

# Исследование полиморфизма rs1800795 гена *IL6* для верификации клинического портрета пациента с хронической сердечной недостаточностью: гендерные аспекты

Е.В. Хазова<sup>✉</sup>, О.В. Булашова, Е.В. Валеева

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Генетические исследования в кардиологии позволяют выявить предрасположенности патологий и прогнозировать течение мультифакториальных сердечно-сосудистых заболеваний путем выявления ассоциации полиморфных локусов генов-кандидатов с клиническим фенотипом. Одним из таких заболеваний, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом, признается хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Активация провоспалительных цитокинов является одним из ключевых аспектов развития и прогрессирования ХСН.

**Цель.** Выявить особенности клинического течения ХСН ишемической этиологии у пациентов с учетом пола и генотипа полиморфизма rs1800795 гена *IL6*.

**Материалы и методы.** Включены 414 пациентов обоего пола со стабильной ХСН ишемического генеза, в возрасте 66,4±10,4 года, среди которых 222 мужчины и 192 женщины. Сравнивались клинические характеристики по полу каждого генотипа полиморфизма rs1800795 гена *IL6*. Генотипирование полиморфизма rs1800795 гена *IL6* производилось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

**Результаты.** У пациентов с ХСН мужского пола частота встречаемости аллеля С выше, чем у группы контроля ( $p=0,04$ ). У гомозиготных носителей аллеля С выявлен больший риск развития фибрилляции предсердий ( $p=0,021$ ). По биохимическим параметрам у пациентов с гетерозиготным генотипом по сравнению с гомозиготами по G аллелю полиморфизма rs1800795 гена *IL6* уровень холестерина (ХС), триглицеридов, ХС, не связанного с липопротеидами высокой плотности (ХС-нелВП), оказался выше ( $p=0,044$ ,  $p=0,019$ ,  $p=0,016$ ). Пациенты СС-генотипа полиморфизма rs1800795 гена *IL6* женского пола по сравнению с мужчинами оказались чаще III–IV функционального класса ХСН ( $p=0,001$ ) и имели высокую частоту сердечных сокращений ( $p=0,021$ ). Пациентам СG-генотипа мужского пола чаще сопутствовали перенесенные коронарные вмешательства ( $p=0,001$ ). У женщин CG-генотипа чаще ХСН сочеталась с сахарным диабетом ( $p=0,015$ ), уровень ХС-нелВП ( $p=0,04$ ) оказался выше, а скорость клубочковой фильтрации – ниже, чем у мужчин ( $p=0,001$ ). Сравнение GG-генотипа выявило большую частоту встречаемости у женщин хронической болезни почек ( $p=0,022$ ). У женщин наблюдались значимо низкие показатели скорости клубочковой фильтрации ( $p=0,001$ ), уровня систолического артериального давления ( $p=0,004$ ). Уровень таких биохимических параметров, как ХС ( $p=0,001$ ), триглицериды ( $p=0,019$ ), ХС липопротеидов низкой плотности ( $p=0,002$ ), снижен, кроме высокого ХС-нелВП ( $p=0,001$ ). Мужчин с фракцией выброса левого желудочка <40% больше ( $p=0,009$ ), а женщин – с фракцией выброса левого желудочка >50% ( $p=0,002$ ).

**Заключение.** Выявленные фенотипические и гендерные различия создают предпосылки для определения пациентоориентированного генетического риска, открывая новые возможности для профилактики прогрессирования и осложнений ХСН.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, гендерные различия, полиморфизм rs1800795, ген *IL6*

**Для цитирования:** Хазова Е.В., Булашова О.В., Валеева Е.В. Исследование полиморфизма rs1800795 гена *IL6* для верификации клинического портрета пациента с хронической сердечной недостаточностью: гендерные аспекты. Consilium Medicum. 2022;24(10):741–746. DOI: 10.26442/20751753.2022.10.201757

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

В патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН) важная роль принадлежит генетическим факторам, однако механизмы генетического контроля вероятности развития, тяжести течения и прогноза сердечной недостаточности мало изучены. Медицинская генетика интегрирует концепции и молекулярные технологии в кардиологию, что вносит вклад в познание этиологии, патогенеза, фенотипов и исходов пациентов с ХСН. В настоящее время одной из актуальных концепций патогенеза ХСН признается парадигма системного воспаления, которая считается важным независимым фактором высокого сердечно-сосудистого риска.

Провоспалительные цитокины являются неотъемлемым классом биологических регуляторов, способных инициировать и декомпенсировать ХСН. Цитокины, влияя на сте-

пень апоптоза кардиомиоцитов, могут изменять характер и интенсивность процессов ремоделирования миокарда и сосудов, а следовательно, приводить к нарушению сократительной способности миокарда. В связи с этим представляется интересным изучить ассоциацию полиморфизма rs1800795 гена интерлейкина 6 (*IL6*) с клиническими и биохимическими особенностями течения у пациентов с ХСН. Ген *IL6* располагается на хромосоме 7 короткого плеча (7p21), содержит 5 экзонов и 4 интрона. Установлено, что замена гуанина (G) на цитозин (C) в области -174 (-174 G/C или rs1800795) приводит к изменению экспрессии гена *IL6* [1], что имеет важное значение в отношении прогноза сердечно-сосудистых заболеваний [2–4]. Частота аллеля С полиморфизма rs1800795 гена *IL6* в европейской популяции составляет 42% [5]. По данным проекта Genotype-Tissue

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Хазова Елена Владимировна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. преподаватели внутренних болезней им. проф. С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: hazova\_elena@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8050-2892

Булашова Ольга Васильевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. преподаватели внутренних болезней им. проф. С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: boulashova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7228-5848


Валеева Елена Валерьевна – мл. науч. сотр. центральной научно-исследовательской лаб. ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: vevaleeva@ya.ru; ORCID: 0000-0001-7080-3878

<sup>✉</sup>Elena V. Khazova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Kazan State Medical University. E-mail: hazova\_elena@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8050-2892

Olga V. Boulashova – D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University. E-mail: boulashova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7228-5848

Elena V. Valeeva – Res. Assist., Kazan State Medical University. E-mail: vevaleeva@ya.ru; ORCID: 0000-0001-7080-3878

# Study of the rs1800795 polymorphism of the *IL6* gene to verify the clinical portrait of a patient with chronic heart failure: gender aspects

Elena V. Khazova , Olga V. Boulashova, Elena V. Valeeva

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

## Abstract

**Background.** Genetic studies in cardiology allow to identify predisposition and predict the course of multifactorial cardiovascular diseases by identifying the association of polymorphic loci of candidate genes with the clinical phenotype. One of these diseases associated with poor prognosis is chronic heart failure (CHF). Activation of pro-inflammatory cytokines is one of the key aspects of the development and progression of CHF.

**Aim.** To identify the features of the clinical course of CHF of ischemic etiology in patients, taking into account the gender and genotype of the rs1800795 polymorphism of the *IL6* gene.

**Materials and methods.** Four hundred fourteen patients of both sexes with stable CHF of ischemic origin, aged 66.4±10.4 years, were included. Clinical characteristics of men and women of each genotype of the rs1800795 polymorphism of the *IL6* gene were compared. Genotyping of the rs1800795 polymorphism of the *IL6* gene was performed by real-time polymerase chain reaction.

**Results.** In male patients with CHF, the frequency of allele C was higher than in the control group ( $p=0.04$ ). Homozygous carriers of the C allele showed a greater risk of developing atrial fibrillation ( $p=0.021$ ). In terms of biochemical parameters, in patients with a heterozygous genotype, compared with homozygotes for the G allele of the rs1800795 polymorphism of the *IL6* gene, the levels of cholesterol, triglycerides (TG), cholesterol not associated with high-density lipoproteins (non-HDL-cholesterol) were higher ( $p=0.044$ ,  $p=0.019$ ,  $p=0.016$ ). Patients with the CC genotype of the rs1800795 polymorphism of the *IL6* gene females compared with men were more likely to have III–IV functional class of CHF ( $p=0.001$ ) and had a high heart rate ( $p=0.021$ ). Male patients of the CG genotype were more likely to undergo coronary interventions ( $p=0.001$ ). In women of the CG genotype, CHF was more often combined with DM ( $p=0.015$ ), the level of non-HDL-cholesterol ( $p=0.04$ ) was higher, and glomerular filtration rate was lower than in men ( $p=0.001$ ). Comparison of the GG genotype revealed a higher incidence of chronic kidney disease in women ( $p=0.022$ ). Women had significantly lower glomerular filtration rate ( $p=0.001$ ), systolic blood pressure ( $p=0.004$ ). The level of such biochemical parameters as cholesterol ( $p=0.001$ ), TG ( $p=0.019$ ), low-density lipoprotein cholesterol ( $p=0.002$ ) was reduced, except for high non-HDL-cholesterol ( $p=0.001$ ). There were more men with left ventricular ejection fraction <40% ( $p=0.009$ ), women with left ventricular ejection fraction >50% ( $p=0.002$ ).

**Conclusion.** The identified phenotypic and gender differences create prerequisites for determining patient-oriented genetic risk, opening up new opportunities for preventing the progression and complications of CHF.

**Keywords:** chronic heart failure, gender differences, rs1800795 polymorphism, *IL6* gene

**For citation:** Khazova EV, Boulashova OV, Valeeva EV. Study of the rs1800795 polymorphism of the *IL6* gene to verify the clinical portrait of a patient with chronic heart failure: gender aspects. *Consilium Medicum*. 2022;24(10):741–746. DOI: 10.26442/20751753.2022.10.201757

Expression ( $n=700$ ), носительство GG-генотипа ассоциируется с более низким уровнем экспрессии *IL6* [6]. Исследование ЕСТИМ J. Georges и соавт. (2001 г.) впервые выявило у носителей аллеля С полиморфизма rs1800795 гена *IL6* повышенный риск развития инфаркта миокарда (ИМ). В работе Н. Vakili и соавт. (2011 г.) определена корреляция уровня интерлейкина-6 сыворотки крови с генотипами полиморфизма rs1800795 гена *IL6*: более высокий уровень регистрировался у пациентов с ИМ CC-генотипа [7]. Метаанализ, включающий 11 исследований, Y. Jin и соавт. (2014 г.) подтвердил ассоциацию CC-генотипа полиморфизма rs1800795 гена *IL6* с ранним развитием ИМ и предложил использование его в качестве потенциального биомаркера [8]. В то же время в работе J. Zhou и соавт. (2016 г.), включавшей 9 исследований, связь полиморфизма rs1800795 гена *IL6* и ИМ не подтвердилась [9].

В исследовании пациентов с артериальной гипертензией и ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) достоверно больше носителей аллеля G полиморфизма rs1800795 гена *IL6* (GG – 71%, CG – 19%, CC – 10%), однако статистически значимых различий в уровнях *IL6* данной когорты пациентов разных генотипов не получено. Многомерный анализ показал, что CG-генотип является независимым фактором риска декомпенсации сердечной недостаточности (отношение шансов – ОШ 7,5; 95% доверительный интервал – ДИ 1,1–50;  $p=0,03$ ) [10]. S. Humphries и соавт. сообщают об относительном риске развития ишемической болезни сердца (ИБС) у мужчин, несущих аллель С полиморфизма rs1800795 гена *IL6*, по сравнению с носителями GG-генотипа мужского пола: ОШ 1,54 (95% ДИ 1,0–2,23,  $p=0,048$ ); этот эффект более выражен у курильщиков [11]. В работе Р. Kivachun и соавт. (2020 г.) показана связь аллеля G и генотипа GG полиморфизма rs1800795 гена *IL6* при ИБС с сопутствующим ожи-

рением и сердечной недостаточностью (ОШ 2,55, 95% ДИ 1,72–3,79,  $\chi^2=22,8$ ;  $p<0,05$  и ОШ 11,95, 95% ДИ 3,41–41,91,  $\chi^2=22,5$ ;  $p<0,05$ ), тогда как аллель С ассоциировался со снижением риска сердечной недостаточности (ОШ 0,39, 95% ДИ 0,26–0,58,  $\chi^2=22,75$ ,  $p<0,05$ ) [12]. М. Nedayat и соавт. не обнаружили связи между полиморфизмом rs1800795 гена *IL6* и сердечной недостаточностью ишемической этиологии [13]. Вариативность результатов, вероятно, обусловлена неоднородностью генетической структуры этносов и может быть объяснена совокупным влиянием частот полиморфных генов, а также гендерных аспектов, социально-демографических, климатических и прочих факторов.

Анализ исследований показывает отсутствие данных о возможных гендерных отличиях в полиморфизме rs1800795 гена *IL6*. Вероятно, такие особенности имеют место, как присутствуют различия причин формирования ХСН, сердечно-сосудистых факторов риска, а также наличие протективного эффекта эстрогенов у женщин, особенностей функционирования кардиомиоцитов, активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и уровня NO-синтазы, выраженности фибротических изменений миокарда [14].

**Цель исследования** – поиск клинических характеристик течения ХСН ишемической этиологии у мужчин и женщин во взаимосвязи с полиморфизмом rs1800795 гена *IL6*.

## Материалы и методы

В исследование включены 414 пациентов с ХСН (222 мужчины и 192 женщины) с ИБС, в том числе в сочетании с артериальной гипертензией у 48% мужчин и 52% женщин. Возраст пациентов составил 66,4±10,4 года. Пациенты преимущественно III–IV функционального класса (ФК) ХСН – 61,3%, реже I–II ФК – 38,7%. В группу популяционного генетического контроля вошли 122 условно здоровых человека (59 муж-

**Таблица 1. Сравнение встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs1800795 гена IL6 у пациентов с ХСН и группы контроля**

Группы	Генотипы и аллели IL6 rs1800795	Группа исследования		Группа контроля		$\chi^2$	p
		абс.	%	абс.	%		
Все пациенты	CC	62	15	16	15,1	1,84	0,18
	CG	208	50,2	43	40,6		
	GG	144	34,8	47	44,3		
	C	332	40	75	35	1,57	0,2
	G	496	60	137	65		
Мужчины	CC	39	18	5	10	3,86	0,049
	CG	107	48	21	42		
	GG	76	34	24	48		
	C	185	42	31	31	<b>3,88</b>	<b>0,04*</b>
	G	259	58	69	69		
Женщины	CC	23	12	11	20	3,79	0,151
	CG	101	53	22	39		
	GG	68	35	23	41		
	C	147	38	44	39	0,04	0,85
	G	237	62	68	61		

\*Здесь и далее в табл. 2: жирным текстом отмечены значимые различия между группами.

чин и 63 женщины), этнически соответствующие пациентам с ХСН. Материал популяционного генетического контроля предоставлен центральной научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». Генотипирование ДНК, выделенной из лейкоцитов (АмплиПрайм-Сорб-В, РФ), по полиморфному локусу rs1800795 гена IL6 проводилось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на амплификаторе CFX96 (BioRad, США) с использованием коммерческих реагентов (Синтол, РФ).

Исследование получило одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». Пациенты добровольно подписали информированное согласие об участии в данном исследовании.

Сердечная недостаточность верифицировалась в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по сердечной недостаточности. Верификация ФК ХСН выполнялась с учетом дистанции, пройденной за 6 мин. Всем пациентам проводилась эхокардиоскопия с оценкой основных параметров миокарда с последующим расчетом массы миокарда ЛЖ по формуле R.V. Devereux, индекса массы миокарда ЛЖ. Сердечную недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ диагностировали при ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$ , с умеренно сниженной – при 40–49% и с низкой – при  $<40\%$  [15]. Исследование крови на гемоглобин, биохимическое исследование, в том числе липидный спектр, глюкоза натощак, креатинин с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ, проводились в рамках рутинной практики в ГАУЗ ГКБ №7 г. Казани. Хроническую болезнь почек (ХБП) верифицировали в соответствии с национальными рекомендациями (2013 г.). Обструктивные нарушения дыхания (хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ) диагностировались при объеме форсированного выдоха за 1-ю секунду  $<80\%$ , объеме форсированного выдоха за 1-ю секунду/форсированной жизненной емкости легких  $<70\%$  согласно Федеральным клиническим рекомендациям.

Статистическая обработка проводилась по стандартной программе Jamovi (Version 1.2.2) [Computer Software] (2020 г.). Описательная статистика представлена в зависимости от вида распределения среднего значения M и стандартного отклонения SD либо медианы (Me), 25 и 75-го перцентиля (25; 75%). Проверка различий между двумя сравниваемыми парными выборками проводилась с

помощью W-критерий Уилкоксона. Сравнение трех групп проводилось посредством однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). При отклонении от нулевой гипотезы в качестве post-hoc-теста использовался HSD-критерий Тьюки. Качественные показатели оценивались по критерию  $\chi^2$  и точному критерию Фишера (при количестве наблюдений менее 5). Контроль результатов генотипирования случайной выборки производился с помощью теста на равновесие Харди–Вайнберга с применением точного теста Фишера программы Excel. Для оценки ассоциаций рассчитывали ОШ с определением 95% ДИ. Различия между группами считались значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Распределение частот аллелей и генотипов в группе пациентов с ХСН и пациентов группы сравнения соответствовало теоретически ожидаемому равновесию Харди–Вайнберга ( $\chi^2=0,87$ ,  $p=0,35$  и  $\chi^2=1,35$ ,  $p=0,24$  соответственно). Анализ встречаемости аллелей и генотипов представлен в табл. 1. Частота аллелей и генотипов полиморфизма rs1800795 гена IL6 пациентов с ХСН сопоставима с группой контроля. Учитывая характерный для мультифакториальных заболеваний диморфизм в проявлении ассоциаций генетических маркеров, проведен дифференцированный анализ у мужчин и женщин. У пациентов с ХСН мужского пола частота аллеля С полиморфизма rs1800795 гена IL6 выше, чем в группе контроля (42 и 31%,  $p=0,04$ ). Анализ частоты встречаемости генотипов и аллелей в зависимости от величины ФВ ЛЖ не выявил значимых различий у пациентов с ХСН в целом, а также у мужчин и женщин.

Сравнение распространенности факторов риска и клинических характеристик пациентов с ХСН с изучаемыми полиморфными вариантами rs1800795 гена IL6 не выявило различий по большинству параметров. Пациенты изучаемых генотипов сопоставимы по возрасту, длительности ХСН, индексу массы тела, частоте сердечных сокращений (ЧСС), уровню систолического артериального давления и диастолического артериального давления. Не выявлено и статистически значимых различий по наследственной отягощенности, частоте курения, ранее перенесенному ИМ, коронарному вмешательству (КВ), наличию сахарного диабета (СД). У пациентов с ХСН – носителей СС-генотипа по сравнению с CG- и GG-генотипами полиморфизма rs1800795 гена IL6 выявлен риск развития фибрилляции предсердий – ФП (ОШ 1,99, ДИ 1,13–3,5,  $\chi^2=5,97$ ,  $p=0,014$  и ОШ 2,36, ДИ 1,45–4,49,  $\chi^2=7,09$ ,  $p=0,007$ ). Пациенты всех генотипов сопоставимы по ФК ХСН и параметрам эхокардиоскопии: по величине ФВ ЛЖ и структурно-функциональным параметрам сердца.

При биохимическом анализе крови пациентов обнаружено, что у гетерозигот по сравнению с гомозиготами по аллелю G полиморфизма rs1800795 гена IL6 уровень холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС, не связанного с липопротеидами высокой плотности (ХС-нЛВП), значимо высокий ( $p=0,044$ ,  $p=0,019$ ,  $p=0,016$ ); табл. 2.

На следующем этапе исследования выполнялось сравнение клинических характеристик мужчин и женщин в зависимости от генотипов полиморфизма rs1800795 гена IL6. Сердечная недостаточность III–IV ФК определена у 78,3% женщин и 52,6% мужчин ( $p=0,045$ ). В ряду с сопутствующих ХСН патологий у мужчин выявлено частое сочетание ХСН с ХОБЛ (33,3 и 8,7%,  $p=0,029$ ), что, вероятно, связано с большей распространенностью курения у мужчин (25,6%), чем у женщин ( $p=0,008$ ); рис. 1. Женщинам с ХСН чаще сопутствовали ХБП (26,1 и 7,7%,  $p=0,047$ ) и сниженная СКФ ( $54 \pm 18,6$  и  $71,1 \pm 16,4$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>,  $p=0,001$ ).

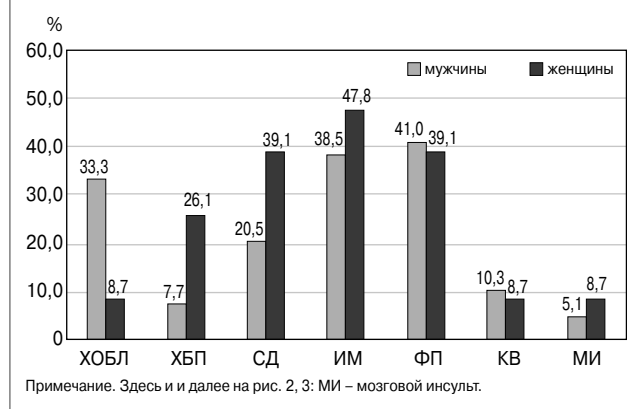
У женщин СС-генотипа полиморфизма rs1800795 гена IL6 уровень глюкозы крови натощак ( $7,24 \pm 3,32$  и  $5,92 \pm 1,13$  ммоль/л,  $p=0,032$ ) и ЧСС превышали таковые у мужчин ( $84,2 \pm 17,2$  и  $75,0 \pm 12,9$  уд/мин,  $p=0,021$ ).

Таблица 2. Показатели крови пациентов с ХСН с различными генотипами полиморфизма rs1800795 гена IL6

Показатель	Референсные значения	Генотипы полиморфизма rs1800795 гена IL6			p
		СС-генотип (n=62)	CG-генотип (n=208)	GG-генотип (n=144)	
Hb, г/л, M±SD	120,00–165,00	139±19,6	136±21,0	136±19,5	$p_{1-2}=0,676$ $p_{2-3}=0,962$ $p_{1-3}=0,581$
ХС, ммоль/л, M±SD	<4,50	5,1±1,25	5,33±1,4	4,98±1,25	$p_{1-2}=0,495$ <b><math>p_{2-3}=0,044</math></b> $p_{1-3}=0,818$
ТГ, ммоль/л, M±SD	<1,70	1,87±1,05	1,98±1,07	1,55±1,02	$p_{1-2}=0,871$ <b><math>p_{2-3}=0,019</math></b> $p_{1-3}=0,337$
ЛВП, ммоль/л, M±SD	>1,00	1,17±0,274	1,2±0,388	1,2±0,389	$p_{1-2}=0,937$ $p_{2-3}=1,0$ $p_{1-3}=0,944$
ЛНП, ммоль/л, M±SD	<2,6	3,26±1,19	3,42±1,34	3,04±1,03	$p_{1-2}=0,786$ $p_{2-3}=0,099$ $p_{1-3}=0,684$
ХС-нелВП, ммоль/л, M±SD	<3,4	4,15±1,25	4,41±1,46	3,89±1,23	$p_{1-2}=0,576$ <b><math>p_{2-3}=0,016</math></b> $p_{1-3}=0,604$
вЧСРБ, мг/л, Ме [25; 75%]	0,00–5,00	5,5 [2,43; 11,3]	4,16 [1,64; 10,3]	4,4 [1,83; 10,1]	$p_{1-2}=0,318$ $p_{2-3}=0,99$ $p_{1-3}=0,392$
Глюкоза, ммоль/л, M±SD	4,10–6,20	6,41±2,27	6,46±2,61	6,44±1,87	$p_{1-2}=0,989$ $p_{2-3}=0,998$ $p_{1-3}=0,996$
Креатинин, мкмоль/л,	58,0–96,0	105±48,6	96,7±31,1	101±45,6	$p_{1-2}=0,38$ $p_{2-3}=0,588$ $p_{1-3}=0,824$
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , M±SD	>90	64,8±19,0	65,7±18,7	65,5±19,7	$p_{1-2}=0,949$ $p_{2-3}=0,995$ $p_{1-3}=0,971$
Общий белок, г/л, M±SD	66,0–83,0	72,3±7,73	69,7±6,81	69,8±8,23	$p_{1-2}=0,124$ $p_{2-3}=0,992$ $p_{1-3}=0,169$

Примечание.  $p_{1-2}$  – сравнение параметров пациентов СС- и CG-генотипов,  $p_{2-3}$  – сравнение параметров пациентов CG- и GG-генотипов,  $p_{1-3}$  – сравнение параметров пациентов СС- и GG-генотипов; Hb – гемоглобин, ХС – общий ХС, вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок.

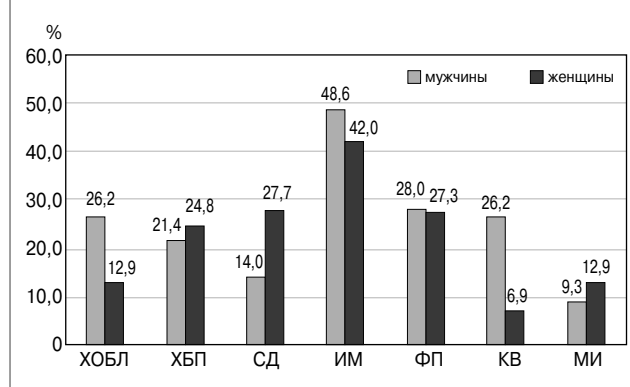
Рис. 1. Сопутствующие состояния у пациентов СС-генотипа полиморфизма rs1800795 гена IL6.



Средние значения ФВ ЛЖ у пациентов СС-генотипа полиморфизма rs1800795 гена IL6 сопоставимы у мужчин и женщин (50,6±9,83 и 55,2±6,77%,  $p=0,057$ ). Величины конечного систолического размера (КСР) ЛЖ (5,42±0,85 и 3,37±0,67 см,  $p=0,003$ ), конечного диастолического размера – КДР (5,42±0,85 и 4,82±0,62 см,  $p=0,008$ ), размера правого желудочка – РПЖ (2,88±0,49 и 2,6±0,25 см,  $p=0,016$ ) больше у мужчин; относительная толщина стенки ЛЖ – у женщин (0,49±0,1 и 0,42±0,12 см,  $p=0,009$ ).

Мужчины CG-генотипа полиморфизма rs1800795 гена IL6 отличались от женщин большей частотой курения (29 и 2%,  $p=0,001$ ), сочетанием ХСН с ХОБЛ (26,2 и 12,9%,  $p=0,015$ ), распространенностью перенесенного в прошлом КВ (26,2 и 6,9%,  $p=0,001$ ); рис. 2. Сопоставление встреча-

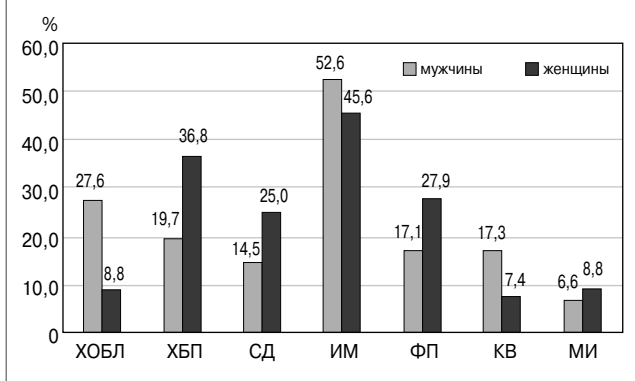
Рис. 2. Сопутствующие состояния у пациентов CG-генотипа полиморфизма rs1800795 гена IL6.



емости ХБП у пациентов CG-генотипа не выявило гендерных различий (у мужчин – 21,5%, у женщин 24,8%,  $p=0,577$ ), в то же время уровень СКФ у женщин ниже, чем у мужчин (59,9±17,3 и 70,9±18,5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>,  $p=0,001$ ). СД 2-го типа (СД 2) в 2 раза чаще сопутствовал женщинам CG-генотипа (27,7 и 14%,  $p=0,015$ ).

Гендерных различий у пациентов CG-генотипа по степени тяжести ХСН не определено: III–IV ФК ХСН определен у 44,9% мужчин и 32,7% женщин,  $p=0,072$ . Величина ФВ ЛЖ не различалась у мужчин и женщин (50,6±9,79 и 52,6±11,1% соответственно,  $p=0,178$ ). Средний уровень ХС-нелВП крови (4,68±1,44 и 4,2±1,44 ммоль/л,  $p=0,04$ ) женщин превышал таковой мужчин. Сравнение параметров эхокардиоскопии так же, как и у пациентов СС-генотипа, выявило у мужчин по сравнению с женщинами

**Рис. 3. Сопутствующие состояния у пациентов GG-генотипа полиморфизма rs1800795 гена IL6.**



большие размеры КСР ( $3,99 \pm 0,93$  и  $3,64 \pm 0,7$  см,  $p=0,003$ ), КДР ( $5,4 \pm 0,88$  и  $5,06 \pm 0,68$  см,  $p=0,003$ ), РПЖ ( $2,87 \pm 0,42$  и  $2,73 \pm 0,47$  см,  $p=0,029$ ).

У пациентов GG-генотипа полиморфизма rs1800795 гена IL6 обнаружены различия во встречаемости факторов риска и в клинических характеристиках. Сравнение распространенности коморбидных ХСН состояний выявило большую распространенность у мужчин ХОБЛ (27,6 и 8,8%,  $p=0,003$ ), что, вероятно, связано с большей частотой курения (31,6 и 1,5%,  $p=0,004$ ), у женщин – ХБП (36,8 и 19,7%,  $p=0,022$ ) и снижение СКФ ( $58,9 \pm 18,7$  и  $71,7 \pm 18,8$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>,  $p=0,001$ ); рис. 3.

Фенотипические особенности пациенток с ХСН GG-генотипа полиморфизма rs1800795 гена IL6 характеризовались повышенными, в сравнении с мужчинами, систолическим артериальным давлением ( $151 \pm 22,7$  и  $140 \pm 22,2$  мм рт. ст.,  $p=0,004$ ), уровнями глюкозы ( $6,79 \pm 1,99$  и  $6,11 \pm 1,71$  ммоль/л,  $p=0,036$ ), общего ХС ( $5,35 \pm 1,25$  и  $4,64 \pm 1,15$  ммоль/л,  $p=0,001$ ), ТГ ( $1,85 \pm 1,18$  и  $1,31 \pm 0,81$  ммоль/л,  $p=0,019$ ), ХС липопротеидов низкой плотности – ЛНП ( $3,45 \pm 1,15$  и  $2,72 \pm 0,8$  ммоль/л,  $p=0,002$ ) и ХС-нелВП крови ( $4,38 \pm 1,32$  и  $3,44 \pm 0,95$  ммоль/л,  $p=0,001$ ).

Сравнение структурно-функциональных параметров сердца пациентов с ХСН GG-генотипа полиморфизма rs1800795 гена IL6 определило у мужчин GG-генотипа полиморфизма rs1800795 гена IL6 большие размеры КСР ( $3,97 \pm 0,98$  и  $3,51 \pm 0,77$  см,  $p=0,003$ ), КДР ( $5,31 \pm 0,82$  и  $4,95 \pm 0,74$  см,  $p=0,003$ ), размер левого предсердия ( $4,02 \pm 0,62$  и  $3,78 \pm 0,58$  см,  $p=0,02$ ), РПЖ ( $2,93 \pm 0,58$  и  $2,64 \pm 0,36$  см,  $p=0,001$ ), чем у женщин. Величина ФВ ЛЖ у мужчин данного генотипа не превышала в среднем  $49,9 \pm 11,9\%$ , тогда как у женщин составила  $55,2 \pm 7,85\%$  ( $p=0,002$ ). У мужчин в 5 раз чаще, чем у женщин, определялась ФВ ЛЖ менее 40% (21,1 и 6%,  $p=0,009$ ), у женщин с ХСН GG-генотипа полиморфизма rs1800795 гена IL6 ФВ ЛЖ чаще сохранена (79,1 и 54,9%,  $p=0,002$ ).

## Обсуждение

В работе К. Verg и соавт. показана ассоциация СС-генотипа с высоким риском значимого стеноза коронарной артерии, что, по мнению авторов, объясняется более высокой локальной концентрацией IL6 в артериальной стенке, но не в плазме [16]. В нашем исследовании только у мужчин с ХСН ишемической этиологии выявлена большая частота встречаемости аллеля С полиморфизма rs1800795 гена IL6, чем у контрольной группы. Сравнение клинических характеристик пациентов с ХСН демонстрирует больший риск развития ФП у носителей СС-генотипа по сравнению с СС- и GG-генотипами полиморфизма rs1800795 гена IL6. Об ассоциации носительства аллеля С полиморфного маркера rs1800795 гена IL6 и ФП ( $p=0,003$ ) сообщается в работе Л.Д. Хидировой и соавт. (2019 г.) [17]. Проведенное исследование при сравнении СС и GG-генотипов пока-

зало более высокий уровень ХС, ТГ, ХС-нелВП ( $p=0,044$ ,  $p=0,019$ ,  $p=0,016$ ). Повышенные уровни общего ХС и ЛНП у носителей GG-генотипа полиморфизма rs1800795 гена IL6 описаны в работе А. Riikola и соавт. и объясняются повышенной генной транскрипцией [18] и вероятным влиянием полиморфизма rs1800795 гена IL6 на метаболические факторы атерогенеза. По другим оцениваемым параметрам различий между генотипами не получено. В работе А. Bielecka-Dabrowa и соавт. также сообщается об отсутствии существенных различий между пациентами с ХСН вне зависимости от генотипов полиморфизма rs1800795 гена IL6 [10].

Проведенный анализ полиморфизма rs1800795 гена IL6 показал варибельность клинических характеристик в половом аспекте. Анализ коморбидных состояний у лиц разного пола одного генотипа продемонстрировал частое сочетание ХСН и ХОБЛ у мужчин СС-, СС- и GG-генотипов (33,5%, 26,2%, 27,6%). Женщинам СС- и GG-генотипов чаще сопутствовала ХБП (26,1 и 36,8%). Различия распространенности коморбидных ХСН заболеваний у мужчин и женщин без учета генотипа согласуются с данными других авторов [19]. М. Buraczynska и соавт. сообщают о преобладании СС-генотипа в группе пациентов с сочетанием СД 2 и ИМ [20]. По частоте встречаемости СД 2 в общей выборке пациентов ХСН различного генотипа полиморфизма rs1800795 гена IL6 различий в данном исследовании не выявлено, и только у женщин СС-генотипа СД 2 в 2 раза чаще, чем у мужчин СС-генотипа полиморфизма rs1800795 гена IL6 ( $p=0,015$ ). В исследовании А. Bielecka-Dabrowa и соавт. пациенты с ХСН GG-генотипа по сравнению с носителями С аллеля полиморфизма rs1800795 гена IL6 характеризовались более высокими значениями расчетной СКФ [10]. В нашем исследовании СКФ, рассчитанная методом СКД-ЕРІ, ниже у женщин по сравнению с мужчинами во всех генотипах полиморфизма rs1800795 гена IL6: СС-генотипа ( $54 \pm 18,6$  и  $71,1 \pm 16,4$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>,  $p=0,001$ ), СС-генотипа ( $92,2 \pm 34,6$  и  $101 \pm 26,9$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>,  $p=0,001$ ), GG-генотипа ( $58,9 \pm 18,7$  и  $71,7 \pm 18,8$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>,  $p=0,001$ ). Развитие фенотипа ХСН с сохраненной ФВ у женщин признается одним из значимых факторов, связанных с полом. По нашим данным, только у носителей GG-генотипа полиморфизма rs1800795 гена IL6 мужского пола средняя величина ФВ ЛЖ не превышала  $49,9 \pm 11,9\%$ , тогда как у женщин составила  $55,2 \pm 7,85\%$  ( $p=0,002$ ). У мужчин сниженная ФВ ЛЖ наблюдалась в 5 раз чаще, чем у женщин ( $p=0,009$ ); у женщин GG-генотипа ХСН чаще протекала с сохраненной ФВ ЛЖ ( $p=0,002$ ).

## Заключение

Учитывая первостепенность предотвращения кардиоваскулярной смертности и улучшения прогноза пациентов с ХСН, персонализированный подход к лечению с учетом генетических факторов представляется чрезвычайно важной задачей. Настоящее исследование позволило изучить связь полиморфизма rs1800795 гена IL6 с фенотипическими особенностями сердечной недостаточности у мужчин и женщин. Результаты сравнительного анализа генетической компоненты демонстрируют некоторые гендерные различия в трех клинических фенотипах. Выявленные отличия создают предпосылки для определения генетического профиля сердечной недостаточности и определения пациентоориентированного генетического риска, что открывает новые возможности для профилактики прогрессирования и осложнений ХСН.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность ЦНИЛ ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» и доктору медицинских наук И.И. Семиной за предоставленную возможность проведения генетического тестирования и использования базы популяционного генетического контроля.

**Acknowledgments.** The authors are grateful to the Central Research Laboratory of Kazan State Medical University and I.I. Semina, Ph.D., for providing the opportunity to perform genetic testing and use the population genetic control database.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ», протокол №14 от 26.12.2011. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Kazan State Medical University, protocol №14 dated 26.12.2011. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

## Литература/References

- Terry CF, Loukaci V, Green FR. Cooperative influence of genetic polymorphisms on interleukin 6 transcriptional regulation. *J Biol Chem*. 2000;275(24):18138-44. DOI:10.1074/jbc.M000379200
- Hou H, Wang C, Sun F, et al. Association of interleukin-6 gene polymorphism with coronary artery disease: an updated systematic review and cumulative meta-analysis. *Inflamm Res*. 2015;64(9):707-20. DOI:10.1007/s00011-015-0850-9
- Liu SL, Yin YW, Sun QQ, et al. Genetic polymorphisms of interleukin-6 gene and susceptibility to coronary artery disease in Chinese population: Evidence based on 4582 subjects. *Human Immunol*. 2015;76(7):505-10. DOI:10.1016/j.humimm.2015.06.004
- Zheng GH, Chen HY, Xiong SQ. Polymorphisms of -174G>C and -572G>C in the interleukin 6 (IL-6) gene and coronary heart disease risk: a meta-analysis of 27 research studies. *PLoS One*. 2012;7(4):e34839. DOI:10.1161/01.ATV.0000194099.65024.17
- База данных проекта 1000Genome. Режим доступа: [http://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Population?db=core;r=7:22726526-22727526;v=rs1800795;vdb=variation;vf=729516845#373520\\_table](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=7:22726526-22727526;v=rs1800795;vdb=variation;vf=729516845#373520_table). Ссылка активна на 21.06.2022 [Project Database 1000Genome. Available at: [http://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Population?db=core;r=7:22726526-22727526;v=rs1800795;vdb=variation;vf=729516845#373520\\_table](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=7:22726526-22727526;v=rs1800795;vdb=variation;vf=729516845#373520_table). Accessed: 21.06.2022 (in Russian)].
- База данных проекта Genotype-Tissue Expression. Режим доступа: <https://gtexportal.org/home/snp/rs1800795>. Ссылка активна на 21.06.2022 [Project database Genotype-Tissue Expression. Available at: <https://gtexportal.org/home/snp/rs1800795>. Accessed: 21.06.2022 (in Russian)].
- Vakili H, Ghadeian SM, Akbarzadeh Najar R, et al. Genetic polymorphism of interleukin-6 gene and susceptibility to acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2011;(22):299-305. DOI:10.1097/mca.0b013e328346b848
- Jin Y, Wang Q, Wang G, et al. Common polymorphism in the interleukin-6 gene and myocardial infarction risk: a meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2014;18(5):330-40. DOI:10.1089/gtmb.2013.0404
- Zhou J, Feng J, Li X. Association between the -174 G/C polymorphism of the interleukin-6 gene and myocardial infarction risk: a meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2016;15(3). DOI:10.4238/gmr.15038358
- Bielecka-Dabrowa A, Sakowicz A, Pietrucha T, et al. The profile of selected single nucleotide polymorphisms in patients with hypertension and heart failure with preserved and mid-range ejection fraction. *Sci Rep*. 2017;7(1):8974. DOI:10.1038/s41598-017-09564-9
- Humphries SE, Luong LA, Ogg MS, et al. The interleukin-6 -174 G/C promoter polymorphism is associated with risk of coronary heart disease and systolic blood pressure in healthy men. *Eur Heart J*. 2001;22(24):2243-52.
- Kravchun PG, Kadykova OI, Ryndina NG, et al. Relationship between interleukin-6 gene polymorphism and heart failure in patients with coronary artery disease and obesity. *Wiad Lek*. 2020;73(8):1637-40.
- Hedayat M, Mahmoudi MJ, Taghvaei M, et al. Tumor Necrosis Factor-Alpha and Interleukin-6 Gene Polymorphisms in Iranian Patients with Ischemic Heart Failure. *Avicenna J Med Biotechnol*. 2018;10(2):105-9.
- Поляков Д.С., Фомин И.В., Вайсберг А.Р. ЭПОХА-Д-ХСН: гендерные различия в прогнозе жизни больных ХСН при острой декомпенсации сердечной недостаточности (часть 2\*). *Кардиология*. 2019;59(45):33-43 [Polyakov DS, Fomin IV, Vaysberg AR. EPOCHA-D-CHF: gender differences in the prognosis of patients with CHF after acute decompensation (part 2\*). *Kardiologiya*. 2019;59(45):33-43 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2654
- Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(65):8-158 [Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine. Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(65):8-158 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2475
- Berg KK, Madsen HO, Garred P, et al. The additive contribution from inflammatory genetic markers on the severity of cardiovascular disease. *Scand J Immunol*. 2009;69(1):36-42. DOI:10.1111/j.1365-3083.2008.02187.x
- Хидирова Л.Д., Яхонтов Д.А., Максимов В.Н., Зенин С.А. 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. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2019;21:12-9 [Khidirova LD, Yakhontov DA, Maksimov VN, Zenin SA. Association of genotype and 174G/C (rs1800795) allele frequencies of the IL6 gene with clinical data in patients with atrial fibrillation in hypertension in combination with extracardiac pathology. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2019;21:12-9 (in Russian)].
- Riikola A, Sipilä K, Kähönen M, et al. Interleukin-6 promoter polymorphism and cardiovascular risk factors: the Health 2000 Survey. *Atherosclerosis*. 2009;207(2):466-70. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2009.06.004
- Rushton CA, Satchithananda DK, Jones PW, Kadam UT. Non-cardiovascular comorbidity, severity and prognosis in non-selected heart failure populations: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015;196:98-106. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.05.180
- Buraczynska M, Zukovski R, Drop D, et al. Effect of G(-174)C polymorphism in interleukin-6 gene on cardiovascular disease in type 2 diabetes patients. *Cytokine*. 2016;79:7-11. DOI:10.1016/j.cyto.2015.12.004

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.06.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2022