

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЭМБОЛИЗМА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Полякова А.П., Шмелева В.М., Блинов М.Н., Солдатенков В.Е.,
Каргин В.Д., Папаян Л.П., Капустин С.И.

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА»,
Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Учитывая взаимосвязь процессов воспаления и коагуляции, а также непосредственное влияние интерлейкина-1 β (IL-1 β), интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухоли- α (TNF α) на систему гемостаза, высказывалось предположение, что они могут обуславливать риск тромбообразования не только в артериальном, но и в венозном русле. Целью настоящего исследования явилось установление роли аллельных вариантов генов IL-1 β , IL-6 и TNF α в патогенезе венозного тромбоэмболизма (ВТ) у лиц молодого возраста. Был проведен ретроспективный анализ группы из 180 больных с ранним дебютом ВТ и 150 здоровых индивидов (КГ). В подгруппе больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей (ТГВНК), осложненным тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА), отмечалось существенное увеличение частоты встречаемости гомозигот по аллелям IL-6 – 174C (30,8% против 13,0%, $p = 0,02$) и IL-1 β – 31T (61,5% против 40,9%, $p = 0,03$), а также почти 2-кратное снижение доли лиц с генотипом IL-1 β – 31TC (28,2% против 51,3%, $p = 0,01$) по сравнению с подгруппой больных с «изолированным ТГВНК». Среди пациентов с «изолированной ТЭЛА» также отмечалась тенденция к увеличению числа лиц с вариантом IL-1 β – 31TT по сравнению как с группой больных с изолированным ТГВНК (53,8% против 40,9%, $p = 0,3$), так и с КГ (53,8% против 40,7%, $p = 0,3$), однако данные различия не были статистически значимыми. Полученные результаты свидетельствуют о том, что полиморфизм генов IL-1 β , IL-6 может оказывать влияние не столько на риск развития ВТ у лиц молодого возраста, сколько на характер его клинических проявлений в этой группе.

Ключевые слова: венозный тромбоэмболизм, провоспалительные цитокины, ген, полиморфизм

Адрес для переписки:

Полякова Анастасия Павловна
аспирант лаборатории биохимии
ФГБУ «Российский научно-
исследовательский институт
гематологии и трансфузиологии
ФМБА»
191024, Россия, Санкт-
Петербург, 2-я Советская ул., 16.
Тел. 8 (812) 717-19-37.
E-mail: a.polyakova9285@gmail.com

Авторы:

Полякова А.П. — аспирант лаборатории биохимии ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА», Санкт-Петербург, Россия

Шмелева В.М. — д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории свертывания крови ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА», Санкт-Петербург, Россия

Блинов М.Н. — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории биохимии ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА», Санкт-Петербург, Россия

Солдатенков В.Е. — к.м.н., старший научный сотрудник клинического отделения хирургической гематологии ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА», Санкт-Петербург, Россия

Каргин В.Д. — к.м.н., доцент, руководитель клинического отделения хирургической гематологии ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА», Санкт-Петербург, Россия

Папаян Л.П. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории свертывания крови ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА», Санкт-Петербург, Россия

Капустин С.И. — д.б.н., руководитель лаборатории биохимии ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА», Санкт-Петербург, Россия

Поступила 05.08.2013

Принята к печати 09.09.2013

ROLE OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINE GENE POLYMORPHISMS IN PATIENTS WITH EARLY-ONSET VENOUS THROMBOEMBOLISM

Polyakova A.P., Shmeleva V.M., Blinov M.N., Soldatenkov V.E., Kargin V.D., Papayan L.P., Kapustin S.I.

Russian Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Taking into account interrelations between inflammation and hemostasis, as well as immediate effects of IL-1 β , IL-6 and TNF α upon blood coagulation system, one may suggest that their functional variants could determine thrombosis risks both in arterial and venous circulation. The aim of this study was to assess possible role of allelic IL-1 β , IL-6 and TNF α variants in pathogenesis of venous thromboembolism (VTE) in young patients. A retrospective analysis was performed for a group of 180 patients with early-onset VTE, and 150 healthy. In a sub-group with deep-vein thrombosis of lower extremities (DWTLE) complicated by pulmonary artery thromboembolism (PAT), we have revealed increased frequencies of IL-6 –174C homozygotes (30.8% vs 13.0%, $p = 0.02$) and IL-1 β –31T (61.5% vs 40.9%, $p = 0.03$), when compared with a subgroup of DWTLE. Among patients with “isolated” PAT a tendency for increased IL-1 β –31TT ratio was found, as compared with DWTLE (53.8% vs 40.9%, $p = 0.3$), like as with control group (53.8% vs 40.7%, $p = 0.3$). These differences, however, were statistically insignificant. These data may suggest certain effects of IL-1 β and IL-6 gene polymorphisms upon clinical characteristics of venous thromboembolism, rather than upon general VTE risk among young persons. (*Med. Immunol.*, 2014, vol. 16, N 2, pp 155-164)

Keywords: venous thromboembolism, pro-inflammatory cytokines, gene, polymorphism

Address for correspondence:

Polyakova Anastasia P.
Research Fellow, Laboratory of
Biochemistry, Russian Research Institute
of Hematology and Blood Transfusion,
Federal Medical and Biological Agency
191024, Russian Federation,
St. Petersburg, 2nd Sovetskaya str., 16.
Phone: 7 (812) 717-19-37.
E-mail: a.polyakova9285@gmail.com

Authors:

Polyakova A.P., Research Fellow, Laboratory of Biochemistry,
Russian Research Institute of Hematology and Blood Transfusion,
Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian
Federation
Shmeleva V.M., PhD, MD (Medicine), Associate professor, Leading
Research Associate, Blood Coagulation Laboratory, Russian
Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal
Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation
Blinov M.N., MD, PhD (Medicine), Professor, Main Research
Associate, Laboratory of Biochemistry, Russian Research Institute of
Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical and Biological
Agency, St. Petersburg, Russian Federation
Soldatenkov V.E., PhD (Medicine), Senior Research Associate,
Surgical Hematology Department, Russian Research Institute of
Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical and Biological
Agency, St. Petersburg, Russian Federation
Kargin V.D., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Head,
Surgical Hematology Department, Russian Research Institute of
Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical and Biological
Agency, St. Petersburg, Russian Federation
Papayan L.P., PhD, MD (Medicine), Head, Blood Coagulation
Laboratory, Russian Research Institute of Hematology and Blood
Transfusion, Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg,
Russian Federation
Kapustin S.I., PhD, MD (Biology), Head, Biochemical Laboratory
of Biochemistry, Russian Research Institute of Hematology and Blood
Transfusion, Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg,
Russian Federation

Received 05.08.2013

Accepted 09.09.2013

Введение

Несмотря на все достижения современной медицины, венозный тромбоэмболизм (ВТ) по-прежнему относится к числу наиболее распространенных и социально-значимых заболеваний в Европе и США, являясь одной из ведущих причин смертности и инвалидизации населения этих стран. Чаще всего ВТ манифестирует в виде тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВНК) или/и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Частота возникновения ВТ в общей популяции составляет 1–3 случая на 1000 человек населения ежегодно [17, 32], при этом с возрастом риск развития данной патологии существенно возрастает. Тем не менее в последние десятилетия отмечается факт «омоложения» сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с развитием артериального и венозного тромбоза. В Российской Федерации показатели заболеваемости, смертности и инвалидизации от ВТ, к сожалению, являются одними из самых высоких в мире [2, 5]. Это свидетельствует о необходимости коррекции подходов к профилактике и лечению данной патологии с учетом последних достижений биомедицинской науки.

Этиопатогенез ВТ носит многофакторный характер. Наряду с приобретенными факторами риска (травма, иммобилизация, оперативное вмешательство, беременность, роды, прием гормональных препаратов, гипергомоцистеинемия и т.д.), большое значение в его возникновении имеет генетическая предрасположенность, обусловленная полиморфизмом генов различных компонентов системы гемостаза [1, 3, 24]. Кроме того, на вероятность развития и характер течения ВТ могут оказывать влияние и такие важнейшие компоненты иммунной защиты организма, как провоспалительные цитокины. Взаимосвязь между иммунным воспалением и протромботическими изменениями в системе гемостаза в настоящее время не подвергается сомнению и обнаруживается при различных заболеваниях, в частности атеросклерозе [18], остром инфаркте миокарда [13], синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [14]. К числу основных цитокинов, обладающих выраженными провоспалительными свойствами, относятся интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли- α (TNF α). Их синтез осуществляется различными типами клеток, включая иммунокомпетентные — Т-лимфоциты, активированные макрофаги, моноциты, а также эндотелиальные клетки [12, 25, 28]. Интерлейкин-1 представляет собой ком-

плекс, состоящий из 2 полипептидных цепей — α и β , обозначаемых IL-1 α и IL-1 β соответственно [10]. Наибольший интерес для изучения представляет IL-1 β , поскольку эта форма не только является преобладающей у человека, но и активно взаимодействует с IL-6 и TNF α в иммунных реакциях [7, 29]. Ген IL-1 β маркирован на 2-ой хромосоме (2q13) и состоит из 7 экзонов [15]. Гены TNF α и IL-6 локализованы на 6-ой (6p21) и 7-ой хромосоме (7p15) и состоят из 4 и 5 экзонов соответственно [7, 25].

Продукция цитокинов, как и большинства молекул белковой природы, может значительным образом зависеть от полиморфизма соответствующих генов. Учитывая тесную взаимосвязь между процессами воспаления и коагуляции, Beckers M.M.J. et al. высказали предположение, что полиморфизм генов, кодирующих провоспалительные цитокины, может играть определенную роль в патогенезе ВТ [6]. Известно несколько аллельных вариантов генов IL-1 β , IL-6 и TNF α , ассоциированных с их повышенной продукцией. Наиболее хорошо изученными, в том числе с точки зрения клинической значимости при различных патологических состояниях, являются аллельные варианты, обусловленные однонуклеотидными заменами в регуляторной области генов (IL-1 β T 31C, IL-1 β C—511T, IL-6 G—174C, TNF α G—308A) и характеризующиеся их усиленной экспрессией и секрецией соответствующих цитокинов [16, 25, 31].

Целью нашего исследования явилось изучение роли полиморфизма генов ряда провоспалительных цитокинов в патогенезе ВТ у жителей Северо-Западного региона России.

Материалы и методы

В настоящее ретроспективное исследование были включены 180 пациентов (100 женщин и 80 мужчин, средний возраст группы — 34,0 \pm 8,6 года), имевших в анамнезе хотя бы один объективно подтвержденный эпизод ВТ. Все больные в период с 2003 по 2012 год проходили стационарное или амбулаторное лечение в Российском научно-исследовательском институте гематологии и трансфузиологии. Критериями включения пациентов в группу исследования явились: ранний дебют ВТ (до 45 лет); отсутствие в анамнезе эпизодов артериального тромбоза (инфаркт миокарда, ишемический инсульт), иных проявлений артериальной патологии (ишемическая болезнь сердца, атеросклероз сосудов различной локализации, гипертоническая болезнь и прочие), онкологических, онкогематологических и аутоиммунных заболеваний. В зависимости от характера

клинических проявлений ВТ, исследуемая группа была подразделена на следующие подгруппы: «изолированный ТГВНК», в которую вошли 115 (63,9%) больных с тромботическим поражением глубоких вен нижних конечностей без признаков ТЭЛА; «ТГВНК + ТЭЛА», которую составили 39 (21,7%) пациентов с ТГВНК, осложненным развитием ТЭЛА; «изолированная ТЭЛА» — 26 (14,4%) больных с ТЭЛА, у которых клинико-инструментальное обследование не выявило признаков патологии в системе нижней полой вены. Контрольную группу (КГ) составили 150 доноров крови, соответствующих по полу и возрасту исследуемой группе пациентов. Все включенные в исследование лица являлись жителями Северо-Западного региона России.

В качестве материала исследования были использованы образцы геномной ДНК, полученные из стабилизированной ЭДТА периферической крови больных с ВТ и лиц КГ. Выделение ДНК из лейкоцитарной фракции проводилось стандартным методом по Miller S.A. et al. [25]. Детекцию аллельных вариантов генов TNF α (308G/A), IL-6 (174G/C) и IL-1 β (31T/C) выполняли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом согласно описанным ранее методикам [20, 21, 31].

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью компьютерной программы GraphPad Prism, версия 5 (GraphPad Software Inc., San Diego, USA). Частоты встречаемости (ЧВ) генотипов определяли прямым подсчетом. Различия в распределении аллельных и генотипических вариантов исследуемых генов оценивали с помощью точного критерия Фишера. Для оценки степени различий в ЧВ аллелей, генотипов и их сочетаний между исследуемыми группами

рассчитывали коэффициент «отношения шансов» (OR — odds ratio) с 95% доверительным интервалом (CI — confidence interval), а также *p*-значение. Соответствие распределения генотипов в обследованных группах каноническому распределению Харди–Вайнберга оценивали с помощью критерия хи-квадрат. Во всех случаях статистическая значимость различий принималась при значении *p* < 0,05.

Результаты

Результаты сравнительного анализа распределения генотипов изученных генов у пациентов с ВТ и в группе контроля представлены в таблице 1. Как видно из данной таблицы, статистически значимых различий между обследованными группами не наблюдалось. Характер распределения генотипов для всех изучаемых генов, как в группе больных, так и в КГ, соответствовал распределению Харди–Вайнберга.

Для изучения возможного влияния аллельных вариантов генов провоспалительных цитокинов на характер клинических проявлений ВТ был выполнен анализ распределения генотипов TNF α , IL-6 и IL-1 β в соответствующих подгруппах больных. Результаты представлены в таблице 2.

Как видно из этой таблицы, наиболее выраженные различия наблюдались между группами пациентов с «изолированным ТГВНК» и с тромбозом глубоких вен, осложненным развитием ТЭЛА. В частности, в подгруппе «ТГВНК + ТЭЛА» отмечалось статистически значимое увеличение ЧВ гомозигот по аллелям IL-6 —174C (30,8% против 13,0%, OR = 3,0; 95% CI: 1,2-7,1; *p* = 0,02) и IL-1 β —31T (61,5% против 40,9%, OR = 3,7; 95% CI: 1,2-11,9; *p* = 0,03) по сравнению с больными, имевшими ТГВНК

ТАБЛИЦА 1. ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ (ЧВ) ГЕНОТИПОВ ПО ГЕНАМ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ С ВТ И В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ (КГ)

Ген, полиморфизм	Генотип	ЧВ генотипа, % ВТ КГ (N = 180) (N = 150)		OR (95%CI)	<i>p</i>
IL-1 β , –31T/C	–31TT	47,2%	50,7%	0,9 (0,6-1,3)	0,6
	–31TC	43,9%	40,7%	1,1 (0,7-1,8)	0,6
	–31CC	8,9%	8,6%	1,0 (0,5-2,2)	1,0
IL-6, –174G/C	–174GG	27,6%	31,3%	0,8 (0,5-1,3)	0,5
	–174GC	55,3%	52,0%	1,2 (0,7-1,8)	0,6
	–174CC	17,1%	16,7%	1,0 (0,6-1,6)	1,0
TNF α , –308G/A	–308GG	77,9%	78,7%	0,9 (0,6-1,6)	0,9
	–308GA	21,6%	20,7%	1,1 (0,6-1,8)	0,9
	–308AA	0,5%	0,6%	0,8 (0,1-13,4)	1,0

Примечание. N – количество индивидов в группе.

ТАБЛИЦА 2. ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ (ЧВ) ГЕНОТИПОВ ПО ГЕНАМ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ВТ

Ген, полиморфизм	Генотип	ЧВ генотипа (%)						
		иТГВНК (N = 115)	ТГВНК+ТЭЛА (N = 39)	иТЭЛА (N = 26)	Рецидив ТГВНК (N = 35)	ТГВНК без рецидива (N = 119)	Рецидив ТЭЛА (N = 10)	ТЭЛА без рецидива (N = 55)
IL-1 β , -31T/C	-31TT	40,9%	61,5%*	53,9%	34,3%	49,6%	60,0%	58,2%
	-31TC	51,3%	28,2%*	34,6%	51,4%	43,7%	20,0%	32,7%
	-31CC	7,8%	10,3%	11,5%	14,3%	6,7%	20,0%	9,1%
IL-6, -174G/C	-174GG	27,8%	23,1%	30,8%	25,7%	26,9%	10,0%	29,1%
	-174GC	59,2%	46,1%	53,8%	57,1%	55,5%	60,0%	47,3%
	-174CC	13,0%	30,8%*	15,4%	17,2%	17,6%	30,0%	23,6%
TNF α , -308G/A	-308GG	78,3%	71,8%	84,6%	74,3%	77,3%	80,0%	76,4%
	-308GA	21,7%	25,6%	15,4%	25,7%	21,9%	20,0%	21,8%
	-308AA	0	2,6%	0	0	0,8%	0	1,8%

Примечание. иТГВНК – изолированный ТГВНК; ТГВНК + ТЭЛА – ТГВНК, осложненный развитием ТЭЛА; иТЭЛА – изолированная ТЭЛА; N – количество индивидов в группе; * – $p < 0,05$ (группа сравнения – иТГВНК).

без признаков эмболии легочной артерии. Кроме того, в группе пациентов с ТГВНК, осложненным ТЭЛА, было выявлено почти двукратное снижение доли гетерозигот по гену IL-1 β (28,2% против 51,3%, у лиц с «изолированным ТГВНК», OR = 0,2; 95% CI: 0,1-0,7; $p = 0,01$). Интересным представляется тот факт, что все указанные отличия были наиболее характерны для группы женщин с ВТ, тогда как у мужчин распределение ЧВ генотипов исследуемых генов практически не зависело от наличия в анамнезе ТЭЛА. Так, в частности, среди пациенток с ТГВНК, осложнен-

ным ТЭЛА, генотип IL-6 -174CC обнаруживался в 43,8% случаев, тогда как в подгруппе «изолированный ТГВНК» – только в 13,4% (OR = 5,0; 95% CI: 1,5-16,9; $p = 0,01$) (рис. 1). Частоты встречаемости генотипов -31TT и -31TC гена IL-1 β в обозначенных подгруппах составили, соответственно, 68,8% против 37,3% (OR = 3,7; 95% CI: 1,2-11,9; $p = 0,03$) и 18,8% против 55,2% (OR = 0,2; 95% CI: 0,1-0,7; $p = 0,01$).

Анализ особенностей распределения генотипов изученных цитокинов у больных с рецидивирующим течением ТГВНК выявил более чем дву-

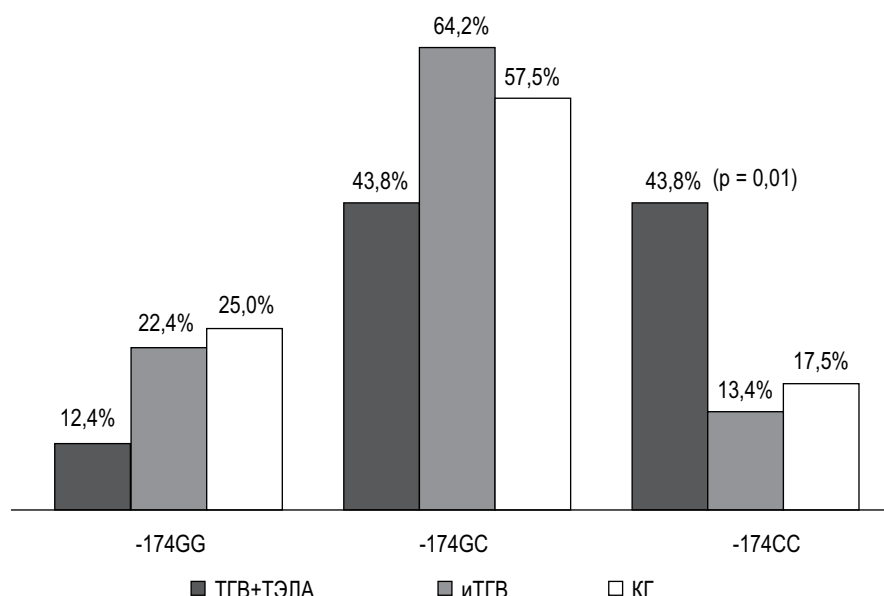


Рисунок 1. Распределение генотипов гена IL-6 у пациенток с различными клиническими проявлениями ТГВНК и в КГ (p – сравнение с подгруппой иТГВНК)

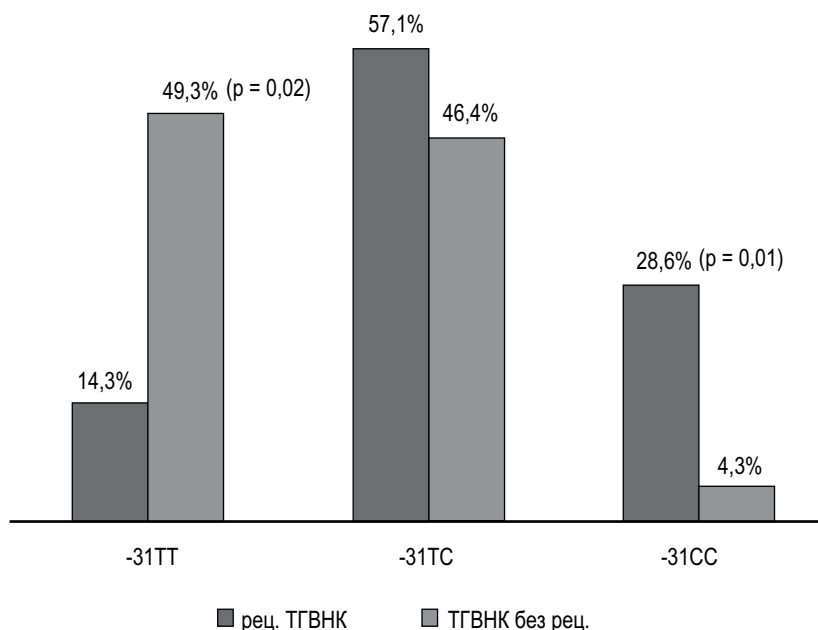


Рисунок 2. Распределение генотипов по гену IL-1 β у пациенток в зависимости от наличия повторных эпизодов ТГВНК (р – сравнение с группой «ТГВНК без реци.»)

Примечание. «ТГВНК без реци.» – группа пациенток с единственным эпизодом ТГВНК в анамнезе, «рецид. ТГВНК» – группа пациенток с рецидивирующим течением ТГВНК.

кратное увеличение доли лиц с генотипом IL-1 β –31CC в этой группе, по сравнению с пациентками, имевшими единственный эпизод в анамнезе (14,3% против 6,7% соответственно, OR = 2,1; 95% CI: 0,7–6,9; p = 0,2). Та же тенденция наблюдалась и в группе пациенток с рецидивом(и) ТЭЛА (20% против 9,1%, OR = 2,5; 95% CI: 0,4–15,2; p = 0,3). Наиболее выраженное влияние полиморфизма гена IL-1 β на вероятность рецидивирующего характера течения ВТ наблюдалось в группе пациенток. Так, носительство аллеля –31С у женщин с ТГВНК повышало риск развития повторного тромботического эпизода в 5,8 раз, а генотипа –31СС – почти в 11 раз, по сравнению с обладательницами альтернативных вариантов гена IL-1 β (85,7% против 50,7%, OR = 5,8; 95% CI: 1,2–28,0; p = 0,02 и 28,6% против 4,3%, OR = 10,7; 95% CI: 2,1–54,7; p = 0,01 соответственно). В группе пациенток с рецидивирующим течением ТГВНК было обнаружено более чем трехкратное снижение доли лиц с генотипом IL-1 β –31ТТ по сравнению с группой женщин, имевших единственный эпизод тромбоза в анамнезе (14,3% против 49,3%; OR = 0,2; 95% CI: 0,1–0,8; p = 0,02) (рис. 2).

Среди пациентов с ТЭЛА, не имевших клинико-инструментальных признаков ТГВНК,

отмечалась тенденция к увеличению числа лиц с вариантом IL-1 β –31ТТ, по сравнению как с группой больных с изолированным поражением глубоких вен нижних конечностей (53,8% против 40,9% соответственно, OR = 1,7; 95% CI: 0,7–4,0; p = 0,3), так и с КГ (53,8% против 40,7% соответственно, OR = 1,7; 95% CI: 0,7–3,9; p = 0,3), однако данные различия не были статистически значимыми.

Обсуждение

Известно, что некоторые провоспалительные цитокины, в частности IL-1 β , IL-6 и TNF α , могут оказывать непосредственное влияние на систему гемостаза и способствовать усиленному тромбообразованию. Данный эффект реализуется с помощью трех основных механизмов: 1) активация коагуляционного каскада за счет усиления экспрессии тканевого фактора; 2) снижение активности естественных антикоагулянтов; 3) угнетение фибринолиза за счет подавления продукции тканевого активатора плазминогена и, напротив, активации транскрипции гена ингибитора активатора плазминогена 1-го типа – PAI-1 [22, 25, 26]. Кроме того, они способны усиливать экспрессию молекул адгезии (ICAM и VCAM), а также синтез друг друга и ряда других медиаторов иммунного

воспаления, например, интерлейкина-8 (IL-8) [10, 25]. В исследовании на здоровых добровольцах было показано, что инфузия низких доз эндотоксинов приводит к повышению уровня прокоагулянтных факторов [28]. Поэтому, несмотря на отсутствие при венозном тромбозе системного воспаления, характерного для атеросклеротического поражения артерий, предполагается, что воспалительный процесс может приводить к активации гемостаза, увеличивая тем самым риск развития ВТ. В подтверждение этому исследовательская группа Leiden Thrombophilia Study установила, что высокие уровни IL-6, IL-8, а также TNF α ассоциированы с 2-3-кратным повышением риска ВТ [23] и рецидивирующим характером его течения [27]. Вопрос о том, является ли воспаление причиной или следствием свершившегося тромбоза, до сих пор до конца не решен. Существуют сторонники как первой, так и второй точек зрения. Christiansen S.C. et al. в результате проспективного исследования сывороточных уровней цитокинов, выполненного на группе добровольцев, установили, что формирование провоспалительного статуса, наиболее вероятно, является следствием венозного тромбоза, а не его причиной [9]. В то же время Beckers M.M.J. et al. в своей работе показали, что отдельные аллельные варианты генов IL-1 β , IL-4, IL-6 и IL-13 могут быть ассоциированы с повышенным риском ВТ [6].

Результаты проведенного нами ретроспективного исследования свидетельствуют о том, что полиморфизм генов IL-6 и IL-1 β может оказывать влияние не столько на риск возникновения ВТ в молодом возрасте, сколько на характер его клинических проявлений у лиц данной группы. При этом было отмечено, что наибольшее значение отдельные аллельные варианты генов указанных цитокинов имеют в патогенезе венозного тромбоза у женщин. Так, в частности, у пациенток с ТГВНК, осложненным ТЭЛА, значительно чаще, чем у женщин с «изолированным» течением тромботического процесса, в системе нижней полой вены выявлялись генотипы IL-6 –174CC, IL-1 β –31TT и IL-1 β –31TC. В то же время для больных с рецидивирующим течением ТГВНК было характерно носительство аллеля –31C гена IL-1 β .

В экспериментальных исследованиях было показано, что полиморфизм IL-6 (174G/C), приводящий к усилению транскрипции гена IL-6, ассоциирован с повышенным уровнем не только этого цитокина, но и С-реактивного белка – маркера острой фазы воспаления [31]. У лиц с генотипом IL-6 174CC наблюдаются наиболее

высокие значения указанных маркеров воспаления по сравнению с обладателями других генотипов IL-6. Возможно, более агрессивное течение ТГВНК и склонность к эмболизации ветвей легочной артерии у пациентов с генотипом IL-6 174CC связаны с более выраженным поражением сосудистого эндотелия и снижением его тромборезистентных свойств. Кроме того, увеличение продукции IL-6 может сопровождаться повышением экспрессии гена β -цепи фибриногена, являющегося, как известно, основным компонентом тромба как в венозном, так и в артериальном русле [28, 30]. Функциональное значение полиморфизма IL-1 β –31TC до сих пор до конца не определено. Hall S.K. et al. высказали предположение, что полиморфизм IL-1 β (–31T/C), характеризующийся потерей первого тимина в TATA-бок промоторной области гена, существенно не влияет на экспрессию гена, но приводит к усиленной секреции IL-1 клетками [16]. Исследование El-Omar E.M. et al. показало, что аллельные варианты T 31C и C–511T гена IL-1 β сцеплены между собой [11] и, следовательно, должны обладать сходным эффектом. Однако Chen H. et al. при исследовании транскрипционной активности гена IL-1 β установили, что это не всегда соответствует истине. В частности, было выявлено, что наличие цитозина в позиции –31 гена IL-1 β , вне зависимости от аллельного варианта полиморфизма C–511T, приводит к умеренному снижению транскрипционной активности, тогда как при сочетании двух минорных нуклеотидов в позициях –31 и –511 транскрипционная активность гена резко возрастает [8].

К сожалению, в настоящей работе не удалось подтвердить полученные нами ранее данные о влиянии полиморфизма G 308A гена TNF α на риск развития ТГВНК у женщин [4]. Возможно, это связано с различием возрастных характеристик обследованных групп больных. В исследовании, проведенном группой Leiden Thrombophilia Study, в отличие от нашего, принимали участие пациенты с ВТ не только молодого, но и старшего возраста (от 17 до 70 лет). Учитывая вышесказанное, можно предположить, что TNF α имеет большее значение в патогенезе венозного тромбоза у пациентов старшей возрастной группы, чем у лиц молодого возраста. Для подтверждения данной гипотезы требуется проведение дополнительных исследований с включением в них большего числа больных различных возрастных категорий. Также представляется весьма интересным изучение уровня цитокинов, а также маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с различными генотипами.

Список литературы

1. Баркаган З.С. Клинико-патогенетические варианты, номенклатура и основы диагностики гематогенных тромбофилий // Проблемы гематологии. — 1996. — № 3. — С. 5-15.
2. Варданян А.В. Послеоперационные венозные тромбоэмболические осложнения — реальная опасность и современные методы профилактики // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2008. — Вып. 14, №1. — С. 67-72.
3. Капустин С.И., Блинов М.Н., Каргин В.Д., Филановская Л.И., Салтыкова Н.Б., Белязо О.Е., Головина О.Г., Шмелева В.М., Паншина А.М., Папаян Л.П. Генетические детерминанты наследственной тромбофилии в патогенезе венозного тромбоза // Терапевтический архив. — 2003. — № 10. — С. 78-80.
4. Полякова А.П., Салтыкова Н.Б., Каргин В.Д., Воробьева Н.А., Шмелева В.М. Капустин С.И. Особенности аллельного полиморфизма генов иммунного ответа у больных с венозным тромбозом // Материалы V Всероссийской Конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» (с международным участием). — М., 2011. — С. 416-417.
5. Харченко В.И., Какорина Е.П., Корякин М.В., Вирин М.М., Ундрицов В.М., Смирнова Н.Л., Онищенко П.И., Потиевский Б.Г., Михайлова Р.Ю. Смертность от болезней системы кровообращения в России и в экономически развитых странах. Необходимость усиления кардиологической службы и модернизации медицинской статистики в Российской Федерации // Российский кардиологический журнал. — 2005. — № 2. — С. 5-18.

Ссылки 6-32 см. в References (стр. 162-164). See References for numbers 6-32 at pp. 162-164.

References

1. Barkagan Z.S. Kliniko-patogeneticheskie varianty, nomenklatura i osnovy diagnostiki gematogennykh trombofiliiy [Clinical and pathogenic variants, the nomenclature and diagnostic framework hematogenic thrombophilia]. *Problemy gematologii — Issues of Hematology*, 1996, no. 3, pp. 5-15.
2. Vardanyan A.V. Posleoperatsionnye venoznye tromboembolicheskie oslozhneniya — real'naya opasnost' i sovremennye metody profilaktiki [Postoperative venous thromboembolic complications — real danger and modern methods of prevention]. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya — Angiology and Vascular Surgery*, 2008, vol. 14, no. 1, pp. 67-72.
3. Kapustin S.I., Blinov M.N., Kargin V.D., Filanovskaya L.I., Saltykova N.B., Belyazo O.E., Golovina O.G., Shmeleva V.M., Panshina A.M., Papayan L.P. Geneticheskie determinanty nasledstvennoy trombofilii v patogeneze venoznogo tromboza [Genetical determinants of inherited thrombophilia in pathogenesis of venous thrombosis]. *Terapevticheskiy arkhiv — The Therapeutic Archive*, 2003, no. 10, pp. 78-80.
4. Polyakova A.P., Saltykova N.B., Kargin V.D., Vorob'eva N.A., Shmeleva V.M. Kapustin S.I. Osobennosti allel'nogo polimorfizma genov immunnogo otveta u bol'nykh s venoznym trombozom [The features of allelic polymorphism of immune response genes in patients with venous thrombosis. Materials of V All-Russian Conference "Clinical hemostasiology and hemoreology in cardiovascular surgery" (with international attendance)]. *Moscow, 2011, pp. 416-417*
5. Harchenko V.I., Kakorina E.P., Koryakin M.V., Virin M.M., Undritsov V.M., Smirnova N.L., Onishchenko P.I., Potievskiy B.G., Mikhaylova R.Yu. Smernost' ot bolezney sistemy krovoobrashcheniya v Rossii i v ekonomicheski razvitykh stranakh. Neobkhodimost' usileniya kardiologicheskoy sluzhby i modernizatsii meditsinskoy statistiki v Rossiyskoy Federatsii [The cardiovascular diseases mortality in Russia and developed countries. The necessity of intensification of Cardiological service and modernization of medical statistics in Russian Federation]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal — Russian Cardiological Journal*, 2005, no. 2, pp. 5-18.
6. Beckers M., Ruven H., Haas F. Single nucleotide polymorphisms in inflammation-related genes are associated with venous thromboembolism. *European Journal of Internal Medicine*, 2010, vol. 21, no. 4, pp. 289-292.
7. Belfer I., Buzas B., Hipp H., Doevendans P.A., ten Cate H., Prins M.H., Biesma D.H. Haplotype structure of inflammatory cytokines genes (IL1B, IL6 and TNF/LTA) in US Caucasians and African Americans. *Genes Immun.*, 2004, vol. 5, no. 6, pp. 505-512.
8. Chen H., Wilkins L.M., Aziz N., Cannings C., Wyllie D.H., Bingle C., Rogus J., Beck J.D., Offenbacher S., Cork M.J., Rafie-Kolpin M., Hsieh C.-M., Kornman K.S., Duff G. W. Single nucleotide

polymorphisms in the human interleukin-1B gene affect transcription according to haplotype context. *Human Molecular Genetics*, 2006, vol. 15, no. 4, pp. 519-529.

9. Christiansen S.C., Næss I.A., Cannegieter S.C., Hammerstrøm J., Rosendaal F.R., Reitsma P.H. Inflammatory Cytokines as Risk Factors for a First Venous Thrombosis: A Prospective Population-Based Study. *Plos Med.*, 2006, vol. 3, no. 8, pp. 1414-1419.

10. Dinarello C.A. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood*, 1996, vol. 87, pp. 2095-2147.

11. El-Omar E.M., Carrington M., Chow W.-Ho, McColl K.E., Bream J.H., Young H.A., Herrera J., Lissowska J., Yuan C.C., Rothman N., Lanyon G., Martin M., Fraumeni J.F.Jr., Rabkin C.S. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature*, 2000, vol. 404, no. 6776, pp. 398-402.

12. Fernandez-Real J.-M., Broch M., Vendrell J., Richart C., Ricart W. Interleukin-6 Gene Polymorphism and Lipid Abnormalities in Healthy Subjects. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2000, vol. 85, no. 3, pp. 1334-1339.

13. Frangogiannis N.G., Smith C.W., Entman M.L. The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovascular Research*, 2002, vol. 53, no. 1, pp. 31-47.

14. Franchini M., Lippi G., Manzato F. Recent acquisitions in the pathophysiology, diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis J.*, 2006, vol. 4, no. 1, pp. 4-15.

15. Guasch J.F., Bertina R.M., Reitsma P.H. Five novel intragenic dimorphisms in the human Interleukin-1 genes combine to high informativity. *Cytokine*, 1996, vol. 8, no. 8, pp. 598-602.

16. Hall S.K., Perregaux D.G., Gabel C.A., Woodworth T., Durham L.K., Huizinga T.W.F., Breedveld F.C., Seymour A.B. Correlation of polymorphic variation in the promoter region of the interleukin-1 β gene with secretion of interleukin-1 β protein. *Arthritis & Rheumatism*, 2004, vol. 50, no. 6, pp. 1976-1983.

17. Heit J.A., Melton III L.J., Lohse C.M., Petterson T.M., Silverstein M.D., Mohr D.N., O'Fallon W.M. Incidence of Venous Thromboembolism in hospitalized Patients vs Community Residents. *Mayo Clin Proc.*, 2001, vol. 76, pp. 1102-1110.

18. Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation*, 2002, vol. 105, no. 9, pp. 1135-1143.

19. Miller S.A., Dykes D.D. and Polesky H.F. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucl Acid Res.*, 1988, vol. 16, no. 3, pp. 1215-1218.

20. Ohashi J., Naka I., Doi A., Patarapotikul J., Hananantachai H., Tangpukdee N., Looareesuwan S., Tokunaga K. A functional polymorphism in the IL1B gene promoter, IL1B -31C>T, is not associated with cerebral malaria in Thailand A functional polymorphism in the IL1B gene promoter, IL1B -31C>T, is not associated with cerebral malaria in Thailand. *Malar J.*, 2005, vol. 4, no. 1, pp. 38-44.

21. Ozen S., Alikasifoglu M., Bakkaloglu A., Duzova A., Jarosova K., Nemcova D., Besbas N., Venkovsky J., Tuncilek E. Tumour necrosis factor alpha G->A -238 and G->A -308 polymorphisms in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*, 2002, vol. 41, no. 2, pp. 223-227.

22. Petäjä J. Inflammation and coagulation. An overview. *Thrombosis Research*, 2011, vol. 127, pp. 34-37.

23. Reitsma P.H., Rosendaal F.R. Activation of innate immunity in patients with venous thrombosis: the Leiden Thrombophilia Study. *J. Thromb. Haemost.*, 2004, vol. 2, no. 4, pp. 619-622.

24. Rosendaal F.R., Reitsma P.H. Genetics of venous thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2009, vol. 7, pp. 301-304.

25. Steinbrugger I., Haas A., Maier R., Renner W., Mayer M., Werner C., Wedrich A., El-Shabrawi Y., Schmut O., Weger M. Analysis of inflammation- and atherosclerosis-related gene. *Molecular Vision*, 2009, vol. 15, pp. 609-618.

26. Ulfhammer E., Larsson P., Karlsson L., Hrafnkelsdottir T., Bokarewa M., Tarkowski A., Jern S. TNF- α mediated suppression of tissue type plasminogen activator expression in vascular endothelial cells is NF- κ B- and p38 MAPK-dependent. *J. Thromb. Haemost.*, 2006, vol. 4, no. 8, pp. 1781-1789.

27. van Aken B.E., den Heijer M., Bos G.M.J. Recurrent Venous Thrombosis and Markers of Inflammation. *J. Thromb. Haemost.*, 2000, vol. 83, pp. 536-539.

28. van der Poll T., Levi M., Hack C.E., ten Cate H., van Deventer S.J.H., Eerenberg A.J.M., de Groot E.R., Jansen J., Gallati H., Bueller H.R., ten Cate J.W., Aarden L.A. Elimination of Interleukin 6 Attenuates Coagulation Activation in Experimental Endotoxemia in Chimpanzees. *J. Exp. Med.*, 1994, vol. 179, pp. 1254-1259.

29. van Minkelen R., de Visser M.C.H., Houwing-Duistermaat J.J., Vos H.L., Bertina R.M., Rosendaal F.R. Haplotypes of IL1B, IL1RN, IL1R1, and IL1R2 and the Risk of Venous Thrombosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2007, vol. 27, no. 6, pp. 1486-1491.

30. Verschuur, M., de Jong M. Felida L., de Maat M.P.M., de Maat M.P.M., Vos H.L. A Hepatocyte Nuclear Factor-3 Site in the Fibrinogen beta Promoter Is Important for Interleukin 6-induced Expression, and Its Activity Is Influenced by the Adjacent -148C/T Polymorphism. *Journal of Biological Chemistry*, 2005, vol. 280, no. 17, pp. 16763-16771.
31. Vickers M.A., Green F.R., Terry C., Mayosi B.M., Julierc C., Lathropd M., Ratcliffee P.J., Watkinsb H.C., Keavney B. Genotype at a promoter polymorphism of the interleukin-6 gene is associated with baseline levels of plasma C-reactive protein. *Cardiovascular Research*, 2002, vol. 53, no. 4, no. 1029-1034.
32. White R.H. The Epidemiology of Venous Thromboembolism. *Circulation*, 2003, vol. 107, pp. I-4-I-8.