

## Полиморфизм rs1800795 гена IL6 – предиктор развития наследственного синдрома слабости синусового узла

А. А. Чернова, С. Ю. Никулина, О. В. Мариловцева, Д. А. Никулин

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск

## The rs1800795 polymorphism of the IL6 gene is a predictor of the development of the hereditary syndrome of sick sinus

A. Chernova, S. Yu. Nikulina, O. V. Marilovceva, D. A. Nikulin

Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

### Аннотация

Нарушения ритма и проводимости оказывают существенное влияние на продолжительность и качество жизни населения. Уже на протяжении полувека внимание врачей и исследователей привлечено к такому заболеванию проводящей системы сердца, как синдром слабости синусового узла (СССУ). Показано, что в основе этого синдрома может лежать практически любое сердечно-сосудистое заболевание, но в то же время во многих случаях этиологию СССУ установить не удается. В связи с широкой вариабельностью клинической картины СССУ вопрос идентификации генов, вовлеченных в патогенез развития данного синдрома, является важной медико-генетической задачей. В настоящее время изучен ряд генов, белковые продукты которых могут быть вовлечены в патогенетические механизмы развития СССУ.

Цель исследования – проанализировать частоты полиморфизмов гена *IL6* у больных с наследственным синдромом слабости синусового узла и лиц контрольной группы.

Из 309 больных с синдромом слабости синусового узла различной этиологии (ИБС, гипертоническая болезнь, патология щитовидной железы, дифтерия, травмы грудной клетки) в исследование вошли 82 пациента с наследственным СССУ. Всем обследуемым были проведены: клинический осмотр, электрокардиография, атропиновая проба, эхокардиоскопия, велоэргометрия, чреспищеводная стимуляция левого предсердия, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, сцинтиграфия, коронарография по показаниям. У всех обследуемых был проведен молекулярно-генетический анализ полиморфных аллельных вариантов гена *IL6*. Молекулярно-генетические исследования проведены на базе лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБУ «НИИТПМ» СО РАМН (Новосибирск) и Российской-Итальянской лаборатории медицинской генетики ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого. При оценке полиморфных аллельных вариантов изучаемых генов у больных с СССУ в качестве контроля использовали популяционную выборку здоровых лиц, жителей Новосибирска,  $n = 173$ , средний возраст –  $38,14 \pm 18,273$  года, обследованных в рамках международного проекта ВОЗ MONICA (Мониторинг заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний) и HAPPIE.

Основные скрининговые обследования по проекту MONICA и HAPPIE проводили следующими методами выявления сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска: измерение артериального давления, антропометрия (рост, масса тела), социально-демографические характеристики, опрос о курении, потреблении алкоголя (частота и типичная доза), уровне физической активности, оценка липидного состава крови (ОХС, ТГ, ХС ЛВП), опрос для выявления стенокардии напряжения (по методике Rose), регистрация ЭКГ в 12 отведениях с оценкой по Миннесотскому коду, атропиновый тест для исключения СССУ.

Гомозиготный генотип GG по редкому аллелю гена *IL6* выполняет протективную функцию в отношении развития идиопатического СССУ. Гомозиготный генотип CC по распространенному аллелю гена *IL6* можно рассматривать как генетический предиктор развития компенсированного идиопатического СССУ. Полученные оригинальные генетические данные имеют существенное значение для проведения ДНК-диагностики с целью определения вариантов течения СССУ и профилактики ряда осложнений данного синдрома.

**Ключевые слова:** наследственный СССУ, полиморфные аллельные варианты, ген *IL6*.

### Abstract

**Relevance.** Disturbances of a rhythm and conduction have significant effect on duration and quality of life of the population. Already for half a century the attention of doctors and researchers is attracted to such disease of the carrying-out system of heart as the sick sinus syndrome (SSS). It is shown that practically any can be the cornerstone of this syndrome cardiovascular disease, but at the same time in many cases the etiology of sick sinus syndrome doesn't manage to be established. Due to the wide variability of a clinical picture of a sick sinus syndrome, a question identification of the genes involved in a pathogenesis of development of this syndrome is an important medico-genetic task. Now a series of genes which proteins products can be involved in pathogenesis mechanisms of development of sick sinus syndrome is studied.

**Purpose.** To analyses frequencies of polymorphisms of a gene of *IL6* at patients with a hereditary sick sinus syndrome and control group.

**Material and methods.** From 309 patients with a sick sinus syndrome of various etiology (an ischemic heart disease, a hypertension, pathology of a thyroid gland, diphtheria, thorax injuries) 82 patients with hereditary sick sinus syndrome were allocated. Surveyed were carried out by everything: clinical examination, an electrocardiography, atropine test, an echo-cardiography, a bicycle ergometry, intra-esophageal electrophysiology study, Holter ECG monitoring, a isotope scanning, a coronarography study according

to indications. At all surveyed the molecular and genetic analysis of single nucleotide polymorphism of a gene of *IL6* was carried out. Molecular and genetic researches are conducted on the basis of laboratory of molecular and genetic researches of therapeutic diseases of Federal State Budgetary Institution the Russian Academy of Medical Science (Novosibirsk) and Russian-Italian laboratory of medical genetics of Krasnoyarsk State Medical University of the prof. V. F. Voyno-Yasenetsky. At assessment of single nucleotide polymorphism of the studied genes at patients with SSS as control used population selection of control, residents of Novosibirsk, n = 173, middle age – 38,14±18,273, "MONICA" surveyed within the international project of WHO (Monitoring of a case rate and mortality from cardiovascular diseases) and "HAPPIE".

The main screenings on the MONICA and HAPPIE project carried out by the following methods of detection of cardiovascular diseases and risk factors: measurement of arterial pressure, anthropometry (growth, body weight), social and demographic characteristics, poll about smoking, alcohol consumption (frequency and a typical dose), the level of physical activity, assessment of lipids structure of a blood, poll for identification of an angina of exertion (by Rose technique), registration of an ECG in 12 abductions with assessment by the Minnesota code, the atropine test for SSS exception.

Results. The homozygous genotype of GG on single nucleotide polymorphism of a gene of *IL6* performs protective function concerning development of idiopathic SSS. The homozygous genotype of CC on extended allele a gene of *IL6* can be considered as a genetic predictor of development of the compensated idiopathic SSS. The obtained original genetic data have essential value for carrying out DNA diagnostics for the purpose of definition of options of a current of SSS and prophylaxis of a series of complications of this syndrome.

**Key words:** hereditary SSS, single nucleotide polymorphism, *IL6* gene.

В ходе многочисленных исследований выявлено, что в большинстве случаев морфологическим субстратом синдрома слабости синусового узла (СССУ) является замещение функциональных клеток синусового узла соединительной тканью, вызванное органическим поражением проводящей системы сердца [1, 2]. Эти данные, а также описания многочисленных семей, у членов которых диагностировались те или иные проявления СССУ, явились субстратом для возможного предположения генетической сущности этого заболевания [3–7].

Учитывая многообразие клинических проявлений данной патологии проводящей системы сердца, необходим более детальный подход к изучению генов, а также их субстанций, которые могут обусловливать патогенез СССУ. В настоящее время это является одной из приоритетных медико-генетических задач [8–10].

Высокая значимость данного исследования в большей мере обусловлена необходимостью раннего выявления изучаемой патологии в семьях, где уже встречается данная патология в ряде поколений, т.е. имеющих наследственную отягощенность по СССУ, а также установлением возможного риска заболевания, своевременной диагностики и лечения заболевания, а также принципов диспансеризации. В ходе этого появится возможность прогнозировать течение заболевания и предотвращать возникновение осложнений, переход из более легкой в более тяжелую форму заболевания, позволит создать условия для проведения комплексных лечебно-профилактических мероприятий, будет способствовать созданию инновационных подходов к терапии заболевания, что в итоге будет способствовать дальнейшему увеличению продолжительности и повышению качества жизни больных.

Ген интерлейкина 6 (*IL6*) локализован на 7p21 хромосоме. Данный ген кодирует белок интерлейкин 6, являющийся одним из наиболее активных цитокинов, участвующих в реализации иммунного ответа и воспалительной реакции [11]. Интерстициальный фиброз и склероз как исходы воспаления и инфильтрации вызывают развитие на месте функциональных клеток синусового и атриовентрикулярного узлов соединительной ткани, что приводит к нарушению проведения импульсов в проводящей системе сердца. Исследований связи полиморфизмов этого гена с наследственным СССУ не проводилось.

Цель: изучить влияние полиморфных аллельных вариантов гена *IL6* на развитие наследственного синдрома слабости синусового узла.

### Материалы и методы

На протяжении 4 лет проводился отбор пациентов с СССУ как первичной, так и вторичной этиологии. Так, из 309 обследованных было выделено 109 пациентов с наследственным СССУ. Остальные 200 человек идентифицированы в группу вторичного СССУ, который у 45 (22,5 %) человек был обусловлен острым инфарктом миокарда (ОИМ) нижней стенки миокарда левого желудочка (ЛЖ), у 41 (20,5 %) человек – ОИМ передней стенки миокарда ЛЖ, у 37 (18,5 %) человека – ОИМ задней стенки миокарда ЛЖ, у 35 (17,5 %) человек – ОИМ нескольких стенок или обширным ОИМ. В ряде случаев причиной поражения синусового узла являлись кардиомиопатии. Так, у 8 (4%) человек причиной СССУ послужила дилатационная кардиомиопатия, у 7 (3,5%) человек – гипертрофическая кардиомиопатия. Следует отметить, что длительный гипертензионный анамнез, в частности гипертоническая болезнь II-III стадии, достаточно редко яв-

лялся причиной возникновения СССУ. В частности, гипертоническая болезнь II стадии привела к СССУ у 12 (6 %) человек, III стадии – у 10 (5 %) человек. У 5 (2,5%) человек причиной СССУ являлась патология щитовидной железы.

Из 109 пациентов с наследственным СССУ критериям включения в исследование соответствовали 82 человека. Основным критерием включения в основную группу являлся подтвержденный диагноз идиопатического синдрома слабости синусового узла.

**Критерии отбора в основную группу:**

1. Наличие подтвержденного диагноза идиопатического СССУ.
2. Место основного проживания – Красноярск (основная группа).
3. Способность больного выполнять необходимые процедуры.
4. Подписание информированного согласия на исследование.

**Критерии исключения:**

1. Неуточненный диагноз идиопатического СССУ.
2. Вторичный характер СССУ.
3. Проживание вне Красноярска (основная группа).
4. Неспособность выполнять необходимые процедуры.
5. Отказ от включения в исследование.

Дизайн исследования сформирован согласно Национальному стандарту РФ Надлежащая клиническая практика (Good Clinical Practice), ГОСТ Р 52379-2005 (утвержден приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27.09.2005 №232-ст).

Пробанды и их родственники активно посещались на дому с последующим комплексным обследованием в амбулаторно-консультативном отделении и отделении ультразвуковой и функциональной диагностики КГБУЗ КМКБ № 20 им. И.С. Берзона Красноярска.

Молекулярно-генетические исследования выполнены на базе лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБУ «НИИТПМ» СО РАМН (Новосибирск). При оценке полиморфных аллельных вариантов изучаемых генов у больных с СССУ, их родственников в качестве контроля использовали популяционную выборку здоровых лиц, Новосибирска,  $n=173$ , средний возраст  $38,14 \pm 18,273$  года, обследованных в рамках международного проекта ВОЗ MONICA (Мониторинг заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний) и HAPPIE.

Основные скрининговые обследования по проекту MONICA и HAPPIE проводили следующими методами выявления сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска: измерение артериального давления, антропометрия (рост, масса тела), социально-демографические характеристики, опрос о курении, потреблении алкоголя (частота и типичная доза), уровне физической активности, оценка липидного состава крови (ОХС, ТГ, ХС ЛВП), опрос для выявления стенокардии напряжения (по методике Rose), регистрация ЭКГ в 12 отведений с оценкой по Миннесотскому коду, атропиновый тест для исключения СССУ.

Данные генотипирования предоставлены ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАМН (Новосибирск) и получены в рамках договора о сотрудничестве от 01.12.2008 г.

Генотипирование полиморфизма - 174G/C (rs1800795) гена *IL6* выполняли по следующей методике:

прямой праймер

5-AGCCTGTTAATCTGGTCAGTGAAAAA-3,

обратный

5-TGTGCAATGTGACGTCCCTTAGAAT-3.

Условия ПЦР: 95°C - 1 мин; 30 cycles of 95°C – 30 с, 57°C – 30 с, 72°C – 30 с. К ПЦР-продуктам добавлялась эндонуклеаза рестрикции *HinfI* (Сибэнзим, Россия). Результат оценивался после электрофореза в 4 % полиакриламидном геле и окраски 0,1% бромистым этидием.

СС 267 пн, CG 267 134 и 133 пн, GG - 133 и 134 пн.

В соответствии с Хельсинской декларацией, для проведения исследования было получено разрешение Локального этического комитета при Красноярском государственном медицинском университете им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, а также информированное согласие на проведение молекулярно-генетического исследования (Протокол № 48/2012 от 24.04.2013 г.).

При статистической обработке материала использовали стандартный алгоритм статистических процедур, при этом методы статистической обработки применялись в зависимости от характера учетных признаков и числа групп сравнения. Соответствие распределения наблюдаемых частот генотипов исследуемых генов, теоретически ожидаемого по равновесию Харди–Вайнberга, проверяли с использованием критерия  $\chi^2$ .

При условии, когда объем выборки не превышал 5 случаев, применяли критерий Фишера. Относительный риск (OR – odds ratio) заболевания по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как отношение шансов [12].

## Результаты и обсуждение

Основная группа включала 82 пациента, из них 26 (31,71%) мужчин и 56 (68,29%) женщин. Средний возраст мужчин составил  $43,97 \pm 16,12$  года, средний возраст женщин —  $50,43 \pm 15,81$  года.

Группа контроля — 173 человека, из них 79 мужчин (45,66%) и 94 женщины (54,34%). Средний возраст мужчин  $34,00 \pm 18,43$  года, средний возраст женщин  $40,85 \pm 17,69$  года.

Приводим данные анализа клинического полиморфизма и сердечно-сосудистой патологии у лиц основной группы.

Все больные с СССУ были разделены согласно трем клиническим вариантам течения СССУ:

Латентный ( $n=28$ ), когда клинические проявления синдрома отсутствуют и патология синусового узла выявляется функциональными методами исследования (электрокардиография, атропиновая проба, чреспищеводная стимуляция левого предсердия).

Компенсированный вариант ( $n=36$ ) — в клинической картине заболевания появляются признаки хронической недостаточности мозгового кровообращения — головокружения, предоморочные состояния, выраженная слабость; на ЭКГ — признаки синусовой брадикардии, синоатриальные блокады (САБ) разной степени, неполный sinus arrest.

Декомпенсированный вариант ( $n=16$ ), проявлениями которого являются обморочные состояния, требующие постановки электрофизиомимитатора.

Синусовая брадикардия встречалась у всех больных СССУ, САБ разной степени — у 41,28% больных, «синус-арест» — у 20,18%, хроническая форма фибрилляции предсердий — у 2,75% (см. таблицу).

Среди сопутствующих нарушений ритма и проводимости атриовентрикулярная блокада встречалась у 2,75% больных, наджелудочковая экстрасистолия — в 23,85% случаев, желудочковая экстрасистолия — у 21,10% больных, блока-

да правой ножки пучка Гиса — у 1,83% больных, блокада левой ножки пучка Гиса — у 2,75% больных СССУ.

Сердечно-сосудистая патология у больных СССУ представлена следующим образом: гипертоническая болезнь I-II стадии наблюдалась у 22,2% больных, сочетание ИБС, стенокардии II-III функционального класса и гипертонической болезни III стадии — у 11,93%, ИБС и постинфарктного кардиосклероза — у 11,01%, ИБС и стенокардии II-III функционального класса — 5,5%, сердечная недостаточность I-II функционального класса — у 20,18%.

Выявленная сопутствующая сердечно-сосудистая патология не может рассматриваться как причина СССУ, так как ЭКГ-проявления СССУ у этих больных были документированы еще до появления первых признаков ИБС и ГБ.

Проведено исследование полиморфизма rs1800795 гена IL6 среди больных с СССУ и лиц контрольной группы.

С целью изучения роли полиморфных алельных вариантов гена IL6 в развитии СССУ проведено молекулярно-генетическое исследование у 82 больных с идиопатическим (первичным) СССУ и 173 человек контрольной группы. Результаты анализа rs1800795 полиморфизма гена IL6 среди больных СССУ и в контрольной группе представлены на рис. 1.

Частота гомозиготного генотипа CC по распространенному аллелю у больных с первичным синдромом слабости синусового узла составила  $34,1\% \pm 5,2$ , гетерозиготного генотипа GC —  $57,3\% \pm 5,5$  и гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю —  $8,5\% \pm 3,1$ . В контрольной группе преобладали носители гетерозиготного генотипа GC —  $52,6 \pm 3,8\%$ ;  $28,9 \pm 3,4\%$  являлись носителями гомозиготного генотипа CC и  $18,5 \pm 3,0\%$  — носителями гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю гена IL6.

Установлено статистически значимое преобладание носителей гомозиготного генотипа по

Таблица

ЭКГ-проявления дисфункции синусового узла у больных с синдромом слабости синусового узла

ЭКГ-проявления	Больные с СССУ (n=82)	
	абс.	%
Синусовая брадикардия	82	100
Синоатриальная блокада	45	41,28
«Синус-арест» с выскальзывающими сокращениями из нижележащих центров автоматизма	22	20,18
Хроническая фибрилляция предсердий	3	2,75
Пароксизмы фибрилляции предсердий	0	-

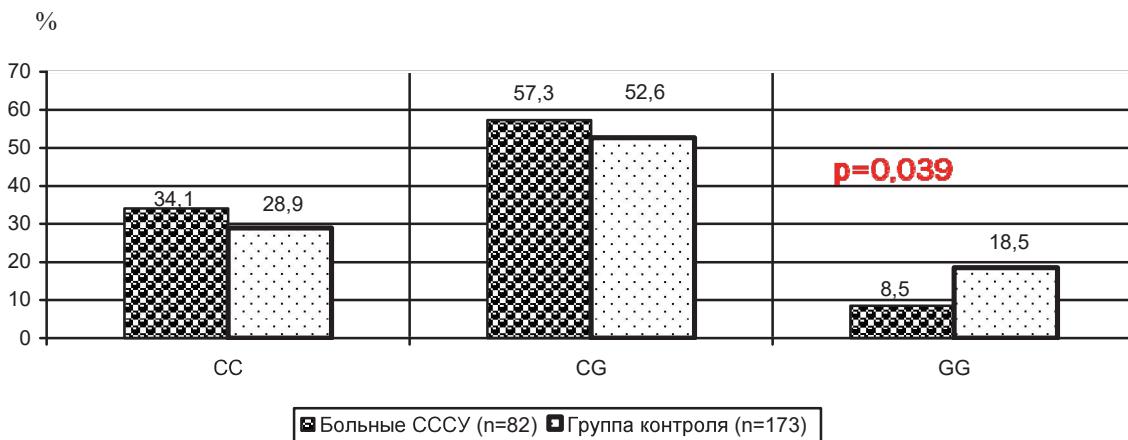


Рис. 1. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1800795 гена IL6 среди больных с CCCY и лиц контрольной группы.

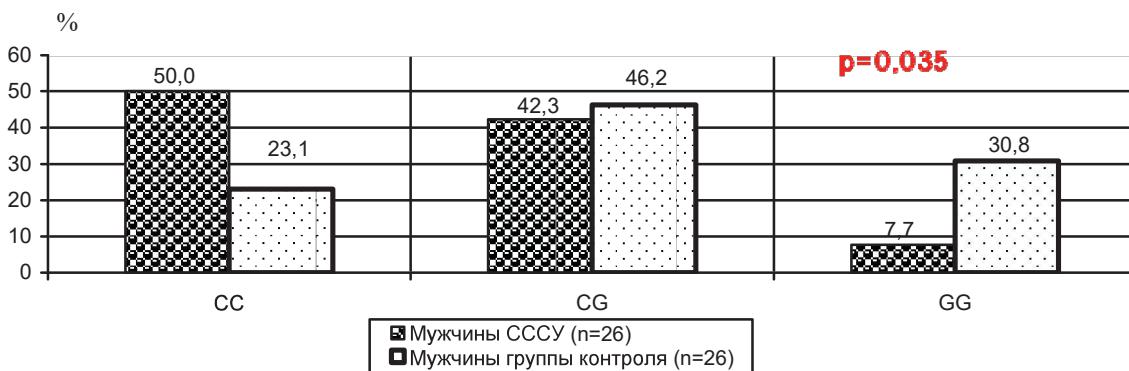


Рис. 2. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1800795 гена IL6 среди мужчин с первичным CCCY и лиц контрольной группы.

редкому аллелю G в группе контроля ( $18,5 \pm 3,0\%$ ) в сравнении с больными CCCY ( $8,5 \pm 3,1\%$ ),  $p=0,039$ . Таким образом, гомозиготный генотип GG гена IL6 выполняет протективную функцию в отношении развития CCCY.

Также нами было проанализировано распределение генотипов гена IL6 среди женщин с первичным синдромом слабости синусового узла. По результатам анализа установлено, что доля носителей гетерозиготного генотипа GC гена IL6 среди женщин с CCCY оказалась наибольшей -  $64,3 \pm 6,4\%$ . Частота встречаемости гомозиготного генотипа CC по распространенному аллелю С составила  $26,8 \pm 5,9\%$ , а частота гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю G -  $8,9 \pm 3,8\%$ . Среди женщин группы контроля наибольшее количество больных также имели гетерозиготный генотип GC гена IL6 -  $53,7 \pm 4,1\%$ . Частота встречаемости носителей гомозиготного генотипа CC по распространенному аллелю С составила  $29,8 \pm 3,8\%$ , а гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю G -  $16,3 \pm 3,0\%$ .

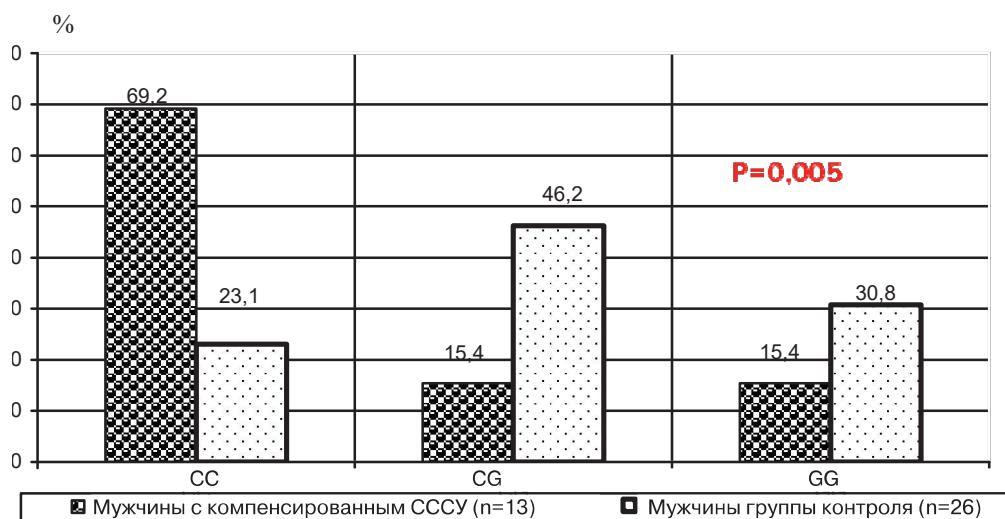
Также нами было проанализировано распределение генотипов гена IL6 среди мужчин с наличием первичного CCCY.

Так, частота гомозиготного генотипа CC по распространенному аллелю у мужчин с первичным CCCY составила  $50,0 \pm 9,8\%$ , гетерозиготного генотипа GC -  $42,3 \pm 9,7\%$  и гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю -  $7,7 \pm 5,2\%$ . В группе контроля отмечается преобладание носителей гетерозиготного генотипа GC -  $46,2 \pm 4,4\%$ , количество носителей гомозиготного генотипа по распространенному аллелю С составило  $23,1 \pm 8,3\%$ , а гомозиготного генотипа по редкому аллелю G -  $30,8 \pm 9,1\%$  (рис. 2).

Статистически значимо в контрольной группе по сравнению с основной преобладает количество носителей гомозиготного генотипа по редкому аллелю G, который выполняет протективную функцию в отношении CCCY у мужчин.

При анализе компенсированного варианта CCCY в группе мужчин были установлены следующие ассоциации (рис. 3).

При анализе группы мужчин с компенсированным вариантом CCCY установлено, что наибольшее количество больных в группе являются носителями гомозиготного генотипа CC ( $69,2 \pm 12,8\%$ ), в то время как количество больных – носителей гетерозиготного генотипа GC



**Рис. 3. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1800795 гена IL6 среди мужчин с компенсированным вариантом СССУ.**

и гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю G оказалось одинаковым и составило по  $15,4 \pm 10,0\%$  в каждой группе. В группе контроля преобладает количество мужчин по гетерозиготному генотипу GC –  $46,2 \pm 9,8\%$ , количество носителей гомозиготного генотипа CC по распространенному аллелю C составило  $23,1 \pm 8,3\%$ , доля носителей гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю G составляет  $30,8 \pm 9,1\%$ .

### Обсуждение

Изученный генетический маркер позволяет проводить более раннюю диагностику данного заболевания на индивидуально-семейном уровне путем составления родословных, анализа комплекса генетических маркеров и их вклада в развитие СССУ у родственников.

Частота гомозиготного генотипа CC по распространенному аллелю у больных с наследственным синдромом слабости синусового узла составила  $34,1 \pm 5,2\%$ , гетерозиготного генотипа GC –  $57,3 \pm 5,5\%$  и гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю –  $8,5 \pm 3,1\%$ . В контрольной группе преобладали носители гетерозиготного генотипа GC –  $52,6 \pm 3,8\%$ ;  $28,9 \pm 3,4\%$  являлись носителями гомозиготного генотипа CC и  $18,5 \pm 3,0\%$  – носителями гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю гена IL6. Установлено статистически значимое преобладание носителей гомозиготного генотипа по редкому аллелю G в группе контроля ( $18,5 \pm 3,0\%$ ) по сравнению в больными СССУ ( $8,5 \pm 3,1\%$ ),  $p=0,039$ .

Таким образом, **гомозиготный генотип GG гена IL6 выполняет протективную функцию в отношении развития СССУ.**

Также нами было проанализировано распределение генотипов гена IL6 среди муж-

чин с наследственным СССУ. Так, частота гомозиготного генотипа CC по распространенному аллелю у мужчин с первичным СССУ составила  $50,0 \pm 9,8\%$ , гетерозиготного генотипа GC –  $42,3 \pm 9,7\%$  и гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю –  $7,7 \pm 5,2\%$ . В группе контроля отмечается преобладание носителей гетерозиготного генотипа GC, что составляет  $46,2 \pm 4,4\%$ , количество носителей гомозиготного генотипа по распространенному аллелю C составило  $23,1 \pm 8,3\%$ , а гомозиготного генотипа по редкому аллелю G –  $30,8 \pm 9,1\%$ . При сравнении между собой частот генотипов в основной и контрольной группах также отмечено статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа по редкому аллелю G у мужчин, лиц контрольной группы. Таким образом, подтверждается, что **гомозиготный генотип GG по редкому аллелю гена IL6 выполняет протективную функцию в отношении развития СССУ у мужчин.**

Если мы обратимся к данным литературы для выяснения доказанных ассоциативных связей, то увидим, что G. Wu и соавт. в 2009 г. удалось обнаружить связь rs4845625 гена IL6 с развитием рецидивов фибрилляции предсердий после перенесенной катетерной абляции в китайской популяции [13]. Также H. Lin и соавт. в 2014 г. представлен обзор, выводы которого гласят, что выявлен полиморфизм rs11265611 гена IL, наиболее связанный с фибрилляцией предсердий [14].

Подобный вывод удалось сделать и в отношении таких вариантов СССУ, как латентный и декомпенсированный. Как и в случае с латентным СССУ, гомозиготный генотип GG по редкому аллелю выполняет протективную функцию в отношении развития декомпенсированного СССУ

( $18,5 \pm 3,0\%$  в группе контроля по сравнению с отсутствием таких больных в основной группе).

При анализе женщин с компенсированным вариантом СССУ установлено, что наибольшее количество больных в группе являются носителями гетерозиготного генотипа GC ( $78,3 \pm 8,6\%$ ), доля носителей гомозиготного генотипа CC по распространенному аллелю C составляет  $17,4 \pm 7,9\%$ , частота встречаемости гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю G оказалась наименьшей и составила  $4,3 \pm 4,3\%$ . В группе контроля также наибольшую часть составили лица с гетерозиготным генотипом GC -  $53,7 \pm 4,1\%$ , количество носителей гомозиготного генотипа CC по распространенному аллелю C оказалось равным  $29,9 \pm 3,8\%$ , а количество носителей гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю G оказалось наименьшим и составило  $16,3 \pm 3,0\%$ .

Таким образом, установлено статистически значимое преобладание гетерозиготного генотипа гена IL6 в группе женщин с компенсированным вариантом СССУ в сравнении с контролем. **Также установлено статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа CC по распространенному аллелю гена IL6 в группе мужчин с компенсированным вариантом СССУ (69,2 %) в сравнении с мужчинами группы контроля (23,1%) -  $p=0,005$ .**

Вероятнее всего, изменение уровня продукции цитокина интерлейкина 6, обусловленное преобладанием гомозиготного генотипа CC по распространенному аллелю гена IL6, приводит к нарушению равновесия активирующих и ингибирующих процессов в воспалительном ответе. Интерстициальный фиброз и склероз как исходы воспаления и инфильтрации вызывают развитие на месте функциональных клеток синусового узла соединительной ткани, что приводит к нарушению проведения импульсов в проводящей системе сердца и развитию СССУ.

При обследовании семей с СССУ необходимо проведение медико-генетического консультирования с использованием усовершенствованного диагностического алгоритма. Это обеспечит высокую эффективность установления нозологического диагноза и последующего анализа клинико-генетической структуры заболевания. Как результат, это позволит сформировать группы диспансерного учета с генетическими факторами риска для проведения скринингового осмотра с применением общепринятых в кардиологии методик.

Как следствие, индивидуализированный подход в лечении таких больных и проведении первичной профилактики у наследственно предрасположенных родственников больного СССУ. В

период жизни индивидуума, когда еще нет проявлений заболевания, генетическое тестирование дает возможность выявить существующие пока только в геноме наследственные тенденции к развитию будущих болезней, и, исходя из современного врачебного опыта, наметить пути их ранней профилактики и дать необходимые рекомендации.

### Выводы

1. Полиморфные аллельные варианты гена IL6 ассоциированы с предрасположенностью к развитию наследственного СССУ.

2. Установлены половые различия в ассоциациях полиморфных вариантов гена IL6 с риском развития наследственного СССУ: предрасположенность к СССУ у мужчин ассоциировалась с носительством генотипов CC гена IL6, тогда как у женщин ни один из генотипов изучаемых генов не оказывал влияния на риск возникновения данного синдрома.

3. Доказаны ассоциации гетерозиготного генотипа CG гена IL6 с компенсированным вариантом СССУ.

### Литература

1. Шульман В.А., Никулина С.Ю., Матюшин Г.В и др. Идиопатические (первичные) заболевания проводящей системы сердца. Кардиология. 2000; 1; 89–92 [Shulman V. A., Nikulina S. Yu, Matyushin G. In, etc. Idiopathic (primary) diseases of the conduction system of heart. Cardiology. 2000; 1; 89–92. In Russian].
2. Никулина С.Ю., Шульман В.А., Николаев В.Г. и др. Конституционально-генетические характеристики больных с синдромом слабости синусового узла. Терапевтический архив. 1997; 69 (4): 34–47 [Nikulina S. Yu., Shulman V. A., Nikolaev V.G., etc. Constitutional and genetic characteristics of patients with a sick sinus syndrome. Therapist. archive. 1997; 69 (4): 34–47. In Russian].
3. Чернова А.А., Никулина С.Ю., Третьякова С.С. Генетические предикторы синдрома слабости синусового узла. Кардиология. 2013; 6: 12–17 [Chernova A.A., Nikulina S. Yu., Tretyakova S.S. Genetic predictors of a sick sinus syndrome. Cardiology. 2013; 6: 12–17. In Russian].
4. Чернова А.А., Никулина С.Ю., Шульман В.А. и др. Полиморфизмы генов альфа 2-бета адренергического рецептора и эндотелиальной NO синтазы в генезе наследственного синдрома слабости синусового узла. Кардиология. 2011; 6: 55–99 [Chernova A.A., Nikulina S. Yu., Shulman V. A., etc. Polymorphisms of genes an alpha of a 2-beta receptor and endothelial NO in genesis of a hereditary sick sinus syndrome. Cardiology. 2011; 6: 55–99. In Russian].
5. Чернова А.А., Никулина С.Ю., Шульман В.А. и др. Ассоциация полиморфизма гена α2B-адренорецептора с нарушениями проводимости сердца. Кардиология. 2012; 5: 20–24 [Chernova A.A., Nikulina S. Yu., Shulman V. A., etc. Association of polymorphism of a α2B gene with disturbances of cardiac conductivity. Cardiology. 2012; 5: 20–24. In Russian].
6. Никулина С.Ю., Чернова А.А., Шульман В.А. и др. Значение полиморфизма гена коннексина-40 в генезе наследственного синдрома слабости синусового узла. Вестник аритмологии. 2011; 63: 42–44 [Nikulina S. Yu., Chernova A.A., Shulman V.A., etc. Association of polymorphism of a konneksina-40 gene in genesis of

- a hereditary sick sinus syndrome. *Vestnik of arrhythmology.* 2011; 63: 42–44. In Russian].
7. Воевода М.И., Казаринова Ю.Л., Максимов В.Н. и др. Роль транскрипционного фактора SP4 в генезе суправентрикулярных аритмий. *Вестник аритмологии.* 2011; 63: 32–35 [Voevoda M.I., Kazarinova Yu.L., Maximov V.N., etc. A role of a transcription factor of SP4 in genesis of supraventricular arrhythmias. *Vestnik of arrhythmology.* 2011; 63: 32–35. In Russian].
8. Батыянов И.С., Тимофеева Н.И., Куприянова А.В. Семейный синдром слабости синусового узла. *Вестник аритмологии.* 2000; 16; 71 [Batyayev I.S., Timofeeva N.I., Kupriyanova A.V. Family sick sinus syndrome. *Vestn. arrhythmology.* 2000; 16; 71. In Russian].
9. Андерсон А.Г. Первичные (генетически детерминированные) заболевания проводящей системы сердца и их взаимосвязь с нарушениями функции натриевого канала. *Анналы аритмологии.* 2005; 4: 50–55 [Anderson A.G. Primary (genetically determined) diseases of the cardiac conduction system and their interrelation with malfunction of the sodium channel. *Annals of arrhythmology.* 2005; 4; 50–55. In Russian].
10. Викулова В.К., Мглинец В.А. Генетика проводящей системы сердца. *Мед. генетика.* 2006; 5 (4): 3–15 [Vikulova V.K., Mglinets V.A. Genetics of the cardiac conduction system. *Medical genetics.* 2006; 5 (4): 3–15. In Russian].
11. Tong Z., Li Q., Zhang J. et al. Association between interleukin 6 and interleukin 16 gene polymorphisms and coronary heart disease risk in a Chinese population. *J. Int. Med. Res.* 2013; 41 (4): 1049–1056.
12. Флейс Д. Статистические методы для изучения таблиц долей и пропорций : пер. с англ. М. : Финансы и статистика, 1989. 319 с. Fleys. *Statistical methods for studying of tables of shares and proportions: the lane with Englishs.* M.: Finance and statistics, 1989. 319 p. In Russian].
13. Wu G., Cheng M., Huang H. et al. A variant of IL6R is associated with the recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation in a Chinese Han population. *PLoS One.* 2014; 9 (6): e99623.
14. Lin H., Sinner M.F., Brody J.A. et al. Targeted sequencing in candidate genes for atrial fibrillation: the Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Targeted Sequencing Study. *Heart Rhythm.* 2014; 11 (3): 452–457.

Для корреспонденции/Corresponding author

Чернова Анна Александровна/ Chernova Anna  
anechkachernova@yandex.ru

Конфликт интересов отсутствует