Особенности экспрессии генов врожденного иммунного ответа в створках клапанов сердца пациентов с инфекционным эндокардитом

Цепочкина А.В., Синицкий М.Ю., Асанов М.А., Казачек Я.В., Евтушенко А.В., Понасенко А.В.

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

Изучены образцы створок клапанов сердца, полученные в ходе кардиохирургического вмешательства от 26 пациентов с установленным диагнозом «инфекционный эндокардит» (ИЭ), и от 12 пациентов без данной патологии (контрольная группа). Оценка уровня экспрессии генов врожденного иммунного ответа *TLR1*, *TLR2*, *TLR4* и *TLR6* проводилась методом количественной полимеразной цепной реакции. Установлено, что экспрессия гена *TLR2* у пациентов с ИЭ практически не отличалась от контрольной группы, в то время как уровень мРНК генов *TLR1*, *TLR4* и *TLR6* в группе пациентов был значительно ниже, чем в контроле.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, врожденный иммунный ответ, экспрессия генов.

Для цитирования: Цепочкина А.В., Синицкий М.Ю., Асанов М.А., Казачек Я.В., Евтушенко А.В., Понасенко А.В. Особенности экспрессии генов врожденного иммунного ответа в створках клапанов сердца пациентов с инфекционным эндокардитом. *Медицинская генетика* 2020; 19(5): 81-82.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.05.81-82

Автор для корреспонденции: Понасенко Анастасия Валериевна, e-mail: avapanass@mail.ru.

Финансирование. Программа фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2019-0002.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

Expression of innate immune response genes in the heart valves obtained from patients with infective endocarditis

Tsepokina A.V., Sinitsky M.Y., Asanov M.A., Kazachek Y.V., Evtushenko A.V., Ponasenkov A.V.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
Sosnovy Blvd 6, 650002, Kemerovo, Russia

We studied samples of heart valves obtained during cardiac surgery from 26 patients with infective endocarditis (IE) and 12 patients without this pathology (control group). The expression of innate immune response genes (*TLR1*, *TLR2*, *TLR4* and *TLR6*) was evaluated by quantitative polymerase chain reaction. It was found that the *TLR2* expression in patients with IE was similar to the control group, while the mRNA level of the *TLR1*, *TLR4* and *TLR6* genes in the patients was significantly lower compared to the control.

Key words: infective endocarditis, innate immune response, gene expression.

For citation: Tsepokina A.V., Sinitsky M.Y., Asanov M.A., Kazachek Y.V., Evtushenko A.V., Ponasenkov A.V. Expression of innate immune response genes in the heart valves obtained from patients with infective endocarditis. *Medical genetics*. 2020; 19(5): 81-82. (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.05.81-82

Corresponding author: Ponasenkov Anastasia Valerievna, e-mail: avapanass@mail.ru.

Funding: The program of fundamental scientific research of the SB RAS within the framework of the fundamental theme of NII KPSSZ No. 0546-2019-0002.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interests.

Accepted: 20.05.2020

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — воспалительное заболевание, как правило, инфекционного генеза, поражающее главным образом эндокард и клапаны сердца. На настоящий момент наблюдается рост заболеваемости ИЭ в группах риска, а также сохранение на высоком уровне смертности от ИЭ, вызванного определенными группами микроор-

ганизмов, в частности, *Staphylococcus aureus* [1]. Развитие и прогрессирование ИЭ обусловлено, в том числе, и генетической составляющей [2]. Эффективность функционирования системы врожденного иммунного ответа играет важную роль в патогенезе данного заболевания. Генетически детерминированный иммунный ответ является наиболее важным с точки зрения

ответа на первичную бактеремию [3]. Известно, что вариации в уровне экспрессии мРНК генов рецепторов врожденного иммунного ответа коррелируют с силой иммунного ответа [4].

Цель: изучение особенностей экспрессии генов врожденного иммунного ответа *TLR1*, *TLR2*, *TLR4* и *TLR6* в образцах клапанов сердца, полученных от пациентов с установленными диагнозом ИЭ.

Материалы и методы

Материалом исследования послужили образцы створок митрального, аортального и трикуспидального клапанов, полученные от 26 пациентов с ИЭ в ходе кардиохирургического вмешательства. В качестве контроля были использованы образцы створок митрального и аортального клапанов, полученные от 12 пациентов без данной патологии. После резекции образцы помещались в лизирующий реагент TRIzol (Invitrogen, США) и гомогенизировались на гомогенизаторе MP FastPrep 24 5G (MP Biomedicals, США). Выделение мРНК из образцов проводилось с помощью коммерческих наборов RNeasy Plus Universal Mini Kit (Qiagen, Германия). На основе выделенной мРНК с помощью реакции обратной транскрипции и коммерческих наборов High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, США) синтезировали молекулу кДНК. Экспрессию генов *TLR1*, *TLR2*, *TLR4* и *TLR6* оценивали методом количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени с помощью TaqMan зондов (Applied Biosystems, США). Для нормирования результатов ПЦР использовали три референсных гена *ACTB*, *GAPDH* и *B2M*. Экспрессию генов оценивали по методу $\Delta\Delta C_q$ и выражали как кратность изменения относительно контрольных образцов. Статистическая обработка результатов проводилась в программе GraphPad Prism 8.

Результаты и обсуждение

В результате исследования не было установлено значимых различий по уровню экспрессии гена *TLR2*

у пациентов с ИЭ по сравнению с контролем (кратность изменения составила 0,97), в то время как уровень мРНК остальных рецепторов *TLR4*, *TLR1* и *TLR6* значительно снижался у пациентов — в 0,65, 0,56 и 0,38 раз, соответственно. Полученные нами результаты согласуются с имеющимися данными о том, что снижение активности TLR-рецепторов сказывается на составе микробного биоценоза и приводит к атипичным формам воспалительных процессов за счет ослабления иммунного ответа и повышения восприимчивости индивидов к инфекциям.

Литература

1. Baddour L.M., Wilson W.R., Bayer A.S., Fowler V.G., Tleyjeh I.M., Rybak M.J. et. al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 132: 1435–1486.
2. Weinstock M., Grimm I., Dreier J., Knabbe C., Vollmer T. Genetic variants in genes of the inflammatory response in association with infective endocarditis. *PLoS One* 2014; 9: e110151.
3. Синицкий М.Ю., Понасенко А.В. Роль полиморфизма и особенностей экспрессии генов рецепторов врожденного иммунного ответа в патогенезе инфекционного эндокардита. *Российский кардиологический журнал* 2018; 23: 145–150.
4. Jung C.J., Zheng Q.H., Shieh Y.H., Lin C.S., Chia J.S. Streptococcus mutans autolysin AtlA is a fibronectin binding protein and contributes to bacterial survival in the bloodstream and virulence for infective endocarditis. *Mol. Microbiol.* 2009; 74: 888–902.

References

1. Baddour L.M., Wilson W.R., Bayer A.S., Fowler V.G., Tleyjeh I.M., Rybak M.J. et. al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 132: 1435–1486.
2. Weinstock M., Grimm I., Dreier J., Knabbe C., Vollmer T. Genetic variants in genes of the inflammatory response in association with infective endocarditis. *PLoS One* 2014; 9: e110151.
3. Sinitsky M.Y., Ponasenko A.V. Rol' polimorfizma i osobennostej jekspressii genov receptorov vrozhdennogo immunnogo otveta v patogeneze infekcionnogo jendokardita. [The role of polymorphism and expression features of innate immune response receptors genes in the pathogenesis of infectious endocarditis]. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]* 2018; 23: 145–150. (In Russ.)
4. Jung C.J., Zheng Q.H., Shieh Y.H., Lin C.S., Chia J.S. Streptococcus mutans autolysin AtlA is a fibronectin binding protein and contributes to bacterial survival in the bloodstream and virulence for infective endocarditis. *Mol. Microbiol.* 2009; 74: 888–902.