

Ассоциация частоты генотипа и аллелей-174G/C (rs1800795) гена IL6 с клиническими данными у пациентов с фибрилляцией предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальной патологией

Л.Д. Хидирова^{1*}, Д.А. Яхонтов¹, В.Н. Максимов², С.А. Зенин³

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», Новосибирск, Россия.

² НИИТПМ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия.

³ ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер». Новосибирск, Россия.

Авторы

Хидирова Людмила Даудовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Яхонтов Давыд Александрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Максимов Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН), Новосибирск, Россия.

Зенин Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер», Новосибирск, Россия.

Цель. Изучить частоту генотипов и аллелей полиморфизма-174G/C (rs1800795) гена IL6 у больных фибрилляцией предсердий (ФП) при гипертонической болезни (ГБ) в сочетании с экстракардиальной патологией и установить ассоциацию с клиническими данными.

Материалы и методы. В исследование был включен 161 больной в возрасте $53,3 \pm 7,1$ лет с пароксизмальной и персистирующей формой ФП и ГБ II стадии. Оценивались клинические, антропометрические и лабораторные показатели, результаты инструментальной диагностики: холтеровское мониторирование электрокардиограммы, суточное мониторирование артериального давления (СМАД), трансторакальная эхокардиография (Эхо-КГ). Тестирование полиморфизма-174G/C (rs1800795) гена IL6 выполнялось с помощью полимеразно-цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов.

Результаты. Случаев экстренной госпитализации всего — 7,19%, из них кардиоэмболии (КЭ) — 4,19%, декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН) 14,37% — рецидив ФП — 15,57%. Доказаны ассоциации полиморфизма rs1800795 гена IL6 с СД ($p=0,024$). Факторами, связанными с ФП, оказались: объем левого предсердия ($p=0,027$), конечно-диастолический объем ($p=0,021$) и носительство аллеля С полиморфного маркера G (-174) С гена IL-6 ($p=0,003$). При анализе частот генотипов полиморфизма rs1800795 гена IL6 в группах пациентов с ФП на фоне разных сопутствующих заболеваний с рецидивом ФП обнаружилось их существенные колебания: частота генотипа СС выше у пациентов с рецидивом ФП в группе с субклиническим гипотериозом. При сравнении частот генотипов rs1800795 гена IL6 у пациентов с наличием и отсутствием КЭ получены достоверные различия в виде повышения частоты носительства гетерозиготного генотипа СG у пациентов с КЭ (ОР=2,25; 95% ДИ 1,01–5,04 $p=0,05$). У носителей генотипа СС уровень галектин-3 ($p<0,022$) оказался значимо выше, чем у носителей двух других генотипов.

Заключение. Скрининг генов подверженности, изучение их полиморфизма становится в настоящее время важным направлением в исследовании, так как полиморфизм генов, может влиять на прогрессирование и развитие осложнений ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, гипертоническая болезнь, полиморфизм, rs1800795 гена IL6

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила 1.02.2019

Принята к публикации 16.02.2019

The association of genotype and alleles 174G/C (rs1800795) frequency of IL6 gene with clinical data in patients with atrial fibrillation, arterial hypertension in combination with extra-cardiac pathology

Khidirova L.D.¹, Yakhtonov D.A.¹, Maximov V.N.², Zenin S.A.³

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

²Institute of Cytology and Genetics, Federal Research Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia.

³Novosibirsk Regional Cardiological Health Center, Novosibirsk, Russia.

Authors

Ludmila D. Khidirova, M.D., Ph.D., associate professor of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-based Cardiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

David A. Yakhtonov, M.D., Ph.D., doctor of sciences, professor of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-based Cardiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Vladimir A. Maximov, M.D., Ph.D., doctor of sciences, professor, head of the Laboratory of Molecular Genetic Studies of Internal Diseases, Research Center for Preventive and Internal Medicine, Institute of Cytology and Genetics, Federal Research Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia.

Sergey A. Zenin, M.D., Ph.D., doctor of sciences, head of the Department of Surgical Treatment of Complex Heart Rhythm Disturbances and Electrocardiostimulation, Novosibirsk Regional Cardiological Health Center, Novosibirsk, Russia.

Objective. To study the genotype and allele frequency of 174G/C (rs1800795) polymorphism of IL6 gene in patients with atrial fibrillation, arterial hypertension in combination with extra-cardiac pathology and to establish its association with clinical data.

Materials and methods. 161 patients with persistent and paroxysmal AF and second stage AH aged $53,3 \pm 7,1$ years were included in the study. We estimated clinical, anthropometrical and laboratory parameters, the results of instrumental tests: 24-Hour Holter ECG monitoring, 24-Hour arterial pressure monitoring, transthoracic echocardiography. The test of-174G /

C (rs1800795) polymorphism of the IL6 gene was performed by polymerase chain reaction followed by restriction fragment length polymorphism analysis.

Results. We had 7,19% cases of emergency admission. 4,19% of them were due to cardiac embolism, 14,37% — due to CHF decompensation and 15,57% due to recurrent AF. We proved the association of rs1800795 polymorphism of IL6 gene and DM ($p=0,024$). The factors connected with AF were: left atrial volume ($p=0,027$), end-diastolic volume ($p=0,021$) and the presence of C allele of polymorphic marker G (-174) C of IL-6 gene ($p=0,003$). When analyzing the frequencies of the genotypes with the rs1800795 polymorphism of the IL6 gene in patients with various comorbidities with recurrent AF, we found that the frequency of CC genotype is higher in patients with recurrent AF in the group with subclinical hypothyroidism. The frequency of heterozygous CG genotype of rs1800795 was higher in patients with cardiac embolism (OR 2,25; 95% CI 1,01–5,04 $p=0,05$) compared with patients without cardiac embolism. Patients with CC genotype had higher level of galectin-3 ($p<0,022$) compared with patients with other genotypes.

Conclusion. Screening of exposure genes and studying their polymorphisms become an important research area, since gene polymorphism can influence the progression and development of atrial fibrillation complications.

Key words: atrial fibrillation, arterial hypertension, polymorphism, rs1800795 polymorphism of IL6 gene.

Conflict of interests: None declared.

Список сокращений

АД	— артериальное давление	ПЦР с ПДРФ	— полимеразная цепная реакция с последующим анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов
АГ	— артериальная гипертензия	РААС	— ренин-ангиотензин-альдостероновая система
АО	— абдоминальное ожирение	САД	— систолическое артериальное давление
ГБ	— гипертоническая болезнь	СД	— сахарный диабет
ГТ	— субклинический гипотериоз	СРБ	— С-реактивный белок
ДАД	— диастолическое артериальное давление	СКФ	— скорость клубочковой фильтрации
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	ТГ	— триглицериды
ИММЛЖ	— индекс массы миокарда левого желудочка	ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
ИМ	— инфаркт миокарда	ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких
КДР	— конечный диастолический размер	ЧСС	— частота сердечных сокращений
КЭ	— кардиоэмболии	ФП	— фибрилляция предсердий
ЛПВП	— липопротеиды высокой плотности	ФР	— факторы риска
ЛПНП	— липопротеиды низкой плотности	Эхо-КГ	— эхокардиография
ЛП	— размер левого предсердия	NTproBNP	— натрийуретический пептид
ОИМ	— острый инфаркт миокарда		
ОХС	— общий холестерин		
ОНП	— одно нуклеотидные полиморфизмы		

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП)—это наиболее распространенная из стойких аритмий [1]. Отмечено двукратное увеличение частоты случаев ФП. Причины такого роста неоднозначны и не вполне ясны, среди возможных из них рассматриваются: увеличение удельного веса людей пожилого возраста, улучшение диагностики ФП на амбулаторном этапе, повышение числа выживших после

острого инфаркта миокарда (ОИМ) и др. [2]. Важно то, что тенденция к увеличению частоты ФП не исчезает, и более того увеличивается склонность к прогрессированию. Под термином «прогрессирования ФП» понимают процесс неуклонного развития пароксизмальной формы ФП в направлении хронической формы [3]. Подсчитано, что 2,2 млн жителей США имели пароксизмальную или персистентную формы ФП, которая в течение 5 лет

перешла в хроническую у 67% больных. В Европе, население которой составляет около 513 млн человек, зарегистрировано 8,2 млн больных, страдающих ФП, риск прогрессирования ФП составляет 1:4 для мужчин и женщин в возрасте 40 лет и старше. Прогнозируется, что число лиц с этой аритмией в США увеличится с 2,5 млн в начале 2000-х гг. до 15 млн в 2050 году [4]. На сегодняшний день существует много клинических исследований, посвященных изучению факторов риска (ФР) возникновения ФП, в том числе и основного фактора — артериальной гипертензии (АГ), которая способствует гипертрофии желудочков и дистрофии предсердий. Однако прогрессированию ФП не уделяется достаточного внимания [5, 6].

По мере новых открытий в области генетики, группа идиопатической ФП становится каждый раз все меньше. Чаще всего генетическая ФП является аутосомно-доминантной вследствие нарушения функционирования различных каналов калия в фазе 3. Реже ФП может быть аутосомно-рецессивной или сцепленной с полом — при повреждении каналов натрия [7].

Наследственная ФП может быть самостоятельной нозологической единицей или же сопутствовать таким каналопатиям, как синдром удлиненного или укороченного интервала QT, синдром Бругада и катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия. Кроме того, ФП может быть связана с такими структурными генетическими кардиомиопатиями, как семейная дилатационная кардиомиопатия, гипертрофическая кардиомиопатия, идиопатическая рестриктивная кардиомиопатия, аритмогенная дисплазия правого желудочка, а также с неклассифицированными заболеваниями (некомпактной кардиомиопатией, фиброэластозом) [8].

В ходе проведения большого мета-анализа, включающего более десяти GWAS (полногеномный поиск ассоциаций — genome wide association study, или GWAS) разной этнической принадлежности обнаружили ассоциации полиморфизмов с рядом фенотипических признаков: липопротеины высокой плотности (ЛПВП), триглицериды, артериальное давление (АД) [9]. Некоторые из идентифицированных локусов оказались общими для всех признаков, некоторые лежат во внегенных промежутках, другие находятся в генах, кодирующих белки, о которых ранее не было известно, что они участвуют в биологическом пути формирования этого признака. Ряд авторов показали ассоциацию по-

лиморфизмов rs2200733 и rs1800795 с послеоперационной ФП [10]. Белок IL-6 вырабатывается эндотелиальными клетками, клетками гладких мышц сосудов, миоцитами при ишемии. Его уровень ассоциируется с ФП при коронарной болезни, после кардиохирургических операций, кардиоверсии и катетерной абляции [11, 12].

Цель исследования

Изучить частоту генотипов и аллелей полиморфизма-174G/C (rs1800795) гена IL6 у больных ФП при гипертонической болезни (ГБ) в сочетании с экстракардиальной патологией и установить ассоциацию с клиническими данными.

Материалы и методы

В проспективном когортном исследовании приняли участие 161 пациент. Критерии включения: возраст 45–65 лет, ГБ III стадии (ESH/ESC, 2018), ФП, пароксизмальная, либо персистирующая форма, (РКО, ВНОА и АССХ, Москва, 2017) и одно из следующих заболеваний: сахарный диабет 2 типа (СД) (EASD/ESC, 2017), субклинический гипотериоз (ГТ) (ETA, 2013), абдоминальное ожирение (АО) (AAACE/ACE, 2014), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (ERS, 2017)). Оценивались клинические, антропометрические и лабораторные показатели, результаты инструментальной диагностики: ЭКГ, ХМ ЭКГ, СМАД с помощью системы суточного мониторинга SCHILLER (Шиллер, Швейцария), эхокардиография (Эхо-КГ) в М и 2D режимах на аппарате Vivid 7 (General Electric, USA). Уровень галектина-3 был определен в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с помощью набора «Human Galectin-3 ELISA kit; eBioscience» (Bender MedSystems GmbH, Австрия), минимальная концентрация, определения — 0,12 нг/мл. Определение концентрации NT-proBNP осуществлялось с использованием набора реагентов «NTproBNP — ИФА — Бест». СРБ (С-реактивный белок) определяли методом ИФА с помощью тест-системы ELISA (Biomerica), США.

Выделение ДНК из лейкоцитов крови проводилась методом фенол-хлороформной экстракции [Смит К., 1990]. Тестирование полиморфизма rs2200733, полиморфизма-174G/C (rs1800795) гена IL6 выполнялось с помощью полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПЦР с ПДРФ) по опубликованным ранее методикам. Дизайн исследования представлен в таблице 1.

Дизайн исследования

Обсервационное когортное исследование больных с ФП при ГБ, возраст 45–60 лет (n=161)					
ФП/ГБ — группа сравнения n=37	ФП/ГБ/ХОБЛ n=30	ФП/ГБ/ГТ n=25	ФП/ГБ/СД n=36	ФП/ГБ/АО n=33	
↓					
Оценка клинических проявлений	ЭКГ ХМ ЭКГ, СМАД «Schiller»	Эхо-КГ «General Electric, USA»	NTproBNP Галектина-3 «Human Galectin-3» ELISAKit; «Bioscience» «NTproBNP ИФА Бест»	Биохимический спектр «Вектор Бест», ИФА с помощью тест системы ELISA Biomerica, США	Тестирование полиморфизма полиморфизма-174G/C (rs1800795) гена IL6. ПЦР с ПДРФ Сибэнзим, Россия

Согласно определению экспертного консенсусного документа (HRS/EHRA/ECAS, 2012), под термином «прогрессирование ФП» понимают процесс неуклонного развития пароксизмальной формы ФП в направлении хронической формы.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО НГМУ (Протокол № 105).

Статистический анализ. Многофакторной логистической регрессией выявлялись значимые предикторы осложнений. Оптимальные модели многофакторных регрессий строились методами прямого и обратного шага. В многофакторной модели оценивались стадия и ФК ХСН (NYHA), данные Эхо-КГ, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и биохимические маркеры ремоделирования: галектин-3 и NT-proBNP. Так же оценивались показатели гемодинамики: размер левого предсердия (ЛП), конечно-диастолический размер (КДР), частота сердечных сокращений (ЧСС), систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД); биохимические показатели: С-реактивный белок (СРБ), как маркер воспаления, мочевая кислота, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), фибриноген. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p = 0,05$, т.е. различие считалось статистически значимым при $p < 0,05$. Нижняя граница доказательной мощности бралась равной 80%. Все статистические расчёты проводились в программе Rstudio (version 0.99.879 — © 2009–2016 RStudio, Inc., USA, 250 Northern Ave, Boston, MA 02210 844-448-121, info@rstudio.com).

Результаты и обсуждение

Средний возраст исследуемых пациентов составил $53,3 \pm 7,1$ года. За период наблюдения из 167 пациентов с ФП и ГБ у 15,57% пациентов

установлено прогрессирование ФП; декомпенсация ХСН отмечалась у 14,37% больных, КЭ была выявлена у 4,19%, случаи экстренной госпитализации зарегистрированы у 7,19% больных (рис. 1).

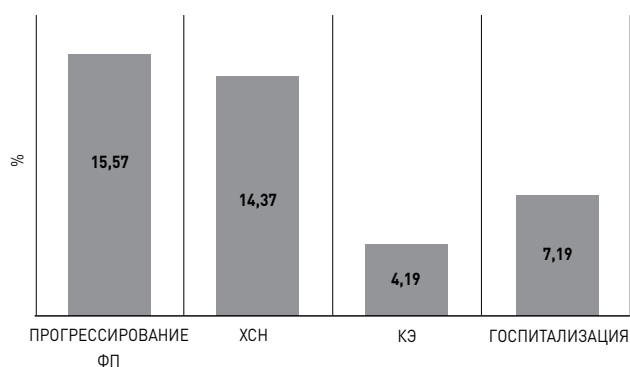


Рис. 1. Развитие прогрессирования и осложнений ФП в течение года

При анализе частоты генотипов и аллелей rs1800795 гена IL6 у пациентов с сопутствующими заболеваниями получены статистически значимые различия частот генотипов rs1800795 гена IL6 отмечается в группе с СД ($p=0,047$).

Анализ частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs1800795 гена IL6 в группах пациентов с разными сопутствующими заболеваниями представлен в таблице 2.

Отношение шансов обнаружить носителя генотипа СС в группе с СД значительно меньше по отношению к группе сравнения (5,6% vs 27,0; $p=0,024$). Имеются также различия частоты генотипа СС rs1800795 между группами с СД и с ГТ ($p=0,025$), с СД и с АО ($p=0,020$). Не получено значимого повышения частоты аллеля С в группе с ХОБЛ. Хотя существуют данные, что развитие ФП у пациентов с ХОБЛ напрямую связано с системой воспаления и ассоциируются с rs1800795. Факторами, связанными с ФП, оказались: объем ЛП ($p = 0,027$), КДР ($p = 0,021$) и носительство С аллеля полиморфного маркера G (-174) С гена IL-6 ($p = 0,003$) [13].

Таблица 2

Частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs1800795 гена IL6 в группах пациентов с ФП на фоне разных сопутствующих заболеваний

Генотипы	Группа сравнения		ХОБЛ		ГТ		СД		АО	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
CC	10	27,0	7	23,3	7	28,0	2	5,6	9	27,3
CG	17	46,0	14	46,7	13	52,0	21	58,3	15	45,4
GG	10	27,0	9	30,0	5	20,0	13	36,1	9	27,3
Аллели	%		%		%		%		%	
C	50,0		46,7		54,0		34,7		50,0	
G	50,0		53,3		46,0		65,3		50,0	

Таблица 3

Частоты генотипов полиморфизма rs1800795 гена IL6 в группах пациентов с ФП на фоне разных сопутствующих заболеваний у пациентов с наличием, либо отсутствием рецидива ФП

Генотипы	Группа сравнения				СД			
	Рецидив ФП				Рецидив ФП			
	Нет		Есть		Нет		Есть	
	п	%	п	%	п	%	N	%
CC	3	17,6	7	35,0	1	5,9	1	5,3
CG	10	58,8	7	35,0	9	52,9	12	63,2
GG	4	23,5	6	30,0	7	41,2	6	31,6
Генотипы	ГТ				ХОБЛ			
CC	1	12,5	6	35,3	4	36,4	3	15,8
CG	7	87,5	6	35,3	3	27,3	11	57,9
GG	0	0	5	29,4	4	36,4	5	26,3

При сравнении частот генотипов и аллелей rs1800795 гена IL6 у пациентов с рецидивом ФП и без него достоверных различий не обнаружено. Возможно, это связано с относительно небольшим размером исследуемой группы. Ранее ряд авторов показали ассоциацию полиморфизма rs1800795 с послеоперационной ФП. Белок IL-6 вырабатывается эндотелиальными клетками, клетками гладких мышц сосудов, миоцитами при ишемии [15–17].

При анализе частот генотипов полиморфизма rs1800795 гена IL6 в группах пациентов с ФП на фоне разных сопутствующих заболеваний с рецидивом ФП и без него обнаружили их существенные колебания: частота генотипа CC выше у пациентов с рецидивом ФП в группе с ГТ и в группе сравнения. В группе с ХОБЛ частота генотипа CC ниже, а в группе с СД она одинакова у пациентов с рецидивом ФП и без него. В группе с ГТ рецидив ФП значительно реже развивался у носителей генотипа CG, $p=0,030$ (таблица 3).

У части пациентов в течение года после стационарного лечения произошла КЭ. При сравнении частот генотипов rs1800795 гена IL6 у пациентов с КЭ и без неё получены достоверные различия в виде повышения частоты носительства гетерозиготного генотипа CG у пациентов с КЭ (ОР=2,25; 95% ДИ 1,01–5,04 $p=0,05$) (таблица 4).

Ассоциация с инсультом носительства аллеля G rs1800795 была показана в популяции [18].

Таблица 4

Частоты генотипов полиморфизма rs1800795 гена IL6 у пациентов с наличием либо отсутствием КЭ

Генотипы	КЭ			
	Нет		Есть	
	п	%	N	%
CC	33	24,8	4	12,5
CG	61	45,9	21	65,6
GG	39	29,3	7	21,9
Достоверность различий, p	0,117			
	п	%	N	%
CG+GG	100	75,2	28	87,5
CC	33	24,8	4	12,5
Достоверность различий, p	0,161			
	п	%	N	%
CC+GG	72	54,1	11	34,4
CG	61	45,9	21	65,6
Достоверность различий, p	0,050			
Относительный риск	2,25			
95% ДИ ОР	1,01–5,04			

При анализе частот генотипов полиморфизма rs1800795 гена IL6 в группах пациентов с ФП на фоне разных сопутствующих заболеваний с раз-

витиём ХСН и госпитализацией не обнаружилось существенные колебания.

Сравнение средних значений ряда показателей в группах носителей разных генотипов полиморфизма rs1800795 гена IL6 с помощью теста Крускала-Уоллиса установило достоверные различия по уровню ЛПВП, креатинина и ДАД и галектина-3.

При сопоставлении уровня изучаемых показателей у носителей генотипа CC с объединённой группой носителей генотипов CG и GG достоверность различий сохраняется (таблица 5). У носителей генотипа CC уровень галектин-3 оказался значительно выше, чем у носителей двух других генотипов, $p=0,022$.

Заключение

При анализе частот генотипов полиморфизма rs1800795 гена IL6 в группах пациентов с ФП на фоне разных сопутствующих заболеваний с рецидивом ФП и без него обнаружилось их существенные колебания: частота генотипа CC выше у пациентов с рецидивом ФП в группе с ГТ. При сравнении частот генотипов rs1800795 гена IL6 у пациентов с наличием и отсутствием КЭ получены достоверные различия в виде повышения частоты носительства гетерозиготного генотипа CG у пациентов с КЭ. В модели логистической регрессии доказано, что факторами, связанными с ФП, являются: ЛП, КДР и носительство С аллеля полиморфного маркера G (-174) С гена IL-6. У носителей генотипа CC

Литература / References

- Shlyakhto E.V., Ezhov A.V., Zenin S.A. et al. Clinical portrait of a patient with atrial fibrillation in the Russian Federation. global register data gloria af. Russian Journal of Cardiology. 2017; 22 (9): 21–27. Russian (Шляхто Е.В., Ежов А.В., Зенин С.А. и др. Клинический портрет пациента с фибрилляцией предсердий в российской федерации. Данные глобального регистра gloria af. Российский кардиологический журнал. 2017; 22 (9): 21–27). doi: 10.15829/1560-4071-2017-9-138-142
- Martsevich S.Y., Navasardyan A.R., Kutishenko N.P. et al. The assessment of compliance to the use of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation according to the profile register. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014; 10 (6): 625–630. Russian (Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутишенко Н.П. и др. Оценка приверженности к приему новых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра профиль. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014; 10 (6): 625–630). doi:10.20996/1819-6446-2014-10-6-625-630

Таблица 5
Средние показатели у пациентов носителей разных генотипов полиморфизма rs1800795 гена IL6

Показатели	Генотипы	n	Среднее	Стандартное отклонение	p
ЛПВП ммоль/л	CC	37	1,545	0,736	0,020*
	CG	82	1,977	0,952	
	GG	46	1,791	0,782	
Креатинин мкмоль/л	CC	37	94,891	24,007	0,016*
	CG	82	94,423	32,471	
	GG	46	97,244	30,107	
Галектин-3 нг/л	CC	37	132,982	204,713	0,061
	CG	82	62,266	127,746	
	GG	46	49,240	96,753	
ДАД мм рт. ст.	CC	37	84,16	11,182	0,013*
	CG	82	78,13	9,540	
	GG	46	77,46	9,453	
ЛПВП ммоль/л	CG+GG	128	1,910	0,896	0,008*
	CC	37	1,545	0,736	
Креатинин мкмоль/л	CG+GG	128	95,437	31,551	0,012*
	CC	37	94,891	24,006	
Галектин-3 нг/л	CG+GG	128	57,585	117,322	0,022*
	CC	37	132,982	204,713	
ДАД	CG+GG	128	77,89	9,477	0,004*
	CC	37	84,16	11,182	

* Обозначены статистически значимые показатели.

уровень галектин-3 оказался значительно выше, чем у носителей двух других генотипов.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

- Bustamante J.O., Rucnudin A., Sachs F. Stretch-activated channels in heart cells: relevance to cardiac hypertrophy. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1991; 1 (17): 110–113.
- Chowdhury E.K., Owen A., Krum H., Wing L.M., Nelson M., Reid C.M. Second Australian National Blood Pressure Study Management Committee. Systolic blood pressure variability is an important predictor of cardiovascular outcomes in elderly hypertensive patients. J Hypertens. 2014; 32 (3): 525–533. doi:1097/hjh.000000000000028
- Niculina S.Yu., Sulman V.A., Kuznecova O.O. et al. Clinical and genetic features of atrial fibrillation. Racional'naja farmakoterapija v kardiologii. 2008; 4 (2): 13–8. Russian (Никулина С.Ю., Шульман В.А., Кузнецова О.О. и др. Клинико-генетические особенности фибрилляции предсердий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2008; 4 (2): 13–18). doi:10.15829.1560-4071-2016-10-28-31
- Lip G.Y.H., Coca A., Kahan T. et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: executive summary of a consensus document

- from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2017; 3: 235–50. doi:10.1093/ehjcvp/pvx019.
7. Unger R.H., Scherer P.E. Gluttony, sloth and metabolic syndrome: a roadmap to lipotoxicity. *Endocrinol. Metab.* 2010; 21 (6): 345–352. doi:10.1016/j.tem.2010.01.009
 8. Volchkova E.A., Nikitin A.G., Zotova I.V., Zateyshchikova A.A., Shavrin I.V., Safaryan V.I., Nosikov V.V., Zateyshchikov D.A. Association of atrial fibrillation in patients with chronic obstructive pulmonary disease with interleukin-6 gene polymorphism. *Cardiology.* 2015; 55 (11): 31–36. Russian [Волчкова Е.А., Никитин А.Г., Зотова И.В., Затеишчикова А.А., Шаврин И.В., Сафарян В.И., Носиков В.В., Затеишчиков Д.А. Ассоциация мерцательной аритмии у больных хронической обструктивной болезнью легких с полиморфизмом гена интерлейкина-6. *Кардиология.* 2015; 55 (11): 31–36]. doi:10.18565/cardio.2015.1e1.31-36
 9. Titov B.V., Barsova R.M., Martynov M.Yu., Nikonova A.A., Favorov A.V., Gusev E.I., Favorova O.O. Polymorphic variants of genes encoding interleukin-6 and fibrinogen, the risk of ischemic stroke and fibrinogen levels. 2012; 1 (46): 93–102. Russian [Титов Б.В., Барсова Р.М., Мартынов М.Ю., Никонова А.А., Фаворов А.В., Гусев Е.И., Фаворова О.О. Полиморфные варианты генов, кодирующих интерлейкин-6 и фибриноген, риск ишемического инсульта и уровни фибриногена. *Молекулярная биология.* 2012; 1 (46): 93–102].
 10. Newton-Cheh C., Johnson T., Gateva V. et al. Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. *Nat Genet.* 2009 Jun; 41 (6): 666–76. doi: 10.1038/ng.361
 11. Hong K.W., Go M.J., Jin H.S., et al. Genetic variations in ATP2B1, CSK, ARSG and CSMD1 loci are related to blood pressure and/or hypertension in two Korean cohorts. *J Hum Hypertens.* 2010; 24 (6): 367–372.
 12. Ding K., Kullo I.J. Geographic differences in allele frequencies of susceptibility SNPs for cardiovascular disease. *BMC Med Genet.* 2011 Apr 20. doi: 10.1186/1471-2350-12-55
 13. Jeemon P., Pettigrew K., Sainsbury C., Prabhakaran D., Padmanabhan S. Implications of discoveries from genome-wide association studies in current cardiovascular practice. *World J Cardiol.* 2011; 3 (7): 230–247.
 14. Xi B., Shen Y., Reilly K.H., Wang X., Mi J. Recapitulation of four hypertension susceptibility genes (CSK, CYP17A1, MTHFR, and FGF5) in East Asians. *Metabolism.* 2013; 62 (2): 196–203.
 15. Xi B., Zhao X., Chandak G.R., Shen Y., Cheng H., Hou D., Wang X., Mi J. Influence of obesity on association between genetic variants identified by genome-wide association studies and hypertension risk in Chinese children. *Am J Hypertens.* 2013; 26 (8): 990–996.
 16. AlSaleh A., Maniou Z., Lewis F.J., Hall W.L., Sanders T.A., O'Dell S.D.; MARINA Study Team. Interaction between a CSK gene variant and fish oil intake influences blood pressure in healthy adults. *J Nutr.* 2014; 144 (3): 267–272.
 17. Lahtinen A.M., Noseworthy P.A., Havulinna A.S., Jula A., Karhunen P.J., Kettunen J., Perola M., Kontula K., Newton-Cheh C., Salomaa V. Common genetic variants associated with sudden cardiac death: the Finscdgen study. *PLoS One.* 2012; 7 (7): 416–475.
 18. Gaudino M., Andreotti F., Zamparelli R. et al. The -174G/C interleukin-6 polymorphism influences postoperative interleukin-6 levels and postoperative atrial fibrillation. Is atrial fibrillation an inflammatory complication? *Circulation.* 2013; 9 (108): 195–199. doi: 10.1055/s-0029-1185301