

АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА IL6 (-174 G/C) И КЛАССИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В АНАМНЕЗЕ

Шевченко А.В.¹, Голованова О.В.¹, Коненков В.И.¹,
Воевода М.И.², Максимов В.Н.², Толкачева О.М.³

¹ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН, г. Новосибирск

² НИИ терапии СО РАМН, г. Новосибирск

³ МУЗ Городская клиническая больница № 29, г. Новокузнецк

Резюме. Мы провели анализ ассоциированности промоторного региона гена IL6 (-174 G/C) с классическими факторами риска ССЗ у мужчин, проживающих в западносибирском регионе с инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе. Нами выявлено снижение частоты IL6*-174 GG генотипа в группе с ИМ в анамнезе относительно здоровых. Частота этого же генотипа снижена и при анализе курящих пациентов относительно некурящих здоровых. С другой стороны, выявлено увеличение индекса массы тела и артериального давления у пациентов с IL6*-174 G в генотипе относительно здоровых. Следовательно, анализируемый полиморфизм промоторного региона гена IL6 можно рассматривать как дополнительный конституциональный фактор предрасположенности к развитию сосудистых повреждений.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, полиморфизм IL-6, классические факторы риска ИМ.

Shevchenko A.V., Golovanova O.V., Konenkov V.I., Voevoda M.I., Maximov V.N., Tolkacheva O.M.

ANALYSIS OF CORRELATION BETWEEN IL6 GENE POLYMORPHISM (-174 G/C) AND CLASSIC RISK FACTORS IN PATIENTS WITH PREVIOUS MYOCARDIAL INFARCTIONS

Abstract. We have carried out a prevalence analysis of IL6 (-174 G/C) gene promoter polymorphism and traditional cardiovascular risk factors in male patients living in the West Siberia that survived myocardial infarction (MI) in their anamnesis. Analysis of genotype frequencies have shown decrease of *-174 GG genotype in the patients with MI. Frequency of the same genotype is decreased among smoking patients as compared to healthy non-smokers. On other hand, an increased body weight and arterial pressure indexes increase is found in IL6*-174 G patients, versus healthy population. Hence, the analyzed IL6 (-174 G/C) polymorphism may be considered as an additional predisposition factor for development of vascular damage. (*Med. Immunol.*, vol. 11, N 6, pp 557-566)

Адрес для переписки:

Шевченко Алла Владимировна,
НИИ клинической и экспериментальной
лимфологии СО РАМН
630117, г. Новосибирск, ул. Академика Тимакова, 2.
Тел.: (383) 227-01-94.
Факс: (383) 227-01-96.
E-mail: shalla64@mail.ru

Введение

Общепризнанной становится точка зрения, что одним из факторов как инициации и прогрессирования атеросклеротического процесса, так и развития его острых клинических проявлений является воспаление, а дестабилизация атеросклеротической бляшки определяется высокой

активностью текущего в ней хронического воспаления [29]. Процесс воспаления сопровождается продукцией широкого спектра цитокинов и других медиаторов, образующих регуляторную сеть, в которой отдельные элементы обладают синергическим или антагонистическим действием, что влияет на патологический процесс, варианты его течения и исхода. В этом контексте IL-6 как ключевой медиатор воспалительного ответа, продуцируемый в основном активированными макрофагами, может играть важную роль в совокупных процессах воспаления и атерогенеза. IL-6 оказывает разнообразное и очень существенное влияние на многие органы и системы организма: кровь, печень, иммунную и эндокринную системы, а также на обмен веществ. Показано, что IL-6 влияет на синтез белков острой фазы воспаления гепатоцитами и способствует увеличению концентрации С-реактивного белка (СРБ), одного из маркеров развития воспаления и острого инфаркта миокарда [23]. Следует отметить, что пик концентрации СРБ коррелирует с максимальным увеличением концентрации IL-6 [1]. Повышенные уровни IL-6 связывают с развитием [24] и тяжестью коронарной болезни [13], с развитием процессов в атеросклеротической бляшке и последующим острым коронарным случаем [9]. Высказываются мнения, что, несмотря на то что подобные процессы характеризуются активностью белков острой фазы, повышение концентрации IL-6 может быть дополнительным маркером развития патологического процесса в сосудистом русле [8].

В ряде исследований выявлены значительные нарушения баланса между провоспалительными (TNF α , IL-6, IL-8) и противовоспалительными цитокинами (IL-4) у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и дислипидемиями (повышенным уровнем холестерина (ХС) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП)) [3]. Выявлена линейная зависимость между сывороточным уровнем IL-6 и уровнем ЛПОНП [10].

Предполагают, что IL-6 влияет на функции жировой ткани и плазменные уровни липидов [18]. По некоторым данным, до 30% сывороточного IL-6 секретируется именно жировой тканью, что нельзя не учитывать, поскольку избыточная масса тела является одним из факторов риска сердечно-сосудистой патологии и развития острого коронарного случая – возможно, за счет активации и усиления воспалительного процесса [19, 32].

Установлена связь между повышением систолического пульсового и среднего АД с уровнем

IL-6 [3]. Показаны индивидуальные различия в плазменном уровне IL-6 среди европеоидов, причем в скрининговых исследованиях выявлено, что уровень IL-6 был выше у тех лиц, кто впоследствии перенес инфаркт миокарда [5]. У пациентов с изначально высоким уровнем IL-6 наблюдалась более высокая смертность в течение 5 лет после острого коронарного случая [19]. У больных с Q положительным ИМ больше выражена воспалительная активность в отличие от больных с ИМ без зубца Q, о чем свидетельствует увеличение в сыворотке крови уровней IL-6 [4].

С уровнем продукции этого провоспалительного белка связывают аллельный полиморфизм промоторного региона гена IL6, в частности в позиции *-174 G/C, причем, по результатам ряда исследований, IL6*С аллельный вариант гена ассоциирован с более низкими плазменными уровнями IL-6 [6, 19], а по другим, напротив, IL6*СС генотип ассоциирован с более высоким плазменным уровнем белка [8, 20].

Помимо регионально-этнических особенностей, одно из возможных объяснений этого противоречия – несовершенство транскрипционной модели «*in vitro*», не свободной от дополнительных регулирующих элементов. Кроме того, элементы каждой генетической конструкции могут отличаться используемыми клеточными линиями [8]. Это свидетельствует в пользу того, что силу и характер иммунного ответа при воспалении, относительный риск развития ИМ и тяжесть его течения в большей мере могут отражать генетические особенности индивида.

Цель настоящего исследования состояла в анализе ассоциированности генотипов IL6 в позиции *-174 G/C у пациентов европеоидного происхождения с инфарктом миокарда в анамнезе с факторами риска ИМ.

Материалы и методы

Пациенты. Набор больных осуществлялся на базе кардиологических отделений больниц г. Новокузнецка. Все они являлись работниками металлургических комбинатов – трудились в неблагоприятных условиях труда. Нами были обследованы 200 мужчин европеоидного происхождения, постоянно проживающих в сибирском регионе с ИМ в анамнезе в возрасте от 31 до 70 лет. Среди всех пациентов с инфарктом миокарда у 77,6% пациентов был диагностирован инфаркт миокарда с зубцом Q и у 22,4% – без зубца Q («ИМ с Q» – крупноочаговый или трансмуральный, «ИМ без Q» – мелкоочаговый или

субэндокардиальный). Диагностика ИМ проводилась по стандартным показателям: ЭКГ, ЭхоКГ, АСТ, АЛТ, лейкоциты, СОЭ, ЛДГ, КФК. Из исследования были исключены лица, страдающие сахарным диабетом.

Контрольную группу составили 95 практически здоровых лиц, этнически и географически соответствующие исследуемой группе пациентов. Кроме того, учитывая, что фактор профессиональной вредности значим для развития ССЗ, контрольная группа была набрана из работников этих же предприятий, ежегодно проходящих профилактический медицинский осмотр, сопоставимых по полу и возрасту, не имеющих никаких заболеваний сердечно-сосудистой системы. Общая характеристика пациентов и группы контроля представлена в таблице 1.

Методы. Опрос о курении проводили по стандартизованному опроснику, регулярным курильщиком считали обследуемого, выкуривающего хотя бы одну сигарету в день. Индекс курильщика рассчитывали как $ИК = 12 \times N$, где N – количество сигарет в день. Индекс массы тела (ИМТ) вычисляли по формуле:

$$ИМТ (кг/м^2) = \text{вес (кг)} / \text{рост}^2 (м^2)$$

Масса тела считалась избыточной при превышении ИМТ 25 кг/м², ожирение – ИМТ ≥ 30 кг/м². За артериальную гипертензию принимались систолическое АД ≥ 140 мм рт. ст., диастолическое АД ≥ 90 мм рт. ст. или любые цифры АД на фоне приема гипотензивных препаратов. Биохимические исследования (АСТ, АЛТ, КФК, ЛДГ, общий холестерин, липопротеиды, сахар крови) проводились в лабораториях стационаров по стандартным методикам. Индекс атерогенности рассчитывали как отношение разности общего и ХС-ЛПВП к ХС-ЛПВП ($ИА = (ХС - ХС\text{-ЛПВП}) / ХС\text{-ЛПВП}$). Все острофазовые показатели определялись сразу же при поступлении больного в отделение сердечно-сосудистой патологии, а липидный профиль, белковые фракции – на следующий день утром в плановом порядке.

SNP полиморфизм промоторного региона гена IL-6 исследовался в позиции -174 G/C. Генотипирование аллельных вариантов IL6 осуществляли методом рестриктного анализа продуктов амплификации (RFLP-анализ). Участок промоторного региона гена IL6 амплифицировали с использованием пары специфичных праймеров [11], затем продукты амплификации подвергались гидролизу эндонуклеазой рестрикции SfaNI («СибЭнзим», г. Новосибирск).

Статистическая обработка результатов включала расчет частот генотипов IL6 и тестирование

их распределения на соответствие равновесию Харди–Вайнберга (РХВ) с использованием критерия хи-квадрат, относительный риск (OR – odds ratio) заболевания по конкретному генотипу вычисляли как отношение шансов [7].

Анализ уровня таких показателей, как масса тела, индекс массы тела, систолическое и диастолическое артериальное давление, общий холестерин, холестерин липопротеидов высокой плотности, триглицериды, индекс атерогенности у носителей разных генотипов проводили с помощью теста Манна–Уитни (при сравнении двух групп) и Крускала–Уоллиса (более двух групп), считая, что изучаемый признак не удовлетворял критериям нормального распределения. Использовался пакет прикладных программ SPSS 13,0. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН.

Результаты

Нами выявлены достоверные различия между группами здоровых и пациентов с ИМ по таким показателям, как масса тела и индекс массы тела, уровню артериального давления. По такому фактору риска, как курение, достоверных различий между группами не наблюдалось (табл. 1). Частоты генотипов гена IL6 (-174 G/C) в исследуемых группах находятся в равновесии Харди–Вайнберга. Особенности распределения частот генотипов у пациентов с ИМ относительно группы здоровых представлены в таблице 2. Выявлено достоверное снижение генотипа *-174 GG у пациентов с ИМ относительно здоровых лиц.

Предполагая, что полиморфизм IL6 (-174 G/C) ассоциирован с факторами риска развития ИМ и рядом показателей липидного обмена, мы провели анализ ассоциированности курения, массы тела и индекса массы тела, сыровоточного уровня общего холестерина, ХС-ЛПВП, триглицеридов и индекса атерогенности у пациентов, перенесших ИМ, и здоровых лиц с разными генотипами IL6 (-174 G/C) (табл. 3).

Нами выявлена тенденция увеличения массы тела, индекса массы тела и индекса атерогенности, уровня диастолического давления и снижение индекса курильщика у пациентов с ИМ и генотипом *-174 GG. В донорской группе тенденция к увеличению массы тела и индекса массы тела, увеличению диастолического АД у носителей *-174 GG генотипа сохраняется, что может свидетельствовать о возможной ассоциированности

ТАБЛИЦА 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ИМ В АНАМНЕЗЕ И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

Параметры	Здоровые лица (n = 95)	Пациенты, перенесшие ИМ (n = 200)	p
Возраст, лет	51,990±4,208	53,701±7,815	0,058
Стаж курения, лет	23,150±15,400	21,093±15,203	0,390
Индекс курильщика	162,840±111,401	158,269±120,846	0,800
Масса тела, кг	74,350±10,076	78,038±13,914	0,025
ИМТ	24,893±2,894	26,550±4,393	0,001
АД систолическое, мм рт. ст.	124,190±9,478	143,227±24,435	0,000
АД диастолическое, мм рт. ст.	79,300±5,397	92,539±13,103	0,000
ТГ, мг/дл	-	149,400±107,195	-
Общий холестерин, мг/дл	-	217,933±48,316	-
ХС-ЛПВП	-	50,380±13,082	-
Индекс атерогенности		3,872±1,689	-

Примечание. Данные в таблицах 1, 3, 4 представлены в виде средних арифметических \pm стандартное отклонение (M \pm SD). p – величина достигнутого уровня значимости для теста Манна–Уитни для таблиц 1, 4 и теста Крускала–Уоллиса для таблицы 3.

анализируемых показателей с исследуемым полиморфизмом, независимо от патологии.

Сравнительный анализ по отдельным факторам риска между группой пациентов с ИМ и здоровыми (табл. 4) выявил ряд достоверных различий у носителей разных генотипов. При анализе зависимости факторов риска ИМ от генотипа IL6 (-174 G/C) выявлены определенные закономерности. В группах с *-174 CC генотипом между пациентами и контролем сохраняются достоверные различия по таким факторам риска, как индекс массы тела и диастолическое АД. У носителей *-174G в генотипе различия по этим показателям более значимые. Разница в уровнях систолического АД между больными и здоровыми, характерная для общих групп, выявляется только для пациентов с *-174 CG и *-174 GG генотипами.

Учитывая, что в сформированной нами группе здоровых мужчин большинство являлись

курильщиками, причем индекс курильщика в группе был достаточно высок, мы проанализировали курение как фактор риска ИМ в двух группах в зависимости от исследуемого генотипа (табл. 5). При сравнении группы курящих пациентов с некурящими здоровыми наличие *-174C в генотипе являлось дополнительным фактором риска заболевания.

Обсуждение

Факторы риска ИМ, поддающиеся коррекции, включают дислипидемию, гипертонию, диабет, курение, ожирение и метаболический синдром. К факторам, не поддающимся коррекции, помимо возраста и пола, относят и генетические особенности индивида. Комбинации различных факторов риска могут усиливать серьезность ССЗ, риска ИМ и смертности [31].

ТАБЛИЦА 2. ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕНОТИПОВ IL6 У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА, И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

Полиморфизм IL6-174	ИМ, % n = 200	Здоровые, % n = 95	OR	95% CI	Достоверность различий
C/C	21,5	12,6	1,89	0,91 < OR > 4,03	X ² = 6,23 p = 0,0444
C/G	53,0	49,5	1,15	0,69 < OR > 1,93	
G/G	25,5	37,9	0,56	0,32 < OR > 0,98	

ТАБЛИЦА 3. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ИМ-ПАЦИЕНТОВ И ЗДОРОВЫХ С РАЗНЫМИ ГЕНОТИПАМИ IL6 (-174)

Параметры	Полиморфизм IL6-174			p
	Генотип IL6(-174)	C/C	C/G	
Пациенты с ИМ в анамнезе				
	n = 43	n = 106	n = 51	
Возраст, лет	54,091±9,132	53,564±7,603	53,662±7,202	0,796
Стаж курения, лет	19,231±15,659	23,033±14,637	18,961±16,112	0,436
Индекс курильщика	175,382±126,004	168,950±113,204	130,960±130,750	0,339
Масса тела, кг	77,362±13,563	77,793±14,141	79,141±14,008	0,825
Индекс массы тела	26,290±3,868	26,587±4,987	26,719±3,505	0,824
АД систолическое, мм. рт. ст.	136,416±17,896	145,529±25,578	145,000±27,336	0,394
АД диастолическое, мм. рт. ст.	89,041±9,406	93,172±13,851	94,857±14,447	0,283
Общий холестерин	206,569±47,936	222,918±51,064	216,545±41,445	0,241
ХС-ЛПВП	48,944±12,243	51,261±13,025	49,590±14,506	0,723
Индекс атерогенности	3,742±1,827	3,846±1,632	4,076±1,746	0,756
Триглицериды	149,871±78,566	145,421±77,585	158,523±175,119	0,721
Здоровые				
	n = 12	n = 49	n = 36	
Возраст, лет	52,640±5,836	51,960±4,107	51,830±3,861	0,920
Стаж курения, лет	21,000±14,731	24,980±14,121	21,370±17,285	0,798
Индекс курильщика	169,091±96,068	177,454±104,642	141,267±123,551	0,296
Масса тела, кг	72,450±10,482	74,430±10,025	74,860±10,247	0,489
Индекс массы тела	23,941±2,885	24,857±2,854	25,242±2,962	0,474
АД систолическое, мм. рт. ст.	126,360±8,090	122,660±9,883	125,570±9,217	0,299
АД диастолическое, мм. рт. ст.	78,940±5,983	79,092±3,015	79,861±5,397	0,746

Мы провели анализ ассоциированности полиморфизма промоторного региона гена IL6 (-174 G/C) у пациентов с ИМ в анамнезе с факторами риска развития ССЗ. По ряду литературных данных выявлены ассоциации функционального полиморфизма гена IL6 (-174 G/C) как с классическими факторами риска ССЗ, так и с риском развития ИМ [19]. Другие источники указывают на то, что функциональный полиморфизм промоторного региона исследуемого гена не только не связан с традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска, но и уровни IL6

не связаны с полиморфизмом в данном регионе, а распределение генотипов не различается у ИМ-пациентов и здоровых лиц [21].

Нами выявлены достоверные различия между группой пациентов, перенесших ИМ, и здоровыми лицами по уровню систолического и диастолического АД. Сравнительный анализ внутри группы пациентов с ИМ и внутри группы здоровых не выявил достоверных различий в зависимости от полиморфизма гена IL6 (-174 G/C). Можно было бы считать эти факторы независимыми. Однако при анализе уровня АД у пациентов

ТАБЛИЦА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОТДЕЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА МЕЖДУ ГРУППОЙ ИМ ПАЦИЕНТОВ И ГРУППОЙ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ С РАЗНЫМИ ГЕНОТИПАМИ

Параметры	Пациенты с ИМ	Здоровые лица	p
	Генотип IL6-174 CC		
	n = 43	n = 12	
Возраст, лет	54,09±9,132	52,64±5,836	0,369
Стаж курения, лет	19,23±15,659	21,000±14,731	0,791
Индекс курильщика	175,38±126,004	169,091±96,068	0,624
Масса тела, кг	77,36±12,822	72,450±10,482	0,175
Индекс массы тела	26,29±3,868	23,941±2,885	0,049
АД систолическое, мм. рт. ст.	136,416±17,896	126,360±8,090	0,107
АД диастолическое, мм. рт. ст.	89,041±9,406	78,940±5,983	0,002
	Генотип IL6-174 CG		
	n = 106	n = 47	
Возраст, лет	53,56±7,603	51,96±4,107	0,189
Стаж курения, лет	23,03±14,637	24,980±14,121	0,295
Индекс курильщика	168,95±113,204	177,454±104,642	0,706
Масса тела, кг	77,79±14,141	74,43±10,025	0,218
Индекс массы тела	26,59±4,987	24,857±2,854	0,038
АД систолическое, мм. рт. ст.	145,530±25,578	122,660±9,883	0,000
АД диастолическое, мм. рт. ст.	93,172±13,851	79,921±3,015	0,000
	Генотип IL6-174 GG		
	n = 51	n = 35	
Возраст, лет	53,66±7,202	51,83±3,861	0,240
Стаж курения, лет	18,96±16,112	21,370±17,285	0,476
Индекс курильщика	130,96±130,750	141,267±123,551	0,737
Масса тела, кг	79,14±14,008	74,860±10,247	0,275
Индекс массы тела	26,72 ±3,505	25,242±2,962	0,047
АД систолическое, мм. рт. ст.	145,00±27,336	125,57±9,217	0,006
АД диастолическое, мм. рт. ст.	94,857±14,447	79,861±5,397	0,000

с разными генотипами относительно группы здоровых лиц с тем же генотипом выяснилось, что при наличии *-174 CC генотипа достоверные различия выявляются только для показателя диастолического давления. При наличии генотипа *-174 CG или *-174 GG существуют достоверные различия между пациентами и здоровыми и по уровню систолического давления, и по уровню диастолического давления, причем уровень достоверности у носителей *-174 G по последнему показателю существенно выше, чем при наличии *-174 CC генотипа. Показано, что повышение

систолического давления крови на 1 mmHg увеличивает риск инфаркта миокарда на 2 % [25]. В нашем исследовании разница в уровнях систолического давления у пациентов с IL6*-174 G в генотипе была примерно на 10 mmHg выше, чем у пациентов с IL6*-174 CC, что теоретически значительно увеличивает риск развития острого коронарного случая. Предполагается множество возможных механизмов влияния IL-6 на АД. Детально охарактеризовано влияние IL-6 на продукцию фибриногена и других белков острой фазы воспаления, концентрация

ТАБЛИЦА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА АССОЦИИРОВАННОСТИ ГЕНОТИПА IL6-174 С КУРЕНИЕМ

Полиморфизм IL6 (-174)	Здоровые, курение + (%) n = 70	Здоровые, курение – (%) n = 27	OR	95% CI	Достоверность различий
C/C	14,28	7,41	2,08	0,63 < OR > 7,62	X ² = 2,25 p = 0,325
C/G	52,86	44,44	1,40	0,53 < OR > 3,76	
G/G	32,86	48,15	0,53	0,19 < OR > 1,43	
	ИМ, курение + (%) n = 67	ИМ, курение – (%) n = 56			
C/C	22,39	14,28	1,73	0,62 < OR > 4,94	X ² = 2,18 p = 0,337
C/G	53,73	51,79	1,08	0,50 < OR > 2,34	
G/G	23,88	33,93	0,61	0,26 < OR > 1,44	
	ИМ, курение + (%) n = 67	здоровые, курение – (%) n = 27			
C/C	22,39	7,41	3,61	1,13 < OR > 12,81	X ² = 6,39 p = 0,041
C/G	53,73	44,44	1,45	0,54 < OR > 3,92	
G/G	23,88	48,15	0,34	0,12 < OR > 0,96	

которых коррелирует со степенью вязкости крови и уровнем АД [22, 30]. Другой предполагаемый механизм – стимулирование секреции ангиотензиногена и увеличение концентрации ангиотензина II, который является мощным вазоконстриктором и способствует высокому АД [27]. Нельзя исключать и вероятное влияние высокого плазменного уровня IL-6 на усиление синтеза коллагена и уменьшение его деградации в сосудистой стенке с атеросклеротическим повреждением, приводящее к повышению (местному или системному) артериального давления [26].

К числу наиболее значимых регулируемых факторов риска ИМ относят ожирение. Выявлена определенная зависимость смертности от ССЗ и избыточной массы тела [17]. При наличии достоверных различий массы тела между пациентами и контролем нами не выявлено каких-либо различий в зависимости от генотипа в обеих группах, однако прослеживается тенденция увеличения массы тела у носителей *-174 G в генотипе независимо от патологии. Что касается индекса массы тела, который преимущественно используют для определения степени ожирения, нами показано увеличение достоверности различий между больными и здоровыми, причем достоверность различий выше между пациентами и здоровыми с *-174 G в генотипе. По некоторым данным, именно наличие IL6*-174 G коррелирует с развитием ожирения

и инсулинорезистентностью [16]. Поскольку до 30% плазменного уровня IL-6 обеспечивается жировой тканью, предполагается, что увеличение количества жировой ткани может приводить и к увеличению плазменного уровня IL-6 и таким образом усиливать системный провоспалительный процесс [19]. Возможно, что наличие у пациентов с высоким индексом массы тела генотипа, отвечающего за высокий уровень транскрипции, усиливает риск развития патологии.

Важная роль в атерогенезе принадлежит воспалению, однако отличительными признаками атеросклеротического процесса являются характерные изменения метаболизма липопротеинов [3]. Мы не выявили значимых различий по уровням триглицеридов, ХС-ЛПВП у пациентов в зависимости от функционального полиморфизма IL-6. Аналогичные данные были получены как у здоровых лиц [10], так и при анализе уровня общего холестерина, ЛПВП, триглицеридов у пациентов с ожирением но без диабета в отличие от пациентов с ожирением, и СД. Авторы предположили, что ассоциированность полиморфизма IL6(-174 G/C) возможна именно с наличием диабетической компоненты у тучных пациентов [14, 28]. Однако мы учли возможное влияние фактора инсулинорезистентности, поэтому из нашего исследования были исключены индивиды с наличием СД. Поскольку не только гиперлипидемия (ги-

перхолестеринемия и гипертриглицеридемия), но и дислипидемия, а именно изменение соотношения отдельных фракций липопротеинов крови могут играть существенную роль в процессе атерогенеза, мы рассмотрели ассоциированность индекса атерогенности у пациентов с ИМ и с разными генотипами, однако каких-либо закономерностей нами выявлено не было. Вероятно, действие IL-6 на липидтранспортную систему не прямое, а опосредовано усилением синтеза острофазных белков или наличием других факторов [2].

Существенным фактором риска ССЗ считается курение. В анализируемых нами группах как с ИМ, так и здоровых лиц процент курильщиков был велик. Достоверных различий между группами больных и здоровых лиц в зависимости от генотипа нами не выявлено. Однако, выделив из общей группы здоровых лиц только некурящих и курящих из группы с патологией, мы показали, что наличие *-174 СС гомозиготного варианта у курильщиков усиливает риск развития острого коронарного случая. Одной из гипотез патогенетических эффектов курения считается его способность увеличения плазменных уровней триглицеридов и общего холестерина [12]. Однако в нашей группе пациентов с ИМ не выявлено достоверных различий в уровнях общего холестерина, ХС-ЛПВП, триглицеридов и индексе атерогенности между курящим и некурящими, в том числе с разными генотипами. Не выявлено какой-либо корреляции между курением и уровнем триглицеридов у пациентов с ИМ и разными генотипами и в ряде других исследований [31].

Таким образом, наши результаты выявили неоднозначность ассоциированности факторов риска развития ИМ с функциональным полиморфизмом гена IL6 (-174 G/C). С одной стороны, нами выявлено снижение частоты IL6*-174 GG генотипа в группе с ИМ в анамнезе относительно здоровых лиц, что подтверждает полученные на аналогичных группах данные [15]. Частота этого же генотипа снижена и при анализе курящих пациентов относительно некурящих здоровых лиц. С другой стороны, мы выявили увеличение индекса массы тела и артериального давления у пациентов с IL6*-174 G в генотипе относительно здоровых лиц с этим же генотипом, что тоже находит подтверждение во многих представленных выше публикациях.

Следовательно, можно предположить, что анализируемый полиморфизм промоторного региона гена IL6 можно рассматривать как генетический фактор риска развития ССЗ у русских

курящих мужчин, как дополнительный конституциональный фактор предрасположенности к развитию сосудистых повреждений.

Список литературы

1. Богова О.Т., Чукаева И.И. Инфаркт миокарда. Воспаление и прогноз // Российский кардиологический журнал. – 2003. – № 4. – С. 18-23.
2. Доценко Э.А., Юпатов Г.И., Чиркин А.А. Холестерин и липопротеины низкой плотности как эндогенные иммуномодуляторы // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2001. – № 3. – С. 6-15.
3. Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез. – http://www.rql.kiev.ua/cardio_j/2004/1/lutay.htm.
4. Школьник В.В. Динамика уровня интерлейкина-6 у больных с острым инфарктом миокарда при лечении ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента // Украинский терапевтический журнал. – 2004. – № 1. – С. 74-76.
5. Basso F., Lowe G.D.O., Rumley A., McMahon A.D., Humphries S.E. Interleukin-6-174 G > C Polymorphism and Risk of Coronary Heart Disease in West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS), on behalf of the WOSCOPS Group // *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* – 2002. – Vol. 22. – P. 599-604.
6. Bennermo M., Held C., Stemme S., Ericsson C.-G., Silveira A., Green F., Tornvall P. Genetic Predisposition of the Interleukin-6 Response to Inflammation: Implications for a Variety of Major Diseases? // *Clinical Chemistry.* – 2004. – Vol. 50, – N 11. – P. 2136-2140.
7. Bland J. M., Altman D.G., Education and debate. The odds ratio // *BMJ.* – 2000. – Vol. 320. – P. 1468.
8. Brull D.J., Montgomery H.E., Sanders J., Dhamrait S., Luong L., Rumley A., Lowe G.D.O., Humphries S.E. Atherosclerosis and Lipoproteins Interleukin-6 Gene -174 G > C and -572 G > C Promoter Polymorphisms Are Strong Predictors of Plasma Interleukin-6 Levels After Coronary Artery Bypass Surgery // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2001. – Vol. 21. – P. 1458-1463.
9. Crea F., Biasucci L.M., Buffon A., Liuzzo G., Monaco C., Caligiuri G., Kol A., Sperti G., Cianflone D., Maseri A. Role of inflammation in the pathogenesis of unstable coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* – 1997. – Vol. 80. – P. 10-16.
10. Fernandez-Real J.-M., Broch M., Vendrell J., Bal Richart C., Ricart W. Interleukin-6 Gene Polymorphism and Lipid Abnormalities in Healthy

- Subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85. – P. 1334-1339.
11. Fernandez-Real J.-M., Vendrell J.N, Richart C., Gutierrez C., Ricart W. Platelet count and Interleukin 6 Gene polymorphism in healthy subjects // *BMC Medical Genetics.* – 2001. – Vol. 2, N 6. – P. 1471-2350.
12. Freeman D.J., Griffin B.A., Murray E. Smoking and plasma lipoproteins in man: effects on low density lipoprotein cholesterol levels and high density lipoprotein subfraction distribution // *Eur. J. Clin. Invest.* – 1993. – Vol. 23. – P. 630-640.
13. Gabriel A.S., Ahnve S., Wretling B., Martinsson A. IL-6 and IL-1 receptor antagonist in stable angina pectoris and relation of IL-6 to clinical findings in acute myocardial infarction // *J. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 248. – P. 61-66.
14. Cardellini M., Perego L., D'Adamo M., Marini M.A., Procopio C., Hribal M.L., Andreozzi F., Frontoni S., Giacomelli M., Paganelli M., Pontiroli A.E., Lauro R., Folli F., Sesti G. C -174G Polymorphism in the Promoter of the Interleukin-6 Gene Is Associated With Insulin Resistance // *Diabetes Care.* – 2005. – Vol. 28. – P. 2007-2012.
15. Georges J.-L., Loukaci V., Poirier O., Evans A.L.G., Ruidavets D.A.J.-B., Cambien F., Tiret L. Interleukin-6 gene polymorphisms and susceptibility to myocardial infarction: the ECTIM study // *J. Mol. Med.* – 2001. – Vol. 79. – P. 300-305.
16. Goyenechea E., Parra D., Martínez J.A. Role of IL-6 and its-174 G > C polymorphism in weight management and in the metabolic comorbidities associated with obesity // *An Sist. Sanit. Navar.* – 2005. – Vol. 28, N 3. – P. 357-366.
17. Goyenechea E., Parra D., Martínez J.A. Impact of interleukin 6-174 G > C polymorphism on obesity-related metabolic disorders in people with excess in body weight // *Metabolism.* – 2007. – Vol. 56, N 12. – P. 1643-1648.
18. Henningson S., Håkansson A., Westberg L., Baghaei F., Rosmond R., Holm G., Ekman A., Nissbrandt H., Eriksson E. Interleukin-6 Gene Polymorphism -174 G/C Influences Plasma Lipid Levels in Women // *OBESITY.* – 2006. – Vol. 14, N 11. – P. 1868-1873.
19. Humphries S.E., Luong L.A., Ogg M.S., Hawel E., Miller G.J. The interleukin-6 – 174 G/C promoter polymorphism is associated with risk of coronary heart disease and systolic blood pressure in healthy men // *European Heart Journal.* – 2001. – Vol. 22. – P. 2243-2252.
20. Jones K.G., Brull D.J., Brown L.C., Greenhalgh R.M., Humphries S.E., Powell J.T. Interleukin-6 (IL-6) and the Prognosis of Abdominal Aortic Aneurysms // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 2260-2265.
21. Lieb W., Pavlik R., Erdmann J., Mayer B., Holmer S.R., Fischer M., Baessler A., Hengstenberg C., Loewel H., Doering A., Riegger G.A., Schunkert H. No association of interleukin-6 gene polymorphism (-174 G/C) with myocardial infarction or traditional cardiovascular risk factors // *Int. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 97, N 2. – P. 205-212.
22. Lowe G.D.O., Rumley A. Coagulation, fibrinolysis and cardiovascular disease // *Fibrinolysis & Proteolysis.* – 1999. – Vol. 13. – P. 91-98.
23. Lüscher A.J., Fogelman A.M., Fonarow G.C. Genetic basis of atherosclerosis. II. Clinical implications // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 2066-2071.
24. Ridker P.M., Rifai N., Stampfer M.J., Hennekens C.H. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 1767-1772.
25. Seed M., Humphries S.E., Ayres K.L., Miller G.J. Lipoprotein (a) as a predictor for myocardial infarction in the Second Northwick Park Heart Study – a prospective study in middle-aged men // *Am. J. Med.* – 2001. – Vol. 110. – P. 22-27.
26. Signorelli S.S., Mazzarino M.C., Di Pino L. High circulating levels of cytokines (IL-6 and TNF α), adhesion molecules (VCAM-1 and ICAM-1) and selectins in patients with peripheral arterial disease at rest and after a treadmill test // *Vasc. Med.* – 2003. – Vol. 8. – P. 15-19.
27. Takano M., Itoh N., Yayama K., Yamano M., Ohtani R., Okamoto H. Interleukin-6 as a mediator responsible for inflammation-induced increase in plasma angiotensinogen // *Biochem. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 45. – P. 201-206.
28. Tretjakovs P., Latkovskis G., Licis N., Juhnevicā D., Jurka A., Bormane I., Aivars J.I., Stifts A., Pirags V. Interleukin-6 gene promoter -174 G/C polymorphism and insulin resistance: a pilot study // *Clinical chemistry and laboratory medicine.* – 2007. – Vol. 45, N 9. – P. 1145-1148.
29. Verheye S., De Meyer R.Y., Langenhove G.V. *In vivo* temperature heterogeneity of atherosclerotic plaques is determined by plaque composition // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105, N 13. – P. 1596-1601.
30. Woodward M., Rumley A., Tunstall-Pedoe H., Lowe G.D.O. Associations of blood rheology and interleukin-6 with cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease // *Br. J. Haematology.* – 1999. – Vol. 104. – P. 246-257.
31. Xenophontos S., Hadjivassiliou M., Karagrigroriou A., Demetriou N., Miltiadous G.,

Marcou I., Elisaf M., Mikhailidis D.P., Cariolou M.A. Low HDL Cholesterol, Polymorphism are Associated with Myocardial Infarction in Greek Cypriot Males. A Pilot Study // The Open Cardiovascular Medicine Journal. – 2008. – Vol. 2. – P. 52-59.

32. Yudkin J.S., Stehouwer C.D.A., Emeis J.J. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial

dysfunction – a potential role for cytokines originating from adipose tissue? // Arterioscler. Thromb. Vascular. Biol. – 1999. – Vol. 19. – P. 972-978.

поступила в редакцию 14.04.2009

отправлена на доработку 23.04.2009

принята к печати 18.06.2009