

© Коллектив авторов, 2019

УДК 616-092

Крохалева Ю.А.¹, Страмбовская Н.Н.², Кузник Б.И.²

Агрегационная активность тромбоцитов у больных ишемическим инсультом — носителей генетического полиморфизма некоторых толл-подобных рецепторов

¹ГУЗ «Краевая клиническая больница», 672038, Забайкальский край, г. Чита, Россия, ул. Коханского, д. 7;

²ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», 672000, Забайкальский край, г. Чита, Россия, ул. Горького, 39а

Цель – изучение генетического полиморфизма толл-подобных рецепторов при ишемическом инсульте и его влияние на агрегационную активность тромбоцитов.

Методика. В исследовании приняли участие 115 больных ишемическим инсультом, в возрасте 55-65 лет и 94 сопоставимых по возрасту здоровых респондента. Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов периферической крови. Первичный гемостаз (спонтанная и индуцированная агрегатометрия) изучался на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов АЛАТ-2. **Результаты** показали, что предикторами ишемического инсульта являются аллели: 753Arg TLR2, 249Pro TLR6, 1237C TLR9 и генотипы 753Arg/Arg TLR2, 299Asp/Asp TLR4, 249Pro/Pro TLR6 с отношением шансов от 1,49 до 3,35. Для развития инсульта имеет значение не только качество полиморфных маркеров, но и количество предикторных аллельных вариантов. У больных ишемическим инсультом в острейший период и в период формирования инфаркта мозга отмечается увеличение скорости и степени спонтанной агрегации тромбоцитов с последующим снижением к концу острого периода. При внесении АДФ (5 и 1,25 мкг/мл) и коллагена наблюдается снижение скорости и степени агрегации на 1-е и 10-е сут инсульта с увеличением таковых к 21-м сут. У больных – обладателей двух и более предиктивных аллелей полиморфизма толл-подобных рецепторов в геноме в динамике инсульта отмечаются сравнительно низкие показатели степени и скорости индуцированной агрегации тромбоцитов с увеличением радиуса агрегатов.

Ключевые слова: толл-подобные рецепторы; генетический полиморфизм; агрегация тромбоцитов; ишемический инсульт.

Для цитирования: Крохалева Ю.А., Страмбовская Н.Н., Кузник Б.И. Агрегационная активность тромбоцитов у больных ишемическим инсультом – носителей генетического полиморфизма некоторых толл – подобных рецепторов.

Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2019; 63(1): 15-23.

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.01.15-23

Для корреспонденции: **Крохалева Юлия Александровна**, врач клинко-диагностической лаборатории, e-mail: yulia.shalashowa@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 17.08.2017

Krokhaleva Yu.A.¹, Stambovskaya N.N.², Kuznik B.I.²

PLATELET AGGREGATION ACTIVITY IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE, CARRIERS OF A GENETIC POLYMORPHISM OF SOME TOLL — LIKE RECEPTORS

¹Territorial Clinical Hospital,

Kokhanskogo Str. 7, Chita 672038, Trans-Baikal Territory, Russian Federation;

²Chita State Medical Academy,

Gorkogo Str. 39a, Chita 672000, Trans-Baikal Territory, Russian Federation

Aim. To study genetic polymorphism of toll-like receptors in ischemic stroke and the polymorphism effect on the platelet aggregation ability. **Methods.** The study involved 115 patients with ischemic stroke aged 55-65 and 94 age-matched healthy respondents. DNA samples isolated from peripheral blood leukocytes were used for molecular genetic analysis of TLR2 (Arg753Gln), TLR3 (Phe412Leu), TLR4 (Asp299Gly), TLR6 (Ser249Pro), TLR9 (T - 1237 C). Primary hemostasis (spontaneous and induced aggregatometry) was studied using an ALAT-2 two-channel laser analyzer of platelet aggregation. **Results.** The study showed that predictors of ischemic stroke included the 753Arg TLR2, 249Pro TLR6, 1237C, and TLR9 alleles and the -753Arg/Arg TLR2, 299Asp/Asp TLR4, and 249Pro/Pro TLR6 genotypes with odds ratios from 1.49 to 3.35. Not only the quality of polymorphic markers but also the number of predictive allelic variants are important for the development of stroke. In patients with ischemic stroke in the acute phase and during the formation of cerebral infarction, increased rate and degree of spontaneous platelet aggregation were observed with a

subsequent decrease by the end of acute period. Addition of ADP (5 and 1.25 mg/ml) and collagen decreased the rate and degree of platelet aggregation on days 1 and 10 of stroke with an increase in both by day 21. In patients carrying two or more predictive alleles of the toll-like receptor polymorphism in the genome, relatively low rate and degree values of induced platelet aggregation with increased radius of the aggregates were observed in the dynamics of stroke

Keywords: toll-like receptors; genetic polymorphism; platelet aggregation; ischemic stroke.

For citation: Krokhalova Yu.A., Stambovskaya N.N., Kuznik B.I. PLATELET AGGREGATION ACTIVITY IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE, CARRIERS OF A GENETIC POLYMORPHISM OF SOME TOLL — LIKE RECEPTORS. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental' naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2019; 63 (1): 15-23. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.01.15-23

For correspondence: Krokhalova Julia Alexandrovna, doctor of kliniko-diagnostic laboratory, e-mail: yulia.shalashowa@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 17.08.2017

Введение

По данным Всемирной федерации неврологических обществ, ежегодно в мире регистрируется не менее 15 млн инсультов, в России — свыше 450 тыс. эпизодов [1]. В последние годы острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) начали выявляться у лиц моложе 40 лет. Высокий риск инвалидизации, серьезные экономические и социальные последствия делают эту проблему весьма актуальной.

Открытые сравнительно недавно толл-подобные рецепторы привлекли внимание ученых всего мира, поскольку проведенные многочисленные исследования доказали первостепенную роль этих белков в патогенезе как инфекционных, так и неинфекционных заболеваний [2, 3]. Встречаясь первыми на пути патогенов, они активируют синтез цитокинов, от которых зависит интенсивность воспалительной реакции, течение и исход заболевания. В настоящее время интенсивно изучается роль этих белков в развитии сердечно-сосудистых заболеваний — гипертонии, ишемической болезни сердца и атеросклероза, являющихся факторами риска ОНМК. В последние годы в литературе появились работы по изучению роли генетического полиморфизма толл-подобных рецепторов в патогенезе церебральных инсультов [4—8]. Результаты оказались достаточно противоречивыми, что вызывает особый интерес к изучению генетического полиморфизма toll-like рецепторов при ишемическом инсульте и его влиянии на отдельные патогенетические звенья.

Цель исследования — изучение генетического полиморфизма толл-подобных рецепторов при ишемическом инсульте и его влияние на агрегационную активность тромбоцитов.

Методика

Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной

медицинской ассоциации (1964, 2004) и письменного добровольного информированного согласия всех пациентов. Работа одобрена этической комиссией Читинской государственной медицинской академии (протокол № 30).

В исследовании приняли участие 115 больных ишемическим инсультом (ИИ) в возрасте 55-65 лет и 94 здоровых сопоставимых по возрасту респондента. Первичный гемостаз (спонтанная и индуцированная агрегатометрия) изучался на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов АЛАТ-2 (НПФ «БИОЛА», Россия) с реактивами фирмы ООО «Технология стандарт». Запись агрегатограммы проводилась при 37 °С в течение 7 мин. Исследования крови пациентов с ИИ проводили в 1-е, 10-е и 21-е сут заболевания. У лиц контрольной группы кровь на исследование брали однократно.

Используемые реактивы. В качестве индуктора использовали следующие реагенты: АДФ в конечных концентрациях 5 мг/мл и 1,25 мг/мл; коллаген — 1 мг/мл; адреналин — 5 мг/мл; ристомидин — 15 мг/мл. Последний анализ агрегационной кривой включал в себя оценку типа агрегатограммы и определение следующих показателей: степени агрегации (максимальный процент светопропускания плазмы и размер радиуса агрегатов, опт. ед.) и скорости агрегации (опт. ед.). Ввиду того, что вторая волна повышения агрегации регистрировалась в небольшом числе случаев, расчет степени и времени агрегации на всех кривых проводился по отношению к первой агрегационной волне.

Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов периферической крови (реагенты ДНК-Экспресс-кровь, НПФ «Литех», Москва). Амплификацию фрагментов генов проводили в термоциклере «Бис-М112» (ООО «Бис-Н», Новосибирск). Визуализация продуктов амплификации выполнена с помощью электрофореза в 3% агарозном геле с добавлением бромистого этидия в про-

ходящем ультрафиолетовом свете. Полученные результаты трактовали согласно инструкции производителя. Забор крови для данного исследования осуществлялся однократно у пациентов в обеих группах наблюдения.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программ Microsoft Excel 2007, BIOSTAT, Statistica 6,0 (StatSoft Inc., USA). Вычисляли индивидуальный генетический индекс (IGI), являющийся ранжированной величиной, характеризующей совокупный эффект носительства изучаемого генетического полиморфизма (кумулятивная полимерия) в группе. Учитывали, что нормальная гомозигота – это «1», гетерозигота – «2», мутантная гомозигота – «3» для *TLR6 (Ser249Pro)* и *TLR9 (T1237-C)*, для *TLR2 (Arg753Gln)* и *TLR4 (Asp299Gly)* нормальная гомозигота принималась за «3», гетерозигота – за «2», мутантная гомозигота – за «1» [9].

Формула расчета:

индивидуальный генетический индекс (IGI) у отдельного пациента:

$$IGI_A = \frac{A_{HP1} + A_{HP2} + A_{HPn} + \dots}{N}$$

После унификации и суммации баллов находили M и сравнивали с подобными контрольными значениями с помощью критерия χ^2 .

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований установлено, что различия аллелей и генотипов изучаемых толл-рецепторов в группе больных и контрольной группе по генотипу *753Arg/Arg TLR2* с статистически значимо большей частотой встречаются у больных ИИ ($p=0,02$). Генотип *753Arg/Gln TLR2* и аллель *753Gln* данного рецептора чаще встречался у здоровых резидентов ($p=0,02$; $p=0,01$ соответственно) (табл. 1). Относительный риск развития ИИ у носителей генотипа *Arg/Arg* составил 2,41 [CI 95%: 1,33 – 4,36], для обладателей генотипа *Arg/Gln* – 0,44 [CI 95%: 0,24 – 0,81]. RR для лиц, имеющих дикий аллель, равен 2,21 [CI 95%: 1,29 – 3,78], для резидентов, несущих мутантный аллель – 0,45 [CI 95%: 0,26 – 0,78].

Следует отметить, что у мышей с дефектом *TLR2* при ишемическом/реперфузионном повреждении отмечается существенно более слабый воспалительный

Таблица 1

Генетический полиморфизм toll-like рецепторов у больных ишемическим инсультом

Полиморфизм	Генотип, аллель	Частота генотипа, аллеля, n (%)		p	χ^2	RR [95% CI:]
		Клиническая группа (n=115)	Контрольная группа (n=94)			
<i>TLR2 (Arg753Gln) rs 5743708</i>	<i>Arg/Arg</i>	95 (82,6)	62 (66)	0,02	7,78	2,45[1,29–4,67] 0,4[0,21 – 0,77] 0,82[0,05–13,2]
	<i>Arg/Gln</i>	19 (16,5)	31 (33)			
<i>Gln/Gln</i>	1 (0,9)	1 (1)				
<i>TLR3 (Phe412Leu) rs 3775291</i>	<i>Arg</i>	0,909	0,824	0,31	6,52	2,12[1,18–3,80] 0,47[0,26–0,85]
	<i>Gln</i>	0,091	0,176			
	<i>Phe/Phe</i>	53 (46)	47 (50)			
<i>TLR4 (Asp299Gly) rs 4986790</i>	<i>Phe/Leu</i>	54 (47)	36 (38,3)	p<0,001	30,23	0,85[0,50–1,48] 1,43[0,82–2,48] 0,56[0,22–1,47]
	<i>Leu/Leu</i>	8 (7)	11 (11,7)			
	<i>Phe</i>	0,696	0,691			
<i>TLR6 (Ser249Pro) rs 5743810</i>	<i>Leu</i>	0,304	0,309	p=0,0002	16,99	1,02[0,67–1,55] 0,98[0,65–1,49]
	<i>Asp/Asp</i>	84 (72,2)	45 (47,9)			
	<i>Asp/Gly</i>	14 (12,2)	43 (45,7)			
<i>TLR9 (T1237C) rs 5743836</i>	<i>Gly/Gly</i>	18 (15,7)	6 (6,4)	p=0,0002	3,11	2,82[1,59–5,02] 0,16[0,08–0,33] 2,72[1,03–7,16]
	<i>Asp</i>	0,783	0,707			
	<i>Gly</i>	0,217	0,293			
<i>TLR6 (Ser249Pro) rs 5743810</i>	<i>Pro/Pro</i>	20 (17,4)	23 (24,5)	p=0,0002	13,78	0,65[0,33–1,27] 0,38[0,21–0,69] 3,2[1,81 – 5,67]
	<i>Ser/Pro</i>	26 (22,6)	41 (43,6)			
	<i>Ser</i>	0,287	0,463			
<i>TLR9 (T1237C) rs 5743836</i>	<i>Pro/Pro</i>	69 (60)	30 (31,9)	0,1	4,58	0,47[0,31–0,70] 2,14[1,43–3,21]
	<i>Ser</i>	0,713	0,537			
	<i>T/T</i>	80 (69,5)	77 (81,9)			
<i>TLR9 (T1237C) rs 5743836</i>	<i>T/C</i>	31 (27)	16 (17)	0,03	4,79	0,5[0,26 – 0,97] 1,8[0,91 – 3,54] 3,35[0,37–30,5]
	<i>C/C</i>	4 (3,5)	1 (1,1)			
	<i>T</i>	0,830	0,904			
<i>TLR9 (T1237C) rs 5743836</i>	<i>C</i>	0,170	0,096			0,52[0,29–0,94] 1,93[1,06–3,50]

ответ и менее выраженная инфильтрация лейкоцитами канальцев почек [10]. Установлено, что генотип *Arg/Arg TLR2 (Arg753Gln)* при ряде заболеваний связан с возникновением воспалительной реакции [11, 12]. Исследование идентичного полиморфизма у китайского населения, страдающего ИБС, показало отсутствие мутантного аллеля [13]. Согласно выводам британских ученых, экспрессия *TLR2* наблюдается в атеросклеротических бляшках, что, в свою очередь, вызывает развитие воспалительного процесса стенки сосуда, что в последующем приводит к отрыву бляшек и тромбов [12]. Учитывая данные литературы и результаты собственных исследований, можно высказать предположение, что наличие дикого аллеля *TLR2 (Arg753Gln)*, особенно в гомозиготном состоянии, должно способствовать развитию мощной воспалительной реакции в сосудистой стенке.

У больных ОНМК нами обнаружено более частое носительство нормального аллеля *TLR4 (Asp299Gly)* – 0,783 против 0,707 у здоровых респондентов ($p < 0,0001$). Генотип *Gly/Gly TLR4* наблюдался чаще у больных с ОНМК. Степень риска развития ишемического инсульта у носителей генотипа *Asp/Asp* составила 2,82 [CI 95%: 1,59 – 5,02], у гетерозигот – 0,16 [CI 95%: 0,08 – 0,33], у мутантных гомозигот – 2,72 [1,03–7,16]. У носителей дикого аллеля *RR* составил 1,49 [CI 95%: 0,96 – 2,32], для носителей минорного аллеля – 0,67 [CI 95%: 0,43 – 1,05]. В литературе имеются данные о том, что маркер *299Gly* гена *TLR4* ассоциирован со снижением иммунного ответа на ЛПС бактерий в результате уменьшения клеточной экспрессии и дальнейшего прекращения взаимодействия *TLR4* с ЛПС [14]. Доказано участие *TLR4* в развитии экспериментального церебрального инфаркта [15]. Более того, ряд авторов [11, 16] отмечает, что наличие аллеля *299Gly* гена *TLR4* вносит существенный вклад в процесс атерогенеза. Столь противоречивые результаты не позволяют сделать однозначных выводов, но дают нам возможность предположить, что носительство генотипа *Asp/Asp* и *Asp*-аллеля *TLR4 (Asp299Gly)* повышает риск развития атеросклероза, а впоследствии и инсульта. Гетерозиготное носительство аллелей несет защитную функцию, предотвращая возникновение инсульта, либо способствуя течению ОНМК в более легкой форме [2].

Среди больных значительно чаще встречались носители *Pro/Pro*-генотипа и *Pro*-аллеля *TLR6* ($p = 0,0002$), для которых степень риска развития заболевания составила 3,2 [CI 95%: 1,81–5,67] и 2,14 [CI 95%: 1,43–3,21] соответственно. Гетерозигот среди больных оказалось меньше, чем в группе контроля ($p = 0,0002$), для них степень риска развития инсульта равна 0,38 [CI 95%: 0,21 – 0,69]. Носителей дикого аллеля *TLR6*

(*Ser249Pro*) было больше среди здоровых респондентов ($p = 0,0002$), *RR* для развития цереброваскулярной патологии составил 0,47 [CI 95%: 0,31–0,7]. Подобные результаты были получены у жителей Кавказа с ИБС. Высказано предположение, что *Ser*-аллель *TLR6* защищает сосуды от развития атеросклероза [17]. Нормальный 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 уменьшая риск развития атеросклероза [17]. Таким образом, *Pro*-аллель имеет предикторную направленность к ОНМК, а *Ser*-аллель обладает протективными свойствами.

У лиц группы больных ИИ по отношению к контролю отмечалось более частое носительство мутантного аллеля *TLR9 (T1237C)* ($p = 0,03$). При этом относительный риск заболевания для больных с ОНМК оказался равным 1,93 [CI 95%: 1,06–3,5], а для обладателей аллеля *1237C* в гомозиготном состоянии данный показатель составил 3,35 [CI 95%: 0,37–30,51], (табл. 1). Следовательно, носительство мутантного аллеля как в гомо-, так и в гетерозиготном состоянии может предрасполагать к цереброваскулярной патологии [2, 15]. Считается, что *S*-аллель полиморфного маркера *TLR9 (T1237C)* создает повышенное сродство к *NF κ B*, увеличивающее транскрипционную активность генов и, как следствие, рост продукции цитокинов и хемокинов [18].

Нами установлено, что *IGI* в пределах 2,2–2,4 (то есть наличие в геноме более 2 рисков аллелей изучаемого полиморфизма) чаще наблюдался у больных ИИ ($\chi^2 = 9,5$; $p = 0,02$), в то время как *IGI* = 1,4–1,6 встречался реже, чем в контрольной группе ($\chi^2 = 8,9$; $p = 0,03$) (табл. 2). Таким образом, чем больше количество аллельных вариантов, повышающих риск возникновения ИИ, тем выше риск развития данного заболевания.

У пациентов группы больных ИИ на протяжении всего острого периода инсульта в сравнении с контролем степень индуцированной агрегации тромбоцитов при внесении адреналина оказалась существенно усиленной ($p < 0,05$), но статистически значимо снижалась при добавлении АДФ в концентрациях 5 и 1,25 мкг/мл, а также коллагена. Спонтанная агрегация тромбоцитов была выше у больных на 10-е сут заболевания, чем в контрольной группе (табл. 3). Скорость агрегации тромбоцитов у больных ИИ по отношению к здоровым респондентам снижалась при внесении коллагена, АДФ (1,25 мкг/мл) и адреналина ($p < 0,05$). В динамике заболевания скорость агрегации тромбоцитов, ин-

дуцированной АДФ (5 и 1,25 мкг/мл) и адреналином, увеличивалась к концу острого периода, скорость же спонтанной агрегации значимо снижалась ($p < 0,05$) (табл. 4). Полученные нами данные согласуются с результатами других исследователей [10, 19, 20].

Таким образом, у больных ишемическим инсультом в острейший период и в период формирования инфаркта мозга отмечалось увеличение скорости и степени спонтанной агрегации и ее снижение к концу острого периода. При внесении АДФ (5 и 1,25 мкг/мл) и коллагена скорость и степень агрегации в 1-е и 10-е сут инсульта была снижена, но увеличивалась к 21 сут.

У больных, носителей дикого аллеля *TLR2* (*Arg753Gln*), по сравнению с данными контроля, при внесении АДФ (1,25 мкг/мл) наблюдались более низкие показатели степени агрегации, а при добавлении АДФ (5 мкг/мл) и адреналина степени и скорости агрегации ($p < 0,05$). Отмечено, что степень спонтанной агрегации в период формирования инфаркта мозга была выше у больных-носителей минорного аллеля *TLR2* (*Arg753Gln*), нежели у больных-носителей нормально-го аллеля *TLR2* (*Arg753Gln*) ($p < 0,05$). У обладателей

753Arg-аллеля степень и скорость агрегации при внесении АДФ 5 мкг/мл увеличивалась к концу острого периода инсульта, у носителей *753Gln*-аллеля отмечалась более высокая степень спонтанной агрегации тромбоцитов в период формирования инфаркта мозга по сравнению с острейшим периодом нарушения мозгового кровообращения.

У носителей как нормального, так и рискованного аллеля *TLR3* (*Phe412Leu*) степень агрегации, индуцированной АДФ (1,25 мкг/мл), степень и скорость агрегации при внесении АДФ (5 мкг/мл) или адреналина, а также скорость агрегации при добавлении коллагена была меньше, чем у здоровых респондентов ($p < 0,05$). Следует отметить, что степень агрегации, индуцированной коллагеном, у обладателей *412Phe*-аллеля *TLR3* (*Phe412Leu*) на 21-е сут инфаркта мозга превышала таковую у носителей аналогичного аллеля контрольной группы ($p < 0,05$). У носителей дикого аллеля *TLR3* (*Phe412Leu*) степень агрегации при внесении АДФ 5 мкг/мл имела тенденцию к снижению, в то время как при добавлении адреналина к концу острого периода отмечалось статистически значимое ее увеличение

Таблица 2

Индивидуальный генетический индекс у больных ишемическим инсультом

Группы наблюдения	Индивидуальный генетический индекс			
	1,4–1,6	1,8–2	2,2–2,4	Более 2,4
Клиническая группа (n=115)	5,2% ($\chi^2=8,9$; $p=0,03$) ¹	37,4%	48,7% ($\chi^2=9,5$; $p=0,02$) ¹	8,7%
Контрольная группа (n=94)	14,9%	48,9%	28,7%	7,5%

Примечание. χ^2 ¹- сравнение показателей между больными ишемическим инсультом и здоровыми исследуемыми.

Таблица 3

Степень спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов в крови у больных ишемическим инсультом, Ме [P25–P75]

Группы наблюдения		Коллаген 1 мг/мл		АДФ 5 мкг/мл		АДФ 1,25 мкг/мл		Адреналин 5 мг/мл		Спонтанная	
		Опт.ед.	%	Опт.ед.	%	Опт.ед.	%	Опт.ед.	%	Опт.ед.	%
Клиническая группа (n=100)	1 сут.	7,05 (5,27; 9,32)	54,8 (40,77; 76,22)	5,52 (4,13; 7,97)	14,1 (3,54; 33,85) ¹	5,29 (4,04; 6,78) ¹	26,65 (10,82; 58,65) ¹	5,85 (3,81; 7,51) ¹	73,4 (31,85; 100) ¹	1,16 (1,04; 1,46)	1,99 (1,11; 3,28)
	10 сут.	6,54 (5,67; 9,18)	53,7 (33,45; 67,8)	6,31 (4,34; 7,97)	20 (7,5; 36,6) ^{1,2}	6,03 (5,09; 7,12) ¹	25,6 (14,42; 40,27) ¹	5,62 (4,29; 7,11)	77,9 (50,35; 88,75) ¹	1,27 (1,13; 1,48) ¹	1,96 (1,12; 2,79)
	21 сут.	8,23 (6,52;9,51)	59,8 (38,27;69,7) ¹	6,64 (5,53;9,04)	16,4 (6,11; 36,32) ¹	6,46 (4,64; 8,48) ³	22,5 (17,65; 37,1) ¹	6,5 (5,56; 7,75)	92 (78,8; 120,25) ¹	1,15 (1,03; 1,42)	1,37 (0,99; 2,78) ⁴
Контрольная группа (n=89)		7,89 (6,01;9,77)	71 (53,5; 79,8)	7,23 (5,39;9,15)	41,25 (11; 63,72)	6,21 (4,72; 7,79)	58,2 (22,7; 79,6)	6,47 (4,81; 7,93)	73,9 (56,32; 91,05)	1,13 (1,01; 1,44)	1,99 (1,23; 3,48)

Примечание. u ¹– $p < 0,05$ – сравнение показателей клинической группы с показателями контрольной группы; u ²– $p < 0,001$ – различия показателей, полученных на 10-е сут инсульта, и данных в 1-е сут заболевания при добавлении АДФ 5 мкг/мл; u ³– $p < 0,001$ – сравнение показателей, полученных на 21-е сут инсульта, с показателями в 1-е сут при добавлении АДФ 1,25 мкг/мл; u ⁴– $p < 0,001$ – отличия между показателями спонтанной агрегации на 21-е и 1-е сут ОНМК.

($p < 0,001$). При индукции агрегации коллагеном и АДФ (1,25 мкг/мл) зарегистрировано повышение ее скорости на 10-е сут ишемического инсульта, что отличалось от значений, полученных в 1-е и 21-е сут заболевания ($p < 0,05$).

Степень и скорость агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ (5 и 1,25 мкг/мл) и адреналином, у пациентов-носителей 299Asp-аллеля ($p < 0,05$) и 299Gly-аллеля ($p < 0,001$) TLR4 (Asp299Gly) оказались более низкими, чем в контрольной группе. У обладателей как нормального, так и минорного аллеля TLR4 (Asp299Gly), страдающих ИИ, по сравнению со здоровыми, при внесении коллагена установлены существенно более высокие значения степени агрегации. В то же время при добавлении к плазме коллагена скорость агрегации у носителей дикого аллеля TLR4 (Asp299Gly) по сравнению с таковой в контроле статистически значимо снижалась. У больных, имеющих 299Gly-аллель TLR4 (Asp299Gly), при внесении коллагена и адреналина размер агрегатов был статистически значимо больше, чем у больных-носителей нормального аллеля. В динамике заболевания статистически значимые отличия были выявлены у носителей рискованного аллеля TLR4 (Asp299Gly), у которых скорость агрегации, индуцированной АДФ (1,25 мкг/мл) и адреналином, была максимальной к окончанию периода формирования инфаркта мозга и, соответственно, значимо отличалась от значений, полученных в 1-е и 21-е сут инсульта.

У носителей предиктивных аллелей генетического полиморфизма толл-подобных рецепторов параметры агрегации тромбоцитов оказались разнонаправленными. Сравнительный анализ показателей агрегации в зависимости от генетического индекса в группе контроля не дал значимых результатов, однако радиус агрегатов как при спонтанной, так и индуцированной различными активаторами агрегации у здоровых респондентов с IGI от 2,0 оказался выше, чем у наблюдаемых с индексом менее 2,0. У больных с IGI, в пределах 1,4–1,8 отмечалось увеличение степени и скорости спонтанной агрегации в 1-е сут и снижение скорости агрегации, индуцированной АДФ (5 мкг/мл), на 10-е сут в отличие от пациентов с IGI=2–2,2. В динамике заболевания у обладателей IGI=1,4–1,8 при внесении АДФ (5 мкг/мл) наблюдалась тенденция к увеличению агрегации тромбоцитов к концу острого периода. В группе больных ИИ с IGI=2,4 и более, в отличие от лиц с IGI= 2–2,2, наблюдалась низкая степень и скорость агрегации, индуцированной коллагеном. В течение острого периода ОНМК у больных с IGI=2,4 и более отмечалось снижение скорости агрегации к концу периода формирования инфаркта мозга (табл. 5). У пациентов с IGI более 2.0 в динамике заболевания независимо от используемых индукторов радиус агрегатов увеличивался, тогда, как у больных с показателем IGI менее 2.0 картина была разнородной.

Таблица 4

Скорость спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов в крови у больных ишемическим инсультом, Ме [P25–P75]

Группы наблюдения	Коллаген 1 мг/мл		АДФ 5 мкг/мл		АДФ 1,25 мкг/мл		Адреналин 5 мг/мл		Спонтанная		
	Опт.ед.	%	Опт.ед.	%	Опт.ед.	%	Опт.ед.	%	Опт.ед.	%	
Клиническая группа (n=100)	1 сут	10,4 (4,74; 16,4) ¹	71,5 (30,9; 119,5)	16,9 (9,6; 25,45)	65,4 (46,57; 93,92)	9,69 (6,81; 19,3) ¹	27,5 (12,22; 53,1) ¹	3,88 (2,21; 5,98) ¹	15,6 (7,77; 34,4) ¹	0,25 (0,17; 0,42)	2,08 (1,33; 3,5)
	10 сут	10 (4,12; 13,8) ¹	61,4 (37,8; 86,55) ²	18 (12,75; 24,05)	66,7 (49,15; 105,5)	13,7 (7,62; 20,9)	33,55 (20,3; 67,9)	5,85 (3,82; 8,67)	15,4 (8,52; 30,1) ^{1,4}	0,24 (0,18; 0,36)	1,71 (1,11; 2,61) ⁵
	21 сут	8,31 (5,81; 15,02)	74,1 (51,9; 160,7)	19,7 (15,12; 27,05) ²	78,4 (54; 102,05)	12,6 (9,47; 23,72) ³	25,8 (11,37; 57,82)	5,33 (3,79; 9,61) ⁴	15,2 (9,9; 23,5) ¹	0,22 (0,18; 0,37)	1,75 (1,28; 2,77)
Контрольная группа (n=89)	14,1 (8; 19,45)	86,8 (64,07; 132)	21,5 (11,8; 28,6)	70,7 (53,1; 90,1)	16,2 (9,4; 22,2)	40,9 (22,860,37)	5,49 (3,2; 8)	42,5 (16; 62,3)	0,24 (0,14; 0,43)	1,79 (1,3; 3,05)	

Примечание. u_1^1 – $p < 0,05$ – сравнение показателей больных ишемическим инсультом и здоровых респондентов; u_2^2 – $p < 0,001$ –различия показателей, полученных на 21-е сут инсульта, и данных агрегации в 1-е сут заболевания при добавлении АДФ 5 мкг/мл; u_3^3 – $p < 0,001$ – сравнение показателей, полученных на 21-е сут инсульта, с показателями в 1-е сутки при добавлении АДФ 1,25 мкг/мл; u_4^4 – $p < 0,001$ – отличия между показателями агрегации, индуцированной адреналином, с 1-ми сут ОНМК; u_5^5 – $p < 0,001$ – отличия между показателями спонтанной агрегации на 10-е и 1-е сут ОНМК.

Таблица 5

Скорость и степень агрегации тромбоцитов в зависимости от генетического индекса у больных ишемическим инсультом, Ме [P25–P75]

Индукторы агрегации			Клиническая группа						Контрольная группа	
			индекс 1,4–2			индекс более 2			индекс 1,4–2	индекс более 2
			1 сут	10 сут	21 сут	1 сут	10 сут	21 сут		
коллаген 1 мг/мл	степень	оп. ед	6,68 (4,22; 7,82)	5,98 (4,32; 7,41)	5,03 (4,59; 7,95)	5,22 (3,64; 6,85)	5,6 (4,22; 7,13)	6,73 (5,86; 7,31) ³	6,43 (4,81; 8,15)	6,52 (4,97; 7,17)
		%	81,1 (49,18; 109,5) ⁵	68,5 (50,22; 83,73)	80 (78,7; 160)	69,2 (23,05; 92,7)	79,35 (47,6; 87,83)	95,3 (79,2; 119,5) ^{3,5}	75,1 (59,9; 92,7)	68,7 (52,7; 80,1)
	скорость	оп. ед	13,3 (5,69; 19,43) ⁶	10,45 (4,2; 16,95)	8,08 (4,6; 16,7)	9 (4,44; 14) ¹	9,1 (3,71; 12,03) ¹	10,1 (7,85; 13,05)	13,1 (8,24; 19,3)	14,9 (4,36; 19,5)
		%	94,25 (58,83; 126,75) ⁶	59,95 (41; 86,15) ^{2,3}	61,9 (51,6; 166)	58,1 (21,65; 97,7)	63,7 (32,48; 79,7)	76,5 (57,95; 147)	88,6 (64,3; 132)	86,7 (38,1; 132)
АДФ 5 мкг/мл	степень	оп. ед	6,79 (4,58; 9,23)	6,49 (5,67; 9,19)	8,54 (7,25; 9,95)	7,13 (5,4; 9,44)	7,69 (5,97; 9,67)	7,56 (6,8; 6,69)	7,76 (5,99; 9,13)	8,96 (6,02; 10,3)
		%	55,9 (39,3; 77)	53,95 (36,08; 59,35) ²	60,7 (39,4; 63,7)	53,6 (42,3; 4,5)	51,75 (21,25; 68,88) ¹	50,7 (29,07; 74,43)	71 (53,65; 81,5)	69,05 (53,45; 77,6)
	скорость	оп. ед	18,2 (9,06; 24,5)	18,5 (11,73; 23,05)	19,7 (14,8; 25,7)	15,4 (10,5; 25,6)	18,75 (16,58; 24,63)	22,7 (14,3; 26,85)	19,7 (10,9; 27,75)	25,35 (14,78; 32,08)
		%	69,6 (48,75; 93,05)	67,8 (55,7; 83,05)	70,1 (52,9; 90,2)	62,8 (44,6; 100)	60,65 (43,05; 106,25)	81,55 (42,35; 113,3)	70,1 (50,75; 90,2)	71,25 (53,73; 82,48)
АДФ 1,25 мкг/мл	степень	оп. ед	5,69 (4,2; 8,62)	7,36 (5,94; 8,09) ⁶	8,65 (6,46; 9,05) ⁴	5,44 (3,91; 7,72) ²	5 (3,98; 7,26) ²	6,07 (3,27; 8,47)	7,02 (5,33; 9,06)	7,86 (6,57; 9,49)
		%	14 (5,34; 34)	26,1 (15,1; 44,55)	23,6 (9,54; 30,4)	14,4 (3,39; 33,6) ²	17,45 (4,48; 31,65) ²	8,44 (2,23; 48,65) ²	33,25 (5,6; 64,55)	47,15 (17,2; 61,93)
	скорость	оп. ед	11,4 (7,07; 22,85)	16,4 (10,55; 22)	15,5 (11; 24,4)	9,02 (6,13; 18) ²	11,1 (5,04; 17,57) ¹	12,5 (5,35; 21,68)	14,8 (8,54; 20,38)	18,15 (13,85; 23,15)
		%	28,7 (14,55; 50)	41,3 (28,75; 80,15) ³	33,4 (23,4; 65,7)	26,3 (11,8; 55,5)	26,35 (11,63; 64,13)	17,4 (8,24; 43,63)	43,1 (20; 60,53)	37,75 (27,33; 53,35)
Адреналин 5 мг/мл	степень	оп. ед	5,3 (4,26; 6,81)	6,3 (5,25; 7,86) ³	6,39 (4,44; 7,83)	5,29 (3,81; 6,67) ²	6,11 (4,91; 6,86)	6,36 (4,64; 8,03)	5,81 (4,48; 7,4)	6,85 (5,17; 8,58)
		%	29,2 (11; 67,6) ¹	29 (16; 47,3) ³	20,3 (18,4; 38,4)	23,8 (9,6; 58,2) ²	23,55 (10,02; 40,28) ²	27,7 (10,16; 56,08) ²	57,8 (20,05; 80,25)	61,95 (45,9; 75,13)
	скорость	оп. ед	3,69 (2,06; 5,44)	6,13 (4; 10) ³	4,27 (3,77; 6,98)	4,22 (2,35; 6,25) ²	5,08 (3,2; 7,64)	5,96 (2,89; 9,67)	5,06 (2,72; 7,82)	6,72 (3,99; 8,11)
		%	16,5 (7,89; 35,35) ²	16,7 (8,13; 30,7) ²	16,7 (10; 18,7)	14,8 (7,7; 29) ³	14,1 (8,53; 32,65) ²	15,7 (6,8; 59,7) ²	40,6 (13,45; 58,8)	43,9 (36,13; 71,73)
спонтанная	степень	оп. ед	1,13 (1,06; 1,47)	1,29 (1,16; 1,72) ^{2,3}	1,14 (1,07; 1,41)	1,21 (1,03; 1,42)	1,24 (1,09; 1,45)	1,25 (1,04; 1,41)	1,13 (1,01; 1,39)	1,1 (1,02; 1,53)
		%	2,19 (1,27; 3,37)	2,14 (1,12; 3,74)	2,09 (1,29; 2,81)	1,77 (1,06; 3,22)	1,97 (1,09; 2,7)	1,25 (1,01; 2,65)	2,36 (1,41; 3,45)	1,74 (0,95; 3,23)
	скорость	оп. ед	0,27 (0,19; 0,53)	0,24 (0,17; 0,54)	0,22 (0,19; 0,53)	0,25 (0,16; 0,41)	0,24 (0,2; 0,35)	0,22 (0,18; 0,31)	0,23 (0,16; 0,43)	0,26 (0,13; 0,44)
		%	2,02 (1,38; 3,13)	1,66 (1,07; 2,58)	2,05 (1,3; 2,91)	2,09 (1,21; 4,05)	1,84 (1,32; 2,43)	1,68 (1,32; 2,49)	1,88 (1,41; 3,09)	1,66 (1,04; 2,19)

Примечание. $u_1^1 - p < 0,05$; $u_2^2 - p < 0,01$ – сравнение показателей клинической и контрольной групп – носителей одноименного аллеля; $u_3^3 - p < 0,05$ – отличие показателей, полученных на 10-е сут, от таковых в 1-е сут ОНМК; $u_4^4 - p < 0,05$ – разница показателей на 10-е и 21-е сут инсульта; $u_5^5 - p < 0,05$ – сравнение значений больных с IGI=1,4–2 со значениями больных, имеющих генетический индекс более 2; при сравнении показателей пациентов с IGI=1,4–2 и показателями пациентов с индексом более 2 в контрольной группе значимых различий не выявлено.

Таким образом, у больных — обладателей 2 и более предиктивных для развития ишемического инсульта аллелей в геноме индуцированная в динамике агрегация тромбоцитов сопровождалась увеличением радиуса агрегатов и усилением степени агрегации. Данный феномен, возможно, объясняется усиленной спонтанной агрегацией тромбоцитов, благодаря чему основная агрегация происходит в циркуляции, а при анализе остаются тромбоциты с низкой агрегационной активностью [21–23].

Выводы

1. Предикторами ишемического инсульта являются аллели: 753Arg TLR2, 249Pro TLR6, 1237C TLR9 и генотипы 753Arg/Arg TLR2, 299Asp/Asp TLR4, 249Pro/Pro TLR6 с отношением шансов от 1,49 до 3,35.

2. Для развития инсульта имеет значение не только качество полиморфных маркеров, но и количество предикторных аллельных вариантов.

3. У больных ишемическим инсультом в острейший период и в период формирования инфаркта мозга отмечается увеличение скорости и степени спонтанной агрегации и снижение к концу острого периода. При внесении АДФ (5 и 1,25 мкг/мл) и коллагена наблюдается снижение скорости и степени агрегации на 1-е и 10-е сут инсульта с увеличением таковых к 21-м сут.

4. У больных — обладателей 2 и более предиктивных аллелей полиморфизма толл-подобных рецепторов в геноме в динамике инсульта отмечаются сравнительно низкие показатели степени и скорости индуцированной агрегации тромбоцитов с увеличением радиуса агрегатов.

Литература

1. Широков Е.А. *Гемодинамические кризисы и варианты ишемического инсульта*. М.; ГЭОТАР — Медиа, 2011.
2. Крохалева Ю.А., Страмбовская Н.Н., Алферова А.Е. Генетический полиморфизм Toll-рецепторов у больных ишемическим инсультом в Забайкальском крае. *Забайкальский медицинский вестник*. 2014; (4). (электронный вариант)
3. Крохалева, Ю.А., Марковский А.В., Страмбовская Н.Н. Роль толл-подобных рецепторов в патогенезе неинфекционных заболеваний. *Забайкальский медицинский журнал*. 2015; (4): 11–7.
4. Hua F., Ma J., Ha T., Kelley J.L., Kao R.L., Schweitzer J.B. et al. Differential roles of TLR2 and TLR4 in acute focal cerebral ischemia/reperfusion injury in mice. *Brain Research*. 2009; (1262): 100–8.
5. Tang Sung-Chun, Xiangru Xu, Aiwu Cheng, Mohamed M., Dong Gyu Jo. et al. Pivotal role for neuronal toll-like receptors in ischemic brain injury and functional deficits. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007; 104: 13798–803.
6. Seung —Ae, Yang. Association of TLR6 single nucleotide polymorphisms and clinical features of ischemic stroke in Korean population. *Journal Exercise Rehabilitation*. 2013; (9): 526–31.

7. Wang H., Zeng Y., Xiong B., Li J., Qiu X., Pinhu L. et al. The association of polymorphisms of TLR4 and CD14 genes with susceptibility to sepsis in a Chinese population. *Medical Genetics*. 2014; (15): 2–9.
8. Lehnardt S., Lachance C., Patrizi S., Lefebvre S., Follett P., Jensen F. et al. The toll-like receptor TLR4 is necessary for lipopolysaccharide-induced oligodendrocyte injury in the CNS. *Journal of Neuroscience*. 2002; (22): 2478–86.
9. Страмбовская, Н.Н. Ассоциация полиморфных генетических маркеров с различными вариантами ишемического инсульта [электронный ресурс]. *Медицина и образование в Сибири*. 2015; (1). Режим доступа: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1635. — 3.11.2015.
10. Кузник Б.И., Морозова И.Ю., Роднина О.С., Страмбовская Н.Н., Ширшов Ю.А. Лейкоцитозы и исходы острого нарушения мозгового кровообращения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. Корсакова*. 2010; 110(3): 10–14.
11. Хорева М.В., Варивода А.С., Ковальчук Л.В. Изучение функциональной активности Toll-подобных рецепторов у больных инфарктом миокарда. *Аллергология и иммунология*. 2006; 7(3): 352.
12. Bustamante J., Tamayo E., Flórez S., Telleria J., Bustamante E., López J. et al Toll-like Receptor 2 R753Q Polymorphisms Are Associated With an Increased Risk of Infective Endocarditis. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64. (электронный ресурс).
13. Лю Луна, Лу Вексин, Цянь Qiaohui, Ци Weigang, Ху Jifan, Фэн Бо. Частота генетического полиморфизма TLR 2, 4 и 9 у населения китайцев и их предрасположенность к диабету 2 типа и ишемической болезни сердца. *Биомедицина и биотехнология*. 2012; (3): 10–3.
14. Витковский, Ю.А. Кузник Б.И., Солпов А.В. Феномен лимфоцитарно–тромбоцитарного розеткообразования. *Иммунология*. 1999; (4): 35–7.
15. Song Y., Liu H., Long L., Song M., Liu L., Ning Z. TLR4 rs1927911, but not TLR2 rs5743708 is associated with atherosclerotic cerebral infarction in the southern han population: A Case – Control Study/Song. *Medicine*. 2015; 94(2): 381–8.
16. Скочко О.В., Боброва Н.А., Измайлова О.В., Кайдашев И.П. Роль некоторых пародонтопатогенных микроорганизмов и Asp299Gly полиморфизма гена TLR4 в патогенезе атеросклероза. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2011; (5): 83–6.
17. Hamann L., Sur S., Koch A., Hofer N. Association of a common TLR – 6 polymorphism with coronary artery disease – implications for healthy ageing? *Immunity and Ageing*. 2013. (Электронный ресурс).
18. Beulter, B. Toll-like receptors as the primary sensors of the innate immune system. *The Immunologist*. 2008; (6): 123–30.
19. Kuznik B.I., Vitkovsky Y.A., Gvozdeva O.V., Solpov A.V., Magen E. Lymphocyte–Platelet Crosstalk in Graves’ Disease. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2014; 347(3): 206–10.
20. Морозова И.Ю., Страмбовская Н.Н., Терешков П.П., Кузник Б.И. Методы оценки агрегационной активности форменных элементов крови в норме и у больных ишемическим инсультом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; (5): 295–9.
21. Крохалева, Ю.А., Страмбовская Н.Н., Алферова А.Е. Носительство генетического полиморфизма toll- рецепторов и степень экспрессии некоторых из них у больных ишемическим инсультом. *Врач - аспирант*. 2015; 1(68): 26–32.
22. Морозова И.Ю., Страмбовская Н.Н., Кузник Б.И., Роднина О.С. Роль лейкоцитов в развитии нарушения гемостаза у больных с мозговым инсультом. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2015; (1): 51–6.

23. Морозова И.Ю., Страмбовская Н.Н. Лейкоцитоз и агрегационная активность тромбоцитов в прогнозировании исходов ОНМК. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2013; (4): 13-6.

References

- Shirokov E.A. *Hemodynamic crises and options for ischemic stroke. [Gemodinamicheskie krizy' i varianty' ishemicheskogo insulta]*. Moscow; Geotar – Media; 2011. (in Russian)
- Krokhaleva Yu. A., Strambovskaya N.N., Alferova A.E. Genetic polymorphism Toll-receptors at patients with an ischemic stroke in Zabaykalsky Region. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik*. 2014; 4 (electronic option). (in Russian)
- Krokhaleva Yu.A., Markovskiy A.V., Strambovskaya N.N. The role of toll-like receptors in the pathogenesis of non-communicable diseases. *Zabaykal'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; 4: 11–7. (in Russian)
- Hua F., Ma J., Ha T., Kelley J.L., Kao R.L., Schweitzer J.B. et al. Differential roles of TLR2 and TLR4 in acute focal cerebral ischemia/reperfusion injury in mice. *Brain Research*. 2009; 1262: 100–8.
- Tang Sung-Chun, Xiangru Xu, Aiwu Cheng, Mohamed M., Dong Gyu Jo. et al. Pivotal role for neuronal toll-like receptors in ischemic brain injury and functional deficits. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007; 104: 13798–803.
- Seung – Ae Yang. Association of TLR6 single nucleotide polymorphisms and clinical features of ischemic stroke in Korean population. *Journal Exercise Rehabilitation*. 2013; 9: 526–31.
- Wang H., Zeng Y., Xiong B., Li J., Qiu X., Pinhu L. et al. The association of polymorphisms of TLR4 and CD14 genes with susceptibility to sepsis in a Chinese population. *Medical Genetics*. 2014; 15: 2–9.
- Lehnardt S., Lachance C., Patrizi S., Lefebvre S., Follett P., Jensen F. et al. The toll-like receptor TLR4 is necessary for lipopolysaccharide-induced oligodendrocyte injury in the CNS. *Journal of Neuroscience*. 2002; (22): 2478–86.
- Strambovskaya N.N. Association of polymorphic genetic markers with different variants of ischemic stroke. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri*. 2015; 1. (electronic resource). (in Russian)
- Kuznik B.I., Morozova I.Yu., Rodnina O.S., Strambovskaya N.N., Shirshov Yu.A. Leukocytosis and outcomes of acute cerebrovascular accident. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni Korsakova*. 2010; 110(3): 10-4. (in Russian)
- Khoreva M.V., Varivoda A.S., Kovalchuk L.V. Study of the functional activity of Toll-like receptors in patients with myocardial infarction. *Allergologiya i immunologiya*. 2006; 7(3): 352. (in Russian)
- Bustamante J., Tamayo E., Flórez S., Telleria J., Bustamante E., López J. et al Toll-like Receptor 2 R753Q Polymorphisms Are Associated With an Increased Risk of Infective Endocarditis. *Rev Esp Cardiol*. 2011; (64). (electronic resource).
- Luna L., Veksin L., Qiaohui T., Weigang T., Jifan K., Bo F. The frequency of genetic polymorphism TLR 2, 4 and 9 in the Chinese population and their susceptibility to type 2 diabetes and coronary heart disease. *Biomeditsina i biotekhnologiya*. 2012; 3: 10–3. (in Russian)
- Vitkovsky Yu. A., Kuznik B.I., Solpov A.V. Phenomenon of lymphocytic and platelet rosetting. *Immunologiya*. 1999; 4: 35–7. (in Russian)
- Song Y., Liu H., Long L., Song M., Liu L., Ning Z. TLR4 rs1927911, but not TLR2 rs5743708 is associated with atherosclerotic cerebral infarction in the southern han population: A Case – Control Study. *Medicine*. 2015; 94 (2): 381–8.
- Skochko O.V., Bobrova N.A., Izmaylova O.V., Kaydashev I.P. The role of some periodontopathogenic microorganisms and Asp299Gly polymorphism of the TLR4 gene in the pathogenesis of atherosclerosis. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2011; 5: 83–6. (in Russian)
- Hamann L., Sur S., Koch A., Hoefler N. Association of a common TLR – 6 polymorphism with coronary artery disease – implications for healthy ageing? *Immunity and Ageing*. 2013; (electronic resource). <http://www.immunityageing.com/>
- Beulter B. Toll-like receptors as the primary sensors of the innate immune system. *The Immunologist*. 2008; 6: 123–30.
- Kuznik B.I., Vitkovsky Y.A., Gvozdeva O.V., Solpov A.V., Magen E. Lymphocyte-Platelet Crosstalk in Graves' Disease. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2014; 347(3): 206-10.
- Morozova I.Yu., Strambovskaya N.N., Tereshrov P.P., Kuznik B. I. Methods for assessing the aggregation activity of blood corpuscles in normal and in patients with ischemic stroke. *Klinicheskaya I laboratornaya diagnostika*. 2016; 5: 295-9. (in Russian)
- Krokhaleva Yu. A., Strambovskaya N.N. Carriage of genetic polymorphism of toll-like receptors and degree of an expression of some of them at patients with an ischemic stroke. *Vrach – aspirant*. 2015; 1(68): 26–32. (in Russian)
- Morozova I.Yu., Strambovskaya N.N., Kuznik B. I., Rodnina O.S. The role of leukocytes in the development of hemostatic disorders in patients with cerebral stroke. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2015; 1: 51-6. (in Russian)
- Morozova I.Yu., Strambovskaya N.N. Leukocytosis and platelet aggregation activity in predicting outcomes of stroke. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 4: 13-6. (in Russian)

Сведения об авторах:

Крохалева Юлия Александровна, врач клинко-диагностической лаб., e.mail: yulia.shalashowa@yandex.ru;
Кузник Борис Ильич, проф., доктор мед. наук, заслуженный деятель науки РФ, проф. каф. нормальной физиологии, e.mail: bi_kuznik@mail.ru;
Страмбовская Наталья Николаевна, канд. мед. наук, доцент каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, e.mail: strambovskaya@yandex.ru