

УДК: 616-092

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

Протективная роль аллеля А варибельного сайта rs5743810 TLR6 при оценке рисков развития атеросклероз-ассоциированных заболеваний и нарушений углеводного обмена у пациентов с ИБС

¹ — НИИ КПССЗ — «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», ул. Сосновый бульвар 6, 650002, г. Кемерово, Россия.

² — ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России — «Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Кемеровский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения России», ул. Ворошилова, 22, 650029, г. Кемерово, Россия

Цель исследования. Определить ассоциации аллельных вариантов генов рецепторов врожденного иммунитета (TLRs) с рисками атеросклероз-ассоциированных заболеваний и нарушениями углеводного обмена (сахарным диабетом 2-го типа и нарушением толерантности к глюкозе) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). **Методы.** В исследование включено 292 пациента со стабильной ИБС. Генотипирование проводилось в 96-луночном формате посредством технологии TaqMan 8 варибельных сайтов в 4 генах: TLR1 (rs5743551 и rs5743611), TLR2 (rs3804099 и rs5743708), TLR4 (rs4986790 и rs4986791), TLR6 (rs3775073 и rs5743810). Для оценки риска вычислялись отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) для ОШ по пяти моделям наследования (кодоминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и лог-аддитивной). **Результаты.** Обнаружена ассоциация генотипа А/А rs5743810 TLR6 с уменьшением риска развития нарушений углеводного обмена (НУО) (ОШ = 0,28, 95% ДИ = 0,09–0,87, $p = 0,037$) мультифокального атеросклероза (МФА) (ОШ = 0,26, 95% ДИ = 0,10–0,71, $p = 0,008$) у мужчин с ИБС; с уменьшением риска развития инфаркта миокарда (ИМ) (ОШ = 0,11, 95% ДИ = 0,03–0,42, $p = 0,001$), и снижением риска развития МФА у пациентов с ИБС (ОШ = 0,10, 95% ДИ = 0,02–0,41, $p = 0,0012$) в возрасте 55 лет и моложе. Аллель А сайта rs5743810 TLR6 ассоциирован с уменьшением риска развития МФА у пациентов с ИБС (ОШ = 0,55, 95% ДИ = 0,34–0,88, $p = 0,013$) независимо от возраста и пола. А/А генотип данного варибельного сайта TLR6 статистически значимо ассоциирован со сниженным риском развития более раннего дебюта ИБС (в возрасте 55 лет и моложе) (ОШ = 0,53, 95% ДИ = 0,29–0,97, $p = 0,039$) и ассоциирован со снижением риска развития ИМ у женщин с ИБС (ОШ = 0,26, 95% ДИ = 0,07–0,94, $p = 0,033$). **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о протективной роли аллеля А варибельного сайта rs5743810 TLR6 при развитии атеросклероз-ассоциированных заболеваний (ИМ, МФА, раннего дебюта ИБС) и нарушений углеводного обмена у пациентов с ИБС.

Ключевые слова: атеросклероз, ИБС, нарушения углеводного обмена, rs5743810 гена TLR6, риск развития заболевания.

Для цитирования: Жидкова И.И., Понасенко А.В., Хуторная М.В., Кутихин А.Г., Барбараш О.Л. Протективная роль аллеля А варибельного сайта rs5743810 TLR6 при оценке рисков развития атеросклероз-ассоциированных заболеваний и нарушений углеводного обмена у пациентов с ИБС. Патогенез. 2016; 14(3): 46-52.

Для корреспонденции: Жидкова Ирина Игоревна (Zhidkova I.I.), канд. мед. наук, врач-кардиолог, научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения ФБГНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6. e-mail: Irina04046@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 28.06.2016

Zhidkova I.I.¹, Ponasenko A.V.¹, Khutornaya M.V.¹, Kutikhin A.G.¹, Barbarash O.L.^{1,2}

The allele of the rs5743810 polymorphism within the TLR6 gene is associated with a lower risk of polyvascular disease, myocardial infarction, and carbohydrate metabolism disorders in patients with coronary artery disease

¹ — Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Sosnovyi Boulevard 6, 650002, Kemerovo, Russian Federation

² — Federal State Budgetary institution of higher education «Kemerovo State Medical University» of the Ministry Health of the Russian Federation, Voroshilova Street 22a, 650029, Kemerovo

Background. We suggested that polymorphisms in Toll-like receptor (TLR) genes are able to be associated with the clinical manifestations of atherosclerosis and carbohydrate metabolism disorders in patients with coronary artery disease. **Aim.** To investigate the association of polymorphisms in TLR genes with the clinical manifes-

tations of atherosclerosis and carbohydrate metabolism disorders (i.e., type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance) in patients with coronary artery disease. **Methods.** We recruited 292 consecutive patients with coronary artery disease. Genotyping was carried out in 96-well plate format using the TaqMan SNP genotyping assay. We investigated eight polymorphisms in four genes: TLR1 (rs5743551 and rs5743611), TLR2 (rs3804099 and rs5743708), TLR4 (rs4986790 and rs4986791), and TLR6 (rs3775073 and rs5743810). **Results.** The A/A genotype of the rs5743810 polymorphism in TLR6 gene was associated with a lower risk of polyvascular disease (OR = 0.26, 95%CI = 0.10–0.71, $p = 0.008$; OR = 0.10, 95%CI = 0.02–0.41, $p = 0.0012$ in male patients and subjects at the age ≤ 55 years, respectively) and myocardial infarction (OR = 0.11, 95%CI = 0.03–0.42, $p = 0.001$). The allele of the same polymorphism was associated with decreased risk of polyvascular disease (OR = 0.55, 95% CI = 0.34–0.88, $p = 0.013$) regardless of age and gender. The A/G genotype was associated with a lower risk of atherosclerosis in subjects at the age ≤ 55 years (OR = 0.53, 95%CI = 0.29–0.97, $p = 0.039$) and risk of myocardial infarction in females (OR = 0.26, 95%CI = 0.07–0.94, $p = 0.033$). **Conclusions.** The allele of the rs5743810 polymorphism in TLR6 gene may protect against polyvascular disease, myocardial infarction, and carbohydrate metabolism disorders in patients with coronary artery disease.

Keywords: atherosclerosis, coronary artery disease, carbohydrate metabolism disorders, rs5743810, Toll-like receptor 6.

For citation: Zhidkova I.I., Ponasenko A.V., Khutornaya M.V., Kutikhin A.G., Barbarash O.L. The allele of the rs5743810 polymorphism within the TLR6 gene is associated with a lower risk of polyvascular disease, myocardial infarction, and carbohydrate metabolism disorders in patients with coronary artery disease. *Patogenez.* 2016; 14(3): 46-52 (In Russian).

For correspondence: Jidkova Irina I., PhD, the cardiologist of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Sosnovyi Boulevard 6, 650002, Kemerovo, Russian Federation. e-mail: Irina04046@yandex.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 28.06.2016

Введение

Известно, что большинство пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) имеют различные проявления метаболического синдрома (МС). Кроме того установлено, что ИБС и МС объединяют единые звенья патогенеза, в том числе и хронического воспаления. Поэтому на сегодняшний день одним из перспективных направлений современной медицины является изучение рецепторов врожденного иммунитета — Toll-like рецепторов (TLRs) и варибельности их генов [1].

Межиндивидуальные различия в генах, кодирующих TLRs, могут определять различный характер течения воспалительного ответа и специфических иммунных реакций за счет нарушения нормального функционирования рецептора. Данные изменения могут быть ассоциированы как с высоким, так и с низким риском тяжелого клинического течения атеросклероза и нарушений углеводного обмена (НУО): сахарного диабета 2-го типа (СД2) и нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) [2].

Цель исследования: определить ассоциации аллельных вариантов генов TLRs с рисками атеросклероз-ассоциированных заболеваний и нарушениями углеводного обмена у пациентов с ИБС.

Методика

В исследование были включены 292 пациента в возрасте в среднем 58 (54–63) лет с установленной и подтвержденной по результатам коронароангиографии ИБС. Работа выполнена в рамках проведенного регистра коронарного шунтирования (КШ) на базе ФГБНУ «НИИ КПССЗ» с 2011 по 2012 гг., все пациенты прошли подготовку к операции КШ. Критерии включения в исследование: наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании, принадлеж-

ность пациента к русской популяции, проживание в Кемеровской области в течение по меньшей мере двух поколений (на основании анкетных и паспортных данных), атеросклеротическое поражение коронарных артерий по данным коронарографии. Критерии исключения: наличие злокачественных новообразований, аутоиммунных, хронических инфекционных и психических заболеваний в анамнезе. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ. Клинико-анамнестические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Выделение геномной ДНК производили фенол-хлороформным методом в соответствии со стандартным протоколом (Матиас, 1986 г.). Генотипирование проводили в 96-луночном формате по технологии TaqMan (аллель-специфичная ПЦР в реальном времени) при помощи амплификатора Applied Biosystems ViiA 7 Real-Time PCR System в соответствии с протоколом производителя. Для описания качественных характеристик групп высчитывали абсолютные и относительные частоты в %. Статистический анализ результатов генотипирования проводился посредством программы SNPStats [3]. Равновесие Харди–Вайнберга определялось при помощи критерия χ^2 Пирсона с одной степенью свободы для сравнения наблюдаемых и ожидаемых частот генотипов. Для оценки риска высчитывались отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) для ОШ по пяти моделям наследования (кододоминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и лог-аддитивной). Различия признавались статистически значимыми при вероятности отклонить верную нулевую гипотезу $p < 0,05$.

Изучали 8 полиморфных сайтов в 4 генах: TLR1 (rs5743551 и rs5743611), TLR2 (rs3804099 и rs5743708), TLR4 (rs4986790 и rs4986791), TLR6 (rs3775073 и rs5743810). Основные критерии для выбора однонукле-

отидных полиморфизмов: высокая распространенность их в популяции (частота минорного аллеля $\geq 5\%$ в русской популяции согласно HarMap); предполагаемые или доказанные функциональные последствия на молекулярном уровне; малое количество или отсутствие исследований роли относительно выраженности атеросклероза. Для выбора полиморфизмов использовались базы данных:

- NCBI dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>);
- SNPinfo (<http://snpinfom.nih.gov/snpfunc.htm>) [4];
- SNPnexus <http://www.snp-nexus.org/> [5].

Результаты

По результатам проводимого исследования установлено, что гомозиготный (A/A) генотип rs5743810 гена *TLR6* ассоциирован с уменьшением риска развития нарушений углеводного обмена (НУО) у мужчин с ИБС (ОШ = 0,28, 95% ДИ = 0,09–0,87, $p = 0,037$), тогда как у женщин такой ассоциации определено не было (табл. 2).

Гетерозиготный A/G генотип сайта rs5743810 *TLR6* статистически значимо ассоциирован со сниженным риском развития более раннего дебюта ИБС (в возрасте 55 лет и моложе) в соответствии со сверхдоминантной моделью наследования (ОШ = 0,53, 95% ДИ = 0,29–0,97,

$p = 0,039$) (табл. 3). Гомозиготный A/A генотип rs5743810 *TLR6* ассоциирован со снижением риска развития инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов в возрасте 55 лет и моложе (ОШ = 0,11, 95% ДИ = 0,03–0,42, $p = 0,001$), тогда как для пациентов старше 55 лет такой ассоциации не выявлено (табл. 4).

Гетерозиготный A/G генотип rs5743810 *TLR6* ассоциирован со снижением риска развития ИМ у женщин с ИБС (ОШ = 0,26, 95% ДИ = 0,07–0,94, $p = 0,033$), тогда как у мужчин такой ассоциации не выявлено (табл. 4).

Минорный аллель A сайта rs5743810 *TLR6* ассоциирован с уменьшением риска развития мультифокального атеросклероза (МФА) у пациентов с ИБС в соответствии с лог-аддитивной моделью наследования (ОШ = 0,55, 95% ДИ = 0,34–0,88, $p = 0,013$), независимо от пола и возраста пациентов (табл. 5).

Гомозиготный A/A генотип данного варибельного сайта ассоциирован со снижением риска развития мультифокального атеросклероза (МФА) у мужчин с ИБС (ОШ = 0,26, 95% ДИ = 0,10–0,71, $p = 0,008$) и снижением риска развития МФА у пациентов с ИБС в возрасте 55 лет и моложе (ОШ = 0,10, 95% ДИ = 0,02–0,41, $p = 0,0012$), тогда как для женщин и для пациентов старше 55 лет такой ассоциации не выявлено, о чем свидетельствуют данные табл. 6.

Обсуждение

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованной группы пациентов

Показатели	Количество, Абс. (%), n = 292
Женщины	53 (18,1)
Мужчины	239 (81,8)
Возраст >55 лет	185 (63,4)
Нарушения углеводного обмена (сахарный диабет 2 + нарушение толерантности к углеводам)	87 (29,8)
Курение	196 (67,1)
Дислипидемия	228 (78,1)
Индекс массы тела >25 (кг/м ²)	220 (75,3)
Мультифокальный атеросклероз	253 (86,6)
Артериальная гипертензия	262 (89,7)
Инфаркт миокарда в анамнезе	224 (76,71)
Стенокардия III-IV функционального класса	139 (47,60)
Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III-IV функциональных классов (НУНА)	82 (28,1)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	31 (10,6)

Таблица 2

Распределение генотипов варианта rs5743810 *TLR6* у пациентов с ИБС по полу, в зависимости от риска развития НУО (поправка на возраст) (n = 292)

Показатель	Генотипы	Группа пациентов, Абс. (%)		ОШ (95% ДИ)	p
		Без НУО, n = 205	С НУО, n = 87		
Мужчины, n = 239	G/G	70 (39,5)	31 (50)	1,00	0,037
	A/G	77 (43,5)	27 (43,5)	0,80 (0,43-1,47)	
	A/A	30 (16,9)	4 (6,4)	0,28 (0,09-0,87)	
Женщины, n = 53	G/G	14 (50,0)	8 (32,0)	1,00	0,20
	A/G	12 (42,9)	13 (52,0)	1,81 (0,56-5,88)	
	A/A	2 (7,1)	4 (16,0)	3,61 (0,54-24,34)	

Примечание. НУО — нарушения углеводного обмена

При обсуждении полученных данных, следует учесть, что в более ранних исследованиях [6, 7, 9, 12, 13] большинство известных TLRs было обнаружено в инсулин чувствительных тканях, а у больных СД2 экспрессия TLR2 и TLR4 значительно повышена. При этом повреждение эндотелия сосудов у больных СД2 может быть связано с активацией TLRs экзогенными и/или эндогенными лигандами, приводящей к увеличению экспрессии соответствующих рецепторов TLRs на поверхности эндотелия сосудов и активации ядерного фактора транскрипции (NF-κB) [8]. TLRs способны вызывать асептическое воспаление в сосудистой стенке посредством эндогенных лигандов, в том числе свободных жирных кислот (СЖК), модифицированного холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), уровень которых, как известно, значительно повышен при СД2 [9, 10, 12, 13].

Известно, что пациенты с СД2, ожирением и МС имеют повышенные уровни СЖК в плазме, что приводит к развитию инсулинорезистентности (ИР) многих тканей

(печеночной, жировой, мышечной), а также эндотелиальных клеток с последующим развитием нарушений липидного и углеводного обмена [11–13]. Повышенные уровни СЖК являются предикторами развития нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), а также факторами риска развития СД2 и ожирения [9]. В исследовании Kolz M. с соавторами [12] показано наличие достоверной связи между гаплотипами, содержащими четыре минорные аллеля локусов rs647317, rs2149356, rs1927906 и rs4986791 (Pе399Thr) *TLR4*, и увеличением риска развития сахарного диабета обоих типов у мужчин с высокими уровнями ХС ЛПНП. В исследовании Hodgkinson С.Р. с соавторами [14] показано, что повышенный уровень ХС ЛПНП при СД2 приводит к активации TLR4, что способствует инициации транскрипции генов провоспалительных цитокинов за счет стимуляции NF-κB-фактора. TLR4 может стимулировать образование интерферонов I типа (IFN- и IFN-β) и запускать экспрессию генов, индуцируемых интерферонами [8], приводить к хроническому воспалению

Таблица 3

Распределение генотипов варианта rs5743810 *TLR6* у пациентов с ИБС, в зависимости от возраста дебюта ИБС (n = 292)

Модели наследования	Генотипы	Возраст дебюта ИБС, Абс. (%)		ОШ (95% ДИ)	p
		Старше 55 лет, n = 115	55 лет и моложе, n = 177		
Кодоминантная	G/G	40 (35,1)	83 (46,9)	1,00	0,12
	A/G	61 (53,5)	67 (37,9)	0,52 (0,27-0,99)	
	A/A	13 (11,4)	27 (15,2)	0,90 (0,35-2,32)	
Доминантная	G/G	40 (35,1)	83 (46,9)	1,00	0,084
	A/G-A/A	74 (64,9)	94 (53,1)	0,59 (0,32-1,07)	
Рецессивная	G/G-A/G	101 (88,6)	150 (84,8)	1,00	0,59
	A/A	13 (11,4)	27 (15,2)	1,27 (0,53-3,08)	
Сверхдоминантная	G/G-A/A	53 (46,5)	110 (62,1)	1,00	0,039
	A/G	61 (53,5)	67 (37,9)	0,53 (0,29-0,97)	
Лог-аддитивная	—	—	—	0,80 (0,51-1,25)	0,31

Таблица 4

Распределение генотипов варианта rs5743810 *TLR6* с риском развития ИМ в зависимости от возраста (поправка на пол) и половой принадлежности (поправка на возраст) (n = 292)

Показатель	Генотипы	Группа пациентов, Абс. (%)		ОШ (95% ДИ)	p
		Без ИМ, n = 68	С ИМ, n = 224		
Группирующая "возраст"					
Возраст старше 55 лет, n = 184	G/G	17 (37,0)	58 (42,0)	1,00	0,32
	A/G	26 (56,5)	60 (43,5)	0,66 (0,32-1,36)	
	A/A	3 (6,5)	20 (14,5)	1,98 (0,51-7,67)	
Возраст 55 лет и моложе, n = 107	G/G	6 (27,3)	42 (49,4)	1,00	0,001
	A/G	7 (31,8)	35 (41,2)	0,72 (0,22-2,39)	
	A/A	9 (40,9)	8 (9,4)	0,11 (0,03-0,42)	
Группирующая "пол"					
Женщины n = 52	G/G	5 (23,8)	17 (54,8)	1,00	0,033
	A/G	13 (61,9)	11 (35,5)	0,26 (0,07-0,94)	
	A/A	3 (14,3)	3 (9,7)	0,28 (0,04-1,85)	
Мужчины n = 239	G/G	18 (38,3)	83 (43,2)	1,00	0,28
	A/G	20 (42,5)	84 (43,7)	0,93 (0,46-1,88)	
	A/A	9 (19,1)	25 (13,0)	0,59 (0,24-1,48)	

в сосудистой стенке, развитию и прогрессированию атеросклероза. Этот механизм может частично объяснить повышенный риск атеросклероза, который наблюдается у больных с сахарным диабетом [14]. Повышенные концентрации в крови СЖК и ХС ЛПНП, выступающие в качестве эндогенных лигандов, способствуют дополнительной стимуляции TLR2 и TLR4 в адипоцитах, эндотелиальных клетках, атеросклеротических бляшках, в клетках инсулинчувствительных тканей. Вследствие этого воспалительный процесс приобретает хронический характер течения, развивается и усугубляется ИР на системном уровне, что становится важным механизмом еще большего повреждения сосудистого эндотелия с последующим развитием СД2, прогрессированием атеросклероза (нестабильной ИБС, развития ИМ) [15].

Кроме того, недавно установлен факт самостоятельной экспрессии TLR4 на поверхности клеток поджелудочной железы, которые инициируют активацию провос-

палительных цитокинов с развитием ИР, а также апоптоз β -клеток с последующим развитием ИР [16, 17].

Подтверждением этого являются опубликованные в 2014 г. результаты исследования de Laat M.A. с соавторами [18] на моделях животных без ожирения. Авторами установлено, что физиологические дозы инсулина или гиперинсулинемия обладают противовоспалительным действием за счет торможения экспрессии TLR4 в кардиомиоцитах.

В проведенном нами исследовании показана статистически значимая ассоциация гомозиготного (A/A) генотипа сайта rs5743810 *TLR6* с уменьшением риска развития НУО у мужчин с ИБС. Принимая во внимание особенности функциональной активности данного рецептора, следует полагать, что полиморфизмы генов, относящихся к субсемейству TLR2 (TLR1, TLR2 и TLR6), вносят существенный вклад в развитие НУО [12, 19, 20]. Наиболее вероятно, протективные эффекты A/A генотипа сайта rs5743810 *TLR6* объясняются угнетением связывания

Таблица 5

Связь генотипов варианта rs5743810 *TLR6* с риском развития МФА (поправки на пол и возраст, n = 292)

Модели наследования	Генотипы	Группа пациентов, Абс. (%)		ОШ (95% ДИ)	p
		Без МФА, n = 39	С МФА, n = 253		
Кодоминантная	G/G	12 (30,8)	111 (44,0)	1,00	0,032
	A/G	16 (41,0)	112 (44,4)	0,72 (0,32-1,59)	
	A/A	11 (28,2)	29 (11,5)	0,29 (0,11-0,72)	
Доминантная	G/G	12 (30,8)	111 (44,0)	1,00	0,09
	A/G-A/A	27 (69,2)	141 (56,0)	0,54 (0,26-1,12)	
Рецессивная	G/G-A/G	28 (71,8)	223 (88,5)	1,00	0,013
	A/A	11 (28,2)	29 (11,5)	0,34 (0,15-0,77)	
Сверхдоминантная	G/G-A/A	23 (59,0)	140 (55,6)	1,00	0,82
	A/G	16 (41,0)	112 (44,4)	1,09 (0,54-2,17)	
Лог-аддитивная	—	—	—	0,55 (0,34-0,88)	0,013

Примечание. Здесь и далее: МФА – мультифокальный атеросклероз

Таблица 6

Распределение генотипов варианта rs5743810 *TLR6* с риском развития МФА в зависимости от пола (поправка на возраст, n = 292) и возраста (поправка на пол, n = 291)

Показатель	Генотипы	Группа пациентов, Абс. (%)		ОШ (95% ДИ)	p
		без МФА, n = 39	с МФА, n = 253		
Группирующая "пол"					
Женщины n = 53	G/G	2 (40,0)	20 (42,5)	1,00	0,54
	A/G	2 (20,0)	22 (46,8)	1,09 (0,14-8,51)	
	A/A	1 (40,0)	5 (10,6)	0,48 (0,04-6,47)	
Мужчины n = 239	G/G	10 (29,4)	91 (44,4)	1,00	0,008
	A/G	14 (41,2)	90 (43,9)	0,67 (0,28-1,59)	
	A/A	10 (29,4)	24 (11,7)	0,26 (0,10-0,71)	
Группирующая "возраст"					
Возраст старше 55 лет, n = 185	G/G	8 (40,0)	66 (40,0)	1,00	0,71
	A/G	9 (45,0)	79 (47,9)	1,07 (0,39-2,93)	
	A/A	3 (15,0)	20 (12,1)	0,81 (0,20-3,35)	
Возраст моложе 55 лет, n = 106	G/G	4 (21,0)	45 (51,7)	1,00	0,0012
	A/G	7 (36,8)	33 (37,9)	0,42 (0,11-1,54)	
	A/A	8 (42,1)	9 (10,3)	0,10 (0,02-0,41)	

Список литературы

TLR6 с инсулин-рецепторным субстратом и обеспечением его оптимального функционирования. Также гомозиготный А/А генотип сайта rs5743810 *TLR6* ассоциирован со снижением риска развития ИМ у пациентов в возрасте 55 лет и моложе (ОШ = 0,11, 95% ДИ = 0,03–0,42), со уменьшением риска развития МФА у мужчин с ИБС (ОШ = 0,26, 95% ДИ = 0,10–0,71, $p = 0,008$) и с снижением риска развития МФА у пациентов с ИБС в возрасте 55 лет и моложе (ОШ = 0,10, 95% ДИ = 0,02–0,41, $p = 0,0012$), независимо от половой принадлежности. Кроме того, продемонстрирована достоверная связь гетерозиготного А/Г генотипа этого сайта со снижением риска развития ИМ у женщин с ИБС (ОШ = 0,26, 95% ДИ = 0,07–0,94, $p = 0,033$).

Другой, выявленной в настоящем исследовании ассоциацией, является статистически значимая связь гетерозиготного А/Г генотипа того же сайта (rs5743810 *TLR6*) с уменьшением риска раннего дебюта ИБС (ОШ = 0,53, 95% ДИ = 0,29–0,97, сверхдоминантная модель $p = 0,039$). Минорный аллель А rs5743810 гена *TLR6* ассоциирован с уменьшением риска развития МФА у пациентов с ИБС в соответствии с лог-аддитивной моделью наследования (ОШ = 0,55, 95% ДИ = 0,34–0,88, $p = 0,013$).

Представленные результаты согласуются и с другими исследованиями, установившими протективную роль rs5743810 гена *TLR6* в отношении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. В ранее проведенных исследованиях показано, что мутантный аллель *TLR6*, приводящий к аминокислотной замене Ser249Pro, приводит к уменьшенному синтезу интерлейкин-6 (IL-6) при стимуляции TLR6 агонистом [21]. Также, минорный аллель сайта rs5743810 гена *TLR6* приводит к ослаблению аффинности рецептора к лигандам, а гетерозиготные и гомозиготные генотипы уменьшают активацию транскрипционного фактора NF- κ B и связанную с ним выработку IL-6, тем самым снижая риск развития атеросклероза [8]. Так, Hamann L. и соавторы [22] показали, что данный мутантный аллель ассоциирован с уменьшением риска рестеноза в стенке после успешной коронарной ангиопластики, сопровождающейся понижением уровня IL-6 (ОШ = 0,69, 95% ДИ = 0,51–0,95; $p = 0,02$). В исследовании Крохалева Ю.А. с соавторами [23] доказано, что минорный аллель данного полиморфного сайта ассоциирован с уменьшением риска развития ишемического инсульта. Кроме того, известно, что данный минорный аллель (249Pro) гена *TLR6* ассоциирован с уменьшением толщины стенки левого желудочка и воспалительной реакции у женщин с гипертонией [24].

Заключение

Таким образом, носители минорного аллеля А (наиболее выраженные эффекты аллеля отмечаются при гомозиготном носительстве) сайта rs5743810 гена *TLR6* имеют пониженный риск развития ИБС в молодом возрасте, МФА, ИМ у женщин и нарушений углеводного обмена у мужчин. Определение аллельных вариантов генов TLRs и их экспрессии может стать скрининговым методом для дифференциации групп с разными уровнями рисков неблагоприятного клинического течения взаимоотношающихся друг друга заболеваний: развития атеросклероза и нарушений углеводного обмена.

1. Барбараш О.Л., Головкин А.С., Жидкова И.И., Понасенко А.В., Кутихин А.Г., Хуторная М.В. и др. Роль полиморфизма генов Toll-подобных рецепторов в развитии осложнений атеросклероза. *Российский кардиологический журнал*. 2015; 12 (4): 64-71.
2. Zhang K., Zhang L., Zhou B., Wang Y., Song Y., Rao L. et al. Lack of association between TLR4 Asp299Gly polymorphism and atherosclerosis: evidence from meta-analysis. *Thromb. Res.* 2012; 130(4): 203-8.
3. Sole X., Guino E., Valls J., Iniesta R., Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*. 2006; 22(15): 1928-9.
4. Xu Z., Taylor J.A. SNPinfo: integrating GWAS and candidate gene information into functional SNP selection for genetic association studies. *Nucleic Acids Res.* 2009; 37(Web Server issue): W600-605. doi: 10.1093/nar/gkp290.
5. Dayem Ullah A.Z., Lemoine N.R., Chelala C. SNPnexus: a web server for functional annotation of novel and publicly known genetic variants (2012 update). *Nucleic Acids Res.* 2012; 40(Web Server issue): W65-70. doi: 10.1093/nar/gks364.
6. Dasu M.R., Devaraj S., Park S., Jialal I. Increased toll-like receptor (TLR) activation and TLR ligands in recently diagnosed type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2010; 33: 861-8.
7. Speer T., Rohrer L., Blyszczuk P., Shroff R., Kuschner K., Krankel N. et al. Abnormal high-density lipoprotein induces endothelial dysfunction via activation of Toll-like receptor-2. *Immunity*. 2013; 38(4): 754-68.
8. Кайдашев И.П. NF- κ B-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза. *Международный эндокринологический журнал*. 2011; 3: 35-40.
9. Belforte F.S., Coluccio Leskow F., Poskus E., Penas Steinhart A. Toll-like receptor 4 D299G polymorphism in metabolic disorders: a meta-analysis. *Mol. Biol. Rep.* 2013; 40(4): 3015-1320.
10. Вельков В.В. Свободные жирные кислоты — новый маркер инсулинорезистентности и ишемии. *Поликлиника*. 2008 (4): 50-1.
11. Шпагина О.В., Бондаренко И.З. «Парадокс ожирения» — еще один взгляд на проблему сердечно-сосудистых заболеваний. *Ожирение и метаболизм*. 2013; (4): 4-5.
12. Kolz M., Baumert J., Mueller M., Khuseynova N, Klopp N, Thorand B. et al. Association between variations in the TLR4 gene and incident type 2 diabetes is modified by the ratio of total cholesterol to HDL cholesterol. *BMC Med. Genet.* 2008; 9: 9-19.
13. Jang H.J., Kim H.S., Hwang D.H., Quon M.J., Kim J.A. et al. Toll-like receptor 2 mediates high-fat diet-induced impairment of vasodilator actions of insulin. *Am. Physiological. Soc.* 2013; 304: 1077-88.
14. Hodgkinson C.P., Laxton R.C., Patel K., Ye S. Advanced glycation end-product of low density lipoprotein activates the toll-like 4 receptor pathway implications for diabetic atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28: 2275-2281.
15. Лиходед В.Г., Бондаренко В.М., Гинцбург А.Л. Рецепторная теория атеросклероза. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2010; 5: 11-5.
16. Jiang Z.S., Wang S.X., Jia H.X., Wang J., et al. Association of toll-like receptor 4 polymorphisms with type 2 diabetes mellitus. *Inflammation*. 2013; 36 (1): 251-7.
17. Wong F.S., Wen L. Toll-like receptors and diabetes. *Ann NY Acad Sci.* 2008; 1150: 123-32.
18. De Laat M.A., Gruntmeir K.J., Pollitt C.C., McGowan C.M., Sillence M.N., Lacombe V.A. Hyperinsulinemia down-regulates TLR4 expression in the mammalian heart. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2014; 5: 120.
19. Frantz S., Ertl G., Bauersachs J. Mechanisms of disease: toll-like receptors in cardiovascular disease. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2007; 4(8): 444-54.
20. Dasu M.R., Devaraj S., Park S., Jialal I. Increased toll-like receptor (TLR) activation and TLR ligands in recently diagnosed type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2010; 33: 861-868.
21. Скворцова В.И., Шурумлова М.Х., Константинова Е.В. Значение Toll-подобных рецепторов в развитии ишемического повреждения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Инсульт*. 2010; 4(2): 12-7.
22. Hamann L., Koch A., Sur S., Hoefler N., Glaeser C., Schulz S. et al. Association of a common TLR-6 polymorphism with coronary artery disease — implications for healthy ageing? *Immun. Ageing*. 2013; 10: 43. doi: 10.1186/1742-4933-10-43.

23. Крохалева Ю.А., Страмбовская Н.Н., Алферова А.Е. Генетический полиморфизм toll-рецепторов у больных ишемическим инсультом в Забайкальском крае. *Забайкальский медицинский вестник*. 2014; 4: 66-72. Available at: <http://chitgma.ru/zmv2/journal/2014/4/12.pdf>.

24. Sales M.L., Schreiber R., Ferreira-Sae M.C., Fernandes M.N., Piveta C.S., Cipolli J.A. et al. Toll-like receptor 6 Ser249Pro polymorphism is associated with lower left ventricular wall thickness and inflammatory response in hypertensive women. *Am. J. Hypertens.* 2010; 23(6): 649-54.

References

1. Barbarash O.L., Golovkin A.S., Ponasenko A.V., Kutikhin A.G., Zhidkova I.I., Khutornaya M.V. et al. The role of toll-like receptors polymorphism in atherosclerosis complications development. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2015; 12 (4): 64-71. (in Russian)

2. Zhang K., Zhang L., Zhou B., Wang Y., Song Y., Rao L. et al. Lack of association between TLR4 Asp299Gly polymorphism and atherosclerosis: evidence from meta-analysis. *Thromb. Res.* 2012; 130(4): 203-8.

3. Sole X., Guino E., Valls J., Iniesta R., Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*. 2006; 22(15): 1928-9.

4. Xu Z., Taylor J.A. SNPinfo: integrating GWAS and candidate gene information into functional SNP selection for genetic association studies. *Nucleic Acids Res.* 2009; 37(Web Server issue): W600-605. doi: 10.1093/nar/gkp290.

5. Dayem Ullah A.Z., Lemoine N.R., Chelala C. SNPnexus: a web server for functional annotation of novel and publicly known genetic variants (2012 update). *Nucleic Acids Res.* 2012; 40(Web Server issue): W65-70. doi: 10.1093/nar/gks364.

6. Dasu M.R., Devaraj S., Park S., Jialal I. Increased toll-like receptor (TLR) activation and TLR ligands in recently diagnosed type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care.* 2010; 33: 861-868.

7. Speer T., Rohrer L., Blyszczuk P., Shroff R., Kuschner K., Krankel N. et al. Abnormal high-density lipoprotein induces endothelial dysfunction via activation of Toll-like receptor-2. *Immunity*. 2013; 38(4): 754-68.

8. Kaidashev I.P. NF- κ B-signaling as a basis for systemic inflammation, insulin resistance, lipotoxicity, diabetes mellitus *Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal*. 2011; 3: 35-40. (in Russian)

9. Belforte F.S., Coluccio Leskow F., Poskus E., Penas Steinhart A. Toll-like receptor 4 D299G polymorphism in metabolic disorders: a meta-analysis. *Mol. Biol. Rep.* 2013; 40(4): 3015-1320.

10. Vel'kov V.V. Free fatty acid — a new marker of insulin resistance and ischemia. *Poliklinika*. 2008 (4): 50-1. (in Russian)

11. Shpagina O.V., Bondarenko I.Z. «Obesity Paradox» — another look at the problem of cardiovascular disease. *Ozhirenie i metabolismm*. 2013; (4): 4-5. (in Russian)

12. Kolz M., Baumert J., Mueller M., Khuseynova N, Klopp N, Thorand B. et al. Association between variations in the TLR4 gene and incident type 2 diabetes is modified by the ratio of total cholesterol to HDL cholesterol. *BMC Med. Genet.* 2008; 9: 9-19.

13. Jang H.J., Kim H.S., Hwang D.H., Quon M.J., Kim J.A. et al. Toll-like receptor 2 mediates high-fat diet-induced impairment of vasodilator actions of insulin. *Am. Physiological. Soc.* 2013; 304: 1077-88.

14. Hodgkinson C.P., Laxton R.C., Patel K., Ye S. Advanced glycation end-product of low density lipoprotein activates the toll-like 4 receptor pathway implications for diabetic atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28: 2275-81.

15. Likhoded V.G., Bondarenko V.M., Ginzburg A.L. The receptor theory of atherosclerosis. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2010; 5: 11-5. (in Russian)

16. Jiang Z.S., Wang S.X., Jia H.X., Wang J., et al. Association of toll-like receptor 4 polymorphisms with type 2 diabetes mellitus. *Inflammation*. 2013; 36 (1): 251-7.

17. Wong F.S., Wen L. Toll-like receptors and diabetes. *Ann NY Acad Sci.* 2008; 1150: 123-32.

18. De Laat M.A., Gruntmeir K.J., Pollitt C.C., McGowan C.M., Silence M.N., Lacombe V.A. Hyperinsulinemia down-regulates TLR4 expression in the mammalian heart. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2014; 5: 120.

19. Frantz S., Ertl G., Bauersachs J. Mechanisms of disease: toll-like receptors in cardiovascular disease. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2007; 4(8): 444-54.

20. Dasu M.R., Devaraj S., Park S., Jialal I. Increased toll-like receptor (TLR) activation and TLR ligands in recently diagnosed type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care.* 2010; 33: 861-8.

21. Skvortsova V.I., Shurdumova M.H., Konstantinova E.V. The significance of Toll-like receptors in the development of ischemic lesion. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im S.S. Korsakova. Insul't.* 2010; 4(2): 12-7. (in Russian)

22. Hamann L., Koch A., Sur S., Hofer N., Glaeser C., Schulz S. et al. Association of a common TLR-6 polymorphism with coronary artery disease — implications for healthy ageing? *Immun. Ageing*. 2013; 10: 43. doi: 10.1186/1742-4933-10-43.

23. Krokhaleva Ju.A., Strambovskaya N.N., Alferova A.E. Genetic polymorphism of toll-receptors in patients with ischemic stroke in the Trans-Baikal Territory. *Zabajkalskij medicinskij vestnik*. 2014; 4: 66-72. Available at: <http://chitgma.ru/zmv2/journal/2014/4/12.pdf>. (in Russian)

24. Sales M.L., Schreiber R., Ferreira-Sae M.C., Fernandes M.N., Piveta C.S., Cipolli J.A. et al. Toll-like receptor 6 Ser249Pro polymorphism is associated with lower left ventricular wall thickness and inflammatory response in hypertensive women. *Am. J. Hypertens.* 2010; 23(6): 649-54.

Сведения об авторах

Жидкова Ирина Игоревна (Zhidkova I.I.), канд. мед. наук, врач-кардиолог, научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6. E-mail: Irina04046@yandex.ru, тел. (384)2-64-45-71, 8 (913)2824489.

Понасенко Анастасия Валериевна (Ponasenko A.V.), канд. мед. наук, заведующая лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», E-mail: ronaav@kemcardio.ru, тел. (384)2-64-41-56.

Хуторная Мария Владимировна (Khutornaya M.V.), младш. науч. сотр. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», E-mail: masha_hut@mail.ru, тел. 64-45-27, 8 (905)9683151.

Кутихин Антон Геннадьевич (Kutikhin A.G.), канд. мед. наук, младш. науч. сотр. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», E-mail: antonkutikhin@gmail.com, тел. (384)2-64-45-27, 8 (960) 9077067.

Барбараш Ольга Леонидовна (Barbarash O.L.), доктор мед. наук, профессор, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», E-mail: reception@kemcardio.ru, тел. 8(3842)64-33-08.