

## РОЛЬ ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 В РАЗВИТИИ ИДИОПАТИЧЕСКОГО СИНДРОМА СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА

Никулина С. Ю.<sup>1</sup>, Мариловцева О. В.<sup>1</sup>, Чернова А. А.<sup>1</sup>, Третьякова С. С.<sup>1</sup>, Никулин Д. А.<sup>1</sup>, Максимов В. Н.<sup>2</sup>

**Цель.** Изучить ассоциацию полиморфизма rs1800795 гена *IL-6* с развитием идиопатического синдрома слабости синусового узла (СССУ).

**Материал и методы.** Проведено обследование 109 больных с идиопатическим СССУ и 59 их здоровых родственников I, II, III степени родства, а также 173 пациента контрольной группы. Пациенты основной группы разделены на подгруппы соответственно полу и клиническому варианту течения заболевания. Всем пациентам проведено стандартное клинико-инструментальное кардиологическое обследование и молекулярно-генетическое исследование ДНК. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ "Statistica 7.0".

**Результаты.** Установлено статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа по редкому аллелю исследуемого гена в группе контроля (18,5%±3,0) по сравнению с пациентами с идиопатическим СССУ (8,5%±3,1),  $p=0,039$ , а также по сравнению с подгруппой мужчин с СССУ (5,2%±8 среди мужчин с СССУ против 30,8%±9,1 в группе контроля,  $p=0,03$ ). Кроме того, установлено статистически значимое преобладание распространенного генотипа гена *IL-6* среди мужчин с компенсированным вариантом СССУ (69,2%±12,8) по сравнению с контрольной группой (23,1%±8,3,  $p=0,005$ ).

**Заключение.** Вероятно, гомозиготный генотип *GG* гена *IL-6* играет протективную роль в отношении развития идиопатического СССУ.

Российский кардиологический журнал 2016, 10 (138): 32–36

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-32-36>

**Ключевые слова:** синдром слабости синусового узла, интерлейкин-6, генетический полиморфизм.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск; <sup>2</sup>ФГБУ НИИ терапии и профилактической медицины СО РАМН, Новосибирск, Россия.

Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №1, Мариловцева О. В. — аспирант кафедры внутренних болезней №1, Чернова А. А. — д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1, Третьякова С. С.\* — соискатель кафедры внутренних болезней №1, Никулин Д. А. — к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней с курсом нейрореабилитации ПО, Максимов В. Н. — д.м.н., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

[tretyakova-svet@mail.ru](mailto:tretyakova-svet@mail.ru)

*IL-6* — ген интерлейкин-6, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОНП — однонуклеотидный полиморфизм, ОХС — общий холестерин, СССУ — синдром слабости синусового узла, ТГ — триглицериды, ХВ — Харди-Вайнберга, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ЭКГ — электрокардиография, OR — odds ratio, отношения шансов.

Рукопись получена 31.05.2016

Рецензия получена 22.06.2016

Принята к публикации 28.07.2016

## THE ROLE OF INTERLEUKIN-6 GENE IN DEVELOPMENT OF IDIOPATHIC SICK SINUS SYNDROME

Nikulina S. Yu.<sup>1</sup>, Marilovtseva O. V.<sup>1</sup>, Chernova A. A.<sup>1</sup>, Tretyakova S. S.<sup>1</sup>, Nikulin D. A.<sup>1</sup>, Maksimov V. N.<sup>2</sup>

**Aim.** To study the association of polymorphisms rs1800795 of gene *IL-6* with the development of sick sinus node syndrome (SSS).

**Material and methods.** Totally, 109 patients studied, with idiopathic SSS, and 59 of their healthy relatives of I, II, III grade of relation, and 173 controls. Patients from main group were selected to subgroups according to sex and clinical type of the disease. All patients underwent standard clinical and instrumental cardiological assessment and molecular-genetic test of DNA. Statistics was done with software "Statistica 7.0".

**Results.** There was significant predominance of homozygous genotype of rare allele of the studied gene in controls (18,5%±3,0) comparing to idiopathic SSS patients (8,5%±3,1),  $p=0,039$ , and to subgroup of males with SSS (5,2%±8 among SSS males versus 30,8%±9,1 among controls,  $p=0,03$ ). Also there was significant

predominance of the widespread genotype *IL-6* among males with compensated SSS variant (69,2%±12,8) comparing to the controls (23,1%±8,3,  $p=0,005$ ).

**Conclusion.** Probably the homozygous genotype *GG* of gene *IL-6* is protective against idiopathic SSS.

Russ J Cardiol 2016, 10 (138): 32–36

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-32-36>

**Key words:** sick sinus syndrome, interleukin-6, genetic polymorphism.

<sup>1</sup>V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; <sup>2</sup>FSBI SRI of Therapy and Prevention Medicine of SD RAMS, Novosibirsk, Russia.

Ген интерлейкина-6 (*IL-6*) локализован на 7p21 хромосоме. Данный ген кодирует белок интерлейкин-6, являющийся одним из наиболее активных цитокинов, участвующих в реализации иммунного ответа и воспалительной реакции. Интерлейкин-6 может действовать как про — и противовоспалительный цитокин в зависимости от ситуации. Основное его действие связано с участием в качестве кофактора при дифференцировке и созревании В-лимфоцитов, экспрессии рецептора интерлейкина-6, пролифера-

ции Т-лимфоцитов. Рядом ученых выявлены ассоциации полиморфизмов данного гена с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Wu G, et al. в 2015г выявили ассоциацию полиморфизма rs4845625 гена *IL-6* с риском развития рецидива фибрилляции предсердий после ранее проведенной катетерной аблации в китайской популяции [1]. В исследованиях на американской популяции, проведенных группой ученых во главе с Lin H в 2014г, выявлена ассоциация rs11265611 полиморфизма гена

рецептора интерлейкина-6 с фибрилляцией предсердий [2].

Учеными из Китая во главе с Mahemuti A, et al. в 2012г изучался генетический полиморфизм гена *IL-6* у пациентов с тромбоэмболической болезнью. Установлено, что гомозиготный генотип *CC* гена *IL-6* является одним из независимых факторов риска венозной тромбоэмболии [3].

Группой ученых из Греции во главе с Adamopoulos S, et al. в 2011г изучался полиморфизм генов цитокинов у пациентов с идиопатической дилатационной кардиомиопатией. Полученные результаты показали, что гомозиготный генотип *GG* по полиморфизму 174G/C гена *IL-6* ассоциирован с конечным систолическим и конечным диастолическим диаметром левого желудочка у таких пациентов [4].

Большое количество работ посвящено изучению ассоциаций полиморфизмов гена *IL-6* с развитием и прогрессированием ишемической болезни сердца. Так, при исследованиях, проводимых среди лиц азиатской популяции, было установлено, что полиморфизмы 174G/C, C572G, ОНП rs8034928 и rs11556218 гена *IL-6* статистически значимо связаны с повышенным риском ИБС [5-8]. Учеными из Мексики во главе с Fragoso JM, et al. в 2015г выявлена ассоциация полиморфизмов rs1800796 и rs2069827 гена *IL-6* с развитием рестенозов коронарных артерий у мексиканских пациентов [9]. В отношении европейской популяции было доказано, что гомозиготный генотип Т/Т полиморфизма С(-260)Т гена *IL-6* выделялся чаще при первом клиническом проявлении коронарной болезни сердца [10]. Немецкие ученые во главе с Dietel B, et al. в 2013г доказали ассоциативную связь полиморфизмов *IL-6* с атеросклеротическим поражением сосудов [11]. Исследования, проводимые в Латвии, выявили 9 гаплотипов гена *IL-6*, коррелирующих с хронической окклюзией коронарных артерий [12].

На развитие острых коронарных событий у пациентов с ИБС генетические полиморфизмы гена *IL-6* также могут оказывать влияние. Учеными из Китая во главе с Zhao X, et al. в 2013г выявлена ассоциация полиморфизма *IL-6* с развитием острого коронарного синдрома [13]. Limo-Neto LG, et al. в 2014г изучали ассоциации полиморфизмов генов *TLR2*, *TLR4*, *IL-6* и *TNFA* с острым инфарктом миокарда. Положительный результат был доказан только в отношении полиморфизма *TLR4*. [14]. Группой ученых из Польши во главе с Kiliszek M в 2012г было доказано, что в острой фазе инфаркта миокарда с подъемом ST полиморфизмы гена *IL-6* связаны с липидами/метаболизмом глюкозы, функцией тромбоцитов и стабильностью атеросклеротической бляшки [15]. Группой ученых в 2009г в исследовании AIRGENE изучались варианты ДНК, плазменные уровни и изменчивость интерлейкина-6 у пациентов,

перенесших инфаркт миокарда. Повышенные уровни интерлейкина 6, маркеров системного воспаления были связаны с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. Четыре ОНП гена *IL-6* были связаны с увеличением его плазменных уровней [16].

Следует отметить, что в доступной нам литературе не представлено сведений об ассоциациях полиморфизма гена *IL-6* с развитием синдрома слабости синусового узла (СССУ). В связи с этим, целью исследования было: изучить ассоциацию полиморфизма rs1800795 гена *IL-6* с развитием идиопатического СССУ.

### Материал и методы

Проведено обследование 109 больных с СССУ и 59 их здоровых родственников I, II, III степени родства. Основным критерием включения в основную группу являлся подтвержденный диагноз идиопатического СССУ и I-III степень родства по отношению к пробанду. Всем лицам основной группы было проведено клинко-инструментальное обследование, включающее ЭКГ, атропиновую пробу, эхокардиоскопию, холтеровское мониторирование ЭКГ, велоэргометрию, чреспищеводную стимуляцию левого предсердия. Всем обследуемым был проведен молекулярно-генетический анализ. Молекулярно-генетические исследования выполнены на базе лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБУ “НИИТПМ” СО РАМН (г. Новосибирск).

В качестве контроля использовали популяционную выборку здоровых лиц, жителей Октябрьского района г. Новосибирска, обследованных в рамках международного проекта ВОЗ “MONICA” (Мониторинг заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний), соответствующих по полу и возрасту основной группе. Основные скрининговые обследования по проекту MONICA проводили следующими методами выявления сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска: измерение артериального давления, антропометрия (рост, масса тела), социально-демографические характеристики, опрос о курении, потреблении алкоголя (частота и типичная доза), уровне физической активности, оценка липидного состава крови (ОХС, ТГ, ХС ЛВП), опрос для выявления стенокардии напряжения (по методике Rose), регистрация ЭКГ в 12 отведениях с оценкой по Миннесотскому коду, атропиновый тест для исключения СССУ. С целью изучения роли полиморфных аллельных вариантов гена *IL-6* в развитии СССУ проведено молекулярно-генетическое исследование 82 больных с идиопатическим СССУ и 173 человек контрольной группы.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ “Statistica 7.0”. Критический уровень значимости при проверке ста-

Таблица 1

**Распределение частот генотипов и аллелей  
полиморфизма rs1800795 гена *IL-6*  
среди больных CCCУ и лиц контрольной группы**

Генотипы	СССУ (n=82)			Контроль (n=173)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
CC	28	34,1	5,2	50	28,9	3,4	0,482
GC	47	57,3	5,5	91	52,6	3,8	0,480
GG	7	8,5	3,1	32	18,5	3,0	0,039
Итого	82	100,0		173	100,0		
Аллели							
Аллель С	103	62,8	3,8	191	55,2	2,7	0,105
Аллель G	61	37,2	3,8	155	44,8	2,7	
Итого	164	100,0		346	100,0		
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,730; 0,499-1,068						
CC	28	34,1	5,2	50	28,9	3,4	0,482
GC+GG	54	65,9	5,2	123	71,1	3,4	
Итого	82	100,0		173	100,0		
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,784; 0,447-1,376						

**Примечание:** p — уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля.

Таблица 2

**Распределение частот генотипов и аллелей  
полиморфизма rs1800795 гена *IL-6* среди мужчин  
с первичным CCCУ и лиц контрольной группы**

Генотипы	СССУ мужчины (n=26)			Контроль мужчины (n=26)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
CC	13	50,0	9,8	6	23,1	8,3	0,084
GC	11	42,3	9,7	12	46,2	9,8	0,780
GG	2	7,7	5,2	8	30,8	9,1	0,035*
Итого	26	100,0		26	100,0		
Аллели							
Аллель C	37	71,2	6,3	24	46,2	6,9	0,010
Аллель G	15	28,8	6,3	28	53,8	6,9	
Итого	52	100,0		52	100,0		
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,347; 0,154-0,782						0,084
CC	13	50,0	9,8	6	23,1	8,3	
GC+GG	13	50,0	9,8	20	76,9	8,3	
Итого	26	100,0		26	100,0		
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,300; 0,091-0,989						

**Примечание:** p — уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля, p\* — уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

статистических гипотез принимался менее 0,05. Наличие ассоциации аллелей и генотипов с риском возникновения заболевания определяли с помощью величины отношения шансов (OR — odds ratio) — значение, которое представляет собой отношение вероятности оказаться в группе “случай” (больные) к вероятности оказаться в группе “контроль” (здоровые) для носителя определенных аллелей или геноти-

пов [Pearce N., 1993; Реброва О.Ю., 2002]. Для OR рассчитывали доверительный интервал (CI) при уровне значимости 95%. Ассоциацию расценивали: отрицательной, если OR <1 (“фактор устойчивости”); нейтральной (отсутствующей), если OR =1; положительной, если OR >1 (“фактор защиты” или протективный фактор).

## Результаты

Результаты анализа rs1800795 полиморфизма гена *IL-6* среди больных CCCУ и в контрольной группе представлены в таблице 1.

Частоты генотипов полиморфизма rs1800795 гена *IL-6* в популяции г. Новосибирска находились в равновесии Харди-Вайнберга (ХВ). Частоты генотипов и аллелей, изученных геномных локусов в контрольной популяционной выборке, соответствуют данным по другим европеоидным популяциям.

Установлено статистически значимое преобладание носителей гомозиготного генотипа по редкому аллелю *G* в группе контроля (18,5%±3,0) в сравнении с больными CCCУ (8,5%±3,1), p=0,039. Таким образом, гомозиготный генотип *GG* гена *IL-6* выполняет протективную функцию в отношении развития CCCУ.

Также нами было проанализировано распределение генотипов гена *IL-6* среди женщин с первичным синдромом слабости синусового узла. По результатам анализа установлено, что частота носителей гетерозиготного генотипа *GC* гена *IL-6* среди женщин с CCCУ оказалась наибольшей: 64,3%±6,4. Частота встречаемости гомозиготного генотипа *CC* по распространенному аллелю *C* составила 26,8%±5,9, а частота гомозиготного генотипа *GG* по редкому аллелю *G* — 8,9%±3,8. Среди женщин группы контроля наибольшее количество больных наблюдалось также по гетерозиготному генотипу *GC* гена *IL-6* 53,7%±4,1. Частота встречаемости носителей гомозиготного генотипа *CC* по распространенному аллелю *C* составила 29,8%±3,8, а гомозиготного генотипа *GG* по редкому аллелю *G* — 16,3%±3,0.

Было проанализировано распределение генотипов гена *IL-6* среди мужчин, имеющих первичный CCCУ (табл. 2). Установлено статистически значимое преобладание носителей гомозиготного генотипа по редкому аллелю *G* и аллеля *G* в группе контроля в сравнении с больными мужчинами с CCCУ, что согласуется с данными, полученными в группе больных CCCУ.

Все больные CCCУ были разделены на три подгруппы в зависимости от клинического варианта течения CCCУ — латентный (n=28), компенсированный (n=36) и декомпенсированный (n=16).

При анализе больных CCCУ с компенсированным вариантом установлено, что наибольшее количе-

ство больных преобладает в группе носителей гетерозиготного генотипа *GC* ( $55,6\% \pm 8,3$ ) и в группе контроля ( $52,6\% \pm 3,8$ ). В группе контроля частота встречаемости носителей гомозиготного генотипа *CC* по распространенному аллелю *C* составила  $28,9\% \pm 3,0$ , а в группе с компенсированным вариантом CCCУ —  $36,1\% \pm 3,4$ . Частота встречаемости носителей гомозиготного генотипа *GG* по редкому аллелю *G* в группе больных с компенсированным вариантом CCCУ составила  $8,3\% \pm 4,6$ , в группе контроля  $18,5\% \pm 3,0$ . Не было установлено статистически значимого преобладания ни по одному из генотипов среди больных с компенсированным вариантом CCCУ и лиц группы контроля.

При анализе генотипов у женщин с компенсированным вариантом CCCУ установлено статистически значимое преобладание гетерозиготного генотипа в группе женщин с компенсированным вариантом CCCУ в сравнении с контролем (табл. 3).

При анализе генотипов в группе мужчин с компенсированным вариантом CCCУ установлено статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа *CC* по распространенному аллелю в группе мужчин с компенсированным вариантом CCCУ в сравнении с мужчинами группы контроля (табл. 4).

При анализе группы пациентов с латентным вариантом синдрома установлено, что наибольшее количество больных преобладает в группе по гетерозиготному генотипу *GC* —  $50,0\% \pm 9,4$ , в группе по гомозиготному генотипу *CC* по распространенному аллелю *C* количество больных составило  $35,7\% \pm 9,1$ , в группе по гомозиготному генотипу *GG* по редкому аллелю *G* количество человек составило  $14,3\% \pm 6,6$ . В группе контроля наибольшее количество человек составило группу носителей гетерозиготного генотипа *GC* —  $52,6\% \pm 3,8$ , группа носителей гомозиготного генотипа *CC* по распространенному аллелю *C* составила  $28,9\% \pm 3,4$ , в группе носителей гомозиготного генотипа *GG* по распространенному аллелю *G* насчитывалось  $18,5\% \pm 3,0$ . Не установлено статистически значимых различий при сравнении частот генотипов среди лиц с латентным CCCУ и лиц контрольной группы, а также при анализе распределения генотипов исследуемого гена в подгруппах мужчин и женщин с латентным CCCУ в сравнении с контролем.

При анализе распределения пациентов с декомпенсированным вариантом CCCУ установлено, что наибольшее количество больных — в группе носителей гетерозиготного генотипа *GC* —  $15,9\% \pm 4,0$ , в группе носителей гомозиготного генотипа *CC* по распространенному аллелю *C* —  $6,1\% \pm 2,6$ , в группе носителей гомозиготного генотипа *GG* по редкому аллелю *G* не оказалось ни одного человека. В группе контроля частота встречаемости носителей гетерозиготного генотипа оказалась наибольшей и составила  $52,6\% \pm 3,8$ , группа носителей гомозиготного ге-

Таблица 3

**Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1800795 гена *IL-6* среди женщин с компенсированным вариантом CCCУ**

Генотипы	СССУ компенсированный женщины (n=23)			Контроль женщины (n=147)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
CC	4	17,4	7,9	44	29,9	3,8	0,321*
GC	18	78,3	8,6	79	53,7	4,1	0,027
GG	1	4,3	4,3	24	16,3	3,0	0,131*
Итого	23	100,0		147	100,0		
Аллели							
Аллель C	26	56,5	7,3	167	56,8	2,9	0,971
Аллель G	20	43,5	7,3	127	43,2	2,9	
Итого	46	100,0		294	100,0		
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,988; 0,528-1,852						
CC	4	17,4	7,9	44	29,9	3,8	0,321
GC+GG	19	82,6	7,9	103	70,1	3,8	
Итого	23	100,0		147	100,0		
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,493; 0,653-6,310						

**Примечание:** p — уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля, p\* — уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Таблица 4

**Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1800795 гена *IL-6* среди мужчин с компенсированным вариантом CCCУ**

Генотипы	СССУ компенсированный мужчины (n=13)			Контроль мужчины (n=26)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
CC	9	69,2	12,8	6	23,1	8,3	0,005
GC	2	15,4	10,0	12	46,2	9,8	0,059
GG	2	15,4	10,0	8	30,8	9,1	0,300
Итого	13	100,0		26	100,0		
Аллели:							
Аллель A	20	76,9	8,3	24	46,2	6,9	0,010
Аллель G	6	23,1	8,3	28	53,8	6,9	
Итого	26	100,0		52	100,0		
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,257; 0,089-0,744						
CC	9	69,2	12,8	6	23,1	8,3	0,005*
GC+GG	4	30,8	12,8	20	76,9	8,3	
Итого	13	100,0		26	100,0		
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,133; 0,30-0,591						

**Примечание:** p — уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля, p\* — уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

типа по распространенному аллелю *C* составила  $28,9\% \pm 3,4$ , группа носителей гомозиготного генотипа *GG* по редкому аллелю оказалась наименьшей и составила  $18,5\% \pm 3,0$ . Не установлено статистиче-



ски значимых различий при сравнении частот генотипов среди лиц с декомпенсированным вариантом CCCУ и лиц контрольной группы, а также при анализе распределения генотипов исследуемого гена в подгруппах мужчин и женщин с декомпенсированным CCCУ в сравнении с контролем.

Частота встречаемости гомозиготного генотипа *CC* по распространенному аллелю в группе здоровых родственников составила  $28,6\% \pm 7,0$ , гетерозиготного генотипа *GC* —  $50,0\% \pm 7,7$  и гомозиготного генотипа *GG* по редкому аллелю —  $21,4\% \pm 6,3$ . В контрольной группе преобладало количество человек, носителей гетерозиготного генотипа *GC* —  $52,6\% \pm 3,8$ ,  $29,3\% \pm 3,5$  — являлись носителями гомозиготного генотипа *CC* по распространенному аллелю *C* и  $18,4\% \pm 2,9$  — носителями гомозиготного генотипа *GG* по редкому аллелю *G* гена *IL-6*.

### Обсуждение

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о взаимосвязи ОНП rs1800795 гена *IL-6* с идиопатическим синдромом слабости синусового узла. Причем наиболее редкий аллель *G* в гомозиготном генотипе выполняет протективную функцию в отношении развития патологии. На это указывает преобладание носителей гомозиготного генотипа *GG* в контрольной группе в сравнении с группой больных CCCУ, аналогичные результаты получены при анализе генотипов в подгруппе мужчин с CCCУ. Кроме того, при распределении пациентов с CCCУ по клиническим вариантам в подгруппе мужчин с компенсированным вариантом было выявлено статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа по распространенному аллелю *CC* в сравнении с контролем, что может указывать

на предикторную роль указанного генотипа в развитии CCCУ. Отсутствие статистически значимых результатов в отношении “патологического” генотипа при сравнении в других группах может быть обусловлено недостаточным количеством обследованных лиц основной группы. Наиболее вероятен следующий механизм влияния ОНП гена *IL-6* на патогенез CCCУ: изменение уровня продукции цитокина интерлейкина-6, обусловленное однонуклеотидными заменами в гене *IL-6*, приводит к нарушению равновесия активирующих и ингибирующих процессов в воспалительном ответе. Интерстициальный фиброз и склероз как исходы воспаления и инфильтрации вызывают развитие на месте функциональных клеток синусового и атриовентрикулярного узлов соединительной ткани, что приводит к нарушению проведения импульсов в проводящей системе сердца.

### Заключение

Таким образом, в настоящем исследовании впервые проанализированы ассоциации однонуклеотидного полиморфизма rs1800795 гена *IL-6* у пациентов с идиопатическим синдромом слабости синусового узла, их здоровых родственников и лиц контрольной группы. В результате проведенных исследований установлено статистически значимое преобладание носителей гомозиготного генотипа по редкому аллелю *G* в группе контроля ( $18,5\% \pm 3,0$ ) в сравнении с больными CCCУ ( $8,5\% \pm 3,1$ ),  $p=0,039$ . Полученные результаты могут свидетельствовать о протективной роли гомозиготного генотипа *GG* гена *IL-6* в отношении развития CCCУ. Необходимы дальнейшие исследования в этой области с расширением основной группы исследуемых лиц.

### Литература

- Wu G, Cheng M, Huang H, et al. A variant of IL6R is associated with the recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation in a Chinese Han population. *PLoS One* 2014; 9(6): e99623.
- Lin MH, Sinner F, Brody J A, et al. Targeted sequencing in candidate genes for atrial fibrillation: the Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Targeted Sequencing Study. *Heart Rhythm* 2014; 11(3): 452-7.
- Mahemuti A, Abudurehman K, Aihemaiti X, et al. Association of interleukin-6 and C-reactive protein genetic polymorphisms levels with venous thromboembolism. *Chin. Med. J. (Engl)* 2012; 125(22): 3997-4002.
- Adamopoulos S, Kolokathis F, Gkouziouta A, et al. Cytokine gene polymorphisms are associated with markers of disease severity and prognosis in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Cytokine*. 2011; 54(1): 68-73.
- Li L, Li E, Zhang LH, et al. IL-6-174G/C and IL-6-572C/G polymorphisms are associated with increased risk of coronary artery disease. *Genet. Mol. Res.* 2015; 14(3): 8451-7.
- Li Y, Zhou CW, Xu J, et al. Interleukin-6 C-572G gene polymorphism and coronary artery disease in Asian: a meta-analysis of 2511 subjects. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8(6): 8995-9003.
- Tong Z, Li Q, Zhang J, et al. Association between interleukin 6 and interleukin 16 gene polymorphisms and coronary heart disease risk in a Chinese population. *J. Int. Med. Res.* 2013; 41(4): 1049-56.
- Chen Z, Qian Q, Tang C, et al. Association of two variants in the interleukin-6 receptor gene and premature coronary heart disease in a Chinese Han population. *Mol. Biol. Rep.* 2013; 40(2): 1021-6.
- Fragoso JM, Zuñiga-Ramos J, Arellano-González M, et al. The T29C (rs1800470) polymorphism of the transforming growth factor-β1 (TGF-β1) gene is associated with restenosis after coronary stenting in Mexican patients. *Exp. Mol. Pathol.* 2015; 98(1): 13-7.
- Rizzello V, Liuzzo G, Trabetti E, et al. Role of the CD14 C(-260)T promoter polymorphism in determining the first clinical manifestation of coronary artery disease. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2010; 11(1): 20-5.
- Dietel B, Cicha I, Voskens CJ, et al. Decreased numbers of regulatory T cells are associated with human atherosclerotic lesion vulnerability and inversely correlate with infiltrated mature dendritic cells. *Atherosclerosis* 2013; 230(1): 92-9.
- Latkovskis G, Liciš N, Zabunova M, et al. Common haplotype of interleukin-6 gene is associated with chronic total occlusions of coronary arteries. *Int. Angiol.* 2012; 31(2): 116-24.
- Zhao X, Du JQ, Xu DY, et al. Effects of soluble epoxide hydrolase inhibitor on the expression of fatty acid synthase in peripheral blood mononuclear cell in patients with acute coronary syndrome [Electronic resource]. *Lipids Health Dis.* 2013; 12. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3554480/>.
- Lima-Neto LG, Hirata RD, Luchessi AD, et al. Chlamydia pneumoniae and increased TLR4 gene expression in leukocytes are associated with acute myocardial infarction. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2014; 28(3): 449-60.
- Kiliszek M, Burzynska B, Michalak M, et al. Altered gene expression pattern in peripheral blood mononuclear cells in patients with acute myocardial infarction. *PLoS One*. 2012; 7(11): e50054.
- Ljungman P, Bellander T, Nyberg F, et al. DNA variants, plasma levels and variability of interleukin-6 in myocardial infarction survivors: results from the AIRGENE study. *Thromb. Res.* 2009; 124(1): P. 57-64.