

Концентрация интерлейкина-18 у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца ассоциирована с полиморфизмом генов *IL18RAP* и *IL18R1* и риском развития инфаркта миокардаПонасенко А. В.¹, Цепочкина А. В.¹, Хуторная М. В.¹, Малышев И. Ю.², Барбараш О. Л.¹**Цель.** Определить связь между сывороточным содержанием интерлейкина (ИЛ)-18, носительством вариантных аллелей *IL18*, *IL18R1*, *IL18RAP* и рисками развития инфаркта миокарда (ИМ), артериальной гипертензией, мультифокального атеросклероза у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС).**Материал и методы.** Обследовано 260 больных стабильной ИБС, жителей крупного промышленного региона западной Сибири. Проведено определение сывороточных концентраций ИЛ-18 методом иммуноферментного анализа. Генотипирование выполняли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени по технологии TaqMan.**Результаты.** Определены ассоциации полиморфных сайтов rs13015714 *IL18R1* rs917997 *IL18RAP* с рисками развития ИМ (отношение шансов (ОШ)=1,95 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,06-3,58), p=0,029 и ОШ=2,01 (95% ДИ 1,11-3,64), p=0,018) у пациентов данной выборки. Выявлены связи сайтов rs13015714 и rs917997 с высокими сывороточными концентрациями ИЛ-18 (генотипы C/T + T/T 488,0 [321,0; 687,2] пг/мл и T/G+G/G 504,2 [275,6; 655,5] пг/мл).**Заключение.** Показана связь минорных аллелей сайтов rs13015714 *IL18R1* и rs917997 *IL18RAP* с увеличением риска развития ИМ у пациентов со стабильной ИБС. Также полиморфизм в сайтах rs13015714 и rs917997 обеспечивает разный уровень ИЛ-18, циркулирующего в системном кровотоке. В частности, носительство минорных аллелей в этих сайтах связано с увеличением концентраций ИЛ-18 у пациентов, перенесших ИМ и имеющих мультифокальный атеросклероз или артериальную гипертензию, а также с увеличением рисков развития данных патологических состояний у обследованных пациентов.**Ключевые слова:** атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, ген, *IL18*, *IL18R1*, *IL18RAP*, сывороточные концентрации, интерлейкин-18.**Отношения и деятельность.** Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2019-0003 "Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири".¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ²Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Москва, Россия.

Понасенко А. В. — к.м.н., зав. лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-3002-2863, Цепочкина А. В. — м.н.с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-4467-8732, Хуторная М. В. — м.н.с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-9714-4080, Малышев И. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической физиологии, ORCID: 0000-0002-2381-9612, Барбараш О. Л. — д.м.н., член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
seroav1991@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, ИМ — инфаркт миокарда, МФА — мультифокальный атеросклероз, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЦДС — цветное дуплексное сканирование, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация кардиологов.

Рукопись получена 22.06.2020

Рецензия получена 10.08.2020

Принята к публикации 31.08.2020

**Для цитирования:** Понасенко А. В., Цепочкина А. В., Хуторная М. В., Малышев И. Ю., Барбараш О. Л. Концентрация интерлейкина-18 у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца ассоциирована с полиморфизмом генов *IL18RAP* и *IL18R1* и риском развития инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):3977. doi:10.15829/1560-4071-2020-3977**Interleukin 18 levels in patients with stable coronary artery disease is associated with *IL18RAP* and *IL18R1* gene polymorphism and the risk of myocardial infarction**Ponassenko A. V.¹, Tsepokina A. V.¹, Khutorная M. V.¹, Malyshev I. Yu.², Barbarash O. L.¹**Aim.** To determine the relationship between the serum interleukin (IL) 18 level, the carriage of variant alleles *IL18*, *IL18R1*, *IL18RAP* and the risks of myocardial infarction (MI), hypertension, multifocal atherosclerosis in patients with stable coronary artery disease (CAD).**Material and methods.** Two hundred and sixty patients with stable coronary artery disease living in a large industrial region of Western Siberia were examined. Serum IL18 concentrations were determined by the enzyme immunoassay. Genotyping was performed by real-time polymerase chain reaction using TaqMan technology.**Results.** We revealed associations of rs13015714 *IL18R1* and rs917997 *IL18RAP* sites with the MI risk (odds ratio (OR), 1,95 [95% confidence interval (CI), 1,06-3,58], p=0,029; OR, 2,01 [95% CI, 1,11-3,64], p=0,018, respectively). Associations of rs13015714 and rs917997 sites with high IL18 concentrations (genotypes C/T + T/T 488,0 [321,0; 687,2] pg/ml and T/G + G/G 504,2 [275,6; 655,5] pg/ml) was observed.**Conclusion.** The relationship between the minor alleles of rs13015714 *IL18R1* and rs917997 *IL18RAP* sites with an increased risk of MI in patients with stable CAD was shown. Also, polymorphism at rs13015714 and rs917997 sites provides different levels of circulating IL18. In particular, the carriage of minor alleles is associated with increased IL-18 levels in patients with previous MI and multifocal atherosclerosis or hypertension, as well as with an increase in the risk of these pathologies.**Key words:** atherosclerosis, coronary artery disease, gene, *IL18*, *IL18R1*, *IL18RAP*, serum concentrations, interleukin 18.**Relationships and Activities.** This paper was supported by the complex program of fundamental research of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the fundamental theme of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases № 0546-2019-0003 "Multifocal atherosclerosis and

comorbidities. Features of diagnostics, risk management in a large industrial region of Siberia".

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo;
²A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia.

Ponassenko A. V. ORCID: 0000-0002-3002-2863, Tsepokina A. V.* ORCID: 0000-0002-4467-8732, Khutornaya M. V. ORCID: 0000-0002-9714-4080, Malyshev I. Yu. ORCID: 0000-0002-2381-9612, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Corresponding author:

cepoav1991@gmail.com

Received: 22.06.2020 **Revision Received:** 10.08.2020 **Accepted:** 31.08.2020

For citation: Ponassenko A. V., Tsepokina A. V., Khutornaya M. V., Malyshev I. Yu., Barbarash O. L. Interleukin 18 levels in patients with stable coronary artery disease is associated with *IL18RAP* and *IL18R1* gene polymorphism and the risk of myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):3977. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3977

Атерогенез сопровождается воспалительным ответом со сложным взаимосвязанным действием между клетками воспаления, в т.ч. моноцитами, макрофагами и Т-лимфоцитами, липопротеидами высокой и низкой плотности плазмы крови, эндотелием и другими элементами стенки сосудов [1]. В 1999г Ross R выдвинута теория значимости вялотекущего воспаления в патогенезе атеросклероза [2]. В настоящее время эта теория находит все больше подтверждений. В т.ч. установлено, что активность ключевых медиаторов воспаления — цитокинов, во многом определяет своевременность и интенсивность воспалительного ответа. Интерлейкин (ИЛ)-18 является провоспалительным цитокином с множественными биологическими эффектами, в т.ч.: стимуляция экспрессии ИФН γ , ТНФ α , ИЛ-1, ИЛ-2, адгезивных молекул и факторов апоптоза, усиливает пролиферативную активность Т-лимфоцитов и литическую активность НК-клеток [3]. В отдельных исследованиях установлено, что ИЛ-18 может играть значимую роль в формировании заболеваний, сопровождающихся острым и хроническим воспалением [4], таких как атеросклероз. В работе коллектива авторов [5] выявлена значимая роль ИЛ-18 в формировании мультифокального атеросклероза (МФА). Кроме того, в ряду исследований отмечается взаимосвязь ИЛ-18 с артериальной гипертензией (АГ) [6, 7]. Помимо этого, увеличение содержания ИЛ-18 связано с различными клиническими состояниями, ассоциированными с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), такими как острый коронарный синдром, сахарный диабет 2 типа (СД2), метаболический синдром, АГ, а также определяет худший прогноз течения ССЗ и ассоциировано с увеличением летальности [8]. Зарубежные авторы также указывают на возможную роль воспалительного процесса, индуцированного через ИЛ-18, в патогенезе атеросклероза и ассоциированных с ним заболеваний [4]. Тем не менее, как российские, так и зарубежные авторы указывают на необходимость продолжения научных исследований в направлении определения роли ИЛ-18 в развитии и прогрессировании атеросклероза и сопутствующей ему коморбидной патологии. Помимо того, зарубежные исследователи показывают зависимости между плазмен-

ными концентрациями ИЛ-18 и полиморфизмом гена *IL18*, его кодирующего [9]. Продемонстрированы ассоциативные связи полиморфизма гена *IL18* с острыми сосудистыми событиями и для европеоидов Российской популяции. В частности, в работе Ивановой А.А. и др. [10] определена связь сайта rs187238 *IL18* с рисками внезапной сердечной смерти. Однако комплексных работ по данной проблеме в настоящее время нами не обнаружено.

Баланс сигнальных путей ИЛ-18 чрезвычайно важен и связан с активацией врожденного и приобретенного иммунного ответа, что при определенных условиях может иметь как протективное, так и пагубное значение, при условии чрезмерной активации воспаления или длительно существующего вялотекущего воспалительного процесса на уровне всего организма.

Исходя из описываемой проблемы, целью настоящего исследования явился поиск связи полиморфных сайтов генов сигнального пути ИЛ-18 с сывороточным содержанием ИЛ-18 и ассоциации между носительством вариантных аллелей *IL18*, *IL18R1*, *IL18RAP*, концентрациями ИЛ-18 и рисками развития инфаркта миокарда (ИМ), АГ, МФА у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы

Работа выполнена на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово. Исследование является ретроспективным, одноцентровым. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Получено одобрение Локального этического комитета на протокол исследования. Все обследуемые дали добровольное письменное согласие на участие в исследовании, в т.ч. и на молекулярно-генетическое тестирование. Исследование проводилось по принципу сопоставления «случай-контроль». Диагноз ИБС устанавливали согласно Национальным рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению стабильной стенокардии. При оценке функционального класса

стенокардии применяли Канадскую классификацию, для характеристики хронической сердечной недостаточности использовали классификацию Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов (NYHA). Группу исследования составили 260 пациентов с диагнозом стабильная ИБС, подтвержденным клиническими, анамнестическими и инструментальными (коронароангиография, стеноз коронарных артерий >50%) методами исследования. Множественное поражение артерий, определяемое как одновременное наличие клинически значимых стенозов артерий в двух и более крупных сосудистых бассейнах (по данным коронароангиографии, цветного дуплексного сканирования (ЦДС) артерий нижних конечностей, ЦДС подвздошных артерий или мультиспиральной компьютерной томографии периферических артерий, ЦДС экстракраниальных отделов брахицефальных артерий) принято в качестве критерия наличия МФА. АГ диагностирована при повышении систолического артериального давления (АД) ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм рт.ст. Анамнез перенесенного ИМ подтвержден данными первичной учетной клинической документации и результатами электрокардиограмм. Все участники исследования принадлежали к русскому этносу и проживали на территории Западной Сибири (Кемеровская область) не менее, чем в двух поколениях. Средний возраст пациентов составил 59 (54; 65) лет. Данные представлены в таблице 1.

Сбор биологического материала для исследования. Собирали 5 мл крови в пробирку типа VACUETTE® (Австрия) из кубитальной вены, натощак. Для молекулярно-генетического тестирования использовали пробирку с КЗЭДТА. После поступления в лабораторию кровь немедленно, без предварительного центрифугирования, аликвотировали по 0,7 мл в пластиковые стерильные микропробирки объемом 1,5 мл типа “Эппендорф” (Ахуген, США). Для определения сывороточных концентраций ИЛ-18 методом твердофазного иммуноферментного анализа кровь собирали в пробирки с активатором свертывания. После поступления в лабораторию кровь отстаивали в холодильнике при +4° С не менее 20 мин, центрифугировали 10 мин при 2,5 тыс. об./мин, аликвотировали по 0,5 мл в пластиковые стерильные микропробирки объемом 1,5 мл типа “Эппендорф”. Все образцы биологического материала маркировали соответствующим образом и хранили в низкотемпературной морозильной камере при -80° С до даты проведения исследования.

Для исследования выбрано 9 полиморфных сайтов трех генов: *IL18* (rs187238, rs360719, rs1946518), *IL18R1* (rs1974675, rs6758936, rs3755276, rs13015714) и *IL18RAP* (rs917997, rs2058659). Генотипирование проводили в 96-луночном формате по технологии TaqMan (LifeTechnologies, США) с использованием

системы для проведения полимеразной цепной реакции ViiATM 7 RealTime PCR System (LifeTechnologies, США) в соответствии с инструкциями производителя. Итоговый объем реакционной смеси, содержащей 100 нг ДНК, 1,25 мкл каждого праймера, 2,5 мМ MgCl₂, 1 мМ дНТФ и 1 ЕД Taq-полимеразы (Life Technologies, США) составил 10 мкл. Настройка термоджета осуществлялась в соответствии с рекомендованными производителем температурно-временными режимами: ферментативная активация — 1 цикл, 95° С, 10 мин.; 40 циклов: денатурация — по 15 сек при 95° С и отжиг/продолжение по 1 мин при 60° С. Регистрация сигнала осуществлялась при каждом цикле отжига/продолжения [3].

Иммуноферментный анализ (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA). Определение количественного содержания ИЛ-18 в сыворотке крови проводилось при помощи коммерческого набора для научных исследований Human IL-18 (eBioscience, Австрия) в соответствии с протоколом производителя и с детекцией результатов по оптической плотности на приборе АИФР-01 “УНИПЛАН™” (Пикон, Россия).

Методы статистической обработки. Для изучения фенотипической изменчивости количественных признаков использовали непараметрические методы программного обеспечения Statistica 10,0. (StatSoft Inc., США) Проверку на нормальность распределения осуществляли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для оценки различия в частотах качественных и номинальных данных использовали тест χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Сравнение значений признака в разных группах осуществляли с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Для устранения различий между группами, неодинаковыми по возрасту, половому признаку и состоянию здоровья, использовали подход Blumenthal. Статистический анализ результатов генотипирования — посредством программы SNPStats. Различия признавались статистически значимыми при вероятности отклонить верную нулевую гипотезу <0,05.

Результаты

В общей выборке пациентов со стабильной ИБС сывороточные концентрации ИЛ-18 находились на уровне 391,9 (252,9; 580,0) пг/мл. При этом у лиц без ИМ в анамнезе зарегистрированы более низкие сывороточные концентрации ИЛ-18, чем у пациентов, ранее перенесших ИМ (359,8 (259,5; 492,9) пг/мл vs 410,6 (243,4; 606,8) пг/мл), что не подтверждалось статистическим анализом ($p=0,62$) (рис. 1).

Предположено, что на вероятность обнаружить ИЛ-18 в определенной концентрации может влиять генетическая детерминированность как продукции ИЛ-18, так и его рецептора. Анализ ассоциаций данных сывороточных концентраций ИЛ-18 проводили

Таблица 1
Клинико-anamnestические
данные группы наблюдения, n=260

| Характеристики | Общая выборка (n=260) | |
|---|-----------------------|------------------|
| 1 Мужчины, n (%) | 209 (80,4) | |
| 2 Возраст, лет | 59 (54; 65) | |
| 3 Оперированные в возрасте старше 60 лет, n (%) | 119 (45,8) | |
| 4 Оперированные в возрасте ≤60 лет, n (%) | 141 (54,2) | |
| 5 Безболевого ишемия миокарда, n (%) | 22 (8,46) | |
| 6 Стенокардия, n (%) | ФК I | 2 (0,77) |
| | ФК II | 105 (40,38) |
| | ФК III | 123 (47,31) |
| | ФК IV | 8 (3,08) |
| 7 ХСН, n | ФК I | 48 |
| | ФК II | 200 |
| | ФК III | 12 |
| 8 Длительность ИБС, лет | 3 (1; 8) | |
| 9 ПИКС, n (%) | 183 (70,38) | |
| 10 Изолированное поражение КА, n (%) | 89 (34,23) | |
| 11 ХИНК, n (%) | 103 (39,62) | |
| 12 МФА, n (%) | 177 (68,08) | |
| 13 ХИГМ, n (%) | 149 (57,31) | |
| 14 ОНМК/ТИА по ишемическому типу, n (%) | 20 (7,69) | |
| 15 Стенозы БСА 50% и более, n (%) | 67 (25,77) | |
| 16 АГ, n (%) | 248 (95,38) | |
| 17 Длительность АГ, Ме (25Q;75Q) | 10 (4; 20) | |
| 18 Фибрилляция предсердий, n (%) | 26 (10,00) | |
| 19 Желудочковая экстрасистолия n (%) | 50 (19,23) | |
| 20 СД2, n (%) | 39 (15,0) | |
| 21 НТГ, n (%) | 37 (14,23) | |
| 22 Дислипидемия | 137 (52,69) | |
| 23 Индекс атерогенности | 4,09 (2,78; 5,31) | |
| 24 EuroScore | Баллы | 2 (1; 3) |
| | % | 1,59 (1,0; 2,33) |

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, БСА — брахицефальные артерии, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарная артерия, МФА — мультифокальный атеросклероз, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФК — функциональный класс, ХИГМ — хроническая ишемия головного мозга, ХИНК — хроническая ишемия нижних конечностей, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

как в выборке больных со стабильной ИБС, так и отдельно в подгруппе больных со стабильной ИБС и с ИМ в анамнезе. В выборке пациентов со стабильной ИБС получены ассоциации концентраций ИЛ-18 в сыворотке крови с генотипами полиморфных вариантов rs917997 *IL18RAP* и rs13015714 *IL18RI* (табл. 2). Причем наибольшие значения ИЛ-18 наблюдали у носителей редких аллелей ($p=0,009$ и $p=0,017$, соответственно).

Кроме того, выявлены ассоциации аллельных вариантов *IL18RAP* и *IL18RI* с сывороточными концентрациями ИЛ-18 у пациентов с ИМ в анамнезе

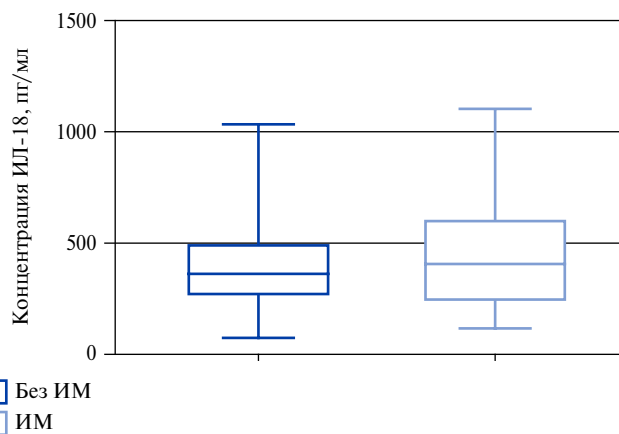


Рис. 1. Концентрация ИЛ-18 в сыворотке пациентов без анамнеза ИМ и с ИМ в анамнезе.

Сокращения: ИЛ — интерлейкин, ИМ — инфаркт миокарда.

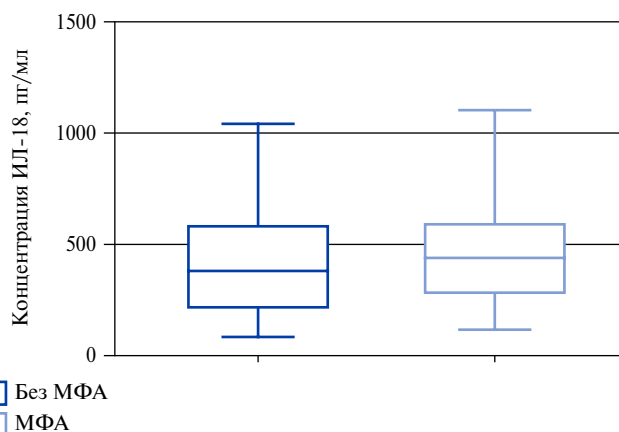


Рис. 2. Концентрация ИЛ-18 в сыворотке пациентов со стабильной ИБС, МФА и ИМ в анамнезе.

Сокращения: ИЛ — интерлейкин, МФА — мультифокальный атеросклероз.

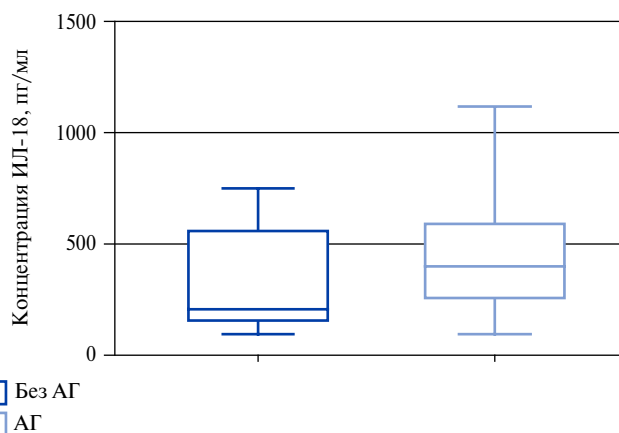


Рис. 3. Концентрация ИЛ-18 в сыворотке пациентов со стабильной ИБС, АГ и ИМ в анамнезе.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИЛ — интерлейкин.

и имеющих дополнительные факторы риска ССЗ. Так, у пациентов с МФА, перенесших ИМ, обнаружена ассоциация между носительством генотипов, содержащих минорный аллель T rs917997 *IL18RAP*

Таблица 2

Ассоциации полиморфных вариантов гена *IL18RAP* и *IL18R1* с концентрациями ИЛ-18 в общей выборке больных со стабильной ИБС

| Локус | Генотип | Сывороточная концентрация ИЛ-18, пг/мл | | | p |
|------------|---------|--|---------|-------|-------|
| | | Q25 | Медиана | Q75 | |
| rs917997 | C/C | 240,4 | 344,9 | 456,4 | 0,009 |
| | C/T+T/T | 321,0 | 488,0 | 687,2 | |
| rs13015714 | T/T | 243,4 | 355,0 | 456,4 | 0,017 |
| | T/G+G/G | 275,6 | 504,2 | 655,5 | |

Сокращение: ИЛ — интерлейкин.

Таблица 3

Ассоциации полиморфных вариантов генов *IL18RAP* и *IL18R1* со значениями концентраций ИЛ-18 у пациентов со стабильной ИБС в выборке больных с ИМ в анамнезе и наличии факторов риска ССЗ

| Локус | Фактор риска | Генотип | Концентрация ИЛ-18, пг/мл | | | p |
|------------|--------------|---------|---------------------------|---------|-------|-------|
| | | | Q25 | Медиана | Q75 | |
| rs917997 | МФА | C/C | 240,0 | 376,6 | 491,9 | 0,039 |
| | | C/T+T/T | 329,6 | 567,4 | 713,3 | |
| | АГ | C/C | 225,4 | 338,3 | 473,8 | 0,035 |
| | | C/T+T/T | 321,0 | 441,2 | 655,5 | |
| rs13015714 | АГ | T/T | 225,4 | 347,1 | 441,0 | 0,012 |
| | | T/G+G/G | 321,0 | 567,4 | 655,5 | |

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИЛ — интерлейкин, МФА — мультифокальный атеросклероз.

(генотипы C/T и T/T) с высокими концентрациями ИЛ-18 (табл. 3). У пациентов, перенесших ИМ и имеющих сопутствующую АГ, также определена связь между носительством генотипов, содержащих минорный аллель T rs917997 *IL18RAP*, и более высокими концентрациями ИЛ-18. Помимо этого, у лиц с ИМ и АГ дополнительным фактором увеличения сывороточных концентраций ИЛ-18 выступает носительство генотипов T/G и G/G rs13015714 *IL18R1* (табл. 3).

У пациентов со стабильной ИБС и ИМ в анамнезе и при наличии МФА концентрации ИЛ-18 в сыворотке крови, определяемые без учета генетической компоненты, находились на уровне 441,08 (278,6; 598,6) пг/мл, а при однососудистом поражении коронарных артерий были несколько ниже (378,76 (218,06; 576,4) пг/мл), что не имело статистического подтверждения (p=0,59) (рис. 2).

Высокие сывороточные концентрации ИЛ-18 наблюдали и у пациентов с АГ из группы обследованных со стабильной ИБС и ИМ в анамнезе (рис. 3).

Определяемые концентрации ИЛ-18, без учета генетической компоненты, у пациентов этой подгруппы и имеющих АГ статистически значимо выше (p=0,033), чем у пациентов с нормальным уровнем АД (392,2 (243,4; 585,8) vs 194,3 (135,3; 532,19) пг/мл).

Обсуждение

Ранее показано, что IL-18 играет одну из ключевых ролей в организации цитокинового каскада

и связан с увеличением темпов прогрессирования атеросклероза и уязвимостью атеросклеротических бляшек на животных моделях [11]. *IL18RAP* является субъединицей рецептора IL18 наряду с *IL18R1* и имеет важное значение для трансляции сигнала IL18 и аффинности связывания лиганда с *IL18Rα*, следовательно, играет функциональную роль в регуляции как врожденного, так и адаптивного иммунитета [12].

В своем исследовании Koch W, et al. [13] продемонстрировали, что полиморфизм *IL18* связан рисками развития ИМ, выраженными клиническими проявлениями атеросклероза и тромбозом коронарных артерий. В исследовании на словенской популяции Kariž S и Petrovič D [14] с включением 495 европеоидов с СД2, из которых 169 человек имели ИМ (группа наблюдения) и 326 индивидуумов без клинически выраженных заболеваний коронарных артерий (контроль), не выявлено существенной разницы в распределении генотипов переменных сайтов области промотора гена *IL18* rs187238 (-137 G>C) и rs1946518 (-607 C>A) между группой наблюдения и контролем. Авторы заключили, что эти полиморфизмы гена в этих регионах промотора *IL-18* не являются фактором риска для ИМ у европеоидов с СД2. Поскольку инициирование сигнального каскада ИЛ-18 требует образования гетеродимерного рецептора (IL-18R), состоящего из цепи связывания α, называемой IL-18R1 или IL-18Rα, и сигнальной трансдуцирующей β-цепи, называемой IL-18RAP

(рецепторный белок для ИЛ-18) или IL-18R β , эти субъединицы рецептора также могут быть хорошими кандидатами для изучения при определении механизмов развития ССЗ. IL-18R1 и IL18-RAP экспрессируются в различных клетках, включая макрофаги, Т-лимфоциты и естественные киллерные клетки, которым приписывают ключевую роль в нарушении стабильности и разрыве атеросклеротической бляшки [15].

Изменение уровня экспрессии генов субъединиц рецептора ИЛ-18 может привести к нарушению [16] в системе NF- κ B-сигнализации, что связано с изменением активации воспаления и сопровождается развитием многих патологических состояний (системная воспалительная реакция, липотоксичность, СД2, атеросклероз). При этом имеющиеся данные о связи концентрации ИЛ-18 с риском развития ССЗ противоречивы [17]. Одни исследователи демонстрируют, что высокие уровни ИЛ-18 связаны с увеличением толщины интима-медиа сонной артерии [18] и с сердечно-сосудистой смертностью в когорте пациентов с ИБС [19]. У мужчин в возрасте 50-59 лет из европейской когорты (проект PRIME) сывороточные концентрации ИЛ-18 >234 пг/мл ассоциированы с повышенным риском развития коронарных событий [20]. Но в международном проекте MONICA у здоровых лиц среднего возраста не выявлено связи между концентрацией ИЛ-18 и риском возникновения коронарных событий [21]. В популяции жителей Западной Сибири, больных острым ИМ с подъемом сегмента ST [5], продемонстрировано, что у данной категории пациентов средняя концентрация ИЛ-18 находилась на уровне 244,02 (172,13; 315,91) пг/мл. Однако при наличии у пациентов данной выборки МФА (стенозы артерий нижних конечностей и/или экстракраниальных артерий >50%) медиана концентрации ИЛ-18 составила 214,75 (129,20; 362,35) пг/мл vs 140,40 (97,80; 292,80) пг/мл у больных без МФА ($p=0,010$).

В нашем исследовании также получены данные о связи высоких сывороточных концентраций с несколькими патологическими состояниями, сопровождающимися ИБС. Но в целом наше исследование продемонстрировало более высокое содержание сывороточного ИЛ-18 у обследованных нами пациентов, что вероятнее всего связано длительным вялотекущим воспалительным ответом у этой категории пациентов, в отличие от ранее рассмотренных выборок, где рассматривался острый коронарный синдром. Однако наши данные не противоречат результатам про-

екта PRIME. В дополнение к полученным данным отмечается увеличение вероятности обнаружения высоких концентраций ИЛ-18 при таких патологических состояниях, как МФА и АГ, в зависимости от носительства минорных аллелей вариабельных сайтов rs13015714 *IL18R1* и rs917997 *IL18RAP*, что указывает на значимую роль рецепторного аппарата ИЛ-18 в формировании провоспалительного фенотипа и, вероятно, связано с активацией воспаления эндотелия сосудов, напрямую участвующего в патогенезе атеросклероза.

Ограничения исследования. Несмотря на проведенные исследования в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики, имеется ряд ограничений, как то: одноцентровость и ограниченность выборки, отсутствие средних популяционных значений для сывороточного содержания ИЛ-18, отсутствие на данном этапе исследования данных о проспективном наблюдении с целью выявления случаев манифестации клинических признаков у лиц, имеющих неблагоприятный прогноз.

Заключение

Установлено, что полиморфизм генов комплекса рецептора ИЛ-18 пути NF- κ B-сигнальной активации системной воспалительной реакции имеет значение при развитии клинических проявлений атеросклероза коронарных артерий и связанных с ним патологических состояний. Полиморфизм в сайтах rs13015714 *IL18R1* и rs917997 *IL18RAP* связан с рисками развития ИМ у пациентов со стабильной ИБС и обеспечивает разный уровень ИЛ-18, циркулирующего в системном кровотоке. Также генотипы, содержащие минорные аллели в сайтах rs13015714 *IL18R1* и rs917997 *IL18RAP*, связаны с увеличением сывороточной концентрации ИЛ-18 у пациентов, перенесших ИМ и имеющих МФА или АГ, а также с увеличением рисков развития данных патологических состояний у данной группы пациентов.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2019-0003 “Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири”.

Литература/References

- Attaway A, Ayache M, Velani S, et al. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017;196(7):920-2. doi:10.1164/rccm.201702-0428RR.
- Ross R. Atherosclerosis an Inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-26. doi:10.1056/NEJM199901143400207.
- Ponassenko AV, Сепокина AV, Hutornaja MV, et al. The polymorphism of IL18RAP and IL18R1 genes associated with risks of the development of myocardial infarction in patients with stable coronary artery disease. *Translacionnaja medicina*. 2018;5(4):12-22. (In Russ.) Понасенко А. В., Сепокина А. В., Хуторная М. В. и др. Полиморфизм генов IL18RAP и IL18R1 ассоциирован с рисками развития инфаркта миокарда у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца. *Трансляционная медицина*. 2018;5(4):12-22. doi:10.18705/2311-4495-2018-5-4-12-22.
- Martinez GJ, Celermajer DS, Patel S. The NLRP3 inflammasome and the emerging role of colchicine to inhibit atherosclerosis-associated inflammation. *Atherosclerosis*. 2018;269:262-71. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.027.
- Zykov MV, Kashtalap VV, Bykova IS, et al. Clinical and predictive value of serum interleukin-18 in st elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;(11):70-4. (In Russ.) Зыков М. В., Кашталап В. В., Быкова И. С. и др. Клиническое и прогностическое значение сывороточного интерлейкина-18 у больных инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(11):70-4. doi:10.15829/1560-4071-2015-11-70-74.
- Ross DJ, Strieter RM, Fishbein MC, et al. Type I immune response cytokine-chemokine cascade is associated with pulmonary arterial hypertension. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2012;31(8):865-73. doi:10.1016/j.healun.2012.04.008.
- Soon E, Holmes AM, Treacy CM, et al. Elevated Levels of Inflammatory Cytokines Predict Survival in Idiopathic and Familial Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2010;122(9):920-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933762.
- Kaplanski G. Interleukin-18: Biological properties and role in disease pathogenesis. *Immunological reviews*. 2018; 281(1):138-53. doi:10.1111/imr.12616.
- Martinez-Hervas S, Martinez-Barquero V, Nuñez Savall E, et al. Plasma IL-18 levels are related to S. insulin and are modulated by IL-18 gene polymorphisms. *Clin Invest Arterioscler*. 2015;27(6):265-71. doi:10.1016/j.arter.2015.04.0.
- Ivanova AA, Maksimov VN, Ivanoshuk DE, et al. Association of the *CCR2* gene rs1799864, *IL18* gene rs187238, and the *NOS3* gene rs1799983 with sudden cardiac death. *Vestnik sudebnoj mediciny*. 2016;3(5):20-2. (In Russ.) Иванова А. А., Максимов В. Н., Иванощук Д. Е. и др. Исследование ассоциации rs1799864 гена *CCR2*, rs187238 гена *IL18*, rs1799983 гена *NOS3* с внезапной сердечной смертью. *Вестник судебной медицины*. 2016;3(5):20-2.
- Tang X. Analysis of interleukin-17 and interleukin-18 levels in animal models of atherosclerosis. *Experimental and therapeutic medicine*. 2019;18(1):517-22. doi:10.3892/etm.2019.7634.
- Fiszler D, Rozwadowska N, Rychlewski L, et al. Identification of IL-18RAP mRNA truncated splice variants in human testis and the other human tissues. *Cytokine*. 2007;39(3):178-83. doi:10.1016/j.cyto.2007.07.186.
- Koch W, Wolferstetter H, Schatke A, et al. Interleukin 18 gene variation and risk of acute myocardial infarction. *Cytokine*. 2011;56(3):786-91. doi:10.1016/j.cyto.2011.09.006.
- Kariž S, Petrovič D. Interleukin-18 Promoter Gene Polymorphisms are not Associated with Myocardial Infarction in Type 2 Diabetics in Slovenia. *Balkan J Med Genet*. 2011;14(1):3-9. doi:10.2478/v10034-011-0011-6.
- Kato Z, Jee J, Shikano H. The structure and binding mode of interleukin-18. *Nat Struct Biol*. 2003;10:966-71. doi:10.1038/nsb993.
- Kajdashev IP. NF-kb-signaling as a basis for systemic inflammation, insulinresistance, lipotoxicity, diabetes mellitus type 2 and atherosclerosis. *Mezhdunarodnyj jendokrinologicheskij zhurnal*. 2011;3(35):35-45. (In Russ.) Кайдашев И. П. NF-kb-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липооксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза. *Международный эндокринологический журнал*. 2011;3(35):35-45.
- LiuW, TangQ, JiangH, et al. Promoter polymorphism of interleukin18 in angiographically proven coronary artery disease. *Angiology*. 2009;2(60):180-5. doi:10.1177/0003319708319939.
- Yamagami H, Kitagawa K, Hoshi T, et al. Associations of serum IL-18 levels with carotid intima-media thickness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:1458-62. doi:10.1161/01.ATV.0000168417.52486.56.
- Sadeghi M, Gheraati M, Soleimani A, et al. Serum interleukin-18 and extent of coronary artery disease in unstable angina. *ARYA atherosclerosis*. 2018;14(3):122-7. doi:10.22122/arya.v14i3.1370.
- Blankenberg S, Luc G, Ducimetiere P, et al. Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *Circulation*. 2003;108:2453-9. doi:10.1161/01.CIR.0000099509.76044.A2.111.
- Thompson SR, McCaskie PA, Beilby JP, et al. IL18 haplotypes are associated with serum IL18 concentrations in a population based study and a cohort of individuals with premature coronary heart disease. *Clinical Chemistry*. 2007;53(12):2078-85. doi:10.1373/clinchem.2007.092692.