

УДК 577.112.856:577.212:616.1(470.22)

ЛЮДМИЛА ВЛАДИМИРОВНА ТОПЧИЕВА

кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории генетики, Институт биологии Карельского научного центра РАН (Петрозаводск, Российская Федерация)
topchieva67@mail.ru

ИРИНА ЕВГЕНЬЕВНА МАЛЫШЕВА

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории генетики, Институт биологии Карельского научного центра РАН (Петрозаводск, Российская Федерация)
i. e. malysheva@yandex.ru

ИРИНА ВАЛЕРЬЕВНА КУРБАТОВА

кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории генетики, Институт биологии Карельского научного центра РАН (Петрозаводск, Российская Федерация)
irina7m@yandex.ru

ВИКТОРИЯ АЛЕКСЕЕВНА КОРНЕВА

кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии Медицинского института, Петрозаводский государственный университет (Петрозаводск, Российская Федерация)
vikkorneva@mail.ru

ОЛЬГА ЮРЬЕВНА БАРЫШЕВА

доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии Медицинского института, Петрозаводский государственный университет (Петрозаводск, Российская Федерация)
olvar@karelia.ru

СОДЕРЖАНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА 6 У ЗДОРОВЫХ И БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С РАЗНЫМИ ГЕНОТИПАМИ ПО –572G>C ПОЛИМОРФНОМУ МАРКЕРУ ГЕНА *IL6**

В настоящее время большое количество исследований посвящено роли полиморфных вариантов гена провоспалительного цитокина интерлейкина 6 (*IL6*) в этиологии и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Наиболее изучено влияние –174G>C полиморфизма на развитие кардиоваскулярных расстройств, в том числе и эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ). Менее изучен в этом отношении –572G>C полиморфизм гена *IL6*. Рядом авторов получены противоречивые данные как по содержанию данного белка в зависимости от генотипа по указанному маркеру, так и его ассоциации с развитием ССЗ. Целью исследования явилось изучение связи полиморфного маркера –572G>C гена *IL6* с содержанием *IL6* и развитием ЭАГ (I–II стадии) (на примере жителей Карелии). Для определения концентрации *IL6* в плазме крови использован иммуноферментный анализ. Для определения аллелей и генотипов по –572G>C маркеру гена *IL6* использован ПЦР–ПДРФ анализ. Исследовано содержание *IL6* в плазме здоровых и больных эссенциальной артериальной гипертензией людей в зависимости от генотипа по полиморфному маркеру –572G>C гена *IL6*. Показано небольшое повышение в плазме крови этого цитокина у пациентов с ЭАГ. Уровень белка у здоровых и больных доноров, имеющих разные генотипы по исследуемому маркеру, не отличался. Ассоциация полиморфного маркера –572G>C гена *IL6* с развитием ЭАГ (I–II стадии) у русских, вепсских и карельских жителей Республики Карелия не обнаружена.

Ключевые слова: интерлейкин 6 (*IL6*), ген *IL6*, полиморфизм, эссенциальная артериальная гипертензия

В последнее время появляется все больше данных о том, что провоспалительные цитокины, в том числе и интерлейкин 6 (*IL6*), могут вносить значительный вклад в этиологию и патогенез различных ССЗ [14]. Так, у здоровых доноров, имеющих повышенный уровень *IL6*, отмечено увеличение риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ)

и гипертонии [11]. В плазме пациентов с различными кардиоваскулярными расстройствами концентрация данного цитокина, как правило, выше, чем у доноров контрольной группы [10]. Более того, повышенная продукция этого белка часто ассоциируется с неблагоприятным прогнозом для пациентов с ССЗ, например пациентов, перенесших инсульт и инфаркт миокарда [20]. По всей

видимости, IL6 играет важную роль и в развитии ЭАГ. Так, в ряде исследований выявлена корреляция уровня этого белка со значениями систолического и диастолического давления у здоровых доноров и гипертоников [2], [4]. Известно, что экспрессия гена *IL6* и концентрация кодируемого им белка в плазме могут определяться не только развитием воспалительного процесса в организме, но и наличием однонуклеотидных замен в разных областях гена [7], [15]. Мутации в промоторе гена могут привести к изменению связывания с этой областью ДНК транскрипционных факторов и в итоге к снижению или, напротив, повышению его транскрипционной активности [15]. Наиболее изучено влияние $-174\text{G}>\text{C}$ полиморфизма гена *IL6* на уровень его экспрессии и развитие ряда сердечно-сосудистых патологий [7]. Связь однонуклеотидной замены в положении -572 промоторной части этого гена с ССЗ исследована в меньшей степени. Показано влияние $-572\text{ G}>\text{C}$ полиморфизма на продукцию IL6 как *in vivo*, так и *in vitro* [15], что предполагает наличие генетической предрасположенности доноров, имеющих соответствующие генотипы по данному полиморфному маркеру, к ряду заболеваний, в том числе и заболеваниям, сопровождающимся повышением кровяного давления. Тем не менее выяснилось, что сведения о содержании IL6 в плазме крови в зависимости от генотипа, так же как и данные о связи $-572\text{G}>\text{C}$ полиморфного маркера гена *IL6* с развитием ряда сердечно-сосудистых патологий, весьма противоречивы [13], [19], [22]. Контрастные результаты по ассоциации этого полиморфизма с развитием ССЗ получены для одних и тех же популяций [22]. Добавим к тому же, что исследования, посвященные изучению роли данного полиморфизма в развитии ЭАГ, малочисленны. В связи с этим целью исследования явилось изучение связи полиморфного маркера $-572\text{G}>\text{C}$ гена *IL6* с содержанием IL6 и развитием ЭАГ (I–II стадии) (на примере жителей Карелии).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для генотипирования доноров русской национальности использовано 266 образцов крови (139 образцов из контрольной группы (возраст $51,6 \pm 3,9$ года); 127 образцов из группы пациентов с ЭАГ (I–II стадии) (возраст $57,9 \pm 2,3$ года)). Диагноз ЭАГ был установлен впервые врачами ГБУЗ «Больница скорой медицинской помощи» г. Петрозаводска в соответствии и с учетом клинических рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов [1]. Обследование доноров, включенных в дальнейшем в контрольную группу, проводилось также врачами ГБУЗ «Больница скорой медицинской помощи» г. Петрозаводска в ходе диспансеризации. Образцы крови у представителей карельской и вепсской национальностей были собраны в ходе плановой диспан-

серизации врачами Республиканской больницы им. Баранова в 2013 году. Возраст обследованных групп: карелы – $56,6 \pm 1,88$ года, вепсы – $57,5 \pm 2,48$ года. Критерии исключения из исследования: наличие сахарного диабета, перенесенные в последний месяц инфекционно-воспалительные заболевания, курение табака, беременность и лактация, алкогольная зависимость, индекс массы тела $\geq 30\text{ кг/м}^2$. Дополнительный критерий исключения из биохимического анализа – гипотензивная терапия. ДНК выделяли с помощью набора AxyPrep Blood Genomic DNA Miniprep Kit («Axygen», США). Генотипирование проводилось методом ПЦР–ПДРФ. Для амплификации -572 промоторной части гена *IL6* использовали праймеры, описанные в работе [16]. Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили в амплификаторе iCycler iQ5 (Bio-Rad, США), используя реакционную смесь Master Mix (ThermoFisher, Германия). ПЦР-продукты обрабатывали эндонуклеазой рестрикции MbiI (1 е. а.) («Fermentas», Латвия) в течение 3 ч. при 37°C и разделяли в 2 % агарозном геле, используя трис-ацетатный буфер. Содержание IL6 в плазме крови определяли иммуноферментным методом (ИФА) с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (Россия). Забор крови проводили утром натощак. Результаты исследования регистрировались на анализаторе «Sunrise» («Tecan», Швейцария). Для ИФА группы сравнения составили: 39 здоровых жителей Республики Карелия, подобранных по принципу случайной выборки, не имевших на момент обследования клинических признаков гипертонии (из них 10 мужчин и 29 женщин), и 26 пациентов с установленным диагнозом ЭАГ (I–II стадии) (из них 13 мужчин и 13 женщин). Возраст доноров контрольной группы составил $35,7 \pm 7,3$ года, пациентов с диагнозом ЭАГ $40,6 \pm 2,66$ года. Статистическая обработка материала проведена с использованием программного обеспечения StatGraphics 2.1. Достоверность различий частот аллелей и генотипов в группах оценивали с помощью критерия χ^2 , биохимических показателей между группами с помощью непараметрического критерия U Вилкоксона – Манна – Уитни. Различия считали достоверными при значении $p < 0,05$. Показатели концентрации IL6 приведены в виде средних, со стандартной ошибкой средних для двух выборок.

Исследования выполнены на оборудовании ЦКП ИБ КарНЦ РАН.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате исследования показано, что уровень IL6 у пациентов с ЭАГ (I–II стадии) был выше, чем у доноров контрольной группы (табл. 1). Однако эти различия оказались статистически недостоверны ($p = 0,06$). Повышенное содержание данного цитокина у лиц, страдающих ЭАГ, регистрировали как у мужчин, так

и у женщин (табл. 1). Содержание IL6 в плазме крови доноров всех исследуемых групп, имеющих разные генотипы по $-572G>C$ маркеру гена *IL6*, достоверно не различалось ($p = 0,82$) (табл. 2).

Таблица 1
Содержание IL6 в контрольной группе и группе пациентов с ЭАГ

Группа	Концентрация IL6, среднее значение, пг/мл	Медиана	Минимум	Максимум
Контроль (n = 39)	14,61 ± 1,63	11,25	1,69	40,7
ЭАГ (n = 26)	16,71 ± 1,52	16,13	5,89	32,13
Мужчины контроль (n = 10)	14,22 ± 2,53	15,95	1,69	25,75
Мужчины ЭАГ (n = 13)	16,44 ± 2,31	15,38	5,89	32,13
Женщины контроль (n = 29)	14,74 ± 2,06	11,07	2,5	40,7
Женщины ЭАГ (n = 13)	16,96 ± 2,17	17,38	7,5	28,5

Таблица 2
Содержание IL6 в контрольной группе и группе пациентов с ЭАГ в зависимости от генотипа по $-572G>C$ полиморфному маркеру гена *IL6*

Генотип	Концентрация IL6, среднее значение, пг/мл	Медиана	Минимум	Максимум
GG (n = 50, 71 %)	15,4 ± 1,34	13,12	1,7	40,7
GC + CC (n = 20, 29 %)	9,14 ± 2,69	6,14	3,4	21,75

Проанализированы частоты $-572G>C$ полиморфного маркера гена *IL6* в контрольной группе и группе пациентов с ЭАГ (I–II стадии), а также среди лиц русской, вепсской и карельской национальностей. Частоты аллелей и генотипов по $572G>C$ полиморфному маркеру гена *IL6* не различались во всех исследуемых этнических группах (табл. 3). Значения χ^2 (соответственно для аллелей и генотипов): при сравнении группы русских и вепсских жителей Республики Карелия – 0,404 ($df = 1$, $p > 0,05$), 1,890 ($df = 2$, $p > 0,05$); при сравнении группы русских и карелов – 1,090 ($df = 1$, $p > 0,05$), 4,040 ($df = 2$, $p > 0,05$); при сравнении группы вепсов и карелов – 0,083 ($df = 1$, $p > 0,05$), 0,805 ($df = 2$, $p > 0,05$).

В исследуемых группах нами проводился тест на соответствие распределения равновесию Харди – Вайнберга. Несоответствие распределения равновесию Харди – Вайнберга по маркеру $-572G>C$ обнаружено во всех исследуемых группах. Русские (контроль + ЭАГ): $\chi^2 = 58,28$ ($df = 2$, $p < 0,001$); русские (контроль): $\chi^2 = 20,04$ ($df = 2$, $p < 0,001$); русские (ЭАГ): $\chi^2 = 18,87$ ($df = 2$, $p < 0,001$); вепсы: $\chi^2 = 26,69$ ($df = 2$, $p < 0,001$); карелы: $\chi^2 = 194,40$ ($df = 2$, $p < 0,001$).

Таблица 3
Распределение аллелей и генотипов по полиморфному маркеру $-572G>C$ гена *IL6* в группе людей, страдающих ЭАГ, и в контрольной группе русской, вепсской и карельской национальностей

Национальность	Группы	Аллели			Генотипы		Критерий χ^2	
		G	C	GG	GC	CC	аллели	генотипы
Русские	Контроль (n = 127)	0,93	0,07	0,9	0,07	0,03	0,474 ($df = 1$, $p > 0,05$)	0,400 ($df = 2$, $p > 0,05$)
	ЭАГ (n = 139)	0,95	0,05	0,92	0,06	0,02		
Вепсы	Контроль (n = 18)	0,94	0,06	0,89	0	0,11	0,995 ($df = 1$, $p > 0,05$)	3,103 ($df = 2$, $p > 0,05$)
	ЭАГ (n = 24)	0,84	0,16	0,83	0,13	0,04		
Карелы	Контроль (n = 25)	0,92	0,08	0,94	0	0,06	0,649 ($df = 1$, $p > 0,05$)	2,190 ($df = 2$, $p > 0,05$)
	ЭАГ (n = 17)	0,84	0,16	0,81	0,06	0,125		

Как видно из табл. 4, распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера $-572G>C$ гена *IL6* не отличалось в группах здоровых и больных ЭАГ. Встречаемость аллелей и генотипов у пациентов с диагнозом ЭАГ и здоровых доноров достоверно не различалась во всех этнических группах (табл. 3, 4).

Таблица 4
Распределение аллелей и генотипов по полиморфному маркеру $-572G>C$ гена *IL6* в русской, вепсской и карельской этнических группах

		Русские (n = 266)	Вепсы (n = 45)	Карелы (n = 42)
Аллели	G	0,94	0,915	0,897
	C	0,06	0,085	0,103
Генотипы	GG	0,91	0,86	0,88
	CG	0,06	0,07	0,03
	CC	0,03	0,07	0,09

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время большое внимание уделяется значению воспалительных процессов в развитии и прогрессировании атеросклероза и различных серечечно-сосудистых патологий, в том числе артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца [8]. Одним из провоспалительных цитокинов является IL6, синтезирующийся фибробластами, моноцитами, адипоцитами, эндотелиальными клетками, Т- и В-лимфоцитами [14]. Он способен стимулировать продукцию белков острой фазы воспаления, а также усиливать адгезию клеток эндотелия сосудов. Повышенный уровень IL6 может вызвать увеличение концентрации активных форм кислорода, изменения в составе липидов и их окисленных форм, способствуя атерогенезу [6]. К тому же этот цитокин может модулировать

уровень компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, контролирующей давление крови в организме. Например, он индуцирует усиление экспрессии рецепторов ангиотензина II, способствует увеличению содержания ангиотензин-превращающего фермента и альдостерона в плазме крови [12]. Поэтому не удивительно, что повышенный уровень IL6 в плазме крови здоровых молодых мужчин и женщин может в будущем увеличить риск развития инфаркта миокарда [11]. О роли данного провоспалительного белка в этиологии и патогенезе ССЗ свидетельствует ряд фактов. Так, у больных с некоторыми сердечно-сосудистыми патологиями наблюдается гиперпродукция этого цитокина [10]. Плохой прогноз для пациентов, перенесших инсульт и инфаркт, может определяться плазменным уровнем IL6 [20]. Вероятно, IL6 играет определенную роль в развитии ЭАГ. Так, у мышей, нокаутных по гену *IL6*, наблюдали более низкое систолическое давление после воздействия холода по сравнению с контрольными животными [5]. У гипертензивных пациентов, принимавших антагонист рецепторов ангиотензина II, ирбесартан, снижение артериального давления происходило одновременно с понижением в плазме IL6 [18]. У гипертоников отмечается увеличение содержания в плазме данного цитокина [3], однако не всегда достоверное [18]. В нашем исследовании отмечено небольшое повышение концентрации IL6 у больных ЭАГ по сравнению со здоровыми донорами.

Известно, что содержание цитокинов в плазме может изменяться с возрастом и зависеть от гормонального статуса доноров [14]. В связи с этим мы проанализировали уровень IL6 в плазме крови здоровых и больных ЭАГ доноров в зависимости от половой принадлежности. Содержание этого белка у мужчин и женщин в контрольной группе и группе с диагнозом ЭАГ практически совпадало. Причем как у мужчин, так и у женщин, больных ЭАГ, отмечено небольшое повышение уровня IL6. Полученные данные могут свидетельствовать о протекании воспалительных процессов в организме при данном заболевании [8].

Интересно, что базовый уровень IL6 у здоровых доноров может коррелировать со значениями систолического и диастолического давления крови [4]. В связи с этим предполагается, что повышение его содержания у здоровых доноров – один из факторов, обеспечивающих у них высокую вариабельность параметров кровяного давления и увеличение риска развития ЭАГ [4]. Уровень IL6 у здоровых людей может быть обусловлен генетически. Мутации в разных областях гена *IL6* способны влиять как на уровень его транскрипционной активности, так и на содержание кодируемого им белка [15]. Так, замена гуанина на цитозин в –174 позиции промотора сопровождается снижением транскрипции этого гена [7]. Менее понятно влияние замены гуанина

на цитозин в –572 позиции промотора гена *IL6* на уровень его экспрессии. По данным Walston с соавторами, у белокожих американцев, носителей СС генотипа, уровень белка в плазме значительно выше, чем у лиц, имеющих GG генотип [19]. У здоровых жителей Кореи повышенный уровень IL6 ассоциировался с наличием GG генотипа [13]. В другом исследовании влияние однонуклеотидной замены в –572 положении промотора гена *IL6* на содержание IL6 было выявлено у пациентов с болезнью коронарных артерий только после процедуры шунтирования аорты, которая, вероятно, стимулировала воспалительные процессы в организме [3]. Следовательно, данные о содержании этого белка в плазме крови в зависимости от генотипа весьма противоречивы.

Мы проанализировали содержание IL6 в плазме крови здоровых и больных ЭАГ доноров в зависимости от генотипа по –572G>C полиморфному маркеру гена *IL6*. У обследованных нами доноров концентрация этого цитокина в плазме крови не зависела от генотипа.

Как отмечалось выше, в литературе встречаются противоположные данные и по ассоциации –572G>C полиморфного маркера гена *IL6* с наличием ряда сердечно-сосудистых патологий. Так, в ряде исследований, проведенных среди представителей азиатских народов, показано увеличение риска развития ряда ССЗ у носителей G аллеля по данному полиморфному маркеру [9], [22]. Однако для белокожих европейцев и американцев ассоциация –572G>C полиморфизма гена *IL6* с развитием кардиоваскулярных патологий не выявлена [19]. В своем исследовании мы проанализировали частоты –572G>C полиморфного маркера гена *IL6* в контрольной группе и группе пациентов с ЭАГ. Показано, что частоты аллелей G и C, а также соответствующих им генотипов в двух сравниваемых группах среди русских, вепсов и карелов достоверно не отличаются. Следовательно, нами не выявлена ассоциация –572G>C полиморфного маркера гена *IL6* с развитием ЭАГ (I–II стадии) у жителей Карелии. Отсутствие связи развития гипертонии с носительством того или иного генотипа по данному маркеру показано и в работе Wong с соавторами [21]. Противоречивые данные по связи указанного полиморфного маркера с кардиоваскулярными расстройствами как внутри, так и между европейской и азиатской популяциями можно объяснить различной частотой G и C аллелей. В азиатских популяциях G аллель является минорным [22]. Его относительная частота составляет 0,2–0,3 [9]. Среди представителей европейцев более распространен аллель G, а встречаемость аллеля C очень низкая [17], [19]. Вероятно, именно это и является основной причиной, по которой не удается выявить ассоциативную связь между носительством аллеля G или C и развитием кардиоваскулярных расстройств у европейцев и белокожих американцев. При-

веденные факты говорят о том, что этническая принадлежность играет немаловажную роль в генетической предрасположенности к ССЗ. В связи с этим нами проведена оценка частот $-572G>C$ полиморфного маркера среди представителей трех этнических групп Республики Карелия: русских, вепсов и карелов. Сравнительный анализ полученных результатов с данными литературы показал, что частоты аллелей и генотипов $-572G>C$ маркера гена *IL6* в трех представленных этнических группах Карелии близки к частотам, характерным для коренных европейцев [17]. Распределение частот аллелей и генотипов по данному маркеру среди русских, вепсских и карель-

ских жителей Республики Карелия достоверно не различалось.

В целом, исходя из полученных результатов, можно заключить, что развитие ЭАГ (I–II стадии) сопровождается небольшим повышением уровня *IL6* в плазме крови. Схожее распределение частот аллелей и генотипов по $-572G>C$ полиморфному маркеру гена *IL6* в двух группах сравнения, а также отсутствие различий в концентрации данного белка у доноров, имеющих разные генотипы, позволяют предположить, что исследуемый полиморфизм не вовлечен в генетическую предрасположенность русского, вепсского и карельского населения Карелии к развитию ЭАГ.

* Статья написана в рамках выполнения темы НИР ИБ КарНЦ РАН, № г. р. 0120135834 и при финансовой поддержке программы Президиума РАН на 2012–2014 гг. «Фундаментальные науки – медицине», № г. р. 01201262105; Гранта Правительства РФ по постановлению № 220, ГК № 11.G34.31.0052 (вед. ученый А. Н. Полторак).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (IV пересмотр) / Российское медицинское общество по артериальной гипертонии. Всероссийское научное общество кардиологов // Системные гипертензии. 2010. № 3. С. 5–26.
2. Bautista L. E., Vera L. M., Arenas I. A., Gamarra G. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF- α) and essential hypertension // J. Hum. Hypert. 2005. Vol. 19. P. 149–154.
3. Brull D. J., Montgomery H. E., Sanders J., et al. Interleukin-6 gene $-174G>C$ and $-572G>C$ promoter polymorphisms are strong predictors of plasma interleukin-6 levels after coronary artery bypass surgery // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2001. Vol. 21. P. 1458–1463.
4. Chae C. U., Lee R. T., Rifai N., Ridker P. M. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men // Hypertension. 2001. Vol. 38. P. 399–403.
5. Crosswhite P., Sun Z. RNAi knockdown of Interleukin-6 attenuates cold-induced Hypertension // Hypertension. 2010. Vol. 55. № 6. P. 1484–1491.
6. Fernández-Real J. M., Broch M., Vendrell J., et al. Interleukin 6 gene polymorphism and lipid abnormalities in healthy subjects // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. P. 1334–1339.
7. Fishman D., Faulds G., Jeffery R., et al. 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 // J. Clin. Invest. 1998. Vol. 102. P. 1369–1376.
8. Harrison D. G., Guzik T. J., Lob H., et al. Inflammation, Immunity and Hypertension // Hypertension. 2011. Vol. 57. № 2. P. 132–140.
9. Jang Y., Kim O. Y., Hyun Y. J., et al. Interleukin-6-572C>G polymorphism – association with inflammatory variables in Korean men with coronary artery disease // Translational Research. 2008. Vol. 151. № 3. P. 154–161.
10. Mendall M. A., Asante M., Ballam L., et al. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease // Heart. 1997. Vol. 78. P. 273–277.
11. Ridker P. M., Hennekens C. H., Buring J. E., Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women // N. Engl. J. Med. 2000. Vol. 342. № 12. P. 836–843.
12. Samuelsson A.-M., Alexanderson C., Mölne J., et al. Prenatal exposure to interleukin-6 results in hypertension and alterations in the renin-angiotensin system of the rat // J. Physiol. 2006. Vol. 575. № 3. P. 855–867.
13. Shin K.-K., Jang Y., Koh S. J., et al. Influence of the *IL-6*-572C>G polymorphism on inflammatory markers according to cigarette smoking in Korean healthy men // Cytokine. 2007. Vol. 39. P. 116–122.
14. Stoner L., Lucero A. A., Palmer B. R., et al. Inflammatory biomarkers for predicting cardiovascular disease // Clinical Biochem. 2013. Vol. 46. P. 1353–1371.
15. Terry C. F., Loukacis V., Green F. R. Cooperative influence of genetic polymorphisms on interleukin-6 transcriptional regulation // J. Biol. Chem. 2000. Vol. 275. P. 18138–18144.
16. Timasheva Y. R., Nasibullin T. R., Zakirova A. N., Mustafina O. E. Association of Interleukin-6, Interleukin-12, and Interleukin-10 Gene Polymorphisms with Essential Hypertension in Tatars from Russia // Biochem. Genet. 2008. Vol. 46. P. 64–74.
17. Vargas-Alarcon G., Ramírez-Bello J., Juárez-Cedillo T., et al. Distribution of the *IL-1RN*, *IL-6*, *IL-10*, *INF-c*, and *TNF-a* gene polymorphisms in the mexican population // Genetic testing and molecular biomarkers. 2012. Vol. 16. № 10. P. 1246–1253.
18. Vázquez-Oliva G., Fernández-Real J. M., Zamora A., et al. Lowering of blood pressure leads to decreased circulating interleukin-6 in hypertensive subjects // J. Hum. Hypertens. 2005. Vol. 19. P. 457–462.
19. Walston J. D., Fallin M. D., Cushman M., et al. *IL-6* gene variation is associated with *IL-6* and C-reactive protein levels but not cardiovascular outcomes in the Cardiovascular Health Study // Hum. Genet. 2007. Vol. 122. P. 485–494.
20. Whiteley W., Jackson C., Lewis S., et al. Inflammatory markers and poor outcome after stroke: A prospective cohort study and systematic review of interleukin-6 // PLoS Med. 2009. Vol. 6. № 9. e1000145. Available at: www.plosmedicine.org/vol6/issue9/
21. Wong L. Y., Leung R. Y., Ong K. L., Cheung B. M. Plasma levels of fibrinogen and C-reactive protein are related to interleukin-6 gene $-572C>G$ polymorphism in subjects with and without hypertension // J. Hum. Hypertens. 2007. Vol. 21. P. 875–882.
22. Zheng G. H., Chen H. Y., Xiong S. Q. 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. Vol. 7. e34839. Available at: www.plosone.org/vol7/issue4/

Topchieva L. V., Institute of Biology of Karelian Research Center of RAS (Petrozavodsk, Russian Federation)
Malysheva I. E., Institute of Biology of Karelian Research Center of RAS (Petrozavodsk, Russian Federation)
Kurbatova I. V., Institute of Biology of Karelian Research Center of RAS (Petrozavodsk, Russian Federation)
Korнева V. A., Petrozavodsk State University (Petrozavodsk, Russian Federation)
Barysheva O. Yu., Petrozavodsk State University (Petrozavodsk, Russian Federation)

ASSESSMENT OF INTERLEUKIN 6 LEVEL IN HEALTHY AND HYPERTENSIVE SUBJECTS WITH DIFFERENT GENOTYPES BY -572G>C POLYMORPHIC MARKER OF *IL6* GENE

Currently, a large number of studies are concerned with the role of polymorphic variants of the pro inflammatory cytokine gene *Interleukin 6* (*IL6*) in the etiology and pathogenesis of cardiovascular diseases development (CVD). The influence of -174G>C polymorphism in the development of cardiovascular disorders including essential hypertension (EH) is well studied. In this regard -572G>C gene polymorphism of *IL6* is less studied. A number of authors have received conflicting information regarding the content of protein depending on the genotype of this marker and its association with the development of CVD. The aim of the study was to examine existing correlations between the -572G>C polymorphic marker of *IL6* gene and development of EH (stage I–II) (on the example of some national groups of population inhabiting Karelia). ELISA was used to determine the level of *IL6* concentration in plasma. PCR-RFLP analysis was used for the estimation of alleles and genotypes of -572G>C marker of *IL6* gene. The level of interleukin 6 in plasma of healthy subject and hypertensive donors depending on the genotype of the -572G>C polymorphism of *IL6* was investigated. A slight increase of its level in the plasma of patients with essential hypertension was shown. The level of protein in donors with different genotypes on the studied marker did not differ. No association of -572G>C polymorphism of *IL6* gene with essential hypertension development (stage I–II) in Russian, Vepsian, and Karelian residents of Karelia was not found.

Key words: Interleukin 6 (*IL6*), *IL6* gene, polymorphism, essential hypertension

REFERENCES

1. Diagnosis and treatment of hypertension. The Russian recommendation (IV review) / Russian medical society on hypertension. Russian scientific society of Cardiology [Diagnostika i lechenie arterial'noy gipertenzii. Rossiyskie rekomendatsii (IV peresmotr) / Rossiyskoe meditsinskoe obshchestvo po arterial'noy gipertonii. Vserossiyskoe nauchnoe obshchestvo kardiologov]. *Sistemnye gipertenzii*. 2010. № 3. P. 5–26.
2. Bautista L. E., Vera L. M., Arenas I. A., Gamarra G. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF- α) and essential hypertension // *J. Hum. Hypert.* 2005. Vol. 19. P. 149–154.
3. Brull D. J., Montgomery H. E., Sanders J., et al. Interleukin-6 gene -174G>C and -572G>C promoter polymorphisms are strong predictors of plasma interleukin-6 levels after coronary artery bypass surgery // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001. Vol. 21. P. 1458–1463.
4. Chae C. U., Lee R. T., Rifai N., Ridker P. M. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men // *Hypertension*. 2001. Vol. 38. P. 399–403.
5. Crosswhite P., Sun Z. RNAi knockdown of Interleukin-6 attenuates cold-induced Hypertension // *Hypertension*. 2010. Vol. 55. № 6. P. 1484–1491.
6. Fernández-Real J. M., Broch M., Vendrell J., et al. Interleukin 6 gene polymorphism and lipid abnormalities in healthy subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85. P. 1334–1339.
7. Fishman D., Faulds G., Jeffery R., et al. 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 // *J. Clin. Invest.* 1998. Vol. 102. P. 1369–1376.
8. Harrison D. G., Guzik T. J., Lob H., et al. Inflammation, Immunity and Hypertension // *Hypertension*. 2011. Vol. 57. № 2. P. 132–140.
9. Jang Y., Kim O. Y., Hyun Y. J., et al. Interleukin-6-572C>G polymorphism – association with inflammatory variables in Korean men with coronary artery disease // *Translational Research*. 2008. Vol. 151. № 3. P. 154–161.
10. Mendall M. A., Asante M., Ballam L., et al. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease // *Heart*. 1997. Vol. 78. P. 273–277.
11. Ridker P. M., Hennekens C. H., Buring J. E., Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 342. № 12. P. 836–843.
12. Samuelsson A.-M., Alexanderson C., Mölne J., et al. Prenatal exposure to interleukin-6 results in hypertension and alterations in the renin-angiotensin system of the rat // *J. Physiol.* 2006. Vol. 575. № 3. P. 855–867.
13. Shin K.-K., Jang Y., Koh S. J., et al. Influence of the *IL-6*-572C>G polymorphism on inflammatory markers according to cigarette smoking in Korean healthy men // *Cytokine*. 2007. Vol. 39. P. 116–122.
14. Stoner L., Lucero A. A., Palmer B. R., et al. Inflammatory biomarkers for predicting cardiovascular disease // *Clinical Biochem.* 2013. Vol. 46. P. 1353–1371.
15. Terry C. F., Loukacis V., Green F. R. Cooperative influence of genetic polymorphisms on interleukin-6 transcriptional regulation // *J. Biol. Chem.* 2000. Vol. 275. P. 18138–18144.
16. Timasheva Y. R., Nasibullin T. R., Zakirova A. N., Mustafina O. E. Association of Interleukin-6, Interleukin-12, and Interleukin-10 Gene Polymorphisms with Essential Hypertension in Tatars from Russia // *Biochem. Genet.* 2008. Vol. 46. P. 64–74.
17. Vargas-Alarcon G., Ramírez-Bello J., Juárez-Cedillo T., et al. Distribution of the *IL-1RN*, *IL-6*, *IL-10*, *INF- γ* , and *TNF- α* gene polymorphisms in the Mexican population // *Genetic testing and molecular biomarkers*. 2012. Vol. 16. № 10. P. 1246–1253.
18. Vázquez-Oliva G., Fernández-Real J. M., Zamora A., et al. Lowering of blood pressure leads to decreased circulating interleukin-6 in hypertensive subjects // *J. Hum. Hypertens.* 2005. Vol. 19. P. 457–462.
19. Walston J. D., Fallin M. D., Cushman M., et al. *IL-6* gene variation is associated with *IL-6* and C-reactive protein levels but not cardiovascular outcomes in the Cardiovascular Health Study // *Hum. Genet.* 2007. Vol. 122. P. 485–494.
20. Whiteley W., Jackson C., Lewis S., et al. Inflammatory markers and poor outcome after stroke: A prospective cohort study and systematic review of interleukin-6 // *PLoS Med.* 2009. Vol. 6. № 9. e1000145. Available at: www.plosmedicine.org/vol6/issue9/
21. Wong L. Y., Leung R. Y., Ong K. L., Cheung B. M. Plasma levels of fibrinogen and C-reactive protein are related to interleukin-6 gene -572C>G polymorphism in subjects with and without hypertension // *J. Hum. Hypertens.* 2007. Vol. 21. P. 875–882.
22. Zheng G. H., Chen H. Y., Xiong S. Q. 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. Vol. 7. e34839. Available at: www.plosone.org/vol7/issue4/