

**ЭКСПРЕССИЯ мРНК ГЕНОВ РЕЦЕПТОРОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА
В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА****В.А. Ипатова, А.В. Понасенко***ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6*

В обзоре описывается проблема актуальности изучения экспрессии мРНК генов рецепторов врожденного иммунного ответа, в частности генов системы TLRs. Отражена способность TLRs экспрессироваться на поверхности различных клеток, в том числе и не относящихся к клеткам врожденного и адаптивного иммунного ответа. Представлены данные о структурных характеристиках мРНК. Показаны результаты аналитического и сравнительного исследования опубликованных работ по проблеме значения экспрессии генов системы TLRs в формировании и прогрессировании заболеваний сердца и сосудов, в том числе атеросклероза, как в клинической практике, так и при экспериментах на животных. По результатам приведенных опубликованных работ сделаны выводы.

Ключевые слова: мРНК, экспрессия, гены, атеросклероз, врожденный иммунитет.

Широкий спектр лигандов Toll-подобных рецепторов (Toll-like receptors, TLRs) и представленность этих рецепторов на многих клетках способствуют вовлечению TLRs в патогенез многих заболеваний. Дефекты в системе TLRs, такие как нарушения распознавания лигандов, экспрессии TLRs, трансдукции сигнала, выработки эффекторных молекул, а также полиморфизм генов TLRs могут приводить к развитию тяжелых инфекционных (сепсис, менингит) и аутоиммунных заболеваний, атеросклероза, аллергопатологии [1–3]. В то же время чрезмерная активация сигнального каскада от TLRs ассоциирована с развитием сепсиса, воспалительных заболеваний кишечника и может вызывать деструкцию тканей. Определение экспрессии TLRs и уровня их функциональной активности является важным этапом в оценке системы TLRs у человека. Отдельного внимания в этом отношении заслуживает изучение экспрессии генов TLRs, регистрируемой по уровню соответствующих мРНК. Определенный вклад в изучение этой проблемы вносят экспериментальные исследования с использованием лабораторных животных. Существуют также отдельные публи-

кации в отношении различных заболеваний человека, в том числе ишемической болезни сердца (ИБС) и атеросклероза. Однако в настоящее время данные о влиянии экспрессии генов системы TLRs на формирование заболеваний сердечно-сосудистой системы малочисленны и противоречивы.

Для поиска литературных источников по изучаемой проблеме использовались интернет-ресурсы и поисковые системы: Академия Google, Pubmed, NCBI. Ключевыми словами для поиска служили: Toll-like receptors, мРНК, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз.

Количество выявленных связей различных патологий с нарушениями в системе TLR растет. В связи с этим необходимы адекватные и надежные методы оценки компонентов системы TLR для выявления иммунодефицитных состояний, связанных с изменениями функциональной активности TLR, которые могут быть воспроизведены в условиях стандартной клинической лаборатории [4].

В настоящее время с помощью методов с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) проведены десятки исследований в об-

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

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

ласти изучения TLRs при различных заболеваниях человека. Примером может служить работа авторов [5], где проведен анализ и суммированы материалы многих исследований, посвященных роли TLRs и их лигандов в патогенезе атеросклероза. Бактериальные липополисахариды (ЛПС) могут индуцировать формирование атеросклеротических повреждений в артериальной стенке, взаимодействуя с TLRs (в частности, TLR4). При этом выявлено снижение рисков формирования атеросклеротического поражения сосудов при мутационном повреждении TLR4. Другие микробные лиганды и белки теплового шока также могут принимать участие в инициации атеросклеротического процесса. На основании проведенного метаанализа авторами предложена единая теория атерогенеза, согласно которой индукция и прогрессирование атеросклероза являются побочным эффектом взаимодействия экзогенных и эндогенных лигандов с TLRs [5].

Доказано, что TLRs присутствуют на поверхности клеток врожденного иммунитета — моноцитах/макрофагах и дендритных клетках [6]. Показано, что тучные клетки человека и грызунов экспрессируют от TLR1 до TLR7 и TLR9 [7]. В ядрах моноцитов человека обнаружены матричные рибонуклеиновые кислоты (мРНК) TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, TLR8 и TLR9, причем самый высокий уровень у мРНК TLR2 и TLR4 [8, 9]. В миелоидных дендритных клетках экспрессируется ряд TLRs на уровне мРНК, включая TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7 и TLR8 [10–12]. Тогда как в плазматоидных дендритных клетках в больших количествах выражены мРНК TLR7 и TLR9 и в очень малых количествах мРНК TLR2 и TLR4 [11, 13, 14]. На уровне мРНК TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR7 и TLR9 были обнаружены в Т-лимфоцитах периферической крови человека [8, 15], и методом проточной цитометрии подтверждено усиление экспрессии соответствующих рецепторов: TLR1, TLR2, TLR4 и TLR9 [16]. Описаны [15] различия экспрессии TLR-паттернов между подмножествами Т-лимфоцитов, которые могут отражать специализированные иммунные функции. Подтверждено, что одновременно с активацией TLRs у человека лиганды для TLR2, TLR3, TLR5, TLR7/8 и TLR9 действуют как костимуляторы пролиферации и продукции цитокинов Т-лимфоцитами [15, 17–19].

В В-лимфоцитах выявлены многочисленные TLRs на уровне мРНК и белка. В-клетки человека экспрессируют TLR1, TLR6, TLR7, TLR9, и TLR10 [8, 20–22] и секретируют цитокины, такие как IL-6 и TNF- α , в ответ на стимуляцию CpG олигонуклеотидами [8, 22, 23]. И, несмот-

ря на существующие по данной проблеме расхождения во мнениях, отдельными авторами [23] описаны различные паттерны и уровни экспрессии TLRs в зависимости от расположения и степени зрелости лимфоцитов.

Однако в настоящее время установлено, что и клетки адаптивного иммунитета, и неиммунные клетки также экспрессируют TLRs [24–26].

Интерес представляет то, что даже гладкомышечные клетки сосудов человека экспрессируют TLR1, TLR3, TLR4 и TLR6 на уровне мРНК [24].

Экспрессия некоторых TLRs обнаружена также в здоровых сосудах человека. Показано, что артериальные эндотелиальные и гладкомышечные клетки отвечают на широкий ряд TLR-лигандов прежде, чем эти же типы клеток в венозных тканях [25]. Кроме того, дифференциальная экспрессия мРНК TLRs происходит через разные сосудистые русла. Например, мРНК TLR3 экспрессируется в аорте, тогда как в височной и подвздошной артерии — только мРНК TLR8 [26]. При этом эндотелий сонной артерии экспрессирует обе мРНК. По сравнению с нормальными сосудами, в которых обнаружены относительно низкие уровни TLRs, экспрессия таких рецепторов, как TLR1, TLR2 и TLR4, увеличена в сосудах, пораженных атеросклерозом [27].

Экспрессия паттернов TLRs в коронарных артериях у лиц с ИБС и механизмы, ее регулирующие, остаются неизвестными. Одно из исследований [28] показало, что гладкомышечные клетки интенсивно экспрессируют TLR4 в поврежденных атеросклерозом сосудах и крайне мало — в здоровых. Усиление выраженности экспрессии TLR4 также наблюдалось в коронарных сосудах больных ИБС. В исследовании отмечено, что ангиотензин II и TNF- α регулируют экспрессию мРНК TLR4, тогда как антиоксиданты подавляют ее [28].

Не всегда исследования, направленные на детальное изучение TLRs, корректны, потому как изучают только поверхностную экспрессию этих рецепторов, не учитывая зависимость количественного выражения на поверхности от уровня экспрессии мРНК, т.е. функционального состояния генов, кодирующих TLRs. Изучение экспрессии TLRs имеет ряд особенностей. Во-первых, результаты регистрации уровня экспрессии мРНК, как правило, зависят от ограниченного количества синтезированных на сегодняшний день антител, в ответ на которые происходит активация экспрессии гена. Во-вторых, часто наблюдаются расхождения между экспрессией TLRs на поверхности клетки и чувствительнос-

тью к TLR-лигандам, зависящей от структуры гена, кодирующего рецептор. В-третьих, определение экспрессии того или иного рецептора может зависеть от контаминации культуры другими типами клеток [6].

Для получения полной информации о функционировании системы TLR необходима комплексная оценка всех ее звеньев. Подобный подход был сформулирован ранее для оценки иммунного статуса по патогенетическому принципу: предлагалось оценивать различные этапы функционирования иммунной системы [29]. Дальнейшие этапы оценки системы TLR должны включать анализ всех остальных компонентов системы TLR: оценку экспрессии молекул, участвующих в трансдукции сигнала, факторов транскрипции и т. д. Это позволит уточнить и локализовать молекулярные дефекты нарушений в системе врожденного иммунитета, а также оценить их роль в патогенезе широкого круга заболеваний [29].

Рибонуклеиновая кислота (РНК) — это однонитевой биополимер, в качестве мономеров которого выступают нуклеотиды. В отличие от молекулы ДНК, в качестве углеводного компонента рибонуклеиновой кислоты выступает не дезоксирибоза, а рибоза. Вторым существенным отличием в химическом строении РНК от ДНК является отсутствие в его молекуле такого нуклеотида, как тимин, он заменен на урацил [30].

В зависимости от выполняемой биологической функции РНК подразделяется на несколько видов [30]:

— информационная РНК (иРНК) или матричная РНК (мРНК, messenger RNA, mRNA) — располагается как в ядре, так и в цитоплазме клетки. Основное назначение — перенос информации о строении белка от дезоксирибонуклеиновой кислоты к рибосомам, где и происходит сбор белковой молекулы. Относительно небольшая популяция молекул РНК, составляющая менее 1 % от всех молекул;

— рибосомная РНК (рРНК) — расположена в рибосомах и является матрицей для синтеза белковых молекул, самый распространенный вид РНК (около 90 % от всех молекул данного вида в клетке);

— транспортная РНК (тРНК) — располагается преимущественно в цитоплазме клетки. Основное назначение — осуществление транспорта (переноса) аминокислот к месту синтеза белка (в рибосомы). Транспортная РНК составляет до 10 % от всех молекул РНК клетки;

— минорные (малые) РНК — это молекулы РНК с небольшой молекулярной массой, располагающиеся в различных участках клетки (мем-

бране, цитоплазме, органеллах, ядре и т.д.). Их роль до конца не изучена. Доказано, что они могут помогать созреванию рибосомной РНК, участвуют в переносе белков через мембрану клетки, способствуют редупликации молекул ДНК и т. д.;

— рибозимы — недавно выявленный вид РНК, принимающий активное участие в ферментативных процессах клетки в качестве фермента (катализатора).

Несмотря на то что матричная РНК одна из самых малочисленных популяций молекул РНК, изучение ее биологических функций и мутационных изменений заслуживает отдельного пристального внимания. Мутации, приводящие к нарушениям транскрипции, могут оказывать влияние на активность гена [31].

Известно, что мРНК — это РНК, содержащая информацию о первичной структуре (аминокислотной последовательности) белков. Синтезируется мРНК на основе ДНК в ходе транскрипции, после чего, в свою очередь, используется в ходе трансляции как матрица для синтеза белков [32–34]. Функция мРНК состоит в переносе информации о структуре белка от ДНК к месту его синтеза в рибосомах. На долю мРНК приходится примерно 0,5–1 % от общего содержания РНК клетки [34].

Матричные РНК — это фактически целое семейство РНК, и каждая из них содержит ту часть генетической информации, заложенной в ДНК, которая требуется клетке в данный момент ее жизнедеятельности [32]. Для выполнения своей функции мРНК образует комплекс с рибосомами, где она определяет синтез специфичной для данного белка последовательности. После завершения синтеза полипептидной цепи белка комплекс «мРНК — рибосома» распадается и сама мРНК разрушается. Выбор аминокислоты определяется последовательностью расположения триплетов азотистых оснований в молекуле мРНК (кодоны), определяющей включение данной аминокислоты в полипептидную цепь [32–34].

Зрелая мРНК эукариот наряду с основной последовательностью нуклеотидов, в которой закодирована информация о последовательности аминокислот в соответствующем белке, содержит целый ряд некодирующих последовательностей, необходимых для ее трансляции рибосомами. Часть этих последовательностей, такие как кэп-группа и 3'-концевая поли (А), не кодируются непосредственно генами, а добавляются ко- и посттранскрипционно, другие имеют генное происхождение. Эти последовательности часто содержат регуляторные сигналы, обеспе-

чивающие определенный уровень трансляции мРНК рибосомами [34].

Участок мРНК, расположенный между кэп-группой и первым иницирующим кодоном основной открытой рамки считывания (ОРС), которая и несет информацию о последовательности аминокислот в белке, получил название 5'-концевой нетранслируемой области (5'UTR – 5' untranslated region), или лидерной последовательности. Сегмент мРНК, расположенный между последним терминирующим кодоном основной ОРС и началом поли (А)-последовательности, называют 3'-концевой нетранслируемой областью (трейлером) – (3'UTR). Первое название не совсем удачно: последовательности 5'UTR, как правило, способны образовывать сложные вторичные структуры типа «стебель – петля» и содержать короткие ОРС (uORF – upstream open reading frame), которые оказывают сильное влияние на эффективность трансляции мРНК [32–34].

Помимо этого 5'UTR могут включать в себя регуляторные последовательности, распознаваемые трансдействующими белковыми факторами. Последовательности 5'UTR обеспечивают регулируемую трансляцию мРНК (и координированную экспрессию соответствующих генов) в онтогенезе многоклеточных организмов [32–34].

3'UTR и поли (А)-последовательность оказывают влияние на состояние рибосом после терминации синтеза полипептидных цепей. Кроме того, 3'-концевая поли (А)-последовательность участвует в инициации трансляции [32–34].

При ряде заболеваний отмечается изменение уровня экспрессии определенных матричных РНК. Поэтому одним из перспективных методов изучения патогенеза различных нозологий является оценка экспрессии мРНК генов системы TLRs, отражающая активность рецепторов врожденного иммунного ответа.

Большой вклад в изучение этой проблемы могут внести экспериментальные исследования с использованием трансгенных и генно-нокаутированных мышей с различными генными дефектами для того, чтобы лучше определить влияние экспрессии и полиморфизма генов системы TLRs на предрасположенность к различным, в том числе инфекционным заболеваниям. Представляет также определенный интерес изучение индивидуальных путей, в которых используются специфические адаптерные белки для каждого из TLRs, так как это должно расширить наши представления о реакции организма на различные лиганды TLRs [4].

Изучают уровни экспрессии мРНК генов обычно при помощи метода полимеразно-цеп-

ной реакции в режиме реального времени (RT-PCR), совмещенной с обратной транскрипцией, с использованием специфических праймеров [35].

В настоящее время опубликован ряд работ [36–42], посвященных проблеме изменения экспрессии генов системы TLRs при развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы. Так, E. Birks et al. [36] сообщали об усилении экспрессии *TLR4* и гена рецептора *IL-1* на миоцитах пациентов с ухудшением сердечной функции, которым впоследствии требовалась установка водителя ритма. В 2010 г. D. Mann et al. [37] исследовали активацию генов врожденного иммунитета у больных с сердечной недостаточностью, обусловленной дилатационной, ишемической и вирусной кардиомиопатией. Они сообщили, что уровни экспрессии *TLR2* и *TLR4* были снижены при имплантированных кардиостимуляторах по сравнению с пациентами с кардиомиопатиями. Также у больных с дилатационной кардиомиопатией выявлена усиленная экспрессия мРНК гена *TLR4* относительно аналогичной у больных ИБС.

Заслуживает внимания работа S. Satoh et al. [38], в которой авторы описали исследование по определению экспрессии мРНК *TLR4* и *TLR2* в удаленной атеросклеротической бляшке. Ими установлено, что уровни мРНК *TLR4* увеличиваются при разрушении бляшки по сравнению с экспрессией мРНК *TLR2* у всех обследуемых. В то же время уровни мРНК *TLR4* были значительно выше у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), чем со стабильной стенокардией. Уровни экспрессии мРНК *TLR2*, как правило, выше у пациентов с ОКС, чем у больных со стабильной стенокардией, хотя и незначительно.

В другом исследовании [39] показано существенное повышение уровней как белка, так и мРНК *TLR4* в мононуклеарных клетках периферической крови у больных атеросклерозом коронарных артерий (АКА). Однако не было обнаружено существенных различий в положительной зависимости и значении числа копий мРНК *TLR4* между группой больных АКА с нормальным уровнем холестерина и группой с аномальным уровнем. Тем не менее наблюдалось повышение уровня экспрессии мРНК гена *TLR4* и белка *TLR4* в мононуклеарных клетках периферической крови у больных АКА по сравнению со здоровыми [39].

Другая группа ученых [40] продемонстрировала, что уровень мРНК и поверхностная экспрессия *TLR4* на мононуклеарных клетках периферической крови, так же как и сывороточные концентрации *TNF-α* и *IL-12*, были существ-

венно повышены у больных ИБС с рестенозом внутри стента после коронарного стентирования по сравнению со здоровыми людьми и теми, у кого не было рестеноза стента.

Еще один коллектив исследователей [41] в своей работе выявил закономерность, заключающуюся в том, что уровень экспрессии мРНК *TLR4* увеличивается при реперфузии и остается повышенным еще в течение 6 дней как в ишемизированном миокарде, так и в неишемизированном, хотя экспрессия белка при ишемии увеличилась в 8 раз и оставалась также существенно повышенной в течение 6 дней в том и другом случае.

Результаты отдельных исследований показывают, что *TLR7* играет защитную роль при атеросклерозе [42].

Исследуя образцы удаленных атеросклеротических бляшек при каротидной эндартерэктомии, М. Salagianni et al. [42] обнаружили положительную связь уровней мРНК *TLR7* с противовоспалительными цитокинами и M2-макрофагальными маркерами (такими, как IL-10, IL-1RA, CD163 и C-лектиновыми рецепторами) и коллагеновыми генами, хотя они находятся в обратной зависимости от провоспалительных медиаторов (таких, как IL-12/IL-23, IFN- β , IFN- γ и CD40L) и тромбоцитарных маркеров. В этом исследовании также показана связь более низких уровней мРНК *TLR7* с активным курением сигарет.

Ряд российских авторов [31, 43–45] также в своих работах указывают на важность участия рецепторов системы TLRs в формировании атеросклеротической бляшки, однако работ, описывающих исследования по экспрессии генов этих рецепторов, нами обнаружено не было.

ВЫВОДЫ

Приведенные в данном обзоре краткие сведения о значении нарушений экспрессии генов системы TLRs при формировании заболеваний сердца и атеросклеротических поражений сосудов свидетельствуют о необходимости дальнейшего детального изучения проблемы. Малочисленность публикаций по данному вопросу определяется сложностью методики выделения мРНК, большими трудозатратами на сбор адекватных выборок исследования и высокой стоимостью реактивов для самого исследования экспрессии генов. Однако понимание механизмов формирования такого процесса, как атеросклеротическое поражение стенок сосудов, невозможно без одного из ключевых звеньев всей патогенетической цепи, что и определяет необходимость проведения дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Harter L., Mica L., Stocker R. et al. Increased expression of toll-like receptor2 and 4 on leukocytes from patients with sepsis // Shock. 2004. Vol. 22, N 5. P. 403–409.
2. Li L. Regulation of innate immunity signaling and its connection with human diseases // Curr. Drug. Targets Inflamm. Allergy. 2004. Vol. 3. P. 81–86.
3. Vandenbulcke L., Bachert C., Cauwenberge P.V. et al. The innate immune system and its role in allergic disorders // Int. Arch. Allergy Immunol. 2006. Vol. 139. P. 159–165.
4. Ковальчук Л.В., Хореева М.В., Варивода А.С. и др. Рецепторы врожденного иммунитета: подходы к количественной и функциональной оценке TLR человека // Иммунопатол. и клин. иммунология 2008. Т. 29, № 7. С. 223–227.
5. Глинбурк А.Л., Лиходед В.Г., Бондаренко В.М. Экзогенные и эндогенные факторы в патогенезе атеросклероза. Рецепторная теория атеросклероза // Рос. кардиол. журн. 2010. № 2. С. 92–96.
6. Cole J.E., Georgiou E., Monaco C. The Expression and Functions of Toll-Like Receptors in Atherosclerosis // Mediators of Inflamm. 2010. P. 1–18.
7. Kulka M., Alexopoulou L., Flavell R.A., Metcalfe D.D. Activation of mast cells by double-stranded RNA: evidence for activation through Toll-like receptor 3 // J. All. Clin. Immunol. 2004. Vol. 114, N 1. P. 174–182.
8. Visintin A., Mazzoni A., Spitzer J.H. et al. Regulation of Toll-like receptors in human monocytes and dendritic cells // J. Immunol. 2001. Vol. 166, N 1. P. 249–255.
9. Hornung V., Rothenfusser S., Britsch S. et al. Quantitative expression of Toll-like receptor 1–10mRNA in cellular subsets of human peripheral blood mononuclear cells and sensitivity to CpG oligodeoxynucleotides // Idid. 2002. Vol. 168, N 9. P. 4531–4537.
10. Ito T., Amakawa R., Kaisho T. et al. Interferon- α and interleukin-12 are induced differentially by Toll-like receptor 7 ligands in human blood dendritic cell subsets // J. Experim. Medic. 2002. Vol. 195, N 11. P. 1507–1512.
11. Jarrossay D., Napolitani G., Colonna M. et al. Specialization and complementarity in microbial molecule recognition by human myeloid and plasmacytoid dendritic cells // Eur. J. Immunol. 2001. Vol. 31, N 11. P. 3388–3393.
12. Matsumoto M., Funami K., Tanabe M. et al. Subcellular localization of Toll-like receptor 3 in human dendritic cells // J. Immunol. 2003. Vol. 171, N 6. P. 3154–3162.
13. Bauer S., Kirschning C.J., Hacker H. et al. Human TLR9 confers responsiveness to bacterial DNA via species-specific CpG motif recognition // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 2001. Vol. 98, N 16. P. 9237–9242.
14. Krug A., Towarowski A., Britsch S. et al. Toll-like receptor expression reveals CpG DNA as a unique microbial stimulus for plasmacytoid dendritic cells which synergizes with Cd40 ligand to induce high amounts of IL-12 // Eur. J. Immunol. 2001. Vol. 31, N 10. P. 3026–3037.
15. Caron G., Duluc D., Fremaux I. et al. Direct stimulation of human T cells via TLR5 and TLR7/8: flagellin

- and R-848 up-regulate proliferation and IFN-gamma production by memory CD4⁺ T cells // *J. Immunol.* 2005. Vol. 175, N 3. P. 1551–1557.
16. **Babu S., Blauvelt C.P., Kumaraswami V., Nutman T.B.** Cutting edge: diminished T cell TLR expression and function modulates the immune response in human filarial infection // *Ibid.* 2006. Vol. 176, N 7. P. 3885–3889.
 17. **Komai-Koma M., Jones L., Ogg G.S. et al.** TLR2 is expressed on activated T cells as a costimulatory receptor // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2004. Vol. 101, N 9. P. 3029–3034.
 18. **Crellin N.K., Garcia R.V., Hadisfar O. et al.** Human CD4⁺ T cells express TLR5 and its ligand flagellin enhances the suppressive capacity and expression of FOXP3 in CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells // *J. Immunol.* 2005. Vol. 175, N 12. P. 8051–8059.
 19. **Wesch D., Beetz S., Oberg H.-H. et al.** Direct costimulatory effect of TLR3 ligand poly(I:C) on human gamma delta T lymphocytes // *Ibid.* 2006. Vol. 176, N 3. P. 1348–1354.
 20. **Mansson A., Adner M., Hockerfelt U., Cardell L.-O.** A distinct Toll-like receptor repertoire in human tonsillar B cells, directly activated by Pam3CSK4, R-837 and CpG-2006 stimulation // *Immunology.* 2006. Vol. 118, N 4. P. 539–548.
 21. **Bourke E., Bosisio D., Golay J. et al.** The Toll-like receptor repertoire of human B lymphocytes: inducible and selective expression of TLR9 and TLR10 in normal and transformed cells // *Blood.* 2003. Vol. 102, N 3. P. 956–963.
 22. **Wagner M., Poeck H., Jahrsdoerfer B. et al.** IL-12p70-dependent Th1 induction by human B cells requires combined activation with CD40 ligand and CpG DNA // *J. Immunol.* 2004. Vol. 172, N 2. P. 954–963.
 23. **Bernasconi N.L., Onai N., Lanzavecchia A.** A role for Toll-like receptors in acquired immunity: upregulation of TLR9 by BCR triggering in naive B cells and constitutive expression in memory B cells // *Blood.* 2003. Vol. 101, N 11. P. 4500–4504.
 24. **Yang X., Murthy V., Schultz K. et al.** Toll-like receptor 3 signaling evokes a proinflammatory and proliferative phenotype in human vascular smooth muscle cells // *Amer. J. Physiol.* 2006. Vol. 291, N 5. P. H2334–H2343.
 25. **Erridge C., Burdess A., Jackson A.J. et al.** Vascular cell responsiveness to Toll-like receptor ligands in carotid atheroma // *Eur. J. Clin. Investig.* 2008. Vol. 38, N 10. P. 713–720.
 26. **Pryshchep O., Ma-Krupa W., Younge B.R. et al.** Vessel-specific Toll-like receptor profiles in human medium and large arteries // *Circulation.* 2008. Vol. 118, N 12. P. 1276–1284.
 27. **Edfeldt K., Swedenborg J., Hansson G.K., Yan Z.-Q.** Expression of Toll-like receptors in human atherosclerotic lesions: a possible pathway for plaque activation // *Ibid.* 2002. Vol. 105, N 10. P. 1158–1161.
 28. **Otsui K., Inoue N., Kobayashi S. et al.** Enhanced expression of TLR4 in smooth muscle cells in human atherosclerotic coronary arteries // *Heart Vessels.* 2007. Vol. 22. P. 416–422.
 29. **Ковальчук Л.В., Чередеев А.Н.** Актуальные проблемы оценки иммунной системы человека // *Иммунология.* 1990. № 5. С. 4–7.
 30. **Гвоздев В.А.** Регуляция активности генов при созревании клеточных РНК // *Соросовский образовательный журн.* 1996. Т. 12. С. 11–18.
 31. **Кузник Б.И., Линькова Н.С., Хавинсон В.Х.** Белки теплового шока: возрастные изменения, развитие тромботических осложнений и пептидная регуляция генома (обзор литературы и собственных данных) // *ADVANCES.* 2011. Т. 24, № 4. С. 539–552.
 32. **Alberts B., Johnson A., Lewis J. et al.** *Molecular Biology of the Cell: 5th ed.* N. Y.: Garland Science, 2008. 1392 с.
 33. **Crick F.H.** The genetic code – yesterday, today, and tomorrow // *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 1966. Vol. 31. P. 1–9.
 34. **Спирин А.С.** Мир РНК и его эволюция // *Молек. биология.* 2005. Т. 39, № 4. С. 550–556.
 35. **Воропаева Е.А., Караулов А.В., Байракова А.Л. и др.** Связь уровней мРНК TLR2 и TLR4 с изменениями иммуноглобулинового профиля уrogenитального тракта при урогенитальном хламидиозе у женщин // *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2008. № 2. С. 68–76.
 36. **Birks E.J., Felkin L.E., Banner N.R. et al.** Increased toll-like receptor 4 in the myocardium of patients requiring left ventricular assist devices // *J. Heart Lung Transplant.* 2004. Vol. 23. P. 228–235.
 37. **Mann D.L., Topkara V.K., Evans S., Barger P.M.** Innate immunity in the adult mammalian heart: for whom the cell tolls // *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* 2010. Vol. 121. P. 34–50.
 38. **Satoh S., Yada R., Inoue H. et al.** Toll-like receptor-4 is upregulated in plaque debris of patients with acute coronary syndrome more than Toll-like receptor-2 // *Heart Vessels.* 2014. Published online: 2 September 2014.
 39. **Geng H.-L., Lu H.-Q., Zhang L.-Z. et al.** Increased expression of Toll like receptor 4 on peripheral-blood mononuclear cells in patients with coronary atherosclerosis disease // *Clin. Exper. Immunol.* 2005. Vol. 143. P. 269–273.
 40. **Li R., Yang S., Yang Y. et al.** Increased expression of Toll-like receptor 4 in peripheral blood mononuclear cells from patients with in-stent restenosis after coronary artery stenting // *Exp. Clin. Cardiol.* 2014. Vol. 20, N 1. P. 25–33.
 41. **Vilahur G., Juan-Babot O., Peña E. et al.** Molecular and cellular mechanisms involved in cardiac remodeling after acute myocardial infarction // *J. Mol. Cell Cardiol.* 2011. Vol. 50. P. 522–533.
 42. **Salagianni M., Galani I.E., Lundberg A.M. et al.** Toll-Like Receptor 7 Protects From Atherosclerosis by Constraining «Inflammatory» Macrophage Activation // *Circulation.* 2012. Vol. 126, N 8. P. 952–962.
 43. **Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Тарновская С.И., Линькова Н.С.** Пептиды и молекулярные маркеры старения CCL11 и HMGB1: обзор литературы и собственных данных // *ADVANCES.* 2014. Т. 27, № 3. С. 399–406.
 44. **Майстровский К.В.** Иммунологический и циткиновый статус в патогенетическом обосновании эффективности применения полисахаридов из бурых водорослей у пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей: дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 2014.
 45. **Симбирцев А.С., Громова А.Ю.** Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления // *Цитокины и воспаление.* 2005. Т. 4, № 1. С. 3–10.

**THE mRNA EXPRESSION PROFILE OF GENES OF INNATE IMMUNE RECEPTORS
IN THE PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS**

V.A. Ipatova, A.V. Ponasenko

*Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease
650002, Kemerovo, Sosnovy Blvd., 6*

The article covers the relevance of studying mRNA expression profile of genes of innate immune receptors, in particular genes of TLRs. The ability of TLRs to express at the surface of various cells, even at those that do not belong to the innate and adaptive immune responses, has been defined. mRNA structure has been reviewed. The meta-analysis of studies investigating the role of TLRs genes in the development and progression of cardiovascular diseases, including atherosclerosis, both in clinical practice and in animal experiments, has been performed. The results of the meta-analysis are presented in the conclusion section.

Keywords: mRNA, expression, genes, atherosclerosis, innate immunity.

Статья поступила 28 февраля 2015 г.