



\*Хазова Е.В., Булашова О.В., Валеева Е.В.

## ПОЛИМОРФИЗМ RS1143634 ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-1В И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» Минздрава России, ул. Бултерова д.49, г. Казань 420012, Российская Федерация

\***Ответственный автор:** Хазова Елена Владимировна, к.м.н., доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней им. профессора С.С. Зимницкого, ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, ул. Бултерова, д. 49, каб. 212, г. Казань 420012, Российская Федерация, e-mail: hazova\_elena@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8050-2892

**Булашова Ольга Васильевна**, д.м.н., профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней им. профессора С.С. Зимницкого, ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань, Российская Федерация, e-mail: boulashova@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7228-5848

**Валеева Елена Валерьевна**, к.б.н., старший научный сотрудник, центральная научно-исследовательская лаборатория, ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань, Российская Федерация, e-mail: vevaleeva@ya.ru, ORCID: 0000-0001-7080-3878

### РЕЗЮМЕ

Течение сердечной недостаточности, независимо от ее этиологии, сопряжено с локальной и системной активацией воспалительных сигнальных каскадов. Изучение ассоциации полиморфизма генов-кандидатов, кодирующих синтез цитокинов с риском развития ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности остается предметом интереса многих исследователей. В обзоре представлен анализ исследований полиморфизма rs1143634 гена *IL-1β* во взаимосвязи с риском возникновения атеросклеротических кардиоваскулярных осложнений. Наличие минорного аллеля T связано с повышением концентрации *IL-1β* в сыворотке крови. Приведены данные о роли полиморфизма rs1143634 гена *IL-1β* при ишемической болезни сердца, в том числе в сочетании с синдромом хронической сердечной недостаточности с учетом этнических особенностей

и пола пациентов. Носительство аллеля T ассоциировалось с риском развития атеросклероза, инфаркта миокарда. Установлено, что фактором генетического риска развития и прогрессирования сердечной недостаточности может быть аллель C и генотип CC полиморфизма rs1143634 гена *IL-1β*. В ряде исследований и метаанализов связь данного полиморфизма с заболеваниями сердечно-сосудистой системы не была подтверждена, но были выявлены определённые траектории риска кардиоваскулярных осложнений в связи с различиями полиморфизма rs1143634 гена *IL-1β* при сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** кардиоваскулярные осложнения, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, полиморфизм rs1143634 гена *IL-1β*.

**Вклад авторов.** Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

**Конфликт интересов.** Отсутствует.  
**Финансирование статьи** не осуществлялось.

✉ HAZOVA\_ELENA@MAIL.RU

**Для цитирования:** Хазова Е.В., Булашова О.В., Валеева Е.В. Полиморфизм rs1143634 гена интерлейкина-1β и кардиоваскулярные осложнения у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий. Евразийский кардиологический журнал. 2023;(4):64-68. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-64-68>

Рукопись получена: 01.06.2023 | Рецензия получена: 03.06.2023 | Принята к публикации: 28.07.2023



\*Elena V. Khazova, Olga V. Bulashova, Elena V. Valeeva

## INTERLEUKIN-1B GENE RS1143634 POLYMORPHISM AND CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY ATHEROSCLEROSIS

KAZAN STATE MEDICAL UNIVERSITY, ST. BUTLEROVA 49, KAZAN 420012, RUSSIAN FEDERATION

\*Corresponding author: Elena V. Khazova, Cand. of Sci. (Med.), associate professor, the department of propaedeutics of internal diseases named after Professor SS. Zimnitsky, Kazan State Medical University, e-mail: hazova\_elena@mail.ru, Butlerov str., 49, Kazan 420012, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-8050-2892;

Olga V. Bulashova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, the department of propaedeutics of internal diseases named after Professor SS. Zimnitsky, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation, e-mail: boulashova@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7228-5848

Elena V. Valeeva, Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher, the Central Research Laboratory, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation, e-mail: vevaleeva@ya.ru, ORCID: 0000-0001-7080-3878

### SUMMARY

The course of heart failure, regardless of its etiology, is associated with local and systemic activation of inflammatory signaling cascades. Identification of the association of candidate cytokine genes with the risk of developing coronary heart disease and chronic heart failure remains a subject of interest for many researchers. The review presents an analysis of studies of the rs1143634 polymorphism of the *IL-1 $\beta$*  gene in relation to the risk of atherosclerotic cardiovascular complications. The presence of the minor allele T is associated with an increase in the concentration of IL-1 $\beta$  in the blood serum. Data on the role of the rs1143634 polymorphism of the *IL-1 $\beta$*  gene in atherosclerotic coronary heart disease, including in combination with chronic heart failure syndrome, are presented, taking into account ethnic characteristics and gender of patients. The

carriage of the T allele was associated with the risk of developing atherosclerosis and myocardial infarction. At the same time, it is reported that the C allele and the CC genotype of the rs1143634 polymorphism of the *IL-1 $\beta$*  gene were a genetic risk factor for the development and progression of heart failure. In a number of studies and meta-analyses, the association of this polymorphism with diseases of the cardiovascular system was not confirmed, but certain trajectories of the risk of complications were identified due to differences in the rs1143634 polymorphism of the *IL-1 $\beta$*  gene in heart failure.

**Key words:** cardiovascular complications, chronic heart failure, coronary heart disease, rs1143634 polymorphism of the *IL-1 $\beta$*  gene.

**Authors' contributions.** All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

**Conflict of Interest.** No.  
**Funding for the article.** None.

✉ HAZOVA\_ELENA@MAIL.RU

**For citation:** Elena V. Khazova, Olga V. Bulashova, Elena V. Valeeva. Interleukin-1 $\beta$  gene rs1143634 polymorphism and cardiovascular complications in patients with coronary artery atherosclerosis. Eurasian heart journal. 2023;(4):64-68 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-64-68>

Received: 01.06.2023 | Revision Received: 03.06.2023 | Accepted: 28.07.2023

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время расширилось наше понимание патогенетических механизмов, лежащих в основе формирования определенного фенотипа атеросклероза коронарных артерий и связанных с ним ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Еще в 80-е годы XX столетия академик Е.И. Чазов писал о волнообразном течении атеросклероза, сопряженным с периодами обострения и ремиссий, и обратил внимание на необходимость поиска факторов, влияющих на данный процесс [1]. Особенности клинического течения сердечной недостаточности, обусловленной ИБС и атеросклерозом коронарных артерий, сопряжены со сложными патофизиологическими механизмами взаимодействия как генетических, так и клинических факторов. Важная роль отводится провоспалительным маркерам заболевания. Известно, что воспалительные сигнальные каскады активизируются вследствие миокардиального стресса, направленные на восстановление функции кардиомиоцитов, в тоже время длительное воздействие цитокинов сопряжено с изменением сердечного метаболизма, ремоделированием миокарда, способствуя прогрессированию ИБС и связанной с ней ХСН [2].

В ряду провоспалительных цитокинов ключевое значение отводится интерлейкину 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), регулирующему множество биологических сигналов, инициирующих неспецифическую воспалительную реакцию, в том числе активацию других цитокинов, металлопротеиназ, молекул адгезии, способствующих агрегации моноцитов и лимфоцитов, пролиферации эндотелиальных клеток [3]. Биологически активная форма IL-1 $\beta$  – белок с молекулярной массой 17 кДа [4], синтезирующийся клетками иммунной системы (моноциты, макрофаги, дендритные клетки и нейтрофилы) и индуцирующийся патогенными стимулами (pathogen-associated molecular patterns – PAMPs и damage-associated molecular patterns – DAMPs), активирующими мембранные Toll-подобные рецепторы [5] и цитоплазматические NOD-подобные рецепторы. В патогенезе биологических событий, способствующих развитию атеросклероза, сахарного диабета ведущая роль отводится IL-1 $\beta$  [6]. IL-1 $\beta$  увеличивая экспрессию синтазы оксида азота в кардиомиоцитах, приводит к повышению активности оксида азота и снижению сократимости миокарда [7]. Показано влияние IL-1 $\beta$  на снижение бета-адренергической реакции кальциевых каналов L-типа посредством циклического аденозинмонофосфат-независимого механизма, что способствует уменьшению экспрессии генов, участвующих в регуляции гомеостаза кальция [8].

**Цель обзора** – анализ данных доступных публикаций исследований полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 $\beta$*  у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями с позиции риска развития кардиоваскулярных осложнений. Обзор адресован кардиологам и терапевтам для повышения знаний и привлечения внимания к генетическим детерминантам ИБС в сочетании с хронической сердечной недостаточностью.

## МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Проведен поиск и анализ источников в базах данных Pubmed и E-library, Google Scholar по ключевым словам: «rs1143634», «ген *IL-1 $\beta$* ». Годы поиска – 2000-2022. В настоящем описательном обзоре обобщены и систематизированы данные 27 актуальных клинических исследований, отчетов и систематических обзоров.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Ген *IL-1 $\beta$*  расположен в регионе 2q14.1. Одним из активно изучаемых полиморфизмов гена *IL-1 $\beta$*  признается rs1143634

[9, 10]. Однонуклеотидный полиморфизм в положении +3954 гена *IL-1 $\beta$*  предполагает замену цитозина на тимин, что приводит к появлению низкочастотной аллели Т, которая связана с повышенной секрецией IL-1 $\beta$  и повышенным уровнем IL-1 $\beta$  в сыворотке крови [11]. Частота минорной аллели Т в европейской популяции составляет 24,8% [12].

Исследования полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 $\beta$*  немногочисленны и характеризуются неоднозначными результатами в различных популяциях и этнических группах. Большая часть исследований посвящена поиску связи полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 $\beta$*  с риском развития инфаркта миокарда (ИМ).

### Полиморфизм rs1143634 гена *IL-1 $\beta$* и атеросклероз, а также ИБС

В исследовании О.Л. Барбараш и соавт. (2016) выявлена протективная роль в отношении атеросклероза у носителей мажорной аллели С полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 $\beta$* . Исследователи установили, что у женщин СС-генотипа риск многососудистых поражений при атеросклерозе уменьшается в 4 раза ( $p=0,046$ ), в также показано дополнительное снижение риска возникновения ИМ в 2 раза ( $p=0,0198$ ) [13].

Г. Тулякова и соавт. (2005) изучили частоту встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 $\beta$*  и ее связь с риском развития ИМ в этнических группах русских и татар Башкортостана. В целом, у пациентов с ИМ ( $n=306$ ) частота аллелей и генотипов полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 $\beta$*  была сопоставима со здоровыми лицами группы контроля ( $n=245$ ). Исследование полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 $\beta$*  с учетом индекса массы тела (ИМТ) показало у русских пациентов с избыточной массой тела (ИМТ 25-30 кг/м<sup>2</sup>) высокую частоту встречаемости ТТ-генотипа по сравнению с группой контроля (13,4% vs. 4,3%, OR=3,44,  $p=0,04$ ) и аллели Т (31,3% vs. 21,6% (OR=1,66,  $p=0,045$ ). В этнической группе татар различий в распределении частот аллелей и генотипов между пациентами с позицией ИМТ и контролем выявлено не было [15]. У пациентов с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) была выявлена большая встречаемость ТТ-генотипа (18,2% vs. 4,3%, OR=4,93,  $p=0,008$ ) и аллели Т, чем у здоровых лиц (36,4% vs. 21,6%, OR=2,08,  $p=0,01$ ), в то время как СС-генотип и аллель встречались реже, чем в группе контроля (45,5 % vs. 61,2%, OR=0,53,  $p=0,08$  и 63,6% vs. 78,5 % OR=0,48,  $p=0,01$ ). В группе татарского этноса различий в распределении частот аллелей и генотипов между пациентами с ГЛЖ и контролем выявлено не было [14].

У. Zeybek и соавт. (2011), исследовав связь полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 $\beta$*  со случаем ИМ в турецкой популяции, сообщают о повышенном риске ИМ у носителей аллели Т ( $\chi^2=4,63$ ,  $p=0,03$ ) и о протективном эффекте в отношении ИМ у лиц СС-генотипа ( $\chi^2=3,97$ ,  $p=0,046$ ) [15]. В то же время в работе А. Coker и коллег (2011) не была подтверждена ведущая роль полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 $\beta$*  в качестве фактора риска ИМ ( $p=0,442$ ) для турецкой популяции и отсутствие ассоциации данного полиморфизма с возрастом дебюта ИМ (<40 или >40 лет) ( $p=0,978$ ) [16].

В метаанализе L. Zhou (2012), включавшем 6 исследований, не было выявлено значимого участия полиморфизма rs1143634 в развитии ИБС (Т vs С: OR=1,06, 95% ДИ: 0,95-1,19; ТТ vs СС: OR=1,18, 95% ДИ: 0,87-1,58; ТС vs СС: OR=1,12, 95% ДИ: 0,96-1,30; ТТ+ТС по сравнению с СС: OR=1,13, 95% ДИ: 0,98-1,30; ТТ vs. ТС+СС: OR=1,12, 95% ДИ: 0,84-1,50) [17].

S. Wang и соавт. (2015) так же не обнаружили корреляцию полиморфизма rs1143634 с риском наступления ИМ [18].

А. Dagaei и соавт. (2017) установили защитное действие полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 $\beta$*  в развитии ИМ в иранской

популяции. Анализ рецессивной генетической модели (ТТ vs. ТС+СС) выявил, что лиц с ТТ-генотипом было больше в группе контроля (здоровые лица), чем в группе пациентов ИМ (14,2% против 6%,  $p=0,04$ ). Логистический регрессионный анализ с поправкой на возраст, пол, уровень триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), артериального давления (АД), сахарный диабет (СД), ИМТ и курение показал протективный эффект в отношении ИМ в гомозиготной генетической модели ТТ-генотипа (ТТ против СС; OR=0,18, 95% ДИ: 0,04-0,72;  $p=0,01$ ) и в рецессивной генетической модели (ТТ против ТС+СС, до корректировки OR=0,39; 95% ДИ: 0,15-0,96;  $p=0,04$  и после корректировки; OR=0,15; 95% ДИ: 0,04-0,58;  $p=0,006$ ) [19].

N.S. Khan и соавт. (2018) не выявили различия в частоте СТ-генотипа полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 $\beta$*  как у пациентов ИБС (26,7%), так и без такового (43,6%). Частота аллели Т в указанных группах составила соответственно 23% и 29%. В сверхдоминантной модели (СТ и СС+ТТ) не наблюдалось существенного отличия (OR=1,68; 95% ДИ: 0,83-3,41;  $p=0,15$ ). При ИБС с отягощенным по кардиальным заболеваниям анамнезом чаще наблюдался СТ-генотип (OR=0,32; 95% ДИ: 0,10-0,99;  $p=0,029$ ) [20].

Для верификации связи полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 $\beta$*  с риском ИМ Y. Fang и соавт. (2018) провели метаанализ, в котором установили ассоциацию полиморфизма rs1143634 аллельной модели (Т vs С: OR=1,13, 95% ДИ: 1,02-1,25) и в доминантной модели (ТС+ТТ vs. СС: OR=15,95, ДИ: 1,02-30,0). В этнических подгруппах показаны аналогичные результаты у представителей европеоидной расы при аллельном сравнении (Т и С аллели: OR=1,16, 95% ДИ: 1,04-1,29), в гомозиготной модели (ТТ и СС генотипов: OR=1,36, 95% ДИ: 1,04-1,79) и в доминантной модели (ТС+ТТ и СС генотипов: OR=1,17, 95% ДИ: 1,02-1,33). Тем не менее, в рецессивной модели не наблюдалось значимой связи ТТ и ТС+СС генотипов (OR=1,3, 95% ДИ: 1,0-1,7), как и в гетерозиготной модели ТС и СС генотипов (OR=1,14, 95% ДИ: 0,99-1,3). В азиатских популяциях не было обнаружено значимых различий между аллелями Т и С (OR=0,98, 95% ДИ: 0,76-1,26); генотипами ТС и СС (OR=1,13, 95% ДИ: 0,81-1,59); генотипами ТТ и СС (OR=0,79, 95% ДИ: 0,45-1,38); генотипами ТС+ТТ и СС (OR=1,06, 95% ДИ: 0,78-1,44); генотипами ТТ и ТС+СС (OR=0,75, 95% ДИ: 0,43-1,31) [21].

Полиморфизм rs1143634 гена *IL-1 $\beta$*  связан с риском острого коронарного синдрома в аллельной модели Т в сравнении с С (OR=1,12, 95% ДИ: 1,01-1,23) и в доминантной модели ТС+ТТ в сравнении с СС (OR=1,14, 95% ДИ: 1,01-1,28). Анализ вариантов генотипа в зависимости от этнической принадлежности показал аналогичные результаты в европеоидной популяции: аллельное сравнение Т и С (OR=1,14, 95% ДИ: 1,03-1,27), в гомозиготной модели сравнение ТТ и СС (OR=1,32, 95% ДИ: 1,02-1,72) и в доминантной модели ТС+ТТ и СС (OR=1,15, 95% ДИ: 1,01-1,31) [22].

Ассоциация аллели Т (СТ+ТТ) полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 $\beta$*  с увеличением риска ИБС показана в работе M.A. Fadl и соавт. (2020) (OR=3,8,  $p=0,015$ ). Рисковая аллель Т был значительно выше у пациентов ИБС в сопоставлении с группой без ИБС ( $p=0,023$ ) [23].

Q. Rap и соавт. (2022) в своём исследовании показали у носителей аллели Т более высокий риск развития ИМ (ТТ в сравнении с СС (OR=2,06; 95% ДИ: 1,06-3,99;  $p=0,033$ ); ТТ+СТ и СС (OR=1,38; 95% ДИ: 1,04-1,82;  $p=0,025$ ). После поправки на пол,

ИМТ, курение и возраст риск ИМ составил для СТ и СС был следующий: (OR=1,36; 95% ДИ: 1,01-1,84;  $p=0,044$ ), для ТТ+СТ и СС (OR=1,41; 95% ДИ: 1,06-1,89;  $p=0,019$ ) [24].

Ф. Хасанжанова и соавт. (2022) изучили влияние полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 $\beta$*  у мужчин узбекской популяции на развитие острого коронарного синдрома и определили, что в пожилом возрасте (60-74 г.) по сравнению с молодым (18-44 г.) чаще встречался СТ-генотип ( $\chi^2=13,07$ ;  $p=0,0003$ , OR=5,19; 95% ДИ: 2,05-13,17). При СТ и ТТ-генотипах концентрация в крови *IL-1 $\beta$*  была на 6,6 и 13 пг/мл выше, чем при СС-генотипе ( $p<0,0001$ ) [25].

#### Полиморфизм rs1143634 гена *IL-1 $\beta$* и хроническая сердечная недостаточность

В ряде работ сообщается о том, что аллель С и генотип СС полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 $\beta$*  являются факторами генетического риска развития хронической сердечной недостаточности (OR=3,79, ДИ: 1,06-13,61,  $\chi^2=4,72$ ,  $p=0,03$ ), как протективные факторы проявили себя аллель Т (OR=0,53, ДИ: 0,36-0,78,  $\chi^2=10,55$ ,  $p=0,001$ ), генотипы СТ (OR=0,45, ДИ: 0,28-0,75,  $\chi^2=9,83$ ,  $p=0,002$ ) и ТТ (OR=0,26, ДИ: 0,07-0,94,  $\chi^2=4,72$ ,  $p=0,03$ ). Авторы указывают на частую встречаемость аллели С (12,2%), СС-генотипа (20,6%) среди пациентов с ХСН в сравнении с группой без ХСН, а также меньшую частоту аллели Т (на 12,2%), СТ- и ТТ-генотипов (на 16,8% и 3,8%). Оценка частоты встречаемости изучаемого полиморфизма у лиц мужчин подтвердила ассоциацию аллели С с повышенным риском развития ХСН (OR=1,89, ДИ: 1,12-3,2,  $\chi^2=5,76$ ,  $p=0,016$ ), а аллели Т в качестве протективного для развития ХСН (OR=0,528, ДИ: 0,312-0,894,  $\chi^2=5,76$ ,  $p=0,017$ ). Сравнение распространённости аллелей и генотипов при ХСН в зависимости от ФК определило высокую частоту СС-генотипа при III-IV в сравнении с II и I ФК (83,1%, 59,4% и 32,4%,  $p<0,05$  и  $p<0,001$ , соответственно). Различия были значимыми и при сравнении II и I ФК ( $p<0,05$ ). Носители аллели Т чаще были II, чем III-IV ФК (40,6% и 16,9%,  $p<0,001$ ), но реже, чем I ФК (40,6% и 67,6%  $p<0,05$ ); различия по частоте аллелей были следующие: а) аллель С: I – 63,5%, II – 79%, III-IV ФК – 90,7% ( $p<0,05$ ) и б) аллели Т: I – 36,5%, II – 21%, III-IV ФК – 9,3% ( $p<0,05$ ). Установлено, что аллель С полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 $\beta$*  и СС-генотип являются факторами неблагоприятного течения ХСН (OR=4,35, ДИ: 2,22-8,49,  $\chi^2=20,68$ ,  $p=5,42\times 10^{-6}$  и OR=11,83, ДИ: 1,62-25,52,  $\chi^2=5,02$ ,  $p=0,025$ ), а аллель Т (OR=0,23, ДИ: 0,12-0,45,  $\chi^2=20,68$ ,  $p=5,421\times 10^{-6}$ ) и СТ и ТТ-генотипы (OR=0,19, ДИ: 0,09-0,41,  $\chi^2=20,29$ ,  $p=6,65\times 10^{-6}$  и OR=0,09, ДИ: 0,004-1,61,  $\chi^2=5,02$ ,  $p=0,025$ ) проявили себя, как протективные факторы [26, 27].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время одной из ведущих концептуальных парадигм формирования атеросклероза и синдрома сердечной недостаточности признается «цитокриновая» теория. Внедрение молекулярно-генетических методов в кардиологию существенно повышает возможности персонализированного прогнозирования риска развития и неблагоприятного течения атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания. Проведенный анализ свидетельствует о функциональной значимости аллели Т полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 $\beta$*  в развитии атеросклероза, ишемической болезни сердца. Обращают внимание противоположные данные исследователей, указавших, что наличие аллели Т является протективным в отношении развития и прогрессирования сердечной недостаточности. Ряд авторов указывает на отсутствие ассоциаций полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 $\beta$*  с риском развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, что может быть объяснено

гетерогенностью исследуемых популяций, межэтническими, половыми различиями. Учитывая продолжающуюся генерацию генетических данных у пациентов с полигенным типом наследования атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, актуальным остается переход от ассоциаций генетических полиморфизмов с заболеваниями, к причинно-следственной связи, для определения интегрального клинико-генетического риска течения и прогноза данной группы пациентов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

1. Чазов Е.И. Взгляд из прошлого в будущее. *Терапевтический архив*. 2004;6:8-15. [Chazov E.I. Outlook from the past to the future/ *Therapeutic archive*. 2004;6:8-15 (in Russ.).]
2. Коротаева А.А., Самойлова Е.В., Миндзаев Д.Р. и соавт. Провоспалительные цитокины при хронической сердечной недостаточности: состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2021;93(11):1389–1394. [Korotaeva A.A., SamoiloVA E.V., Mindzaev D.R. et al. Pro-inflammatory cytokines in chronic heart failure: state of the art. *Therapeutic archive*. 2021;93(11):1389–1394 (in Russ.).] <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.11.201170>
3. Mahmoudi M.J., Taghvaei M., Harsini S. et al. Association of interleukin 1 gene cluster and interleukin 1 receptor gene polymorphisms with ischemic heart failure. *Bratisl Lek Listy*. 2016;117(7):367-70. [https://doi.org/10.4149/bll\\_2016\\_072](https://doi.org/10.4149/bll_2016_072)
4. Afonina I.S., Müller C., Martin S.J., Beyaert R. Proteolytic processing of Interleukin-1 family cytokines: variations on a common theme. *Immunity*. 2015;42:991-1004. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.06.003>
5. Jimenez-Dalmaroni M.J., Gerswhin M.E., Adamopoulos I.E. The critical role of toll-like receptors – from microbial recognition to autoimmunity: A comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2016;15:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.08.009>
6. Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K.; Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(23):2129-38. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.09.009>
7. Tatsumi T., Matoba S., Kawahara A. et al. Cytokine-induced nitric oxide production inhibits mitochondrial energy production and impairs contractile function in rat cardiac myocytes. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35(5):1338-46. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00526-x](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00526-x)
8. Combes A., Frye C.S., Lemster B.H. et al. Chronic exposure to interleukin 1beta induces a delayed and reversible alteration in excitation-contraction coupling of cultured cardiomyocytes. *Pflugers Arch*. 2002; 445(2):246-56. <https://doi.org/10.1007/s00424-002-0921-y>
9. 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166240>
10. 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. <https://doi.org/10.14744/anatoljcardiol.2018.35002>
11. Latkovskis G., Liciš N., Kalnins U. C-reactive protein levels and common polymorphisms of the interleukin-1 gene cluster and interleukin-6 gene in patients with coronary heart disease. *Eur. J. Immunogenet*. 2004;31(5):207–213. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2370.2004.00476.x>
12. [http://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Population?db=core;r=2:112832313-112833313;v=rs1143634;vdb=variation;vf=182624122](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=2:112832313-112833313;v=rs1143634;vdb=variation;vf=182624122)
13. Барбараш О.Л., Байракова Ю.В., Понасенко А.В. и соавт. Роль полиморфизмов генов-кандидатов IL-β в возникновении инфаркта миокарда и формировании мультифокального атеросклероза у пациентов с ИБС Атеросклероз. 2016;12(3):5-14. [Barbarash O.L., Bayrakova Yu.V., Ponasenko A.V. et al. The role of IL-β candidate gene polymorphisms in the occurrence of myocardial infarction and the formation of multifocal atherosclerosis in patients with coronary artery disease *Atherosclerosis*. 2016;12(3):5-14 (in Russ.).]
14. Tulyakova G., Nasibullin T., Zakirova A. et al. The +3953 (C→T) polymorphism of interleukin-1 gene in myocardial infarction in Tatars and Russians from Bashkortostan. *Balkan J Med Genet*. 2005;8:65–70.
15. Zeybek U., Toptas B., Karaali Z.E. et al. Effect of TNF-alpha and IL-1beta genetic variants on the development of myocardial infarction in Turkish population. *Mol Biol Rep*. 2011;38:5453–7. <https://doi.org/10.1007/s11033-011-0701-x>
16. Coker A., Arman A., Soyulu O. et al. Lack of association between IL-1 and IL-6 gene polymorphisms and myocardial infarction in Turkish population. *Int J Immunogenet*. 2011;38:201–8. <https://doi.org/10.1111/j.1744-313X.2010.00988.x>
17. Zhou L., Cai J., Liu G., Wei Y., Tang H. (2012) Associations between Interleukin-1 Gene Polymorphisms and Coronary Heart Disease Risk: A MetaAnalysis. *PLoS One*. 2012;7(9):e45641. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045641>
18. Wang S., Dai Y.X., Chen L.L. et al. Effect of IL-1β, IL-8, and IL-10 polymorphisms on the development of myocardial infarction. *Genet Mol Res*. 2015;14(4):12016-21. <https://doi.org/10.4238/2015>
19. Daraei A., Mansoori Y., Zendeabad Z. et al. Influences of IL-1b-3953 C>T and MMP-9-1562C>T Gene Variants on Myocardial Infarction Susceptibility in a Subset of the Iranian Population. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2017;21(1):33-38. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2016.0240>
20. Khan N. S., Allai M. S., Nissar B. et al. Genetic association of Tumour necrosis factor alpha, Interleukin-18 and Interleukin 1 beta with the risk of coronary artery disease: A case-control study outcome from Kashmir. *Journal of Applied Biomedicine*. 2018;16:387-393. <https://doi.org/10.1016/j.jab.2018.02.004>
21. Fang Y., Xie H., Lin Z. Association between IL-1β+3954C/T polymorphism and myocardial infarction risk: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(30):e11645. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011645>
22. Fang Y., Fan C., Xie H. Association between IL-1β +3954C/T polymorphism and acute coronary syndrome risk: a meta-analysis *Int J Clin Exp Med* 2019;12(4):3580-3590.
23. Fadl M. A., Noor Algalil S. S. IL1 □ exon5 3954 C/T Polymorphism: A Potential Genetic Risk Factor of Heart Diseases' predisposition in Sudanese Patients," *Sudan Journal of Medical Sciences*. 2020; 15 (4): 399–407. <https://doi.org/10.18502/sjms.v15i4.8162>
24. Pan Q., Hui D., Hu C. A Variant of IL1B Is Associated with the Risk and Blood Lipid Levels of Myocardial Infarction in Eastern Chinese Individuals. *Immunol Invest*. 2022;51(5):1162-1169. <https://doi.org/10.1080/08820139.2021.1914081>
25. Хасанжанова Ф., Ташкенбаева Э., Хайдарова Д. Роль гена IL-1β 3953 C/T при развитии нестабильных вариантов стенокардии у мужчин в молодом возрасте в зависимости от цитокинового статуса. *Журнал кардиореспираторных исследований*. 2022;2(4):63–66. [Khasanzhanova F., Tashkenbaeva E., Khaidarova D. The role of the IL-1β 3953 C/T gene in the development of unstable angina pectoris in young men depending on the cytokine status. *Journal of Cardiorespiratory Research*. 2022;2(4):63–66. (in Russ.).] <https://doi.org/10.26739/2181-0974-2021-4-14>
26. Маянская С.Д., Яковлева Н.Ф., Яковлев А.В. и соавт. Полиморфизм генов интерлейкина-1β и рецепторного антагониста интерлейкина-1 у больных хронической сердечной недостаточностью. *Журнал сердечная недостаточность*. 2008; 9(2): 60-63 [Mayanskaya S.D., Yakovleva N.F., Yakovlev A.V. et al. Polymorphism of genes of interleukin-1β and interleukin-1 receptor antagonist in patients with chronic heart failure *Journal of heart failure*. 2008; 9(2): 60-63 (in Russ.).] EDN: IULLSB
27. Тепляков А.Т., Шилов С.Н., Березикова Е.Н. и соавт. Клинико-генетические детерминанты генов ФНО-OS, ИЛ-1/3 И ИЛ-1РА в инициации и развитии хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. 2009;24(1):40-48. [Teplyakov A.T., Shilov S.N., Berezikova E.N. et al. Clinical and genetic determinants of the TNF-OS, IL-1/3, and IL-1RA genes in the initiation and development of chronic heart failure in patients with coronary heart disease. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2009;24(1):40-48 (in Russ.).]