

# ПОЛИМОРФИЗМ ПРОМОТОРНОГО РЕГИОНА ГЕНА IL-1 $\beta$ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В АНАМНЕЗЕ

Шевченко А.В.<sup>1</sup>, Голованова О.В.<sup>1</sup>, Коненков В.И.<sup>1</sup>,  
Воевода М.И.<sup>2</sup>, Максимов В.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск

<sup>2</sup>Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт терапии Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск

**Резюме.** Мы провели анализ ассоциированности промоторного региона гена IL-1 $\beta$  в позициях -511C/T и -31T/C у пациентов европеоидного происхождения, перенесших острый инфаркт миокарда (ИМ), с классическими факторами риска его развития. Расчет параметров сцепления между локусами позволил установить достоверное неравновесное сцепление между IL-1 $\beta$  -31C/T (rs1143627) и IL-1 $\beta$  -511T/C (rs16944). Сравнительный анализ сложного генотипа выявил достоверные различия между группами здоровых и пациентов с ИМ в анамнезе. Так, генотип IL-1 $\beta$ -31CC/-511CT, отсутствующий у пациентов с ИМ, выявляется в группе здоровых с частотой 5,5%. Частота IL-1 $\beta$ (-31/-511) CC/CT генотипа статистически значимо различается в группе пациентов со случаем ИМ до 55 лет относительно здоровых лиц.

Следовательно, анализируемый полиморфизм промоторного региона гена IL-1 $\beta$  можно рассматривать как дополнительный конституциональный фактор предрасположенности к развитию сосудистых повреждений.

*Ключевые слова:* инфаркт миокарда, полиморфизм IL-1 $\beta$ , классические факторы риска ИМ.

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

## PROMOTER POLYMORPHISM OF IL-1 $\beta$ GENE IN PATIENTS WITH A HISTORY OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

**Abstract.** We have performed analysis of associations between IL-1 $\beta$  gene promoter polymorphism (-511C/T and -31 T/C variants), and conventional cardiovascular risk factors in the patients living in the West Siberia who had previously a history of myocardial infarction (MI). We are shown a strong linkage disequilibrium between IL-1 $\beta$  -31C/T (rs1143627), and IL-1 $\beta$ -511T/C (rs16944). Significant differences in frequency distributions of some compound genotypes were observed between healthy and patients with a history of MI. E.g., frequency of IL-1 $\beta$ -31CC/-511CT genotype was detected in 5.5 % of healthy population, while being absent among MI patients. A frequency of IL-1 $\beta$  (-31/-511) CC/CT genotype showed significant differences between MI patients under 55 years, as compared to healthy persons.

Hence, the analyzed IL-1 $\beta$  promoter polymorphisms may be considered as an additional constitutional factor predisposing for vascular alterations. (*Med. Immunol.*, vol. 12, N 3, pp 219-226)

### 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

*Keywords:* myocardial infarction, IL-1 $\beta$  gene polymorphism, conventional risk factors.

### Введение

Хронические мультифакториальные заболевания, к которым относятся и сердечно-сосудистые, обусловлены сочетанием факторов, одним из которых является воспаление,

влияющее на инициацию и прогрессирование процессов дестабилизации атеросклеротических бляшек и на развитие острых клинических проявлений, таких как нестабильная стенокардия (НСК), инфаркт миокарда (ИМ), внезапная смерть [18]. Клинические исследования показали, что повышенное содержание в плазме крови молекул адгезии (sVCAM-1, sICAM-1), провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ ), белков острой фазы (фибриногена, САА, СРБ, неоптерина), а также увеличение общего количества лейкоцитов свидетельствуют о более высоком риске развития ССЗ. У пациентов с ССЗ установлена взаимосвязь между лабораторными признаками активной воспалительной реакции и неблагоприятным прогнозом [14].

Характер воспалительного процесса у разных лиц может существенно различаться, на что может влиять и индивидуальный набор аллельных вариантов генов цитокинов. Провоспалительный цитокин IL-1 представляет собой систему из трех молекул: IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1ra (антагонист рецептора IL-1) и двух рецепторов IL-1RI и IL-1RII. Преобладающей формой IL-1 является IL-1 $\beta$  – многофункциональный цитокин с широким спектром действия, играющий ключевую роль в развитии и регуляции неспецифической защиты и специфического иммунитета. Основными продуцентами IL-1 $\beta$  являются макрофаги и моноциты. IL-1 $\beta$  инициирует и регулирует воспалительные, иммунные процессы, активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы, цитокинов (IL-2, IL-3, IL-6, TNF $\alpha$ ), молекул адгезии (Е-селектинов), прокоагулянтов, простагландинов. IL-1 $\beta$  повышает хемотаксис, фагоцитоз, гемопоэз, проницаемость сосудистой стенки, цитотоксическую и бактерицидную активность, оказывает пирогенный эффект [12, 15].

Эндотелиальные клетки сосудов человека под влиянием IL-1 $\beta$  секретируют полипептиды, подобные тромбоцитарному фактору роста, которые могут стимулировать клеточную миграцию и пролиферацию и вызывать освобождение сосудистых медиаторов воспаления, что может привести к диссеминированной внутрисосудистой коагуляции. Повышение уровня IL-1 наблюдается при различных воспалительных и аутоиммунных заболеваниях. Показан повышенный уровень mRNA IL-1 $\beta$  в атеросклеротических бляшках и высказано предположение, что IL-1 $\beta$  может усиливать местную иммунореактивность [13].

Исследования последних лет показали, что за уровень экспрессии и продукции цитокина

ответственны некоторые аллельные ассоциации генов семейства IL-1. Так, регуляторный регион IL-1 $\beta$  содержит несколько полиморфных сайтов, причём один из них (в позиции -31) расположен непосредственно в последовательности ТАТА-бокс, характерной для многих индуцибельных белков. Для ряда европеоидных популяций показано, что SNP IL-1 $\beta$  (-31) находится в 100% неравновесном сцеплении с SNP IL-1 $\beta$  (-511) [2, 7].

Цель настоящего исследования состояла в анализе ассоциированности аллельного полиморфизма регуляторного участка гена IL-1 $\beta$  (SNP IL-1 $\beta$  rs1143627 (позиция -31) и rs16944 (позиция -511)) у пациентов европеоидного происхождения, перенесших острый инфаркт миокарда, с факторами риска его развития.

## Материалы и методы

**Пациенты.** Нами были обследованы 208 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.

Контрольную группу составили 95 практически здоровых лиц, этнически и географически соответствующих 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 заболеваний сердечно-сосудистой системы и каких-либо хронических заболеваний.

**Методы.** Индекс массы тела (ИМТ) вычисляли по формуле: ИМТ (кг/м<sup>2</sup>) = вес(кг)/рост<sup>2</sup> (м<sup>2</sup>). Масса тела считалась избыточной при превышении ИМТ 25 кг/м<sup>2</sup>, ожирение – ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>.

SNP полиморфизм промоторного региона гена IL-1 $\beta$  исследовался в позициях -31С/Т (rs1143627) и -511Т/С (rs16944). Генотипирование аллельных вариантов IL-1 $\beta$  осуществляли методом рестриктового анализа продуктов амплификации (RFLP-анализ). Участок промоторного региона гена IL-1 $\beta$  амплифицировали с использованием пары специфических праймеров [20]

затем продукты амплификации подвергались гидролизу эндонуклеазой рестрикции AluI и BstDEI соответственно («СибЭнзим», Новосибирск).

Статистическая обработка результатов включала расчет частот генотипов и гаплотипов IL-1 $\beta$  и тестирование их распределения на соответствие равновесию Харди–Вайнберга (ХВ) с использованием критерия хи-квадрат. Относительный риск (OR – odds ratio) заболевания по конкретному генотипу вычисляли как отношение шансов [4]. Оценку сцепления между локусами проводили с использованием программы «Arlequin» ver. 3.1 (URL: <http://anthro.unige.ch/software/arlequin/>).

Анализ уровня таких показателей, как масса тела, индекс массы тела, систолическое и диастолическое артериальное давление, у носителей разных генотипов проводили с помощью теста Манна–Уитни, 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

Общая характеристика группы пациентов и здоровых представлена в таблице 1. Нами вы-

явлены 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.

Частоты генотипов IL-1 $\beta$  (-31) С/Т и IL-1 $\beta$  (-511) Т/С в группе здоровых и пациентов с ИМ находятся в равновесии Харди–Вайнберга.

Расчет параметров сцепления между локусами позволил установить достоверное неравновесное сцепление между IL-1 $\beta$ -31С/Т (rs1143627) и IL-1 $\beta$ -511Т/С (rs16944). Частоты гаплотипов в группах здоровых и пациентов с ИМ приведены в таблице 2. С суммарной частотой 93,2% у здоровых и 90,72% у пациентов выявлялись гаплотипы IL-1 $\beta$ -31С/-511Т и IL-1 $\beta$ -31Т/-511С, однако и в группе больных, и в группе здоровых присутствовали минорные не сцепленные гаплотипы по двум полиморфным позициям промоторного региона гена.

Сравнительный анализ сложного генотипа выявил достоверные различия между группами здоровых и пациентов с ИМ в анамнезе именно по частотам генотипов, содержащих минорные гаплотипы. Так, генотип IL-1 $\beta$ -31СС/-511СТ, отсутствующий у пациентов с ИМ, выявляется в группе здоровых с частотой 5,5% (табл. 3).

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

Параметры	Здоровые лица n = 95	Пациенты, перенесшие ИМ n = 210	P
Возраст (лет)	51,990 $\pm$ 4,208	53,701 $\pm$ 7,815	0,058
Стаж курения (лет)	23,150 $\pm$ 15,400	21,093 $\pm$ 15,203	0,390
Индекс курильщика	162,840 $\pm$ 111,401	158,269 $\pm$ 120,846	0,800
Масса тела (кг)	74,350 $\pm$ 10,076	78,038 $\pm$ 13,914	0,025
ИМТ	24,893 $\pm$ 2,894	26,550 $\pm$ 4,393	0,001
АД систолическое (мм/рт.ст)	124,190 $\pm$ 9,478	143,227 $\pm$ 24,435	0,0001
АД диастолическое (мм/рт.ст)	79,300 $\pm$ 5,397	92,539 $\pm$ 13,103	0,0001
ТГ (мг/дл)	–	149,400 $\pm$ 107,195	–
Общий холестерин (мг/дл)	–	217,933 $\pm$ 48,316	–
ХС-ЛПВП	–	50,380 $\pm$ 13,082	–
Индекс атерогенности	–	3,872 $\pm$ 1,689	–

**Примечание.** Данные в таблице представлены в виде средних арифметических  $\pm$  стандартное отклонение (M $\pm$ SD). P – величина достигнутого уровня значимости для теста Манна–Уитни.

**ТАБЛИЦА 2. ЧАСТОТЫ ГАПЛОТИПОВ И ПАРАМЕТРЫ НЕРАВНОВЕСНОГО СЦЕПЛЕНИЯ МЕЖДУ ПОЗИЦИЯМИ -31 И -511 ГЕНА IL-1 $\beta$** 

IL-1 $\beta$ rs1143627/rs16944	Здоровые n = 91	Параметры неравновесного сцепления двух полиморфных позиций	Пациенты с ИМ (n = 176)	Параметры неравновесного сцепления двух полиморфных позиций
СС	0,039560	$\chi^2 = 102,04110$ $P = 0,00000$ , Ст. свободы = 1	0,039129	$\chi^2 = 179,51784$ $P = 0,00000$ Ст. свободы = 1
СТ	0,323077		0,328518	
ТС	0,608791		0,578518	
ТТ	0,028571		0,053835	

Учитывая, что на развитие патологии существенное влияние оказывают внешние факторы, мы провели анализ полиморфизма промоторного региона гена IL-1 $\beta$  у пациентов с учетом ИМТ (табл. 4) как регулируемого фактора и возраста (табл. 5) в качестве не регулируемого фактора риска ИМ.

Результаты проведенного анализа показали, что частота генотипа IL-1 $\beta$  (-31) СС достоверно снижена в группе пациентов с нормальным индексом массы тела относительно здоровых лиц. По остальным позициям нами не выявлено достоверных различий в группах пациентов

**ТАБЛИЦА 3. ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕНОТИПОВ IL-1 $\beta$  У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА, И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ**

Полиморфизм	ИМ (%)	Здоровые (%)	95% CI < OR >	$\chi^2$ , P
IL-1 $\beta$ -31	n = 182	n = 92		
С/С	9,89	16,30	0,25 < 0,56 > 1,25	$\chi^2 = 3,31$ $P = 0,191$
С/Т	50,55	41,31	0,85 < 1,45 > 2,49	
Т/Т	9,56	42,39	0,52 < 0,89 > 1,53	
IL-1 $\beta$ -511	n = 208	n = 95		
С/С	33,65	40,00	0,45 < 0,76 > 1,30	$\chi^2 = 1,56$ $P = 0,458$
С/Т	51,92	49,47	0,66 < 1,10 > 1,85	
Т/Т	14,42	10,53	0,64 < 1,43 > 3,30	
IL-1 $\beta$ -31/-511	n = 176	n = 91		$\chi^2 = 18,31$ $P = 0,0106$
СС/СТ	0	5,50	0,00 < 0,00 > 0,58	0,004
СС/ТТ	9,66	9,89	0,39 < 0,97 > 2,48	0,874
СТ/СС	5,68	2,20	0,85 < 2,68 > 9,42	0,105
СТ/СТ	47,72	38,46	0,85 < 1,46 > 2,53	0,188
СТ/ТТ	0,57	1,10	0,05 < 0,51 > 5,14	0,885
ТТ/СС	26,14	38,46	0,32 < 0,57 > 1,01	0,052
ТТ/СТ	9,66	4,39	0,71 < 2,33 > 8,46	0,202
ТТ/ТТ	0,57	0	0,39 < 1,52 > 1,66	0,659

ТАБЛИЦА 4. ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕНОТИПОВ IL-1 $\beta$  У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА, И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ С УЧЕТОМ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА

Полиморфизм IL-1 $\beta$	Пациенты ИМТ повышен	Пациенты ИМТ норма	Здоровые лица	95% CI < OR > ИМТ повышен/здоровые	95% CI < OR > ИМТ норма/здоровые	95% CI < OR > ИМТ повышен/ИМТ норма
-31	n = 107	n = 65	n = 92			
CC	12,15	6,15	16,30	0,30 < 0,71 < 1,69 P = 0,524	0,14 < 0,34 < 0,80 P = 0,011	0,60 < 2,11 < 8,07 P = 0,310
CT	49,53	50,77	41,31	0,77 < 1,39 < 2,55 P = 0,308	0,74 < 1,47 < 2,92 P = 0,312	0,49 < 0,95 < 1,85 P = 1,00
TT	38,32	43,08	42,39	0,46 < 0,84 < 1,55 P = 0,660	0,51 < 1,03 < 2,05 P = 0,937	0,42 < 0,82 < 1,61 P = 0,647
-511	n = 125	n = 72	n = 95			
CC	32,00	34,72	40,00	0,46 < 0,85 < 1,56 P = 0,674	0,40 < 0,80 < 1,58 P = 0,592	0,46 < 0,88 < 1,71 P = 0,814
CT	52,00	52,78	49,47	0,6 < 1,11 < 1,95 P = 0,814	0,59 < 1,14 < 2,21 P = 0,789	0,52 < 0,97 < 1,81 P = 0,965
TT	16,00	12,50	10,53	0,68 < 1,62 < 3,94 P = 0,330	0,46 < 1,32 < 3,80 P = 0,752	0,53 < 1,33 < 3,39 P = 0,646
-31/-511	n = 105	n = 61	n = 91			
CC/CT	0	0	5,50	00 < 00 < 1,04 P = 0,023	00 < 00 < 1,71 P = 0,082	
CC/TT	12,38	6,55	9,89	0,48 < 1,29 < 3,47 P = 0,754	0,15 < 0,60 < 2,29 P = 0,603	0,57 < 2,01 < 7,73 P = 0,353
CT/CC	6,67	4,92	2,20	0,58 < 3,18 < 22,78 P = 0,179	0,57 < 2,33 < 10,06 P = 0,388	0,31 < 1,38 < 7,05 P = 0,747
CT/CT	43,81	45,90	38,46	0,68 < 1,25 < 2,30 P = 0,539	0,67 < 1,36 < 2,76 P = 0,456	0,46 < 0,92 < 1,82 P = 0,920
CT/TT	0	1,64	1,10	00 < 00 < 15,11 P = 0,464	0,15 < 1,50 < 15,12 P = 0,914	0,00 < 00 < 10,12 P = 0,367
TT/CC	25,71	31,15	38,46	0,29 < 0,55 < 1,06 P = 0,078	0,34 < 0,72 < 1,52 P = 0,452	0,36 < 0,77 < 1,63 P = 0,565
TT/CT	10,48	9,84	4,39	0,71 < 2,55 < 9,89 P = 0,184	0,87 < 2,37 < 6,59 P = 0,102	0,34 < 1,07 < 3,48 P = 0,893
TT/TT	0,95	0	0	P = 1,00		P = 1,00

с нормальным и превышающем норму индексом массы тела по частотам распределения исследуемых генотипов.

При делении пациентов с ИМ на группы по возрасту случая острого инфаркта миокарда до 55 лет и от 56 лет и старше показано, что

частота IL-1 $\beta$  (-31/-511) CC/CT генотипа статистически значимо различается только в группе пациентов со случаем ИМ до 55 лет относительно здоровых лиц и близка к достоверно различаемым признакам ( $p = 0,051$ ) в группе пациентов более старшего возраста (табл. 5).

ТАБЛИЦА 5. ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕНОТИПОВ IL-1 $\beta$  У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА, С УЧЕТОМ ВОЗРАСТА И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

Полиморфизм IL-1 $\beta$	ИМ до 55 лет	ИМ после 55 лет	Здоровые лица	95% CI < OR > ИМ до 55 лет/ здоровые	95% CI < OR > ИМ после 55 лет/ здоровые	95% CI < OR > ИМ до 55 лет/ ИМ после 55 лет
-31	n = 90	n = 72	n = 92			
CC	11,11	5,56	16,30	0,25 < 0,64 < 1,63 P = 0,422	0,08 < 0,30 < 1,04 P = 0,058	0,81 < 2,94 < 11,6 P = 0,119
CT	53,33	48,61	41,31	0,80 < 1,62 < 3,05 P = 0,139	0,69 < 1,34 < 2,62 P = 0,437	0,62 < 1,21 < 2,36 P = 0,660
TT	35,56	45,83	42,39	0,39 < 0,75 < 1,42 P = 0,427	0,59 < 1,15 < 2,24 P = 0,777	0,33 < 0,65 < 1,29 P = 0,244
-511	n = 98	n = 85	n = 95			
CC	30,61	36,47	40,00	0,35 < 0,66 < 1,25 P = 0,224	0,44 < 0,83 < 1,58 P = 0,650	0,40 < 0,77 < 1,49 P = 0,495
CT	54,08	50,59	49,47	0,66 < 1,20 < 2,20 P = 0,619	0,56 < 1,05 < 1,96 P = 1,000	0,62 < 1,15 < 2,15 P = 0,746
TT	15,31	12,94	10,53	0,61 < 1,54 < 3,93 P = 0,438	0,47 < 1,26 < 3,44 P = 0,786	0,49 < 1,22 < 3,05 P = 0,806
-31/-511	n = 85	n = 72	n = 91			
CC/CT	0	0	5,50	0,00 < 0,00 < 0,87 P = 0,034	00 < 00 < 1,44 P = 0,051	
CC/TT	11,76	5,56	9,89	0,43 < 1,21 < 3,47 P = 0,874	0,13 < 0,54 < 2,02 P = 0,469	0,61 < 2,27 < 9,05 P = 0,280
CT/CC	5,88	8,33	2,20	0,46 < 2,78 < 21,4 P = 0,387	0,71 < 4,05 < 30,02 P = 0,140	0,17 < 0,69 < 2,69 P = 0,775
CT/CT	48,24	40,28	38,46	0,78 < 1,49 < 2,84 P = 0,247	0,55 < 1,08 < 2,13 P = 0,940	0,70 < 1,38 < 2,74 P = 0,401
CT/TT	1,18	0	1,10	0,00 < 1,07 < 39,9 P = 0,934	0,00 < 0,00 < 22,12 P = 1,000	0,61 < 1,86 < 2,15 P = 0,933
TT/CC	24,70	31,94	38,46	0,26 < 0,52 < 1,05 P = 0,072	0,37 < 0,75 < 1,51 P = 0,484	0,33 < 0,70 < 1,49 P = 0,407
TT/CT	8,24	12,5	4,39	0,49 < 1,95 < 8,30 P = 0,459	0,82 < 3,11 < 12,63 P = 0,108	0,20 < 0,63 < 1,97 P = 0,538
TT/TT	0	1,39	0		0,92 < 2,28 < 2,72 P = 0,441	0,00 < 0,00 < 14,8 P = 0,458

## Обсуждение

Функциональные полиморфные варианты генов, кодирующие белки IL-1, могут оказывать влияние не только на предрасположенность к развитию болезни, но и на характер ее течения. SNP полиморфизм IL-1 $\beta$  в позициях -511C/T и -31T/C неоднократно связывали с рядом патологий, включая ССЗ [10], а также с различиями в уровнях IL-1 $\beta$  *in vivo* [6, 9]. По заключению ряда исследований, именно полиморфизм IL-1 $\beta$  (-31), расположенный в пределах ТАТА-бок промоторного региона, связан с регуляцией экспрессией гена и индукцией белка [6, 12]. Мы выявили, что в популяции русских европеоидов Сибири ти-

пируемые полиморфные позиции промоторного региона гена IL-1 $\beta$  и в группе пациентов с ИМ и в группе здоровых находятся в неравновесном сцеплении, что ранее показано для ряда популяций. Предположительно неравновесное сцепление между IL-1 $\beta$ -511C/T и -31T/C основано на *цис*-взаимодействии [5, 13].

Результаты проведенного нами исследования показали, что в достаточно представительной группе пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, ни в одном случае не выявлен генотип CC/CT в позиции IL-1 $\beta$  (-31/-511), тогда как частота его распространения в группе здоровых лиц составляет 5,5% ( $p = 0,004$ ). Близким к значимым различиям оказалось и снижение среди

пациентов частот встречаемости генотипа ТТ/СС IL-1 $\beta$  (-31/-511) ( $p = 0,052$ ) по сравнению с группой здоровых лиц того же возраста.

По данным ряда исследований наличие IL-1 $\beta$  -511ТТ генотипа свидетельствует о пониженном риске ИМ (95% CI,  $0,20 < 0,36 < 0,64$ ,  $P = 0,002$ ) и инсульта (95% CI,  $0,13 < 0,32 < 0,81$ ,  $P = 0,021$ ) у лиц моложе 45 лет при прочих равных факторах риска заболевания, что объясняется сниженной провоспалительной активностью IL-1 $\beta$  у носителей ТТ-генотипа. Авторы ссылаются на результаты эксперимента, по которым секреция IL-1 $\beta$  мононуклеарами здоровых доноров несущих Т-аллель в позиции -511 после стимуляции липополисахаридами снижена по сравнению с СС гомозиготными клетками [10]. Однако превалирующее значение в регуляции экспрессии IL-1 $\beta$  отводится именно функциональному полиморфизму IL-1 $\beta$ -31Т > С в районе TATA-box, и, по мнению большинства исследователей, на сегодняшний день нет однозначного ответа на вопрос относительно того, IL-1 $\beta$ -31Т или IL-1 $\beta$ -31С ответственен за повышенный уровень экспрессии белка [8, 19], возможно из-за тесного взаимодействия с другими SNP, типа IL-1 $\beta$  -511С > Т [6].

В нашем исследовании при отсутствии статистически значимых различий частоты IL-1 $\beta$  -511ТТ генотипа частота генотипа IL-1 $\beta$  -31СС снижена у пациентов с нормальным индексом массы тела относительно здоровых. Поскольку ни в общей группе пациентов, ни в группе пациентов с увеличенным индексом массы тела относительно здоровых каких-либо различий мы не обнаружили, можно было бы предполагать протективную роль данного генотипа относительно развития ИМ, а возникновение острого коронарного случая в группе с этим генотипом — следствие внешних факторов риска, в том числе и высокого индекса массы тела. Учитывая эффект неравновесного сцепления двух исследуемых позиций, мы провели анализ частот сложных генотипов гена IL-1 $\beta$  и выявили достоверное снижение частоты IL-1 $\beta$  -31СС/-511СТ в общей группе пациентов. При анализе частот генотипов с учетом индекса массы тела и возраста пациентов этот эффект сохраняется у лиц молодого возраста относительно здоровых.

Ассоциированность определенных генотипов промоторного региона IL-1 $\beta$  и развитие патологии вряд ли можно рассматривать однозначно. Скорее, речь идет о сложных механизмах влияния на те или иные факторы риска, в дальнейшем влияющие на развитие ИМ. Так, выявлена ассоциация полиморфизма IL-1 $\beta$ -31 Т с увеличенным индексом массы тела, однако механизм подобной ассоциации остается неизвестен [16]. Возможно, что генетически обусловленный уровень продукции IL-1 $\beta$  влияет на уровень экс-

прессии и активность липопротеинлипазы (LPL), которая, в свою очередь, гидролизует триглицерид — богатые липопротеины. Показано, что IL-1 $\beta$  супрессирует инсулинзависимый транспорт глюкозы в адипоциты и стимулирует инсулин-резистентность в адипоцитах. Поскольку инсулин-резистентность также подавляет LPL активность и является препятствием к катаболизму липопротеинов очень малой плотности (VLDL), продукция VLDL в печени повышается, что приводит к гиперлипидемии и ожирению [11]. Показано, что у носителей IL-1 $\beta$ -31 ТТ генотипа уровни сывороточного общего холестерина и триглицеридов выше, а HDL-холестерина ниже, чем у носителей IL-1 $\beta$ -31 СС генотипа [17]. В свою очередь, подобное влияние на метаболизм липидов может вносить свой вклад в развитие ИМ.

Изучение цитокинового статуса у 194 практически здоровых лиц с разным уровнем артериального давления (АД) и у больных гипертонической болезнью показало, что уровень провоспалительных цитокинов IL-1, IL-8, TNF $\alpha$  увеличивается по мере повышения АД. Наличие латентного воспалительного процесса у лиц с высоким постоянным АД и у гипертоников может вызывать нарушение регуляции сосудистого тонуса, формировать дисфункцию эндотелия, быть патогенетическим механизмом артериальной гипертензии и повышать риск развития острого коронарного случая [1, 3]. Кроме того, нельзя не учитывать возможное влияние полиморфизма не только исследуемого гена, но и генов каскада медиаторов, принимающих участие в воспалении.

В заключение хочется отметить, что несмотря на неоднозначность данных об ассоциативной связи функционального полиморфизма промоторного региона гена IL-1 $\beta$  с риском развития ССЗ, и в частности ИМ, не вызывает сомнения, что именно генетически детерминированный уровень продукции IL-1 $\beta$  оказывает непосредственное влияние на факторы риска коронарных заболеваний и является казуативным агентом коронарных событий.

## Список литературы

1. Антонов А.Р., Васькина Е.А., Чернякин Ю.Д. Цитокины и биометаллы при артериальной гипертензии // Современные проблемы науки и образования. — 2007. — № 3. — С. 1-4.
2. Громова А.Ю., Симбирцева А.С. Полиморфизм генов семейства IL-1 человека // Цитокины и воспаление. — 2005. — № 2. — С. 3-12.
3. Шаврин А.П., Головской Б.В. Исследование связи маркеров воспаления с уровнем артериального давления // Цитокины и воспаление. — 2006. — Т. 5, № 4. — С. 10-12.

4. Bland J.M., Altman D.G. Education and debate. The odds ratio // *BMJ*. – 2000. – Vol. 320. – P. 1468.
5. Chang Y.W., Jang J.Y., Kim N.H., Lee J.W., Lee H.J., Jung W.W., Dong S.H., Kim H.J., Kim B.H., Lee J.I., Chang R. Interleukin-1B (IL-1B) polymorphisms and gastric mucosal levels of IL-1beta cytokine in Korean patients with gastric cancer // *Int. J. Cancer*. – 2005. – Vol. 114. – P. 465-471.
6. 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 // *Hum. Mol. Genet.* – 2006. – Vol. 15. – P. 519-529.
7. El-Omar E.M., Carrington M., Chow W.H. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer // *Nature*. – 2000. – Vol. 404. – P. 398-402.
8. Hall S.K., Perregaux D.G., Gabel C.A. Correlation of polymorphic variation in the promoter region of the interleukin-1 beta gene with secretion of interleukin-1 beta protein // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50. – P. 1976-1983.
9. Hulkkonen J., Laippala P., Hurme M. A rare allele combination of the interleukin-1 gene complex is associated with high interleukin-1 beta plasma levels in healthy individuals // *Eur Cytokine Netw.* – 2000. – Vol. 11. – P. 251-255.
10. Iacoviello L., Di Castelnuovo A., Gattone M., Pezzini A., Assanelli D., Lorenzet R., Del Zotto E., Colombo M., Napoleone E., Amore C., D'Orazio A., Padovani A., de Gaetano G., Giannuzzi P., Donati M.B. IGGI Investigators. Polymorphisms of the interleukin-1beta gene affect the risk of myocardial infarction and ischemic stroke at young age and the response of mononuclear cells to stimulation in vitro // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2005. – Vol. 25, N 1. – P. 222-227.
11. Jager J., Grmeaux T., Cormont M., Marchand-Brustel Y., Tanti J.F. Interleukin-1beta-induced insulin resistance in adipocytes through down-regulation of insulin receptor substrate-1 expression // *Endocrinology*. – 2007. – Vol. 148. – P. 241-251.
12. Kim S.-H., Mok J.-W., Kim H.-S., Joo C.K. Association of -31T>C and -511C>T polymorphisms in the interleukin 1 beta (IL1B) promoter in Korean keratoconus patients // *Molecular Vision*. – 2008. – Vol. 14. – P. 2109-2116.
13. Lai J., Zhou D., Xia S., Shang Y., Zhu J., Pan J., Hua B., Zhu Y., Cui L. Association of interleukin-1 gene cluster polymorphisms with ischemic stroke in a Chinese population // *Neurol India*. – 2006. – Vol. 54. – P. 366-369.
14. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and American Heart Association // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 499-551.
15. Ruzzo A., Graziano F., Pizzagalli F., Santini D., Battistelli V., Panunzi S., Canestrari E., Catalano V., Humar B., Ficarelli R., Bearzi I., Cascinu S., Naldi N., Testa E., Magnani M. Interleukin 1B gene (IL-1B) and interleukin 1 receptor antagonist gene (IL-1RN) polymorphisms in Helicobacter pylori-negative gastric cancer of intestinal and diffuse histotype // *Annals of Oncology*. – 2005. – Vol. 16, N 6. – P. 887-892.
16. Strandberg L., Mellström D., Ljunggren Ö., Grundberg E., Karlsson M. K., Holmberg A.H., Orwoll Eric S., Eriksson A.L., Svedberg J., Bengtsson M., Ohlsson C., Jansson J.-O. IL6 and IL1B Polymorphisms are Associated With Fat Mass in Older Men: The MrOS Study Sweden // *Obesity*. – 2008. – Vol. 16. – P. 710-713.
17. Suzuki K., Inoue T., Yanagisawa A., Kimura A., Ito Y., Hamajima N. Association between Interleukin-1B C-31T Polymorphism and Obesity in Japanese // *J. Epidemiol.* – 2009. – Vol. 19, N 3. – P. 131-135.
18. 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.
19. Wen A.Q., Wang J., Feng K. Effects of haplotypes in the interleukin 1beta promoter on lipopolysaccharide-induced interleukin 1beta expression // *Shock*. – 2006. – Vol. 26. – P. 25-30.
20. Zhang D., Zheng H., Zhou Y., Tang X., Yu B., Li J. Association of IL-1beta gene polymorphism with cachexia from locally advanced gastric cancer // *BMC Cancer*. – 2007. – Vol. 7. – P. 45-51.

поступила в редакцию 16.12.2009

отправлена на доработку 11.01.2010

принята к печати 07.02.2010