

Влияние полиморфизма генов некоторых цитокинов на эхокардиографические показатели пациентов с хронической ревматической болезнью сердца

Петров В. С.

Цель. Оценка влияния полиморфизма цитокинов фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкинов (IL): IL-17A, IL-17F, IL-10 на эхокардиографические показатели исследуемых с хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС).

Материал и методы. Включено 128 исследуемых с ХРБС, средний возраст $58,96 \pm 0,34$ года. Эхокардиография выполнялась на аппарате Philips Affinity 50. Генотипирование проводилось по полиморфным маркерам TNF- α , G308A, IL-10 G1082A, IL-17A G197A, IL-17F A161H методом полимеразной цепной реакции с электрофоретической схемой детекции результата "SNP-ЭКСПРЕСС".

Результаты. Исследуемые с ХРБС, гомозиготные по TNF- α A308A, отличались наибольшими линейными размерами левого желудочка (конечный диастолический размер (КДР) $5,80 \pm 0,22$ см, конечный систолический размер (КСР) $3,93 \pm 0,27$ см), как и исследуемые IL-17A A197A (КДР — $5,81 \pm 0,13$ см, КСР — $3,78 \pm 0,11$ см). У гомозигот TNF- α G308G значения размеров правых отделов сердца (правый желудочек — $2,75 \pm 0,05$ см, правое предсердие — $4,80 \pm 0,11$ см) были наибольшие, а площадь митрального отверстия (SMo) была наименьшей — $1,52 \pm 0,04$ см². Гетерозиготные пациенты IL-17F A161H также имели большую дилатацию желудочков сердца в сравнении с гомозиготами IL-17F H161H, у которых показатели были близки к норме (КДР $5,58 \pm 0,05$ см, КСР $3,68 \pm 0,04$ см). Статистически значимой разницы по линейным размерам у исследуемых с полиморфизмом IL-10 G1082A не получено. У этих пациентов различалась SMo: минимальная у гетерозигот G1082A — $1,40 \pm 0,06$ см² и максимальная — $1,64 \pm 0,04$ см² у гомозигот G1082G. Гомозиготы по IL-10 G1082G имели наибольшие значения толщины межжелудочковой перегородки — $1,13 \pm 0,04$ см, задней стенки левого желудочка — $1,10 \pm 0,03$ см.

Заключение. Гомозиготность по TNF- α A308A и IL-17A A197A у исследуемых с ХРБС приводит к наибольшим линейным размерам левого желудочка, а гомозиготность по TNF- α G308G к максимальным размерам правых отделов сердца и левого предсердия на фоне минимальных размеров SMo. Полиморфизм IL-10 не влияет на линейные размеры сердца, но у гомозигот G1082G выявлена наибольшая SMo.

Ключевые слова: ревматическая болезнь сердца, полиморфизм генов цитокинов, эхокардиография.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия.

Петров В. С. — к.м.н, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0001-8631-8826.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
dr.vspetrov@gmail.com

IL — интерлейкин, SMo — площадь митрального отверстия, TNF- α — фактор некроза опухоли- α , ДИ — доверительный интервал, КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, ЛП — левое предсердие, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТК — трикуспидальный клапан, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХРБС — хроническая ревматическая болезнь сердца.

Рукопись получена 08.08.2019

Рецензия получена 10.09.2019

Принята к публикации 17.09.2019



Для цитирования: Петров В.С. Влияние полиморфизма генов некоторых цитокинов на эхокардиографические показатели пациентов с хронической ревматической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(10):42–47

doi:10.15829/1560-4071-2019-10-42-47

The effect of gene polymorphism of certain cytokines on echocardiographic parameters in patients with chronic rheumatic heart disease

Petrov V. S.

Aim. To assess the effect of polymorphism of tumor necrosis factor- α (TNF- α) cytokines and interleukin (IL-17A, IL-17F, IL-10) on echocardiographic parameters in patients with chronic rheumatic heart disease (RHD).

Material and methods. A total of 128 patients with RHD were examined, average age was $58,96 \pm 0,34$ years. Echocardiography was performed on a Philips Affinity 50 machine. Genotyping was carried out using polymorphic TNF- α markers (G308A, IL-10 G1082A, IL-17A G197A, IL-17F A161H) by polymerase chain reaction with an electrophoretic scheme for detecting the result of "SNP-EXPRESS".

Results. RHD homozygotes for TNF- α A308A had the largest linear dimensions of the left ventricle (left ventricle end-diastolic dimension (LVED) — $5,80 \pm 0,22$ cm, left ventricle end-systolic dimension (LVES) — $3,93 \pm 0,27$ cm), as well as the studied homozygous for IL-17A A197A (LVED — $5,81 \pm 0,13$ cm, LVES — $3,78 \pm 0,11$ cm). In group of TNF- α G308G homozygotes, values of right heart (right ventricle — $2,75 \pm 0,05$ cm, right atrium — $4,80 \pm 0,11$ cm) were the largest and mitral valve orifice area (MVOA) was smallest — $1,52 \pm 0,04$ cm². Heterozygous patients

with IL-17F A161H also had a greater dilatation of the ventricles compared with homozygotes of IL-17F H161H, in which parameters were close to normal (LVED $5,58 \pm 0,05$ cm, LVES $3,68 \pm 0,04$ cm). There was no statistically significant difference in linear sizes of the left and right heart in patients with IL-10 polymorphism. IL-10 polymorphism patients had statistically significant MVOA differences: minimum MVOA in G1082A heterozygotes — $1,40 \pm 0,06$ cm² and maximum — $1,64 \pm 0,04$ cm² in G1082G homozygotes. IL-10 G1082G homozygotes was characterized by maximum values of interventricular septum — $1,13 \pm 0,04$ cm, left ventricular posterior wall — $1,10 \pm 0,03$ cm.

Conclusion. Homozygosity of TNF- α A308A and IL-17A A197A in RHD patients leads to the largest linear sizes of the left ventricle, and homozygosity for TNF- α G308G — to the maximum sizes of the right heart and left atrium against the background of the minimum sizes of MVOA. IL-10 polymorphism has not effect on heart linear dimensions, but IL-10 G1082G leads to maximum MVOA size.

Key words: rheumatic heart disease, cytokines gene polymorphism, echocardiography.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Ryazan State Medical University n.a. acad. I.P. Pavlov, Ryazan, Russia.

Petrov V.S. ORCID: 0000-0001-8631-8826.

Received: 08.08.2019 **Revision Received:** 10.09.2019 **Accepted:** 17.09.2019

For citation: Petrov V.S. The effect of gene polymorphism of certain cytokines on echocardiographic parameters in patients with chronic rheumatic heart disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(10):42-47
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-42-47

Большое внимание в литературе уделяется оценке полиморфизма генов, связанных с выработкой провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и их роли при сердечно-сосудистых заболеваниях [1]. Происходящие единичные нуклеотидные замены генов влияют на функциональную активность генов, что, в свою очередь, оказывает воздействие на течение воспалительного процесса.

Так отмечается связь между ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда и генами фактора некроза опухолей- α (TNF- α), интерлейкинами (IL) IL-6, IL-10 [2]. Для них обычно выбираются полиморфные маркеры G1082A (IL-10), G174C (IL-6), а для TNF- α — G308A, поскольку замена в этой позиции связана с продукцией цитокина. При этом IL-10 относится к противовоспалительным цитокинам, которые продуцируют лимфоциты (Т-хелперы 2 типа), он приводит к подавлению продукции цитокинов, в том числе за счет угнетения синтеза TNF- α . А вот TNF- α , который синтезируется моноцитами/макрофагами, усиливает реакции воспаления.

На развитие атеросклероза, в том числе коронарного, может оказывать влияние полиморфизм гена IL-17A [3]. Сам IL-17 синтезируется Т-хелперами-17, которые участвуют в реакциях воспаления и развитии аутоиммунных реакций. Продукция IL-17 приводит к усилению продукции IL-6 и IL-8 и стимуляции фибробластов. Гиперпродукция IL-17 и однонуклеотидные полиморфизмы IL-17A и IL-17F связаны с развитием аутоиммунных и аллергических заболеваний, опухолевыми процессами в желудочно-кишечном тракте и сердечно-сосудистой патологией. Полиморфный маркер для IL-17A G197A, а для IL-17F H161A.

Активно обсуждается и вопрос течения хронической сердечной недостаточности (ХСН), обусловленный системным воспалением. Среди факторов выделяют активацию макрофагов и моноцитов из-за нарушений микроциркуляции и как следствие синтез провоспалительных цитокинов: TNF- α , IL-6, IL-1 α , IL-1 β [4]. Последние (IL-1) способны стимулировать хемотаксис фагоцитов, вазодилатацию, синтез белков острой фазы и синтез простагландинов, а также способны увеличивать пролиферацию и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов.

Таким образом, аллельный полиморфизм в промотных участках генов цитокинов приводит к разли-

чиям в степени продукции цитокинов при антигенной стимуляции и формированию воспалительных клеточных реакций различной выраженности [5].

Более редкой патологией по распространенности и значимости среди сердечно-сосудистых заболеваний являются приобретенные пороки сердца. И если для аортального стеноза обсуждается взаимосвязь и роль единичных нуклеотидных замен генов-маркеров воспаления с развитием аортального стеноза, например, IL-10 [6]. То для полиморфизма генов TNF- α и IL-10 в одних работах отмечается связь с формированием хронической ревматической болезни сердца (ХРБС) [7], а в других — нет [8]. Однако если влияние единичных нуклеотидных замен на изменения в миокарде при ХСН достаточно изучено [9, 10], то оценка их влияния на исследуемых с ХРБС [11, 12] практически отсутствует.

Целью исследования была оценка влияния полиморфизма цитокинов на эхокардиографические показатели пациентов с ХРБС.

Материал и методы

Обследовано 128 пациентов с ХРБС (женщины 84,37%, мужчины 15,63%), подписавших информированное согласие и проходивших стационарное лечение в кардиологических отделениях областного кардиологического диспансера. Средний возраст исследуемых составил $58,96 \pm 0,34$ года, рост $163,06 \pm 0,32$ см, масса тела $77,05 \pm 0,61$ кг. Основанием для включения в исследование было наличие митрального стеноза, являющегося признаком ревматического порока сердца. Все исследуемые по поводу ХСН получали терапию ингибиторами АПФ (периндоприл — 56 (43,8%); лизиноприл — 36 (28,1%); фозиноприл — 28 (21,9%); рамиприл — 8 (6,2%) исследуемых) и β -блокаторами (бисопролол — 57 (44,5%); метопролол — 58 (45,3%); карведилол — 13 (10,2%) исследуемых). Разницы по частоте сопутствующих заболеваний, которые могли влиять на показатели эхокардиографии (артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, стенокардия напряжения), между исследуемыми по генотипам не было. Критериями исключения были: оперативные вмешательства на клапанах сердца, имплантация кардиостимулятора, наличие сахарного диабета, установленного диагноза хронической обструктивной болезни легких или бронхиальной астмы.

Таблица 1

Показатели эхокардиографии при полиморфизме TNF-α G308A

Показатель эхокардиографии	TNF-α G308G М (95% ДИ)	TNF-α G308A М (95% ДИ)	TNF-α A308A М (95% ДИ)	p
Аорта, см	3,35 (3,27;3,43)	3,43 (3,26;3,60)	3,54 (3,41;3,67)	0,001
ЛП, см	4,94 (4,84;5,03)	4,47 (4,18;4,78)	4,57 (4,32;4,81)	0,007
КДР, см	5,59 (5,47;5,70)	5,76 (5,21;6,31)	5,80 (5,26;6,33)	0,004
КСР, см	3,69 (3,58;3,81)	3,80 (3,43;4,17)	3,93 (3,28;4,57)	0,179
Фракция выброса, %	61,7 (60,41;62,99)	62,2 (60,73;63,67)	60,0 (52,85;67,15)	0,957
ТМЖП, см	1,01 (0,96;1,06)	0,91 (0,82;1,00)	1,02 (0,91;1,12)	0,057
ТЗСЛЖ, см	1,02 (0,98;1,07)	0,91 (0,82;1,00)	0,95 (0,91;0,99)	0,002
ПЖ, см	2,75 (2,65;2,85)	2,30 (2,10;2,50)	2,40 (2,31;2,49)	0,001
ПП, см	4,80 (4,57;5,03)	4,10 (3,81;4,39)	4,78 (4,57;4,98)	0,001
SMo, см ²	1,52 (1,44;1,60)	1,75 (1,61;1,89)	1,55 (1,24;1,86)	0,047
Давление на ТК, ммHg	32,0 (28,89;35,11)	41,0 (32,66;49,34)	26,0 (24,21;27,79)	0,001

Эхокардиография исследуемым выполнялась на аппарате Philips Affinity 50 с оценкой линейных размеров сердца и градиентов давления на клапанах: конечный диастолический размер (КДР) и конечный систолический размер (КСР) левого желудочка (ЛЖ), левое предсердие (ЛП), правое предсердие (ПП), правый желудочек (ПЖ), аорта, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), площадь митрального отверстия (SMo), фракция выброса, давление на трикуспидальном клапане (ТК). Для объективизации оценки функционального класса (ФК) ХСН использовался тест 6-минутной ходьбы.

Генотипирование по полиморфным маркерам TNF-α G308A, IL-10 G1082A, IL-17A G197A, IL-17F A161H выполнено методом полимеразной цепной реакции с электрофоретической схемой детекции результата “SNP-ЭКСПРЕСС” (НПФ “Литех”, Россия) после выделения ДНК из лейкоцитов венозной крови. Исследование проводилось на базе Центральной Научно-Исследовательской Лаборатории ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Частота полиморфизма и соответствие частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга (с использованием χ^2) была следующей: TNF-α G308G — 81,25%, TNF-α G308A — 15,62%, TNF-α A308A — 3,13% (χ^2 -5,02, p-0,025); IL-10 G1082G — 54,69%, IL-10 G1082A — 35,94%, IL-10 A1082A — 9,37% (χ^2 -3,99, p-0,046); IL-17A G197G — 56,25%, IL-17A G197A — 31,25%, IL-17A A197A — 12,50% (χ^2 -3,99, p-0,045); IL-17F H161H — 93,75%, IL-17F A161H — 6,25% (χ^2 -0,13, p-0,715).

Для статистической обработки данных была использована программа IBM SPSS Statistics 23.0. Нормальность распределения количественных показателей определялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. При нормальном распределении рассчитывалось M (среднее), m (стандартная ошибка), ДИ (95% доверительный интервал для среднего), p (достигну-

тый уровень значимости). Различия считались статистически значимыми при p<0,05. Количественные показатели в группах сравнивались с помощью t-критерия Стьюдента, качественные с использованием критерия χ^2 , для множественных сравнений применялся ANOVA.

Информация и соблюдение этических норм при проведении исследования: одобрено ЛЭК ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; у пациентов было получено письменное информированное согласие.

Результаты

У исследуемых гетерозигот TNF-α G308A (табл. 1) на эхокардиографии были наибольшие размеры ЛП (5,66±0,42 см) и SMo (1,75±0,06 см²). В группе гомозигот TNF-α A308A были минимальные линейные размеры ЛП (4,57±0,10 см) и максимальные ЛЖ (КДР 5,80±0,22 см, КСР 3,93±0,27 см). У гомозигот TNF-α G308G отмечались минимальные размеры SMo (1,52±0,04 см²) и линейные размеры ЛЖ ((КДР 5,59±0,06 см, КСР 3,69±0,06 см) и наибольшие значения ПП (4,80±0,11 см), ПЖ (2,75±0,05 см). У гомозигот TNF-α G308G были минимальные результаты теста 6-минутной ходьбы — 318,96 (ДИ 305,11;332,81) метра, максимальная дистанция была у гомозигот A308A — 370,88 (ДИ 322,72;419,02) метра, промежуточные значения у гетерозигот G308A — 349,85 (ДИ 325,42;374,27) метра, но разница между группами была статистически незначима (p=0,092).

При оценке полиморфизма гена IL-10 (табл. 2) у исследуемых гомозигот A1082A выявлены минимальные значения показателей гипертрофии ЛЖ (ТМЖП 0,85±0,02 см, ТЗСЛЖ 0,85±0,02 см). Максимальные показатели гипертрофии были у гомозигот G1082G (ТМЖП 1,13±0,04 см, ТЗСЛЖ 1,10±0,03 см), у них же отмечена наибольшая площадь SMo (1,64±0,04 см²). В группе гетерозигот IL-10 G1082A были минимальные значения давления на ТК

Таблица 2

Показатели эхокардиографии при полиморфизме IL-10 G1082A

Показатель эхокардиографии	IL-10 G1082G М (95% ДИ)	IL-10 G1082A М (95% ДИ)	IL-10 A1082A М (95% ДИ)	p
Аорта, см	3,41 (3,32;3,49)	3,20 (3,07;3,32)	3,58 (3,39;3,77)	0,001
ЛП, см	5,11 (4,85;5,37)	4,92 (4,66;5,17)	4,99 (4,75;5,23)	0,313
КДР, см	5,62 (5,43;5,81)	5,70 (5,50;5,99)	5,48 (5,31;5,66)	0,160
КСР, см	3,68 (3,52;3,85)	3,82 (3,62;4,03)	3,68 (3,52;3,83)	0,995
Фракция выброса, %	62,6 (61,36;63,80)	60,2 (57,35;63,02)	61,2 (59,47;62,93)	0,110
ТМЖП, см	1,13 (1,05;1,22)	1,08 (1,03;1,12)	0,85 (0,81;0,88)	0,001
ТЗСЛЖ, см	1,10 (1,04;1,16)	1,02 (0,96;1,07)	0,85 (0,81;0,88)	0,001
ПЖ, см	2,72 (2,61;2,83)	2,92 (2,69;3,15)	2,75 (2,62;2,88)	0,791
ПП, см	4,63 (4,36;4,89)	4,85 (4,62;5,08)	4,37 (4,14;4,59)	0,007
SMo, см ²	1,64 (1,55;1,73)	1,40 (1,28;1,52)	1,56 (1,38;1,74)	0,018
Давление на ТК, ммHg	34,5 (32,51;36,49)	30,0 (28,44;31,55)	36,8 (29,29;44,21)	0,001

Таблица 3

Показатели эхокардиографии при полиморфизме IL-17A G197A

Показатель эхокардиографии	IL-17A G197G М (95% ДИ)	IL-17A G197A М (95% ДИ)	IL-17A A197A М (95% ДИ)	p
Аорта, см	3,29 (3,30;3,38)	3,38 (3,26;3,51)	3,65 (3,50;3,80)	0,001
ЛП, см	5,07 (4,81;5,33)	4,93 (4,71;5,14)	5,10 (4,83;5,36)	0,154
КДР, см	5,64 (5,47;5,80)	5,49 (5,23;5,74)	5,81 (5,54;6,07)	0,007
КСР, см	3,72 (3,58;3,85)	3,70 (3,43;3,97)	3,78 (3,55;4,01)	0,151
Фракция выброса, %	61,9 (60,44;63,35)	60,0 (57,56;62,44)	63,8 (62,21;65,39)	0,156
ТМЖП, см	1,04 (1,00;1,09)	1,05 (1,00;1,10)	0,99 (0,93;1,04)	0,001
ТЗСЛЖ, см	1,00 (0,95;1,04)	1,08 (1,00;1,15)	0,99 (0,94;1,03)	0,029
ПЖ, см	2,47 (2,34;2,59)	2,71 (2,53-2,89)	2,93 (2,71;3,15)	0,254
ПП, см	4,29 (4,21;4,36)	4,58 (4,18;4,97)	4,88 (4,35;5,42)	0,001
SMo, см ²	1,58 (1,48;1,68)	1,51 (1,42;1,60)	1,56 (1,43;1,69)	0,578
Давление на ТК, ммHg	34,3 (31,85;36,65)	32,6 (30,65;34,52)	32,7 (28,89;36,54)	0,001

(30,00±0,77 mmHg) и SMo (1,40±0,06 см²). Значимой разницы в тесте 6-минутной ходьбы между группами пациентов не выявлено (p=0,885), хотя минимальная дистанция была в группе гомозигот A1082A — 312,43 (ДИ 279,80;345,05) метра, максимальная у гетерозигот G1082A — 330,95 (ДИ 310,42;351,48) метра и промежуточный показатель у гомозигот G1082G — 325,75 (ДИ 309,21;342,29) метра.

В группе пациентов, гомозиготных по IL-17A A197A (табл. 3), были большими линейные размеры ЛЖ (КДР 5,81±0,13 см, КСР 3,78±0,11 см), ПЖ 2,93±0,10 см и предсердий: ЛП 5,10±0,13 см, ПП 4,88±0,24 см, хотя не по всем показателям достигнута статистическая значимость. Различий по SMo не получено, а вот давление на ТК было наибольшим в группе G197G — 34,3 mmHg. Толщина миокарда ЛЖ была наибольшей в группе гетерозигот G197A: ТМЖП 1,05±0,02 см, ТЗСЛЖ 1,08±0,03 см и наименьшей у гомозигот A197A. Дистанция теста 6-минутной ходьбы между группами статистически значимо не отличалась (p=0,346): IL-17A G197G — 328,57 (ДИ 312,57;344,58) метра, G197A —

Таблица 4

Показатели эхокардиографии при полиморфизме IL-17F A161N

	IL-17F H161N М (95% ДИ)	IL-17F A161N М (95% ДИ)	p
Аорта, см	3,31 (3,26;3,36)	3,75 (3,52;3,97)	0,001
ЛП, см	4,88 (4,75;5,00)	4,63 (4,07;4,19)	0,004
КДР, см	5,58 (5,47;5,68)	6,31 (5,80;6,83)	0,004
КСР, см	3,68 (3,60;3,77)	4,10 (3,68;4,52)	0,188
Фракция выброса, %	61,9 (60,94;62,75)	62,0 (58,75;65,25)	0,263
ТМЖП, см	1,01 (0,98;1,05)	1,18 (1,02;1,33)	0,001
ТЗСЛЖ, см	0,99 (0,96;1,03)	1,10 (1,01;1,19)	0,033
ПЖ, см	2,67 (2,60;2,74)	2,98 (2,95;3,00)	0,001
ПП, см	4,56 (4,37;4,75)	4,1 (3,93;4,37)	0,001
SMo, см ²	1,73 (1,66;1,80)	1,83 (1,67;1,98)	0,185
Давление на ТК, ммHg	31,5 (30,17;32,87)	34,5 (25,12;43,88)	0,001

317,90 (ДИ 298,25;337,54) метра, A197A — 336,86 (ДИ 293,94;379,79) метра.

Гомозигот A161A по IL-17F среди исследуемых не было. У гетерозигот A161N (табл. 4) отмечались боль-

шие размеры ЛЖ (КДР $6,31 \pm 0,24$ см, КСР $4,10 \pm 0,19$ см) в сравнении с гомозиготами H161H (КДР $5,58 \pm 0,054$ см, КСР $3,68 \pm 0,04$ см), хотя по КСР статистическая значимость различий не получена. Также у исследуемых с A161H отмечались более высокие показатели толщины миокарда ЛЖ: ТМЖП, $1,18 \pm 0,07$ см, ТЗСЛЖ, $1,10 \pm 0,04$ см, линейные размеры ПЖ — $2,98 \pm 0,01$ см и показатели давления на ТК $34,5$ mmHg. У гомозигот H161H были статистически значимо увеличены предсердия: ПП, $4,56 \pm 0,10$ см, ЛП $4,88 \pm 0,06$ см. Увеличение последнего, вероятно, обусловлено меньшей SMO — $1,73 \pm 0,04$ см² в сравнении с группой A161H — $1,83 \pm 0,07$ см², однако по SMO значимой разницы в группах не получено. Результаты теста 6-минутной ходьбы показали значимое ($p=0,030$) снижение дистанции в группе H161H ($322,23$ (ДИ $309,61; 334,85$) метра) в сравнении с гетерозиготами A161H ($371,41$ (ДИ $311,74; 431,09$) метра).

Обсуждение

Гомозиготы по TNF- α A308A имели наибольшие линейные размеры ЛЖ, как и исследуемые, гомозиготные по IL-17A A197A. Показатели гипертрофии ЛЖ (ТЗСЛЖ и ТМЖП) в группе гомозигот IL-17A A197A были минимальными. С другой стороны, в группе гомозигот TNF- α G308G значения размеров правых отделов сердца (ПЖ, ПП) были наибольшие, как и ТЗСЛЖ, а площадь митрального отверстия была наименьшей. Но, в отличие от гомозигот TNF- α A308A, у пациентов гомозиготных по IL-17A A197A были максимальные размеры ПЖ и ПП. У гетерозигот IL-17F A161H также наблюдалась большая дилатация желудочков сердца в сравнении с гомозиготами IL-17F H161H, у которых показатели были близки к норме.

Вероятно, более выраженная дилатация и меньшие значения толщины миокарда левого желудочка обусловлены воспалительной активностью провоспалительных цитокинов. Поскольку имеющееся активность цитокинов связана с возникающей при ХСН активацией симпатoadреналовой и ренин-ангиотензиновой систем, сопровождающейся дисфункцией эндотелия и антиоксидантным дисбалансом [13]. Предполагается, что влияние провоспалительных цитокинов на прогрессирование ХСН приводит к развитию патологического ремоделирования миокарда и сосудов, обусловленного контролем цитокинами интенсивности апоптоза [14], в т.ч. за счет увеличения образования свободных радикалов.

У исследуемых с полиморфизмом противовоспалительного цитокина IL-10 статистически значимой

разницы по линейным размерам левых и правых отделов сердца не получено. За исключением размеров ПП, ТМЖП и ТЗСЛЖ, которые были минимальными у гомозигот IL-10 A1082A. При этом у исследуемых были статистически значимые различия по SMO: минимальная у гетерозигот и промежуточные значения у гомозигот IL-10 A1082A. С другой стороны, SMO у гетерозигот по TNF- α G308A была статистически значимо наибольшая. Известно, что дилатация полостей сердца, напряжение его стенок и диастолическая дисфункция, сопровождающие ХРБС, приводят к активации основных источников цитокинов (кардиомиоцитов, скелетной мускулатуры, иммунокомпетентных клеток) [13]. Вероятно, именно по этой причине, несмотря на разный диаметр митрального отверстия в группах исследуемых с полиморфизмом IL-10 не получено разницы по линейным размерам полостей. Однако, гомозиготность IL-10 G1082G сопровождалась максимальными значениями ТМЖП, ТЗСЛЖ на фоне наибольшей SMO.

Возможно, избыточная противовоспалительная активность IL-10 при G1082A и A1082A приводит к более быстрому сужению SMO, а более высокая активность TNF- α при G308A и A308A, наоборот, замедляет процессы стенозирования митрального отверстия. Поскольку при ХРБС прогрессирование митрального стеноза на измененных после острой ревматической лихорадки створках происходит за счет повреждения током крови створок измененного клапана и имеющегося на этом фоне асептическом воспалении.

Заключение

Гомозиготность по провоспалительным цитокинам TNF- α A308A и IL-17A A197A у пациентов с ХРБС, возможно, приводит к наибольшим линейным размерам левого желудочка, а гомозиготность по TNF- α G308G к максимальным размерам правых отделов сердца и левого предсердия на фоне минимальных размеров площади левого митрального отверстия. Полиморфизм противовоспалительного цитокина IL-10 не влияет на линейные размеры сердца исследуемых с ХРБС, однако гомозиготность по IL-10 G1082G сопровождается наибольшей гипертрофией миокарда ЛЖ и максимальным размером площади левого митрального отверстия.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Berstneva SV, Shakhnanov AV, Yankina SV. Genes coding for components of renin-angiotensin system and factors of endothelium and their role in development of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2018;6(3):420-8. (In Russ.) Берстнева С. В., Шаханов А. В., Янкина С. В. Гены, кодирующие компоненты ренин-ангиотензиновой системы и факторы эндотелия, в развитии диабетической нефропатии при сахарном диабете 2 типа. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2018;6(3):420-8. doi:10.23888/HMJ201863420-428.
- Konenkov VI, Prokofiev VF, Shevchenko AV, et al. Association of combined genotype of polymorphic cytokine genes sites, endothelial growth factor and metalloproteases with myocardial infarction development in men. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(10):34-9. (In Russ.) Коненков В. И., Прокофьев В. Ф., Шевченко А. В., и др. Ассоциированность комбинированных генотипов полиморфных участков генов цитокинов, фактора роста сосудистого эндотелия и металлопротеиназ с развитием инфаркта миокарда у мужчин. *Российский кардиологический журнал*. 2014;114(10):34-9. doi:10.15829/1560-4071-2014-10-34-39.
- Shumilov DS, Tuguz AR, Smolkov IV, et al. G197A gene polymorphisms of IL-17A proinflammatory cytokine at coronary atherosclerosis. *The Bulletin of the Adyge State University*. 2016;186(3):39-46. (In Russ.) Шумилов Д. С., Тугуз А. Р., Смольков И. В., и др. G197A полиморфизмы гена провоспалительного цитокина IL-17A при коронарном атеросклерозе. *Вестник АГУ*. 2016;186(3):39-46.
- Efremov AV, Beresikova EN, Shilov SN, et al. TNF-A, IL -1 β , iNOS gene polymorphisms and features of a systemic inflammatory response in patients with chronic heart failure. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2011;3:63-6. (In Russ.) Ефремов А. В., Березикова Е. Н., Шилов С. Н., и др. Полиморфизм генов ФНО- α , ИЛ-1 β , iNOS и особенности системной воспалительной реакции у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2011;3:63-6.
- Aimagambetova AO, Karazhanova LK, Kotlyar AA, et al. Cytokine gene polymorphism with myocardial infarction in subjects of Russian nationality. *Science & Healthcare*. 2016;5:121-30. (In Russ.) Аймагамбетова А. О., Каражанова Л. К., Котляр А. А., и др. Полиморфизм генов цитокинов при инфаркте миокарда у лиц русской национальности. *Наука и здравоохранение*. 2016;5:121-30.
- Tirteva TA, Chumakova OS, Vaklanova TN, et al. Single nucleotide polymorphism C(-592)A of interleukin-10 gene is association with aortic stenosis. *Kremlijovskaya Medicina. Clinichesky Vestnik*. 2017;1:24-31. (In Russ.) Тиртева Т. А., Чумакова О. С., Бакланова Т. Н., и др. Однонуклеотидный полиморфизм C(-592)A гена интерлейкина-10 ассоциирован с аортальным стенозом. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2017;1:24-31.
- Olgu H, Sibel B, Nazan EE, et al. Relationship of TNF-A-308, IL-10-1082 gene polymorphisms with the severity and susceptibility of rheumatic heart disease in Turkish children. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(7-eng):42-6. (In Russ.) Olgu H, Sibel B, Nazan E, Etem A. Отношения полиморфизмов генов TNF-A-308 и ИЛ-10-1082 с тяжестью и восприимчивостью к ревматической болезни сердца у турецких детей. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(7-eng):42-6. doi:10.15829/1560-4071-2014-7-eng-42-46.
- Poomarimuthu M, Elango S, Solomon PR, et al. Lack of Association Between TNF- α , IFN- γ , IL-10 Gene Polymorphisms and Rheumatic Heart Disease in South Indian Population. *Fetal and Pediatric Pathology*. 2018;37(6):1-10. doi:10.1080/15513815.2018.1494232.
- Martynovich TV, Akimova NS, Fedotov EA, et al. Analysis of genetic factors in patients with chronic heart failure. *International medical journal*. 2014;1:21-9. (In Russ.) Мартынович Т. В., Акимова Н. С., Федотов Э. А., и др. Анализ генетических факторов у больных хронической сердечной недостаточностью. *Международный медицинский журнал*. 2014;1:21-9.
- Bulashova OV, Khazova EV, Oslopov VN. Role of genetic factors in the development of congestive heart failure. *Kazan medical journal*. 2013;94(3):362-6. (In Russ.) Булашова О. В., Хазова Е. В., Ослопов В. Н. Роль генетических факторов в формировании хронической сердечной недостаточности. *Казанский медицинский журнал*. 2013;94(3):362-6.
- Chou HT, Tsai CH, Chen WC, et al. Lack of Association of Genetic Polymorphisms in the Interleukin-1 β , Interleukin-1 Receptor Antagonist, Interleukin-4, and Interleukin-10 Genes With Risk of Rheumatic Heart Disease in Taiwan Chinese. *Int Heart J*. 2005;46(3):397-406.
- Petrov VS. Result of 5-year observation for patients with rheumatic heart disease. *IP Pavlov Medical Biological Herald*. 2015;(3):83-7. (In Russ.) Петров В. С. Результаты 5-летнего наблюдения за пациентами с ревматическими пороками сердца. *Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова*. 2015;(3):83-7. doi:10.17816/pavlovj2015383-87.
- Tokmachev RE, Budnevsky AV, Kravchenko AY. The role of inflammation in the pathogenesis of chronic heart failure. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2016;9:106-110. (In Russ.) Токмачев Р. Е., Будневский А. В., Кравченко А. Я. Роль воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности. *Терапевтический архив*. 2016;9:106-110. doi:10.17116/terarkh2016889106-110.
- Mann DL. Innate Immunity and the Failing Heart. *Circulation Research*. 2015;16(7):1254-68. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.302317.