIN: 4553-3581, ORCID ID: 0000-0001-8631-8826.

Никифоров Александр Алексеевич – к.м.н., доц., зав. Центральной научно-исследовательской лабораторией, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.
SPIN: 8366-5282, ORCID ID: 0000-0002-7364-7687.

Alexander A. Nikiforov – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Central Research Laboratory, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.
SPIN: 8366-5282, ORCID ID: 0000-0002-7364-7687.

Смирнова Елена Амишевна – д.м.н., доц., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.
SPIN: 6503-8046, ORCID ID: 0000-0003-0334-6237.

Elena A. Smirnova – MD, PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with Course of Medical and Social Expertise, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.
SPIN: 6503-8046, ORCID ID: 0000-0003-0334-6237.

Цитировать: Петров В.С., Никифоров А.А., Смирнова Е.А. Полиморфизм toll-подобных рецепторов-2 у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2021. Т. 9, №1. С. 51-58. doi:10.23888/HMJ20219151-58

To cite this article: Petrov VS, Nikiforov AA, Smirnova EA. Polymorphism of toll-like receptors-2 in patients with chronic rheumatic heart disease. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2021;9(1):51-8. doi:10.23888/HMJ20219151-58

Поступила / Received: 03.06.2020
Принята в печать / Accepted: 01.03.2021