

Крохалева Ю.А., Страмбовская Н.Н., Алферова А.Е.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ TOLL-РЕЦЕПТОРОВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ В ЗАБАЙКАЛЬСКОМ КРАЕ

ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, г. Чита

Резюме. Исследован генетический полиморфизм некоторых TLR (*TLR2(Arg753Gln)*, *TLR4(Asp299Gly)*, *TLR6(Ser249Pro)* и *TLR9(T-1237 C)*) у 128 больных ишемическим инсультом и у 113 относительно здоровых резидентов Забайкальского края.

В результате исследования в наблюдаемых группах выявлены все изучаемые мутации в гомо- и гетерозиготном состоянии. В сравнении с контрольной группой у больных мозговым инсультом отмечено частотное преобладание генотипов *TLR2-753Arg/Arg*, *TLR4-299Asp/Asp*, *TLR6-249Pro/Pro* и аллелей *TLR2-753Arg*, *TLR4-299Asp*, *TLR6-249Pro*, *TLR9-1237C*. При носительстве изучаемого полиморфизма генов TOLL-подобных рецепторов риск развития острого нарушения мозгового кровообращения в отдельных случаях возрастает с 1,72 до 3,63 раза.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, инсульт, толл-подобные рецепторы.

Krokhaleva Yu.A., Strambovskaya N. N., Alferova A.E.

GENETIC POLYMORPHISM OF TOLL-RECEPTOROV AT PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE IN ZABAYKALSKY KRAI

Summary. Genetic polymorphisms of some TLR (*TLR2(Arg753Gln)*, *TLR4(Asp299Gly)*, *TLR6(Ser249Pro)* and *TLR9(T-1237 C)*) at 128 patients with an ischemic stroke and at 113 rather healthy residents of Zabaykalsky Krai are investigated. As a result of research in observed groups all studied genetic polymorphisms in homo- and a heterozygotic state are revealed. In comparison with control group at patients with a brain stroke frequency prevalence of genotypes of *TLR2-753Arg/Arg*, *TLR4-299Asp/Asp*, *TLR6-249Pro/Pro* and alleles of *TLR2-753Arg*, *TLR4-299Asp*, *TLR6-249Pro*, *TLR9-1237C* is noted. At a carriage of studied polymorphism of genes of TOLL-like receptors the risk of development of sharp violation of brain blood circulation in some cases increases with 1,72 to 3,63 times.

Key words: genetic polymorphism, stroke, toll-like receptors.

Введение. Последние десятилетия характеризуются угрожающим ростом сосудистых заболеваний мозга в нашей стране. Частота инсульта зависит от возраста, пола, региона проживания, и варьирует от 12 случаев на 100 тысяч (среди женщин 30-49 лет) до 809 случаев на 100 тысяч населения (среди мужчин в возрасте 70-74 лет) [7]. Растущая заболеваемость, высокая смертность и тяжелые последствия для выживших, выводят «эпидемию» сосудистых мозговых катастроф на национальный уровень, поэтому изучение различных аспектов этой важнейшей проблемы является приоритетным направлением современной медицины. В последнее время большое внимание уделяют участию в патогенетических процессах неинфекционного характера толл-рецепторам [6].

Толл-подобные рецепторы (англ. Toll-like receptor, TLR; от нем. toll — замечательный) — класс клеточных рецепторов с одним трансмембранным фрагментом, которые распознают консервативные структуры микроорганизмов и активируют клеточный иммунный ответ. Эти рецепторы представлены на клетках разного типа — от эпителиальных до иммунокомпетентных [6]. Чрезмерная активация TLR и выработка неконтролируемого количества провоспалительных цитокинов могут способствовать развитию системной воспалительной реакции, дальнейшему повреждению тканей, формированию осложнений основного заболевания [13].

Функциональный полиморфизм генов толл-рецепторов, реализует свое действие на начальных этапах воспаления, на характере протекания защитных реакций и предрасположенности к ряду заболеваний [6,14]. Знание их роли в патогенезе многих заболеваний, наряду с достижениями современной геномики позволяет, с одной стороны, прогнозировать риск развития патологии или тяжесть ее протекания, с другой стороны, подобрать специфическую терапию, включая средства иммунокоррекции, для конкретного пациента [6]. До настоящего момента в литературе нет данных комплексного исследования толл-рецепторов, в том числе и их генетического полиморфизма, что делает изучение данных белков чрезвычайно интересным.

Цель исследования. Сравнить частоту аллелей и генотипов генетического полиморфизма *TLR2(Arg753Gln)*, *TLR4(Asp299Gly)*, *TLR6(Ser249Pro)* и *TLR9(T-1237C)* среди относительно здоровых людей и больных ишемическим инсультом в Забайкальском крае.

Материалы и методы. Нами обследовано 128 пациентов обоих полов в возрасте $52\pm 5,4$ лет, находившихся на лечении в стационарах г.Чита с диагнозом ишемический инсульт разной степени тяжести. Критериями отбора больных в исследуемую группу явились наличие объективно доказанного (методами нейровизуализации) эпизода ОНМК и отсутствие в анамнезе онкологических и гематологических заболеваний, инфекционных заболеваний и другой острой соматической патологии (инфаркт миокарда). Контрольную группу составили 113 относительно здоровых резидентов обоих полов, не имеющих признаков цереброваскулярной патологии, средний возраст которых составил $43\pm 5,4$ лет ($p>0,05$). У всех обследуемых было получено информированное согласие на участие в исследовании. Представители клинической и контрольной групп являлись жителями Забайкальского края.

Материалом для молекулярно-генетического анализа (PCR-Ef) служили образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов периферической венозной крови. Амплификацию проводили в термоциклере (модель «Бис-М111», ООО «Бис-Н», Новосибирск). В работе использовались стандартные наборы для исследуемых SNP научно-производственной фирмы «Литех» (Москва). Визуализация продуктов амплификации выполнена с помощью электрофореза в 3% агарозном геле с добавлением бромистого этидия, в проходящем в ультрафиолетовом свете.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы «BIOSTAT» и MS Excel 2007. Для определения популяционного равновесия частот аллельных вариантов генов применялся закон Харди-Вайнберга. При сравнении частот аллелей и генотипов по качественному бинарному признаку пользовались критерием χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$. Степень риска развития событий оценивали по величине отношения шансов (odd ratio (OR)) с расчетом для него 95% доверительного интервала (CI).

Результаты исследования и их обсуждение. В результате молекулярно-генетического исследования обнаружены все искомые мутации в гомо- и гетерозиготном состоянии. Отклонение от равновесия Харди-Вайнберга выявлено для полиморфизма: *TLR4(Asp299Gly)* у больных инсультом (HWE, $\chi^2=25,6$, $p<0,001$), *TLR6(Ser249Pro)* у представителей клинической группы (HWE, $\chi^2=9,97$, $p=0,002$), преимущественно за счет разницы наблюдаемой и ожидаемой гетерозиготности.

Ген *TLR2* (толл-подобный рецептор 2, CD 282) локализован на хромосоме 4q32 и кодирует белок в 784 аминокислоты. Толл-рецептор 2 расположен в клеточной мембране и после взаимодействия с лигандом запускает каскад реакций, в результате которых активируется транскрипция провоспалительных цитокинов [1]. Для взаимодействия с более широким спектром лигандов TLR2 образует гетеродимеры с TLR1 и TLR6, которые имеют большое значение для сигналинга TLR2. TLR2, экспрессируясь на поверхности клеток, имеет внеклеточную, трансмембранную и внутриклеточную части. Внеклеточная часть TLR, богатая лейцином (LRR — leucin-rich repeat domain), связывается с лигандами

(компонентами клетки) микроорганизмов. Внутриклеточная часть TLR (TIR-Toll interleukin-1 receptor), гомологичная внутриклеточному домену интерлейкина-1, отвечает за взаимодействие с адаптерными молекулами внутриклеточного сигнального пути. Этот путь для TLR2 связан с включением адаптерного белка MyD88 (белок первичного ответа миелоидной дифференцировки 88), который активирует ядерный транскрипционный фактор NF- κ B. Активация NF- κ B фактора приводит к повышению продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF- α ; миграции клеток иммунной системы к месту воспаления в результате повышения выработки хемокинов; повышению продукции антиапоптотических факторов [9].

Некоторые исследования показали ассоциацию генетических полиморфных вариантов *TLR2* с атопическим дерматитом и астмой. Так, было обнаружено, что более 10% больных атопическим дерматитом из Германии гетерозиготны по полиморфизму *Arg753Gln TLR2*. Кроме того пациенты гетерозиготные по данному полиморфному варианту склонны к стафилококковой инфекции [1]. Этот же полиморфизм изучался в китайской популяции, больных сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца, проживающих в Шанхае. К удивлению исследователей у этих больных не были выявлены случаи носительства мутантного аллеля *TLR2(Arg753Gln)* [3].

Среди больных инсультом в Забайкальском крае было обнаружено следующее распределение частот аллелей и генотипов полиморфных участков *Arg753Gln TLR2* (табл. 1):

Таблица 1

Частота встречаемости аллелей и генотипов *TLR2 (Arg753Gln)* у больных ишемическим инсультом в Забайкальском крае

Группа	Аллель	Частота аллеля, P	χ^2 ; P	Генотип	Частота генотипа, %	χ^2 ; P
Клиническая группа, n=128	- 753Arg	0,9	8,61	-753Arg/Arg	82	8,85;
	-753Gln	0,1		-753Arg/Gln	17,2	
				-753Gln/Gln	0,8	
Контрольная группа, n=113	- 753Arg	0,82	0,003	-753Arg/Arg	65,5	0,01
	-753Gln	0,18		-753Arg/Gln	31,9	
				-753Gln/Gln	2,6	

Примечание: χ^2 - статистически значимая разница между клинической и контрольной группами.

Исходя из полученных данных о распределении частот, относительный риск развития мозгового инсульта у носителей генотипа *Arg/Arg* равен 2,41 [CI 95%: 1.33-4.36], для обладателей генотипа *Arg/Gln* – 0,44 [CI 95%: 0,24-0,81] и для *Gln/Gln*-респондентов – 0,29 [CI 95%: 0,03-2,82]. OR для лиц, имеющих дикий аллель составляет 2,21 [CI 95%: 1,29-3,78], для резидентов, несущих мутантный аллель – 0,45 [CI 95%: 0,26-0,78]. Таким образом, можно предположить, что носительство мутантного аллеля обладает протективными, а нормального – предикторными свойствами, если рассматривать в контексте развития острой цереброваскулярной патологии.

Известно, что среди полиморфизмов, влияющих на структуру и функции TLR выделяют SNP в областях, отвечающих за формирование внешнего распознающего LRR-домена и внутреннего TIR-домена, изменение структуры и функции которых может приводить к нарушению проведения сигнала от активированного рецептора внутрь клетки. Полиморфный маркер *Arg753Gln* локализован в районе TIR-домена TLR2, и по данным литературы этот маркер ассоциируется с развитием инфекционных процессов,

причем именно генотип *Arg/Arg* ассоциирован с возникновением воспалительной реакции при ряде заболеваний. Учитывая, что TLR2 локализован не только на клетках иммунной системы и эндотелии, но и в клетках атеросклеротической бляшки, можно прогнозировать длительное асептическое воспаление сосудистой стенки и высокую вероятность эмболизации с ее поверхности. Опираясь на результаты проведенного нами исследования можно предположить, что гомозиготное состояние по дикому аллелю *TLR2* способствует развитию и поддержанию воспаления в области атеросклеротической бляшки, что, в свою очередь, ведет к прогрессированию атеросклеротического процесса, формированию эндотелиальной дисфункции. И напротив, гетерозиготное, а также гомозиготное состояние по мутантному аллелю изменяет проведение сигнала внутрь клетки, тем самым препятствует выработке провоспалительных цитокинов и возникновению воспаления.

TLR4 (толл-подобный рецептор 4, CD284) — мембранный белок, относится к группе толл-подобных рецепторов, участвующих во врожденном иммунитете. Первый обнаруженный рецептор этой группы (в 1997 году), поэтому иногда его обозначают просто TOLL [6]. TLR4 экспрессируется как внутриклеточно, так и экстрацеллюлярно. Он способен запускать иммунный ответ по MyD88-независимому пути, который осуществляется посредством адаптерного белка TRIF (англ. TIR-domain-containing adaptor-including IFNfi), напрямую связывающегося через свой N-конец с TRAF-6 и впоследствии активирующий NF-кВ. Этот ядерный фактор, попадая в клеточное ядро, инициирует транскрипцию генов провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНО-а, ИЛ-8, ИЛ-18, хемокинов, NO-синтазы и других медиаторов, регулирующих воспаление. Также происходит активация цитокинов, стимулирующих дифференцировку Th1-клеток: ИЛ-12, ИЛ-23, ИЛ-27, ответственных за развитие адаптивного иммунного ответа Th1-типа. Более того, TLR4 в ответ на ЛПС и двухцепочечную РНК (dsRNA) может стимулировать образование интерферонов I типа (ИФН-альфа и ИФН-бета) и запускать экспрессию генов, индуцируемых интерферонами. Этот процесс — результат активации TRIF через ТВК-1. TRIF обладает способностью стимулировать факторы транскрипции — регуляторные факторы интерферонов (IRF-3, IRF-7) [9].

Ген *TLR4* расположен на хромосоме 9q32-33. Полиморфный маркер *Asp299Gly* гена *TLR4* представляет собой однонуклеотидную замену А → G в положении +896 в экзоне 3, приводящую к аминокислотной замене аспарагиновой кислоты на глицин в положении 299 полипептидной цепи во внеклеточном домене рецептора. Посредством данного домена происходит прямое взаимодействие рецептора с лигандами [1]. Было изучено, что маркер *-299Gly* гена *TLR4* ассоциирован со снижением иммунного ответа на ЛПС бактерий, в результате уменьшения клеточной экспрессии TLR4 с последующим прекращением взаимодействия TLR4 с ЛПС. В другом исследовании было показано, что данный полиморфный маркер является ответственным за подавление передачи сигнала рецептором и уменьшение воспалительной реакции на грамм-отрицательные бактерии [2]. В некоторых работах была установлена ассоциация маркера *TLR4(Asp299Gly)* с бронхиальной астмой. Установлено, что аллель *299Gly* полиморфизма *TLR4 (Asp299Gly)* маркирует повышенный риск развития сахарного диабета 2 типа [8].

Исследуя частоту генетического полиморфизма *TLR4(Asp299Gly)* у больных ишемическим инсультом мы получили следующие результаты (табл.2):

Таблица 2

Частота встречаемости аллелей и генотипов *TLR4 (Asp299Gly)* у больных ишемическим инсультом в Забайкальском крае

Группа	Аллель	Частота аллеля, P	χ^2 ; P	Генотип	Частота генотипа, %	χ^2 ; P
Клиническая группа (n=128)	<i>-299Asp</i>	0,79	6,66;	<i>-299Asp/Asp</i>	74,6	46,3;
	<i>-299Gly</i>	0,21		<i>-299Asp/Gly</i>	10,2	
				<i>-299Gly/Gly</i>	15,2	

Контрольная группа (n=113)	-299Asp	0,69	0,01	-299Asp/Asp	44,2	<0,0001
	-299Gly	0,31		-299Asp/Gly	49,6	
				-299Gly/Gly	6,2	

Примечание: χ^2 - статистически значимая разница между клинической и контрольной группами.

У больных отмечается более частое носительство *TLR4(Asp299Gly)* нормального аллеля: 0,79 против 0,69 в контрольной группе, преимущественно в гомозиготном состоянии, гетерозиготное же состояние аллелей встречается в 4,9 раза реже, чем у обследуемых контрольной группы. Степень риска развития изучаемого заболевания у носителей генотипа *Asp/Asp* составляет 3,63 [CI 95%: 2,11-6,24], у гетерозигот - 0,12 [CI 95%: 0,06-0,23]. У носителей дикого аллеля OR составил 1,72 [CI 95%: 1,14-2,6], для носителей мутантного аллеля – 0,58 [CI 95%: 0,38-0,88].

Известно, что полиморфизм гена *TLR4(Asp299Gly)* может существенно повлиять на развитие системного воспаления. Данная замена приводит к нарушению структуры паттерн-распознающего домена, что может отразиться на взаимодействии с ЛПС. По некоторым данным литературы риск развития атеросклероза снижается при мутационном повреждении *TLR4*. В других источниках указано, что существенный вклад в процесс атерогенеза вносит наличие аллеля *299Gly* гена *TLR4*. Учитывая, результаты нашего анализа можно предположить, что как, в большей степени, дикий, так и мутантный аллель в гомозиготном состоянии способствуют цитокиновому дисбалансу, в то время как носительство генотипа *-299Asp/Gly* предположительно обладает протективным действием.

Ген *TLR6* (толл-подобного рецептора 6) локализован в хромосоме 4p13, представлен одним экзоном и кодирует белок длиной в 796 аминокислот, который обнаружен на поверхности моноцитов, эндотелиальных клеток кожных капилляров, нейтрофилов и других клеток [1]. Рецептор распознает патоген-связанные молекулярные структуры грамположительных бактерий и грибов [14] и способен активировать факторы транскрипции NF-kB. Передача сигнала и активация транскрипционных факторов осуществляется как у *TLR2* через адаптерные белки MyD88 и TRAF6. При этом вырабатываются ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, TNF-а, которые запускают воспалительную реакцию. NF-kB фактор считается основным антиапоптотическим фактором, активирующим экспрессию генов ряда антиапоптотических белков, таких как IAP, Bcl-2, Bcl-x и др. Присутствие этих белков увеличивает устойчивость клеток к различным стрессовым воздействиям, возникающих в процессе воспаления [9].

По данным корейских исследователей, некоторые SNP в гене *TLR6* ассоциированы с ишемическим инсультом в корейской нации, более того влияют на тяжесть инсульта. Так, у двух полиморфизмов *TLR6* (rs3821985 и rs3775073) имеется связь с тяжестью ишемического инсульта. Кроме того, три SNP (rs1039559, rs3821985 и rs3775073) показали ассоциацию с MBI (индекс Бартела, оценивающий социальную адаптацию) у пациентов с ишемическим инсультом [12]. Луц Хамманом, Александром Кохом и другими (2013 г.) был изучен полиморфный вариант гена *TLR6(Ser249Pro)* у лиц кавказской национальности с ишемической болезнью сердца. Это исследование показало, что среди больных *Ser*-аллель встречался реже, чем у здоровых резидентов. У носителей генотипа *Ser/Ser* отмечался низкий уровень интерлейкина 6, что уменьшает воспалительную реакцию. Авторы статьи предполагают, что *Ser*-аллель защищает от атеросклероза [4].

Результаты исследования частоты генетического полиморфизма (*Ser249Pro*) гена *TLR6* у больных ишемическим инсультом в Забайкальском крае показаны в таблице 3.

Таблица 3

Частота встречаемости аллелей и генотипов *TLR6 (Ser249Pro)* у больных ишемическим инсультом в Забайкальском крае

Группа	Аллель	Частота аллеля, P	χ^2 ; P	Генотип	Частота генотипа, %	χ^2 ; P
Клиническая	-249Ser	0,28		-249Ser/Ser	15,4	

группа (n=128)	-249Pro	0,72	15,4;	-249Ser/Pro -249Pro/Pro	21,1 63,5	15,3;
Контрольная группа (n=113)	-249Ser -249Pro	0,46 0,54	0,0005	-249Ser/Ser -249Ser/Pro -249Pro/Pro	26,5 38,9 34,6	0,0005

Примечание: χ^2 - статистически значимая разница между клинической и контрольной группами.

Как видно из таблицы, среди больных значительно чаще встречаются носители *Pro/Pro*-генотипа, для которых степень риска развития заболевания составила 2,87 [CI 95%: 1,68-4,89]. Гетерозигот оказалось меньше, чем среди представителей группы контроля, для них степень риска развития инсульта определена как 0,47 [CI 95%: 0,26-0,82]. Носители дикого аллеля в гомозиготном состоянии преобладают среди здоровых резидентов, OR для развития цереброваскулярной патологии составил 0,56 [CI 95%: 0,30-1,07]. Таким образом, для обладателей нормального аллеля OR равен 0,47 [CI 95%: 0,32-0,68], для носителей мутантного аллеля степень риска развития цереброваскулярной патологии составила 2,15 [CI 95%: 1,46-3,16]. Некоторые исследования показали, что TLR6 в комплексе с TLR4 является посредником воспалительных реакций при окислении липопротеидов низкой плотности, что является фактором риска для атеросклероза. *Ser*-аллель *TLR6(Ser249Pro)* приводит к уменьшению числа так называемых «функциональных карманов» в LRR домене рецептора, что делает белок менее доступным для связывания с лигандами. Напротив, *Pro*-аллель увеличивает количество «карманов». *Ser/Ser* генотип снижает активацию транскрипционного фактора NF- κ B и выработку ИЛ-6, тем самым снижает риск развития атеросклероза. Анализируя результаты, мы предполагаем, что носительство генотипов *Ser/Pro* и *Ser/Ser* выполняет защитную функцию, в то время как *Pro/Pro* генотип является предиктором инсульта.

TLR9 (толл-подобный рецептор 9, CD289) локализуется внутриклеточно на эндоплазматическом ретикулуме, с последующим перемещением после стимуляции в эндосомы [6]. TLR9 распознает преимущественно вирус-ассоциированные структуры – нуклеиновые кислоты. Передача сигналов от TLR9 ведет к активации таких факторов как IRF-5, IRF-7, NF- κ B и экспрессии ИНФ- α [9]. TLR9 вовлечен в распознавание метилированных CpG-мотивов бактериальной ДНК, что было доказано в экспериментах на мышах и клеточных линиях, дефектных по TLR9. У них отменялись все CpG-индуцируемые эффекты (продукция цитокинов, костимулирующих молекул, пролиферация лимфоцитов) [1]. Ген этого рецептора был открыт в 2000 году. Он картирован на коротком плече 3 хромосомы в области 21.3 и состоит из четырех экзонов, кодирует белок, состоящий из 1032 аминокислот. Исследование SNP rs5743836 выявило связь с атопическим дерматитом и астмой у индивидов немецкого происхождения [1]. У пациентов с вульгарным псориазом в Омском регионе превалировал по частоте аллель *A* гена *TLR9 (A2848G)*, при этом в структуре пациентов наиболее часто выявлялись генотип *A/G TLR9(A2848G)*. Наличие аллеля *G* гена *TLR9 (A2848G)* было ассоциировано с наличием склонности к экссудации псориазных элементов [5]. Для полиморфизма *TLR9(T -127C)* была найдена корреляция с повышенным риском развития малярии у бурундийских детей [11]. Это исследование показало, что у детей больных малярией, носителей *C* – аллеля данного полиморфизма наблюдался более высокий уровень сывороточного гамма интерферона. Однако при исследовании африканского населения связь полиморфизмов *TLR9* с малярией найдена не была [10]. В китайской популяции у больных сахарным диабетом 2 типа были исследованы полиморфные варианты *TLR9-1486T/C* и

-1237T/C. Оказалось, что мутантный аллель полиморфизма *TLR9-1237T/C* отсутствовал, а полиморфный вариант *TLR9-1486T/C* не был связан с сахарным диабетом 2 типа [3].

В нашем исследовании распределение частот аллелей и генотипов *TLR9(T - 1237C)* у пациентов с ишемическим инсультом было следующим (табл. 4):

**Частота встречаемости аллелей и генотипов *TLR9(T – 1237 C)*
у больных ишемическим инсультом в Забайкальском крае**

Группа	Аллель	Частота аллеля, Р	χ^2 ; Р	Генотип	Частота генотипа, %	χ^2 ; Р
Клиническая группа (n=128)	-1237T	0,8	5,35; 0,02	-1237T/T	70,3	5,51; 0,06
	-1237C	0,2		-1237T/C	26,6	
				-1237C/C	3,1	
Контрольная группа (n=113)	-1237T	0,9	0,02	-1237T/T	83,2	0,06
	-1237C	0,1		-1237T/C	15	
				-1237C/C	2,8	

Примечание: χ^2 - статистически значимая разница между клинической и контрольной группами.

С учетом найденных генотипов и аллелей степень риска развития заболевания (ишемического инсульта) для нормальных гомозигот составляет 0,48 [CI 95%: 0,26-0,89], для гетерозигот риск оказался равен 2,04 [CI 95%: 1,07-3,09], а для носителей аллеля -1237C в гомозиготном состоянии – 1,79 [CI 95%: 0,32-3,96]. Таким образом, OR у обладателей дикого аллеля составил 0,52 [CI 95%: 0,3-0,91], для резидентов, несущих мутантный аллель этот показатель оказался равен 1,92 [CI 95%: 1,1-3,35]. Следовательно, носительство мутантного аллеля как в гомо-, так и в гетерозиготном состоянии может предрасполагать к цереброваскулярной патологии. По данным доктора Bouter C - аллель полиморфного маркера *TLR9(T-1237C)* создает повышенное сродство к NF κ B, что в свою очередь, повышает транскрипционную активность генов и, как следствие, приводит к росту продукции цитокинов и хемокинов.

Выводы.

В результате исследования в наблюдаемых группах выявлены все изучаемые генетические полиморфизмы в гомо- и гетерозиготном состоянии. В сравнении с контрольной группой у больных мозговым инсультом в Забайкальском крае отмечено частотное преобладание генотипов *TLR2-753Arg/Arg*, *TLR4-299Asp/Asp*, *TLR6-249Pro/Pro* и аллелей *TLR2-753Arg*, *TLR4-299Asp*, *TLR6-249Pro*, *TLR9-1237C*. При носительстве изучаемого полиморфизма генов ТОЛЛ-подобных рецепторов риск развития острого нарушения мозгового кровообращения в отдельных случаях возрастает с 1,72 до 3,63 раза. Вероятно, настоящий феномен объясняется универсальным физиологическим действием рецепторов в условиях патологического процесса, а в данном случае, и генетически детерминированными конформационными изменениями «толлов» или(и) изменениями передачи сигнала в клетку. В конечном итоге, можно предположить, что извращенное функционирование рецепторов вызывает цитокиновый дисбаланс, запускающий воспалительный процесс в сосудистой стенке с развитием эндотелиальной дисфункции и прогрессированием атеросклероза, который среди факторов риска ОНМК занимает ведущее место.

Литература:

1. Гималова Г.Ф. Молекулярно-генетические аспекты дерматита / Г.Ф. Гималова, А.С. Карунас, Э.К. Хуснутдинова // Медицинская генетика. – 2012. – №12. – С.18-26.
2. Дмитриева-Здорова Е.В. «Изучение генетической предрасположенности к atopической бронхиальной астме с использованием полиморфных маркеров генов-кандидатов» : автореф. дис.канд.мед.наук: 2010 / Е.В. Дмитриева-Здорова. – М., 2010. – 27 с.
3. Лю Л. Частота генетического полиморфизма TLR, 2, 4 и 9 у населения китайцев и их предрасположенность к диабету 2 типа и ишемической болезни сердца / Л. Лю, В. Лу, Q. Цянь // Биомедицина и биотехнология. – 2012. – №3. – С. 10-13.
4. Петрова Е.А. Клиническая характеристика и прогнозирование течения вульгарного псориаза у пациентов с полиморфизмом генов Толл-рецепторов 4 и 9 типов / Е.А. Петрова, В.А. Охлопков // About Issues Search Rules. – 2013. – №9. – С. 435-439.

5. Симбирцев А.С. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления / А.С. Симбирцев, А.Ю. Громова // Цитокины и воспаление. – 2005. – №1. – С. 3-10.
6. Сульская Ю. В. Генетический полиморфизм Толл-рецепторов 4 типа у больных сахарным диабетом 2 типа / Ю.В.Сульская // Таврический медико-биологический вестник. – 2009. – №3. – С.72-74.
7. Суслина З.А. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия / З.А. Суслина, М.М. Танащян, В.Г. Ионова. – М. : Медицинская книга, 2005. – 248 с.
8. Толл-подобные рецепторы и их значение в опухолевой прогрессии / Щепляков Д.В. [и др.] // Acta Naturae (Русскоязычная Версия). –2010. – Том 2, №3. – С. 28-37.
9. Хорева М.В. «Комплексный анализ системы толл-подобных рецепторов при различных патологических состояниях человека» : автореф. дис.док.мед.наук: 24.12.2012 / М.В. Хорева. – М., 2012. – 72 с.
10. Цыган В.Н., Иванов А.М., Генетический полиморфизм иммуногенной сигнальной системы / Цыган В.Н., Иванов А.М. // Инфектология. – 2011. – №2. – С. 21-27.
11. Шурдумова М.Х. «Исследование иммуновоспалительных маркеров развития атеротромботического ишемического инсульта и механизмов реализации ишемического повреждения головного мозга» : автореф. дис.канд.мед.наук: 20.03.11 / М.Х. Шурдумова. – М., 2011. – 20 с.
12. Lutz H. Association of a common TLR-6 polymorphism with coronary artery disease – implications for healthy ageing. [Электронный ресурс] / H. Lutz // Immunity & Ageing 2013. – Режим доступа: <http://www.immunityageing.com/content/10/1/43>.
13. Seung-Ae Y. Association of TLR6 single nucleotide polymorphisms and clinical features of ischemic stroke in Korean population / Y. Seung-Ae // Journal Exercise Rehabilitation. – 2013. – № 9. – С. 526-531.
14. Susana Campino. TLR9 polymorphisms in African populations: no association with severe malaria, but evidence of cis-variants acting on gene expression [Электронный ресурс] / Susana Campino. – Malaria Journal. –2009. – Режим доступа: <http://www.malariajournal.com/content/8/1/44>.
15. Susanna Esposito. Role of polymorphisms of toll-like receptor TLR4, TLR9, toll-interleukin 1 receptor domain containing adaptor protein (TIRAP) and FCGR2A genes in malaria susceptibility and severity in Burundian children [Электронный ресурс] / Susanna Esposito. – Malaria Journal. – 2012. – Режим доступа [http:// www.malariajournal / content/11/1/196](http://www.malariajournal.com/content/11/1/196).