

РОЛЬ ВАРИАБЕЛЬНЫХ САЙТОВ G-1082A И C-592A ГЕНА *IL 10* В РАЗВИТИИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ В ТЕЧЕНИЕ ГОДА НАБЛЮДЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕКМЕНТА ST

Бернс С. А.^{1,2}, Шмидт Е. А.¹, Макеева О. А.^{1,3}, Гончарова И. А.^{1,3}, Салахов Р. Р.¹, Нагирняк О. А.¹, Барбараш О. Л.¹

Цель. Изучение ассоциации варибельных сайтов G-1082A (rs3024491) и C-592A (rs1800872) гена *IL 10* с годовым исходом у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпСТ).

Материал и методы. В исследование включено 178 пациентов с ОКСбпСТ, у которых определены полиморфизмы C-592A (rs1800872) и G-1082A (rs3024491) гена *IL 10*. Генотипирование с помощью TaqMan-проб проводилось на амплификаторе "iCycler iQ" (BIO-RAD, США). В группу контроля вошли 185 относительно здоровых жителей г. Кемерово. У 93 пациентов была изучена концентрация в крови интерлейкина-10 (ИЛ-10) методом твёрдофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов BIOSOURCE (Бельгия). Референсные значения ИЛ-10 определены на уровне 2,98 (1,75-4,31) пг/мл. На годовом этапе "конечные точки" развились у 42 (23,5%) пациентов, прогрессирующая стенокардия — у 30 (16,8%) пациентов, кардиоваскулярная смертность в течение года составила 1,1% (n=2), нефатальный инфаркт миокарда развился у шести (3,4%), ишемический инсульт — у четырех (2,3%) пациентов.

Результаты. При сравнении концентраций ИЛ-10 у пациентов с ОКСбпСТ с референсными значениями уровня в крови здоровых жителей г. Кемерово выявлена значимо низкая концентрация данного цитокина у пациентов с ОКСбпСТ (0,38 против 2,98 пг/мл; p=0,001). Анализ ассоциации изучаемых варибельных сайтов гена *IL 10* с неблагоприятными исходами в течение года показал, что генотип A/C rs3024491 (G-1082A) гена *IL 10* ассоциирован с развитием неблагоприятного исхода в течение года после перенесенного ОКСбпСТ. Анализ дожития до наступления "конечной точки" в течение 12 месяцев показал, что наиболее неблагоприятным является гетерозиготное носительство генотипа A/C rs3024491 (G-1082A) гена *IL 10* генотип (p=0,048).

Заключение. У пациентов с ОКСбпСТ генотип C/C rs1800872 (C-592A) гена *IL 10* ассоциирован со многими факторами кардиоваскулярного риска, тогда как генотип A/A rs3024491 (G-1082A), напротив, имеет ассоциации с протективными факторами. Генотип A/C полиморфного варианта rs3024491 (G-1082A) гена *IL 10* ассоциирован с развитием неблагоприятных годовых исходов у больных ОКСбпСТ.

Российский кардиологический журнал 2017, 10 (150): 17–22
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-10-17-22

Ключевые слова: G-1082A (rs3024491) и C-592A (rs1800872) гена *IL 10*, неблагоприятный исход, острый коронарный синдром без подъема сегмента ST.

ROLE OF THE VARIABLE SITES G-1082A AND C-592A OF GENE *IL 10* IN DEVELOPMENT OF ONE YEAR ADVERSE OUTCOMES OF ST ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME

Berns S. A.^{1,2}, Shmidt E. A.¹, Makeeva O. A.^{1,3}, Goncharova I. A.^{1,3}, Salakhov R. R.¹, Nagirniak O. A.¹, Barbarash O. L.¹

Aim. Evaluation of the association of variation sites G-1082A (rs3024491) and C-592A (rs1800872) gene *IL 10* with one year outcomes of ST elevation acute coronary syndrome (STEACS).

Material and methods. Totally, 178 patients included, with STEACS in whom the polymorphisms C-592A (rs1800872) and G-1082A (rs3024491) of the gene *IL 10* were checked. Genotyping was done with TaqMan "iCycler iQ" (BIO-RAD, USA). To the control group 185 relatively healthy persons included living in Kemerovo city. In 93, the concentration of interleukin-10 (IL-10) was measured by the hard-phase immune-enzyme assay, by BIOSOURCE (Belgium). Reference values of IL-10 were set at 2,98 (1,75-4,31) pg/mL. At the one-year stage, endpoints developed in 42 (23,5%) patients, progressive angina — in 30 (16,8%); cardiovascular mortality for one year reached 1,1% (n=2), non-fatal myocardial infarction developed in 6 (3,4%), ischemic stroke — in 4 (3,2%) patients.

Results. While comparing IL-10 concentrations in STEACS with the reference values in Kemerovo city inhabitants, relatively low concentration was revealed in

¹ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ²ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва; ³ФГБУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томск, Россия.

Бернс С. А. — д.м.н., профессор, вед.н.с. лаборатории патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза, профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета, Шмидт Е. А.* — к.м.н., с.н.с. лаборатории патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза, Макеева О. А. — к.м.н., ст.н.с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, с.н.с. лаборатории популяционной генетики, Гончарова И. А. — к.б.н., н.с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, н.с. лаборатории популяционной генетики, Салахов Р. Р. — к.м.н., н.с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, Нагирняк О. А. — м.н.с. лаборатории патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза, Барбараш О. Л. — д.м.н., чл.-корр. РАН, директор.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e.a.shmidt@mail.ru, shmidt@kemcardio.ru

АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, НС — нестабильная стенокардия, ОКСбпСТ — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФР — факторы риска, ИЛ10 — интерлейкин-10, TNF- α — фактора некроза опухоли- α .

Рукопись получена 13.03.2017

Рецензия получена 30.03.2017

Принята к публикации 25.07.2017

STEACS patients (0,38 vs 2,98 pg/mL; p=0,001). Association analysis of the variation sites of *IL 10* with adverse outcomes during one year showed that genotype A/C rs3024491 (G-1082A) of gene *IL 10* is associated with the development of adverse outcome after NSTEACS. Endowment analysis towards the endpoint during 12 months showed that the most adverse is heterozygous carriage of A/C rs3024491 (G-1082A) gene *IL 10* (p=0,048).

Conclusion. In NSTEACS patients genotype C/C rs1800872 (C-592A) gene *IL 10* associated with lots of cardiovascular risk factors, but genotype A/A rs3024491 (G-1082A) on the contrary, shows associations with protective factors. Genotype A/C of polymorphic variant rs3024491(G-1082A) gene *IL 10* is associated with adverse yearly outcomes in STEACS patients.

Russ J Cardiol 2017, 10 (150): 17–22

http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-10-17-22

Key words: G-1082A (rs3024491) and C-592A (rs1800872) gene *IL10*, adverse outcome, ST elevation acute coronary syndrome.

Moscow; ³SRI of Medical Genetics, Tomsk National Research Center of RAS, Tomsk, Russia.

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

В экономически развитых странах острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST (ОКСбпСТ) занимает первое место по заболеваемости и смертности [1]. Недавние исследования показали, что контроль факторов риска (ФР) может привести к уменьшению смертности от ишемической болезни сердца (ИБС), с этой целью создаются прогностические шкалы и калькуляторы риска развития ОКС для использования в практической медицине [2]. В последние годы актуальность приобретает изучение новых ФР, в частности, генетических. Исходя из современных представлений о механизмах развития острого коронарного синдрома (ОКС), можно выделить группы генов-кандидатов, продукты которых могут быть вовлечены в формирование данной патологии [3]. Роль полиморфизмов гена интерлейкина-10 (*IL10*) обсуждается для многих заболеваний, в том числе, для атеросклероза. Проводилась попытка определить рисковый генотип данного гена для осложненного течения инфаркта миокарда (ИМ) [4]. Существуют данные литературы, доказывающие связь “мутантных” аллелей полиморфизмов G-1082A и C-592A гена *IL10* с коронарным атеросклерозом, ОКС и ИМ [5, 6]. Ассоциации полиморфных вариантов G-1082A и C-592A гена *IL10* с неблагоприятными кардиоваскулярными исходами и мультифокальным атеросклерозом подтверждены немногими авторами [7-9]. Таким образом, в настоящее время существует мнение о неблагоприятном влиянии гена *IL10* на прогноз у пациентов с ОКС. Определение связи вышеу-

казанных полиморфных вариантов гена с отдаленными исходами ОКС может позволить эффективно выделить группу пациентов с повышенным риском развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий. Целью настоящего исследования явилось изучение ассоциации варибельных сайтов G-1082A (rs3024491) и C-592A (rs1800872) гена *IL10* с отдаленным (годовым) прогнозом у больных ОКСбпСТ.

Материал и методы

В 2009г на базе Кемеровского кардиологического центра и НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний был организован регистр, в который включались пациенты с ОКСбпСТ. Критериями включения в исследование являлись: 1) подписанная пациентом форма информированного согласия на участие в исследовании; 2) возникшие в течение 48 часов до госпитализации нестабильная стенокардия (НС) или Q-необразующий ИМ; 3) возраст старше 18 лет. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Кемеровского кардиологического диспансера. У всех пациентов осуществлялась оценка клинико-anamnestических данных, рутинных методов исследования, а также проводилась коронароангиография. На госпитальном этапе 176 (98,9%) пациентов получали аспирин, 174 (97,9%) принимали β-блокаторы, 172 (96,7%) — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, 170 (95,7%) — клопидогрел; статины назначались в 96,7% случаев, около 70% пациентов получали блокаторы медленных кальциевых каналов. Клинико-anamnestическая характеристика представлена в таблице 1.

У 178 пациентов определены полиморфизмы C-592A (rs1800872) и G-1082A (rs3024491) гена *IL10*. Молекула дезоксирибонуклеиновой кислоты выделялась из лейкоцитов крови модифицированным методом фенол/хлороформной экстракции. Генотипирование с помощью TaqMan-проб проводилось на амплификаторе “iCycler iQ” (BIO-RAD, США). Полимеразную цепную реакцию для TaqMan-генотипирования выполняли согласно инструкции Applied Biosystems, США. Запись результатов производилась по наличию S-образной кривой, характеризующей накопление амплификата в пробе. В группу контроля вошли 185 относительно здоровых индивидуума — русские жители г. Кемерово, выразившие добровольное согласие на участие в исследовании. Распределения генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли

Таблица 1

Исходные клинико-anamnestические характеристики пациентов (n=178)

Показатели	Величины
Мужчины, n (%)	119 (66,8)
Возраст, годы	59,8 (58,4; 61,1)
ПИКС в анамнезе, n (%)	59 (33,1)
Сахарный диабет, n (%)	32 (17,9)
Курение, n (%)	92 (51,7)
Артериальная гипертензия, n (%)	156 (87,6)
ФВЛЖ в день госпитализации, %	54,3 (52,8; 55,7)
Индекс массы тела, кг/м ²	29,2 (28,3; 29,9)
ОНМК в анамнезе, n (%)	19 (10,7)
Реваскуляризация миокарда в анамнезе, n (%)	16 (8,9)
Нестабильная стенокардия, n (%)	48 (26,9)
Инфаркт миокарда, n (%)	130 (73,0)
Клиренс креатинина, мл/мин	86,8 (81,9; 91,6)

Таблица 2

**Сравнение частоты генотипов и аллелей
исследуемых полиморфизмов
у больных ОКСбпСТ и здоровых добровольцев, n (%)**

SNP	Генотип, аллель	Распределение частот генотипов и аллелей		
		Здоровые	Больные ОКСбпСТ	p
rs3024491	C/C	61 (33,5)	60 (33,7)	0,95
	C/A	94 (51,6)	86 (48,3)	
	A/A	27 (14,8)	26 (14,6)	
	A	148 (40,6)	138 (40,1)	
rs1800872	G/G	100 (54,1)	96 (53,9)	0,96
	G/T	70 (37,8)	64 (35,9)	
	T/T	15 (8,1)	15 (8,4)	
	T	100 (27,0)	94 (26,4)	

на соответствие ожидаемым при равновесии Харди-Вайнберга с помощью критерия χ^2 .

Дополнительно у 93 пациентов была изучена концентрация в крови интерлейкина-10 (ИЛ-10). Эти пациенты не имели какой-либо значимой сопутствующей патологии (критерии исключения — острые заболевания или обострение хронических воспалительных заболеваний, почечная и гепатоцеллюлярная недостаточность, заболевания легких, онкологические и психические заболевания). Концентрации цитокинов оценивались количественным методом твёрдофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов фирмы BIOSOURCE (Бельгия). Измерение осуществлялось на иммуноферментном планшетном ридере “Униплан” (фирма “ПИКОН”, Москва). С целью определения референсных значений ИЛ-10 была исследована кровь 20 добровольцев от 25 до 50 лет без признаков инфекционных и сердечно-сосудистых заболеваний. Установлены референсные значения ИЛ-10 для городских жителей города Кемерово на уровне 2,98 (1,75-4,31) пг/мл. Взятие крови для определения биологических и генетических маркеров производилось на 11-13-е сутки госпитализации по поводу индексного ОКС.

На этапе госпитализации рецидив ИМ без летального исхода развился у 5 (2,8%) больных, ангинозные боли рецидивировали у 13 (7,3%) пациентов. Через год проводилась повторная оценка объема принимаемой пациентами терапии, подтверждался факт проведения реваскуляризации, наличия “конечных точек” (кардиоваскулярной смерти, госпитализаций по поводу ОНМК, ИМ, ИС). На годовом этапе “конечные точки” развились у 42 (23,5%) пациентов, прогрессирующая стенокардия — у 30 (16,8%) пациентов, кардиоваскулярная смертность в течение года составила 1,1% (n=2), нефатальный ИМ развился у шести (3,4%), ОНМК — у четырех (2,3%) пациентов.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы SPSS версии 16.0 (США), калькулятор для расчета статистики в исследованиях “случай-контроль” Генэксперт (2013). Две независимые группы по количественному признаку сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни. Анализ различия частот в двух независимых группах проводился при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью, критерия χ^2 с поправкой Йетса. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне статистической значимости (p) менее 0,05.

Результаты

При сравнении концентраций ИЛ-10 у пациентов с ОКСбпСТ с референсными значениями уровня в крови здоровых жителей г. Кемерово выявлена зна-

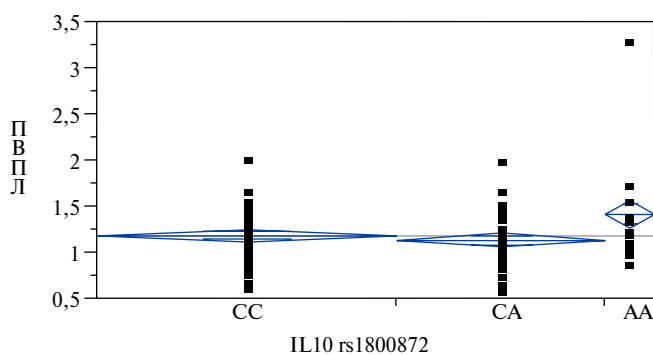


Рис. 1. Ассоциация rs1800872 *IL10* с уровнем ЛПВП у больных ОКСбпСТ.

чимо низкая концентрация данного цитокина у пациентов с ОКСбпСТ (0,38 против 2,98 пг/мл; $p=0,001$). При сравнении средних величин концентрации ИЛ-10 в группах благоприятного и неблагоприятного исхода значимых различий не установлено.

Частоты генотипов и аллелей полиморфизмов rs1800872 (C-592A) и rs3024491 (G-1082A) гена *IL10* для здоровых добровольцев и больных ОКСбпСТ представлены в таблице 2. Изучались ассоциации исследуемых полиморфизмов с различными клиническими показателями. Установлено, что носители генотипов C/C и C/A rs1800872 (C-592A) гена *IL10* достоверно чаще, чем носители генотипа A/A, имели ПИКС в анамнезе (29,0% и 42,9%, соответственно, против 6,7%, $p=0,01$). Выявлена тенденция к ассоциации генотипа C/C с СД 2 типа. Носители генотипа C/C имели СД 2 типа в 25,0% случаев, генотипа C/A — в 18,6% случаев ($p=0,07$). При этом, у больных с генотипом A/A не было ни одного случая СД 2 типа. Анализ частот аллелей показал, что у больных без СД 2 типа (n=147) частота аллели А составила 29,6%, тогда как у пациентов с СД 2 типа (n=38) — 17,1% ($p=0,03$, $\chi^2=4,77$). Носители генотипа A/A имели более высокую концентрацию ЛПВП в крови (рис. 1), чем носители генотипов C/A и C/C ((1,42 (1,27-1,57) против 1,14 (1,06-1,21) ммоль/л и 1,19 (1,12-1,24) ммоль/л, соответственно; $p=0,005$).

Таблица 3

Оценка частоты генотипов и аллелей гена *IL10* и их ассоциаций с наличием неблагоприятного исхода на годовом этапе у больных ОКСбпСТ

Генотип/ Аллель	Неблагоприятный годовой исход, n=42	Благоприятный исход, n=134	χ^2	p	OR	95% CI
Генотипы rs1800872 (C-592A) гена <i>IL10</i>			Общая модель наследования			
G/G	24 (57,1%)	69 (51,4%)	1,64	0,44	1,29	0,64-2,60
G/T	13 (30,9%)	56 (41,7%)			0,64	0,31-1,34
T/T	5 (11,9%)	11 (8,2%)			1,54	0,50-4,70
Аллели			Мультипликативная модель			
G	61 (72,6%)	194 (71,9%)	0,05	0,82	1,07	0,62-1,84
T	23 (27,4%)	78 (29,1%)			0,94	0,54-1,62
Генотипы rs3024491 (G-1082A) гена <i>IL10</i>			Общая модель наследования			
A/A	4 (9,5%)	23 (17,1%)	7,08	0,03	0,51	0,17-1,56
A/C	29 (69,0%)	61 (45,5%)			2,67	1,28-5,58
C/C	9 (21,5%)	50 (37,4%)			0,46	0,20-1,04
Аллели			Мультипликативная модель			
A	37 (44,1%)	107 (39,9%)	0,45	0,5	1,18	0,72-1,94
C	47 (55,9%)	161 (60,1%)			0,84	0,51-1,39

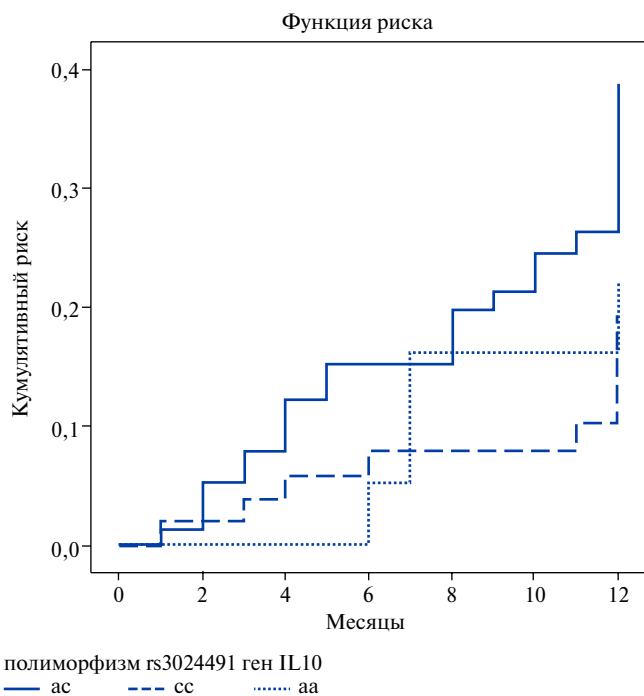


Рис. 2. Риск развития “конечных точек” в течение 12 месяцев в зависимости от генотипа полиморфизма rs3024491 гена *IL10* (метод Каплана-Мейера).

При исследовании взаимосвязи полиморфных вариантов rs1800872 (C-592A) и rs3024491 гена *IL10* с концентрацией цитокинов крови в нашем исследовании установлено, что носители генотипа А/А полиморфизма rs1800872 характеризовались большим уровнем ИЛ-10 по сравнению с носителями генотипов С/А и С/С (1,20 (0,57; 1,83) пг/мл против 0,38 (0,15; 0,61) пг/мл и 0,36 (0,14; 0,57) пг/мл, соответственно, $p=0,04$). Связи полиморфизма rs3024491

гена *IL10* с концентрацией цитокинов крови выявлено не было.

Анализ ассоциации изучаемых варибельных сайтов гена *IL-10* с неблагоприятными исходами в течение года показал, что генотип А/С rs3024491 (G-1082A) гена *IL10* ассоциирован с развитием неблагоприятного исхода в течение года после перенесенного ОКСбпСТ (табл. 3).

При анализе ассоциаций исследуемых полиморфизмов с госпитальным и отдаленным прогнозами достоверных данных в отношении rs1800872 (C-592A) гена *IL10* не получено. Анализ дожития до наступления “конечной точки” в течение 12 месяцев показал, что наиболее неблагоприятным является гетерозиготное носительство генотипа А/С rs3024491 (G-1082A) гена *IL10* ($p=0,048$). На рисунке 2 представлена оценка риска развития “конечных точек” в течение 12 месяцев в зависимости от генотипа полиморфного варианта rs3024491 гена *IL10*.

Обсуждение

В последнее время много внимания уделяется анализу возможных причин неблагоприятного отдаленного прогноза у больных ОКСбпСТ. Одной из причин рецидивирующей ишемии миокарда являются процессы неспецифического воспаления вследствие цитокинового дисбаланса в интима коронарных артерий [10]. Так, в исследовании Kirbis S, et al. (2010) проводилось сравнение интракоронарных концентраций интерлейкина-6, -8, -10 и С-реактивного белка у пациентов с ОКС и стабильной стенокардией. Выявлено достоверное повышение уровней ИЛ-6 и ИЛ-10 у больных ОКС [11]. Ранее выявлено неблагоприятное влияние на годовой прогноз у пациентов с ОКСбпСТ повышения концентрации TNF- α и ИЛ-8,

тогда как уровень противовоспалительного фактора ИЛ-10 был достоверно более высоким в группе стабильного течения ИБС и группе здоровых доноров [12]. Такие же результаты относительно ИЛ-10 получены и в нашем исследовании, что подтверждает противовоспалительную роль данного цитокина. Однако в литературе существуют неоднозначные мнения относительно влияния на прогноз ИЛ-10 у больных ОКС. Так, в работе Cavusoglu E, et al. (2011) установлено, что повышение концентрации ИЛ-10 достоверно связано с увеличением частоты развития неблагоприятных исходов (фатальный и нефатальный ИМ) в течение пяти лет наблюдения [13]. В то же время, в исследовании “CAPTURE”, включившем 1090 пациентов с ОКСбпСТ, наблюдавшихся в течение четырех лет, определялась прогностическая ценность уровней различных цитокинов, в том числе, ИЛ-10. У больных с повышенным уровнем ИЛ-10 отмечался сниженный риск смерти или повторного ИМ [14], в то время как сниженный уровень ИЛ-10 ассоциируется с коронарным атеросклерозом [15]. В нашем исследовании на годовой прогноз влияние ИЛ-10 доказано не было, что может быть связано с небольшой численностью пациентов, включенных в исследование. Кроме того, уровень продукции цитокинов обусловлен и рядом других факторов, одним из которых является генетическая детерминированность. Так, по нашим данным выявлена ассоциация генотипов С/С и С/А rs1800872 (С-592А) гена *IL10* с перенесенным ранее ИМ. При этом, не было получено достоверных различий в частотах генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs1800872 (С-592А) и rs3024491 (G-1082А) гена *IL10* у пациентов с ОКСбпСТ и здоровых добровольцев, что позволяет экстраполировать полученные данные на генеральную совокупность. Нами установлено, что наиболее благоприятным в отношении ассоциации с ПИКС и СД 2 типа был генотип А/А rs1800872 (С-592А), в то время как по данным Коненкова В. И. (2011) не была установлена связь полимор-

физма С-592А *IL10* с ИМ в анамнезе [5]. Кроме того, нами показано, что носители генотипа А/А (и аллели А) характеризовались большим уровнем ИЛ-10 по сравнению с носителями генотипов С/А и С/С. Несмотря на это, в нашем исследовании носительство генотипа А/А полиморфизма rs1800872 *IL10* является прогностически благоприятным, так как ассоциируется с высоким уровнем ЛПВП и ИЛ-10, а также отсутствием СД 2 типа и ПИКС у носителей данного генотипа.

В отношении полиморфизма rs3024491(G-1082А) гена *IL10* установлена достоверно неблагоприятная прогностическая роль — генотип А/С ассоциировался с развитием “конечных точек” в течение 12 месяцев после ОКСбпСТ. Наши данные подтверждают результаты проведенных ранее исследований. Так, в исследовании Благодатских К. А. (2011) оценивались ассоциации долгосрочного прогноза (18 месяцев) с полиморфизмами G-174С гена *IL6*, G-1082А гена *IL10*, G-308А гена *TNF*, и Thr-26Asn гена *LTA*. Показано, что носители аллели А полиморфного маркера G-1082А гена *IL10* чаще имели неблагоприятный исход по сравнению с носителями генотипа G/G [16].

Заключение

Таким образом, генотип С/С полиморфизма rs1800872 (С-592А) может рассматриваться как фактор риска неблагоприятного течения заболевания, в то время как носительство генотипа А/А данного полиморфного варианта гена *IL10* не показало связи с неблагоприятными исходами для больных ОКСбпСТ. Носительство генотипа А/С rs3024491(G-1082А) гена *IL10* может рассматриваться как предиктор развития неблагоприятных исходов у больных ОКСбпСТ в течение года. Дальнейшее изучение влияния данных генотипов на течение нестабильных форм ИБС позволит выделить группу высокого риска повторных сосудистых катастроф и разработать методы их профилактики.

Литература

- Shalnova SA, Konradi AO, Karpov JuA, et al. Cardiovascular mortality in 12 Russian Federation regions — participants of the “Cardiovascular Disease Epidemiology in Russian Regions” study. *Russ J Cardiol* 2012; 5 (97): 6-11. (In Russ.) Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании “эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России”. *Российский кардиологический журнал* 2012; 5 (97): 6-11. DOI: 10.15829/1560-4071-2012-5-6-11.
- Suspitsina IN, Sukmanova IA. Risk factors and prediction of myocardial infarction in males of different age. *Russian Journal of Cardiology* 2016; 8 (136): 58-63. (In Russ.) Суспицына И.Н., Сукманова И.А. Факторы риска и прогнозирование развитие инфаркта миокарда у мужчин различных возрастных групп. *Российский кардиологический журнал* 2016; 8 (136): 58-63. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-58-63.
- Vargas-Alarcón G, Fragoso JM, Delgado H. Acute coronary syndrome. *Physiopathology and genetics. Rev Invest Clin* 2011; 63 (1): 64-74.
- Aimagambetova AO, Karazhanova LK, Kotlyar A, Tokbulatova MO. Cytokine gene polymorphism with myocardial infarction in subjects of Russian nationality. *Science & Healthcare* 2016; 5: 121-30. (In Russ.) Аймагамбетова А.О., Каржанова Л.К., Котляр А., Токбулатова М.О. Полиморфизм генов цитокинов при инфаркте миокарда у лиц русской национальности. *Наука и здравоохранение* 2016; 5: 121-30. URL: <http://journal.ssmu.kz/index.php?statija=2103&lang=ru>.
- Konenkov VI, Shevchenko AV, Prokofiev VF, et al. Gene polymorphism of protein-regulators of the inflammation at atherosclerosis complicated with development of myocardial infarction. *Ateroskleroz* 2011; 1: 5-18. (In Russ.) Коненков В.И., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф. и др. Полиморфизм генов белков-регуляторов воспаления при атеросклерозе, осложненном развитием острого инфаркта миокарда. *Атеросклероз* 2011; 1: 5-18. URL: http://www.sibran.ru/journals/issue.php?ID=120735&ARTICLE_ID=131841.
- Ianni M, Callegari S, Rizzo A, et al. Pro-inflammatory genetic profile and familiarity of acute myocardial infarction. *Immunity & Ageing* 2012; 9: 14.
- 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. *Int J Immunogenet* 2012; 2: 144-50. DOI: 10.1111/j.1744-313X.2011.01072.x.
- Yu GI, Cho HC, Cho YK, et al. Association of promoter region single nucleotide polymorphisms at positions -819C/T and -592C/A of interleukin 10 gene with ischemic heart disease. *Inflamm Res* 2012; 8: 899-905. DOI: 10.1007/s00011-012-0482-2.

9. Berns SA, Schmidt EA, Makeeva OA, et al. Relationship between polymorphisms of G-1082A and C-592A loci of the IL10 gene and multifocal atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome without segment ST elevation. *Klinicheskaja medicina* 2015; 11: 28-34. (In Russ.) Бернс С. А., Шмидт Е. А., Макеева О. А. и др. Связь полиморфизмов локусов G-1082A и C-592A гена IL10 с мультифокальным атеросклерозом у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Клиническая медицина* 2015; 11: 28-34.
10. Min X, Lu M, Tu S, Wang X, et al. Serum cytokine profile in relation to the severity of coronary artery disease. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 4013685. DOI: 10.1155/2017/4013685.
11. Kirbis S, Breskvar UD, Sabovic M, et al. Inflammation markers in patients with coronary artery disease — comparison of intracoronary and systemic levels. *Wien Klin Wochenschr* 2010; 2: 31-4. DOI: 10.1007 / s00508-010-1343.
12. Barbarash OL, Avramenko OE, Osokina AV, et al. Role of inflammatory factors in evaluating prognosis of patients with unstable angina in combination with type 2 diabetes. *Saharnyj diabet* 2012; 4: 39-45. (In Russ.) Барбараш О.Л., Авраменко О.Е., Осокина А.В. и др. Роль провоспалительных факторов в оценке прогноза больных прогрессирующей стенокардией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет* 2012; 4: 39-45. URL: <http://endojournals.ru/index.php/dia/article/view/5536>.
13. Cavusoglu E, Marmur JD, Hojjati MR, et al. Plasma interleukin-10 levels and adverse outcomes in acute coronary syndrome. *Am J Med* 2011; 8: 724-30. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.02.040.
14. Oemrawsingh RM, Lenderink T, Akkerhuis KM. Multimarker risk model containing troponin-T, interleukin 10, myeloperoxidase and placental growth factor predicts long-term cardiovascular risk after non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Heart* 2011; 97: 1061-6.
15. Huo Y, Chu Y, Guo L, et al. Cortisol is associated with low frequency of interleukin 10-producing B cells in patients with atherosclerosis. *Cell Biochem Funct.* 2017; 35 (3): 178-83. DOI: 10.1002/cbf.3262.
16. Blagodatskikh KA. Studying of the association of polymorphic gene markers CRP, IL6, IL10, TNF and LTA with the development of adverse outcome in patients with acute coronary syndrome: Author. Dis. ... Cand. biol. Sciences: 03.01.03. Moscow 2011; p. 21. (In Russ.) Благодатских К.А. Изучение ассоциации полиморфных маркеров генов CRP, IL6, IL10, TNF и LTA с развитием неблагоприятного исхода у больных, перенёвших острый коронарный синдром: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.01.03. Москва 2011; 21 с.