

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-4007

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Некоторые про- и противовоспалительные цитокины, полиморфные варианты их генов и постинфарктное ремоделирование сердца

Николаева А. М.¹, Бабушкина Н. П.², Рябов В. В.^{1,3,4}

Влияние молекулярно-генетических факторов на развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) уже на протяжении ряда лет является предметом активного изучения. У пациентов с острым инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью в детерминации общего воспалительного фона и персистенции воспалительных медиаторов в миокарде очевидно наличие генетической компоненты. Генетический фон в комбинации с традиционными факторами риска ССЗ определяет характер клинического течения болезни, степень тяжести и ее исход. В настоящем обзоре обобщены данные ассоциативных исследований генов про- и противовоспалительных цитокинов с ишемической болезнью сердца и ее клиническими проявлениями.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, полиморфизм генов, цитокины, ангиогенные факторы роста, постинфарктное ремоделирование сердца.

Отношения и деятельность: нет.

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск;

² Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; ³ ФГАОУ ВО Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск; ⁴ ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия.

Николаева А. М.* — аспирант отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-1632-6342, Бабушкина Н. П. — к.б.н., н.с. лаборатории популяци-

онной генетики, ORCID: 0000-0001-6133-8986, Рябов В. В. — д.м.н., профессор, руководитель отделения неотложной кардиологии, ведущий научный сотрудник лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, ORCID: 0000-0002-4358-7329.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
tonya_nikolaeva93@mail.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ПРС — постинфарктное ремоделирование сердца, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФНО- α — фактор некроза опухоли- α , IL — интерлейкин, SNP — однонуклеотидный полиморфный вариант (single nucleotide polymorphism), TNF- α — трансформирующий фактор роста- α , TGF- β — трансформирующий фактор роста- β .

Рукопись получена 09.07.2020

Рецензия получена 29.08.2020

Принята к публикации 11.09.2020



Для цитирования: Николаева А. М., Бабушкина Н. П., Рябов В. В. Некоторые про- и противовоспалительные цитокины, полиморфные варианты их генов и постинфарктное ремоделирование сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):4007. doi:10.15829/1560-4071-2020-4007

Some pro- and anti-inflammatory cytokines, their genetic polymorphism and postinfarct cardiac remodeling

Nikolaeva A. M.¹, Babushkina N. P.², Ryabov V. V.^{1,3,4}

The role of molecular genetic factors in cardiovascular disease (CVD) development has been actively studied in recent years. In patients with acute myocardial infarction and heart failure, the genetic component contributes to the determination of inflammation and persistence of inflammatory mediators in the myocardium. The genetic component in combination with traditional CVD risk factors determines the clinical course of the disease, the severity and its outcome. This review summarizes the data on relationship of pro- and anti-inflammatory cytokines with coronary artery disease and its clinical manifestations.

Key words: myocardial infarction, heart failure, genetic polymorphism, cytokines, angiogenic growth factors, postinfarct cardiac remodeling.

Relationships and Activities: none.

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk;

² Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center,

Tomsk; ³ National Research Tomsk State University, Tomsk; ⁴ Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

Nikolaeva A. M.* ORCID: 0000-0002-1632-6342, Babushkina N. P. ORCID: 0000-0001-6133-8986, Ryabov V. V. ORCID: 0000-0002-4358-7329.

*Corresponding author:
tonya_nikolaeva93@mail.ru

Received: 09.07.2020 **Revision Received:** 29.08.2020 **Accepted:** 11.09.2020

For citation: Nikolaeva A. M., Babushkina N. P., Ryabov V. V. Some pro- and anti-inflammatory cytokines, their genetic polymorphism and postinfarct cardiac remodeling. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4007. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4007

Широкое внедрение в рутинную клиническую практику современных методов воздействия на атеротромбоз позволило значительно снизить как раннюю, так и отдаленную летальность от острого инфаркта миокарда (ОИМ) [1]. Однако сохраняется высокий остаточный риск повторных клинических событий: повторного инфаркта миокарда (ИМ), сердечной недостаточности (СН), внезапной смерти, в основе которых лежит ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) [2].

Постинфарктное ремоделирование сердца (ПРС) — сложный процесс структурно-функциональной, молекулярной перестройки сердца, характеризующейся гипертрофией миокарда, расширением камер и изменением геометрии сердца, а также прогрессирующей систолической дисфункцией ЛЖ. Доказано, что в основе ПРС лежит иммунное воспаление, направленное на утилизацию некротизированных клеток и создание необходимых условий для регенерации ткани сердца [3]. Воспалительный ответ при остром повреждении сердца на молекулярном и клеточном уровне опосредован действием множества цитокинов и хемокинов [4]. В инициации воспалительного процесса и последующего цитотоксического повреждения кардиомиоцитов большая роль отводится таким провоспалительным цитокинам, как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкины (IL) — IL-6, IL-1 β . Нарушение регуляции, дисбаланс про- и противовоспалительных медиаторов и чрезмерное воспаление может способствовать развитию неблагоприятного ремоделирования сердца [5].

Большой интерес представляют генетические факторы молекулярно-клеточной и структурно-функциональной перестройки сердца. Полиморфные варианты генов цитокинов могут выступать в качестве одного из факторов, определяющих их двойственную роль в развитии дезадаптивного ремоделирования сердца. Однонуклеотидные полиморфные варианты (SNP, single nucleotide polymorphism) в регуляторных участках генов влияют на уровень экспрессии и, соответственно, опосредуют различия биологических эффектов кодируемых протеинов. Изучение SNP-маркеров в кодирующих и регуляторных регионах генов цитокинов и ангиогенных факторов роста может иметь важное значение для выявления индивидуальной предрасположенности к разным вариантам развития ПРС. Исследования, направленные на изучение связи клинических особенностей различных вариантов ПРС с полиморфизмом генов про- и противовоспалительных цитокинов, малочисленны. Однако имеется большое количество исследований, в которых показаны ассоциации полиморфных вариантов генов воспалительных медиаторов с развитием как ишемической болезни сердца (ИБС) в целом, так и с ее разными клиническими формами (табл. 1).

Клеточно-молекулярные основы постинфарктного повреждения сердца

Постинфарктное ремоделирование миокарда является сложным процессом, в основе которого лежат некроз и апоптоз кардиомиоцитов, митохондриальная дисфункция, иммунное воспаление, фиброз, оксидативный стресс и ишемия [6]. Вследствие острой гипоксии происходит необратимое повреждение ткани сердца, что, в свою очередь, запускает при участии внутриклеточных сигнальных путей каскад изменений геномной экспрессии. В результате происходят изменения как на молекулярно-клеточном уровне, так и на тканевом, что приводит к нарушению структуры и геометрии сердца (дилатация камер и истончение стенок, сферификация ЛЖ, увеличение массы миокарда), а также — внутрисердечной и центральной гемодинамики [7, 8]. На сегодняшний день известно, что хроническое иммунное воспаление является не только универсальной биологической реакцией в ответ на повреждение клеток, но и молекулярно-клеточной основой для ПРС. При ИМ некроз кардиомиоцитов и деградация межклеточного матрикса сопровождаются высвобождением эндогенных молекул (митохондриальная ДНК, белки группы высокой мобильности, внеклеточная РНК, IL-1 α и др.), действующих как сигналы опасности (DAMP — danger-associated molecular patterns), которые привлекают иммунные клетки в зоне инфаркта, формируя физиологический воспалительный ответ [9, 10]. Инициация данного процесса происходит посредством согласованного действия нескольких механизмов и включает активацию врожденного иммунитета через Toll-подобные рецепторы, системы комплемента и продукцию активных форм кислорода. Таким образом, данный механизм приводит к высвобождению различных провоспалительных медиаторов (цитокины и хемокины), вызывая интенсивную воспалительную реакцию, направленную на утилизацию инфарктированного участка сердца от погибших клеток, фрагментов межклеточного матрикса, тем самым создавая необходимые условия для регенерации миокарда [10, 11]. Вместе с тем, при переходе от фазы воспаления к фазе репарации множество иммунных клеток начинают принимать участие в подавлении и сдерживании воспалительной реакции путем секреции противовоспалительных медиаторов, таких как IL-10, трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) и сосудистого эндотелиального фактора роста [10-12]. Все этапы ПРС, начиная с гибели кардиомиоцитов, воспаления (характеризующегося активацией макрофагов, рекрутированием нейтрофилов, моноцитов, тучных клеток) и последующей деградации внеклеточного матрикса с формированием грануляционной ткани, строго регулируются цитокинами, хемокинами и факторами роста. При этом нарушение регуляции и дисбаланс про- и противовоспалительных

Таблица 1

**Наиболее изученные функциональные полиморфные варианты
в генах про- и противовоспалительных цитокинов и их ассоциация с клиническими проявлениями ИБС**

Ген	Полиморфный локус	Аллельная замена	Год исследования	N случай/контроль	Авторы/Страна	Функциональный эффект SNP	Ассоциация SNP с фенотипами ИБС
<i>TNFA</i>	rs1800629	-308 G/A	2011	143/213	Zeybek, et al./Turkey	Риск ИМ	увеличивает
<i>TNFA</i>	rs1800629	-308 G/A	2014	500/500	Biswas, et al./India	Риск ИМ	увеличивает
<i>TNFA</i>	rs1800629	-308 G/A	2016	6037/7262 метаанализ	Hua, et al./China	Риск ИМ	нет влияния
<i>TNFA</i>	rs1800629	-308 G/A	2017	17375/15375 метаанализ	Zhang P, et al./China	Риск СН	увеличивает
<i>TNFA</i>	rs1800629	-308 G/A	2016	59/75	Аймагамбетова, и др /Израиль	Риск ИМ	увеличивает
<i>IL6</i>	rs1800795	-174 G/C	2008	129	Manginas, et al./Greece	Риск ИМ	увеличивает
<i>IL6</i>	rs1800795	-174 G/C	2014	500/500	Biswas, et al./India	Риск ИМ	увеличивает
<i>IL6</i>	rs1800795	-174 G/C	2014	5429/4823 метаанализ	Jin Y, et al./China	Риск ИМ	увеличивает
<i>IL6</i>	rs11556218	-572 C/G	2014	5429/4823 метаанализ	Jin Y, et al./China	Риск ИМ	нет влияния
<i>IL6</i>	rs1800795	-174 G/C	2015	1090/612	Buraczynska, et al./Poland	Риск ИМ	увеличивает
<i>IL6</i>	rs1800795	-174 G/C	2016	6778/5879	Zhou, et al./China	Риск ИМ	нет влияния
<i>IL6</i>	rs1800795	-174 G/C	2016	29865 метаанализ	Ren, et al./China	Риск ИМ	увеличивает
<i>IL6</i>	rs1800795	-174 G/C	2016	59/75	Аймагамбетова, и др /Израиль	Риск ИМ	увеличивает
<i>IL6</i>	rs11556218	-572 C/G	2017	4545/7720 метаанализ	Zhang, et al./China	Риск ИБС	увеличивает
<i>IL1β</i>	rs1143634	+3954 C/T	2015	260	Wang, et al./China	Риск ИМ	нет влияния
<i>IL1β</i>	rs1143634	+3954 C/T	2018	2203/2290 метаанализ	Fang, et al./China	Риск ИМ	увеличивает
<i>IL1β</i>	rs16944	-511 T/C	2016	147/139	Yang, et al./China	Риск ИМ	увеличивает
<i>IL1β</i>	rs16944	-511 C/T	2016	204	Tabata, et al./Japan	Риск ИМ	увеличивает
<i>IL-1β</i>	rs16944	-511 C/T	2016	147/139	Yang, et al./China	Риск ИМ	увеличивает
<i>IL-1β</i>	rs16944	-511C / T	2018	251/200	Chen, et al./China	Риск ИМ	увеличивает
<i>IL-1β</i>	rs16944	-511 C/T	2016	43/140	Mahmoudi, et al./Iran	Риск СН	увеличивает
<i>TGFβ1</i>	rs1800471 rs1800469	G/C C/T	2011	900/900	Najar, et al./Iran	Риск ИМ	увеличивает
<i>TGFβ1</i>	rs1800471 rs1800469 rs1982073	G/C C/T T/C	2012	406/198	Barsova, et al./Russia	Риск ИМ	увеличивает
<i>TGFβ1</i>	rs1800469	-509 C/T	2019	5460/8413 метаанализ	Du, et al./China	Риск ИМ	увеличивает
<i>TGFβ1</i>	rs1800471	-913 G/C	2019	530/651	Wu L/China	Риск ИМ	увеличивает
<i>TGFβ1</i>	rs1800471	-913 G/C	2019	57/140	Mahmoudi, et al./Iran	Риск СН	увеличивает
<i>IL4</i>	rs2243250	-590 C/T	2014	43/139	Mahmoudi, et al./Iran	Риск СН	увеличивает
<i>IL4</i>	rs2243250	-589 C>T	2008	560/646	Paffen, et al./Netherlands	Риск ИМ	уменьшает
<i>IL10</i>	rs1800871	-819 C/T	2015	260/285	Wang, et al./China	Риск ИМ	нет влияния
<i>IL10</i>	rs1800896	-1082 A/G	2015	260/285	Wang, et al./China	Риск ИМ	увеличивает
<i>IL10</i>	rs1800896, rs1800871, rs1800972	-1082, -819, -592 ATA	2019	57/140	Mahmoudi, et al./Iran	Риск ИМ	увеличивает
<i>IL10</i>	rs1800896	-1082 G/A	2015	178/185	Бернс, et al./Russia	Другое	увеличивает
<i>IL10</i>	rs1800896	-1082 G/A	2014	500/500	Biswas, et al./India	Риск ИМ	увеличивает
<i>IL10</i>	rs1800896	-1082 G/A	2015	410/410	Yang, et al./China	Риск ИБС	увеличивает

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, СН — сердечная недостаточность, SNP — однонуклеотидный полиморфный вариант (single nucleotide polymorphism).

медиаторов может также оказывать отрицательное влияние на процессы заживления поврежденного миокарда и последующего ремоделирования сердца, обуславливая дальнейшее течение и прогноз заболе-

вания [13]. Дисрегуляция, пролонгированное и чрезмерное воспаление приводит к гибели жизнеспособных кардиомиоцитов, чрезмерной деградации межклеточного матрикса, усилению фиброза и развитию

неблагоприятного ремоделирования миокарда [7]. Данное состояние развивается у 30–35% пациентов, несмотря на полную реваскуляризацию инфаркт-связанной артерии, поскольку изменения в геометрии миокарда начинаются еще в острой фазе ишемии и характеризуются расширением и истончением зоны инфаркта в ответ на деградацию межклеточного матрикса и, как правило, могут привести к формированию аневризмы и разрыву сердца [9].

Цитокины продуцируются различными клетками организма и являются факторами взаимодействия между клетками всех органов и систем. Во многих случаях они проявляют себя как факторы аутокринной регуляции; их выработка обусловлена не только особенностями течения заболевания, но и генетически детерминирована. Считается доказанным, что риск развития как собственно острого коронарного события, так и его осложнений, опосредован дисбалансом между про- и противовоспалительными цитокинами [5]. В индукции повреждения сосудистой стенки важная роль отводится таким провоспалительным цитокинам, как IL-1 β , IL-6, IL-8 и трансформирующий фактор роста- α (TNF- α), которые стимулируют продукцию кардиомиоцитами межклеточных молекул адгезии, направляя в атеросклеротическую бляшку клетки общевоспалительного назначения (макрофаги, нейтрофильные гранулоциты). При этом запускаются процессы дестабилизации атеросклероза коронарных артерий путем активации воспаления в атероме [11, 12]. Каскаду индукторов воспаления противостоит система защиты эндотелия, связанная с выработкой противовоспалительных цитокинов, таких как TGF- β , IL-10, IL-4 [5]. Важно отметить, что при неблагоприятном течении ОИМ длительно сохраняются повышенный уровень провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α и др.) и сниженная секреция противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10 и др.) [13].

Провоспалительные цитокины

IL-6

IL-6 — плейотропный цитокин, обладающий про- и противовоспалительной активностью. IL-6 регулирует разные патофизиологические процессы, включая синтез белков острой фазы воспаления, в частности, С-реактивного белка, фибриногена в печени и С3 комплемента, действует на пролиферацию Т и В-лимфоцитов, регулирует экспрессию молекул адгезии и индуцирует секрецию хемотаксического белка моноцитов, важного медиатора для высвобождения других цитокинов, таких как TNF- α и IL-1 β , которые впоследствии усиливают воспалительную реакцию [14–17]. Также IL-6 активирует эндотелий, провоцирует рекрутинг лейкоцитов в сосудистой стенке и стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток, способствуя прогрессированию роста атеросклеротической бляшки и развитию ее неста-

бильности. Противовоспалительное действие заключается в том, что он может блокировать апоптоз кардиомиоцитов [18, 19]. Ген *IL-6* расположен в хромосомном сегменте 7p21, состоит из пяти экзонов. Изучению ассоциаций полиморфизма гена *IL6* с развитием и прогрессированием ИБС посвящено большое количество работ. Наиболее изученный генетический вариант *IL-6* представляет собой замену гуанина на цитозин в промоторе гена (-174 G/C, rs1800795). Данный вариант влияет на скорость транскрипции гена и на сывороточный уровень IL-6 в плазме крови. Известно, что rs1800795 связан с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в разных популяциях, ассоциирован с повышенной жесткостью сосудистой стенки, нарушением функции левого предсердия и более выраженными диастолической и систолической дисфункциями ЛЖ [20–22]. Ассоциации rs1800795 с ИБС показаны в работах китайских исследователей Mao L (2015), Li L (2015), Sun G (2014), Chen H (2018), Hou H (2015) и др. В исследовании ECTIM Georges J, et al. (2001) впервые показали наличие повышенного риска развития ИМ у носителей аллеля С rs1800795. В современной литературе имеются противоречивые результаты в отношении ассоциированности rs1800795 с ИМ. Bennermo M, et al. (2011) при изучении уровня IL-6 в плазме крови и его корреляции с традиционными факторами риска, генотипом по rs1800795, хронической персистирующей инфекцией у пациентов с ОИМ не выявили статистически значимой зависимости уровня IL-6 от генотипа -174 G/C [14]. Вместе с тем, в исследовании Vakili H, et al. (2011) выявлена корреляция сывороточного уровня IL-6 с генотипами по rs1800795: более высокий уровень регистрируется у пациентов с ИМ с генотипом СС. В этом же исследовании показан рискованный эффект генотипа СС для развития ИМ, а также прямая корреляция сывороточного уровня IL-6 и С-реактивного белка в крови у пациентов с ИМ [19]. Противоречивы также результаты метаанализов. Так, в работе Zhou J, et al. (2016), в которую было включено 9 исследований, ассоциация -174 G/C и ИМ не подтверждается [18]. В то же время в метаанализе 11 исследований Yuanzhe Jin (2014), наличие ассоциации подтверждается: полиморфизм -174 G/C связан с повышенным риском развития ИМ. Авторы предполагают, что генотип СС IL6 -174 G/C может выступать как потенциальный биомаркер раннего выявления ИМ. В данном исследовании также проанализирован полиморфизм -574 G/C, однако влияния аллеля С на повышение риска ИМ не найдено [16]. Показано преобладание генотипа -174 СС в группе пациентов с сочетанием сахарного диабета 2 типа и ИМ [15]. Biswas S, et al. изучали синергетическое действие генов *IL-6* (-174 G/C), *TNF- α* (-308 G/A) и *IL-10* (-592 C/A), их корреляцию с сывороточным уровнем данных цитокинов

и связь с ОИМ с подъемом сегмента ST. При проведении многомерного анализа исследователи выявили ассоциацию вариантов -174 CC (*IL6*), -308 AA (*TNF*) с повышенным уровнем IL-6, ФНО-α и ИМ с подъемом сегмента ST [21].

ФНО-α

ФНО-α — ключевой провоспалительный цитокин воспалительного и иммунного ответа является одним из основных медиаторов, участвующий в прогрессировании ИБС и СН. Чрезмерная экспрессия цитокина и активация его рецепторов приводит к морфологическим изменениям сердца (гипертрофия, фиброз, апоптоз), дилатации ЛЖ и его дисфункции, при этом более низкая концентрация является протективной [22, 23]. Доказано, что более высокий уровень ФНО-α в крови у здоровых пациентов, преимущественно у мужчин, является прогностическим признаком риска ССЗ и коррелирует с нарушением функции сердца, развитием СН и увеличением смертности у пациентов с тяжелой СН. ФНО-α может влиять на обмен липидов, приводя к атерогенной дислипидемии, вызывать инсулиновую резистентность, способствовать к гиперкоагуляции крови за счет повышения уровня ингибитора активатора плазминогена. ФНО-α также контролирует функцию эндотелиальных клеток, индуцируя выработку и активацию факторов роста, хемоаттрактантов и молекул адгезии, таких как молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), молекула адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1) и Е-селектин, которые играют важную роль в патогенезе атеросклероза или ИБС [24, 25].

Ишемия миокарда способствует повышению экспрессии гена *TNF* и, как правило, у пациентов с ОИМ сывороточный уровень ФНО-α выше нормы. ФНО-α индуцирует активацию лейкоцитов, а также секрецию тромбоцит-активирующих факторов и молекул эндотелиальной адгезии. Следовательно, он может оказывать значительное влияние на риск развития ИМ. Ген *TNF* расположен в локусе 6p21.3 в регионе генов главного комплекса гистосовместимости III класса. Уровень белка ФНО-α зависит от полиморфизма промоторного региона гена, наиболее часто изучаемыми вариантами являются G-238A (rs361525), G-308A (rs1800629) и C-857T (rs1799724) [26]. Самым изученным является rs1800629: установлена зависимость от генотипов -308 G/A экспрессии гена как на уровне мРНК, так и белкового продукта в плазме крови, что связано с изменением активности промотора [27]. Данный маркер (rs1800629) активно привлекается к ассоциативным исследованиям ССЗ, ассоциации выявлены с ИБС, ОИМ, неблагоприятным течением СН, повторными коронарными событиями и сахарным диабетом [21, 23-25]. Так, например, в работе Biswas S, et al. (2014) у носителей генотипа AA rs1800629 в гене *TNF* концентрация сывороточного уровня ФНО-α была значимо выше

и ассоциировалось с ИМ с подъемом сегмента ST [21]. Тем не менее, результаты таких исследований в отношении ИМ в целом нередко противоречивы: в одних исследованиях ассоциация подтверждается [28], в других — нет [26]. В ряде исследований выявлено наличие ассоциаций только у мужчин, например, в исследовании Tian M, et al. (2015) показано, что генотип -308AA *TNF* является рисковым для развития ОИМ у мужчин, но не у женщин [23]. В метаанализе Hua XP, et al. (2015) показана значимость СС для риска развития одной из фаз ИМ — ОИМ [26].

IL-1β

IL-1β — плеiotропный цитокин, регулирует множество биологических сигналов, которые являются важными составляющими воспалительной реакции, индуцируют выработку других цитокинов, металлопротеиназ, молекул адгезии, способствуют агрегации моноцитов и лимфоцитов, ингибируют пролиферацию эндотелиальных клеток, а также участвуют в процессе роста клеток и восстановления тканей [29, 30]. Существуют данные о том, что IL-1β стимулирует синтез тканевого фактора моноцитами и эндотелиальными клетками, что, в свою очередь, запускает активацию каскада коагуляции и тромбообразования [31]. IL-1β играет ключевую роль в атерогенезе и прогрессировании коронарной болезни сердца. Ген *IL1B* расположен в регионе 2q14.1, наиболее активно изучают три функционально значимых SNP -511C/T (rs16944), -31 и +3954 (rs1143634), от генотипов которых зависят уровень экспрессии мРНК и белка [32, 33].

В ассоциативном исследовании Mahmoudi M, et al. (2016) выявлена связь аллеля С и генотипа СС rs16944 с СН ишемического генеза в группе иранских пациентов [30]. Показано, что у пациентов с ИМ и ишемическим инсультом моложе 45 лет уровень цитокина IL-1β выше у носителей генотипа СС по сравнению с носителями генотипа ТТ [34]. В некоторых исследованиях сообщается, что экспрессия IL-1β повышена в первые часы ИМ [29].

Данные о наличии ассоциации rs1143634 (+3954 C/T) с подверженностью к ИМ противоречивы, тем не менее, она подтверждается метаанализом 9 исследований (преимущественно в европейской популяции) [29]. Поиск ассоциаций -31 T/C (rs1143627), -511 C/T (rs16944), -1464 G/C (rs1143623) и -3737 C/T (rs4848306) в гене *IL1B* у датских пациентов не показал статистически значимых различий [35].

Японские исследователи показали, что для серопозитивных в отношении *Helicobacter pylori* индивидов риск развития ИМ с подъемом сегмента ST выше у носителей аллеля С. Необходимо отметить, что инфицирование *H. pylori* само по себе сопровождается выбросом про- и противовоспалительных цитокинов, при адгезии бактерии в слизистую оболочку происходит синтез ФНО-α, IL-6, IL-1β [32].

Противовоспалительные цитокины**IL-10**

Одним из представителей группы противовоспалительных цитокинов является интерлейкин-10 (IL-10). Он секретируется Th2-лимфоцитами, макрофагами, тучными клетками. Эффект его заключается в подавлении активности макрофагов, NK-kB и продукции макрофагами провоспалительных цитокинов, в стимуляции синтеза тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 моноцитами, а также в угнетении биосинтеза фибриногена, адгезии липопротеинов низкой плотности к сосудистому эндотелию. Результаты многих исследований показывают, что более высокий уровень IL-10 в крови сопряжен с благоприятным (неосложненным) течением атеросклероза [17, 36]. Ген *IL-10* локализован в хромосоме 1 в регионе 1q31-32. В промоторном регионе гена наиболее изучены три маркера: -1082 G/A (rs1800896), -819 C/T (rs1800871) и -592 C/A (rs1800872). Аллель A в положении -592 ассоциирован с более низкой продукцией IL-10 [37]. За последние 10 лет поиску ассоциаций полиморфных вариантов *IL-10* с риском развития ИБС посвящено большое количество работ. В метаанализе 14 исследований “случай-контроль” (суммарно 5006 индивидов в группе “случай” и 3968 в группе “контроль”) показано, что полиморфизм гена -1082 G/A может быть связан с повышенным общим риском развития ИБС, особенно у европеоидов [38], этот факт находит подтверждение и в более поздних метаанализах [39]. Olivieri F, et al., обобщая результаты более ранних исследований заключают, что у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) сывороточный уровень IL-10 ниже, чем в контроле и обратно коррелирует с будущими сосудистыми событиями. При этом повышение уровня IL-10 зависит от генотипов rs1800896 и носительство генотипа GG способствует лучшему контролю воспалительного ответа, вызванного хроническим повреждением сосудов и снижению риска атерогенных осложнений [17]. Итальянские исследователи, сравнивая группы долгожителей, лиц среднего возраста и пациентов с ОИМ, показали, что генотип GG (-1082 G/A) с наибольшей частотой регистрируется в группах долгожителей и, напротив, у пациентов с ОИМ частота генотипа AA значительно превышает таковую в других обследованных группах [40]. Biswas S, et al. (2014) показали, что при оценке отношения шансов методом χ^2 вариант -592 C/A в гене *IL-10* ассоциирован с развитием ИМ ($p=0,014$), но при использовании многомерного анализа эта ассоциация не подтверждается ($p=0,373$) [21].

Бернс С. и др. (2017) в своем исследовании ассоциации вариативных сайтов *IL-10* -1082 G/A и -592 C/A с неблагоприятными исходами в течение одного года у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST выявили, что носительство генотипа C/C rs1800872 (-592

C/A) может рассматриваться как фактор риска неблагоприятного течения заболевания, а гетерозиготный генотип по rs3024491 (-1082 G/A) ассоциирован с нежелательными исходами у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. В этой же работе показано, что сывороточный уровень IL-10 у носителей генотипа A/A rs3024491 выше по сравнению с генотипами C/A и C/C [41]. Также в исследовании китайских ученых Wang S, et al. (2015) выявлена связь полиморфизма rs3024491 с предрасположенностью к ИМ [42].

IL-4

IL-4 представляет собой плейотропный цитокин, продуцируемый Th2-клетками, эозинофилами и тучными клетками. Он опосредует гуморальный иммунный ответ и оказывает противовоспалительное действие, ингибирует выработку провоспалительных цитокинов Th1 моноцитами и активированными Т-клетками. IL-4 обладает цитотоксическим, противоопухолевым действием, ингибирует индукцию синтазы оксида азота и высвобождение супероксид-аниона макрофагами, а также обладает многочисленными противовоспалительными эффектами. Кроме того, IL-4 стимулирует пролиферацию фибробластов и синтез коллагена и, таким образом, участвует в прогрессировании фиброза [43, 44]. Ген *IL-4* картирован в хромосомном регионе 5q31.1. В работе Mahmoudi M, et al. в группе иранских пациентов показано наличие ассоциаций трех промоторных SNP rs2243248 (-1098 G/T), rs2243250 (-590 C/T) и rs2070874 (-33 C/T) с СН ишемического генеза [43].

TGF- β

TGF- β является одним из представителей противовоспалительных цитокинов с профибротической активностью. Данный цитокин ингибирует пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов, подавляет адгезию лейкоцитов к эндотелию, усиливает синтез внеклеточного матрикса и регулирует активность местного воспаления посредством снижения активности ФНО- α и IL-1, тем самым имея немаловажное значение в течении ССЗ. Ген *TGF- β* расположен в хромосоме 19q13 и состоит из 7 экзонов и 6 интронов. Сообщается, что полиморфизм rs1800469 (509C/T), изменяя сродство транскрипционных факторов к промотору, подавляет экспрессию *TGF- β* и, таким образом, может способствовать прогрессированию ИБС. Ассоциативные исследования противоречивы: у немецких пациентов ассоциация 509C/T с ИБС не была выявлена [45]; в недавно проведенном метаанализе 8 исследований Li Y, et al. (2017) показали статистически значимую связь rs1800469 (TT) с повышенным риском развития ИБС [46]. В исследовании Wu L, et al. (2019) “случай-контроль” (530 индивидов в группе “случай” и 651 в группе “контроль”) найдена ассоциация -913G/C с повышением риска ИМ и данный полиморфизм может быть прогностическим биомаркером для ИМ [47]. В метаана-

лизе результатов семи исследований подтверждено наличие ассоциации rs1800469 (509C/T) в гене *TGF-β* с развитием ИМ (по крайней мере, у представителей европеоидной расы), рискованный эффект показан для аллеля Т [48].

Заключение

В последние годы имеет место повышенный интерес к молекулярно-генетическим факторам риска ССЗ, что привело к изучению полиморфизма генов, участвующих в патогенезе и развитии ИБС и прогрессировании ее клинических форм. Генетический полиморфизм также вносит свой вклад в формирование индивидуальных особенностей иммунитета, липидного метаболизма, эндотелиальной функции, ремоделирование сердца и сосудов. Информация о генетических особенностях индивидов повышает прогностическую ценность традиционных моделей расчёта риска развития ССЗ [17, 49]. Анализ литературы показывает, что предметом интереса многих

исследователей является выявление связи генов-кандидатов цитокинов с риском развития ИМ, ИБС и СН. Результаты этих работ зачастую противоречивы, существуют межэтнические различия. Открытым остается вопрос влияния SNP-полиморфизмов генов на сывороточный уровень основных медиаторов воспаления у пациентов с ОИМ и их связь с разными вариантами ПРС. Поскольку профилактика сердечно-сосудистой смертности, улучшение качества и прогноза жизни пациентов имеет первостепенное значение в кардиологии, изучение генетических факторов индивидуальной предрасположенности к разным вариантам развития ПРС по-прежнему является чрезвычайно важной задачей, решение которой будет способствовать развитию персонализированного подхода в лечении пациентов.

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

Литература/References

- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2018;39(2):119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
- Daubert M, White J, Al-Khalidi H, et al. Cardiac remodeling after large ST-elevation myocardial infarction in the current therapeutic era. *American Heart Journal*. 2020;223:87-97. doi:10.1016/j.ahj.2020.02.017.
- Zarrouk-Mahjoub S, Zagdoudi M, Amira Z, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines in post infarction left ventricular remodeling. *International Journal of Cardiology*. 2016;221:632-6. doi:10.1016/j.ijcard.2016.07.073.
- Mouton A, Rivera O, Lindsay M. Myocardial infarction remodeling that progression to heart failure: a signaling misunderstanding. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2018;315(1):71-9. doi:10.1152/ajpheart.00131.2018.
- Frangogiannis NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodeling. *Nature Reviews Cardiology*. 2014;11:255-65. doi:10.1038/nrcardio.2014.28.
- Azevedo P, Poletto B, Minicucci M. Cardiac remodeling: concepts, clinical impact, pathophysiological mechanisms and pharmacologic treatment. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2016;106(1):62-9. doi:10.5935/abc.20160005.
- Tomoia R, Beyer RS, Simu G, et al. Understanding the role of echocardiography in remodeling after myocardial infarction and development of heart failure with preserved ejection fraction. *Medical Ultrasonography*. 2019;21(1):69-76. doi:10.11152/mu-1768.
- Bhatt A, Ambrosy A, Velazquez E. Adverse remodeling and reverse remodeling after myocardial infarction. *Current Cardiology Reports*. 2017;19(71). doi:10.1007/s11886-017-0876-4.
- Chen D, Frangogiannis NG. Immune cell in repair of the infarcted myocardium. *Microcirculation*. 2017;24(1):e12305. doi:10.1111/micc.12305.
- Frangogiannis NG. Cell biological mechanisms in regulation of the post-infarction inflammatory response. *Current Opinion in Physiology*. 2018;1:7-13. doi:10.1016/j.cophys.2017.09.001.
- Ong S-B, Hernandez-Resendiz S, Gustavo E, et al. Inflammation following acute myocardial infarction: Multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities. *Pharmacology & Therapeutics*. 2018;186:73-87. doi:10.1016/j.pharmthera.2018.01.001.
- Yan W, Abu-El-Rub E, Saravanan S, et al. Inflammation in myocardial injury: mesenchymal stem as potential immunomodulators. *American Journal of Physiology*. 2019;317(2):213-25. doi:10.1152/ajpheart.00065.2019.
- Konenkov VI, Shevchenko VF, Prokof'ev VN, et al. Association of combined genotype of polymorphic cytokine genes, endothelial growth factor and metalloproteases with myocardial infarction development in men. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(10):34-9. (In Russ.). Коненков В. И., Шевченко В. Ф., Прокофьев В. Н. и др. Ассоциированность комбинированных генотипов полиморфных участков генов цитокинов, факторов роста сосудистого эндотелия и металлопротеиназ с развитием инфаркта миокарда у мужчин. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(10):34-9. doi:10.15829/1560-4071-2014-10-34-39.
- Bennermo M, Nordin M, Lundman P, et al. Genetic and environmental influences on the plasma interleukin-6 concentration in patients with a recent myocardial infarction: a case-control study. *Journal of Interferon & Cytokine Research*. 2011;31(2):259-64. doi:10.1089/jir.2010.0036.
- Buraczynska M, Zukovski R, Drop D, et al. Effect of G(-174)C polymorphism in interleukin-6 gene on cardiovascular disease in type 2 diabetes patients. *Cytokine*. 2016;79:7-11. doi:10.1016/j.cyt.2015.12.004.
- Jin Y, Wang Q, Wang G, et al. Common polymorphism in the interleukin-6 gene and myocardial infarction risk: a meta-analysis. *Genetic testing and molecular biomarkers*. 2014;18(5):330-40. doi:10.1089/gtmb.2013.0404.
- Olivieri F, Antonicelli R, Cardelli M, et al. Genetic polymorphism of inflammatory cytokines and myocardial infarction in the elderly. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2008;127(6):552-9. doi:10.1016/j.mad.2006.01.013.
- Zhou J, Feng J, Li X. Association between the -174 G/C polymorphism of the interleukin-6 gene and myocardial infarction risk: a meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2016;15(3). doi:10.4238/gmr.15038358.
- Vakili H, Hossein Ghadeian SM, et al. Genetic polymorphism of interleukin-6 gene and susceptibility to acute myocardial infarction. *Coronary Artery Disease*. 2011;(22):299-305. doi:10.1097/mca.0b013e328346b848.
- Smith A-JP, Humphries SE. Cytokine and cytokine receptor gene polymorphisms and their functionality. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2009;20:43-59. doi:10.1016/j.cytogfr.2008.11.006.
- Biswas S, Ghoshal PK, Mandal N. Synergistic effect of anti and pro-inflammatory cytokine genes and their promoter polymorphism with ST-elevation of myocardial infarction. *Gene*. 2014;544:145-51. doi:10.1016/j.gene.2014.04.065.
- Mishra A, Srivastava A, Mittal T, et al. Role of inflammatory gene polymorphisms in left ventricular dysfunction (LVD) susceptibility in coronary artery disease patients. *Cytokines*. 2013;61:856-61. doi:10.1016/j.cyt.2012.12.020.
- Tian M, Yuan Yu-Ch, Li J-Y, et al. Tumor necrosis factor-α and its role as a mediator in myocardial infarction: A brief review. *Chronic Disease and Translational Medicine*. 2015;1(1):18-26. doi:10.1016/j.cdtm.2015.02.002.
- Cho H-Ch, Yu G, Lee M-Yu, et al. TNF-α polymorphism and coronary artery disease; association study in the Korean population. *Cytokine*. 2013;62:104-9. doi:10.1016/j.cyt.2013.02.008.
- Kumari R, Kumar S, Ahmad MK, et al. Promoter variants of TNF-α rs1800629 and IL-10 rs1800871 are independently associated with the susceptibility of coronary artery disease in north Indian. *Cytokine*. 2018;110:131-6. doi:10.1016/j.cyt.2018.04.035.
- Hua XP, Qian J, Cao CB, et al. Association between the TNF-α rs1800629 polymorphism and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis. *Genetics Molecular Research*. 2016;15(3):gmr.15037292. doi:10.4238/gmr.15037292.
- Pulido-Gomez K, Hernandez-Diaz Y, Tovilla-Zarate CA, et al. Association of G308A and G238A polymorphisms of the TNF-α gene with risk of coronary heart disease: systemic review and meta-analysis. *Archive of Medical Research*. 2016;47(7):557-72. doi:10.1016/j.arcmed.2016.11.006.
- Zeybek U, Toptas B, Karaali ZE, et al. Effect of TNF-α and IL-1β genetics variants on the development of myocardial infarction in Turkish population. *Molecular Biology Reports*. 2011;38:5453-7. doi:10.1007/s11033-011-0701-x.
- Fang Y, Xie H, Lin Z. Association between IL-1β +3954C/T polymorphism and myocardial infarction risk. A meta-analysis. *Medicine*. 2018;97(20):11645. doi:10.1097/md.00000000000011645.

30. Mahmoudi MJ, Taghvaei M, Harsini S, et al. Association of interleukin 1 gene cluster and interleukin 1 receptor gene polymorphisms with ischemic heart failure. *Bratisl Med J*. 2016;117(7):367-70. doi:10.4149/blm_2016_072.
31. Lacoviello L, Castelnovo D, Gattone M, et al. Polymorphism of the interleukin-1 β gene affect the risk of myocardial infarction and ischemic stroke at young age and the response of mononuclear cells to stimulation in vitro. *Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005;25:222-7. doi:10.1161/01.atv.0000150039.60906.02.
32. Tabata N, Sueta D, Akasaka T, et al. Helicobacter pylori seropositivity in patients with interleukin-1 polymorphism is significantly associated with ST-segment elevation myocardial infarction. *PLOS ONE*. 2016;11(11):e0166240. doi:10.1371/journal.pone.0166240.
33. Chen Q, Wang W, Huang Zh, et al. Correlation of rs1122608 SNP with acute myocardial infarction susceptibility and clinical characteristics in a Chinese Han population: A case control study. *The Anatolian Journal of Cardiology*. 2018;19(4):249-58. doi:10.14744/anatoljcardiol.2018.35002.
34. Yang B, Zhao H, Bin X, et al. Influence of interleukin-1 beta gene polymorphisms on the risk of myocardial infarction and ischemic stroke at young age in vivo and vitro. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2015;8(11):13806-13. doi:10.1161/01.atv.0000150039.60906.02.
35. Stegger J, Schmidt E, Tjønneland A, et al. Single nucleotide polymorphisms in IL1B and the risk of acute coronary syndrome: a Danish case-cohort study. *PLOS ONE*. 2012;7(6):36829. doi:10.1371/journal.pone.0036829.
36. Kaur N, Singh J, Reddy S. Association of IL-8 -251A/T rs4073 and IL-10 rs1800872 -592C/A polymorphisms and coronary artery disease in North Indian Population. *Biochemical Genetics*. 2019;57(1):126-46. doi:10.1007/s10528-018-9880-7.
37. Yang H, Wang S, Yan L, et al. Association of interleukin gene polymorphism with gene polymorphisms with the risk of coronary artery disease. *Genetics and Molecular Research*. 2015;14(4):1289-96. doi:10.4238/2015.october.16.16.
38. Wang Y, Zheng J, Liu P, et al. Association between the interleukin 10 — 1082G>A polymorphism and coronary heart disease risk in a Caucasian population: a meta-analysis. *Immunogenetics*. 2012;39(2):144-50. doi:10.1111/j.1744-313x.2011.01072.x.
39. Yang P, Liu J, Xiao J, et al. Association between Seven Common Cytokine Gene Polymorphisms and Coronary Artery Disease: Evidence from a Meta-Analysis. *International Archive of Allergy and Immunology*. 2020;181(4):301-10. doi:10.1159/000504752.
40. Lio D, Candore G, Crivello A, et al. Opposite effects of interleukin-10 common gene polymorphisms in cardiovascular disease and in successful ageing: genetic background of male centenarians is protective against coronary heart disease. *Journal of Medical Genetics*. 2004;41(10):790-4.
41. Berns SA, Shmidt EA, Makeeva OA, et al. Role of the variable sites G-1082A and C-592A of gene IL10 in development of one year adverse outcomes of non-ST elevation acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(10):17-22. (In Russ.) Бернс С.А., Шмидт Е.А., Макеева О.А. и др. Роль переменных сайтов G-1082A и C-592A гена IL10 в развитии неблагоприятных исходов в течение одного года наблюдения у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(10):17-22. doi:10.15829/1560-4071-2017-10-17-22.
42. Wang S, Dai YX, Chen LL, et al. Effect of IL-1 β , IL-8, and IL-10 polymorphisms on the development of myocardial infarction. *Genetic and Molecular Research*. 2015;14(4):12016-21. doi:10.4238/2015.october.5.14.
43. Mahmoudi M, Hedayat M, Taghvaei M, et al. Association of IL-4 gene polymorphisms with ischemic heart failure. 2014;21(1):24-8. doi:10.5603/cj.a2013.0049.
44. Sobti R, Maithil N, Thakur H, et al. VEGF and IL-4 gene variability and its association with the risk of coronary heart disease in north Indian population. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2010;341(1-2):139-48. doi:10.1007/s11010-010-0445-2.
45. Koch W, Hoppmann P, Mueller J, et al. Association of transforming growth factor-beta1 gene polymorphisms with myocardial infarction in patients with angiographically proven coronary heart disease. 2006;26(5):1114-9. doi:10.1161/01.atv.0000021774.766517.11.
46. Li Ya, Zhou Ya, Gong G, et al. TGF-B1 gene -509C/T polymorphism and coronary artery disease: an updated meta-analysis involving 11,701 subjects. *Frontiers in Physiology*. 2017;(8). doi:10.3389/fphys.2017.00108.
47. Wu L, Chen G, Song J Association between TGF- β 1 -913G/C polymorphism and myocardial infarction risk in a Chinese Han population: a case-control study. *Bioscience Reports*. 2019;39(6):BSR20190315. doi:10.1042/bsr20190315.
48. Du L, Gong T, Yao M, et al. Contribution of the polymorphism rs1800469 of transformation growth factor β in the development of myocardial infarction: meta-analysis of 5460 cases and 8413 controls (MOOSE-complaint article). *Medicine*. 2019;28(26):e15946. doi:10.1097/md.00000000000015946.
49. Shlyakhto EV, Sergeeva EG, Berkovich OA, et al. Predictors of adverse clinical course of coronary heart disease: the results from dynamical observation. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(7):60-66. (In Russ.) Шляхто Е.В., Сергеева Е.Г., Беркович О.А. и др. Предикторы неблагоприятного течения ишемической болезни сердца: результаты динамического наблюдения. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(7):60-66. doi:10.15829/1560-4071-2018-7-60-66.