

ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ RS2234246 И RS4711668 TREM-1 У ДЕТЕЙ С ДУКТУС-ЗАВИСИМЫМИ ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Цепокина А. В., Хуторная М. В., Шабалдин А. В.,
Понасенко А. В.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

Контактная информация:

Цепокина Анна Викторовна,
НИИ КПССЗ,
Сосновый бульвар, д. 6, Кемерово, Россия,
652002.
E-mail: cepov1991@gmail.com

Статья поступила в редакцию 30.05.2019
и принята к печати 24.08.2019.

Резюме

Врожденные пороки сердца (ВПС) являются наиболее распространенной патологией развития плода. Несмотря на существенные достижения в диагностике и хирургической коррекции пороков, молекулярно-генетические аспекты патогенеза данного заболевания до сих пор остаются не до конца изученными. *TREM-1* — ключевой рецептор врожденного иммунитета, индуцирующий воспаление и участвующий в патогенезе острых и хронических заболеваний. **Цель исследования.** Изучить особенности распределения генотипов полиморфных вариантов rs2234246 и rs4711668 *TREM-1* у детей, которым выполнена коррекция врожденных пороков сердца. **Методы.** Группу исследования составил 131 ребенок с диагнозом «врожденный порок сердца». В качестве материала для исследования использована геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови. Генотипирование образцов проведено с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией результатов в режиме реального времени по 8 локусам (rs1817537, rs3804277, rs6910730, rs7768162, rs2234246, rs4711668, rs9471535, rs2234237). **Результаты.** Показано, что генотип С/С полиморфного варианта rs2234246 статистически значимо чаще встречался в группе пациентов с дуктус-независимыми ВПС по сравнению с группой дуктус-зависимых (38,2 % против 15,4 %, $p = 0,006$). В то же время генотип Т/Т локуса rs4711668 значимо чаще встречался в группе пациентов с дуктус-независимыми пороками (24 % против 8 %, $p = 0,02$). **Заключение.** В исследовании не установлены различия в распределении аллелей и генотипов гена *TREM-1* у пациентов с ВПС и условно здоровых детей. Вместе с тем получены статистически значимые различия по распределению генотипов полиморфных вариантов rs2234246 и rs4711668 в группах пациентов с дуктус-зависимым и дуктус-независимым кровообращением.

Ключевые слова: ВПС, *TREM-1*, дуктус-зависимые ВПС, дуктус-независимые ВПС.

Для цитирования: Цепокина А.В., Хуторная М.В., Шабалдин А.В. и др. Особенности распределения генотипов полиморфных вариантов rs2234246 и rs4711668 *TREM-1* у детей с дуктус-зависимыми врожденными пороками сердца. *Трансляционная медицина*. 2019;6(4):5–12.

THE ROLE OF GENE TREM-1 AT CHILDREN WHO HAVE OPERATION CONGENITAL HEART DISEASES

Tsepokina A. V., Khutornaya M. V., Shabaldin A. V., Ponasenko A. V.

Federal State Budgetary Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Corresponding author:

Tsepokina Anna V.,
NII KPSSZ,
Sosnoviy blvd., 6, Kemerovo, Russia,
650002.
E-mail: cepoav1991@gmail.com

Received 30 May 2019; accepted 28 August 2019.

Abstract

Introduction. Congenital heart disease (CHD) is one of the most common fetal malformations resulting in high postnatal disability and mortality. Despite significant advances in the diagnosis and surgical correction of defects, the molecular genetic aspects of the pathogenesis of this disease are still not fully understood. *TREM-1* key receptor for the innate immune response, inflammatory inducing and involved in the pathogenesis of acute and chronic diseases. **Purpose.** To determine genotype frequencies of the *TREM-1* gene in children with congenital heart disease. **Methods.** 154 children with congenital heart disease were included in the study. Genomic DNA isolated from peripheral blood leukocytes was used as a material for the study. The genotyped were with RT-PCR by 8 loci (rs1817537, rs3804277, rs6910730, rs7768162, rs2234246, rs4711668, rs9471535, rs2234237). **Results and conclusions.** The C/C genotype of the rs2234246 polymorphism was more frequently found in the group of patients with ductus-independent CHD compared with the ductus-dependent CHD (38.2 % vs. 15.4 %, $p = 0,006$). The T/T genotype of the rs4711668 was more frequently detected in the ductus-independent CHD (24 % vs. 8 % $p = 0.02$).

The study did not establish differences in the distribution of alleles and genotypes of the *TREM-1* gene in patients with CHD and healthy children. At the same time, statistically significant differences in the distribution of genotypes of polymorphic rs2234246 and rs4711668 variants in groups of patients with ductus-dependent and ductus-independent blood circulation were obtained.

Key words: CHD, *TREM-1*, ductus-dependent CHD, ductus-independent CHD.

For citation: Tsepokina AV, Khutornaya MV, Shabaldin AV et al. The role of gene TREM-1 at children who have operation congenital heart diseases. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2019;6(4):5–12. (In Russ.)

Список сокращений: ВПС — врожденный порок сердца; ДИ — доверительный интервал; ОШ — отношение шансов; SNP — single nucleotide polymorphism.

Введение

В настоящее время врожденные пороки сердца (ВПС) остаются одной из преобладающих причин инвалидизации и смертности в детском возрасте, причем удельный вес данной патологии с каждым годом возрастает как в Российской Федерации, так и во всем мире [1]. Развитие новых медицинских технологий позволило продвинуться в диагностике и лечении врожденных пороков сердца, однако из-

учение этиологии и патофизиологии врожденных пороков актуально и на сегодняшний день. Принимая во внимание тот факт, что ВПС имеет мультифакториальную природу, поиск генетических маркеров развития данной патологии вызывает интерес в современной медицине и биологии.

Известно, что составляющие как врожденного, так и приобретенного иммунитета играют важную роль в развитии заболеваний сердечно-сосудистого континуума [2, 3, 4, 5]. Так, одним из генов, который оказывает влияние на предрасположенность к развитию ВПС, может быть триггерный рецептор (*TREM-1*), экспрессируемый на миелоидных клетках, являющийся ключевым рецептором врожден-

ного иммунного ответа, индуцирующим воспаление и участвующим в патогенезе острых и хронических заболеваний. Его рецепторы активируют межклеточные сигнальные пути и факторы транскрипции, в результате чего повышается экспрессия цитокинов, происходит дегрануляция нейтрофилов и фагоцитоз, приводящие к компенсаторной и чрезмерной воспалительной реакции с повреждением органов и тканей [6].

Недавние исследования демонстрируют роль гена *TREM-1* в патогенезе и лечении сердечно-сосудистых заболеваний [7], в частности атеросклероза [8], инфекционного эндокардита [9] и некоторых других [10]. Помимо этого, в ряде работ установлены ассоциативные связи полиморфных вариантов гена *TREM-1* с предрасположенностью к развитию неонатальной смертности [11], болезни Альцгеймера [12], а также часть исследований направлена на изучение септических заболеваний [13].

Однако несмотря на распространенность публикаций об ассоциациях *TREM-1* с различными заболеваниями, в литературных данных не встречается информации о влиянии гена *TREM-1* на предрасположенность к развитию врожденных пороков сердца, что определяет необходимость проведения исследований в этом направлении. Однако можно предположить, что воспалительный процесс у эмбриона может быть реализован через дополнительную активацию DAMPs, образующимися при иммунном конфликте в системе «мать-эмбрион/плод», сигнальных паттерн распознающих рецепторов (TREM и TLR) и синтез провоспалительных интерлейкинов. Конституциональные особенности TREM и TLR эмбриона/плода/новорожденного ребенка могут быть ключевыми в детерминировании формирования самого ВПС и в поддержании воспалительного процесса в раннем постнатальном периоде.

Цель исследования: изучить особенности распределения генотипов полиморфных вариантов rs2234246 и rs4711668 *TREM-1* у детей, которым выполнена коррекция врожденных пороков сердца.

Материалы и методы: исследование выполнено на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л. С. Барбараша». Набор группы исследования проводился в период с 2013 по 2018 год включительно. Критерии включения в группу исследования: наличие установленного диагноза

ВПС, возраст детей от 1 месяца до 18 лет, отсутствие сопутствующих патологий, включая генетические, подписанное добровольное информированное согласие от родителей на участие их детей в исследовании, включая забор крови для проведения молекулярно-генетического анализа. Критерии не включения: наличие ВПС в сочетании с другими патологиями, включая генетические, возраст более 18 лет, а также отказ от подписания информированного согласия на участие в исследовании. Критерии включения в контрольную группу: отсутствие установленного диагноза ВПС, возраст не более 18 лет, а также отказ родителей от подписания информированного согласия.

Включение в группу исследования проводилось после подтверждения диагноза с использованием электрокардиографии и эхокардиографии на основании данных медицинской документации. В исследование включен 131 ребенок (70 девочек и 61 мальчик) с подтвержденным диагнозом «врожденный порок сердца» от 5 до 8 лет (медиана возраста составила 6 лет). Фенотипы пороков в данной группе распределились следующим образом: дефект межпредсердной перегородки — у 42 детей (27,3 %); дефект межжелудочковой перегородки — у 20 детей (13 %); открытое овальное окно — у 20 детей (13 %); Тетрада Фалло — у 7 детей (4,5 %); другие виды ВПС (единичный желудочек сердца, транспозиция магистральных сосудов и так далее) — у 42 (42,2 %) детей. В группу детей с дуктус-зависимым кровообращением вошли пациенты со следующими диагнозами: атрезия легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой, транспозиция магистральных сосудов и единичный желудочек сердца, двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка, врожденный аортальный стеноз, атрезия трикуспидального клапана, критический клапанный стеноз легочной артерии, атрезия легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой, атрезия клапана легочной артерии.

В группу сравнения включено 103 условно здоровых ребенка возрастом от 4 до 8 лет (медиана возраста составила 5 лет). У всех участников исследования проводился сбор крови на дооперационном этапе, из локтевой вены в пробирку, содержащую этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА, Becton Dickinson Vacutainer, США). Далее кровь алиquotировали по 700 мкл в пробирку 1,5 мл типа «Эппендорф» (Axugen, США) с плотно закрывающимися крышками. Все образцы биологического материала маркировали соответствующим образом и хранили при -80°C до даты проведения исследования.

Выделение геномной ДНК производили методом фенол-хлороформной экстракции. Выбор однонуклеотидных полиморфных сайтов был обусловлен следующими критериями: локализация в генах, кодирующих *TREM-1*, распространенность минорного аллеля полиморфного сайта в популяции по данным HarMap более 5 %, предполагаемые или доказанные последствия на молекулярном уровне и полное или почти полное отсутствие исследований, оценивающих роль того или иного однонуклеотидного полиморфизма (single nucleotide polymorphism, SNP) в предрасположенности к развитию врожденных пороков сердца. Всего отобрано 8 полиморфных вариантов, характеристика которых представлена в таблице 1. Генотипирование осуществляли с помощью метода полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием TaqMan зондов (Thermo Fisher Scientific, США) по 8 выбранным локусам (rs1817537, rs3804277, rs6910730, rs7768162, rs2234246, rs4711668, rs9471535, rs2234237) гена *TREM-1*, на детектирующем амплификаторе ViiATM 7 RealTime PCR System (LifeTechnologies, США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи следующих программ: для оценки количественных показателей использовали GraphPad Prism 7.0 (GraphPad Software, США); для проверки соответствия наблюдаемых частот генотипов равновесному распределению

Харди–Вайнберга и для поиска ассоциаций однонуклеотидных вариантов — SNPstats (<http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats>). Количественные показатели представлены в виде медианы и 25, и 75 перцентилей. Ассоциацию генетических вариантов с наличием ВПС оценивали путем вычисления отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Достоверность полученных данных оценивалась посредством повторного генотипирования 10 % образцов из общей выборки. Воспроизводимость результатов составила 100 %.

Проведенное исследование одобрено Локальным этическим комитетом НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (№ 16 от 29.09.2016 года). Все родители, чьи дети принимали участие в эксперименте, подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

Частоты генотипов гена *TREM-1* по всем 8 локусам статистически не различались между группами детей, оперированных по поводу ВПС, и условно здоровых детей (табл. 2), а их распределение соответствовало ожидаемому согласно закону Харди–Вайнберга.

На основании клинических данных группа детей с ВПС была разделена на две подгруппы: пациенты с дуктус-зависимым и дуктус-независимым

Таблица 1. Характеристика однонуклеотидных вариантов гена *TREM-1*

SNP	Позиция (GRCh37.p13)	MAF	Нуклеотидная замена	Аминокислотная замена
rs1817537	41276829	0,37	ССТТТ [C/G] ТГТТС	—
rs3804277	41277434	0,37	АГТГС [C/T] ССАСС	—
rs6910730	41278895	0,27	ГСААГ [A/G] ААТСТ	—
rs7768162	41287773	0,29	ААААА [A/G] ТААСТ	—
rs2234246	41276002	0,37	ТСАСС [C/T] ГСТАТ	—
rs4711668	41278735	0,30	СТГГА [C/T] ТТТГГ	—
rs9471535	41287752	0,16	АТТСС [C/T] АСТГС	—
rs2234237	41282728	0,16	ААТТА [A/T] СТГАГ	Missense mutation Thr25Ser

Примечание: MAF (Minor Allele Frequency) — частота минорного аллеля в проекте «1000 Genomes».

Таблица 2. Распределение генотипов гена TREM-1 у детей, имеющих ВПС, и контрольной группы

Генотипы	Дети с ВПС	Условно здоровые дети	χ^2	<i>p</i>	ОШ	
	n = 131	n = 103			Значение	95 % ДИ
<i>rs6910730</i>						
<i>A/A</i>	0,763	0,767	0,69	0,71	0,98	0,53–1,80
<i>A/G</i>	0,229	0,214			1,09	0,59–2,04
<i>G/G</i>	0,008	0,019			0,39	0,03–4,34
<i>rs3804277</i>						
<i>C/C</i>	0,362	0,282	3,03	0,22	1,44	0,83–2,53
<i>C/T</i>	0,485	0,485			1,00	0,59–1,67
<i>T/T</i>	0,154	0,233			0,60	0,31–1,16
<i>rs1817537</i>						
<i>C/C</i>	0,359	0,359	1,19	0,55	1,00	0,58–1,71
<i>C/G</i>	0,489	0,437			1,23	0,73–2,07
<i>G/G</i>	0,153	0,204			0,70	0,36–1,38
<i>rs2234237</i>						
<i>T/T</i>	0,779	0,728	0,80	0,67	1,31	0,72–2,39
<i>A/T</i>	0,214	0,262			0,77	0,42–1,40
<i>A/A</i>	0,008	0,010			0,78	0,05–12,70
<i>rs7768162</i>						
<i>G/G</i>	0,382	0,495	3,41	0,18	0,63	0,37–1,06
<i>A/G</i>	0,458	0,398			1,28	0,76–2,16
<i>A/A</i>	0,160	0,107			1,60	0,73–3,48
<i>rs4711668</i>						
<i>C/C</i>	0,383	0,505	3,77	0,15	0,61	0,36–1,03
<i>C/T</i>	0,406	0,350			1,27	0,74–2,18
<i>T/T</i>	0,211	0,146			1,57	0,78–3,14
<i>rs2234246</i>						
<i>C/C</i>	0,336	0,291	0,83	0,66	1,23	0,70–2,15
<i>C/T</i>	0,481	0,485			0,98	0,59–1,65
<i>T/T</i>	0,183	0,223			0,78	0,41–1,48
<i>rs9471535</i>						
<i>T/T</i>	0,217	0,194	0,18	0,91	1,15	0,60–2,19
<i>C/T</i>	0,000	0,000			0,80	0,02–40,63
<i>C/C</i>	0,783	0,806			0,87	0,46–1,65

Таблица 3. Распределение генотипов гена *TREM-1* в исследуемых группах

Генотипы	Дуктус- независимые (ductus- independent)	Дуктус- зависимые (ductus- dependent)	χ^2	<i>p</i>	ОШ	
	<i>n</i> = 105	<i>n</i> = 26			Значение	95% ДИ
<i>rs6910730</i>						
<i>A/A</i>	0,765	0,769	0,02	0,88	0,98	0,35–2,71
<i>A/G</i>	0,225	0,231			0,97	0,35–2,70
<i>G/G</i>	0,010	0,000			0,78	0,03–19,78
<i>rs3804277</i>						
<i>C/C</i>	0,402	0,192	4,27	0,12	2,82	0,99–8,09
<i>C/T</i>	0,461	0,577			0,63	0,26–1,50
<i>T/T</i>	0,137	0,231			0,53	0,18–1,55
<i>rs1817537</i>						
<i>C/C</i>	0,402	0,192	4,27	0,12	2,82	0,99–8,09
<i>C/G</i>	0,461	0,577			0,63	0,26–1,50
<i>G/G</i>	0,137	0,231			0,53	0,18–1,55
<i>rs2234237</i>						
<i>T/T</i>	0,775	0,808	0,20	0,65	0,82	0,28–2,41
<i>A/T</i>	0,216	0,192			1,16	0,39–3,41
<i>A/A</i>	0,010	0,000			0,78	0,03–19,78
<i>rs7768162</i>						
<i>G/G</i>	0,343	0,538	3,36	0,19	0,45	0,19–1,07
<i>A/G</i>	0,480	0,346			1,75	0,71–4,28
<i>A/A</i>	0,176	0,115			1,64	0,44–6,07
<i>rs4711668</i>						
<i>C/C</i>	0,340	0,560	5,15	0,02	0,40	0,17–0,99
<i>T/C</i>	0,420	0,360			1,29	0,52–3,19
<i>T/T</i>	0,240	0,080			3,63	0,80–16,54
<i>rs2234246</i>						
<i>C/C</i>	0,382	0,154	7,56	0,006	3,40	1,09–10,62
<i>C/T</i>	0,471	0,500			0,89	0,38–2,10
<i>T/T</i>	0,147	0,346			0,33	0,12–0,86
<i>rs9471535</i>						
<i>T/T</i>	0,780	0,808	0,09	0,95	0,84	0,29–2,50
<i>C/T</i>	0,000	0,000			0,26	0,01–13,60
<i>C/C</i>	0,220	0,192			1,18	0,40–3,50

кровообращением. Результаты молекулярно-генетического анализа (табл. 3) в данных подгруппах показали, что генотип C/C полиморфного варианта rs2234246 статистически значимо чаще встречался в группе пациентов с дуктус-независимыми ВПС по сравнению с группой дуктус-зависимых (38,2 % против 15,4 %, $p = 0,006$). В то же время генотип T/T локуса rs4711668 значимо чаще встречался в группе пациентов с дуктус-независимыми пороками (24 % против 8 %, $p = 0,02$).

Обсуждение

Показано распределение генотипов *TREM-1* однонуклеотидного варианта rs2234246 среди детей с дуктус-зависимым и дуктус-независимым кровообращением. Других статистически значимых различий не получено.

Нами впервые получены данные о распределении генотипов *TREM-1* у детей с врожденными пороками сердца. Однако в ранее проведенных исследованиях в когорте пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистого континуума [14] показано, что аллель T локуса rs2234246 ассоциирован с повышенным риском развития полиорганной недостаточности в послеоперационном периоде после кардиохирургического вмешательства. Помимо этого, L. Jętemie и соавторы (2015) [15] выявили, что ингибирование *TREM-1* приводит к ослаблению воспалительного ответа после острого инфаркта миокарда. A. A. Aldasoro Arguinano и соавторы (2017) показали взаимосвязь сывороточного уровня sTREM-1 и аллеля T полиморфного варианта rs2234246 у пациентов с атеросклерозом [16]. Проводя литературный поиск, не обнаружили литературных данных об ассоциациях *TREM-1* и предрасположенности к развитию ВПС.

Ограничения исследования

В данное исследование вошли дети, проживающие только на территории Кемеровской области. Выявленные особенности нельзя экстраполировать на всю популяцию в целом, в связи с ограниченным количеством выборки детей с пороками. Необходимо добавить, что результаты распределения генотипов при увеличении количества исследуемых могут отличаться от полученных нами данных. Нами также не было учтено течение послеоперационного периода, что помогло бы найти какие-либо ассоциации с генотипами *TREM-1* и повлияло бы на полученные результаты исследования. Кроме того, помимо проанализированных полиморфных вариантов, для полноты исследования необходимо включить и изучение сывороточного уровня sTREM-1 у детей с ВПС.

Заключение

В исследовании не установлены различия в распределении аллелей и генотипов гена *TREM-1* у пациентов с ВПС и условно здоровых детей. Вместе с тем получены статистически значимые различия по распределению генотипов полиморфных вариантов (rs2234246 и rs4711668) гена *TREM-1* в группах пациентов с дуктус-зависимым и дуктус-независимым кровообращением.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Благодарности / Acknowledgments

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 546-2015-0011 «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».

Список литературы / References

1. Saperova EV, Vahlova IV. Congenital heart diseases in children: incidence, risk factors, mortality. *Voprosy sovremennoj pediatrii=Current Pediatrics*. 2017;16(2):126–133. In Russian [Саперова Е. В., Вахлова И. В. Врожденные пороки сердца у детей: распространенность, факторы риска, смертность. *Вопросы современной педиатрии*. 2017;16(2):126–133].
2. Nasonov EL, Popkova TV. Role of interleukin 1 in the development of atherosclerosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya=Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:28–34. In Russian [Насонов Е. Л., Попкова Т. В. Роль интерлейкина 1 в развитии атеросклероза. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56:28–34].
3. Siniczki MY, Ponasenkov AV. The role of polymorphism and expression features of innate immune response receptors genes in the pathogenesis of infectious endocarditis. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal=Russian Journal of Cardiology*. 2018;10:145–150. In Russian [Синицкий М. Ю., Понасенков А. В. Роль полиморфизма и особенностей экспрессии генов рецепторов врожденного иммунного ответа в патогенезе инфекционного эндокардита. *Российский кардиологический журнал*. 2018;10:145–150].
4. Caillon A, Paradis P, Schiffrin EL. Role of immune cells in hypertension. *Br J Pharmacol*. 2019;176(12):1818–1828.
5. Xu M, Liu PP, Li H. Innate immune signaling and its role in metabolic and cardiovascular diseases. *Physiol Rev*. 2019;99(1): 893–948.
6. Kruchkova OG, Golomidov AV, Velikanova EA et al. CRP and TREM-1 as early markers of noninfectious

systemic inflammatory response in preterm neonates. *Medicina v Kuzbasse=Medicine in Kuzbass*. 2016;15(3):27–33. In Russian [Крючкова О. Г., Голомидов А. В., Великанова Е. А. и др. С-реактивный белок и TREM-1 как ранние маркеры осложненного системного воспалительного ответа у недоношенных новорожденных. Медицина в Кузбассе. 2016;15(3):27–33].

7. Kouassi KT, Gunasekar P, Agrawal DK et al. TREM-1; is it a pivotal target for cardiovascular diseases? *J Cardiovasc Dev Dis*. 2018;5(3). pii:E45.

8. Kutikhin AG, Ponasenko AV, Khutornaya MV et al. Association of TLR and TREM-1 gene polymorphisms with atherosclerosis severity in a Russian population. *Meta Gene*. 2016;9:76–89.

9. Ponasenko AV, Kutikhin AG, Khutornaya MV et al. Association of TREM-1 gene polymorphisms with infective endocarditis. *Infekciya i immunitet=Russian Journal of Infection and Immunity*. 2015;5(4):331–338. In Russian [Понасенко А. В., Кутихин А. Г., Хуторная М. В. и др. Связь полиморфизмов гена TREM-1 с инфекционным эндокардитом. Инфекция и иммунитет. 2015;5(4):331–338].

10. Boufenzer A, Lemarie J, Simon T et al. TREM-1 mediates inflammatory injury and cardiac remodeling following myocardial infarction. *Circ Res*. 2015;116(11):1772–1782.

11. Velez DR, Fortunato SJ, Thorsen P et al. Preterm birth in Caucasians is associated with coagulation and inflammation pathway gene variants. *PLoS One*. 2008;3(9):e3283.

12. Replogle JM, Chan G, White CC et al. A TREM1 variant alters the accumulation of Alzheimer-related amyloid pathology. *Ann Neurol*. 2015;77(3):469–477.

13. Peng LS, Li J, Zhou GS et al. Relationships between genetic polymorphisms of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 and septic shock in a Chinese Han population. *World J Emerg Med*. 2015;6(2):123–130.

14. Khutornaya MV, Ponasenko AV, Radivilko AS et al. Impact of innate immunity genes in development of critical postoperative complications after coronary artery bypasses grafting. *Translyacionnaya medicina=Translational Medicine*. 2017;4(5):15–27. In Russian [Хуторная М. В., Понасенко А. В., Радивилко А. С. и др. Значение генов врожденного иммунитета в развитии критических послеоперационных осложнений коронарного шунтирования. Трансляционная медицина. 2017;4(5):15–27].

15. Jeremie L, Amir B, Marc D et al. The triggering receptor expressed on myeloid cells-1: a new player during acute myocardial infarction. *Pharmacol Res*. 2015;100:261–265.

16. AldasoroArguinanoAA, DadeS, Stathopoulou M et al. TREM-1 SNP rs2234246 regulates TREM-1 protein and mRNA levels and is associated with plasma levels of L-selectin. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182226.

Информация об авторах:

Щепкина Анна Викторовна, младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, НИИ КПССЗ;

Хуторная Мария Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, НИИ КПССЗ;

Шабалдин Андрей Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии, НИИ КПССЗ;

Понасенко Анастасия Валериевна, к.м.н., заведующая лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, НИИ КПССЗ.

Author information:

Tsepokina Anna V., Junior Researcher, Laboratory of Genomic Medicine, NII KPSSZ;

Khutornaya Mariya V., Junior Researcher, Laboratory of Genomic Medicine, NII KPSSZ;

Shabaldin Andrej V., Dr. Sc., Leading Researcher, Cell Technology Laboratory, NII KPSSZ;

Ponasenko Anastasiya V., PhD, Head of the Genomic Medicine Laboratory, NII KPSSZ.