

Роль полиморфизма и особенностей экспрессии генов рецепторов врожденного иммунного ответа в патогенезе инфекционного эндокардита

Синицкий М. Ю.^{1,2}, Понасенко А. В.¹

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — заболевание, как правило, бактериального генеза, смертность от которого находится на четвертом месте среди других летальных инфекционных заболеваний, уступая сепсису, пневмонии и внутрибрюшному абсцессу. В последние годы наблюдается тенденция к увеличению случаев протезного ИЭ. Для ИЭ актуальна проблема антибиотикорезистентности, приводящей к снижению эффективности его терапии. Вопрос разработки новых эффективных методов профилактики данного заболевания, а также оценка тяжести его последствий представляется чрезвычайно актуальным, особенно в контексте развития персонализированной медицины. Известно, что иммунный ответ играет важную роль в патогенезе ИЭ, при этом большое значение в развитии и течении данного заболевания имеют рецепторы врожденного иммунного ответа. Полиморфизм генов, кодирующих данные рецепторы, приводит к изменению их функциональной активности, что обуславливает эффективность реакции организма на инфекцию. В данном обзоре проанализировано влияние полиморфизма ряда ключевых генов рецепторов врожденного иммунного ответа, а также изменение их экспрессии у пациентов с ИЭ, и показана их значимость в формировании индивидуальной чувствительности пациентов к развитию данной патологии.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(10):145–150
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-145-150>

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, полиморфизм генов, мРНК, экспрессия генов, врожденный иммунитет, рецепторы врожденного иммунного ответа.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2015-0011 "Патогенетическое обоснование

разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов".

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ²Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН, Кемерово, Россия.

Синицкий М. Ю.* — к.б.н., м.н.с. лаборатории геномной медицины, инженер-технолог 1 категории, ORCID: 0000-0002-4824-2418, Понасенко А. В. — к.м.н., зав. лабораторией геномной медицины, ORCID: 0000-0002-3002-2863.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 max-sinitsky@rambler.ru

ИЭ — инфекционный эндокардит, ПЦР — полимеразная цепная реакция, PRRs — рецепторы опознавания паттерна, TLRs — Toll-подобные рецепторы, NLRs — NOD-подобные рецепторы, RLRs — RIG-подобные рецепторы, CLR — рецепторы C-летинового типа, мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота, SNPs — однонуклеотидные замены, ЛПС — липополисахариды, Arg — аргинин, Gln — глутамин, ОШ — отношение шансов.

Рукопись получена 04.04.2018

Рецензия получена 27.04.2018

Принята к публикации 14.05.2018

The role of polymorphism and expression features of innate immune response receptors genes in the pathogenesis of infectious endocarditis

Sinitskij M. Yu.^{1,2}, Ponasenko A. V.¹

Infectious endocarditis (IE) is a disease, usually of bacterial nature, the mortality rate from which is in fourth place among other lethal infectious diseases. In recent years there has been a tendency to an increase of prosthetic valve IE cases. The problem of antibiotic resistance leading to a decrease in the effectiveness of therapy is relevant for IE. Development task of new effective methods of preventing this disease, as well as assessing the severity of its consequences, is extremely relevant, especially because of progression of personalized medicine. The immune response plays an important role in the pathogenesis of IE, while receptors of the innate immune response are of great importance in the development and progression of this disease. Polymorphism of genes encoding these receptors leads to a change in their functional activity, which determines the effectiveness of the organism response to infection. This review analyzes the effect of polymorphism of several innate immune response receptors genes, as well as changes in their expression in patients with IE, and shows their importance in development of the individual sensitivity of patients to this pathology.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(10):145–150
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-145-150>

Key words: infectious endocarditis, gene polymorphism, mRNA, gene expression, innate immunity, innate immune response receptors.

Funding. This study was supported by the comprehensive program of fundamental scientific research of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the framework of the fundamental subject of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases № 546-2015-0011 "Pathogenetic rationale for the development of implants for cardiovascular surgery based on biocompatible materials, with the implementation of a patient-oriented approach using mathematical modeling, tissue engineering methods and genomic predictors."

Conflicts of interest: nothing to declare.

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo;
²Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Kemerovo, Russia.

Sinitskij M. Yu. ORCID: 0000-0002-4824-2418, Ponasenko A. V. ORCID: 0000-0002-3002-2863.

Received: 04.04.2018 **Revision Received:** 27.04.2018 **Accepted:** 14.05.2018

Стратегия поиска

В данный обзор включены данные релевантных статей, описывающих роль полиморфизма генов врожденного иммунного ответа и особенности их экспрессии у пациентов с инфекционным эндокардитом, опубликованных с января 2008г по январь 2018г и представленных в базах данных PubMed и Google Scholar. Поисковые запросы задавались посредством следующих сочетаний слов: для русскоязычных публикаций — “инфекционный эндокардит”, “инфекция”, “врожденный иммунный ответ”, “полиморфизм генов”, “экспрессия генов”, “сердечно-сосудистые заболевания”; для англоязычных публикаций — “infective endocarditis”, “infection”, “innate immune response”, “gene polymorphisms”, “gene expression”, “cardiovascular diseases”, а также поиск публикаций, не найденных по поисковым запросам, по списками литературы в релевантных статьях.

Актуальность проблемы

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — это инфекционно-воспалительное заболевание, которое поражает эндокард, сердечные клапаны, внутреннюю оболочку ближайших сосудов [1]. Несмотря на довольно невысокую распространенность ИЭ в мире (от 3 до 7 случаев на 100 тыс. человек) [2, 3], на настоящий момент наблюдается увеличение заболеваемости и смертности от данной патологии, особенно в группах риска (в том числе, инъекционных наркоманов) [2, 4]. Сегодня существует тенденция к увеличению частоты ИЭ, вызванного *Staphylococcus aureus* [2, 3], смертность от которого, несмотря на все современные достижения в диагностике и лечении данной патологии, остается довольно высокой (30–40%). Для сравнения, смертность от ИЭ, вызванного стрептококковой инфекцией, составляет лишь около 10% [5]. Кроме этого, увеличивается средний возраст пациентов с ИЭ, доля протезного ИЭ и других сопутствующих сердечно-сосудистых патологий (за исключением ревматической болезни сердца, частота которой у пациентов с ИЭ, наоборот, падает). Более того, наблюдается тенденция к увеличению доли пациентов с ИЭ, нуждающихся в оперативном лечении — сейчас это примерно половина от всех людей с данной патологией, что обусловлено возрастающей антибиотикорезистентностью возбудителей, снижающей эффективность консервативной терапии [2, 6].

Возможности диагностики и лечения ИЭ на настоящее время достаточно велики. Так, для быстрого определения наличия патогена используют полимеразную цепную реакцию (ПЦР) образцов ткани, полученных при операциях на клапанах сердца. Также для визуализации ИЭ используют такие инструментальные методы, как 3D-эхокардиография, компьютерная и магнитно-резонансная томография [2]. В рандомизированном исследовании

была показана роль антибиотика даптомицина в лечении ИЭ, вызванного *S. aureus* [7]. Ряд исследований также был посвящен эффективности хирургических методов лечения данной патологии [6–9]. Все достижения в диагностике и лечении ИЭ легли в основу новых методических рекомендаций [10, 11].

Вместе с тем, на настоящий момент остро стоит проблема определения предрасположенности человека к развитию ИЭ, оценка индивидуальных рисков и прогноза тяжести течения уже развившейся патологии, что особо актуально в контексте развития персонализированной медицины.

Как и большинство инфекционных заболеваний, развитие и прогрессирование ИЭ представляет собой результат сложного взаимодействия большого числа генов с разнообразными факторами окружающей среды [12]. Развитие и течение данного заболевания в значительной степени определяется эффективностью ответа иммунной системы организма человека на инфекцию. Генетически детерминированный врожденный иммунный ответ является наиболее важным с точки зрения первичного иммунного реагирования на транзиторную бактериемию. На иммунные реакции могут оказывать влияние как структурные изменения в генах рецепторов иммунного ответа, изменяющие конфигурацию самих рецепторов (что приводит к изменению их функциональной активности), так и вариации в уровне экспрессии мРНК генов, от которого зависит количественное выражение рецептора. В последнем случае конфигурация рецепторов врожденного иммунного ответа может соответствовать выполняемой биологической функции, но при низком уровне экспрессии мРНК соответствующих генов иммунный ответ может быть очень слабым или совсем отсутствовать [13, 14].

Таким образом, первичное реагирование на попадание инфекционного агента в организм и адекватность иммунного реагирования на различных возбудителей могут быть обусловлены мутациями в генах иммунного ответа. С позиции оценки общебиологических процессов, участвующих в формировании ИЭ, представляется важным исследование изменений уровня экспрессии мРНК как фактора, отражающего эффективность работы генов рецепторов врожденного иммунного ответа.

Роль врожденного иммунного ответа в формировании ИЭ

Врожденный иммунный ответ вносит наиболее значительный вклад в развитие острого воспаления, вызванного бактериальной инфекцией. Помимо таких специальных клеток, как макрофаги и дендритные клетки, в формировании врожденного иммунного ответа задействованы также эпителиальные клетки, эндотелиоциты и фибробласты. Координация реакций врожденного иммунного ответа осу-

ществляется за счет рецепторов опознавания паттерна (Pattern Recognition Receptors, PRRs) — белков, присутствующих на поверхности клеток иммунной системы и способных различать однотипные и филогенетически консервативные молекулы (паттерны), участвующие в регуляции жизненно важных функций микроорганизмов. PRRs могут обладать специфичностью к липополисахаридам (ЛПС) и гликопротеинам бактериальной клеточной стенки, некоторым белкам (флагелин, бактериальные пептидогликаны), липопротеинам и ряду других молекул [14]. Помимо непосредственного воздействия на молекулярные паттерны микроорганизмов, врожденный иммунный ответ может также активироваться в ответ на потенциально опасные изменения в организме, вызванные инфекцией или другими патологическими процессами.

По своим функциям PRRs можно разделить на две основные категории: сигнальные и распознающие рецепторы. К сигнальным рецепторам относятся Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLRs) и NOD-подобные рецепторы (NOD-like receptors, NLRs); к распознающим — RIG-подобные рецепторы (RIG-like receptors, RLRs) и рецепторы C-лектинового типа (C-type lectin-like receptors, CLRs) [15–17].

Наиболее важными с точки зрения развития ИЭ представляются именно сигнальные рецепторы врожденного иммунного ответа. Интенсивно изучаются структура и функции TLRs, поскольку эффективность иммунного ответа в первую очередь зависит от TLR-опосредованного распознавания патогена и дальнейшей TLR-опосредованной активации внутриклеточных сигнальных путей. Также установлено, что гиперактивация TLRs при действии эндогенных лигандов может приводить к развитию чрезмерного воспалительного ответа [18, 19]. При контакте клеток иммунной системы с чужеродными микроорганизмами, липополисахаридами, находящиеся на их клеточной стенке, вызывают активацию TLRs, в результате чего повышается уровень экспрессии мРНК данного гена, и количество рецепторов увеличивается [20].

На способность клеток иммунной системы к распознаванию патогенов могут влиять различные изменения в генах, кодирующих рецепторы врожденного иммунного ответа. Однонуклеотидные замены (SNPs — single nucleotide polymorphisms), влияющие на структуру и функцию TLRs, располагаясь в областях, отвечающих за формирование распознающих доменов, приводят к нарушению передачи сигнала от активированного рецептора внутрь клетки [2]. Данные, полученные разными группами ученых [1, 5, 12, 21, 22] показывают, что мутации в генах рецепторов врожденной иммунной системы могут оказывать влияние на способность адекватно реагировать на присутствие в организме человека патогена, в результате чего изменяется восприимчивость к инфекции или воспалению.

Повышенная индивидуальная восприимчивость к действию инфекционных агентов, приводящих, в том числе, и к развитию ИЭ, также обусловлена мутациями в генах TLRs. Так, в результате мутации в гене *TLR4*, отвечающем за распознавание ЛПС клеточной стенки грамотрицательных бактерий, происходит отмена ответа на стимуляцию ЛПС и повышается чувствительность к инфицированию грамотрицательной флорой [18, 23–25]. Изменения в организации TLRs и нарушения в их функционировании могут стать причиной различных патологий [23–26]. Так, снижение активности TLRs сказывается на микробном биоценозе, и тогда условно-патогенная микрофлора становится постоянной микрофлорой организма, что приводит к атипичным формам воспалительных процессов. Повышенная активность TLRs, напротив, связана с развитием аллергических и аутоиммунных заболеваний, переходом воспаления в хроническую форму [27, 28]. Вполне вероятно также, что патологические состояния в организме, вызванные пониженной активностью одних TLRs, могут приводить к повышению активности других с развитием соответствующих патологий. Распознавание микробных компонентов TLRs инициирует активацию сигнальных путей, в результате чего происходит экспрессия множества генов, в том числе генов цитокинов и других ко-стимуляторных молекул [15, 29]. На уровне организма активация синтеза и секреции перечисленных молекул приводит к развитию воспалительной реакции с подключением всех имеющихся систем защиты от патогенов. Кроме того, существуют наследственные особенности экспрессии генов, кодирующих сигнальные рецепторы врожденного иммунного ответа, что напрямую влияет на индивидуальную чувствительность организма к возбудителям различных инфекционных заболеваний, в том числе и ИЭ.

Вклад полиморфизма и особенностей экспрессии генов врожденного иммунного ответа в патогенез и риск развития ИЭ

Одними из основных возбудителей ИЭ являются *Staphylococcus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Streptococcus spp.* [3], поэтому большинство исследований на настоящий момент сосредоточено на изучение ИЭ, вызванного именно этими микроорганизмами, а также ассоциированного с этой патологией иммунного ответа и особенностей течения воспалительного процесса. При этом наиболее актуальным является изучение генов, кодирующих сигнальные рецепторы врожденного иммунного ответа, входящих в семейство TLR. Так, важность гена *TLR2* в защите против грамположительных бактерий была продемонстрирована в экспериментах на *TLR2*-дефицитных (*TLR2*^{-/-}) мышах, которые оказались более чувствительными к инфицированию *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae* [30].

Помимо исследований на модельных животных, проводится также изучение роли полиморфизма генов, кодирующих Toll-подобные рецепторы, в развитии ИЭ лиц разной возрастно-половой, социальной и этнической принадлежности. Так, установлено, что мутация rs5743708 гена *TLR2* связана с заменой Arg на Gln в позиции 753, что, в свою очередь, влияет на конфигурацию и функциональную активность рецептора *TLR2*. В исследовании испанских ученых, выполненных с включением 65 пациентов с ИЭ, было установлено, что кодоминантная, рецессивная и доминантная модели гена *TLR2* Arg753Gln были ассоциированы со значительным повышением риска развития данной патологии (ОШ = 13,33; 9,12; 3,65, соответственно), при этом роль еще одного гена рецепторов врожденного иммунного ответа *TLR4* в модификации риска развития ИЭ не была подтверждена. В то же самое время, авторы говорят о необходимости подтверждения полученных результатов на более крупных выборках [21]. В более позднем исследовании (выполненном на российской популяции), в которое было включено 110 пациентов с ИЭ, напротив, не было показано влияния двух замен rs3804099 и rs5743708, которая и была изучена испанскими исследователями, в гене *TLR2* на риск развития ИЭ [1, 25]. В случае с геном *TLR4* результаты, полученные в предыдущем исследовании, были подтверждены результатами, полученными коллективом российских [1, 25] и немецких [12] ученых.

Менее изученным на настоящий момент является полиморфизм гена *TLR6*, в контексте его эффектов на модификацию риска развития ИЭ. Показано, что носительство гомозигот по минорному аллелю гена *TLR6* (745C/T, rs3775073) статистически значимо ассоциировано со снижением риска развития ИЭ (ОШ = 0,51; $p=0,032$) в рецессивной модели. В то же самое время, анализ еще одной замены, rs5743810 (1263A/G), показал, что гетерозиготный генотип A/G характеризуется двукратным повышением риска развития ИЭ у пациентов. Однако анализ распределения частот генотипов данного полиморфизма выявил их несоответствие ожидаемому согласно закону Харди-Вайнберга в экспериментальной группе, что послужило основанием для его исключения из анализа. Известно, что обе изученные мутации не влияют на экспрессию мРНК гена *TLR6*, а связаны с изменением конфигурации самого рецептора [1, 25].

Мутация -7202A/G в гене *TLR1* (rs5743551), расположенная в некодирующем 5'-регионе данного гена, тесно связана с повышенным риском грамположительной инфекции, сепсиса и органной дисфункции. Это объясняется тем, что данная мутация приводит к целому каскаду реакций, что в результате выражается в многократном усилении экспрессии провоспалительных цитокинов и развитии гипервоспалительной реакции [31]. В исследовании, выполненном

коллективом авторов из США, было установлено, что носители гомозиготных аллелей данного гена характеризуются повышенным риском смерти и развития различных септических осложнений в результате инфицирования грамположительными бактериями, к числу которых относятся также и возбудители ИЭ [26]. Позднее эта же мутация была изучена уже на выборке пациентов с ИЭ, и в результате авторы не обнаружили значимых ассоциаций между полиморфизмом гена *TLR1* и риском развития ИЭ [1, 25], что позволяет говорить о различных молекулярно-генетических механизмах развития ИЭ и сепсиса.

Особый интерес представляют работы, демонстрирующие количественные изменения экспрессии мРНК генов рецепторов врожденного иммунного ответа в ответ на бактериальную инвазию микроорганизмами, вызывающими ИЭ, однако количество публикаций, посвященных данной проблеме, относительно не велико. Существующие исследования [28, 32–34] показывают, что повышение экспрессии мРНК генов семейства *TLRs* оказывает непосредственное влияние на патогенез ИЭ, поскольку именно от экспрессии мРНК зависит количество рецепторов на поверхности клеток. Чрезмерное повышение экспрессии становится причиной увеличения темпов развития и прогрессирования заболевания, развитию гипервоспалительного процесса, перехода патологии в хроническую стадию и неблагоприятного исхода. Снижение же уровня экспрессии мРНК генов *TLRs* чаще всего приводит к чрезмерной восприимчивости к инфекциям у индивида вследствие ослабленного иммунного ответа или его полного отсутствия [16, 18, 32, 35, 36]. Также выявлено, что различные микроорганизмы по-разному влияют на экспрессию мРНК генов семейства *TLRs* [27, 36, 37].

В исследовании, проведенном de Toledo A, et al. (2012) было выявлено, что рецептор коагрегации полисахаридов клеточной стенки *Streptococcus oralis* вызывает воспалительные реакции в эндотелиальных клетках аорты человека, способствуя развитию ИЭ и атеросклероза. Экспрессия мРНК цитокинов и молекул адгезии в клеточных культурах, стимулированных рецепторами коагрегации полисахаридов, заметно возрастала по сравнению с таковым в нестимулированных культурах. Положительная регуляция экспрессии мРНК в стимулированных культурах была продемонстрирована и для гена *TLR2*. Полученные результаты свидетельствуют о том, что рецепторы коагрегации полисахаридов клеточной стенки *Streptococcus oralis* могут быть важным фактором в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ИЭ и атеросклероз [27].

Недавно также была выявлена роль возбудителя *Streptococcus mutans* в развитии воспалительных процессов при сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе ИЭ [28]. Все изученные в исследовании штаммы

Streptococcus mutans усиливали экспрессию мРНК генов *TLR2* и *NOD2* в культурах эндотелиальных клеток аорты человека, что приводило к повышенной экспрессии одноименных белков. Кроме этого, в изученных культурах наблюдалось увеличение синтеза интерлейкинов 6 и 8, моноцитарного хемоаттрактантного белка 1, что говорит о связи молекулярно-генетических механизмов распознавания бактериального агента и формирования воспалительного ответа. Сходные результаты были получены и в экспериментах *in vivo*, в которых было показано, что *NOD2*-дефицитные мыши более чувствительны к инфицированию *Staphylococcus aureus*. Важно заметить, что в данном исследовании также была установлена взаимосвязь между рецептором *NOD2* и интерлейкин-6 [38]. Таким образом, можно говорить о важности *NOD*-подобных рецепторов в формировании иммунного ответа на инфицирование организма целым рядом микроорганизмов, способных вызывать, в том числе, и ИЭ.

Не смотря на то, что *Streptococcus suis* является одним из основных возбудителей инфекционных заболеваний у свиней, возможно также инфицирование данным патогеном людей при тесном контакте со свиньями, что является серьезной проблемой в свиноводстве. У человека *Streptococcus suis* обычно вызывает менингит, эндокардит, перитонит, артрит, пневмонию [35]. Gottschalk M, et al. (2007) в своем исследовании показали, что стимуляция человеческих моноцитов инкапсулированным *Streptococcus suis* (или даже выделенными компонентами его клеточной стенки) влияет на уровень экспрессии мРНК генов *TLR2* и *CD14* [35].

Компоненты клеточной стенки грамположительных бактерий, включая пептидогликаны, вызывают сильную провоспалительную реакцию в различных типах клеток, в том числе эндотелиальных, путем активации *TLR2*-сигналинга. Robertson J, et al. (2010) использовали клеточную линию эндотелия мышей b.End5 для изучения влияния *Staphylococcus epidermidis* на развитие воспалительного процесса. Экспозиция клеточных культур пептидогликанами, выделенными из *Staphylococcus epidermidis*, приводила к повышению экспрессии мРНК генов *IL6*, *TLR2* и *Cx43*, что, в свою очередь, вызывало повышенный синтез клетками белка *Cx43* и увеличение активности межкле-

точных каналов. Нокдаун гена *TLR2*, наоборот, приводил к угнетению синтеза *Cx43* в течение 6 часов после экспозиции клеточных культур пептидогликанами. Авторы приходят к выводу, что ген *TLR2* играет важную роль не только в распознавании бактериального агента, но и в инициации раннего иммунного ответа в эндотелии [34].

Заключение

Приведенные в обзоре литературные данные подтверждают важную роль генов рецепторов врожденного иммунного ответа в формировании иммунного ответа на действие различных бактериальных агентов и патогенезе ИЭ. Имеющаяся литература содержит информацию о влиянии отдельных микроорганизмов на уровень экспрессии генов рецепторов врожденного иммунного ответа в клеточных культурах и на модельных животных, тогда как с клинической и патогенетической точки зрения представляется важным понимание изменений уровня экспрессии при формировании ИЭ у человека. Еще одной актуальной проблемой является поиск молекулярно-генетических маркеров повышенного риска развития ИЭ. Показано, что гены, кодирующие рецепторы врожденного иммунного ответа могут быть использованы в качестве таких маркеров, однако на настоящий момент количество посвященных этому вопросу работ очень невелико, и, более того, полученные данные отличаются противоречивостью. Все это обуславливает необходимость дальнейших исследований (как фундаментальных, так и клинических) в данном направлении.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2015-0011 “Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов”.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Golovkin AS, Ponasenko AV, Yuzhalin AE, et al. An association between single nucleotide polymorphisms within TLR and TREM-1 genes and infective endocarditis. Cytokine. 2015;71:16-21.
- Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, 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;132:1435-86.
- Bai AD, Agarwal A, Steinberg M, et al. Clinical predictors and clinical prediction rules to estimate initial patient risk for infective endocarditis in *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2017;23:900-6.
- Stasev AN, Rutkovskaya NV, Kokorin SG, et al. Salmonella endocarditis of mitral valve: clinical observation. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2017;6:123-6. (In Russ.) Стацев А.Н., Рутковская Н.В., Кокорин С.Г., и др. Сальмонеллезный эндокардит митрального клапана: клиническое наблюдение. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017;6:123-6.
- Ponassenko AV, Kutikhin AG, Khutornaya MV, et al. Association of *TREM-1* gene polymorphism with infective endocarditis. Russian Journal of Infection and Immunity. 2015;5:331-8. (In Russ.) Понасенко А.В., Кутихин А.Г., Хуторная М.В., и др. Связь полиморфизма гена *TREM-1* с инфекционным эндокардитом. Инфекция и иммунитет. 2015;5:331-8.

6. Kiefer T, Park L, Tribouilloy C, et al. Association between valvular surgery and mortality among patients with infective endocarditis complicated by heart failure. *JAMA*. 2011;306:2239-47.
7. Fowler VG, Boucher HW, Corey GR, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2006;355:653-65.
8. Bannay A, Hoen B, Duval X, et al. The impact of valve surgery on short- and long-term mortality in left-sided infective endocarditis: do differences in methodological approaches explain previous conflicting results? *Eur Heart J*. 2011;32:2003-15.
9. Sy RW, Bannon PG, Bayfield MS, et al. Survivor treatment selection bias and outcomes research: a case study of surgery in infective endocarditis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2:469-74.
10. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC): endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J*. 2009;30:2369-413.
11. Gould FK, Denning DW, Elliott TS, et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:269-89.
12. Weinstock M, Grimm I, Dreier J, et al. Genetic variants in genes of the inflammatory response in association with infective endocarditis. *PLoS One*. 2014;9:e110151.
13. Jung CJ, Zheng QH, Shieh YH, et al. *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.
14. Tyurin VP. Infectious endocarditis: guidelines. GEOTAR-Media Publ. Moscow: 2012 p. 368. (In Russ.) Тюрин В. П. Инфекционные эндокардиты: руководство. ГЭОТАР-Медиа. М: 2012. с. 368.
15. Akira S. Innate immunity and adjuvants. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2011;366:2748-55.
16. Ip WK, Takahashi K, Moore KJ, et al. Mannose-binding lectin enhances Toll-like receptors 2 and 6 signaling from the phagosome. *J Exp Med*. 2008;205:169-81.
17. Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell*. 2010;140:821-32.
18. Kovalchuk LV, Svitich OA, Gankovskaya LV, et al. The role of Toll-like receptors in pathogenesis of human infection. Kursk scientific and practical bulletin "Man and his health". 2012; 2: 147-53. (In Russ.) Ковальчук Л.В., Свитич О.А., Ганковская Л.В., и др. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе инфекционных заболеваний человека. Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". 2012;2:147-53.
19. Vallejo JG. Role of toll-like receptors in cardiovascular diseases. *Clin Sci*. 2011;121:1-10.
20. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010;140:805-20.
21. Bustamante J, Tamayo E, Flórez S, et al. Toll-like receptor-2 R753Q polymorphisms are associated with an increased risk of infective endocarditis. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:1056-9.
22. Zeljic K, Supic G, Jovic N, et al. Association of *TLR2*, *TLR3*, *TLR4* and *CD14* genes polymorphisms with oral cancer risk and survival. *Oral Dis*. 2014;20:416-24.
23. Nachtigall I, Tamarkin A, Tafelski S, et al. Polymorphisms of the toll-like receptor 2 and 4 genes are associated with faster progression and a more severe course of sepsis in critically ill patients. *J Int Med Res*. 2014;42:93-110.
24. Ospelt C, Gay S. TLRs and chronic inflammation. *Int J Biochem Cell Biol*. 2010;42:495-505.
25. Ponasenko AV, Kutikhin AG, Khutornaya MV, et al. Polymorphisms within the genes encoding Toll-like receptors and risk of infective endocarditis. *Medicina v Kuzbasse*. 2015;14:4-10. (In Russ.) Понасенко А.В., Кутихин А.Г., Хуторная М.В., и др. Связь полиморфизмов генов системы TLR с риском развития инфекционного эндокардита. Медицина в Кузбассе. 2015;14:4-10.
26. Wurfel MM, Gordon AC, Holden TD, et al. Toll-like receptor 1 polymorphisms affect innate immune responses and outcomes in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:710-20.
27. de Toledo A, Nagata E, Yoshida Y, et al. *Streptococcus oralis* coaggregation receptor polysaccharides induce inflammatory responses in human aortic endothelial cells. *Mol Oral Microbiol*. 2012;27:295-307.
28. Nagata E, Oho T. Invasive *Streptococcus mutans* induces inflammatory cytokine production in human aortic endothelial cells via regulation of intracellular TLR2 and NOD2. *Mol Oral Microbiol*. 2017;32:131-41.
29. Sabroe I, Parker LC, Dower SK, et al. The role of TLR activation in inflammation. *J Pathol*. 2008;214:126-35.
30. Echchannaoui H, Frei K, Schnell C, et al. Toll-like receptor 2-deficient mice are highly susceptible to *Streptococcus pneumoniae* meningitis because of reduced bacterial clearing and enhanced inflammation. *J Infect Dis*. 2002;186:798-806.
31. Cox D, Kerrigan SW, Watson SP. Platelets and the innate immune system: mechanisms of bacterial-induced platelet activation. *J Thromb Haemost*. 2011;9:1097-107.
32. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol*. 2010;11:373-84.
33. Kawai T, Akira S. The roles of TLRs, RLRs and NLRs in pathogen recognition. *Int Immunol*. 2009;21:317-37.
34. Robertson J, Lang S, Lambert PA, et al. Peptidoglycan derived from *Staphylococcus epidermidis* induces Connexin-43 hemichannel activity with consequences on the innate immune response in endothelial cells. *Biochem J*. 2010;432:133-43.
35. Gottschalk M, Segura M, Xu J. *Streptococcus suis* infections in humans: the Chinese experience and the situation in North America. *Anim Health Res Rev*. 2007;8:29-45.
36. Zhang T, Kurita-Ochiai T, Hashizume T, et al. Aggregatibacter actinomycetemcomitans accelerates atherosclerosis with an increase in atherogenic factors in spontaneously hyperlipidemic mice. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2010;59:143-51.
37. Miettinen M, Veckman V, Latvala S, et al. Live *Lactobacillus rhamnosus* and *Streptococcus pyogenes* differentially regulate Toll-like receptor (TLR) gene expression in human primary macrophages. *J Leukoc Biol*. 2008;84:1092-100.
38. Hruz P, Zinkernagel AS, Jenikova G, et al. NOD2 contributes to cutaneous defense against *Staphylococcus aureus* through alpha-toxin-dependent innate immune activation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:12873-8.