

Полиморфизм гена *IL6* (rs1800795) может быть ассоциирован с развитием патологии сердечно-сосудистой системы на фоне злоупотребления алкоголем

Перегуд Д.И.¹, Баронец В.Ю.¹, Лобачева А.С.¹, Иванов А.С.², Гармаш И.В.²,
Аришева О.С.², Кобалава Ж.Д.², Пирожков С.В.³, Теребилина Н.Н.¹

- 1 — Национальный научный центр наркологии – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации
119002, г. Москва, Малый Могильцевский пер., д.23
- 2 — ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
- 3 — ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России
119991, г. Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр. 2

Формирование сердечно-сосудистой патологии при чрезмерном употреблении алкоголя сопряжено с повышением концентрации в крови таких медиаторов воспаления, как интерлейкины 6 (IL6) и 8 (IL8) и хемоаттрактанта моноцитов CCL2 (C-C motif ligand 2), а также молекул, участвующих в функционировании эндотелия, в частности фактора роста сосудистого эндотелия (VEGFA, vascular endothelial growth factor A), молекулы клеточной адгезии (ICAM1, intercellular adhesion molecule 1) и эндотелина (EDN1). Предполагается, что данный процесс генетически детерминирован, однако до настоящего момента исследований в этом направлении не проводилось. Целью работы явилось изучение ассоциации носительства аллелей полиморфных локусов, расположенных в генах *IL6* (rs1800795), *IL8* (rs4073), *CCL2* (rs1024611), *VEGFA* (rs699947 и rs2010963), *ICAM1* (rs281437) и *EDN1* (rs1800541) с содержанием соответствующих полипептидов в циркуляторном русле и развитием сердечно-сосудистых заболеваний на фоне хронического злоупотребления алкоголем. В исследование были включены лица, злоупотребляющие алкоголем, без выраженной соматической патологии, а также пациенты, у которых на фоне злоупотребления развились заболевания сердечно-сосудистой системы. Уровень IL6, IL8, CCL2, VEGFA, ICAM1 и EDN1 в сыворотке крови оценивали посредством ИФА. Аллели полиморфных локусов были определены посредством ПЦР в режиме реального времени. Установлено, что среди лиц, злоупотребляющих алкоголем, с клинически выраженной патологией сердечно-сосудистой системы значительно чаще встречаются только носители гомозиготного генотипа GG или аллеля G полиморфного локуса в гене *IL6* (rs1800795). Кроме того, носительство генотипа GG повышает вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний при хроническом злоупотреблении алкоголем. Однако, дополнительное влияние оказывают демографические факторы и клинические характеристики пациентов. В частности, введение поправки на возраст и пол, а также учет наличия цирроза печени, гипертензии и сахарного диабета, сопровождающих злоупотребление алкоголем, нивелируют повышение риска патологии сердечно-сосудистой системы. Ассоциации полиморфных вариантов в генах *IL6* (rs1800795), *IL8* (rs4073), *CCL2* (rs1024611), *VEGFA* (rs699947 и rs2010963), *ICAM1* (rs281437) и *EDN1* (rs1800541) с содержанием белковых продуктов соответствующих генов в циркуляторном русле выявлено не было.

Ключевые слова: злоупотребление алкоголем, патология, сердечно-сосудистая система, полиморфизм *IL6* rs1800795.

Для цитирования: Перегуд Д.И., Баронец В.Ю., Лобачева А.С., Иванов А.С., Гармаш И.В., Аришева О.С., Кобалава Ж.Д., Пирожков С.В., Теребилина Н.Н. Полиморфизм гена *IL6* (rs1800795) может быть ассоциирован с развитием патологии сердечно-сосудистой системы на фоне злоупотребления алкоголем. *Медицинская генетика* 2021; 20(4): 30-42.

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.04.30-42

Автор для корреспонденции: Перегуд Данил Игорьевич; e-mail: peregud_d@yahoo.com

Финансирование. Работа выполнена за счет бюджетных средств.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Поступила: 23.03.2021.

IL6 rs1800795 SNP may relate to cardiovascular pathology in alcohol abusers

**Peregud D.I.¹, Baronets V.Yu.¹, Lobacheva A.S.¹, Ivanov A.S.², Garmash I.V.²,
Arisheva O.S.², Kobalava Z.D.², Pirozhkov S.V.³, Terebilina N.N.¹**

1 — V. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Drug Addiction of the Ministry of Health of the Russian Federation
3 Mal. Mogiltsevsky ln., Moscow, 119002, Russia

2 — Peoples' Friendship University of Russia
6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

3 — I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Health of Russia
8 Trubetskaya Str., bldg. 2, Moscow, 119991, Russia

Cardiovascular diseases in alcohol abusers are associated with elevation of plasma levels of proinflammatory cytokines such as IL6, IL8 and CCL2 as well as molecules involved in endothelial functioning including VEGFA, ICAM1 and EDN1. This phenomenon is supposed to be genetically determined. However to date the issue has not been investigated. Thus, we aimed to study the relationship between carriage of SNPs of *IL6* (rs1800795), *IL8* (rs4073), *CCL2* (rs1024611), *VEGFA* (rs699947 and rs2010963), *ICAM1* (rs281437) and *EDN1* (rs1800541) genes with the serum levels of their products and the development of cardiovascular diseases in alcohol abusers. The study included alcohol abusers without apparent somatic pathology and alcohol abusers with clinical manifestations of cardiovascular disease. Serum levels of IL6, IL8, CCL2, VEGFA, ICAM1 and EDN1 were estimated by EIA. SNPs were determined by means of real-time PCR. We found that among the SNPs studied only carriers of homozygous GG genotype and G allele of *IL6* (rs1800795) were more frequent in alcohol abusers with cardiovascular diseases. Moreover, carriage of homozygous GG genotype of *IL6* (rs1800795) increases the probability of development of cardiovascular pathology in alcohol abusers. However, adjustment for age, gender and the presence of liver cirrhosis, hypertension and diabetes mellitus as co-variables eliminates the enhanced risk of cardiovascular pathology. Polymorphisms of *IL6* (rs1800795), *IL8* (rs4073), *CCL2* (rs1024611), *VEGFA* (rs699947 and rs2010963), *ICAM1* (rs281437) and *EDN1* (rs1800541) did not determine serum levels of the related polypeptides.

Keywords: alcohol abuse, pathology, cardiovascular system, *IL6* rs1800795 SNP

For citation: Peregud D.I., Baronets V.Yu., Lobacheva A.S., Ivanov A.S., Garmash I.V., Arisheva O.S., Kobalava Z.D., Pirozhkov S.V., Terebilina N.N. *IL6* rs1800795 SNP may relate to cardiovascular pathology in alcohol abusers. *Meditsinskaya genetika* [Medical genetics] 2021; 20(4): 30-42. (In Russ.). DOI: 10.25557/2073-7998.2021.04.30-42

Corresponding author: Danil I. Peregud; **e-mail:** peregud_d@yahoo.com

Funding. The study was carried out at the expense of budget funds.

Conflict of interest. Authors declare no conflicts of interest.

Accepted: 23.03.2021.

Злоупотребление алкоголем сопровождается формированием широкого спектра соматической патологии, среди которой наиболее часто встречаются цирроз печени, атеросклероз, алкогольная кардиомиопатия, хронический панкреатит, алкогольная энцефалопатия. Сердечно-сосудистая система является одной из основных мишеней токсического действия алкоголя. У лиц с патологической зависимостью от алкоголя выявляются поражения сердечно-сосудистой системы в 70% случаев, что сопряжено с повышенным риском смертности [1]. Поскольку заболевания сердечно-сосудистой системы развиваются не у всех потребителей алкоголя, индивидуальная предрасположенность и течение заболеваний этого спектра наиболее вероятно детерминируются генетически. Однако работы, посвященные данной теме, крайне немногочисленны. Так, было показано, что развитие алкогольной кардиомиопатии может быть связано с вариантами строения генов, кодирующих ангиотензин-превращающий фермент [2] и титин [3], а ишемическая болезнь сердца при злоупотреблении алкоголем может быть ассоциирована с вариантными локусами, расположенными в генах транс-

портера эфиров холестерина (СЕТР, cholesteryl ester transfer protein) [4] и алкогольдегидрогеназы [5]. Таким образом, поиск маркеров развития и течения поражения сердечно-сосудистой системы алкогольной этиологии является актуальным направлением исследований, результаты которых потенциально могут поставить на качественно более высокий уровень терапевтические мероприятия, проводимые при оказании помощи наркологическим больным.

Развитие заболеваний сердечно-сосудистой системы при действии алкоголя является комплексным процессом, при этом в качестве звеньев патологического процесса отдельно можно выделить воспалительный процесс и дисфункцию эндотелия [6]. Системное цитотоксическое действие этанола на эндотелий сосудов, клетки миокарда, печени и других органов инициирует воспалительный ответ, который проявляется усиленным синтезом провоспалительных медиаторов, в частности интерлейкина-6 (IL6), и хемокинов, таких как интерлейкин-8 (IL8) и хемоаттрактант моноцитов (CCL2, C-C motif ligand 2) [7]. Последние сами способствуют развитию сердечной недостаточности и ремо-

делированию сердца. В связи с этим выдвинута «цитокиновая гипотеза», согласно которой прогрессирование патологии сердца, по крайней мере частично, связано с эффектом цитокиновых каскадов на сердце и периферические сосуды [8, 9]. Важной физиологической составляющей сердечно-сосудистого континуума является функционирование эндотелия, при этом дисфункция эндотелия является компонентом многих сердечно-сосудистых заболеваний [10, 11]. Среди молекул белковой природы участвующих в функционировании эндотелия можно выделить васкулоэндотелиальный фактор роста А (VEGFA, vascular endothelial growth factor A), который регулирует ангиогенез и миграцию эндотелиоцитов [12], молекулы клеточной адгезии, прежде всего ICAM1 (intercellular adhesion molecule 1), который играет ключевую роль в эндотелиальном гомеостазе [13], и эндотелин-1 (EDN1), пептид, обладающий сосудодвигательными свойствами [14].

Ранее нами было установлено повышение уровня провоспалительных цитокинов IL6, IL8, CCL2 и молекул, участвующих в функционировании эндотелия — VEGFA, ICAM1 и EDN1, в сыворотке крови больных алкогольной зависимостью, отягощенной патологией сердца, что может быть иницирующим фактором поражения миокарда [15, 16]. Закономерно предположить, что повышенное содержание данных молекул при злоупотреблении алкоголем детерминруется генетическими факторами. Носительство определенных вариантов полиморфных локусов, расположенных в разных частях гена в специфической субпопуляции, может быть связано с риском развития патологии. Кроме того, наличие аллелей или генотипов полиморфизмов, расположенных в кодирующих генах, может определять выработку соответствующего белкового продукта, что в свою очередь может составлять патогенетическую основу заболевания. Таким об-

разом, в основе гипотезы настоящего исследования лежало предположение о том, что aberrантный уровень IL6, IL8, CCL2, VEGFA, ICAM1 и EDN1 при сердечно-сосудистых заболеваниях на фоне хронического злоупотребления алкоголем может быть ассоциирован со строением полиморфных локусов, расположенных в соответствующих генах, что в конечном итоге может являться генетическим фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии.

Настоящее исследование было сфокусировано на полиморфных локусах, расположенных в генах *IL6* (rs1800795), *IL8* (rs4073), *CCL2* (rs1024611), *VEGFA* (rs699947 и rs2010963), *ICAM1* (rs281437) и *EDN1* (rs1800541) (табл. 1). Необходимым условием включения данных полиморфизмов в исследование явились продемонстрированная ассоциация вариантов локуса с уровнем соответствующего белкового продукта (влияние на активность промотора, экспрессию гена, секрецию или циркуляторный уровень белка) и установленная ассоциация с заболеваниями сердечно-сосудистой системы неалкогольного генеза. В доступных источниках сочетание полиморфизмов *IL6* (rs1800795), *IL8* (rs4073), *VEGFA* (rs699947 и rs2010963), *ICAM1* (rs281437) и *EDN1* (rs1800541) с болезнью сердца при злоупотреблении алкоголем не рассматривалось, что позволяет считать выбранное направление исследований новым и актуальным.

Таким образом, целью настоящего исследования было изучение особенностей распределения аллелей полиморфных локусов, расположенных в генах, кодирующих медиаторы воспаления *IL6* (rs1800795), *IL8* (rs4073) и *CCL2* (rs1024611), а также молекулы, участвующие в функционировании эндотелия *VEGFA* (rs699947 и rs2010963), *ICAM1* (rs281437) и *EDN1* (rs1800541), потенциально ассоциированные с уровнем соответствующих белковых продуктов, в выборках больных ал-

Таблица 1

Характеристика исследованных полиморфных локусов

Ген	SNP ID	Координаты в геноме (GRCh38.p12)	Аллели	Расположение в гене (dbSNP 2020)	Ассоциация с заболеваниями сердечно-сосудистой системы	Ассоциация с уровнем белкового продукта
<i>IL6</i>	rs1800795	chr7:22727026	C>G	5'-UTR	[17-20]	[30, 31]
<i>IL8</i>	rs4073	chr4:73740307	A>T	5'-UTR	[21]	[32, 33]
<i>CCL2</i>	rs1024611	chr17:34252769	A>G	Энхансер	[22-24]	[34]
<i>VEGFA</i>	rs699947 rs2010963	chr6:43768652 chr6:43770613	A>C C>G	5'-UTR 5'-UTR	[25, 26]	[35-39]
<i>ICAM1</i>	rs281437	chr19:10286562	C>T	3'-UTR	Не установлено	[40]
<i>EDN1</i>	rs1800541	chr6:12288986	T>G	Инtron	Не установлено	[41, 42]

когольной зависимостью без клинических признаков соматических осложнений и больных алкоголизмом с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, а также выявить потенциальную ассоциацию данных локусов с содержанием IL6, IL8, CCL2, VEGF, ICAM-1 и EDN1 в сыворотке крови в зависимости от коморбидности злоупотребления алкоголем и соматической патологии.

Материалы и методы

В период с 2016 по 2020 гг. в исследование были включены пациенты европеоидной расы, злоупотребляющие алкоголем и проходившие лечение в ГКБ № 64 им. В. В. Виноградова г.Москвы или клинике ННЦН—филиале ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. Все пациенты потребляли алкоголь в количествах, больших, чем 100 г в день на протяжении, по меньшей мере, 10 лет. Злоупотребление алкоголем подтверждалось позитивными ответами пациентов в опросниках CAGE и AUDIT. Установленное наличие злокачественных образований, история инфаркта миокарда в анамнезе, наличие наследственных или приобретённых пороков сердца, ВИЧ инфекции, а также гепатитов В или С являлись критериями исключения.

При исследовании медиаторов воспаления IL6 и IL8, а также молекул, участвующих в функционировании эндотелия VEGFA, ICAM1 и EDN1 у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, было выделено две экспериментальные группы: пациенты, злоупотребляющие алкоголем и не имеющие клинически выраженной соматической патологии (3А, n=71), а также лица, злоупотребляющие алкоголем и имеющие сердечно-сосудистые заболевания как основной диагноз (СС3+3А, n=102). Часть пациентов, вошедших в группу СС3+3А, имела сочетанный цирроз печени различной степени выраженности.

Диагноз дилатационной кардиомиопатии подтверждался на основании клинической картины, а также характерных признаков, выявляемых при эхокардиографии (расширение левого желудочка и снижение фракции выброса). Диагноз стенокардии основывался на исследовании анамнеза, физикальном обследовании, электрокардиографии и эхокардиографии. Выраженность сердечной недостаточности определяли согласно функциональным классам по классификации NYHA (New York Heart Association).

Диагноз цирроза печени основывался на клинических проявлениях печеночной энцефалопатии и желтухи, наличии портальной гипертензии, асцита, гепатоспленомегалии, расширении варикозных вен пи-

щевода и данных эластометрии (F4 по шкале тяжести печеночного фиброза METAVIR).

Протокол исследования соответствовал Хельсинской Декларации и был одобрен локальным этическим комитетом. Все испытуемые письменно подтвердили информированное согласие на участие в исследовании.

Биохимические исследования

Исследование рутинных биохимических показателей проводили на анализаторе SAPHIRE 400 (Hiroshe Electronic System Co., Ltd., Japan) с использованием совместимых наборов реагентов (Randox Laboratories Ltd., UK). При определении сывороточного уровня полипептидов использовали наборы реагентов для проведения ИФА производства Bender MedSystems GmbH (Austria) в случае IL6 (#BMS213), IL8 (#BMS204), CCL2 (#BMS281), VEGFA (BMS277), sICAM1 (BMS241) и Biomedica (Austria) в случае EDN1 (BI-20052). ИФА выполнялся согласно рекомендациям производителя посредством планшетного анализатора Stat Fax 2100 (Awareness Technology Inc., USA).

Генотипирование

Геномную ДНК выделяли из цельной крови с использованием набора реагентов «К-Сорб» (EX-514; Синтол, Россия) согласно инструкциям производителя и хранили до исследования при -70°C. Генотипирование полиморфизмов rs4073 (IL8), rs281437 (ICAM1), rs1800541 (EDN1) и rs1024611 (CCL2) проводили с помощью индивидуальных пар праймеров и зондов, составляющих смеси TaqMan SNP Genotyping Assay (#4351379, Thermo Fisher Scientific, США) в присутствии Taq ДНК-полимеразы (#PK145; Евроген, Россия). Полиморфизмы IL6 (rs1800795), rs699947 и rs2010963 (VEGFA) исследовали с помощью наборов реагентов «SNP-Скрин» (NP-512, NP-454 и NP-453, соответственно, Синтол, Россия). Для проведения ПЦР использовали термоциклер АНК-48 (ИАНП РАН и МГТУ им. Н.Э.Баумана, Россия) по следующей программе: предварительная денатурация при 95°C 120 с; (1) 40 с при 63°C; (2). 15 с при 95°C (45 циклов). Определение генотипов было проведено с помощью программного комплекса для приборов АНК для Windows ANK_Expert Software ver. 1.0.5.100 (Синтол, Россия).

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием пакетов программ IBM SPSS Statistics version 23.0 (IBM Corp., USA) или Prism 6 for Windows (GraphPad Software Inc., USA). Тест χ^2 использовали при сравнении качественных переменных между группами. Критерий Лиллиефорса использовали для тестирова-

ния соответствия распределения значений переменных в исследованных выборках нормальному. Количественные переменные представлены в виде арифметическое среднее $\pm$ стандартное отклонение в случае распределения, соответствующего нормальному, и медиана (нижний квартиль; верхний квартиль) для распределения, не соответствующего нормальному. Для сравнения количественных значений в двух независимых выборках достоверность различий оценивалась по t-критерию Стьюдента или U-критерию Манна-Уитни. Для сравнения количественных значений в нескольких независимых выборках достоверность различий оценивалась с помощью рангового критерия Крускала-Уоллиса и последующего post-hoc анализа посредством теста Данна. Тест на соответствие выборок равновесию Харди-Вайнберга проводили с использованием χ^2 . Сравнение частот аллелей и генотипов проводили с помощью теста χ^2 . Ассоциацию между носительством вариантных полиморфных локусов и риском развития болезней сердца при злоупотреблении алкоголем исследовали посредством расчёта отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Таблицы сопряженности были использованы для расчета значений χ^2 и ОШ. Логистический регрессионный анализ проводили для расчета скорректированного ОШ (кОШ) с использованием пола, возраста, наличия цирроза печени, гипертензии и диабета в качестве ковариат. Различия между группами считались статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

Результаты

Демографические и клинические характеристики, а также лабораторные показатели испытуемых представлены в табл. 2. Пациенты с клинически выраженными сердечно-сосудистыми заболеваниями на фоне злоупотребления алкоголем старше лиц без соматической патологии. Кроме того, в этой группе реже представлены пациенты женского пола. Количество тромбоцитов в крови, активность АЛТ и щелочной фосфатазы, а также концентрация холестерина и триглицеридов в сыворотке крови понижена, тогда как активность ГГТП и концентрация билирубина, мочевины и глюкозы повышена при развитии сердечно-сосудистых заболеваний на фоне злоупотребления алкоголем. У части больных сердечно-сосудистые заболевания сочетались с алкогольным циррозом печени. Кроме того, в данной группе значительно чаще встречались артериальная гипертензия различной степени выраженности и сахарный диабет II типа.

Согласно тесту Манна-Уитни для независимых переменных содержание IL6, IL8, CCL2, VEGFA, ICAM1

в сыворотке крови лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями на фоне злоупотребления алкоголем было значительно выше по сравнению с лицами без соматической патологии (табл. 3).

Распределение генотипов исследованных локусов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга в экспериментальных выборках (табл. 4). Согласно критерию χ^2 , частота встречаемости носителей гомозиготного генотипа GG и аллеля G полиморфизма rs1800795, расположенного в промоторе гена *IL6*, у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, злоупотребляющих алкоголем, достоверно выше по сравнению с больными алкогольной зависимостью без соматической патологии (табл. 5). При этом частота встречаемости вариантных генотипов (аллелей) локусов *IL8* (rs4073), *CCL2* (rs1024611), *VEGFA* (rs699947 и rs2010963), *ICAM1* (rs281437) и *EDN1* (rs1800541) достоверно не различалась между экспериментальными группами (табл. 5). Учитывая, что оценка частоты встречаемости проводилась в отношении семи полиморфизмов, при введении поправки Бонферрони на множественность сравнений, значения p результатов теста χ^2 для полиморфизма rs1800795 гена *IL6* не достигали заданного уровня достоверности ($p < 0,007$). Безусловно данный факт можно расценить как ограничение работы. Поскольку величина отношения шансов достоверно выше 1 (табл. 5), то можно заключить, что носительство гомозиготного генотипа GG и аллеля G полиморфизма rs1800795, расположенного в промоторе гена *IL6*, по сравнению с носительством гомозиготного генотипа CC и аллеля C повышает относительную вероятность развития сердечно-сосудистой патологии у лиц, хронически злоупотребляющих алкоголем. Однако возрастание риска развития этой патологии находится под влиянием демографических факторов и клинических характеристик. В частности, введение поправки на возраст и пол, а также учет наличия цирроза печени, гипертензии и сахарного диабета, сопровождающих злоупотребление алкоголем, нивелирует повышение риска патологии сердечно-сосудистой системы.

Поскольку генотип может определять содержание белкового продукта и, следовательно, течение патологического процесса, было принципиально важно понять, насколько генотип соответствует фенотипу. На следующем этапе мы оценивали ассоциацию носительства определенных генотипов *IL6* (rs1800795), *IL8* (rs4073), *CCL2* (rs1024611), *VEGFA* (rs699947 и rs2010963), *ICAM1* (rs281437) и *EDN1* (rs1800541) с особенностями содержания белковых продуктов соответствующих генов в циркуляторном русле. В связи с этим, посредством рангового критерия Крускала-Уоллиса и последующего post-hoc

анализа с использованием теста Данна, была проведена оценка влияния исследованных полиморфных локусов на содержание соответствующих белковых продуктов в сыворотке крови больных алкогольной зависимостью с учетом развития патологии сердечно-сосудистой системы. Согласно проведенному анализу, ассоциации исследованных полиморфных

локусов с уровнем соответствующих белковых продуктов установлено не было (табл. 6).

Обсуждение

Основным результатом настоящей работы представляется впервые выявленная ассоциация между но-

Таблица 2

Демографические особенности, клиническая характеристика и лабораторные показатели испытуемых

Показатель	3А, n=71	ССЗ+3А, n=102	Статистики
Возраст, годы	43,0 ± 9,7	56,9 ± 9,8	$p < 0,00001$
Пол: мужчины женщины	51 20	91 11	$\chi^2=8,6$; $p=0,0034$
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	216,5 (169,0; 251)	189,0 (140,0; 256,0)	$p=0,11124$
АЛТ, Ед/л	27,9 (21,7; 43,3)	23,0 (14,9; 34,4)	$p=0,00460$
АСТ, Ед/л	46,1 (28,1; 62,6)	33,4 (24,9; 59,2)	$p=0,15806$
АСТ/АЛТ	1,4 (1,1; 1,)	1,6 (1,0; 2,7)	$p=0,05706$
ГГТП, U/L	46,6 (36,1; 71,3)	110,0 (56,3; 292,0)	$p=0,00001$
Щелочная фосфатаза, U/L	178,0 (144,0; 213,5)	155,0 (107,0; 220,0)	$p=0,11553$
Общий билирубин, мкмоль/л	13,3 (10,7; 19,2)	26,9 (15,0; 47,8)	$p < 0,00001$
Мочевина, ммоль/л	3,6 (2,8; 4,3)	6,9 (4,9; 10,3)	$p < 0,00001$
Холестерин, ммоль/л	5,6 (4,7; 6,6)	4,0 (3,1; 4,7)	$p < 0,00001$
Глюкоза, ммоль/л	4,8 (4,4; 5,4)	5,5 (4,8; 6,8)	$p=0,00027$
Триглицериды, ммоль/л	1,4 (1,0; 1,8)	1,2 (0,9; 1,8)	$p=0,53168$
Сердечная недостаточность (класс NYHA) II III IV	0 0 0	16 48 26	-
Дилатационная кардиомиопатия: Да Нет	0 71	58 33	$\chi^2=70,5$; $p < 0,0001$
Стенокардия: Да Нет	0 71	11 80	$\chi^2=9,2$; $p=0,0024$
Сочетанная дилатационная кардиомиопатия и стенокардия: Да Нет	0 71	11 91	$\chi^2=8,2$; $p=0,0042$
Цирроз печени Да Нет	0 71	43 59	$\chi^2=39,8$; $p < 0,0001$
Артериальная гипертензия: Да Нет	13 58	77 25	$\chi^2=54,8$; $p < 0,0001$
Сахарный диабет (II тип): Да Нет	1 70	20 82	$\chi^2=13,0$; $p=0,0003$

сительством гомозиготного генотипа GG и аллеля G полиморфизма rs1800795, расположенного в промоторе гена *IL6*, и развитием сердечно-сосудистой патологии у лиц, хронически злоупотребляющих алкоголем. Однако, сила этой ассоциации зависит от влияния демографических факторов и клинических показателей. Несмотря на отсутствие сведений о роли локуса rs1800795 в развитии сердечно-сосудистой патологии алкогольной этиологии, ранее было продемонстрировано, что данный полиморфизм может быть ассоциирован с рядом сердечно-сосудистых заболеваний неалкогольного генеза. Так риск развития ишемической болезни сердца выше у носителей аллеля C rs1800795, расположенного в гене *IL6*, чем у носителей генотипа GG [17]. По сравнению со здоровыми лицами у больных с идиопатической дилатационной кардиомиопатией генотипы GC и CC полиморфизма rs1800795 встречаются значительно чаще [18]. Согласно мультивариативному анализу, генотип GC rs1800795 ассоциирован с неблагоприятным течением сердечной недостаточности с сохраненной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка [19]. Таким образом, полученные в настоящем исследовании данные относительно повышенной

частоты встречаемости и риска сердечно-сосудистых заболеваний у носителей гомозиготного генотипа GG и аллеля G полиморфизма rs1800795 гена *IL6* в целом не соответствуют опубликованным ранее результатам, что может быть специфичным для лиц, злоупотребляющих алкоголем. С другой стороны, локус *IL6* rs1800795 может быть и не ассоциирован с летальным исходом при сердечно-сосудистой патологии или впервые случившимся инфарктом миокарда [20].

Мы не обнаружили ассоциации между риском развития сердечно-сосудистых заболеваний при злоупотреблении алкоголем и локусами *IL8* (rs4073), *CCL2* (rs1024611), *VEGFA* (rs699947 и rs2010963), *ICAM1* (rs281437) и *EDN1* (rs1800541). Тем не менее, данные полиморфные локусы могут быть ассоциированы с болезнями сердца неалкогольного генеза. Так незначительное повышение риска инфаркта миокарда отмечается у мужчин, носителей аллеля T полиморфизма rs4073, расположенного в гене *IL8*, при аддитивной и рецессивной моделях наследования [21]. Полиморфизм rs1024611 в гене *CCL2* сам по себе или в комбинации ассоциирован с повышенным риском развития ишемической болезни сердца [22, 23]. Кроме того, носительство генотипа GG

Таблица 3

Концентрация цитокинов и молекул, участвующих в функционировании эндотелия, в сыворотке крови

Полипептид	3A, n=71	CC3+3A, n=102	Значения <i>p</i>
IL6, пг/мл	1,1 (0,0; 1,7)	5,1 (1,2; 23,6)	<0,00001
IL8, пг/мл	1,2 (0,0; 4,0)	13,5 (4,6; 31,3)	<0,00001
CCL2, пг/мл	392,8 (302,0; 561,5)	643,5 (429,0; 1237,5)	0,00039
VEGFA, пг/мл	409,2 (245,4; 649,2)	921,8 (629,6; 1395,2)	<0,00001
ICAM1, нг/мл	217,0 (161,0; 318,0)	645,0 (416,0; 880,0)	<0,00001
EDN1, фмоль/мл	1,1 (0,8; 2,1)	1,6 (0,5; 3,2)	0,25460

Таблица 4

Соответствие равновесию Харди–Вайнберга в экспериментальных выборках

Полиморфизм	$\chi^2 (p)$	
	3A, n=71	CC3+3A, n=102
rs1800795 (<i>IL6</i>)	0,3231 (0,8508)	0,2094 (0,9006)
rs4073 (<i>IL8</i>)	0,1167 (0,9433)	0,3589 (0,8357)
rs1024611 (<i>CCL2</i>)	0,288 (0,807)	1,0063 (0,6046)
rs699947 (<i>VEGFA</i>)	0,2884 (0,8657)	0,0408 (0,9798)
rs2010963 (<i>VEGFA</i>)	0,0122 (0,9939)	0,001 (0,9995)
rs281437 (<i>ICAM1</i>)	3,9137 (0,1413)	2,6273 (0,2688)
rs1800541 (<i>EDN1</i>)	0,0719 (0,9647)	0,0548 (0,973)

Таблица 5

Распределение аллелей и генотипов исследованных полиморфных вариантов

Полиморфизм	Генотип	3A, n=71	CC3+3A, n=102	χ^2 (p)	OIII (95 % ДИ)	кOIII (95 % ДИ)
rs1800795 (IL6)	CC, n (%)	21 (29,6)	18 (17,6)	4,687 (0,030) 1,678 (0,195)	1	1
	GG, n (%)	17 (23,9)	37 (36,3)		2,539 (1,083-5,955)	3,321 (0,844-13,067)
	CG, n (%)	33 (46,5)	47 (46,1)		1,662 (0,768-3,593)	1,560 (0,452-5,391)
	Доминантная модель					
	CC, n (%)	21 (29,6)	18 (17,6)	3,412 (0,065)	1	1
	CG+GG, n (%)	50 (70,4)	84 (82,4)		1,960 (0,953-4,029)	2,068 (0,645-6,634)
	Рецессивная модель					
	CC+CG	54 (76,1)	65 (63,7)	2,964 (0,085)	1	1
	GG, n (%)	17 (23,9)	37 (36,3)		1,808 (0,917-3,563)	2,439 (0,843-7,057)
	Аллели					
	C, n (%)	75 (52,8)	83 (40,7)	4,965 (0,026)	1	1
	G, n (%)	67 (47,2)	121 (59,3)		1,632 (1,059-2,514)	
rs4073 (IL8)	AA, n (%)	17 (23,9)	26 (26,0)	0,084 (0,771) 0,069 (0,793)	1	1
	TT, n (%)	20 (28,2)	27 (27,0)		0,883 (0,379-2,020)	1,351 (0,342-5,334)
	AT, n (%)	34 (47,9)	47 (47,0)		0,904 (0,417-1,870)	1,213 (0,354-4,150)
	Доминантная модель					
	AA, n (%)	17 (23,9)	26 (26,0)	0,093 (0,760)	1	1
	TT+AT, n (%)	54 (76,1)	74 (74,0)		0,896 (0,453-1,794)	1,276 (0,401-4,057)
	Рецессивная модель					
	AA+AT	51 (71,8)	73 (73,0)	0,028 (0,866)	1	1
	TT, n (%)	20 (28,2)	27 (27,0)		0,943 (0,490-1,878)	1,182 (0,401-3,478)
	Аллели					
rs1024611 (CCL2)	A, n (%)	68 (47,9)	99 (49,5)	0,086 (0,769)	1	1
	T, n (%)	74 (52,1)	101 (50,5)		0,937 (0,606-1,447)	
	AA, n (%)	33 (46,5)	50 (49,5)	2,125 (0,145) 0,005 (0,942)	1	1
	GG, n (%)	9 (12,7)	6 (5,9)		0,440 (0,138-1,366)	0,503 (0,099-2,554)
	AG, n (%)	29 (40,8)	45 (44,6)		1,024 (0,539-1,961)	2,656 (0,904-7,809)
	Доминантная модель					
	AA, n (%)	33 (46,5)	50 (49,5)	0,153 (0,696)	1	1
	GG+AG, n (%)	38 (53,5)	51 (50,5)		0,886 (0,494-1,654)	1,840 (0,686-4,936)
	Рецессивная модель					
	AA+AG	62 (87,3)	95 (94,1)	2,376 (0,123)	1	1
	GG, n (%)	9 (12,7)	6 (5,9)		0,435 (0,146-1,246)	0,333 (0,071-1,565)
	Аллели					
	A, n (%)	95 (66,9)	145 (71,8)	0,942 (0,332)	1	1
	G, n (%)	47 (33,1)	57 (28,2)		0,795 (0,493-1,253)	
rs699947 (VEGFA)	CC, n (%)	22 (31,0)	24 (23,5)	0,847 (0,357) 0,993 (0,319)	1	1
	AA, n (%)	16 (22,5)	26 (25,5)		1,490 (0,646-3,574)	2,657 (0,697-10,126)
	CA, n (%)	33 (46,5)	52 (51,0)		1,444 (0,710-2,872)	2,088 (0,663-6,581)
	Доминантная модель					
	CC, n (%)	22 (31,0)	24 (23,5)	1,192 (0,275)	1	1
	AA+CA, n (%)	49 (69,0)	78 (76,5)		1,459 (0,743-2,841)	2,267 (0,774-6,636)
	Рецессивная модель					
	CC+CA	55 (77,5)	76 (74,5)	0,199 (0,656)	1	1
	AA, n (%)	16 (22,5)	26 (25,5)		1,176 (0,581-2,385)	1,678 (0,549-5,130)
	Аллели					
	C, n (%)	77 (54,2)	100 (49,0)	0,908 (0,341)	1	1
	A, n (%)	65 (45,8)	104 (51,0)		1,232 (0,801-1,905)	

Полиморфизм	Генотип	3A, n=71	CC3+3A, n=102	χ^2 (p)	OШ (95 % ДИ)	кОШ (95 % ДИ)
rs2010963 (<i>VEGFA</i>)	GG, n (%)	39 (54,9)	58 (57,4)	0,113 (0,737) 0,063 (0,802)	1 0,807 (0,213-2,558) 0,921 (0,486-1,770)	1 1,245 (0,192-8,097) 0,976 (0,341-2,790)
	CC, n (%)	5 (7,0)	6 (5,9)			
	GC, n (%)	27 (38,0)	37 (36,6)			
	Доминантная модель			0,106 (0,745)	1 0,904 (0,496-1,628)	1 1,026 (0,383-2,750)
	GG, n (%)	39 (54,9)	58 (57,4)			
	CC+GC, n (%)	32 (45,1)	43 (42,6)			
	Рецессивная модель			0,085 (0,771)	1 0,834 (0,232-2,531)	1 1,239 (0,198-7,740)
	GG+GC CC, n (%)	66 (93,0) 5 (7,0)	95 (94,1) 6 (5,9)			
	Аллели			0,144 (0,704)	1 0,909 (0,550-1,481)	
rs281437 (<i>ICAM1</i>)	G, n (%)	105 (73,9)	153 (75,7)			
	C, n (%)	37 (26,1)	49 (24,3)			
	CC, n (%)	44 (62,0)	67 (65,7)	4,425 (0,035) 1,342 (0,247)	1 - 0,681 (0,348-1,327)	1 - 0,599 (0,214-1,680)
	TT, n (%)	0 (0,0)	7 (6,9)			
	CT, n (%)	27 (38,0)	28 (27,5)			
	Доминантная модель			0,251 (0,616)	1 0,851 (0,459-1,599)	1 0,558 (0,204-1,523)
	CC, n (%)	44 (62,0)	67 (65,7)			
	TT+CT, n (%)	27 (38,0)	35 (34,3)			
rs1800541 (<i>EDN1</i>)	Рецессивная модель			5,078 (0,024)	1 - -	1 - -
	CC+CT TT, n (%)	71 (100,0) 0 (0,0)	95 (93,1) 7 (6,9)			
	Аллели			0,130 (0,718)	1 1,104 (0,635-1,886)	
	C, n (%)	115 (81,0)	162 (79,4)			
	T, n (%)	27 (19,0)	42 (20,6)			
	TT, n (%)	43 (60,6)	58 (58,6)	0,025 (0,875) 0,055 (0,814)	1 1,112 (0,305-3,662) 1,081 (0,560-2,017)	1 1,457 (0,185-11,441) 0,750 (0,269-2,092)
	GG, n (%)	4 (5,6)	6 (6,1)			
	TG, n (%)	24 (33,8)	35 (35,4)			
rs1800541 (<i>EDN1</i>)	Доминантная модель			0,067 (0,796)	1 1,086 (0,597-2,009)	1 0,840 (0,318-2,220)
	TT, n (%)	43 (60,6)	58 (58,6)			
	GG+TG, n (%)	28 (39,4)	41 (41,4)			
	Рецессивная модель			0,014 (0,907)	1 1,081 (0,274-3,499)	1 1,599 (0,210-12,158)
	TT+TG GG, n (%)	67 (94,4) 4 (5,6)	93 (93,9) 6 (6,1)			
	Аллели			0,067 (0,796)	1 1,070 (0,647-1,755)	
	T, n (%)	110 (77,5)	151 (76,3)			
	G, n (%)	32 (22,5)	47 (23,7)			

rs1024611 в гене *CCL2* значительно повышает риск развития идиопатической дилатационной кардиомиопатии [24]. По сравнению с носителями гомозиготного генотипа ТТ rs699947 гена *VEGFA* носители генотипов ТС и СС имеют более высокий риск развития ишемической болезни сердца [25]. С другой стороны, носительство вариантных генотипов СG и GG rs2010963 гена *VEGFA* определяет пониженный риск развития ишемической болезни сердца по сравнению с носительством генотипа СС [25]. Носительство генотипов GC и СС rs2010963 гена *VEGFA* ассоциировано со сниженным индексом массы миокарда левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью [26]. Кроме того, гаплотипы rs699947,

rs1570360 и rs2010963 гена *VEGFA* ассоциированы с изменениями фракции выброса у пациентов с гипертонической болезнью [26]. Так, гаплотип ААG ассоциирован со сниженной фракцией выброса, тогда как гаплотип АGГ ассоциирован с повышенной фракцией выброса [26]. Полиморфизм rs281437 в гене *ICAM* не ассоциирован с риском развития коронарного атеросклероза, но ассоциирован с фактором риска стеноза — уровнем аполипопротеина А [27]. Согласно популяционным исследованиям полиморфизм rs1800541 в промоторе гена *EDN1* не ассоциирован ни с острым коронарным синдромом [28], ни с инфарктом миокарда [29], что в целом согласуется с полученными данными об отсутствии ас-

социации rs1800541 с сердечно-сосудистыми заболеваниями при хроническом злоупотреблении алкоголем.

В соответствии с ранее полученными данными мы продемонстрировали повышение содержания IL6, IL8, CCL2, VEGFA и ICAM1 в сыворотке крови лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями на фоне злоупотребления алкоголем [15, 16]. По данным литературы исследованные локусы *IL6* (rs1800795), *IL8* (rs4073), *CCL2* (rs1024611), *VEGFA* (rs699947 и rs2010963), *ICAM1* (rs281437) и *EDN1* (rs1800541) ассоциированы с уровнем соответствующего белкового продукта.

В 5'-некодируемой области (untranslated region, UTR) гена *IL6* расположен функциональный полиморфный локус rs1800795. Повышенная активность промоторного региона *IL6* и, следовательно, высокий уровень экспрессии IL6 в фибробластах сочетается с наличием генотипа CC в локусе rs1800795 соответствующего гена [30]. Конструкт содержащий аллель С rs1800795 в промоторном регионе имеет меньшую активность в клетках HeLa по сравнению с конструктом, содержащим аллель G [31]. После стимуляции ЛПС или IL-1 активность промотора, содержащего аллель С rs1800795, оставалась неизменной,

тогда как активность промотора, содержащего аллель G, значительно повышалась [31]. Носительство аллеля С ассоциировано с более низким уровнем IL6 в плазме здоровых добровольцев [31].

Полиморфный локус rs4073 гена *IL8* также расположен в промоторной области гена, а варианты аллели определяют экспрессию белкового продукта. У больных идиопатическим фиброзом легких носительство гомозиготного генотипа ТТ rs4073 сопряжено с повышенным уровнем IL8 в бронхоальвеолярной жидкости по сравнению с носителями генотипа АА [32]. Базальная активность промотора, содержащего гомозиготный генотип ТТ rs4073, выше по сравнению с гомозиготой АА [32]. С другой стороны, согласно исследованиям *in vitro*, аллель А rs4073 ассоциирован с повышенной активностью промотора в ответ на стимуляцию IL-1 или TNF по сравнению с аллелем Т [33].

Считается, что полиморфный локус rs1024611 расположен в энхансере гена *CCL2*, тем самым определяя активность промотора. Так индуцированная IL-1 активность промотора значительно выше в случае присутствия аллеля G rs1024611. В то же время мононукле-

Таблица 6

Анализ концентрации цитокинов и молекул, участвующих в функционировании эндотелия, в сыворотке крови в зависимости от генотипов по полиморфным локусам, расположенным в соответствующих генах.

Полипептид	Полиморфизм	Генотип	3А, n=71	CC3+3А, n=102	Н-критерий Краскела-Уоллиса (df=5)
IL6, пг/мл	rs1800795	CC GG CG	1,20 (0,00; 1,77) 0,96 (0,00; 1,15) 1,06 (0,00; 1,70)	4,10 (1,60; 36,70)* 7,40 (0,50; 21,20)** 5,17 (1,20; 31,80)***	H=42,845; p < 0,0001
IL8, пг/мл	rs4073	AA TT AT	0,00 (0,00; 3,00) 1,35 (0,00; 3,20) 1,65 (0,00; 4,20)	13,10 (4,00; 33,40)*** 12,15 (6,00; 19,40)** 14,40 (4,60; 28,80)***	H=57,970; p < 0,0001
CCL2, пг/мл	rs1024611	AA GG AG	350,5 (237,5; 628,0) 491,8 (418,5; 565,0) 497,5 (309,5; 522,0)	597,5 (403,5; 987,5) 992,5 (716,0; 1768,5) 714,0 (455,8; 1244,5)	H=14,97; p=0,0105
VEGFA, пг/мл	rs699947	CC AA CA	388,4 (281,0; 613,2) 386,9 (254,4; 673,2) 409,2 (230,4; 636,0)	975,0 (649,3; 1220,0)* 919,0 (697,0; 1415,0) 803,3 (564,7; 1329,6)**	H=32,28; p < 0,0001
	rs2010963	GG CC GC	361,2 (245,4; 634,8) 545,2 (281,0; 562,6) 461,0 (231,8; 672,6)	873,0 (601,8; 1325,2)* 1405,0 (729,7; 1732,3) 942,0 (629,6; 1264,0)	
ICAM1, нг/мл	rs281437	CC TT CT	224,0 (165,5; 366,5) - 202,0 (156,0; 282,0)	674,0 (416,0; 970,0)** 475,0 (475,0; 475,0) 645,0 (342,0; 814,0)***	H=38,52; p < 0,0001
EDN1, фмоль/мл	rs1800541	TT GG TG	1,1 (0,9; 1,2) 2,7 (2,7; 2,7) 1,8 (0,6; 2,4)	2,0 (0,7; 7,5) 0,9 (0,4; 1,3) 1,5 (0,2; 2,9)	H=5,25; p = 0,3861

Примечание: достоверность различий от группы больных с алкогольной зависимостью без соматической патологии у носителей одинакового генотипа: * – p<0,05; ** – p<0,005; *** – p<0,0005 (ранговый критерий Краскела-Уоллиса и последующий post-hoc анализ посредством теста Данна).

ары, выделенные у гетерозигот GA или гомозигот GG, секретируют больше CCL2 по сравнению с мононуклеарами, выделенными у гомозигот AA [34].

Полиморфизмы rs699947 и rs2010963 гена *VEGFA* расположены в 5'-UTR. Сочетание данных полиморфизмов в виде гаплотипов ассоциированы с активностью промотора гена *VEGFA* [35]. Кроме того, установлено, что полиморфизм rs2010963 может изолированно влиять на активность этого промотора [36]. Более того, данные полиморфизмы ассоциированы с экспрессией и секрецией VEGFA клетками *in vitro*. Так, носительство аллеля С локуса rs699947 ассоциировано с более высоким уровнем продукции VEGF лейкоцитами, стимулированными *in vitro* [37]. Как rs699947, так и rs2010963 ассоциированы с экспрессией полипептида VEGFA клетками немелкоклеточного рака легких [38]. Кроме того, у страдающих ревматоидным артритом носителей генотипа AA локуса rs699947 в сыворотке крови снижено содержание VEGFA [39].

Полиморфизм rs281437 гена *ICAM1* расположен в 3'-UTR. Согласно полногеномному исследованию, данный локус ассоциирован с уровнем s-ICAM1 в плазме крови женщин [40].

Полиморфный локус rs1800541 находится в интроне гена *EDN1*. Уровень мРНК и секретируемого полипептида EDN1 в первичных культурах клеток остеосаркомы, полученных от носителей гомозиготного генотипа GG локуса rs1800541, был наименьшим по сравнению с носителями генотипов TT и TG [41]. Кроме того, было установлено, что уровень EDN1 в плазме крови пациентов, больных фибромиалгией, ассоциирован с вариантами данного локуса [42].

Тем не менее в нашей работе, в противоположность исходному предположению, мы не смогли продемонстрировать ассоциацию локусов *IL6* (rs1800795), *IL8* (rs4073), *CCL2* (rs1024611), *VEGFA* (rs699947 и rs2010963), *ICAM1* (rs281437) и *EDN1* (rs1800541) с уровнем соответствующих белковых продуктов в сыворотке крови. Возможно, это является особенностью обследованной выборки.

Литература

- Аксельрод А.С., Сиволап Ю.П., Сыркин А.Л. и др. Риск внезапной смерти пациентов с алкогольной зависимостью: насколько актуальна проблема? *Жур. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова*. 2011; 111(11-2): 44-48.
- Fernández-Solà J., Nicolás J.M., Oriola J. et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with vulnerability to alcoholic cardiomyopathy. *Ann. Intern. Med.* 2002; 137(5 Part 1): 321-326.
- Ware J.S., Amor-Salamanca A., Tayal U. et al. Genetic Etiology for Alcohol-Induced Cardiac Toxicity. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 71(20): 2293-2302.
- Mehlig K., Strandhagen E., Svensson P.A. et al. CETP TaqIB genotype modifies the association between alcohol and coronary heart disease: the INTERGENE case-control study. *Alcohol* 2014; 48(7): 695-700.
- Holmes M.V., Dale C.E., Zuccolo L. et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ* 2014; 349: g4164. doi: 10.1136/bmj.g4164.
- Lucas D.L., Brown R.A., Wassef M., Giles T.D. Alcohol and the cardiovascular system: research challenges and opportunities. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45(12): 1916-1924.
- Amin M.N., Siddiqui S.A., Ibrahim M. et al. Inflammatory cytokines in the pathogenesis of cardiovascular disease and cancer. *SAGE Open Med.* 2020; 8: 2050312120965752. doi: 10.1177/2050312120965752.
- Williams J.W., Huang L.H., Randolph G.J. Cytokine Circuits in Cardiovascular Disease. *Immunity* 2019; 50(4): 941-954.
- Seta Y., Shan K., Bozkurt B. et al. Basic mechanisms in heart failure: the cytokine hypothesis. *J. Cardiac Failure* 1996; 2(3): 243-249.
- Widmer R.J., Lerman A. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Glob. Cardiol. Sci. Pract.* 2014; 2014(3): 291-308.
- Giannitsi S., Bougiakli M., Bechlioulis A., Naka K. Endothelial dysfunction and heart failure: A review of the existing bibliography with emphasis on flow mediated dilation. *JRSM Cardiovasc. Dis.* 2019; 8: 2048004019843047. doi: 10.1177/2048004019843047.
- Kliche S., Waltenberger J. VEGF receptor signaling and endothelial function. *IUBMB Life* 2001; 52(1-2): 61-66.
- Kriegelstein C.F., Granger D.N. Adhesion molecules and their role in vascular disease. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14(6 Pt 2): 44S-54S.
- Masaki T., Sawamura T. Endothelin and endothelial dysfunction. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* 2006; 82(1): 17-24.
- Панченко Л.Ф., Моисеев В.С., Пирожков С.В. и др. Содержание маркеров воспаления и цитокинов в крови больных алкогольной кардиомиопатией и ишемической болезнью сердца на разных стадиях сердечной недостаточности. *Кардиология* 2015; 55(3): 41-48.
- Панченко Л.Ф., Пирожков С.В., Баронец В.Ю. и др. Содержание маркеров эндотелиальной дисфункции и медиаторов воспаления у больных алкоголизмом с хронической сердечной недостаточностью на конечных стадиях развития. *Наркология* 2018; (2): 20-28.
- Chen H., Ding S., Liu X. et al. Association of interleukin-6 genetic polymorphisms and Environment factors interactions with coronary artery disease in a Chinese Han population. *Clin Exp. Hypertens.* 2018; 40(6): 514-517.
- Liaquat A., Asifa G.Z., Zeenat A., Javed Q. Polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 gene and C-reactive protein profiles in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Ann. Saudi Med.* 2014; 34(5): 407-414.
- 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
- Bennermo M., Held C., Green F. et al. Prognostic value of plasma interleukin-6 concentrations and the -174 G > C and -572 G > C promoter polymorphisms of the interleukin-6 gene in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *Atherosclerosis* 2004; 174(1): 157-163.
- Velásquez I.M., Frumentó P., Johansson K. et al. Association of interleukin 8 with myocardial infarction: results from the Stockholm Heart Epidemiology Program. *Int. J. Cardiol.* 2014; 172(1): 173-178.
- Cai G., Zhang B., Weng W. et al. The associations between the MCP-1 -2518 A/G polymorphism and ischemic heart disease and ischemic stroke: a meta-analysis of 28 research studies involving 21,524 individuals. *Mol. Biol. Rep.* 2015; 42(5): 997-1012.

23. Nasibullin T.R., Yagafarova L.F., Yagafarov I.R. et al. Combinations of polymorphic markers of chemokine genes, their receptors and acute phase protein genes as potential predictors of coronary heart diseases. *Acta Naturae*. 2016; 8(1): 111–116.
24. Ogimoto A., Okayama H., Nagai T. et al. Association of monocyte chemoattractant protein 1 gene polymorphism with susceptibility to nonfamilial idiopathic dilated cardiomyopathy. *J. Cardiol.* 2009; 54(1): 66–70.
25. Li L., Pan Y., Dai L., Liu B., Zhang D. Association of genetic polymorphisms on vascular endothelial growth factor and its receptor genes with susceptibility to coronary heart disease. *Med. Sci. Monit.* 2016; 22: 31–40.
26. Lacchini R., Luizon M.R., Gasparini S. et al. Effect of genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor on left ventricular hypertrophy in patients with systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2014; 113(3): 491–496.
27. Yang M., Fu Z., Zhang Q. et al. Association between the polymorphisms in intercellular adhesion molecule-1 and the risk of coronary atherosclerosis: a case-controlled study. *PLoS One* 2014; 9(10): e109658. doi: 10.1371/journal.pone.0109658
28. Vargas-Alarcon G., Vallejo M., Posadas-Romero C. et al. The -974C>A (rs3087459) gene polymorphism in the endothelin gene (EDN1) is associated with risk of developing acute coronary syndrome in Mexican patients. *Gene* 2014; 542(2): 258–262.
29. Palacin M., Rodriguez-Pascual F., Reguero J.R. et al. Lack of association between endothelin-1 gene variants and myocardial infarction. *J. Atheroscler. Thromb.* 2009; 16(4): 388–395.
30. Noss E.H., Nguyen H.N., Chang S.K. et al. Genetic polymorphism directs IL-6 expression in fibroblasts but not selected other cell types. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 2015; 112(48): 14948–14953.
31. 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; 102(7): 1369–1376.
32. Ahn M.H., Park B.L., Lee S.H. et al. A promoter SNP rs4073T>A in the common allele of the interleukin 8 gene is associated with the development of idiopathic pulmonary fibrosis via the IL-8 protein enhancing mode. *Respir. Res.* 2011; 12(1): 73. doi: 10.1186/1465-9921-12-73.
33. Ohyauchi M., Imatani A., Yonechi M. et al. The polymorphism interleukin 8 -251 A/T influences the susceptibility of *Helicobacter pylori* related gastric diseases in the Japanese population. *Gut* 2005; 54(3): 330–335.
34. Rovin B.H., Lu L., Saxena R. A novel polymorphism in the MCP-1 gene regulatory region that influences MCP-1 expression. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999; 259(2): 344–348.
35. Prior S.J., Hagberg J.M., Paton C.M. et al. DNA sequence variation in the promoter region of the VEGF gene impacts VEGF gene expression and maximal oxygen consumption. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006; 290(5): H1848–H1855.
36. Chen C.F., Liou S.W., Wu H.H. et al. Regulatory SNPs Alter the Gene Expression of Diabetic Retinopathy Associated Secretory Factors. *Int. J. Med. Sci.* 2016; 13(9): 717–723
37. Shahbazi M., Fryer A.A., Pravica V. et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms are associated with acute renal allograft rejection. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13(1): 260–264.
38. Koukourakis M.I., Papazoglou D., Giatromanolaki A. et al. VEGF gene sequence variation defines VEGF gene expression status and angiogenic activity in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 46(3): 293–298.
39. Chen Y., Dawes P.T., Matthey D.L. Polymorphism in the vascular endothelial growth factor A (VEGFA) gene is associated with serum VEGFA level and disease activity in rheumatoid arthritis: differential effect of cigarette smoking. *Cytokine* 2012; 58(3): 390–397.
40. Paré G., Chasman D.I., Kellogg M. et al. Novel association of ABO histo-blood group antigen with soluble ICAM-1: results of a genome-wide association study of 6,578 women. *PLoS Genet.* 2008; 4(7): e1000118. doi: 10.1371/journal.pgen.1000118.
41. Zang X., Zhou Y., Huang Z., Zhang C. Endothelin-1 single nucleotide polymorphisms and risk of pulmonary metastatic osteosarcoma. *PLoS One* 2013; 8(9): e73349. doi: 10.1371/journal.pone.0073349
42. Nah S.S., Lee H., Hong Y. et al. Association between endothelin-1 and fibromyalgia syndrome. *Mol. Med. Rep.* 2017; 16(5): 6234–6239.

References

1. Aksel'rod A.S., Sivolap Iu.P., Syrkin A.L. et al. Risk vnezapnoj smerti pacientov s alkohol'noj zavisimost'ju: naskol'ko aktual'na problema? [The risk of sudden cardiac death in patients with alcohol addiction: how urgent is a problem?]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry] 2011; 111(11-2): 44–48. (In Russ.)
2. Fernández-Solà J., Nicolás J.M., Oriola J. et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with vulnerability to alcoholic cardiomyopathy. *Ann. Intern. Med.* 2002; 137(5 Part 1): 321–326.
3. Ware J.S., Amor-Salamanca A., Tayal U. et al. Genetic Etiology for Alcohol-Induced Cardiac Toxicity. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 71(20): 2293–2302.
4. Mehlig K., Strandhagen E., Svensson P.A. et al. CETP TaqIB genotype modifies the association between alcohol and coronary heart disease: the INTERGENE case-control study. *Alcohol* 2014; 48(7): 695–700.
5. Holmes M.V., Dale C.E., Zuccolo L. et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ* 2014; 349: g4164. doi: 10.1136/bmj.g4164.
6. Lucas D.L., Brown R.A., Wassef M., Giles T.D. Alcohol and the cardiovascular system: research challenges and opportunities. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45(12): 1916–1924.
7. Amin M.N., Siddiqui S.A., Ibrahim M. et al. Inflammatory cytokines in the pathogenesis of cardiovascular disease and cancer. *SAGE Open Med.* 2020; 8: 2050312120965752. doi: 10.1177/2050312120965752.
8. Williams J.W., Huang L.H., Randolph G.J. Cytokine Circuits in Cardiovascular Disease. *Immunity* 2019; 50(4): 941–954.
9. Seta Y., Shan K., Bozkurt B. et al. Basic mechanisms in heart failure: the cytokine hypothesis. *J. Cardiac Failure* 1996; 2(3): 243–249.
10. Widmer R.J., Lerman A. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Glob. Cardiol. Sci. Pract.* 2014; 2014(3): 291–308.
11. Giannitsi S., Bougiakli M., Bechlioulis A., Naka K. Endothelial dysfunction and heart failure: A review of the existing bibliography with emphasis on flow mediated dilation. *JRSM Cardiovasc. Dis.* 2019; 8: 2048004019843047. doi: 10.1177/2048004019843047.
12. Kliche S., Waltenberger J. VEGF receptor signaling and endothelial function. *IUBMB Life* 2001; 52(1-2): 61–66.
13. Krieglstein C.F., Granger D.N. Adhesion molecules and their role in vascular disease. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14(6 Pt 2): 44S–54S.
14. Masaki T., Sawamura T. Endothelin and endothelial dysfunction. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* 2006; 82(1): 17–24.
15. Panchenko L.F., Moiseev V.S., Pirozhkov S.V. et al. Soderzhanie markerov vospalenija i citokinov v krvi bol'nyh alkohol'noj kardiomiopatiej i ishemicheskoj bolezni serdca na raznyh stadijah serdechnoj nedostatochnosti. [Blood content of markers of inflammation and cytokines in patients with alcoholic cardiomyopathy and ischemic heart disease at various stages of heart failure]. *Kardiologija* [Cardiology] 2015; 55(3): 41–48. (In Russ.)
16. Panchenko L.F., Pirozhkov S.V., Baronets V.Yu. et al. Soderzhanie markerov jendotelial'noj disfunkcii i mediatorov vospalenija u bol'nyh alkoholizmom s hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'ju na konechnykh stadijah razvitiya. [Content of markers of endothelial

- dysfunction and medicines of inflammation in patients with alcoholism with chronic cardiac insufficiency at the terminal stages of development]. *Narkologija [Narcology]* 2018; (2): 20-28. (In Russ.)
17. Chen H., Ding S., Liu X. et al. Association of interleukin-6 genetic polymorphisms and Environment factors interactions with coronary artery disease in a Chinese Han population. *Clin Exp. Hypertens.* 2018; 40(6): 514-517.
 18. Liaquat A., Asifa G.Z., Zeenat A., Javed Q. Polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 gene and C-reactive protein profiles in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Ann. Saudi Med.* 2014; 34(5): 407-414.
 19. 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
 20. Bennermo M., Held C., Green F. et al. Prognostic value of plasma interleukin-6 concentrations and the -174 G > C and -572 G > C promoter polymorphisms of the interleukin-6 gene in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *Atherosclerosis* 2004; 174(1): 157-163.
 21. Velásquez I.M., Frumeto P., Johansson K. et al. Association of interleukin 8 with myocardial infarction: results from the Stockholm Heart Epidemiology Program. *Int. J. Cardiol.* 2014; 172(1): 173-178.
 22. Cai G., Zhang B., Weng W. et al. The associations between the MCP-1 -2518 A/G polymorphism and ischemic heart disease and ischemic stroke: a meta-analysis of 28 research studies involving 21,524 individuals. *Mol. Biol. Rep.* 2015; 42(5): 997-1012.
 23. Nasibullin T.R., Yagafarova L.F., Yagafarov I.R. et al. Combinations of polymorphic markers of chemokine genes, their receptors and acute phase protein genes as potential predictors of coronary heart diseases. *Acta Naturae.* 2016; 8(1): 111-116.
 24. Ogimoto A., Okayama H., Nagai T. et al. Association of monocyte chemoattractant protein 1 gene polymorphism with susceptibility to nonfamilial idiopathic dilated cardiomyopathy. *J. Cardiol.* 2009; 54(1): 66-70.
 25. Li L., Pan Y., Dai L., Liu B., Zhang D. Association of genetic polymorphisms on vascular endothelial growth factor and its receptor genes with susceptibility to coronary heart disease. *Med. Sci. Monit.* 2016; 22: 31-40.
 26. Lacchini R., Luizon M.R., Gasparini S. et al. Effect of genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor on left ventricular hypertrophy in patients with systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2014; 113(3): 491-496.
 27. Yang M., Fu Z., Zhang Q. et al. Association between the polymorphisms in intercellular adhesion molecule-1 and the risk of coronary atherosclerosis: a case-controlled study. *PLoS One* 2014; 9(10): e109658. doi: 10.1371/journal.pone.0109658
 28. Vargas-Alarcon G., Vallejo M., Posadas-Romero C. et al. The -974C>A (rs3087459) gene polymorphism in the endothelin gene (EDN1) is associated with risk of developing acute coronary syndrome in Mexican patients. *Gene* 2014; 542(2): 258-262.
 29. Palacín M., Rodríguez-Pascual F., Reguero J.R. et al. Lack of association between endothelin-1 gene variants and myocardial infarction. *J. Atheroscler. Thromb.* 2009; 16(4): 388-395.
 30. Noss E.H., Nguyen H.N., Chang S.K. et al. Genetic polymorphism directs IL-6 expression in fibroblasts but not selected other cell types. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 2015; 112(48): 14948-14953.
 31. 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; 102(7): 1369-1376.
 32. Ahn M.H., Park B.L., Lee S.H. et al., A promoter SNP rs4073T>A in the common allele of the interleukin 8 gene is associated with the development of idiopathic pulmonary fibrosis via the IL-8 protein enhancing mode. *Respir. Res.* 2011; 12(1): 73. doi: 10.1186/1465-9921-12-73.
 33. Ohyauchi M., Imatani A., Yonechi M. et al. The polymorphism interleukin 8 -251 A/T influences the susceptibility of *Helicobacter pylori* related gastric diseases in the Japanese population. *Gut* 2005; 54(3): 330-335.
 34. Rovin B.H., Lu L., Saxena R. A novel polymorphism in the MCP-1 gene regulatory region that influences MCP-1 expression. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999; 259(2): 344-348.
 35. Prior S.J., Hagberg J.M., Paton C.M. et al. DNA sequence variation in the promoter region of the VEGF gene impacts VEGF gene expression and maximal oxygen consumption. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006; 290(5): H1848-1855.
 36. Chen C.F., Liou S.W., Wu H.H. et al. Regulatory SNPs Alter the Gene Expression of Diabetic Retinopathy Associated Secretary Factors. *Int. J. Med. Sci.* 2016; 13(9): 717-723
 37. Shahbazi M., Fryer A.A., Pravica V. et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms are associated with acute renal allograft rejection. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13(1): 260-264.
 38. Koukourakis M.I., Papazoglou D., Giatromanolaki A. et al. VEGF gene sequence variation defines VEGF gene expression status and angiogenic activity in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 46(3): 293-298.
 39. Chen Y., Dawes P.T., Matthey D.L. Polymorphism in the vascular endothelial growth factor A (VEGFA) gene is associated with serum VEGFA level and disease activity in rheumatoid arthritis: differential effect of cigarette smoking. *Cytokine* 2012; 58(3): 390-397.
 40. Paré G., Chasman D.I., Kellogg M. et al. Novel association of ABO histo-blood group antigen with soluble ICAM-1: results of a genome-wide association study of 6,578 women. *PLoS Genet.* 2008; 4(7): e1000118. doi: 10.1371/journal.pgen.1000118.
 41. Zang X., Zhou Y., Huang Z., Zhang C. Endothelin-1 single nucleotide polymorphisms and risk of pulmonary metastatic osteosarcoma. *PLoS One* 2013; 8(9): e73349. doi: 10.1371/journal.pone.0073349
 42. Nah S.S., Lee H., Hong Y. et al. Association between endothelin-1 and fibromyalgia syndrome. *Mol. Med. Rep.* 2017; 16(5): 6234-6239.