

Ассоциации полиморфных вариантов *TLR* с ревматической болезнью сердца

А.В. Синицкая, М.В. Хуторная, О.Н. Хрячкова, А.О. Поддубняк, М.Ю. Синицкий, М.А. Асанов, А.В. Понасенко

*НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
650002, г. Кемерово, Сосновый б-р, 6*

Резюме

Цель исследования – поиск ассоциаций полиморфных вариантов генов *TLR* с ревматической болезнью сердца (РБС). **Материал и методы.** Исследуемую группу составил 251 пациент с РБС (190 женщин и 61 мужчина), группа сравнения представлена 300 условно здоровыми донорами (190 женщин и 110 мужчин), возраст которых составил 57 [29; 77] и 53 [21; 80] года соответственно (медиана [нижняя квартиль; верхняя квартиль]). Методом ПЦР в режиме реального времени проведено генотипирование восьми полиморфных вариантов генов *TLR*. **Результаты.** Не установлено статистически значимых различий по частоте встречаемости генотипов восьми полиморфных вариантов генов *TLR1*, *TLR2*, *TLR4* и *TLR6* в общей выборке пациентов. Стратификация по полу и возрасту позволила выявить, что генотип С/С полиморфного варианта rs5743551 *TLR1* чаще встречался в подгруппе женщин с РБС (11,6 %), чем в контрольной группе (5,3 %), для данного генотипа определен рискованный эффект по рецессивной модели наследования (отношение шансов 2,43, 95%-й доверительный интервал 1,07–5,52, $p = 0,029$). Дополнительно комбинация полиморфных локусов rs5743708 *TLR2* – rs4689791 *TLR4* – rs5743551 *TLR1* – rs3804099 *TLR2* показала наибольшую значимость при предрасположенности к РБС. **Заключение.** Проведение исследований в дальнейшем направлении и на различных популяциях позволит выявить общие закономерности патогенеза РБС, что в итоге приведет к установлению мишеней для дальнейшего терапевтического лечения стрептококковой инфекции и профилактики РБС.

Ключевые слова: ревматическая болезнь сердца, митральный клапан, полиморфные варианты, *TLR*.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний № 0419-2022-0001.

Автор для переписки: Синицкая А.В., e-mail: seroav1991@gmail.com

Для цитирования: Синицкая А.В., Хуторная М.В., Хрячкова О.Н., Поддубняк А.О., Синицкий М.Ю., Асанов М.А., Понасенко А.В. Ассоциации полиморфных вариантов *TLR* с ревматической болезнью сердца. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(6):177–184. doi: 10.18699/SSMJ20230622

Associations of *TLR* gene polymorphism with the risk of rheumatic heart disease

A.V. Sinitskaya, M.V. Khutornaya, O.N. Khryachkova, A.O. Poddubnyak, M.Yu. Sinitsky, M.A. Asanov, A.V. Ponosenko

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

Abstract

Aim of the study was to investigate the associations between *TLR* gene polymorphism and the risk of rheumatic heart disease (RHD). **Material and methods.** 251 RHD patients (190 females and 61 males) and 300 healthy donors (190 females and 110 males), whose age was 57 [29; 77] and 53 [21; 80] years (median [lower quartile; upper quartile]), respectively, were recruited in the presented study. Eight polymorphic variants in the *TLR* gene were genotyped by real-time PCR. **Results.** We found no statistically significant differences in the frequency of eight polymorphic variants in the *TLR1*, *TLR2*, *TLR4* and *TLR6* genes in the general group of patients. Stratification by gender and age showed that the

frequency of the C/C genotype of the *TLR1* gene (rs5743551) was increased in females with RHD (11.6 %) compared to the control group (5.3 %); a risk effect was determined for recessive inheritance patterns (odds ratio 2.43, 95 % confidence interval 1.07–5.52, $p = 0.029$). Moreover, the combination of polymorphic variants *TLR2* (rs5743708) – *TLR4* (rs4689791) – *TLR1* (rs5743551) – *TLR2* (rs3804099) showed the greatest significance in RHD risk. **Conclusions.** Future research on the different populations will allow to discover the general patterns of RHD pathogenesis, which will finally lead to the establishment of therapeutic targets for treatment of streptococcal infection and RHD prevention.

Key words: rheumatic heart disease, mitral heart valve, polymorphic variants, *TLR*.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest

Financing: The study was supported by the comprehensive program of fundamental scientific research of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the framework of the fundamental topic of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases No. 0419-2022-0001.

Correspondence author: Sinitetskaya A.V., e-mail: cepov1991@gmail.com

Citation: Sinitetskaya A.V., Khutornaya M.V., Khryachkova O.N., Poddubnyak A.O., Sinitisky M.Yu., Asanov M.A., Ponosenko A.V. Associations of *TLR* gene polymorphism with the risk of rheumatic heart disease. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(6):177–184. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230622

Введение

Распространенность ревматической болезни сердца (РБС) является неопределенной, так как критерии ее оценки не стандартизированы, и не во всех случаях проводится патолого-анатомическое исследование, но считается, что в мире насчитывается более 33 млн пациентов с РБС, от которой ежегодно умирает около 300 000 человек. Полногеномные исследования (GWAS), проведенные в различных популяциях, выявили, что в патогенезе РБС важную роль играют генетические особенности индивидуума [1]. РБС – приобретенный порок сердца, являющийся следствием острой ревматической лихорадки, возникающей на фоне стрептококковой инфекции и поражающей клапанный аппарат сердца [2, 3]. На скорость прогрессирования заболевания клапанного аппарата сердца может влиять несколько факторов, в особенности генетическая предрасположенность и иммунный ответ хозяина [4].

Врожденная иммунная система – первоочередная «линия» защиты организма, которая посредством паттерн-распознающих рецепторов (PRR), располагающихся на поверхности клетки и в цитоплазме, обнаруживает патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP), а также молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждением (DAMP) [5]. Семейство PRR состоит из нескольких представителей, однако наиболее хорошо охарактеризованы толл-подобные рецепторы (TLRs). На сегодняшний день у человека описано 13 TLRs, каждый из которых способен распознавать различные виды PAMP [6]. Установлено, что TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 и TLR10 экспрессируются на плазматической мембране клеток, в то время как TLR3, TLR7, TLR8, TLR9 находятся в эндоплазматическом ретикулеуме, эндосомах и лизосомах. Известно, что

для TLRs, экспрессируемых на мембране клеток, лигандами служат компоненты микробных мембран, бактериальные протеины и белки вирусов [7], что обуславливает актуальность изучения данных молекул в контексте их вовлеченности в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний бактериальной этиологии. Отмечено, что на способность TLRs распознавать различные патогены могут влиять изменения в генах, так называемые однонуклеотидные замены, которые изменяют структуру и функцию кодируемых белков, что в конечном итоге может приводить к нарушению передачи сигнала от активированного рецептора внутрь клетки [8].

На сегодняшний день работы, посвященные изучению вклада генов *TLR* в развитие РБС, единичны и достаточно противоречивы [9–11]. Исходя из вышеизложенного, целью исследования стал поиск ассоциаций *TLR* с риском развития РБС.

Материал и методы

В исследование включен 251 пациент с РБС (190 женщин и 61 мужчина) и 300 условно здоровых доноров (190 женщин и 110 мужчин), средний возраст которых составил 57 [29; 77] и 53 [21; 80] года соответственно. Работа выполнена в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации, ее проведение одобрено Локальным этическим комитетом НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (протокол № 20 от 24.11.2016). Критериями включения в исследование явились: установленный на основании анамнеза и зафиксированный в выписном эпикризе диагноз «ревматическая болезнь сердца», планируемое кардиохирургическое вмешательство по протезированию митрального клапана, подписанное

информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: инструментально подтвержденное наличие стеноза или недостаточности митрального клапана с признаками инфекционного эндокардита, отсутствие ревматического анамнеза, наличие тяжелой сопутствующей патологии, отказ от участия в исследовании. Описание обследованных представлено в табл. 1.

Геномную ДНК выделяли стандартным методом фенол-хлороформной экстракции из крови, собранной в вакуумные пробирки с КЗ ЭДТА из кубитальной вены. Проведено генотипирование по восьми полиморфным вариантам генов *TLR1*, *TLR2*, *TLR4* и *TLR6* методом ПЦР с детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени. Описание полиморфных сайтов представлено в табл. 2.

Для статистической обработки данных использовали программы SNPstats (<https://www.snpstats.net/>) и GraphPad Prism (GraphPad Software). Нормальность распределения оценивали критерием Колмогорова – Смирнова. Различия в распределении аллельных вариантов в исследуемых группах осуществляли по критерию χ^2 . Для поиска ассоциации генотипов с риском развития заболевания вычисляли отношение шансов (ОШ) и 95%-й доверительный интервал к нему (95% ДИ). Для построения графа и дендрограммы межгенных взаимодействий использовали программу MDR 3.0.2. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Распределение генотипов исследуемых полиморфных вариантов генов *TLR* соответствовало равновесию Харди – Вайнберга. Сравнительный анализ частоты встречаемости генотипов аллельных вариантов у пациентов с РБС и популяционной выборкой не выявил статистически значимых различий. Однако при стратификации всей изучаемой выборки по полу и возрасту выявлено не-

Таблица 1. Клиническое описание состояния пациентов с РБС

Table 1. Clinical characteristic of patients with rheumatic heart disease

Характеристика	Количество пациентов, n (%)
Стеноз митрального клапана	162 (64,55)
Недостаточность митрального клапана	89 (35,45)
Легочная гипертензия	204 (79,06)
Хроническая сердечная недостаточность	250 (96,8)
Фибрилляция предсердий	192 (74,41)
Гипертоническая болезнь	143 (55,42)
Острое нарушение мозгового кровообращения	19 (7,36)
Сахарный диабет 2 типа	19 (7,36)
Ожирение	42 (16,27)
Уменьшение фракции выброса левого желудочка	60,62 (28;85)

скольких ассоциаций. Так, установлено, что генотип С/С полиморфного варианта rs5743551 *TLR1* чаще встречался у женщин с РБС (11,6 %), чем в контрольной группе (5,3 %) ($\chi^2 = 2,27$). Кроме того, для данного генотипа определен рискованный эффект по рецессивной модели наследования (ОШ = 2,43, 95 % ДИ 1,07–5,52, $p = 0,029$). Также следует отметить, что у женщин старше 60 лет с риском развития РБС ассоциирован аллельный вариант rs5743611 *TLR1* по доминантной модели наследования (табл. 3). У мужчин статистически значимых различий не получено.

При изучении заболеваний, имеющих мультифакториальную природу, важной задачей является оценка межгенных взаимодействий, ассоциированных с развитием исследуемого фенотипа. При помощи программы MDR 3.0.2 построены

Таблица 2. Описание полиморфных вариантов генов *TLR*

Table 2. Characteristic of polymorphic variants of the *TLR* genes

Ген	Название кодируемого белка	Полиморфный вариант	Частота минорного аллеля в европейской популяции (MAF)
<i>TLR1</i>	Toll-like receptor 1	rs5743551	T = 0,425719
		rs5743611	G = 0,022564
<i>TLR2</i>	Toll-like receptor 2	rs3804099	C = 0,414736
		rs5743708	A = 0,006789
<i>TLR4</i>	Toll-like receptor 4	rs4986790	G = 0,059904
		rs4986791	T = 0,040735
<i>TLR6</i>	Toll-like receptor 6	rs3775073	C = 0,457468
		rs5743810	A = 0,115216

Таблица 3. Частота встречаемости генотипов у женщин исследуемых групп

Table 3. Frequency of genotypes in females from the studied groups

Ген, ID сайта	Группа по возрасту	Генотип	Контроль (n = 190)	РБС (n = 172)	ОШ (95 % ДИ)	p
1	2	3	4	5	6	7
TLR1 rs5743551	До 60 лет	T/T	78 (55,3 %)	42 (53,9 %)	1,00	0,66
		T/C	55 (39 %)	29 (37,2 %)	0,98 (0,55–1,76)	
		C/C	8 (5,7 %)	7 (9 %)	1,62 (0,55–4,79)	
	Старше 60 лет	T/T	27 (55,1 %)	57 (60,6)	1,00	0,052
		T/C	20 (40,8 %)	24 (25,5)	0,57 (0,27–1,20)	
		C/C	2 (4,1 %)	13 (13,8)	3,08 (0,65–14,62)	
TLR1 rs5743611	До 60 лет	C/C	85 (60,3 %)	47 (60,3)	1,00	1
		C/G - G/G	56 (39,7 %)	31 (39,7)	1,00 (0,57–1,76)	
	Старше 60 лет	C/C	37 (75,5 %)	53 (55,2)	1,00	0,015
		C/G - G/G	12 (24,5 %)	43 (44,8)	2,50 (1,16–5,38)	
TLR2 rs5743708	До 60 лет	G/G	132 (93,6 %)	73 (89 %)	1,00	0,23
		G/A	9 (6,4 %)	9 (11 %)	1,81 (0,69–4,76)	
	Старше 60 лет	G/G	44 (89,8 %)	89 (89 %)	1,00	0,88
		G/A	5 (10,2 %)	11 (11 %)	1,09 (0,36–3,32)	
TLR2 rs3804099	До 60 лет	T/T	55 (39 %)	29 (35,4 %)	1,00	0,35
		T/C	65 (46,1 %)	45 (54,9 %)	1,31 (0,73–2,37)	
		C/C	21 (14,9 %)	8 (9,8 %)	0,72 (0,28–1,83)	
	Старше 60 лет	T/T	17 (34,7 %)	46 (46 %)	1,00	0,38
		T/C	23 (46,9 %)	41 (41 %)	0,66 (0,31–1,40)	
		C/C	9 (18,4 %)	13 (13 %)	0,53 (0,19–1,47)	
TLR4 rs4689790	До 60 лет	A/A	117 (83 %)	72 (87,8 %)	1,00	0,51
		A/G	23 (16,3 %)	9 (11 %)	0,64 (0,28–1,45)	
		G/G	1 (0,7 %)	1 (1,2 %)	1,62 (0,10–26,39)	
	Старше 60 лет	A/A	42 (85,7 %)	87 (87 %)	1,00	0,83
		A/G	7 (14,3 %)	13 (13 %)	0,90 (0,33–2,41)	
		G/G	0	0	–	
TLR4 rs4689791	До 60 лет	C/C	117 (83 %)	72 (90 %)	1,00	0,26
		C/T	23 (16,3 %)	8 (10 %)	0,57 (0,24–1,33)	
		T/T	1 (0,7 %)	0 (0 %)	0,00 (0,00–NA)	
	Старше 60 лет	C/C	42 (85,7 %)	86 (86,9 %)	1,00	0,63
		C/T	7 (14,3 %)	12 (12,1 %)	0,84 (0,31–2,28)	
		T/T	0 (0 %)	1 (1 %)	NA (0,00–NA)	
TLR6 rs3775073	До 60 лет	T/T	41 (29,1 %)	23 (28,1 %)	1,00	0,27
		T/C	72 (51,1 %)	49 (59,8 %)	1,21 (0,65–2,27)	
		C/C	28 (19,9 %)	10 (12,2 %)	0,64 (0,26–1,54)	
	Старше 60 лет	T/T	17 (34,7 %)	24 (24 %)	1,00	0,31
		T/C	21 (42,9 %)	55 (55 %)	1,86 (0,83–4,13)	
		C/C	11 (22,4 %)	21 (21 %)	1,35 (0,52–3,53)	

Окончание табл. 3.

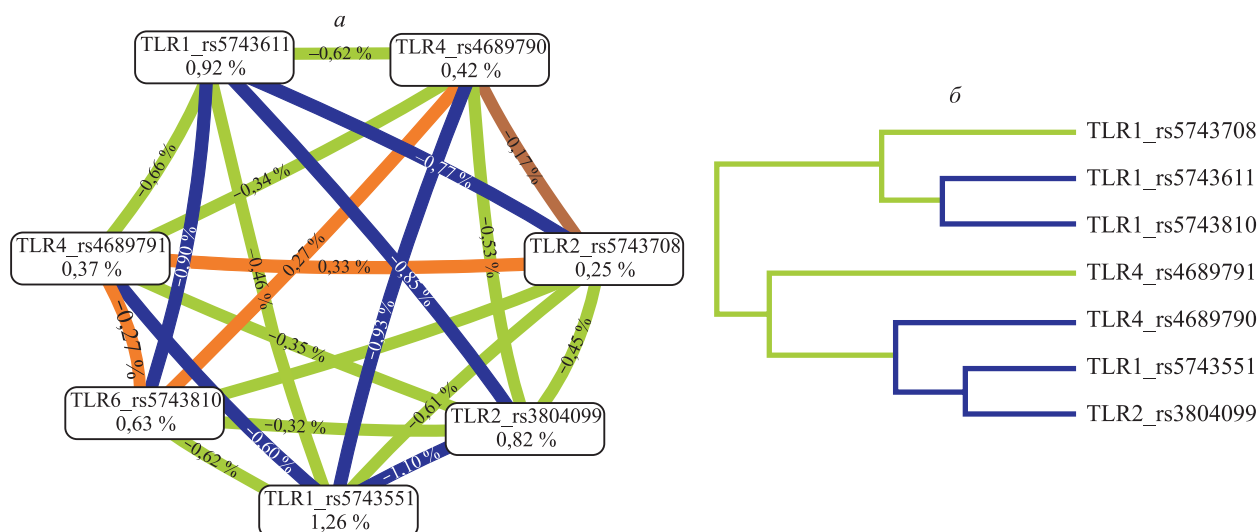
1	2	3	4	5	6	7
TLR6 rs5743810	До 60 лет	G/G	70 (49,6 %)	33 (40,2 %)	1,00	0,25
		A/G	56 (39,7 %)	42 (51,2 %)	1,59 (0,89–2,83)	
		A/A	15 (10,6 %)	7 (8,5 %)	0,99 (0,37–2,66)	
	Старше 60 лет	G/G	21 (42,9 %)	54 (54 %)	1,00	0,4
		A/G	22 (44,9 %)	38 (38 %)	0,67 (0,32–1,39)	
		A/A	6 (12,2 %)	8 (8 %)	0,52 (0,16–1,67)	

дендрограмма и граф, показывающие силу и характер взаимодействия между изучаемыми аллельными вариантами и изучаемым фенотипом (рисунок).

Представленные на рисунке данные демонстрируют, что наибольшим предсказательным потенциалом в отношении развития РБС обладают полиморфные варианты гена *TLR1* rs5743551, на долю которого приходится 1,24 % энтропии, и rs5743611 – 0,92 %. Кроме того, следует отметить, что наибольшим эффектом межгенного взаимодействия обладают локусы генов *TLR2* и *TLR4*, на долю комбинации которых приходится 0,33 % фенотипической энтропии, что отображает синергический эффект взаимодействия данных аллельных вариантов, в то же время аллельные варианты rs5743551 *TLR1* и rs3804099 *TLR2* показывают наиболее выраженный антагонистический эффект (–1,10 %).

Обсуждение

Совершенствование подходов к диагностике и лечению клапанных пороков сердца в последнее десятилетие достигло значимых результатов, однако патофизиологические механизмы развития данных заболеваний продолжают активно изучаться. Важным аспектом при современном ведении пациентов является учет их индивидуальных генетических особенностей. Так как РБС преимущественно развивается в результате осложнения острой ревматической лихорадки, возникающей на фоне стрептококковой инфекции, изучение роли компонентов врожденного иммунного ответа в предрасположенности к формированию данной патологии представляет собой интересное направление современной науки. Важную функцию в реализации врожденного иммунного ответа выполняют TLRs [12]. Стоит отметить, что в



Дендрограмма и граф, показывающие силу и характер взаимодействия между изучаемыми аллельными вариантами и изучаемым фенотипом. Характер взаимодействия между генами TLR при формировании ревматической болезни сердца характеризуется цветом линии: синий и коричневый – аддитивное взаимодействие, зеленый – умеренный антагонизм, оранжевый – умеренный синергизм. Сила и направленность взаимодействия выражены в % энтропии.

A dendrogram and graph showing the force and interaction between the allele variants studied and the phenotype studied. The type of gene-gene interaction between the TLR genes in the formation of rheumatic heart disease is characterized by the line color: blue and brown – additive interaction, green – moderate antagonism, orange – moderate synergism. The strength and direction of the interaction are expressed in % of entropy.

последнее десятилетие значительно увеличилось количество работ, посвященных изучению вклада TLRs в развитие заболеваний клапанов сердца ввиду их способности распознавать широкий спектр лигандов, каждый из которых воспринимает определенный набор молекулярных паттернов [13]. Так, например, связь между TLRs и кальцификацией аортального клапана подтверждена большим количеством исследований *in vitro* и *in vivo* [14, 15]. Кроме того, в ряде работ показана ассоциация некоторых полиморфных вариантов с развитием инфекционного эндокардита [16, 17], а также установлена роль данных молекул в развитии не только клапанных заболеваний, но и атеросклероза в целом [18].

Мы проанализировали восемь аллельных вариантов генов *TLR1* (rs5743551, rs5743611), *TLR2* (rs3804099, rs5743708), *TLR4* (rs4986790, rs4986791) и *TLR6* (rs3775073, rs5743810), однако ассоциативные связи получили только для одного полиморфного варианта, rs5743551 *TLR1*, и только у женщин. Наряду с этим следует отметить, что возраст женщин может являться одним из факторов риска: так, у женщин старше 60 лет с риском развития РБС ассоциирован аллельный вариант rs5743611 *TLR1* по доминантной модели наследования. Данный феномен обосновывается несколькими исследованиями, которые показали, что иммунная активация отличается у мужчин и у женщин, притом что у последних как врожденные, так и приобретенные иммунные реакции более выражены [19, 20]. Кроме того, в исследовании L. Namann et al. показана статистически значимая разница в частоте встречаемости генотипов полиморфных вариантов *TLR1*, *TLR6* и *TLR10* [21]. Также выявлено, что женщины старше 55 лет с гипертонической болезнью и наличием полиморфного варианта *TLR4* Asp299Gly имеют меньшую массу левого желудочка [22]. Все вышеописанное позволяет предположить необходимость учета пола и возраста при изучении генетической предрасположенности к развитию заболеваний. Также продемонстрировано, что генетическая изменчивость *TLR1* способна влиять на восприимчивость хозяина к инфекционным заболеваниям [23].

Большинство исследований, посвященных изучению патогенеза РБС, основано на ген-кандидатном подходе и в основном сконцентрировано на изучении генов, кодирующих белки, которые задействованы в реализации воспалительного ответа [24]. Работы по изучению *TLR* и их вклада в развитие РБС единичны и посвящены в большей степени полиморфным вариантам гена *TLR2*. Мы не выявили статистически значимых различий по частоте встречаемости генотипов

TLR2 у пациентов с РБС, однако при анализе межгенных взаимодействий комбинации полиморфных локусов rs5743708 *TLR2* – rs4689791 *TLR4* и rs5743551 *TLR1* – rs3804099 *TLR2* показали наибольшую значимость, что может быть обусловлено способностью *TLR2* как ключевого регулятора врожденного иммунного ответа распознавать молекулярные структуры грамположительных бактерий [25]. Однако несколько ассоциативных исследований показали противоречивые результаты по вкладу аллельных вариантов гена *TLR2* в предрасположенность к развитию РБС [9, 10], в связи с чем проведение экспериментов в дальнейшем направлении и на различных популяциях позволит выявить общие закономерности патогенеза данного заболевания, что, в конечном итоге, приведет к установлению мишеней для дальнейшего терапевтического лечения стрептококковой инфекции и профилактики РБС.

Заключение

В настоящем исследовании выявлены ассоциации полиморфного варианта rs5743551 гена *TLR1* с РБС. Предрасполагающим к развитию РБС является гомозиготный генотип C/C. Кроме того, показано, что наибольшей значимостью в предрасположенности к РБС обладает комбинация полиморфных локусов rs5743708 *TLR2* – rs4689791 *TLR4* – rs5743551 *TLR1* – rs3804099 *TLR2*.

Список литературы / References

1. Machipisa T., Chong M., Muhamed B., Chishala C., Shaboodien G., Pandie S., de Vries J., Laing N., Joachim A., Daniels R., ... Paré G. Association of novel locus with rheumatic heart disease in black african individuals: findings from the RHD gen study. *JAMA Cardiology*. 2021;6(9):1000–1011. doi: 10.1001/jamacardio.2021.1627
2. Watkins D.A., Johnson C.O., Colquhoun S.M., Karthikeyan G., Beaton A., Bukhman G., Forouzanfar M.H., Longenecker C.T., Mayosi B.M., Mensah G.A., ... Roth G. A global, regional, and national burden of rheumatic heart disease, 1990–2015. *N. Engl. J. Med*. 2017;377(8):713–722. doi: 10.1056/NEJMoa1603693
3. Butt H.I., Shahbaz A., Nawaz H., Butt K. Comparative clinical characteristics of rheumatic heart disease patients undergoing surgical valve replacement. *Cureus*. 2019;11(6):e4889. doi: 10.7759/cureus.4889
4. Soares A.C.D., Passos L.S.A., Sable C., Beaton A., Ribeiro V.T., Gollob K.J., Dutra W.O., Nunes M.C.P. Circulating cytokines predict severity of rheumatic heart disease. *Int. J. Cardiol*. 2019;289:107–109. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.04.063
5. Sharma S., Garg I., Ashraf M.Z. TLR signalling and association of TLR polymorphism with cardiovas-

- cular diseases. *Vascul. Pharmacol.* 2016;87:30–37. doi: 10.1016/j.vph.2016.10.008
6. Li B., Xia Y., Hu B. Infection and atherosclerosis: TLR-dependent pathways. *Cell. Mol. Life Sci.* 2020;77(14):2751–2769. doi: 10.1007/s00018-020-03453-7
7. Ashour D.S. Toll-like receptor signaling in parasitic infections. *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 2015;11(6):771–780. doi: 10.1586/1744666X.2015.1037286
8. Синицкий М.Ю., Понасенко А.В. Роль полиморфизма и особенностей экспрессии генов рецепторов врожденного иммунного ответа в патогенезе инфекционного эндокардита. *Рос. кардиол. ж.* 2018;(10):145–150. doi: 10.15829/1560-4071-2018-10-145-150
9. Sinitsky M.Yu., Ponasenko A.V. The role of polymorphism and expression features of innate immune response receptors genes in the pathogenesis of infectious endocarditis. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2018;(10):145–150. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2018-10-145-150
10. Li Y., Zhang S., Xu W., Guo X., Xu Q., Chen Y. A normal polymorphism site of TLR2 3' untranslated region is related to rheumatic heart disease by up-regulating TLR2 expression. *Ann. Clin. Biochem.* 2015;52(Pt 4):470–475. doi: 10.1177/0004563214564581
11. Coşan F., Oku B., Cakiris A., Duymaz-Tozkir J., Mercanoğlu F., Saruhan-Direskeneli G., Ustek D., Gül A. No association of the TLR2 gene Arg753Gln polymorphism with rheumatic heart disease and Behçet's disease. *Clin. Rheumatol.* 2009;28(12):1385–1388. doi: 10.1007/s10067-009-1252-6
12. Düzgün N., Duman T., Haydardedeoğlu F.E., Tutkak H. The lack of genetic association of the Toll-like receptor 2 (TLR2) Arg753Gln and Arg677Trp polymorphisms with rheumatic heart disease. *Clin. Rheumatol.* 2007;26(6):915–919. doi: 10.1007/s10067-006-0432-x
13. Mukherjee S., Huda S., Sinha Babu S.P. Toll-like receptor polymorphism in host immune response to infectious diseases: A review. *Scand. J. Immunol.* 2019;90(1):e12771. doi: 10.1111/sji.12771
14. Garcia-Rodriguez C., Parra-Izquierdo I., Castanos-Mollor I., Lopez J., San Román J.A., Sanchez Crespo M. Toll-like receptors, inflammation, and calcific aortic valve disease. *Front. Physiol.* 2018;9:201. doi: 10.3389/fphys.2018.00201
15. Deng X.S., Meng X., Zeng Q., Fullerton D., Mitchell M., Jagers J. Adult aortic valve interstitial cells have greater responses to toll-like receptor 4 stimulation. *Ann. Thorac. Surg.* 2015;99(1):62–71. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2014.07.027
16. Shen W., Zhou J., Wang C., Xu G., Wu Y., Hu Z. High mobility group box 1 induces calcification of aortic valve interstitial cells via toll-like receptor 4. *Mol. Med. Rep.* 2017;15(5):2530–2536. doi: 10.3892/mmr.2017.6287
17. Golovkin A.S., Ponasenko A.V., Yuzhalin A.E., Salakhov R.R., Khutornaya M.V., Kutikhin A.G., Rutkovskaya N.V., Savostyanova Y.Y., Barbarash L.S. An association between single nucleotide polymorphisms within TLR and TREM-1 genes and infective endocarditis. *Cytokine.* 2015;71(1):16–21. doi: 10.1016/j.cyt.2014.08.001
18. Bustamante J., Tamayo E., Flórez S., Telleria J.J., Bustamante E., López J., San Román J.A., Alvarez F.J. Toll-like receptor 2 R753Q polymorphisms are associated with an increased risk of infective endocarditis. *Rev. Esp. Cardiol.* 2011;64(11):1056–1059. doi: 10.1016/j.recesp.2011.02.024
19. Yin Q.Y., Zhao B., Qiu Y.Y., Fei Y.X., Hu Y.H., Li Y.M. Research progress of mechanisms and drug therapy for atherosclerosis on toll-like receptor pathway. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2019;74(5):379–388. doi: 10.1097/FJC.0000000000000738
20. Klein S.L., Flanagan K.L. Sex differences in immune responses. *Nat. Rev. Immunol.* 2016;16:626–638. doi: 10.1038/nri.2016.90
21. Echem C., Akamine E.H. Toll-like receptors represent an important link for sex differences in cardiovascular aging and diseases. *Front. Aging.* 2021;2:709914. doi: 10.3389/fragi.2021.709914
22. Hamann L., Kupcinkas J., Berrocal Almanza L.C., Skieceviciene J., Franke A., Nöthlings U., Schumann R.R. Less functional variants of TLR-1/-6/-10 genes are associated with age. *Immun. Ageing.* 2015;12:7. doi: 10.1186/s12979-015-0034-z
23. Sales M.L., Schreiber R., Ferreira-Sae M.C., Fernandes M.N., Piveta C., Cipolli J.A., Calixto A., Matos-Souza J.R., Geloneze B., Franchini K.G., Nadruz W.Jr. The functional toll-like receptor 4 Asp299Gly polymorphism is associated with lower left ventricular mass in hypertensive women. *Clin. Chim. Acta.* 2010;411(9-10):744–748. doi: 10.1016/j.cca.2010.02.006
24. Hahn W.O., Harju-Baker S., Erdman L.K., Krudsood S., Kain K.C., Wurfel M.M., Liles W.C. A common TLR1 polymorphism is associated with higher parasitaemia in a Southeast Asian population with Plasmodium falciparum malaria. *Malar. J.* 2016;15:12. doi: 10.1186/s12936-015-1071-y
25. Muhamed B., Shaboodien G., Engel M.E. Genetic variants in rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 2020;184(1):159–177. doi: 10.1002/ajmg.c.31773
26. Mukherjee S., Huda S., Sinha Babu S.P. Toll-like receptor polymorphism in host immune response to infectious diseases: A review. *Scand. J. Immunol.* 2019;90(1):e12771. doi: 10.1111/sji.12771

Информация об авторах:

Синицкая Анна Викторовна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-4467-8732, e-mail: cepoav1991@gmail.com
Хуторная Мария Владимировна, ORCID: 0000-0002-9714-4080, e-mail: masha_hut@mail.ru
Хрячкова Оксана Николаевна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-6620-5960, e-mail: oksana_hryachkova@mail.ru
Поддубняк Алена Олеговна, ORCID: 0000-0001-7388-356X, e-mail: alyona.poddubnyak@gmail.com
Синицкий Максим Юрьевич, к.б.н., ORCID: 0000-0002-4824-2418, e-mail: max-sinitsky@rambler.ru
Асанов Максим Айдарович, ORCID: 0000-0002-0747-2495, e-mail: asmaks988@gmail.com
Понасенко Анастасия Валериевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-3002-2863, e-mail: ponaav@kemcardio.ru

Information about authors:

Anna V. Sinitskaya, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-4467-8732, e-mail: cepoav1991@gmail.com
Mariya V. Khutornaya, ORCID: 0000-0002-9714-4080, e-mail: masha_hut@mail.ru
Oksana N. Hryachkova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-6620-5960,
e-mail: oksana_hryachkova@mail.ru
Alena O. Poddubnyak, ORCID: 0000-0001-7388-356X, e-mail: alyona.poddubnyak@gmail.com
Maxim Yu. Sinitsky, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-4824-2418, e-mail: max-sinitsky@rambler.ru
Maxim A. Asanov, ORCID: 0000-0002-0747-2495, e-mail: asmaks988@gmail.com
Anastasia V. Ponasenko, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3002-2863, e-mail: ponaav@kemcardio.ru

Поступила в редакцию 23.05.2023

После доработки 14.07.2023

Принята к публикации 08.08.2023

Received 23.05.2023

Revision received 14.07.2023

Accepted 08.08.2023