



ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА 174 G/C ГЕНА IL-6 У ПАЦИЕНТОВ С
ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ



Рахматуллаев А.А., Зиядуллаев Ш.Х., Арипова Т.У., Рузибакиева М.Р., Хатамов Х.М.
Сатликов Р.К.

Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

РЕЗЮМЕ

Введение. Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) представляет собой гетерогенную группу заболеваний миокарда, характеризующуюся дилатацией камер сердца, систолической дисфункцией и развитием хронической сердечной недостаточности. В последние годы внимание исследователей привлекает роль генетических и иммуновоспалительных факторов в патогенезе ДКМП. Интерлейкин-6 (IL-6) является одним из ключевых провоспалительных цитокинов, участвующих в ремоделировании миокарда и прогрессировании сердечной недостаточности. Полиморфизм промоторного региона гена IL-6 (-174G/C, rs1800795) может влиять на уровень экспрессии цитокина и, следовательно, на тяжесть течения заболевания.

Цель исследования. Оценить ассоциацию полиморфизма -174G/C гена IL-6 с риском развития дилатационной кардиомиопатии и уровнем сывороточного IL-6 у пациентов узбекской популяции.

Материал и методы. В исследование включены 118 пациентов с ДКМП и 66 практически здоровых лиц, составивших контрольную группу. Диагноз ДКМП устанавливался на основании клинических, инструментальных и эхокардиографических данных согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC, 2023). Генотипирование полиморфизма IL-6 (rs1800795) проводилось методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР). Уровень IL-6 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Статистическая обработка выполнена с использованием критериев χ^2 , точного критерия Фишера и t-критерия Стьюдента, различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Анализ распределения частот аллелей и генотипов IL-6-174G/C не выявил достоверных различий между пациентами с ДКМП и контрольной группой ($p > 0,05$). Вместе с тем, носители генотипа GG имели значительно более высокий уровень сывороточного IL-6 ($39,07 \pm 2,34$ пг/мл) по сравнению с носителями генотипов CG ($19,57 \pm 1,86$ пг/мл; $p < 0,001$) и CC ($12,08 \pm 1,94$ пг/мл; $p < 0,001$). Таким образом, наличие аллеля G ассоциировано с повышенной продукцией IL-6 и усилением провоспалительного ответа.

Заключение. Полиморфизм IL-6-174G/C не оказывает значимого влияния на риск развития дилатационной кардиомиопатии в исследуемой выборке, однако генотип GG ассоциируется с достоверно более высоким уровнем IL-6, что может отражать более выраженную иммуновоспалительную активность и неблагоприятное течение заболевания. Полученные данные подтверждают функциональную значимость аллеля G и указывают на необходимость дальнейших исследований роли IL-6 в иммунопатогенезе ДКМП.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, интерлейкин-6, IL-6, полиморфизм -174G/C, цитокины, воспаление, генетические маркеры.



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) - редкое заболевание сердечной мышцы, представляющее собой серьезную проблему для здоровья как у взрослых, так и у детей, характеризующееся дилатацией сердечной мышцы, истончением стенок желудочков и возникновением систолической недостаточности левого или обоих желудочков (*Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Dis-eases. Eur Heart J 2008;29:270–276.; Arbelo, E., Protonotarios, A., Gimeno, J. R., Arbustini, E., Barriales-Villa, R., Basso, C., ... & Kaski, J. P. (2023). 2023 ESC guidelines for the management of cardiomyopathies: developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal, 44(37), 3503-3626.*). Недавнее исследование предполагает распространенность ДКМП 1 на 2500 человек. Заболеваемость составляет 7 на 100 000, причем мужчины страдают чаще, чем женщины (3:1). В детской популяции ДКМП является преобладающим типом кардиомиопатии с заболеваемостью 0,57 на 100 000 случаев. ДКМП имеет высокие показатели заболеваемости, смертности и является наиболее частой причиной сердечной недостаточности (CH) у молодых людей (*Kirk, R., Naftel, D., Hoffman, T. M., Almond, C., Boyle, G., Caldwell, R. L., ... & Pediatric Heart Transplant Study Investigators. (2009). Outcome of pediatric patients with dilated cardiomyopathy listed for transplant: a multi-institutional study. The Journal of Heart and Lung Transplantation, 28(12), 1322-1328.; Lund, L. H., Edwards, L. B., Kucheryavaya, A. Y., Benden, C., Dipchand, A. I., Goldfarb, S., ... & Stehlik, J. (2015). The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-second official adult heart transplantation report—2015; focus theme: early graft failure. The Journal of Heart and Lung Transplantation, 34(10), 1244-1254.*).

В последние годы понимание генетической основы дилатационной кардиомиопатии значительно расширилось. Генетический вклад цитокиновой сети в развитие и прогрессирование этого заболевания изучался в ряде исследований (*Tiret, L., Mallet, C., Poirier, O., Nicaud, V., Millaire, A., Bouhour, J. B., ... & CARDIGENE Group. (2000). Lack of association between polymorphisms of eight candidate genes and idiopathic dilated cardiomyopathy: the CARDIGENE study. Journal of the American College of Cardiology, 35(1), 29-35.*). Некоторые полиморфизмы генов цитокинов или их промоторов могут влиять на транскрипцию генов, влияя на продукцию цитокинов *in vivo* и *in vitro* (*Olson, T. M., & Keating, M. T. (1997). Defining the molecular genetic basis of idiopathic dilated cardiomyopathy. Trends in cardiovascular medicine, 7(2), 60-63.*). Среди основных циркулирующих цитокинов, вовлеченных в развитие синдрома, находятся провоспалительные цитокины TNF- α , IL-6 и IFN- γ , которые, как было обнаружено, повышаются при сердечной недостаточности (*Reifenberg, K., Lehr, H. A., Torzewski, M., Steige, G., Wiese, E., Küpper, I., ... & Löhler, J. (2007). Interferon- γ induces chronic active myocarditis and cardiomyopathy in transgenic mice. The American journal of pathology, 171(2), 463-472.*). TNF- α и IL-6 также, как было показано, являются предикторами сердечно-сосудистых исходов, тогда как была обнаружена сильная связь между полиморфизмом IFN- γ и восприимчивостью к ДКМП (*Adamopoulos, S., Kolokathis, F., Gkouziouta, A., Georgiadou, P., Chaidaroglou, A., Karavolias, G. K., ... & Kremastinos, D. T. (2011). Cytokine gene polymorphisms are associated with markers of disease severity and prognosis in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Cytokine, 54(1), 68-73.*). Недавнее исследование в пакистанской популяции, продемонстрировало ассоциацию между геном IL-6 -174 G/C и ДКМП (*Arooj, S., Khan, M., & Raza, A. (2019). Interleukin-6 Gene Promoter Region Polymorphism in Patients with Dilated Cardiomyopathy. Cardiol. Cardiovasc. Med, 3, 329-339.*).

Настоящее исследование является пилотным в узбекской популяции и направлена на рассмотрение гипотезы о том, что полиморфизмы генов цитокинов могут отражать тяжесть и прогрессирование ДКМП. В связи с вышеизложенным целью исследования явилось выявить ассоциации между полиморфизмом 174G/C гена IL-6 и восприимчивостью к ДКМП в



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

узбекской популяции, а также уровнем IL-6, секретируемого носителями различных генотипов.

Материал и методы.

Исследуемая популяция. В настоящее исследование были включены 118 пациентов с ДКМП, проходившие стационарное лечение в Самаркандском филиале Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии. Контрольную группу составили 66 практически здоровых лиц. Диагноз ДКМП устанавливали на основании сбора клинического и семейного анамнеза, лабораторного обследования, ЭКГ, представляющей неспецифические изменения сегмента ST и зубца T, эхокардиографических доказательств увеличения левого желудочка, систолической дисфункции левого желудочка (фракция выброса $\leq 40\%$) и конечно-диастолического диаметра (>34 мм/м²) холтеровского мониторирования, визуализации сердца, изображающей генерализованное увеличение желудочков и генетического тестирования, в соответствии с рекомендациями ESC (Arbelo, E., Protonotarios, A., Gimeno, J. R., Arbustini, E., Barriales-Villa, R., Basso, C., ... & Kaski, J. P. (2023). 2023 ESC guidelines for the management of cardiomyopathies: developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 44(37), 3503-3626.).

Генотипирование ОНП 174G/C гена IL-6 у пациентов с ДКМП. Молекулярно-генетические исследования выполнены в Институте Иммунологии и Геномики Человека АН РУз, в отделе клеточной терапии. Полиморфизм –174 G/C гена IL-6 (rs1800795) определяли методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием реагентов фирмы «Литех» (Россия). Амплификацию проводили на термоциклере ДТ прайм в объеме 25 мкл, содержащем 3 мкл образца ДНК, 2,5 мкл 10-кратного буфера (200 мМ (NH₄)₂SO₄, 750 мМ Трис-HCl pH 8,8, 0,1 % Tween-20), 2 мкл MgCl₂ (25 мМ), 0,5 мкл dNTP (10 мМ), 0,5 мкл Taq-ДНК-полимеразы (5 ед./мкл), по 1 мкл аллель-специфичных праймеров (0,1 мкМ) и дистиллированную воду до 25 мкл. Праймеры: IL-6-G (аллель G): 5'-GCGATGGAGTCAGAGGAAAC-3'; IL-6-C (аллель C): 5'-GCGATGGAGTCAGAGGAAAG-3'; Обратный: 5'-ATCTTTGTTGGAGGGTGAGG-3'. Программа амплификации включала: начальную денатурацию при 94 °С в течение 3 мин, 35 циклов (94 °С – 30 с, 58 °С – 30 с, 72 °С – 30 с) и финальную элонгацию при 72 °С в течение 5 мин. Амплифицированные продукты анализировали методом электрофореза в 2 %-ном агарозном геле в 1× буфере TBE при напряжении 100 В в течение 30 мин. Фрагменты ДНК визуализировали под УФ-трансиллюминатором. Наличие ампликона длиной 408 п. н. в реакции с аллель-специфичным праймером G указывало на аллель G; Ампликон 408 п. н. в реакции с праймером C — на аллель C; Присутствие ампликонов в обоих реакциях свидетельствовало о гетерозиготном генотипе GC.

Уровень IL-6 в сыворотке крови пациентов с ДКМП при поступлении определялся с помощью набора для иммуноферментного анализа методом сэндвич-анализа ЗАО «Вектор-Бест» (Россия, г. Новосибирск).

Статистический анализ. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 10.0. Генотипические и аллельные частоты рассчитывались по наблюдаемым данным и сравнивались между группами методом χ^2 -критерия и точного критерия Фишера. Для анализа различий по оценке уровня IL-6 использовали параметрический t-критерий Стьюдента. Результаты представлены как $M \pm m$, различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты.

При сравнении частоты аллелей IL-6-174C/G у пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) и здоровых лиц установлено, что преобладает аллель C (66,95% против 59,09% в контроле). Частота аллеля G оказалась ниже в группе пациентов (33,05%



**TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI
JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI**

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

против 40,91% у здоровых). Проведённый статистический анализ не выявил достоверных различий частоты аллелей между группами ($\chi^2=2,272$, $p=0,1317$, $OR=0,713$, 95% CI: 0,459-1,108). Аллельный полиморфизм IL-6-174C/G не оказывает существенного влияния на восприимчивость к ДКМП, однако не исключена его роль в модуляции клинико-иммунологических проявлений заболевания.

Таблица 1

Распределение частоты аллелей IL-6-174C/G у больных с ДКМП в сравнении с контрольной группой

IL-6-174C/G	Пациенты (ДКМП), n=118	Здоровые лица, n=66	OR	χ^2 p-value	95% CI
G	78-33,05%	54-40,91%	0,713	2,272 (p=0,13169)	0,459
C	158-66,95%	78-59,09%			>0,713< 1,108

Таблица 2

Распределение частоты генотипов IL-6-174C/G у больных с ДКМП в сравнении с контрольной группой

IL-6-174C/G	Пациенты (ДКМП), n=118	Здоровые лица, n=66	OR	χ^2 p-value	95% CI
CC	18-15,25%	11-16,67%	0,900	0,064 (p=0,800896)	0,397 >0,9< 2,042
CG	42-35,59%	32-48,48%	0,587	2,926 (p=0,087178)	0,318 >0,587< 1,083
GG	58-49,15%	23-34,85%	1,807	3,514 (p=0,060841)	0,97 >1,807< 3,366

При анализе частоты генотипов IL-6-174C/G между пациентами с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) и здоровыми лицами выявлено, что в группе ДКМП преобладал генотип GG (49,15% против 34,85% в контроле). Генотип CG встречался чаще у здоровых лиц (48,48% против 35,59% у пациентов). Частота генотипа CC примерно одинакова в обеих группах (15,25% против 16,67%). Несмотря на выраженные различия по доле генотипа GG, статистическая значимость не достигнута. У пациентов с ДКМП наблюдается смещение распределения генотипов в сторону G-аллеля, преимущественно за счёт увеличения частоты генотипа GG. Однако ни один генотип не демонстрирует статистически значимого влияния на риск ДКМП в данной выборке. Показатели OR и доверительных интервалов предполагают, что генотип GG может быть связан с повышенным риском, но для подтверждения этой тенденции требуется большая выборка.

Далее нами проведена количественная оценка уровня IL-6, секретируемого носителями различных генотипов полиморфизма - 174G/C гена IL-6. Так, средние значения уровня IL-6 в



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

группах IL-6-174CG, IL-6-174CC и группе IL-6-174GG пациентов с ДКМП составили $19,57 \pm 1,86$ пг/мл, $12,08 \pm 1,94$ пг/мл и $39,07 \pm 2,34$ пг/мл соответственно. Уровень сывороточного IL-6 у пациентов в группе с генотипов полиморфизма 174G/G гена IL-6 был значительно выше, чем у пациентов в группах с генотипами IL-6-174CG и IL-6-174CC ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно).

Таблица 3

Уровень IL-6 в зависимости от генотипа IL-6-174C/G

Генотип	n	IL-6, пг/мл	p
GG	58	$39,07 \pm 2,34$	GG vs CG: $p < 0,001$
CG	42	$19,57 \pm 1,86$	GG vs CC: $p < 0,001$
CC	18	$12,08 \pm 1,94$	CG vs CC: $p < 0,05$

Таким образом, наличие аллелей G в генотипе ассоциировано с достоверным увеличением уровня IL-6, что свидетельствует о возможной патогенетической роли аллельного варианта G IL-6-174C/G в активации провоспалительного ответа.

Обсуждение

В настоящем исследовании был проведен анализ ассоциации полиморфизма промоторного региона гена IL-6 (174C/G, rs1800795) с риском развития дилатационной кардиомиопатии и клинико-иммунологическими характеристиками заболевания. Согласно полученным данным, распределение аллелей и генотипов IL-6-174C/G не продемонстрировало статистически значимых различий между пациентами с ДКМП и здоровыми лицами. Это согласуется с рядом исследований, показавших отсутствие прямой связи данного биомаркера с восприимчивостью к ДКМП в различных популяциях (Riikola, A., Sipilä, K., Kähönen, M., Jula, A., Nieminen, M. S., Moilanen, L., ... & Hulkkonen, J. (2009). *Interleukin-6 promoter polymorphism and cardiovascular risk factors: the Health 2000 Survey. Atherosclerosis*, 207(2), 466-470.).

Тем не менее, выявлены значимые различия в уровне сывороточного интерлейкина-6 у носителей разных генотипов: генотип GG ассоциирован с достоверно более высоким уровнем IL-6, чем генотипы CG и CC. Данный факт подтверждает функциональную значимость аллеля G как фактора, усиливающего экспрессию IL-6 и системный воспалительный ответ, что ранее было продемонстрировано в исследованиях пациентов с хронической сердечной недостаточностью и аутоиммунными заболеваниями (Liaquat, A., Asifa, G. Z., Zeenat, A., & Javed, Q. (2014). *Polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 gene and C-reactive protein profiles in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Annals of Saudi medicine*, 34(5), 407-414.).

Известно, что у больных ДКМП повышение уровня IL-6 ассоциировано с прогрессирующим снижением сократительной функции миокарда, ремоделированием сердца и неблагоприятным прогнозом (Flores-Arredondo, J. H., Garcia-Rivas, G., & Torre-Amione, G. (2011). *Immune modulation in heart failure: past challenges and future hopes. Current heart failure reports*, 8(1), 28-37.). Следовательно, выявленное нами увеличение уровня IL-6 у носителей генотипа GG может отражать их большую предрасположенность к выраженной иммуновоспалительной активации и неблагоприятному течению ДКМП, несмотря на отсутствие достоверной связи с риском заболевания per se. Такая роль варианта G как фактора, влияющего скорее на фенотип и тяжесть, чем на предрасположенность, требует дальнейшего изучения, включая анализ клинических исходов и ответа на терапию.

Заключение.



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Таким образом, наши результаты свидетельствуют о том, что полиморфизм IL-6-174C/G не оказывает обуславливающего влияния на риск развития дилатационной кардиомиопатии в исследуемой выборке пациентов. Однако носители генотипа GG характеризуются значительным повышением уровня провоспалительного цитокина IL-6, что может быть связано с более агрессивным иммуновоспалительным фенотипом заболевания. Перспективным направлением дальнейших исследований является изучение IL-6-опосредованных механизмов иммунного ремоделирования миокарда, а также оценка генетических маркеров для персонализации противовоспалительной терапии у пациентов с ДКМП.

Список использованной литературы

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes-2024 // *Diabetes Care*. 2024. Vol. 47, Suppl. 1. P. S5–S10.
2. Dilworth L., Facey A., Omoruyi F. Diabetes Mellitus and Its Metabolic Complications: The Role of Adipose Tissues // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, No. 14. P. 7644.
3. Fishman D., Faulds G., Jeffery R., Mohamed-Ali V., Yudkin J.S., Humphries S., Woo P. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis // *Journal of Clinical Investigation*. 1998. Vol. 102, No. 7. P. 1369–1376.
4. Lee M.W., Lee M., Oh K.J. Adipose Tissue-Derived Signatures for Obesity and Type 2 Diabetes: Adipokines, Batokines and MicroRNAs // *Journal of Clinical Medicine*. 2019. Vol. 8. P. 854.
5. Marcos-Pasero H., Aguilar-Aguilar E., Colmenarejo G., Ramírez de Molina A., Reglero G., Loria-Kohen V. The Q223R Polymorphism of the Leptin Receptor Gene as a Predictor of Weight Gain in Childhood Obesity and the Identification of Possible Factors Involved // *Genes (Basel)*. 2020. Vol. 11, No. 5. P. 560. doi:10.3390/genes11050560.
6. Ouchi N., Parker J.L., Lugus J.J., Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease // *Nature Reviews Immunology*. 2011. Vol. 11. P. 85–97.
7. Pittas A.G., Joseph N.A., Greenberg A.S. Adipocytokines and insulin resistance // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004. Vol. 89, No. 2. P. 447–452.
8. Qi L., Rifai N., Hunter D., Deka R., Manson J.E., Hu F.B. Interleukin-6 genetic variability and adiposity: associations in two independent populations // *Obesity Research*. 2005. Vol. 13, No. 5. P. 770–776.
9. Quinton N.D., Lee A.J., Ross R.J., Eastell R., Blakemore A.I. A single nucleotide polymorphism (Q223R) in the leptin receptor gene (LEPR) is associated with obesity and increased serum leptin levels // *Clinical Endocrinology (Oxford)*. 2001. Vol. 54, No. 3. P. 289–296.
10. Shabana S., Hasnain S. Association of LEPR Q223R polymorphism with obesity and lipid profile in Pakistani population // *Iranian Journal of Public Health*. 2016. Vol. 45, No. 4. P. 491–492.
11. Silha J.V., Krsek M., Skrha J.V., Sucharda P., Nyomba B.L., Murphy L.J. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance // *European Journal of Endocrinology*. 2003. Vol. 149, No. 4. P. 331–335.
12. Singh P., Kalra O.P., Sharma R.K., et al. Genetic polymorphisms in cytokine genes and their association with OSA and NAFLD among obese patients // *Gene*. 2020. Vol. 753. P. 144807.