

УДК 577.125.8

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИИ АЛЛЕЛЬНОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *IL1RN* С РАЗВИТИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Л. В. Топчиева^{1*}, В. А. Корнева², Д. А. Аторин¹

¹ Институт биологии КарНЦ РАН, ФИЦ «Карельский научный центр РАН»
(ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия, Россия, 185910),
*topchieva67@mail.ru

² Петрозаводский государственный университет (просп. Ленина, 33, Петрозаводск,
Республика Карелия, Россия, 185910)

Исследован вклад полиморфных маркеров rs2234663 (VNTR) и rs419598 (с.2008Т>С) гена *IL1RN* в предрасположенность населения Карелии к развитию артериальной гипертензии. Встречаемость аллелей и генотипов по указанным маркерам в группе здоровых людей и пациентов с артериальной гипертензией была практически одинаковой ($\chi^2 = 0,178$, $p = 0,67$; $\chi^2 = 0,540$, $p = 0,76$; $\chi^2 = 0,01$, $p = 0,93$, $\chi^2 = 1,68$, $p = 0,43$ соответственно для аллелей и генотипов по rs2234663 и rs419598). Уровень IL-1 β и IL-1 α в плазме здоровых людей не зависел от носительства указанных аллельных вариантов гена *IL1RN*. Количество транскриптов гена молекулы межклеточной адгезии *ICAM1* оказалось выше в лейкоцитах периферической крови здоровых индивидов с генотипом А1А1 по rs2234663 и ТТ по rs419598 по сравнению с носителями альтернативных генотипов ($p < 0,05$). Содержание растворимой формы *ICAM* (sICAM) было выше в плазме здоровых людей с генотипом А1А1, чем у носителей генотипов А1А2 и А2А2 по rs2234663 ($p = 0,02$). Таким образом, ассоциация полиморфных маркеров VNTR и с.2008Т>С гена *IL1RN* с риском развития артериальной гипертензии у населения Республики Карелия не выявлена. Тем не менее обнаружено влияние генотипа по rs2234663 и по rs419598 на уровень транскриптов гена *ICAM1* и rs2234663 – на содержание sICAM позволяет предположить, что указанные полиморфные локусы могут вовлекаться в предрасположенность к формированию стабильно высокого давления крови, вероятно, через регуляцию функций эндотелия сосудов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; аллельный полиморфизм гена *IL1RN*; интерлейкин 1 β , интерлейкин 1 α

Для цитирования: Топчиева Л. В., Корнева В. А., Аторин Д. А. Анализ ассоциации аллельного полиморфизма гена *IL1RN* с развитием артериальной гипертензии // Труды Карельского научного центра РАН. 2023. № 7. С. 106–116. doi: 10.17076/eb1795

Финансирование. Финансовое обеспечение исследований осуществлялось из средств федерального бюджета на выполнение государственного задания КарНЦ РАН (FMEN-2022-0009).

L. V. Topchieva^{1*}, V. A. Korneva², D. A. Atorin¹. ANALYSIS OF THE ASSOCIATION OF *IL1RN* GENE ALLELIC POLYMORPHISM WITH THE DEVELOPMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

¹ Institute of Biology, Karelian Research Centre, Russian Academy of Sciences

(11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia), *topchieva67@mail.ru

² Petrozavodsk State University (33 Lenin Ave., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia)

The contribution of polymorphic markers rs2234663 (VNTR) and rs419598 (c.2008T>C) of the *IL1RN* gene to the predisposition to the development of arterial hypertension among the population of Karelia was studied. The occurrence of alleles and genotypes for these markers was almost the same in the group of healthy people and in patients with arterial hypertension ($\chi^2 = 0.178$, $p = 0.67$; $\chi^2 = 0.540$, $p = 0.76$; $\chi^2 = 0.01$, $p = 0.93$, $\chi^2 = 1.68$, $p = 0.43$, respectively for alleles and genotypes for rs2234663 and rs419598). The level of IL-1 β and IL-1 α in the plasma of healthy people did not depend on the carriage of these allelic variants of the *IL1RN* gene. The number of transcripts of the intercellular adhesion molecule *ICAM1* gene was higher in peripheral blood leukocytes of healthy individuals with the A1A1 genotype for rs2234663 and TT for rs419598 compared with carriers of alternative genotypes ($p < 0.05$). The content of the soluble form of ICAM (sICAM) was higher in the plasma of healthy people with the A1A1 genotype than in carriers of the A1A2 and A2A2 genotypes for rs2234663 ($p = 0.02$). Thus, no association was detected between the polymorphic markers VNTR and c.2008T>C of the *IL1RN* gene and the risk of developing arterial hypertension in inhabitants of the Republic of Karelia. Nevertheless, the observed effect of the rs2234663 and rs419598 genotypes on *ICAM1* level and rs2234663 gene transcripts on sICAM content suggests that these polymorphic loci may be involved in the predisposition to developing steadily high blood pressure, probably through regulation of vascular endothelial functions.

Keywords: arterial hypertension; allelic polymorphism of the *IL1RN* gene; interleukin 1 β ; interleukin 1 α

For citation: Topchieva L. V., Korneva V. A., Atorin D. A. Analysis of the association of *IL1RN* gene allelic polymorphism with the development of arterial hypertension. *Trudy Karel'skogo nauchnogo tsentra RAN = Transactions of the Karelian Research Centre RAS*. 2023. No. 7. P. 106–116. doi: 10.17076/eb1795

Funding. The study was funded from Russian federal budget through state assignment to KarRC RAS (FMEN-2022-0009).

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания, в том числе и артериальная гипертензия (АГ), характеризуются активацией клеток врожденного и адаптивного иммунитета, которые вырабатывают ряд про- и противовоспалительных факторов [Agita, Alsagaff, 2017; Mikolajczyk, Guzik, 2019]. Среди них цитокинам семейства IL-1 отводится важнейшая роль в инициации воспалительных реакций [Abbate et al., 2020]. В физиологически нормальных условиях эти цитокины синтезируются в качестве предшественников. IL-1 β в основном продуцируется моноцитами, макрофагами и нейтрофилами в условиях воспаления. Синтез IL-1 α также индуцируется в клетках миелоидного ряда, однако предшественник IL-1 α конститутивно присутствует во всех мезенхимальных клетках, включая клетки миокарда. Зрелый активный

IL-1 β образуется в результате процессинга предшественника после активации инфлам-масы NLRP3 и каспазы 1, после чего он секретируется во внеклеточное пространство. Предшественник IL-1 α высвобождается при некротической гибели клеток, он уже представляет собой активную форму и может индуцировать синтез IL-1 β . IL-1 α также присутствует в мембране клеток и участвует в формировании межклеточных контактов. Как IL-1 α , так и IL-1 β при введении в субнанолярных концентрациях вызывают системное воспаление [Dinarello, 2011]. У здоровых людей экспрессия гена *IL1B* низкая или отсутствует в моноцитах крови, но заметно повышается при патологических состояниях, в том числе и АГ [Топчиева и др., 2023]. Уровень IL-1 β в плазме крови здоровых людей составляет около 0,33 пг/мл [Ter Horst et al., 2016]. У гипертоников его концентрация в плазме значительно

превышает таковую у здоровых индивидов [Tanase et al., 2019].

Биологическая активность IL-1 β и IL-1 α регулируется за счет их связывания с соответствующими рецепторами (IL-1R): IL-1RI и IL-1RII. При этом IL-1 α преимущественно связывается с рецептором типа I, а IL-1 β – с рецептором типа II. В плазме крови обнаруживается растворимая форма IL-1RII, которая действует как рецептор-ловушка для IL-1 β и IL-1 α . Помимо растворимого IL-1RII в модулировании активности этих цитокинов участвует антагонист IL-1Ra, принадлежащий к семейству цитокинов IL-1. Он связывается с рецепторами IL-1 на клетках-мишенях и предотвращает индукцию сигнала от IL-1 β и IL-1 α [Arend et al., 1998]. Дефицит IL-1Ra связан с опасным для жизни системным воспалением с поражением кожи и костей [Aksentijevich et al., 2009]. Лечение этих пациентов с использованием человеческого рекомбинантного IL-1Ra (анакинра) быстро устраняет симптомы системного воспаления. IL-1Ra экспрессируется в виде секреторной (sIL-1Ra) и внутриклеточной (icIL-1Ra) форм, и обе они с высокой аффинностью связываются с IL-1R1, противодействуя эффектам IL-1. Внутриклеточные изоформы служат резервуаром IL-1Ra, который высвобождается при гибели клеток или активно секреторируется, помогая сдерживать воспаление или повреждение тканей [Arend et al., 1998]. Секреторный IL-1Ra продуцируется в основном в иммунных клетках и способен подавлять продукцию нескольких провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α и IL-1 β [Arend et al., 1998]. Повышение уровня IL-1Ra наблюдается в сыворотке или воспаленных тканях беременных женщин с преэклампсией [Sothcombe et al., 2015] и пациентов с артериальной гипертензией [Peeters et al., 2001; Roselló-Lletí et al., 2009]. Как оказалось, повышение содержания IL-1Ra в плазме крови может предшествовать формированию стабильно высокого давления крови [Vanhala et al., 2008].

Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что продукция антагониста рецептора IL-1 определяется также генетическими факторами. Известны аллельные варианты гена *IL1RN*, связанные с регуляцией уровня IL-1Ra. Так, аллель 2 по rs2234663 (2 повтора вставки 89 п.о. во втором интроне гена *IL1RN*) (VNTR) ассоциирована с более высоким уровнем IL-1RA [Danis et al., 1995; Hurme, Santtila, 1998]. По данным Vamvakoroulos с соавт. [2002], здоровые носители аллеля 2 *IL1RN* имеют более высокий уровень IL-1RA в плазме, чем лица, в генотипе которых этого аллеля нет. У лиц, имеющих аллель 1, наблюдается

более высокий уровень IL-1 β . Лейкоциты периферической крови, полученные от здоровых людей, имеющих аллель 2, продуцируют более высокий уровень IL-1RA после активации *in vitro* [Danis et al., 1995]. Аллель 2 по полиморфному маркеру VNTR *IL1RN* находится в неравновесии по сцеплению с аллелем C по rs419598 (с.2008T>C) гена *IL1RN* [Clay et al., 1996]. Известно, что rs419598, представляющий собой однонуклеотидную замену (тимин на цитозин) во втором экзоне на антисмысловой цепи, связан с риском артериальной гипертензии [Fragoso et al., 2010]. Тем не менее сведений об ассоциации этих полиморфных вариантов гена *IL1RN* с развитием АГ очень мало в имеющейся на данный момент литературе. Цель исследования – изучить связь аллельных вариантов (rs2234663 и rs419598) гена *IL1RN* с риском развития артериальной гипертензии.

Материалы и методы

В исследование были включены условно здоровые люди и пациенты с диагнозом артериальная гипертензия (I-II стадии), жители Карелии, в основном города Петрозаводска. Для генотипирования по rs2234663 и rs419598 гена *IL1RN* использовали образцы ДНК 148 здоровых людей и 132 пациентов с АГ (средний возраст – $44 \pm 3,85$ и $50,4 \pm 4,82$ соответственно). Диагноз АГ ставили амбулаторно с учетом рекомендаций европейского общества кардиологов по артериальной гипертензии (ESC, 2018) [Williams et al., 2018]. Уровень систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) (однократное измерение) у больных АГ: $136,19 \pm 1,57$ и $82,17 \pm 1,18$ мм рт. ст. соответственно. Креатинин – $86,79 \pm 4,67$ мкмоль/л, индекс массы тела – $26,53 \pm 0,60$ кг/м². Общие критерии исключения для исследования: наличие хронических иммуновоспалительных заболеваний, в том числе сахарного диабета второго типа, злоупотребление алкоголем, курение табака, перенесенные в последние два месяца инфекционные заболевания, индекс массы тела ≥ 28 кг/м². Условно здоровые доноры были подобраны при прохождении диспансеризации. От всех обследованных получено информированное согласие на проведение исследований.

Использовали периферическую кровь, взятую натощак. Из одной пробы крови выделяли ДНК, получали фракцию лейкоцитов и плазму. ДНК выделяли на микроколонках DiaGene («Диаэм», Россия) согласно инструкции к набору. Качество и количество ДНК определяли на спектрофотометре SmartSpecPlus (Bio-Rad, США).

Генотипирование по локусам гена *IL1RN* осуществляли методом ПЦР и ПЦР-ПДРФ анализа. Праймеры для амплификации участка, соответствующего rs419598: прямой 5'gggatgtaac-sagaagaccttctatct, обратный 5'саaccactcaccttctaaattgacatt. Праймеры для амплификации локуса rs2234663 указаны в работе [Ramírez-Pérez et al., 2017].

Полимеразную цепную реакцию проводили в термоциклере МахуGene (АхуGene, США) с использованием реактива Screen-Mix HS («Евроген», Россия). Продукты амплификации ДНК, соответствующие rs419598, обрабатывали эндонуклеазой рестрикции *HpaII* (1 о. е.) («СибЭнзим», Россия) в течение 16 часов. Продукты рестрикции анализировали после электрофоретического разделения в 6% ПААГ. Продукты амплификации локуса rs2234663 анализировали после электрофоретического разделения в 1,5% агарозном геле.

Чтобы исключить влияние провоспалительных стимулов, уровень транскриптов генов *VCAM1* и *ICAM1* исследовали в ЛПК здоровых людей. Для анализа уровня экспрессии генов были случайным образом отобраны образцы тотальной РНК (тотРНК), выделенной из лейкоцитов периферической крови (ЛПК) с использованием реагента PureZole (Bio-Rad, США) условно здоровых доноров (40 человек, возраст 45,0 ± 4,3 года). Качество выделенной тотРНК определяли после электрофоретического разделения в 1% агарозном геле. Количество тотРНК оценивали на спектрофотометре SmartSpecPlus (Bio-Rad, США). ТотРНК обрабатывали ДНКазой (1 о. е.). Первую цепь кДНК синтезировали, используя набор для обратной транскрипции «MMLV RT kit» («Евроген», Россия). Качество и количество кДНК оценивали на спектрофотометре SmartSpecPlus (Bio-Rad, США). Уровень транскриптов генов изучали методом ПЦР в режиме реального времени на приборе LightCycler (Roche, Германия), используя набор qPCRmix-HS SYBR («Евроген», Россия). Последовательность

праймеров и условия ПЦР-РВ даны в таблице 1. Праймеры для ПЦР конструировали в программе Beacon Designer 5. В качестве референсных генов использовали гены *18S rRNA* и *GAPDH*. Эффективность ПЦР (не менее 98%) оценивали по стандартным кривым. Специфичность продуктов проверяли по кривым плавления. Каждую ПЦР повторяли не менее двух раз. Количество транскриптов оценивали по ΔCt .

Содержание интерлейкина 1 бета (IL-1 β), растворимой формы молекулы адгезии сосудистого эндотелия (sVCAM), растворимой формы молекулы межклеточной адгезии (sICAM) в плазме крови 40 условно здоровых доноров (18 мужчин и 22 женщины, возраст 38 ± 3,01 и 41,53 ± 2,35 соответственно) определяли методом иммуноферментного анализа, используя наборы Human ICAM1 ELISA Kit (ELK Biotechnology, Китай), Human sVCAM ELISA Kit (ELK Biotechnology, Китай), ELISA Kit for Interleukin 1 Alpha (IL1a) (Cloud-Clone Corporation, США), «Интерлейкин-1 бета-ИФА-БЕСТ» («Вектор-Бест», Россия), согласно протоколам производителя. Измерения проводили в двукратной аналитической повторности.

Статистическая обработка данных выполнена в пакете программ Statgraphics Centurion XVI (version 16.1.11) и GenAlex6.502. При сравнении частот встречаемости аллелей и генотипов в группах условно здоровых людей и пациентов с АГ применяли критерий χ^2 . Определяли значения наблюдаемой (H_o) и ожидаемой (H_e) гетерозиготности, соответствие равновесию Харди – Вайнберга, отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) и уровнем значимости, равным 0,05. Согласно тесту Шапиро – Уилка, биохимические показатели распределены ненормально. Значимость различий средних величин оценивали с помощью U-критерия Вилкоксона – Манна – Уитни. Данные представлены в виде медианы, 25% и 75% перцентилей (Q1; Q3). Проведен дисперсионный анализ с использованием H-критерия Краскала –

Таблица 1. Последовательность праймеров для ПЦР-РВ

Table 1. Primer sequence for real-time PCR

Ген Gene	Последовательность праймеров (прямой (F) и обратный (R)) Primer sequence (forward (F) and reverse (R))	Размер ПЦР продукта, п.о. PCR product size, b.p.	Источник Source
<i>18S rRNA</i>	F: AGAACGGCTACCACATCCA R: CACCAGACTTGCCCTCCA	169	Pinto et al., 2010
<i>GAPDH</i>	F: GAAGGTGAAGGTCGGAGTC R: GAAGATGGTATGGGATTTC	226	Собственный дизайн Authors' design
<i>VCAM1</i>	F: ATGCCTGGGAAGATGGTCG R: GACGGAGTCACCAATCTGAGC	129	Rajan et al., 2008
<i>ICAM1</i>	F: AGAGGTCTCAGAAGGGACCG R: GGGCCATACAGGACACGAAG	228	Rajan et al., 2008

Уоллиса. Возраст индивидов, включенных в исследование, представлен в виде средних значений и ошибки среднего ($M \pm m$). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Исследования выполнены на оборудовании Центра коллективного пользования ФИЦ «Карельский научный центр РАН».

Результаты

В исследуемых группах проводился тест на соответствие распределения равновесию Харди – Вайнберга. Отклонение частот генотипов по rs2234663 и rs419598 от равновесия Харди – Вайнберга в группах исследования не выявлено (табл. 2).

Ген *IL1RN* во втором интроне имеет тандемный повтор 86 п. н. (VNTR). VNTR (rs2234663) полиморфный вариант представлен в популяциях пятью аллелями (от *1 до *5), согласно присутствию 4, 2, 5, 3 и 6 копий последова-

тельности из 86 п. о. В исследуемой нами выборке были обнаружены аллели A1 (410 п. о.), A2 (240 п. о.) и A4 (500 п. о.). Частота аллеля A4 в изучаемой выборке – 0,36 %. Один аллель A4 встречался в группе здоровых людей и один аллель A4 – в группе пациентов с АГ.

Частота аллелей и генотипов по rs2234663 в группе здоровых людей и пациентов с АГ не различалась (табл. 2). Встречаемость аллелей и генотипов по rs419598 (с.2008Т>С) в группах исследования была практически одинаковой (табл. 2).

Частота аллеля Т и аллеля С по rs419598 в изучаемой нами выборке не отличалась от частоты этих аллелей среди европейского населения (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs419598>). В базе данных NCBI аллель С обозначен как минорный аллель для европейской популяции с частотой 25 %. В исследуемой нами выборке частота этих аллелей составляет 78 и 22 % соответственно для аллеля Т и С.

Таблица 2. Встречаемость аллелей и генотипов по полиморфным маркерам rs2234663 (VNTR), rs419598 (с.2008Т>С) гена *IL1RN* в группах условно здоровых людей и пациентов с артериальной гипертензией

Table 2. The occurrence of alleles and genotypes for polymorphic markers rs2234663 (VNTR), rs419598 (с.2008Т>С) of the *IL1RN* gene in groups of apparently healthy people and patients with arterial hypertension

Маркер Marker	Аллели и генотипы Alleles and genotypes	Группы Groups								χ^2	Сравни- ваемые аллели и генотипы Comparable alleles and genotypes	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)
		Здоровые люди Healthy people				Пациенты с АГ Patients with hypertension						
		Встречае- мость (%) Occurrence (%)	H _o	H _e	P _{НВЕ}	Встречае- мость (%) Occurrence (%)	H _o	H _e	P _{НВЕ}			
rs2234663	A1	220 (75)	0,368	0,381	0,800	192 (73)	0,346	0,395	0,319	0,178 (p=0,674)	A1 vs A2	1,085 (0,743–1,583)
	A2	75 (25)				71 (27)						
	A1A1	84 (56,8)				74 (56,1)				0,540 (p=0,764)	A1A1+A1A2 vs A2A2	1,36 (0,588–3,151)
	A1A2	53 (35,8)				45 (34,1)						
	A2A2	11 (7,4)				13 (9,8)						
rs419598	T	230 (78,0)	0,40	0,34	0,27	206 (78,0)	0,43	0,38	0,05	0,009 (0,926)	T vs C	0,981 (0,658–1,463)
	C	66 (22,0)				58 (22,0)						
	TT	86 (58,1)				75 (56,8)				1,678 (0,433)	CC+TC vs TT	0,802 (0,499–1,289)
	TC	58 (39,2)				56 (42,4)						
	CC	4 (2,7)				1 (0,76)						

Примечание. Данные по встречаемости аллелей и генотипов представлены в виде абсолютных значений, в скобках – в процентном отношении. H_o – наблюдаемая гетерозиготность, H_e – ожидаемая гетерозиготность, P_{НВЕ} – уровень значимости при равновесии Харди – Вайнберга.

Note. Data on the occurrence of alleles and genotypes are given as absolute values, in parentheses – as a percentage. H_o – observed heterozygosity, H_e – expected heterozygosity, P_{НВЕ} – significance level at Hardy – Weinberg equilibrium.

Содержание IL-1 β и IL-1 α в плазме крови здоровых людей у носителей аллельных вариантов по rs2234663 и rs419598 гена *IL1RN* не различалось (табл. 3). Связь носительства аллельных вариантов по указанным локусам с содержанием IL-1 β и IL-1 α не выявлена (для IL-1 β : $N = 1,48$, $p = 0,22$ и $N = 0,16$, $p = 0,69$ соответственно для rs2234663 и rs419598; для IL-1 α : $N = 1,75$, $p = 0,18$ и $N = 0,01$, $p = 0,92$ соответственно для rs2234663 и rs419598).

Уровень транскриптов гена *VCAM1* в ЛПК здоровых индивидов, имеющих разные аллельные варианты по rs2234663 и rs419598, был практически одинаковым (табл. 3). Содержание мРНК гена *ICAM1* оказалось значимо выше в ЛПК здоровых индивидов с генотипом А1А1 по rs2234663 и генотипом ТТ по rs419598 по сравнению с носителями альтернативных генотипов (табл. 3). Обнаружено влияние генотипа по указанным полиморфным вариантам гена *IL1RN* на уровень транскриптов гена *ICAM1* ($N = 7,37$, $p = 0,007$ и $N = 4,63$, $p = 0,03$ соответственно для rs2234663 и rs419598).

Содержание растворимой формы *VCAM* в плазме здоровых индивидов, носителей разных аллельных вариантов по rs2234663 и rs419598, было практически одинаковым (табл. 3). Содержание s*ICAM* оказалось значимо выше в плазме крови здоровых индивидов, имеющих генотип А1А1 по rs2234663. Различий в содержании s*ICAM* у носителей разных аллельных

вариантов по rs419598 не обнаружено. Выявлено влияние генотипа по rs2234663 на уровень растворимой формы *ICAM* ($N = 5,40$, $p = 0,02$).

Обсуждение

Артериальная гипертензия – заболевание, характеризующееся формированием стабильно высокого давления крови (значения САД – более 130 мм рт. ст. и значения ДАД – более 80 мм рт. ст.). Уровень артериального давления является полигенным признаком, реализующимся за счет взаимодействий ген-ген и ген-среда [Naber, Siffert, 2004]. По данным Giri и соавторов [2019], в настоящее время идентифицировано 505 независимых генных локусов, связанных с одним или несколькими признаками артериального давления: САД, ДАД и пульсовым давлением. В другой работе указывается более 900 генных локусов, участвующих в регуляции артериального давления [Evangelou et al., 2018].

В патогенезе АГ и, возможно, ее этиологии играет важную роль хроническое вялотекущее воспаление, сопровождающееся повышением содержания провоспалительных белков в плазме крови [Srivastava et al., 2016]. Показано, что их уровень даже у здоровых людей весьма вариабелен и может определяться наличием мутаций в регуляторных и структурных областях кодирующих их генов [Humphries et al., 2001;

Таблица 3. Содержание IL-1 β , s*VCAM*, s*ICAM* в плазме крови и уровень транскриптов генов *VCAM1*, *ICAM1* в ЛПК здоровых людей, имеющих в генотипе разные аллельные варианты по rs2234663 и rs419598

Table 3. The content of IL-1 β , s*VCAM*, s*ICAM* in blood plasma and the *VCAM1*, *ICAM1* genes transcripts level in PBL of healthy people with different allelic variants for rs2234663 and rs419598

Показатель Index	Rs2234663		p	Rs419598		p
	A1A1 (N=21)	A1A2+A2A2 (N=19)		ТТ (N=17)	ТС+СС (N=23)	
IL-1 β , пг/мл IL-1 β , pg/ml	1,33 (0,84–3,33)	2,00 (1,50–4,00)	0,26	2,33 (1,17–3,67)	1,84 (1,33–3,00)	0,87
IL-1 α , пг/мл IL-1 α , pg/ml	5,333 (4,571–6,095)	4,762 (4,190–5,333)	0,152	4,762 (4,381–5,687)	4,933 (4,190–5,333)	0,967
Уровень транскриптов <i>VCAM1</i> , отн. ед. <i>VCAM1</i> transcript level, relative units	0,00095 (0,0006–0,0013)	0,0011 (0,00059–0,0044)	0,48	0,00095 (0,0006–0,0020)	0,0011 (0,0007–0,0064)	0,25
Уровень транскриптов <i>ICAM1</i> , отн. ед. <i>ICAM1</i> transcript level, relative units	0,103 (0,038–0,117)	0,048 (0,029–0,081)	0,03	0,114 (0,081–0,180)	0,070 (0,038–0,101)	0,006
s <i>VCAM</i> , пг/мл s <i>VCAM</i> , pg/ml	0,600 (0,433–0,688)	0,600 (0,511–0,713)	0,967	0,559 (0,433–0,688)	0,545 (0,434–0,712)	0,510
s <i>ICAM</i> , пг/мл s <i>ICAM</i> , pg/ml	681 (464,85–828,50)	493,30 (209,71–547,01)	0,022	573,96 (464,85–821,50)	541,82 (450,00–593,91)	0,25

Примечание. Данные представлены в виде медианы с указанием 25% и 75% перцентилей (Q1; Q3). N – количество людей.
Note. Data are given as a median with 25% and 75% percentiles (Q1; Q3). N is the number of people.

Flores-Alfaro et al., 2012]. Таким образом, аллельный полиморфизм генов, кодирующих провоспалительные белки, может влиять на уровень артериального давления и предрасположенность людей к формированию стабильно высокого давления крови.

Существенную роль в патогенезе артериальной гипертензии играет интерлейкин-1 β [Tanase et al., 2019]. Повышение его уровня в условиях воспаления связано с активацией инфламмосомы NLRP3 в клетках врожденного иммунитета и влечет за собой изменение функций гладкомышечных клеток, ремоделирование стенок сосудов [Tanase et al., 2019]. У здоровых людей вариабельность уровня IL-1 β может определяться генетическими факторами, а именно аллельными вариантами гена *IL1B* и, как оказалось, гена *IL1RN*, кодирующего антагонист рецептора IL-1. Так, замена цитозина на тимин в позиции -31 промотора (rs1143627) гена *IL1B* приводит к усилению сродства транскрипционных факторов C/EBP β и PU.1 и способствует повышению продукции IL-1 β [Zhang et al., 2014]. Как уже отмечено во введении, аллельный полиморфизм гена *IL1RN* связан с вариабельностью уровня IL-1Ra и IL-1 β . В частности, здоровые индивиды с двумя повторами вставки 89 п. о. во втором интроне гена *IL1RN* (rs2234663) имеют более высокий уровень IL-1RA в плазме, чем лица, в генотипе которых этого аллеля нет [Vamvakopoulos et al., 2002]. Наличие в генотипе четырех повторов вставки (аллель A1) ассоциировано с более высоким уровнем IL-1 β в плазме [Vamvakopoulos et al., 2002]. Вероятно, это может объяснять связь носительства аллельных вариантов по указанному rs с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Так, обнаружено, что VNTR полиморфный локус гена *IL1RN* связан с риском развития коронарной болезни сердца у жителей Великобритании [Francis et al., 1999] и Мексики [Fragoso et al., 2010], с повышенным риском АГ у австралийцев [Lin, Morris, 2002]. В нашем исследовании мы не выявили ассоциацию полиморфного локуса rs2234663 с развитием артериальной гипертензии у жителей Карелии. Локус rs2234663 находится в неравновесии по сцеплению с rs419598, который представляет собой замену тимина на цитозин в положении +2018 в экзоне 2 гена *IL1RN*. Замена тимина на цитозин в этой позиции не приводит к изменению аминокислотной последовательности белка. Ассоциация указанного полиморфного маркера с риском развития АГ установлена для жителей Мексики [Fragoso et al., 2010]. Связь полиморфного маркера rs419598 (с.2008T>C) гена *IL1RN* с развитием АГ у жителей Карелии не выявлена.

Аллельный полиморфизм генов вовлекается в патогенез заболеваний в основном через изменение функциональной активности или содержания белков. Как показано в нашем исследовании, полиморфные маркеры rs2234663 и rs419598, вероятно, не связаны с изменением уровня IL-1 β и IL-1 α у здоровых людей. Тем не менее указанные полиморфные маркеры могут быть вовлечены в патогенез АГ. Об этом свидетельствуют обнаруженные в нашей работе различия в уровне транскриптов гена молекулы межклеточной адгезии *ICAM1* в ЛПК и растворимой формы *ICAM* в плазме у здоровых индивидов, имеющих разные аллельные варианты гена *IL1RN*. Как оказалось, более высокие значения транскрипционной активности гена *ICAM1* и содержания s*ICAM1* были у здоровых людей с генотипом A1A1, который, по данным литературы, ассоциирован с более высоким уровнем IL-1 β и более низким уровнем IL-1Ra [Vamvakopoulos et al., 2002]. Также выявлено меньшее количество транскриптов гена *ICAM1* в ЛПК индивидов, имеющих аллель С в генотипе по полиморфному маркеру с.2008T>C по сравнению с носителями альтернативных генотипов. Как указано выше, этот аллель находится в неравновесии по сцеплению с аллелем А2 по rs2234663, ассоциированным с более высоким уровнем IL-1RA в плазме крови [Clay et al., 1996].

Повышение содержания IL-1 β в плазме увеличивает адгезию клеточного матрикса и индуцирует перераспределение активных интегринов β 1 на базальную поверхность клеток эндотелия [Labus et al., 2018]. При этом изменяется локализация белка плотных контактов клаудина-5 [Labus et al., 2018]. Таким образом, воспаление, вызванное повышенным содержанием IL-1 β , не только дестабилизирует плотные контакты, но также увеличивает α 5 β 1-интегрин-зависимую адгезию клеточного матрикса к фибронектину, усиливая трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов.

Согласно данным литературы, различные стимулы, такие как свободные жирные кислоты или кристаллы оксалатов, индуцируют экспрессию IL-1 α на поверхности моноцитов и его секрецию во внеклеточное пространство [Schunk et al., 2021]. Это способствует адгезии моноцитов на поверхности эндотелия через рецептор IL-1-1. Повышение содержания IL-1 α также может усиливать экспрессию VCAM1 на поверхности эндотелиальных клеток, тем самым способствуя адгезии циркулирующих лейкоцитов и усилению трансэндотелиальной миграции [Schunk et al., 2021]. Следовательно, можно предположить, что

полиморфные маркеры rs2234663 (VNTR), rs419598 (с.2008Т>С) гена *IL1RN* могут вносить вклад в патогенез АГ посредством влияния на биологическую активность IL-1 β и IL-1 α и, вероятно, функции эндотелия.

Выводы

Полиморфные маркеры rs2234663 (VNTR) и rs419598 (с.2008Т>С) гена *IL1RN* не вносят вклад в предрасположенность населения Республики Карелия к развитию артериальной гипертензии. Носительство аллельных вариантов по полиморфным маркерам rs2234663 (VNTR) и rs419598 (с.2008Т>С) гена *IL1RN* может быть связано с вариабельностью содержания молекул клеточной адгезии у здоровых людей и, вероятно, с показателями функций эндотелия.

Литература

- Топчиева Л. В., Курбатова И. В., Малышева И. Е., Корнева В. А., Топчиева А. В. Аллельный полиморфизм генов, вовлеченных в продукцию IL-1 β , и предрасположенность людей к развитию артериальной гипертензии // Научные результаты биомедицинских исследований. 2023. Т. 9, № 1. С. 53–70. doi: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-4
- Abbate A., Toldo S., Marchetti C., Kron J., Van Tassel B. W., Dinarello C. A. Interleukin-1 and the inflammasome as therapeutic targets in cardiovascular disease // *Circ. Res.* 2020. Vol. 126, no. 9. P. 1260–1280. doi: 10.1161/circresaha.120.315937
- Agita A., Alsagoff M. T. Inflammation, immunity, and hypertension // *Acta Med. Indones.* 2017. Vol. 49, no. 2. P. 158–165.
- Aksentijevich I., Masters S. L., Ferguson P. J. et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist // *N. Eng. J. Med.* 2009. Vol. 360. P. 2426–2437. doi: 10.1056/NEJMoa0807865
- Arend W. P., Malyak M., Guthridge C. J., Gabay C. Interleukin-1 receptor antagonist: role in biology // *Annu. Rev. Immunol.* 1998. Vol. 16. P. 27–55.
- Clay F. E., Tarlow J. K., Cork M. J., Cox A., Nicklin M. J. H., Duff G. W. Novel interleukin-1 receptor antagonist exon polymorphisms and their use in allele-specific mRNA assessment // *Hum. Genet.* 1996. Vol. 97. P. 723–726. doi: 10.1007/BF02346180
- Danis V. A., Millington M., Hyland V. J., Grennan D. Cytokine production by normal human monocytes: inter-subject variation and relationship to an IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) gene polymorphism // *Clin. Exp. Immunol.* 1995. Vol. 99, no. 2. P. 303–310. doi: 10.1111/j.1365-2249.1995.tb05549.x
- Dinarello C. A. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases // *Blood.* 2011. Vol. 117. P. 3720–3732. doi: 10.1182/blood-2010-07-273417
- Evangelou E., Warren H. R., Mosen-Ansorena D. et al. Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits // *Nat. Genet.* 2018. Vol. 50, no. 10. P. 1412–1425. doi: 10.1038/s41588-018-0205-x
- Flores-Alfaro E., Fernández-Tilapa G., Salazar-Martínez E., Cruz M., Illades-Aguilar B., Parra-Rojas I. Common variants in the CRP gene are associated with serum C-reactive protein levels and body mass index in healthy individuals in Mexico // *Genet. Mol. Res.* 2012. Vol. 11, no. 3. P. 2258–2267. doi: 10.4238/2012.May.14.5
- Fragoso J. M., Delgadillo H., Llorente L., Chuquiure E., Juárez-Cedillo T., Vallejo M., Lima G., Furuzawa-Carballeda J., Peña-Duque M. A., Martínez-Ríos M. A., Vargas-Alarcón G. Interleukin 1 receptor antagonist polymorphisms are associated with the risk of developing acute coronary syndrome in Mexicans // *Immunol. Lett.* 2010. Vol. 133, no. 2. P. 106–111. doi: 10.1016/j.imlet.2010.08.003
- Francis S. E., Camp N. J., Dewberry R. M., Gunn J., Syrris P., Carter N. D., Jeffery S., Kaski J. C., Cumberland D. C., Duff G. W., Crossman D. C. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and coronary artery disease // *Circulation.* 1999. Vol. 99, no. 7. P. 861–866. doi: 10.1161/01.cir.99.7.861
- Giri A., Hellwege J. N., Keaton J. M. et al. Trans-ethnic association study of blood pressure determinants in over 750,000 individuals // *Nat. Genet.* 2019. Vol. 51, no. 1. P. 51–62. doi: 10.1038/s41588-018-0303-9
- Huang G., Niu T., Peng S., Ling D., Liu J., Zhang X., Xu X. Association between the interleukin- β C(–511)T polymorphism and blood pressure in a Chinese hypertensive population // *Immunol. Lett.* 2004. Vol. 91, no. 2-3. P. 159–162. doi: 10.1016/j.imlet.2003.11.009
- Humphries S. E., Luong L. A., Ogg M. S., Howe E., Miller G. J. The interleukin-6 -174 G/C promoter polymorphism is associated with risk of coronary heart disease and systolic blood pressure in healthy men // *Eur. Heart J.* 2001. Vol. 22, no. 24. P. 2243–2252. doi: 10.1053/euhj.2001.2678
- Hurme M., Santtila S. IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) plasma levels are co-ordinately regulated by both IL-1Ra and IL-1beta genes // *Eur. J. Immunol.* 1998. Vol. 28, no. 8. P. 2598–2602.
- Labus J., Wöltje K., Stolte K. N., Häckel S., Kim S. K., Hildmann A., Danker K. IL-1 β promotes transendothelial migration of PBMCs by upregulation of the FN/ $\alpha_5\beta_1$ signalling pathway in immortalised human brain microvascular endothelial cells // *Exp. Cell Res.* 2018. Vol. 373. P. 99–111. doi: 10.1016/j.yexcr.2018.10.002
- Lin R. C. Y., Morris B. J. Association analysis of polymorphisms at the interleukin-1 locus in essential hypertension // *Am. J. Med. Genet.* 2002. Vol. 107, no. 4. P. 311–316. doi: 10.1002/ajmg.10177
- Mikolajczyk T. P., Guzik T. J. Adaptive immunity in hypertension // *Curr. Hypertens. Rep.* 2019. Vol. 21, no. 9. P. 68. doi: 10.1007/S11906-019-0971-6
- Naber C. K., Siffert W. Genetics of human arterial hypertension // *Minerva Med.* 2004. Vol. 95, no. 5. P. 347–356.
- Peeters A. C., Netea M. G., Janssen M. C., Kullberg B. J., Van der Meer J. W., Thien T. Proinflammatory cytokines in patients with essential hypertension // *Eur. J. Clin. Invest.* 2001. Vol. 31. P. 31–36. doi: 10.1046/j.1365-2362.2001.00743.x

Pinto J. P., Dias V., Zoller H., Porto G., Carmo H., Carvalho F., de Sousa M. Hecpudin messenger RNA expression in human lymphocytes // *Immunol.* 2010. Vol. 130, no. 2. P. 217–230. doi: 10.1111/j.1365-2567.2009.03226.x

Rajan S., Ye J., Bai S., Huang F., Guo Y. L. NF- κ B, but not p38 MAP kinase, is required for TNF- α -induced expression of cell adhesion molecules in endothelial cells // *J. Cell. Biochem.* 2008. Vol. 105, no. 2. P. 477–486.

Ramírez-Pérez S., Salazar-Páramo M., Pineda-Monjarrás S., De la Cruz-Mosso U., Hernández-Bello J., Martínez-Bonilla G. E., Pereira-Suárez A. L., Muñoz-Valle J. F. Association of 86 bp variable number of tandem repeat (VNTR) polymorphism of interleukin-1 receptor antagonist (IL1RN) with susceptibility and clinical activity in rheumatoid arthritis // *Clin. Rheumatol.* 2017. Vol. 36. P. 1247–1252. doi: 10.1007/s10067-017-3610-0

Roselló-Lletí E., Rivera M., Martínez-Dolz L., González Juanatey J. R., Cortés R., Jordán A., Morillas P., Lauwers C., Calabuig J. R., Antorrena I., de Rivas B., Portolés M., Bertomeu V. Inflammatory activation and left ventricular mass in essential hypertension // *Am. J. Hypertens.* 2009. Vol. 22, no. 4. P. 444–450. doi: 10.1038/ajh.2008.369

Schunk S. J., Triem S., Schmit D. et al. Interleukin-1 α is a central regulator of leukocyte-endothelial adhesion in myocardial infarction and in chronic kidney disease // *Circulation.* 2021. Vol. 144, no. 11. P. 893–908. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053547

Sothcombe J. H., Redman C. W. G., Sargent I. L., Granne I. Interleukin-1 family cytokines and their regulatory proteins in normal pregnancy and pre-eclampsia // *Clin. Exp. Immunol.* 2015. Vol. 181. P. 480–490. doi: 10.1111/cei.12608

Srivastava K., Narang R., Bhatia J., Saluja D. Expression of heat shock protein 70 gene and its correlation with inflammatory markers in essential hypertension // *PLOS One.* 2016. Vol. 11, no. 3: e0151060. doi: 10.1371/journal.pone.0151060

Tanase D. M., Gosav E. M., Radu S., Ouatu C. R., Ciocoiu M., Costea C. F., Floria M. Arterial hypertension and interleukins: potential therapeutic target or future diagnostic marker? // *Int. J. Hypertens.* 2019. Article ID 3159283. doi: 10.1155/2019/3159283

Ter Horst R., Jaeger M., Smeekens S. P. et al. Host and environmental factors influencing individual human cytokine responses // *Cell.* 2016. Vol. 167. P. 1111–1124. Art. e13. doi: 10.1016/j.cell.2016.10.018

Vamvakopoulos J., Green C., Metcalfe S. Genetic control of IL-1 β bioactivity through differential regulation of the IL-1 receptor antagonist // *Eur. J. Immunol.* 2002. Vol. 32, no. 10. P. 2988–2996.

Vanhala M., Kautiainen H., Kumpusalo E. Proinflammation and hypertension: population-based study // *Mediators of Inflammation.* 2008. Article ID 619704. doi: 10.1155/2008/619704

Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension // *Blood Pressure.* 2018. Vol. 27, no. 6. P. 314–340. doi: 10.1080/08037051.2018.1527177

Zhang G., Zhou B., Li S. et al. Allele-specific induction of IL-1 β expression by C/EBP β and PU.1 contributes to increased tuberculosis susceptibility // *PLOS Pathogens.* 2014. Vol. 10. Art. e1004426. doi: 10.1371/journal.ppat.1004426

References

Abbate A., Toldo S., Marchetti C., Kron J., Van Tassel B. W., Dinarello C. A. Interleukin-1 and the inflammasome as therapeutic targets in cardiovascular disease. *Circ. Res.* 2020;126(9):1260–1280. doi: 10.1161/circresaha.120.315937

Agita A., Alsagaff M. T. Inflammation, immunity, and hypertension. *Acta Med. Indones.* 2017; 49(2):158–165.

Aksentijevich I., Masters S. L., Ferguson P. J., Danzey P. et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N. Eng. J. Med.* 2009;360:2426–2437. doi: 10.1056/NEJMoa0807865

Arend W. P., Malyak M., Guthridge C. J., Gabay C. Interleukin-1 receptor antagonist: role in biology. *Ann. Rev. Immunol.* 1998;16:27–55.

Clay F. E., Tarlow J. K., Cork M. J., Cox A., Nicklin M. J. H., Duff G. W. Novel interleukin-1 receptor antagonist exon polymorphisms and their use in allele-specific mRNA assessment. *Hum. Genet.* 1996;97:723–726. doi: 10.1007/BF02346180

Danis V. A., Millington M., Hyland V. J., Grennan D. Cytokine production by normal human monocytes: inter-subject variation and relationship to an IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) gene polymorphism. *Clin. Exp. Immunol.* 1995;99(2):303–310. doi: 10.1111/j.1365-2249.1995.tb05549.x

Dinarello C. A. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood.* 2011;117:3720–32. doi: 10.1182/blood-2010-07-273417

Evangelou E., Warren H. R., Mosen-Ansorena D. et al. Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits. *Nat. Genet.* 2018;50(10):1412–1425. doi: 10.1038/s41588-018-0205-x

Flores-Alfaro E., Fernández-Tilapa G., Salazar-Martínez E., Cruz M., Illades-Aguilar B., Parra-Rojas I. Common variants in the CRP gene are associated with serum C-reactive protein levels and body mass index in healthy individuals in Mexico. *Genet. Mol. Res.* 2012;11(3): 2258–2267. doi: 10.4238/2012.May.14.5

Fragoso J. M., Delgadillo H., Llorente L., Chuquiure E., Juárez-Cedillo T., Vallejo M., Lima G., Furuzawa-Carballeda J., Peña-Duque M. A., Martínez-Ríos M. A., Vargas-Alarcón G. Interleukin 1 receptor antagonist polymorphisms are associated with the risk of developing acute coronary syndrome in Mexicans. *Immunol. Lett.* 2010;133(2):106–111. doi: 10.1016/j.imlet.2010.08.003

Francis S. E., Camp N. J., Dewberry R. M., Gunn J., Syrris P., Carter N. D., Jeffery S., Kaski J. C., Cumberland D. C., Duff G. W., Crossman D. C. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and coronary artery disease. *Circulation.* 1999;99(7):861–866. doi: 10.1161/01.cir.99.7.861

Giri A., Hellwege J. N., Keaton J. M. et al. Trans-ethnic association study of blood pressure determinants

in over 750,000 individuals. *Nat. Genet.* 2019;51(1): 51–62. doi: 10.1038/s41588-018-0303-9

Huang G., Niu T., Peng S., Ling D., Liu J., Zhang X., Xu X. Association between the interleukin-1 β C(–511)T polymorphism and blood pressure in a Chinese hypertensive population. *Immunol. Lett.* 2004;91(2-3):159–162. doi: 10.1016/j.imlet.2003.11.009

Humphries S. E., Luong L. A., Ogg M. S., Hawe E., Miller G. J. The interleukin-6 -174 G/C promoter polymorphism is associated with risk of coronary heart disease and systolic blood pressure in healthy men. *Eur. Heart J.* 2001;22(24):2243–2252. doi: 10.1053/euhj.2001.2678

Hurme M., Santtila S. IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) plasma levels are co-ordinately regulated by both IL-1Ra and IL-1beta genes. *Eur. J. Immunol.* 1998;28(8):2598–2602.

Labus J., Wöltje K., Stolte K. N., Häckel S., Kim S. K., Hildmann A., Danker K. IL-1 β promotes transendothelial migration of PBMCs by upregulation of the FN/ $\alpha_5\beta_1$ signalling pathway in immortalised human brain microvascular endothelial cells. *Exp. Cell Res.* 2018;373:99–111. doi: 10.1016/j.yexcr.2018.10.002

Lin R. C. Y., Morris B. J. Association analysis of polymorphisms at the interleukin-1 locus in essential hypertension. *Am. J. Med. Genet.* 2002;107(4):311–316. doi: 10.1002/ajmg.10177

Mikolajczyk T. P., Guzik T. J. Adaptive immunity in hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* 2019;21(9):68. doi: 10.1007/S11906-019-0971-6

Naber C. K., Siffert W. Genetics of human arterial hypertension. *Minerva Med.* 2004;95(5):347–356.

Peeters A. C., Netea M. G., Janssen M. C., Kullberg B. J., Van der Meer J. W., Thien T. Proinflammatory cytokines in patients with essential hypertension. *Eur. J. Clin. Invest.* 2001;31:31–36. doi: 10.1046/j.1365-2362.2001.00743.x

Pinto J. P., Dias V., Zoller H., Porto G., Carmo H., Carvalho F., de Sousa M. Hepcidin messenger RNA expression in human lymphocytes. *Immunol.* 2010;130(2): 217–230. doi: 10.1111/j.1365-2567.2009.03226.x

Rajan S., Ye J., Bai S., Huang F., Guo Y. L. NF- κ B, but not p38 MAP kinase, is required for TNF- α -induced expression of cell adhesion molecules in endothelial cells. *J. Cell. Biochem.* 2008;105(2):477–486.

Ramírez-Pérez S., Salazar-Páramo M., Pineda-Monjarás S., De la Cruz-Mosso U., Hernández-Bello J., Martínez-Bonilla G. E., Pereira-Suárez A. L., Muñoz-Valle J. F. Association of 86 bp variable number of tandem repeat (VNTR) polymorphism of interleukin-1 receptor antagonist (IL1RN) with susceptibility and clinical activity in rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.* 2017;36:1247–1252. doi: 10.1007/s10067-017-3610-0

Roselló-Lletí E., Rivera M., Martínez-Dolz L., González Juanatey J. R., Cortés R., Jordán A., Morillas P., Lauwers C., Calabuig J. R., Antorrena I., de Rivas B., Portolés M., Bertomeu V. Inflammatory activation and left

ventricular mass in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2009;22(4):444–450. doi: 10.1038/ajh.2008.369

Schunk S. J., Triem S., Schmit D. et al. Interleukin-1 α is a central regulator of leukocyte-endothelial adhesion in myocardial infarction and in chronic kidney disease. *Circulation.* 2021;144(11):893–908. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053547

Sothcombe J. H., Redman C. W. G., Sargent I. L., Granne I. Interleukin-1 family cytokines and their regulatory proteins in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Clin. Exp. Immunol.* 2015;181:480–490. doi: 10.1111/cei.12608

Srivastava K., Narang R., Bhatia J., Saluja D. Expression of heat shock protein 70 gene and its correlation with inflammatory markers in essential hypertension. *PLOS One.* 2016;11(3):e0151060. doi: 10.1371/journal.pone.0151060

Tanase D. M., Gosav E. M., Radu S., Ouatu C. R., Ciocoiu M., Costea C. F., Floria M. Arterial hypertension and interleukins: potential therapeutic target or future diagnostic marker? *Int. J. Hypertens.* 2019;3159283. doi: 10.1155/2019/3159283

Ter Horst R., Jaeger M., Smeekens S.P., Oosting M., Swertz M. A., Li Y., Kumar V., Diavtopoulos D. A., Jansen A. F. M., Lemmers H., Toenhake-Dijkstra H., van Herwaarden A. E., Janssen M., van der Molen R. G., Joosten I., Sweep F. C. G. J., Smit J. W., Netea-Maier R. T., Koenders M. M. J. F., Xavier R. J., van der Meer J. W. M., Dinarello C. A., Pavelka N., Wijmenga C., Netea M. G. Host and environmental factors influencing individual human cytokine responses. *Cell.* 2016;167:1111–1124. doi: 10.1016/j.cell.2016.10.018

Topchieva L. V., Kurbatova I. V., Malysheva I. E., Korneva V. A., Topchieva A. V. Allelic polymorphism of genes involved in IL-1 β production and predisposition of people to the development of arterial hypertension. *Research Results in Biomedicine.* 2023;9(1):53–70. doi: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-4 (In Russ.)

Vamvakopoulos J., Green C., Metcalfe S. Genetic control of IL-1 β bioactivity through differential regulation of the IL-1 receptor antagonist. *Eur. J. Immunol.* 2002;32(10):2988–2996.

Vanhala M., Kautiainen H., Kumpusalo E. Proinflammation and hypertension: population-based study. *Mediators of Inflammation.* 2008;6:19704. doi: 10.1155/2008/619704

Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Blood Pressure.* 2018;27(6):314–340. doi: 10.1080/08037051.2018.1527177

Zhang G., Zhou B., Li S. et al. Allele-specific induction of IL-1 β expression by C/EBP β and PU.1 contributes to increased tuberculosis susceptibility. *PLOS Pathogens.* 2014;10:e1004426. doi: 10.1371/journal.ppat.1004426

Поступила в редакцию / received: 26.06.2023; принята к публикации / accepted: 10.07.2023.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**Топчиева Людмила Владимировна**

канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории генетики

e-mail: topchieva67@mail.ru

Корнева Виктория Алексеевна

канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии Медицинского института

e-mail: vikkorneva@mail.ru

Аторин Даниил Алексеевич

стажер-исследователь лаборатории генетики

e-mail: atorin98@mail.ru

CONTRIBUTORS:**Topchieva, Lyudmila**

Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher

Korneva, Viktoria

Cand. Sci. (Med.), Associate Professor

Atorin, Daniil

Research Assistant