

## **ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА C-592A ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-10 С УРОВНЕМ ИНТЕРЛЕЙКИНА-10 И РИСКОМ РАЗВИТИЯ НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ**

**БУБЕШКО Д.А., СНЕЖИЦКИЙ В.А., СТЕПУРО Т.Л.**

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №2. – С. 70-78.

## **THE RELATIONSHIP OF INTERLEUKIN-10 GENE POLYMORPHISM C-592A WITH INTERLEUKIN-10 LEVEL AND THE RISK OF NONVALVULAR ATRIAL FIBRILLATION DEVELOPMENT**

**BUBESHKA D.A., SNEZHITSKIY V.A., STEPURO T.L.**

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(2):70-78.

---

### **Резюме.**

Цель исследования – изучить распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера C-592A гена интерлейкина-10 (ИЛ-10) и оценить взаимосвязь указанного полиморфизма с уровнем ИЛ-10 у пациентов Гродненского региона с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) и/или артериальной гипертензии (АГ), с ИБС и/или АГ без анамнеза ФП и у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний.

Материал и методы. Обследовано 105 пациентов с ИБС и/или АГ. Среди них: 74 пациента с фибрилляцией предсердий (ФП) и 31 пациент без эпизодов ФП в анамнезе. В группу контроля вошли 37 пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний и ФП. Уровень ИЛ-10 в плазме крови оценивали методом иммуноферментного анализа. Выявление полиморфизма C-592A гена ИЛ-10 проводили с помощью полимеразной цепной реакции.

Результаты. Выявлено, что в группе пациентов с фибрилляцией предсердий частота встречаемости генотипа АА и аллели А была достоверно выше, чем у пациентов с ИБС и/или АГ без ФП и по сравнению с группой пациентов без сердечно-сосудистой патологии. Ассоциация нуклеотидного полиморфизма с уровнем ИЛ-10 плазмы выявлена только у пациентов с ФП и систолической дисфункцией левого желудочка. При этом максимальный уровень ИЛ-10 наблюдался у пациентов с генотипом СС/СА и аллелью С.

Заключение. Присутствие в генотипе аллели А ассоциировано с повышением риска развития неклапанной ФП в 1,34 раза (95% ДИ 1,14-1,56), в то время как наличие генотипа АА увеличивает вероятность развития указанной патологии в 1,48 раза (95% ДИ 1,3-1,71) у пациентов с ИБС и/или АГ.

*Ключевые слова: фибрилляция предсердий, интерлейкин-10, полиморфизм C-592A.*

### **Abstract.**

Objectives. To study the distribution of genotypes and alleles frequencies of the polymorphic marker C-592A of interleukin-10 (IL-10) gene and to evaluate the relationship of the mentioned polymorphism with IL-10 plasma levels in patients of Grodno region with nonvalvular atrial fibrillation (AF) with ischemic heart disease (IHD) and/or arterial hypertension (AH), with ischemic heart disease and/or AH without the history of AF episodes and in patients without any cardiovascular diseases.

Material and methods. 105 patients with ischemic heart disease and/or arterial hypertension were examined. Among them there were 74 patients with persistent and permanent atrial fibrillation and 31 patients without AF episodes in their history. The control group included 37 patients without cardiovascular diseases and AF. IL-10 blood plasma levels were evaluated by ELISA test. The identification of polymorphism C-592A of IL-10 gene was performed using the polymerase chain reaction.

Results. It has been revealed that in the group of patients with AF the frequency of AA genotype and A allele was

significantly higher than that in the group of patients with ischemic heart disease and/or arterial hypertension without AF episodes in their history and also than that in the group of patients without any cardiovascular pathology. Nucleotide polymorphism association with the IL-10 level in plasma was revealed only in patients with AF and left ventricular systolic dysfunction. The maximum level of IL-10 was observed in patients with CC/CA genotype and C allele.

Conclusions. The presence of A allele in the genotype is associated with the 1,34-fold increase of nonvalvular AF development risk (95% CI 1,14-1,56), while the presence of AA genotype 1,48 times increases the risk of this disease development (95% CI 1,3-1,71) in patients with ischemic heart disease and/or arterial hypertension.

*Key words: atrial fibrillation, interleukin -10, polymorphism C-592A.*

Фибрилляция предсердий является наиболее распространённой аритмией в клинической практике. Она встречается у 1-2% населения в возрасте до 50 лет, у 6% населения в возрасте старше 80 лет. Мужчины чаще болеют, чем женщины. Риск развития ФП в течение жизни для тех, кто достиг возраста 40 лет, составляет 25%. ФП связана с увеличением риска смерти, инсульта и других тромбоэмболических событий, развитием сердечной недостаточности, ухудшением качества жизни, снижением когнитивной функции и депрессивными расстройствами. Фибрилляция предсердий независимо связана с двукратным повышением риска смертности от всех причин у женщин и 1,5-кратным увеличением у мужчин [1]. Около 10-40% пациентов с ФП нуждаются в ежегодной госпитализации, что составляет до 1/3 всех поступивших по причине нарушений ритма. Поэтому большое внимание уделяется исследованиям, направленным на изучение факторов риска и патогенетических механизмов развития ФП.

Воспалительная теория аритмогенеза нашла свое подтверждение в ряде клинических и экспериментальных исследований [2]. Повышение уровня СРБ и интерлейкина-6 (ИЛ-6) не только связано с наличием ФП, но и предсказывает высокий риск заболеваемости ФП в будущем [3, 4]. В то же время, не совсем понятно, какую роль в развитии ФП и ее неблагоприятных исходов играет основной противовоспалительный цитокин ИЛ-10.

ИЛ-10 был описан в 1989 году как ингибитор активности Т-хелперов 1-го типа. Указанный фактор является иммунорегуляторным цитокином, секреция которого осуществляется Т-хелперами 2-го типа и моноцитами. Основное биологическое действие ИЛ-10 направлено на подавление синтеза провоспалительных цитокинов, усиление пролиферации В-лимфоцитов и синтез иммуноглобулинов [5]. Соответственно, увеличение продукции ИЛ-10, должно способствовать более эффективному контролю воспа-

лительных реакций и уменьшать риск развития заболеваний, в основе которых лежат процессы воспаления.

Однако в работах, посвященных изучению ИЛ-10 как прогностического маркера у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, получены неоднозначные результаты. В одних исследованиях продемонстрировано, что более высокие уровни ИЛ-10 в сыворотке крови связаны с лучшими клиническими результатами с точки зрения кардиоваскулярной заболеваемости и смертности среди пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) [6], а также среди пациентов с ХСН [7]. В других – высокий базовый уровень ИЛ-10 у пациентов с ОКС [8] и у пациентов с ХСН [9] был предиктором неблагоприятных кардиоваскулярных исходов.

Влияние генетического фактора на уровень экспрессии цитокинов, в том числе и ИЛ-10, находится в стадии активного изучения [10-13]. В одном исследовании, проведенном на близнецах, было определено, что на 50% продукция ИЛ-10 является генетически детерминированной [14]. Ген, кодирующий ИЛ-10 расположен в области q31-q32 1-ой хромосомы. Наиболее подробно описаны три полиморфизма промоторной области гена ИЛ-10: -1082 G/A (rs1800896), -592 C/A (rs1800872) и -819 C/T (rs1800871). Эти три полиморфизма наследуются сцеплено и в большей степени на продукцию ИЛ-10 влияет C-592A [15].

Учитывая тот факт, что частота встречаемости генотипов и аллелей зависит от этнической принадлежности населения, исследование полиморфизма C-592A гена ИЛ-10 в популяции жителей Гродненского региона является целесообразным, т.к. обладает высоким уровнем новизны, а также научной и практической ценности.

Цель исследования – изучить распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера C-592A гена ИЛ-10 и оценить взаимосвязь указанного полиморфизма с уровнем ИЛ-10 у пациентов Гродненского региона с неклапанной

ФП на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) и/или артериальной гипертензии (АГ), с ИБС и/или АГ без анамнеза ФП и у практически здоровых лиц.

## Материал и методы

На базе УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр» были обследованы 74 пациента (60 мужчин, 81,1%; средний возраст 59 (54;65)) с персистирующей и постоянной формами ФП на фоне ИБС и/или АГ, которые в зависимости от значения фракции выброса (ФВ) левого желудочка были разделены на 2 группы. Группа 1 - 31 пациент с ФВ <50% (25 мужчин, 80,6%; средний возраст 59 (50;63)). Группа 2 – 43 пациента с ФВ ≥50%. (35 мужчин, 81,4%; средний возраст 61 (55;65)). В группу 3 включен 31 пациент с ИБС и/или АГ без эпизодов ФП в анамнезе (22 мужчины, 71%; средний возраст 57 (50;61)). Группа 4 была сформирована на базе УЗ «Поликлиника УВД г. Гродно», которую составили 37 пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний (21 мужчина, 56,8%; средний возраст 53 (52;56)). Пациенты группы 3 и группы 4 были несколько моложе пациентов группы 2, но при этом не имели различий по возрасту между собой и с пациентами группы 1.

В исследование не включались пациенты с пароксизмальной формой ФП, ФП на фоне органических клапанных пороков сердца, острым или перенесенным инфарктом миокарда, миокардитом, тиреотоксикозом, острым нарушением мозгового кровообращения, острыми воспалительными процессами любой локализации, предположительной связи между наличием ФП и алкогольными эксцессами.

Методом иммуноферментного анализа в плазме венозной крови определялся уровень интерлейкина-10 (ИЛ-10). Порядок приготовления проб, реагентов и схему опыта выполняли согласно инструкции изготовителя тест-систем («Вектор-Бест», Россия). Генетические методы исследования включали в себя определение полиморфизма гена ИЛ-10 с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР). Выделение геномной ДНК человека проводилось набором реагентов «ДНК-Экстран-1» («Синтол», РФ), предназначенным для выделения геномной ДНК из лейкоцитов крови. Последующий анализ полиморфизма гена ИЛ-10 rs1800872 C-592A в выделенной ДНК выполняли методом ПЦР в ре-

жиме реального времени с применением набора реагентов производства «Синтол», РФ. Амплификация ДНК проведена на амплификаторе Rotor Gene-Q («Qiagen», Германия).

Для статистического анализа данных использовался пакет прикладных программ Microsoft Excel и STATISTICA 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США). На первоначальном этапе с помощью онлайн-калькулятора был проведен расчет соответствия распределения аллелей и генотипов в выборке равновесию Харди-Вайнберга. Полученное при этом значение  $p > 0,05$  говорит о выполнении условий данного равновесия и дает возможность интерпретировать результаты, полученные при обследовании данной выборки. Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей у разных групп пациентов осуществлялся с помощью точного критерия Фишера. Количественные данные, распределение которых не являлось нормальным, приводились в виде медианы, 25% и 75% квартилей. Для оценки различий количественных признаков между двумя независимыми группами использовался критерий Мана-Уитни. Различия считались достоверными при значении  $p < 0,05$ .

## Результаты

Анализ распределения частот генотипов по полиморфизму C-592A гена ИЛ-10 показал, что из общей выборки в 62% случаев встречался генотип CC и в 77,5%- аллель C (табл. 1). Различий в частоте встречаемости генотипов между пациентами мужского и женского пола выявлено не было.

Для начала мы изучили частоту распределения генотипов и аллелей указанного маркера среди пациентов с ФП (табл. 2, 3).

В связи с тем, что статистически значимых межгрупповых различий по распределению генотипов и аллелей получено не было, для дальнейшего анализа мы рассматривали данных пациентов как «группу пациентов с ФП».

При изучении частоты распределения генотипов среди пациентов каждой из групп, в зависимости от нозологии, было установлено, что у лиц группы с ФП достоверно чаще встречался генотип AA по сравнению с пациентами группы 3 и группы 4, у которых данного генотипа выявлено не было. В группе 3 и группе 4 чаще встречался генотип CC (в 77,4% и 70,3%, соответственно) по сравнению с пациентами группы с ФП (51,4%)

Таблица 1 – Распределение генотипов и аллелей полиморфного варианта С-592А гена ИЛ-10 (абс./%)

Показатель	Частота (абс./%)	
	абс.	%
Генотип (n=142)		
СС	88	62
СА	44	31
АА	10	7
Аллель (n=284)		
С	220	77,5
А	64	22,5

Таблица 2 – Частота встречаемости генотипов полиморфного варианта С-592А гена ИЛ-10 у пациентов с фибрилляцией предсердий в зависимости от уровня фракции выброса левого желудочка (абс./%)

Генотип	Частота (абс./%)				p 1-2
	Группа 1, ФВ <50%		Группа 2, ФВ ≥50%		
	абс.	%	абс.	%	
СС	17	54,8	21	48,8	нд
СА	9	29,1	17	39,6	нд
АА	5	16,1	5	11,6	нд
Всего	31	100,0	43	100,0	

Примечание: нд – недостоверные межгрупповые отличия.

Таблица 3 – Частота встречаемости аллелей С/А полиморфного маркера (rs1800872) гена ИЛ-10 у пациентов с фибрилляцией предсердий в зависимости от уровня фракции выброса левого желудочка (абс./%)

Аллель	Частота (абс./%)				р 1 и 2
	Группа 1, ФВ <50%		Группа 2, ФВ ≥50%		
	абс.	%	абс.	%	
С	43	69,4	59	68,6	нд
А	19	30,6	27	31,4	нд
Всего	62	100,0	86	100,0	

Примечание: нд – недостоверные межгрупповые отличия.

Таблица 4 – Частота встречаемости генотипов полиморфного варианта С-592А гена ИЛ-10 в зависимости от нозологической формы (абс./%)

Генотип	Частота (абс./%)		
	ФП на фоне ИБС и/или АГ (группа 1+ группа 2)	ИБС и/или АГ без ФП (группа 3)	Относительно здоровые (группа 4)
СС	38 (51,4%)*#	24 (77,4%)	26 (70,3%)
СА	26 (35,1%)	7 (22,6%)	11 (29,7%)
АА	10 (13,5%)*#	0	0
Всего	74 (100%)	31 (100%)	37 (100%)

Примечание: \* – различия по сравнению с группой 3; # – различия по сравнению с группой 4.

( $p < 0,05$ ). При этом различия в распределении частот генотипов и аллелей между пациентами группы 3 и группы 4 получено не было (табл. 4). При

анализе распределения аллелей по данному полиморфному варианту гена ИЛ-10 установили, что в группе пациентов с ФП достоверно чаще

встречалась аллель А по сравнению с пациентами группы 3 и группы 4 ( $p<0,05$ ) (табл. 5).

При оценке относительного риска (RR) развития неклапанной ФП у пациентов с ИБС и/или АГ в зависимости от полиморфного варианта гена ИЛ-10 были получены следующие результаты. Присутствие аллели С в генотипе связано со снижением риска развития ФП у пациентов с ИБС и/или АГ ( $RR=0,78$ ; 95% ДИ 0,68-0,89). Аналогичную зависимость получили для генотипа СС ( $RR=0,73$ ; 95% ДИ 0,58-0,93). В то же время у пациентов, оказавшихся носителями аллели А и генотипа АА риск развития неклапанной фибрилляции предсердий возрастает в 1,34 раза (95% ДИ 1,14-1,56) и в 1,48 раз (95% ДИ 1,3-1,71), соответственно.

При определении в плазме уровня ИЛ-10 пациенты группы 1 характеризовались более высокими значениями по сравнению с пациентами

группы 2 и группы 3 (6,98 пг/мл против 4,29 пг/мл и 4,32 пг/мл соответственно,  $p<0,01$ ). При этом статистически значимых отличий в уровне ИЛ-10 между пациентами группы 2 и группы 3 получено не было. Данные представлены на рисунке 1.

С целью изучения зависимости уровня ИЛ-10 от генотипа, пациенты были разделены на 3 подгруппы: подгруппа А – пациенты с генотипом СС, подгруппа Б – пациенты с генотипом СА, подгруппа В – пациенты с генотипом АА. Оценка влияния генотипа на уровень ИЛ-10 проводилась отдельно в каждой группе пациентов.

Для пациентов группы 1 (с ФП и сниженной ФВ) наблюдалось достоверное повышение уровня ИЛ-10 у носителей генотипа СС (6,98 (6,25;8,59) пг/мл) и генотипа СА (8,21 (7,9;11,1) пг/мл) по сравнению с пациентами, имеющими генотип АА (4,27 (3,45;4,61) пг/мл) ( $p<0,05$ ). При

Таблица 5 – Частота встречаемости аллелей С/А полиморфного маркера (rs1800872) гена ИЛ-10 в зависимости от нозологической формы (абс./%)

Аллель	Частота (абс./%)		
	ФП на фоне ИБС и/или АГ (группа 1+ группа 2)	ИБС и/или АГ без ФП (группа 3)	Относительно здоровые (группа 4)
С	102 (68,9%)*#	55 (88,7%)	63 (85,1%)
А	46 (31,1%)*#	7 (11,3%)	11 (14,9%)
Всего	148 (100%)	62 (100%)	74 (100%)

Примечание: \* – различия по сравнению с группой 3; # – различия по сравнению с группой 4.

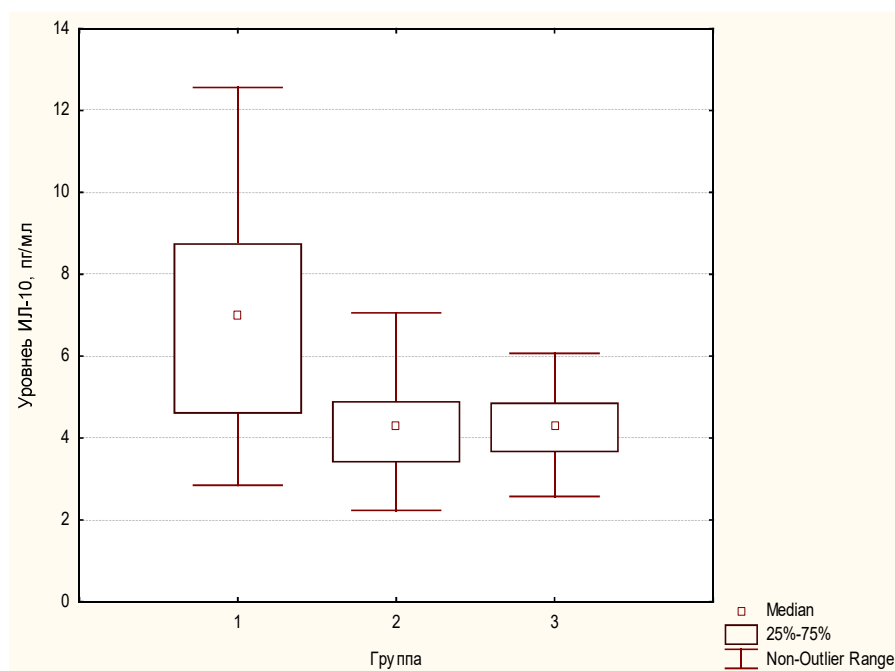


Рисунок 1 – Уровень ИЛ-10 в плазме крови у пациентов исследуемых групп.

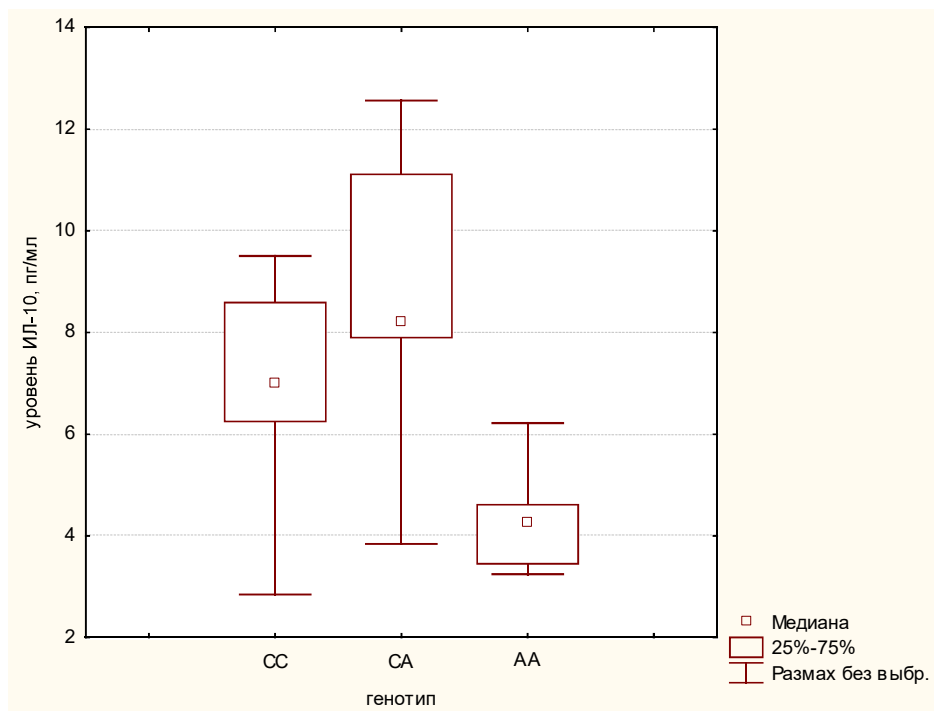


Рисунок 2 – Уровень ИЛ-10 у пациентов группы 1 в зависимости от генотипа.

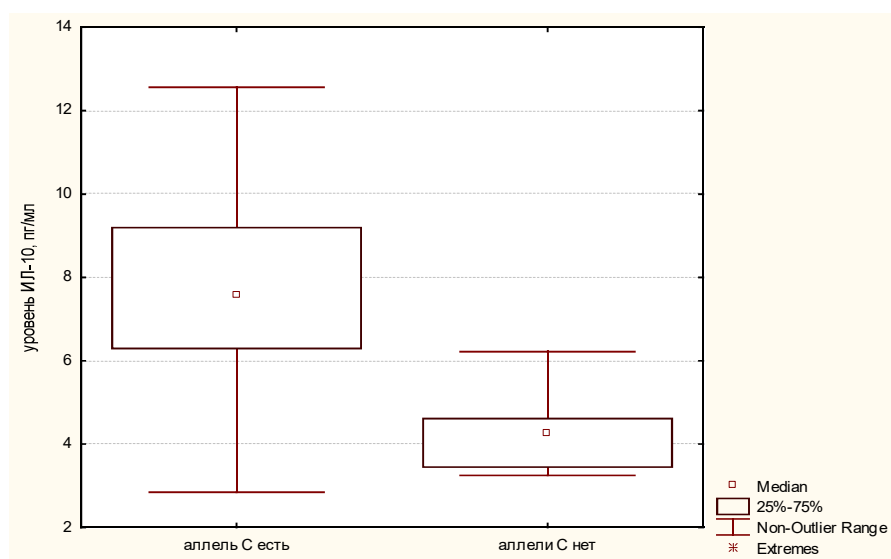


Рисунок 3 – Уровень ИЛ-10 у пациентов группы 1 в зависимости от наличия аллели С.

этом статистически значимых различий между пациентами с генотипом CC и CA не наблюдалось. Данные представлены на рисунке 2.

Дальнейший анализ взаимосвязи аллелей с уровнем ИЛ-10 у пациентов группы 1 позволил установить, что присутствие в генотипе аллели С ассоциировано с повышением уровня ИЛ-10. Медиана уровня ИЛ-10 у пациентов, имеющих аллель С в генотипе, составила 7,55 пг/мл (6,29; 9,2) против 4,27 пг/мл (3,45; 4,61) у пациентов

без аллели С ( $p < 0,01$ ). Данные представлены на рисунке 3.

У пациентов группы 2 и группы 3 уровень ИЛ-10 не отличался у пациентов с разными генотипами (табл. 6).

### Обсуждение

Анализ полиморфного маркера C-592A гена ИЛ-10 у пациентов Гродненского региона

Таблица 6 – Сравнительная характеристика уровня ИЛ-10 в зависимости от генотипа у пациентов группы 2 и группы 3

		Генотип			Р
		СС	СА	АА	
ИЛ-10, пг/мл	Группа 2 (n=43)	3,99 (3,33; 4,67)	4,47 (4,11; 7,29)	4,25 (3,69; 4,26)	нд
	Группа 3 (n=31)	4,11 (3,56; 4,51)	4,26 (3,51; 4,88)	-	нд

Примечание: нд – недостоверные межгрупповые отличия.

показал, что пациенты с ФП и без данной аритмии имеют различия в распределении аллелей и генотипов. Полученные результаты свидетельствуют о наличии прямой связи между носительством аллели А и генотипа АА и вероятностью развития ФП как у пациентов с ИБС и/или АГ, так и у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний.

Похожие данные были получены у пациентов китайской популяции. Частота аллели А была увеличена у пациентов с ФП и встречалась у 83,3% пациентов по сравнению с 72,5% группы контроля ( $p=0,0063$ ). Носители генотипа АА имели 2,08-кратное (95% ДИ 1.19-3.66) увеличение риска развития ФП по сравнению с носителями генотипа СС [13]. У пациентов японской популяции присутствие в генотипе аллели С было ассоциировано со снижением риска развития ФП [16].

В ряде работ было продемонстрировано, что полиморфизм С-592А гена ИЛ-10 связан с циркулирующим уровнем ИЛ-10 у пациентов на фоне различной патологии. Однако степень этой взаимосвязи неоднозначна, в одном исследовании носители генотипа АА характеризовались более высокой концентрацией ИЛ-10 по сравнению с носителями генотипа СА и СС [10]. В других работах получены противоположные результаты: уровень ИЛ-10 был выше у пациентов с генотипом СС и СА, чем у пациентов с генотипом АА [11-13]. Такая неоднородность полученных результатов может объясняться тем, что продукция ИЛ-10 не только генетически детерминирована, но и подвержена регуляторному влиянию как со стороны других генов, так и средовых факторов.

В нашем исследовании уровень ИЛ-10 был связан с генотипом только в группе пациентов с фибрилляцией предсердий и систолической дисфункцией левого желудочка. Наиболее высокие значения отмечены у носителей генотипа СА и СС. К тому же данная группа пациентов имела самые высокие значения цитокина среди всех обследуемых. Учитывая тот факт, что высокий

уровень ИЛ-10 может быть предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов с кардиоваскулярной патологией, изучение полиморфизма С-592А гена ИЛ-10 может быть полезно не только у пациентов с ФП, но и у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

### Заключение

1. Группа пациентов с ИБС и/или АГ без эпизодов ФП в анамнезе по частоте встречаемости генотипов и аллелей полиморфного маркера С-592А гена ИЛ-10 не имела различий при сравнении с группой лиц без сердечно-сосудистых заболеваний.

2. В группе пациентов с фибрилляцией предсердий частота встречаемости генотипа АА и аллели А достоверно выше, чем у пациентов с ИБС и/или АГ без эпизодов ФП в анамнезе. При этом риск развития неклапанной ФП у пациентов с ИБС и/или АГ при наличии аллели А повышен в 1,34 раза, а при наличии генотипа АА – в 1,48 раза.

3. Пациенты с ФП и сниженной фракцией выброса ЛЖ не отличались по распределению генотипов и аллелей от пациентов с ФП и нормальным значением фракции выброса ЛЖ, но имели отличия в уровне ИЛ-10 в зависимости от генотипа. В группе пациентов с ФП и сниженной ФВ ЛЖ максимальный уровень ИЛ-10 ассоциирован с генотипами СС/СА и носительством аллели С.

### Литература

1. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study / R. B. Schnabel [et al.] // Lancet. – 2015 Jul. – Vol. 386, N 9989. – P. 154–162.
2. Снежицкий, В. А. Роль воспаления в патогенезе фибрилляции предсердий / В. А. Снежицкий, Д. А. Бубешко // Кардиология в Беларуси. – 2015. – Т. 41, № 4. – С. 129–138.
3. Does elevated C-reactive protein increase atrial fibrillation risk? A Mendelian randomization of 47,000 individuals

- from the general population / S. C. Marott [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010 Aug. – Vol. 56, N 10. – P. 789–795.
4. Prognostic significance of raised plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein in atrial fibrillation / D. S. Conway [et al.] // Am. Heart. J. – 2004 Sep. – Vol. 148, N 3. – P. 462–466.
  5. Itoh, K. The role of IL-10 in human B cell activation, proliferation and differentiation / K. Itoh, S. Hirohata // J. Immunol. – 1995 May. – Vol. 154, N 9. – P. 4341–4350.
  6. Serum level of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes / C. Heeschen [et al.] // Circulation. – 2003 Apr. – Vol. 107, N 16. – P. 2109–2114.
  7. Pro/Anti-inflammatory cytokine imbalance in postischemic left ventricular remodeling / A. L. Pasqui [et al.] // Mediators Inflamm. – 2010. – Vol. 2010. – P. 974694.
  8. Plasma interleukin-10 levels and adverse outcomes in acute coronary syndrome / E. Cavusoglu [et al.] // Am. J. Med. – 2011 Aug. – Vol. 124, N 8. – P. 724–730.
  9. Circulating interleukin-10: association with higher mortality in systolic heart failure patients with elevated tumor necrosis factor- $\alpha$  / O. Amir [et al.] // Isr. Med. Assoc. J. – 2010 Mar. – Vol. 12, N 3. – P. 158–162.
  10. Связь полиморфизмов локусов g-1082a и c-592a гена IL10 с мультифокальным атеросклерозом у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST / С. А. Бернс [и др.] // Клини. медицина. – 2015. – Т. 93, № 11. – С. 28–34.
  11. Variants of the interleukin-10 promoter gene are associated with obesity and insulin resistance but not type 2 diabetes in caucasian italian subjects / D. Scarpelli [et al.] // Diabetes. – 2006 May. – Vol. 55, N 5. – P. 1529–1533.
  12. Influence of interleukin-10 polymorphisms on interleukin-10 expression and survival in critically ill patients / P. R. Lowe [et al.] // Crit. Care Med. – 2003 Jan. – Vol. 31, N 1. – P. 34–38.
  13. Association of Interleukin-10 promotor polymorphisms with atrial fibrillation in Han Chinese / D. D. Zheng [et al.] // Int. J. Clin. Exp. Med. – 2014. – Vol. 7, N 11. – P. 4199–4206.
  14. Differential regulation of interleukin-10 production by genetic and environmental factors – a twin study / E. Reuss [et al.] // Genes. Immun. – 2002 Nov. – Vol. 3, N 7. – P. 407–413.
  15. Interleukin-10 [ATA] promoter haplotype and prostate cancer risk: a population-based study / T. Eder [et al.] // Eur. J. Cancer. – 2007 Feb. – Vol. 43, N 3. – P. 472–475.
  16. Genetic factors for lone atrial fibrillation / K. Kato [et al.] // Int. J. Mol. Med. – 2007 Jun. – Vol. 19, N 6. – P. 9333–9339.

Поступила 08.02.2017 г.

Принята в печать 04.04.2017 г.

## References

1. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. Lancet. 2015 Jul;386(9989):154-62. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61774-8.
2. Snezhitskiy VA, Bubeshko DA. The role of inflammation in pathogenesis of atrial fibrillation. Kardiologiya Belarusi. 2015;41(4):129-38. (In Russ.)
3. Marott SC, Nordestgaard BG, Zacho J, Friberg J, Jensen GB, Tybjaerg-Hansen A, et al. Does elevated C-reactive protein increase atrial fibrillation risk? A Mendelian randomization of 47,000 individuals from the general population. J Am Coll Cardiol. 2010 Aug;56(10):789-95. doi: 10.1016/j.jacc.2010.02.066.
4. Conway DS, Buggins P, Hughes E, Lip GY. Prognostic significance of raised plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein in atrial fibrillation. Am Heart J. 2004 Sep;148(3):462-6. doi: 10.1016/j.ahj.2004.01.026
5. Itoh K, Hirohata S. The role of IL-10 in human B cell activation, proliferation and differentiation. J Immunol. 1995 May;154(9):4341-50.
6. Heeschen C, Demeter S, Hamm CW, Fichtlscherer S, Boersma E, Simoons ML, et al. Serum level of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes. Circulation. 2003 Apr;107(16):2109-14. doi: 10.1161/01.CIR.0000065232.57371.25
7. Pasqui AL, Di Renzo M, Maffei S, Pastorelli M, Pompella G, Auteri A, et al. Pro/Anti-inflammatory cytokine imbalance in postischemic left ventricular remodeling. Mediators Inflamm. 2010;2010:974694. doi: 10.1155/2010/974694.
8. Cavusoglu E, Marmur JD, Hojjati MR, Chopra V, Butala M, Subnani R, et al. Plasma interleukin-10 levels and adverse outcomes in acute coronary syndrome. Am J Med. 2011 Aug;124(8):724-30. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.02.040
9. Amir O, Rogowski O, David M, Lahat N, Wolff R, Lewis BS. Circulating interleukin-10: association with higher mortality in systolic heart failure patients with elevated tumor necrosis factor- $\alpha$ . Isr Med Assoc J. 2010 Mar;12(3):158-62.
10. Berns SA, Shmidt EA, Makeeva OA, Golikova AA, Ivanova TB, Nagirnyak OA, i dr. The relationship of loci polymorphisms g-1082a and c-592a IL10 gene with multifocal atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation. Klin Meditsina. 2015;93(11):28-34. (In Russ.)
11. Scarpelli D, Cardellini M, Andreozzi F, Laratta E, Hribal ML, Marini MA, et al. Variants of the interleukin-10 promoter gene are associated with obesity and insulin resistance but not type 2 diabetes in caucasian italian subjects. Diabetes. 2006 May;55(5):1529-33.
12. Lowe PR, Galley HF, Abdel-Fattah A, Webster NR. Influence of interleukin-10 polymorphisms on interleukin-10 expression and survival in critically ill patients. Crit Care Med. 2003 Jan;31(1):34-8.
13. Zheng DD, Ji SN, Chen C, Deng XT, Su YM, Pan HY, et al. Association of Interleukin-10 promotor polymorphisms with atrial fibrillation in Han Chinese. Int J Clin Exp Med. 2014;7(11):4199-206.
14. Reuses E, Fimmers R, Kruger A, Becker C, Rittner C, Höhler T. Differential regulation of interleukin-10 production by genetic and environmental factors – a twin study. Genes Immun. 2002 Nov;3(7):407-13. doi: 10.1038/



- sj.gene.6363920
15. Eder T, Mayer R, Langsenlehner U, Renner W, Krippel P, Wascher TC, et al. Interleukin-10 [ATA] promoter haplotype and prostate cancer risk: a population-based study. *Eur J Cancer*. 2007 Feb;43(3):472-5. doi: 10.1016/j.ejca.2006.11.003
16. Kato K, Oguri M, Hibino T, Yajima K, Matsuo H, Segawa T, et al. Genetic factors for lone atrial fibrillation. *Int J Mol Med*. 2007 Jun;19(6):933-9.

Submitted 08.02.2017

Accepted 04.04.2017

**Сведения об авторах:**

Бубешко Д.А. – аспирант 1-ой кафедры внутренних болезней, Гродненский государственный медицинский университет;

Снежицкий В.А. – член-корр. НАН Беларуси, ректор, д.м.н., профессор 1-ой кафедры внутренних болезней, Гродненский государственный медицинский университет;

Степура Т.Л. – младший научный сотрудник Научно-исследовательской лаборатории, Гродненский государственный медицинский университет.

**Information about authors:**

*Bubeshka D.A. – postgraduate of the Chair of Internal Medicine No.1, Grodno State Medical University;*

*Snezhitskiy V.A. – Doctor of Medical Sciences, corresponding member of the Belarusian National Academy of Sciences, rector, professor of the Chair of Internal Medicine No.1, Grodno State Medical University;*

*Stepuro T.L. – associate research officer of the Scientific-Research Laboratory of the Scientific-Research Department, Grodno State Medical University.*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80, Гродненский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, 1-я кафедра внутренних болезней. E-mail: bubeshkodarya@gmail.com – Бубешко Дарья Анатольевна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 230009, Grodno, 80 Gorky str., Grodno State Medical University, Chair of Internal Medicine No.1. E-mail: bubeshkodarya@gmail.com – Darya A. Bubeshka.