



DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-4

УДК 575.162

Аллельный полиморфизм генов, вовлеченных в продукцию *IL-1 β* , и предрасположенность людей к развитию артериальной гипертензии

Л.В. Топчиева¹ , И.В. Курбатова¹ , И.Е. Малышева¹ ,
В.А. Корнева² , А.В. Топчиева³ 

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр «Карельский научный центр Российской академии наук», ул. Пушкинская, д.11, г. Петрозаводск, 185910, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет», пр. Ленина, д. 33, г. Петрозаводск, 185910, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», ул. Льва Толстого, д. 6-8, г. Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация
Автор для переписки: Л.В. Топчиева (topchieva67@mail.ru)

Резюме

Актуальность: Уровень *IL-1 β* в плазме крови определяется не только провоспалительными стимулами, но и аллельным полиморфизмом генов *IL1B* и *NLRP3*. Сведения об ассоциации аллельного полиморфизма этих генов с риском развития артериальной гипертензии (АГ) малочисленны и противоречивы. **Цель исследования:** Оценить риск развития АГ у носителей аллельных вариантов по полиморфным маркерам rs1143634 (с.3953C>T), rs16944 (с.-511T>C), rs1143627 (с.-31C>T) гена *IL1B* и rs35829419 (с.2113C>A) гена *NLRP3*, а также изучить возможные механизмы включения этих аллельных вариантов в этиологию и патогенез АГ. **Материалы и методы:** Для генотипирования по rs1143634, rs16944, rs1143627 (ПЦР-ПДРФ анализ) использовали 182 образца ДНК здоровых людей и 180 образцов ДНК пациентов с АГ (I-II стадии); по rs35829419 гена *NLRP3* (аллель-специфическая ПЦР с TaqMan зондами) – 215 образцов ДНК здоровых индивидов и 180 пациентов с АГ. Для оценки экспрессии генов методом ПЦР в режиме реального времени использована тотРНК, полученная из лейкоцитов периферической крови 45 здоровых людей и 50 пациентов с АГ (27 человек, принимающих метопролол или бисопролол, и 23 человека без гипотензивной терапии). Содержание провоспалительных белков в плазме крови 40 здоровых индивидов измеряли методом ИФА. **Результаты:** Обнаружено, что у носителей генотипа ТТ по с.3953C>Т маркеру гена *IL1B* в 3 раза повышен риск АГ (ОШ=3,239; 95%ДИ: 1,858-5,649). У здоровых индивидов с этим генотипом содержание *IL-1 β* в плазме крови и экспрессия гена *ICAM1* в ЛПК выше, чем у гетерозигот или гомозигот по аллелю С (р=0,029 и р=0,004, соответственно). У лиц с генотипом ТТ по с.-31C>Т маркеру гена *IL1B* риск АГ ниже, чем у носителей альтернативных генотипов (ОШ=0,645; 95%ДИ: 0,481-0,866). Экспрессия гена *IL1B* и содержание *vсРБ* были ниже у

здоровых людей с генотипом ТТ по rs1143627 ($p=0,022$, $p=0,040$, соответственно). Различий в распределении частот аллелей и генотипов по маркерам с.-511Т>С гена *IL1B* и с.2113С>А гена *NLRP3* в исследуемых группах не выявлено. **Заключение:** Полиморфные маркеры rs1143634 (с.3953С>Т) и rs1143627 (с.-31С>Т) гена *IL1B*, вероятно, вовлечены в предрасположенность жителей Карелии к развитию АГ.

Ключевые слова: аллельный полиморфизм генов; интерлейкин 1 бета; ген *IL1B*; артериальная гипертензия

Для цитирования: Топчиева ЛВ, Курбатова ИВ, Малышева ИЕ, и др. Аллельный полиморфизм генов, вовлеченных в продукцию *IL-1 β* , и предрасположенность людей к развитию артериальной гипертензии. Научные результаты биомедицинских исследований. 2023;9(1):53-70. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-4

Allelic polymorphism of genes involved in *IL-1 β* production and predisposition of people to the development of arterial hypertension

Ludmila V. Topchieva¹ , Irina V. Kurbatova¹ , Irina E. Malysheva¹ ,
Viktoria A. Korneva² , Anna V. Topchieva³ 

¹ Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences,
11 Pushkinskaya St., Petrozavodsk, 185910, Russia

² Petrozavodsk State University,
33 Lenin Ave., Petrozavodsk, 185910, Russia

³ Pavlov University,
6-8 Leo Tolstoy St., Saint Petersburg, 197022, Russia

Corresponding author: Ludmila V. Topchieva (topchieva67@mail.ru)

Abstract

Background: The level of IL-1 β in blood plasma is determined not only by pro-inflammatory stimuli, but also by allelic polymorphism of the *IL1B* and *NLRP3* genes. Information on the association of allelic polymorphism of these genes with the risk of arterial hypertension (AH) is scarce and contradictory. **The aim of the study:** To assess the risk of developing hypertension in carriers of various allelic variants according to the polymorphic markers rs1143634 (c.3953C>T), rs16944 (c.-511T>C), rs1143627 (c.-31C>T) of the *IL1B* gene and rs35829419 (c.2113C>A) of the *NLRP3* gene, as well as to study possible mechanisms for the inclusion of allelic polymorphism of these genes in the etiology and pathogenesis of AH. **Materials and methods:** 182 DNA samples from healthy people and 180 DNA samples from patients with hypertension (stages I-II) were used for genotyping rs1143634, rs16944, rs1143627 (PCR-RFLP analysis). 215 DNA samples from healthy individuals and 180 hypertensive patients were used to determine alleles and genotypes for rs35829419 of the *NLRP3* gene (allele-specific PCR with TaqMan probes). Total RNA obtained from peripheral blood leukocytes (PBL) of 45 healthy people and 50 patients with AH (27 people taking metoprolol or bisoprolol for more than a year and 23 people without antihypertensive therapy) for assessment of gene expression by real-time PCR was used. The content of pro-inflammatory proteins in the blood plasma of 40 healthy individuals was measured by ELISA. **Results:** Carriers of the TT genotype for the c.3953C>T

marker of the *IL1B* gene were found to have a 3-fold increased risk of AH (OR=3,239; 95% CI: 1,858-5,649). In healthy individuals with this genotype, the content of IL-1 β in blood plasma and the expression of the *ICAM1* gene in PBL are higher than in heterozygotes or homozygotes for the C allele (p=0,029 and p=0,004, respectively). Individuals with the TT genotype for the c.-31C>T marker of the *IL1B* gene had a reduced risk of AH (OR=0,645; 95% CI: 0,481-0,866). *IL1B* gene expression and hsCRP levels were lower in healthy individuals with the T allele for rs1143627 (p=0,022, p=0,040, respectively). There were no differences in the distribution of allele and genotype frequencies for markers c.-511T>C of the *IL1B* gene and c.2113C>A of the *NLRP3* gene in the studied groups. **Conclusion:** Polymorphic markers rs1143634 (c.3953C>T) and rs1143627 (c.-31C>T) of the *IL1B* gene are probably involved in the predisposition of the inhabitants of Karelia to the development of arterial hypertension.

Keywords: allelic polymorphism of genes; interleukin 1 beta; *IL1B* gene; arterial hypertension

For citation: Topchieva LV, Kurbatova IV, Malysheva IE, et al. 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. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-4

Введение. Повышенная продукция воспалительных цитокинов, таких как IL-1 β и IL-6, является одним из патогенетических факторов развития артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца [1]. IL-1 β относится к цитокинам «раннего ответа». Он высвобождается из иммунных клеток (моноциты и макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, В-лимфоциты и естественные киллеры) и некоторых неиммунных клеток (кератиноциты) на очень ранних стадиях иммунного ответа и способен стимулировать продукцию других цитокинов, таким образом, иницируя и поддерживая хроническое воспаление в кровеносных сосудах и почках [2]. В ответ на внутренние (факторы, высвобождаемые поврежденными клетками) и внешние (например, инфекционные агенты) стимулы незрелая форма белка быстро накапливается в клетках за счет активации паттерн-распознающих рецепторов (PRR), в частности, Toll-подобных рецепторов (TLR), на поверхности указанных клеток, и усиления транскрипционной активности гена *IL1B*. Инициация сигналинга приводит к олигомеризации компонентов инфламмосомы NLRP3 и активации каспазы-1, расщепляющей про-IL-1 β [3]. Таким образом, продукция этого цитокина регулируется провоспалительными стимулами. Вопрос о том, влияет ли на уровень IL-1 β аллельный полиморфизм генов, контролирующих его

синтез, пока остается открытым. В некоторых исследованиях выявлены различия в содержании IL-1 β у носителей аллельных вариантов по полиморфным маркерам гена *IL1B* [4-9]. Ген *NLRP3* (или ген криопирин) кодирует один из компонентов инфламмосомы NLRP3 (pyrin domain-containing protein 3) – Nod-подобный рецептор семейства NALP. В разных частях этого гена обнаружены мутации, влияющие на его транскрипционную активность и эффективность сборки инфламмосомного комплекса. Полиморфный вариант rs35829419 представляет собой замену цитозина на аденин в 3-м экзоне, которая приводит к замене в позиции 705 аминокислотной последовательности белка глицина на лизин (p.Gln705Lys). Показана связь rs35829419 (c.2113C>A) гена *NLRP3* с усилением продукции IL-1 β и экспрессии генов *IL1B* и *TNF* [10].

Вероятно, носительство аллельных вариантов генов *IL1B* и *NLRP3*, ассоциированных с изменением содержания в плазме этого цитокина, может обуславливать повышенный риск развития неинфекционных заболеваний, сопровождающихся воспалением, в том числе патологий сердечно-сосудистой системы. Сведения об ассоциации аллельного полиморфизма гена *IL1B* с высоким риском АГ немногочисленны и противоречивы. Выявлена связь носительства аллельных вариантов по полиморфному

маркеру rs16944 (с.-511Т>С) с предрасположенностью к АГ среди лиц татарской национальности, проживающих в России [11], у жителей Мордовии [12], среди китайских мужчин провинции Аньхой [13]. Показан повышенный риск развития гипертонии у носителей аллеля С по rs1143627 (с.-31С>Т) у японцев [14], среди пациентов с болезнью коронарных сосудов в польской популяции [15]. В то же время, различия в частотах аллелей и генотипов по указанному маркеру в группах нормотензивных и гипертензивных коренных европейских жителей не выявлены [16]. По данным Sopen и соавт. [17] полиморфный маркер rs1143634 гена *IL1B* не связан с повышением уровня давления крови и риском формирования АГ у белокожих американских женщин. Тогда как, согласно результатам исследования Шамониной и соавт., носительство аллельных вариантов по указанному маркеру ассоциировано с риском данного заболевания [12]. Мы не обнаружили работ по влиянию rs35829419 гена *NLRP3* на предрасположенность людей к АГ.

Цель исследования. Оценить риск развития артериальной гипертонии у носителей различных аллельных вариантов по полиморфным маркерам rs1143634 (с.3953С>Т), rs16944 (с.-511Т>С), rs1143627 (с.-31С>Т) и rs35829419 (с.2113С>А), а также изучить возможные механизмы включения аллельного полиморфизма генов *IL1B* и *NLRP3* в этиологию и патогенез данного заболевания.

Материалы и методы исследования. В исследование включены условно здоровые люди и пациенты с диагнозом артериальная гипертония (I-II стадии), жители Карелии, в основном, города Петрозаводска. Для генотипирования по rs1143634, rs16944, rs1143627 использовали образцы ДНК 182 здоровых людей и 180 пациентов с АГ (средний возраст – 44±3,85 и 50,4±4,82, соответственно). Для генотипирования по rs35829419 гена *NLRP3* использовали образцы ДНК 215 здоровых индивидов и 180 пациентов с АГ (средний возраст – 45±4,85 и 50,4±4,82, соответственно). Ди-

агноз АГ ставили амбулаторно с учетом рекомендаций европейского общества кардиологов по артериальной гипертонии (ESC, 2018) [18]. Уровень САД и ДАД (однократное измерение) у больных АГ: 136,19±1,57 а.д. и 82,17±1,18 а.д., соответственно. Креатинин – 86,79±4,67 мкмоль/л, индекс массы тела – 26,53±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). Для исследования выбраны полиморфные маркеры генов *IL1B* и *NLRP3*, связанные с изменением экспрессии гена *IL1B* и/или содержанием IL-1β [4-10, 19, 20]. Замена цитозина на тимин в позиции -31 промотора (rs1143627) гена *IL1B* приводит к усилению сродства транскрипционных факторов С/ЕВРβ и PU.1 и способствует повышению продукции цитокина [19]. Rs16544 также картирован в промоторной области гена *IL1B* и связан с изменением его транскрипционной активности [20]. Полиморфный маркер с.3953С>Т (rs1143634) представляет собой замену цитозина на тимин в 5 экзоне гена *IL1B*, влияет на формирование сплайсосомных форм белка. Rs35829419 (с.2113С>А), часто обозначаемый в литературе как Q703K, картирован в экзоне 3, который кодирует олигомеризационный домен. Согласно данным Verma и соавторов, наличие аллеля А связано с усилением

функций инфламмосомы и провоспалительным фенотипом [10]. Генотипирование по локусам гена *IL1B* осуществляли методом ПЦР-ПДРФ анализа [21]. Полимеразную цепную реакцию проводили в термоциклере МахуGene (АхуGene, США) с использованием реактива Screen-Mix HS (Евроген, Россия). Продукты амплификации ДНК обрабатывали соответствующими эндонуклеазами рестрикции (1 о.е.) (СибЭнзим, Россия) в течение 16 часов [21]. Продукты рестрикции анализировали после электрофоретического разделения в 6% ПААГ, окрашивания бромистым этидием и визуализации в УФ источнике. Характеристика аллелей: rs1143634 аллель С: 84 п.о., 150 п.о., аллель Т: 234 п.о.; rs16944 аллель С: 191 п.о., 114 п.о., аллель Т: 305 п.о.; rs1143627 аллель С: 134 п.о., 114 п.о., аллель Т: 248 п.о.

Определение аллелей и генотипов по rs35829419 гена *NLRP3* проводили методом аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени с TaqMan зондами на приборе LightCycler (Roshe, Германия) с использованием реактива qPCRmix-HS (Евроген, Россия). Праймеры и зонды конструировали, используя программу Beacon Designer5. Последовательность праймеров и зондов: прямой 5'-GGAGGAAGAGGAGGAG-3'; обратный 5'-GCATGAGAGGAGCTTG-3'; зонд на аллель дикого типа 5'-FAM-AGGACACACTGCACCATATC-BHQ1-3'; зонд на мутантный аллель 5'-ROX-AGGACACACTTCACCATATC-BHQ2-3'. Температура отжига праймеров и зондов – 60°C. Аллельная дискриминация производилась при помощи программного обеспечения LightCycler 96SW 1.1.

Для анализа уровня экспрессии генов были отобраны образцы тотальной РНК (тотРНК), выделенной из лейкоцитов периферической крови (ЛПК) с использованием реагента PureZole (Bio-Rad, США) условно здоровых доноров (45 человек, возраст 45,0±4,3 лет) и пациентов с АГ, не принимающих (27 человек, возраст 42,0±5,2 года) и принимающих кардиоселективные блокаторы β-адренорецепторов более года (метопролол (25 мг/сут) или бисопролол (5-10

мг/сут)) (23 человека, возраст 50,0±3.80 лет). Чтобы исключить влияние провоспалительных стимулов, уровень транскриптов генов *VCAM1* и *ICAM1* исследовали в ЛПК здоровых людей. 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 (Roshe, Германия) используя набор qPCRmix-HS SYBR (Евроген, Россия). Последовательность праймеров и условия ПЦР-РВ даны в таблице 1. 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 2-х раз. Количество транскриптов оценивали по ΔCt.

Содержание интерлейкина 1 бета (IL-1β), фактора некроза опухоли альфа (TNFα), интерлейкина 6 (IL-6), растворимой формы молекулы адгезии сосудистого эндотелия (sVCAM), металлопротеиназы 9 (MMP9), высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ, hs-CRP), 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 IL-1β ELISA Kit (Invitrogen, США), Human TNF alpha ELISA Kit (Invitrogen, США), Human IL-6 (Invitrogen, США), Human sVCAM-1 ELISA Kit (Invitrogen, США), Human MMP-9 ELISA Kit (Invitrogen, США), hs-CRP ELISA Kit (Biomerica, Германия) согласно протоколам производителя. Измерения проводили в двукратной аналитической повторности.

Таблица 1

Последовательность праймеров для ПЦР-РВ

Table 1

Primer sequence for real-time PCR

Ген	Последовательность праймеров (прямой (F) и обратный (R))	Размер ПЦР продукта, п.о.	Источник
<i>18S rRNA</i>	F: AGAAACGGCTACCACATCCA R: CACCAGACTTGCCCTCCA	169	[22]
<i>GAPDH</i>	F: GAAGGTGAAGGTCGGAGTC R: GAAGATGGTGTATGGGATTTTC	226	Собственный дизайн
<i>NLRP3</i>	F: GGACAATGACAGCATCGGGT R: TGGTCAGTTAATAGAAAGATAGCGG	211	Собственный дизайн
<i>IL1B</i>	F: GATGGCTTATTACAGTGGCAATG R: GTAGTGGTGGTTCGGAGATTTCG	140	Собственный дизайн
<i>VCAM1</i>	F: ATGCCTGGGAAGATGGTTCG R: GACGGAGTCACCAATCTGAGC	129	[23]
<i>ICAM1</i>	F: AGAGGTCTCAGAAGGGACCG R: GGGCCATACAGGACACGAAG	228	[23]

Статистическая обработка данных выполнена в пакете программ Statgraphics Centurion XVI (version 16.1.11) и GenAlex 6.502. 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 (Me), 25% и 75% перцентиля (Q1; Q3). Проведен дисперсионный анализ с использованием H-критерия Краскела-Уоллиса. Возраст индивидов, включенных в исследование, представлен в виде средних значений и ошибки среднего ($M \pm m$). Различия считали значимыми при $p <$

Результаты и их обсуждение. В исследуемых группах проводился тест на соответствие распределения равновесию Харди-Вайнберга. Выявлено отклонение частот генотипов от равновесия Харди-Вайнберга в контрольной группе по

rs1143634, rs16944 и в группе пациентов с АГ по rs1143627 и rs35829419 (табл. 2). Это может быть обусловлено отбором против гетерозигот и гомозигот по минорным аллелям. Обнаружены различия в распределении частот аллелей и генотипов по rs1143634 в группе здоровых людей и пациентов с АГ (табл. 2). Частота ТТ генотипа среди гипертоников значительно выше, чем в группе лиц с нормальным давлением крови ($\chi^2=9,42$; $p=0,003$). У носителей аллеля Т по данному полиморфному маркеру риск развития АГ повышен в 2 раза (ОШ=2,054; 95%ДИ 1,525-2,766), а у носителей генотипа ТТ в 3 раза (ОШ=3,239; 95%ДИ: 1,858-5,649). Различий в частотах аллелей и генотипов по полиморфному маркеру rs16944 гена *IL1B* в двух группах сравнения не выявлено (табл. 2).

Обнаружены различия в распределении частот аллелей и генотипов по rs1143627 в группе здоровых людей и пациентов с АГ (табл. 2). Частота генотипа ТТ в группе здоровых индивидов выше, чем в группе пациентов с АГ ($\chi^2=15,280$; $p<0,0006$). У лиц с генотипом ТТ риск развития АГ снижен (ОШ=0,645; 95%ДИ: 0,481-0,866). Различий в распределении частот аллелей и генотипов по rs35829419 гена *NLRP3* в группах исследования не выявлено (табл. 2).

Таблица 2

Встречаемость аллелей и генотипов по полиморфным маркерам rs1143634 (с.3953С>Т), rs16944 (с.-511Т>С), rs1143627 (с.-31С>Т), rs35829419 (с.2113С>А) в группах условно здоровых людей и пациентов с артериальной гипертензией

Table 2

Occurrence of alleles and genotypes for polymorphic markers rs1143634 (c.3953C>T), rs16944 (c.-511T>C), rs1143627 (c.-31C>T), rs35829419 (c.2113C>A) in groups of healthy people and patients with arterial hypertension

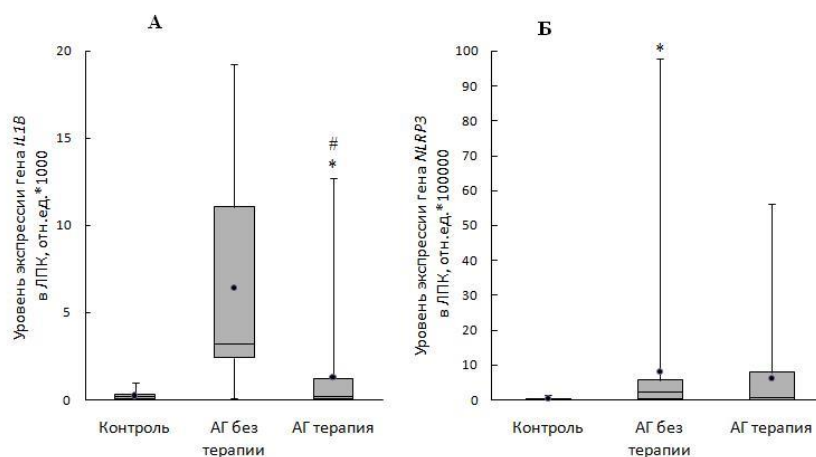
Маркер	Аллели и генотипы	Группы								χ^2	Сравниваемые аллели и генотипы	ОШ (95% ДИ)
		Здоровые люди				Пациенты с АГ						
		Встречаемость (%)	Н _о	Н _е	P _{HWE}	Встречаемость (%)	Н _о	Н _е	P _{HWE}			
IL1B rs1143634	С	228 (63,7)	0,352	0,462	0,006	166 (46,1)	0,422	0,497	0,13	22,715 (p=0,0003)	С vs Т	2,054 (1,525-2,766)
	Т	132 (36,3)				194 (53,9)						
	СС	84 (46,1)				45 (25)						
	СТ	64 (35,2)				76 (42,2)						
	ТТ	34 (18,7)				59 (32,8)						
IL1B rs16944	Т	192 (52,7)	0,593	0,498	0,038	171 (47,5)	0,517	0,499	0,89	1,933 (p=0,158)	Т vs С	1,01 (0,754-1,352)
	С	172 (47,3)				189 (52,5)						
	ТТ	42 (23,1)				39 (21,7)						
	ТС	108 (59,3)				93 (51,6)						
	СС	32 (17,6)				48 (26,7)						
IL1B rs1143627	С	185 (50,5)	0,566	0,500	0,203	210 (59,7)	0,644	0,480	0,0003	8,55 (p=0,004)	С vs Т	0,686 (0,423-1,113)
	Т	181 (49,5)				142 (40,3)						
	СС	38 (21,3)				50 (26,7)						
	СТ	103 (56,3)				116 (65,9)						
	ТТ	41 (22,4)				14 (7,4)						
NLRP3 rs35829419	С	342 (79,5)	0,279	0,326	0,17	301 (83,6)	0,206	0,281	0,014	2,150 (p=0,143)	С vs А	0,762 (0,529-1,097)
	А	88 (20,5)				59 (16,4)						
	СС	141 (65,6)				132 (73,3)						
	СА	60 (27,9)				37 (20,6)						
	АА	14 (6,5)				11 (6,1)						
										3,033 (p=0,220)	АА+СА vs СС	0,693 (0,449-1,069)
											СА+СС vs АА	0,934 (0,413-2,113)
											СС vs АА	0,839 (0,368-1,914)

Примечание: Данные по встречаемости аллелей и генотипов представлены в виде абсолютных значений, в скобках – в процентном отношении. Н_о – наблюдаемая гетерозиготность, Н_е – ожидаемая гетерозиготность, P_{HWE} – уровень значимости при равновесии Харди-Вайнберга.

Note: Data on the occurrence of alleles and genotypes are presented as absolute values, the percentage of individuals is indicated in brackets. Н_о – observed heterozygosity, Н_е – expected heterozygosity, P_{HWE} – significance level at Hardy-Weinberg equilibrium.

Содержание транскриптов генов *IL1B* и *NLRP3* в ЛПК здоровых индивидов было значительно меньше, чем у лиц с АГ без гипотензивной терапии (рис. 1А и 1Б). У ги-

пертоников, принимающих кардиоселективные блокаторы β -адренорецепторов, уровень экспрессии гена *IL1B* был ниже, чем у пациентов без гипотензивной терапии ($p=0,00013$) (рис. 1А).



Примечание: Горизонтальная линия внутри прямоугольника – медиана, • – среднее значение. *различия значимы при сравнении с группой здоровых людей ($p=0,0000005$ и $p=0,003$, соответственно для *IL1B* и *NLRP3*); #различия значимы при сравнении с группой пациентов с АГ без гипотензивной терапии ($p=0,00013$).

Рис. 1. Уровень экспрессии гена *IL1B* (А) и *NLRP3* (Б) в ЛПК условно здоровых людей и пациентов с АГ

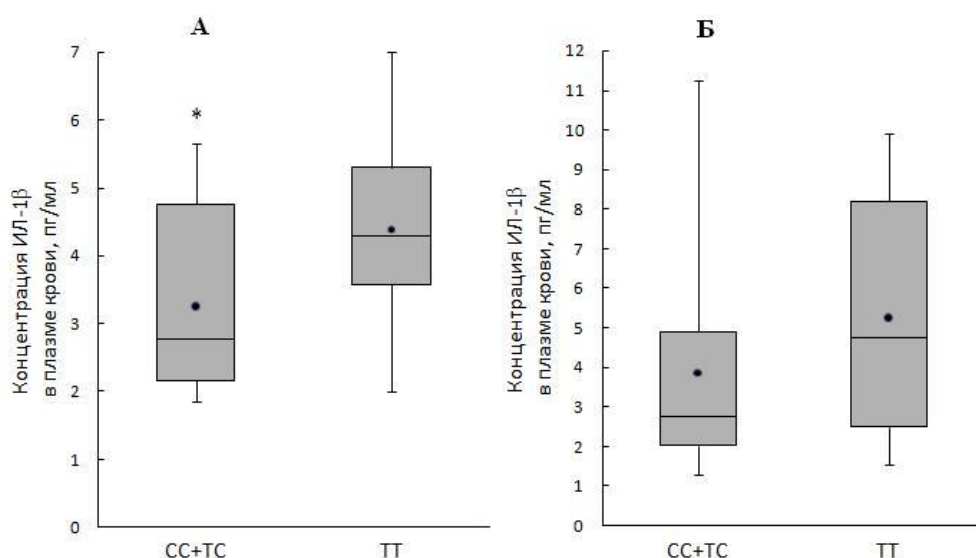
Note: The horizontal line inside the rectangle is the median, • is the average value. *differences are significant when compared with a group of healthy people ($p=0,0000005$ and $p=0,003$, respectively for *IL1B* and *NLRP3*); #differences are significant when compared with the group of patients with hypertension without antihypertensive therapy ($p=0,00013$).

Fig. 1. The level of expression of the *IL1B* (A) and *NLRP3* (B) genes in PBL of healthy people and patients with AH

Чтобы исключить влияние провоспалительных стимулов, сравнительную оценку содержания мРНК гена *IL1B* и уровня $IL-1\beta$ проводили в ЛПК и плазме крови здоровых людей. Содержание $IL-1\beta$ у носителей генотипа ТТ по rs1143634 выше ($p=0,047$), чем у лиц с генотипами ТС и СС (рис. 2 А). Выявлено влияние генотипа по указанному полиморфному маркеру на содержание $IL-1\beta$ ($H=4,02$; $p=0,045$). Различий в содержании данного цитокина в плазме крови носителей аллеля С и ТТ генотипа по rs1143627 не выявлено ($p=0,200$) (рис. 2 Б). Уровень мРНК гена *IL1B* у здоровых лиц с разными аллельными вариантами по rs1143634 был практически одина-

ковым ($p=0,740$) (рис. 3А). Выявлены различия этого показателя в зависимости от носительства генотипов по rs1143627 (рис. 3Б). Количество транскриптов указанного гена оказалось ниже у лиц с генотипом ТТ по сравнению с носителями генотипов ТС и СС ($p=0,022$).

Содержание $IL-1\beta$ положительно коррелировало с уровнем $IL-6$ ($R=0,52$; $p=0,009$), $TNF\alpha$ ($R=0,42$; $p=0,04$). Связь между уровнем $IL-1\beta$ и sVCAM-1, MMP9, hs-CRP не выявлена ($p=0,34$; $p=0,65$; $p=0,07$, соответственно). Обнаружены различия в содержании hs-CRP в группе здоровых индивидов, имеющих в генотипе аллель С или Т по rs1143627 (табл. 3).

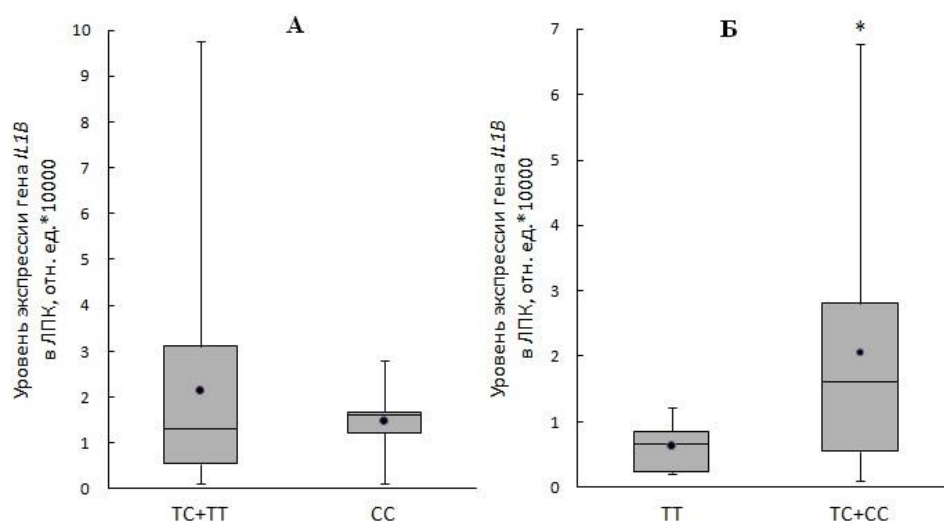


Примечание: Горизонтальная линия внутри прямоугольника – медиана, • – среднее значение. *различия значимы при сравнении с носителями генотипа ТТ по rs1143634 ($p=0,047$).

Рис. 2. Содержание IL-1β в плазме крови условно здоровых людей, имеющих разные генотипы по полиморфным маркерам rs1143634 (А) и rs1143627 (Б) гена *IL1B*.

Note: The horizontal line inside the rectangle is the median, • is the average value. *differences are significant when compared with carriers of the TT genotype by rs1143634 ($p=0,047$).

Fig. 2. The content of IL-1β in the blood plasma of apparently healthy people with different genotypes for polymorphic markers rs1143634 (A) and rs1143627 (B) of the *IL1B* gene.



Примечание: Горизонтальная линия внутри прямоугольника – медиана, • – среднее значение. *различия значимы при сравнении с носителями генотипа ТТ по rs1143627 ($p=0,022$).

Рис. 3. Уровень экспрессии гена *IL1B* в ЛПК условно здоровых людей, имеющих разные генотипы по полиморфным маркерам rs1143634 (А) и rs1143627 (Б) гена *IL1B*.

Note: The horizontal line inside the rectangle is the median, • is the average value. *differences are significant when compared with carriers of the TT genotype for rs1143627 ($p=0,022$).

Fig. 3. The expression level of the *IL1B* gene in PBL of healthy people with different genotypes for polymorphic markers rs1143634 (A) and rs1143627 (B) of the *IL1B* gene.

У носителей ТТ генотипа уровень hs-CRP в плазме крови ниже, чем у гетерозигот или гомозигот по аллелю С. Различий в

содержании других провоспалительных белков у носителей аллельных вариаций по rs1143634 и rs1143627 не выявлено (табл. 3).

Таблица 3

Содержание белковых маркеров воспаления в плазме крови здоровых людей, имеющих в генотипе разные аллельные варианты по rs1143634 и rs1143627 гена *IL1B*

Table 3

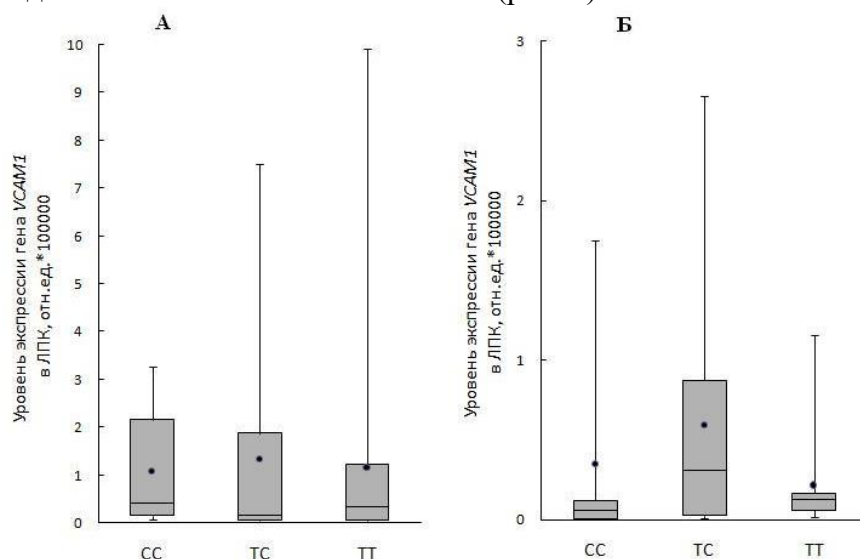
The level of plasma inflammation proteins of healthy people with different allelic variants in the genotype for rs1143634 and rs1143627 of the *IL1B* gene

Показатель	rs1143634		p	rs1143627		p
	CT (22)	CC (18)		TC+CC (17)	TT (23)	
TNF α , pg/ml	0,674 (0,550; 0,950)	0,671 (0,550; 0,720)	0,70	0,631 (0,548; 0,695)	0,729 (0,488; 0,925)	0,54
IL-6, pg/ml	4,30 (3,11; 5,48)	3,58 (3,11; 4,30)	0,19	3,70 (3,11; 5,04)	3,85 (3,11; 4,59)	0,84
hs-CRP, mg/l	1,75 (1,34; 6,92)	1,71 (0,91; 2,79)	0,44	1,98 (1,44; 6,80)	1,28 (0,89; 1,84)	0,04
sVCAM-1, ng/ml	1208,00 (872,70; 1444,00)	1000,00 (879,50; 1111,40)	0,36	1188,64 (959,10; 1497,70)	1050 (831,82; 1265,91)	0,23
MMP9, ng/ml	88,39 (72,61; 149,28)	109,84 (72,07; 160,98)	0,69	103,02 (79,42; 160,98)	77,47 (51,80; 146,55)	0,24

Примечание: Данные представлены в виде медианы с указанием 25% и 75% перцентилей (Q1; Q3).
Note: Data are presented as median with 25% and 75% percentiles (Q1; Q3).

Содержание IL-1 β положительно коррелировало с транскрипционной активностью гена *VCAM1* в лейкоцитах периферической крови здоровых людей ($R=0,46$; $p=0,012$), но не коррелировало с уровнем транскриптов гена *ICAM1* ($R=0,08$; $p=0,600$). Исследована связь носительства

изучаемых аллельных вариантов гена *IL1B* с транскрипционной активностью генов *VCAM1* и *ICAM1* в ЛПК здоровых индивидов. Уровень транскриптов гена *VCAM1* не отличался у лиц, имеющих разные аллельные варианты по rs1143634 и rs1143627 (рис. 4).



Примечание: Горизонтальная линия внутри прямоугольника – медиана, • – среднее значение.

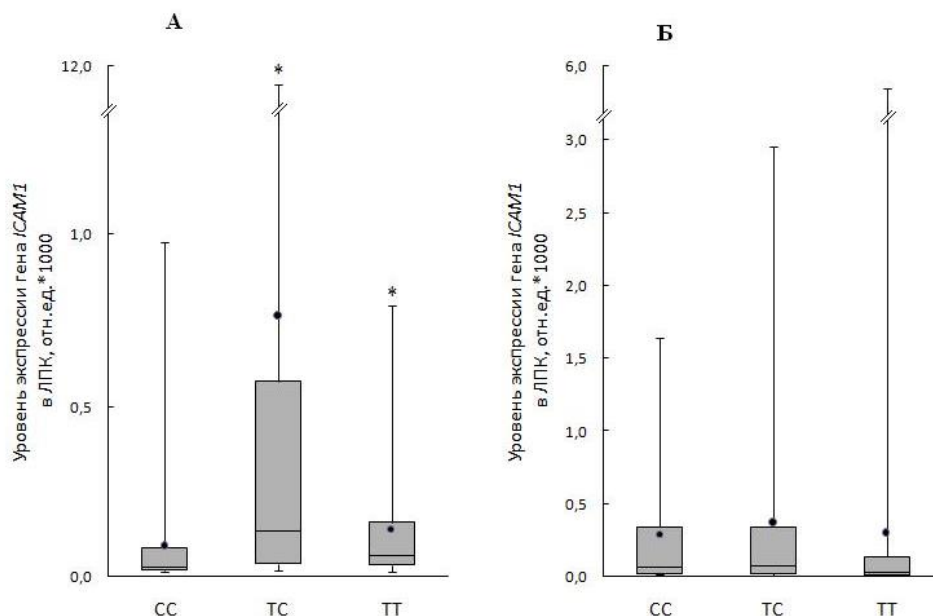
Рис. 4. Уровень экспрессии гена *VCAM1* в ЛПК здоровых людей, имеющих в генотипе разные аллельные варианты по rs1143634 (А) и rs1143627 (Б) гена *IL1B*.

Note: The horizontal line inside the rectangle is the median, • is the average value.

Fig. 4. Expression level of the *VCAM1* gene in PBL of healthy people with different allelic variants for rs1143634 (A) and rs1143627 (B) of the *IL1B* gene in the genotype.

Обнаружены различия в уровне транскриптов гена *ICAM1* в ЛПК гомозигот по аллелю Т и носителей аллеля С (гетерозигот и гомозигот по аллелю С) полиморфного маркера rs1143634 (рис. 5 А) ($p=0,029$

и $p=0,004$, соответственно). У лиц, имеющих аллель Т, носительство которого ассоциировано с повышенным риском АГ, экспрессия гена *ICAM1* выше, чем у индивидов с генотипом СС.



Примечание: Горизонтальная линия внутри прямоугольника – медиана, • – среднее значение. *Различия значимы при сравнении с носителями СС генотипа по rs1143634 ($p=0,029$ и $p=0,004$, соответственно для носителей ТС и ТТ генотипов).

Рис. 5. Уровень экспрессии гена *ICAM1* в ЛПК здоровых людей, имеющих в генотипе разные аллельные варианты по rs1143634 (А) и rs1143627 (Б) гена *IL1B*.

Note: The horizontal line inside the rectangle is the median, • is the average value. *Differences are significant when compared with carriers of the CC genotype for rs1143634 ($p=0.029$ and $p=0.004$, respectively, for carriers of the TC and TT genotypes).

Fig. 5. Expression level of the *ICAM1* gene in PBL of healthy people with different allelic variants for rs1143634 (A) and rs1143627 (B) of the *IL1B* gene in the genotype.

Таким образом, в ходе исследования впервые выявлена ассоциация полиморфных маркеров с.3953С>Т (rs1143634) и с.-31С>Т (rs1143627) гена *IL1B* с развитием артериальной гипертензии у жителей Карелии. Носительство аллеля Т по rs1143634 связано с повышением риска формирования артериальной гипертензии, тогда как наличие генотипа ТТ по rs1143627, напротив, обуславливает более низкую вероятность развития данного заболевания. Известно, что АГ сопровождается активацией клеток врожденного и адаптивного иммунитета, повышением содержания в плазме крови провоспалительных белков [1, 24]. Уровень сывороточного ИЛ-1 β в периферической крови больных АГ значительно

выше по сравнению со здоровыми людьми, а количество транскриптов генов *NLRP3* и *IL1B* в их Т-лимфоцитах больше, чем у нормотоников [25]. Аналогичные данные получены в нашем исследовании. В ЛПК пациентов с АГ уровень экспрессии генов *IL1B* и *NLRP3* значительно выше, чем у здоровых индивидов, а применение препаратов, нормализующих артериальное давление, способствует снижению уровня их транскриптов.

Усиление выработки ИЛ-1 β в условиях воспаления в основном происходит за счет активации транскрипции гена *IL1B* и инфламмосомы *NLRP3* [3]. Олигомеризация компонентов инфламмосомы после инициации сигнала от Toll-подобных рецепторов

приводит к активации каспазы 1, расщепляющей предшественники IL-1 β и IL-18 с образованием их биологически активных форм. Как одни из регуляторов иммунного ответа и воспалительных реакций в организме, эти цитокины вовлекаются в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и артериальной гипертензии [26]. Повышенная продукция IL-1 β влияет на гладкомышечные клетки (ГМК) и эндотелиальные клетки сосудов. У крыс со спонтанной гипертензией (HSR) содержание белков, составляющих инфламмосомный комплекс NLRP3, активность каспазы 1 и уровень IL-1 β в средней оболочке артериальных сосудов существенно выше, чем у крыс Вистар [27]. Усиление активности инфламмосомы, по-видимому, связано с фенотипической трансформацией и пролиферативной способностью ГМК, поскольку ингибирование транскрипции гена *NLRP3* способствует снижению интенсивности воспалительных процессов, пролиферации ГМК и предотвращает ремоделирование сосудов у HSR [27]. IL-1 β участвует в формировании эндотелиальной дисфункции, в том числе и за счет регуляции экспрессии молекул адгезии на поверхности клеток эндотелия и трансэндотелиальной миграции лейкоцитов [28]. Моноциты, попадая в интиму сосудов, в свою очередь, индуцируют секрецию воспалительных молекул, таких как хемокины и белки острой фазы (IL-6, IL-8, MCP-1), эндотелиальными и гладкомышечными клетками, усиливая воспалительные реакции. Хроническое воспаление стенок сосудов рассматривается в настоящее время как основной патогенетический механизм атеросклероза [29].

Плазменный уровень IL-1 β регулируется не только провоспалительными стимулами, но и зависит от наличия в генотипе аллельных вариантов генов *IL1B* и *NLRP3* [4-10]. Изменения в продукции этого цитокина, обусловленные носительством аллельных вариантов указанных генов, вероятно, могут быть причиной повышения или снижения риска развития АГ. Полиморфный маркер rs1143634 представляет собой

однонуклеотидную замену (цитозин меняется на тимин) в экзоне 5 в положении 3954 гена *IL1B*. Аллель Т по с.3954С>Т маркеру встречается реже, чем аллель С, и, по некоторым данным, ассоциирован с повышенным уровнем сывороточного IL-1 β [8, 9]. Тем не менее, согласно Mendonça и соавт., содержание этого цитокина в слюне здоровых людей не зависело от генотипа по указанному полиморфному маркеру [30]. Как показано в нашем исследовании, уровень этого цитокина у здоровых индивидов выше у носителей генотипа ТТ по rs1143634, который, согласно нашим данным, ассоциирован с высоким риском развития АГ.

Полиморфный маркер rs1143627 также может быть связан с вариабельностью плазменного уровня IL-1 β . По некоторым данным носительство СС генотипа обуславливает повышенный уровень этого цитокина в плазме крови [5, 7], что, вероятно, может стать фактором предрасположенности людей к формированию стабильно высокого давления крови. Выявлена ассоциация rs1143627 с высоким риском преэклампсии у женщин провинции Хань [7]. У женщин с генотипом СС почти в 2 раза выше риск формирования высокого давления крови в период беременности. В нашем исследовании обнаружено снижение риска развития АГ у носителей аллеля Т по указанному маркеру, что позволяет обозначить его как протективный аллель. Полиморфный вариант rs1143627 представляет собой замену цитозина на тимин в положении -31 промотора гена *IL1B* на антисенс цепи и связан с изменением его экспрессии и продукции IL-1 β [5, 7]. В представленном нами исследовании не выявлены различия в содержании этого цитокина в плазме крови здоровых доноров, имеющих в генотипе аллель С или Т по rs1143627. Однако показано снижение уровня транскриптов гена *IL1B* у здоровых индивидов с генотипом ТТ по сравнению с гетерозиготами и гомозиготами по аллелю С. Мы не выявили связи между носительством аллельных вариантов rs16944 (с.-511Т>С) гена *IL1B*, rs35829419

(с.2113С>А) гена *NLRP3* и риском развития АГ, хотя, согласно имеющимся сведениям, указанные аллельные варианты могут влиять на содержание ИЛ-1 β в плазме крови у больных людей, т.е. в условиях воспаления [6, 10].

По данным литературы, уровень ИЛ-1 β в плазме крови связан с содержанием провоспалительных цитокинов и белковых факторов эндотелиальной дисфункции [31]. При воспалении эндотелиальные клетки сосудов также могут продуцировать ИЛ-1 β , который, в свою очередь, инициирует активацию вторичных медиаторов воспаления, таких как ИЛ-6 и С-реактивный белок, и усиливает секрецию молекул адгезии и хемокинов, индуцируя мощный провоспалительный ответ и прогрессирование эндотелиальной дисфункции [32]. Согласно результатам нашего исследования, содержание ИЛ-1 β коррелировало с плазменными уровнями ИЛ-6 и TNF α , и с транскрипционной активностью гена *VCAM1*. Повышенный уровень ИЛ-1 β , обусловленный носительством аллельных вариантов гена *IL1B*, вероятно, может влиять на содержание провоспалительных белков. Так, нами выявлена связь rs1143627 с содержанием вЧСРБ у здоровых людей. У лиц с генотипом ТТ, который выступает как протективный в отношении АГ, содержание вЧСРБ ниже, чем у носителей альтернативных генотипов (СС и СТ). В условиях повышенной продукции провоспалительных факторов происходит усиление трансэндотелиальной миграции лейкоцитов в интиму сосудов, которое обеспечивается за счет адгезии этих клеток на поверхности эндотелия [33]. В этом процессе существенную роль играет индукция экспрессии мРНК генов молекулы межклеточной адгезии-1 (*ICAM1*) и молекулы адгезии сосудистого эндотелия (*VCAM1*) в эндотелиальных клетках провоспалительными цитокинами [34]. Как показано в нашем исследовании, наличие в генотипе аллеля Т по rs1143634 связано с более высоким уровнем транскрипционной активности гена *ICAM1*. Вероятно, аллельный полиморфизм гена *IL1B* может влиять на экспрессию молекулы межклеточной адгезии на

поверхности эндотелиальных клеток через модуляцию его уровня в плазме крови.

Заключение. Полиморфные маркеры rs1143634 (с.+3953С>Т) и rs1143627 (с.-31С>Т) гена *IL1B*, вероятно, вовлечены в предрасположенность жителей Карелии к развитию артериальной гипертензии. Повышенный риск развития АГ у носителей ТТ генотипа по rs1143634 связан с увеличением уровня ИЛ-1 β в плазме крови и экспрессии гена молекулы межклеточной адгезии-1 (*ICAM1*) в лейкоцитах периферической крови. Протективный эффект генотипа ТТ по rs1143627 в отношении АГ, вероятно, обусловлен снижением транскрипционной активности гена *IL1B* и влиянием на содержание вЧСРБ.

Информация о финансировании

Исследования проведены в рамках выполнения НИР (тема FMEN-2022-0009 № з.р. 122031100064-4) на оборудовании Центра коллективного пользования Федерального исследовательского центра Карельский научный центр Российской академии наук.

Financial support

The studies were carried out on the equipment of the Center for Collective Use of the Federal Research Center Karelian Scientific Center of the Russian Academy of Sciences on the subject of research (FMEN-2022-0009 №122031100064-4).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Tanase DM, Gosav EM, Radu S, et al. Arterial Hypertension and Interleukins: Potential Therapeutic Target or Future Diagnostic Marker? *International Journal of Hypertension*. 2019;2019:3159283. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/3159283>
2. Pfeiler S, Winkels H, Kelm M, et al. IL-1 family cytokines in cardiovascular disease. *Cytokine*. 2019;122:154215. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.11.009>

3. De Miguel C, Pelegrín P, Baroja-Mazo A, et al. Emerging Role of the Inflammasome and Pyroptosis in Hypertension. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(3):1064. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22031064>
4. Oliveira A, Dinis-Oliveira RJ, Nogueira A, et al. Interleukin-1 β genotype and circulating levels in cancer patients: Metastatic status and pain perception. *Clinical Biochemistry*. 2014;47(13-14):1209-1213. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.04.009>
5. Wu JF, Song SH, Lee CS, et al. Clinical predictors of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis virus infection from children to adults. *Journal of Infectious Diseases*. 2018;217(9):1408-1416. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy048>
6. Ponce-Gallegos MA, Ramos-Martínez E, García-Carmona A, et al. Genetic susceptibility to antisynthetase syndrome associated with single-nucleotide variants in the IL1B gene that lead variation in IL-1b serum levels. *Frontiers in Medicine*. 2020;7:547186. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.547186>
7. Wang X, Jiang F, Liang Y, et al. Interleukin-1b-31C/T and -511T/C Polymorphisms Were Associated with Preeclampsia in Chinese Han Population. *PLoS ONE*. 2014;9(9):e106919. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106919>
8. Pociot F, Molvig J, Wogensen L, et al. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1 beta) gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro. *European Journal of Clinical Investigation*. 1992;22(6):396-402. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1992.tb01480.x>
9. Pani P, Tsilioni I, McGlennen R, et al. IL-1B (3954) polymorphism and red complex bacteria increase IL-1 β (GCF) levels in periodontitis. *Journal Periodontal Research*. 2021;56(3):501-511. DOI: <https://doi.org/10.1111/jre.12850>
10. Verma D, Särndahl E, Andersson H, et al. The Q705K Polymorphism in NLRP3 Is a Gain-of-Function Alteration Leading to Excessive Interleukin-1b and IL-18 Production. *PLoS ONE*. 2012;7(4):e34977. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034977>
11. Timasheva YR, Nasibullin TR, Imaeva EB, et al. Polymorphisms of inflammatory markers and risk of essential hypertension in Tatars from Russia. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2015;37(5):398-403. DOI: <https://doi.org/10.3109/10641963.2014.987394>
12. Шамонина ТИ, Радаева ОА, Новикова ЛВ. Полиморфизм генов IL-1 β при артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом. *Фундаментальные исследования*. 2014;10:1195-1198.
13. Huang G, Niu T, Peng S, et al. Association between the interleukin-1B C-511T polymorphism and blood pressure in a Chinese hypertensive population. *Immunology Letters*. 2004;91(2-3):159-162. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2003.11.009>
14. Yanagisawa A, Suzuki K, Kimura A, et al. Possible protective effect of serum b-carotene levels on the association between interleukin-1B C-31T polymorphism and hypertension in a Japanese population. *Clinical Nutrition*. 2009;28(2):198-202. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2009.01.020>
15. Goracy J, Goracy I, Safranow K, et al. Lack of Association of Interleukin-1 Gene Cluster Polymorphisms with Angiographically Documented Coronary Artery Disease: Demonstration of Association with Hypertension in the Polish Population. *Archives of Medical Research*. 2011;42(5):426-432. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2011.08.002>
16. Lin RCY, Morris BJ. Association analysis of polymorphisms at the interleukin-1 locus in essential hypertension. *American Journal of Medical Genetics*. 2002;107(4):311-316. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.10177>
17. Conen D, Cheng S, Steiner LL, et al. Association of 77 Polymorphisms in 52 Candidate Genes with Blood Pressure Progression and Incident Hypertension: The Women's Genome Health Study. *Journal of Hypertension*. 2009;27(3):476-483. DOI: <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e32832104c8>
18. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 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: <https://doi.org/10.1080/08037051.2018.1527177>
19. 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(10):e1004426. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004426>
20. Hameed I, Masood SR, Malik PA, et al. Genetic variations in key inflammatory cytokines exacerbates the risk of diabetic nephropathy by

influencing the gene expression. *Gene*. 2018;661:51-59. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.03.095>

21. Shete AR, Joseph R, Vijayan NN, et al. Association of single nucleotide gene polymorphism at Interleukin-1b +3954, -511, and -31 in chronic periodontitis and aggressive periodontitis in dravidian ethnicity. *Journal Periodontology*. 2010;81(1):62-69. DOI: <https://doi.org/10.1902/jop.2009.090256>

22. de Fraia Pinto L, Compri CM, Fornari JV, et al. The immunosuppressant drug, thalidomide, improves hepatic alterations induced by a high-fat diet in mice. *Liver International*. 2010;30(4):603-610. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2009.02200.x>

23. Rajan S, Ye J, Bai S, et al. NF-kappaB, but not p38 MAP kinase, is required for TNF-alpha-induced expression of cell adhesion molecules in endothelial cells. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2008;105(2):477-486. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcb.21845>

24. Trott DW, Harrison DG. The immune system in hypertension. *American Journal of Physiology – Advances in Physiology Education*. 2014;38(1):20-24. DOI: <https://doi.org/10.1152/advan.00063.2013>

25. Zhu J, Yang Y, Hu SG, et al. T-lymphocyte Kv1.3 channel activation triggers the NLRP3 inflammasome signaling pathway in hypertensive patients. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2017;14(1):147-154. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4490>

26. Liu D, Zeng X, Li X, et al. Role of NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Basic Research in Cardiology*. 2018;113:5. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00395-017-0663-9>

27. Sun HJ, Ren XS, Xiong XQ, et al. NLRP3 inflammasome activation contributes to VSMS phenotypic transformation and proliferation in hypertension. *Cell Death and Disease*. 2017;8(10):e3074. DOI: <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.470>

28. Yamamoto Y, Ikeda K, Watanabe M, et al. Expression of adhesion molecules in cultured human nasal mucosal microvascular endothelial cells activated by interleukin-1 beta or tumor necrosis factor-alpha: effects of dexamethasone. *International Archives of Allergy and Immunology*. 1998;117(1):68-77. DOI: <https://doi.org/10.1159/000023992>

29. Koushki K, Shahbaz SK, Mashayekhi K, et al. Anti-inflammatory action of statins in cardiovascular disease: the role of inflammasome and toll-like receptor pathways. *Clinical Reviews in*

Allergy and Immunology. 2021;60(2):175-199. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08791-9>

30. Mendonça SA, Teixeira FG, Oliveira KM, et al. Study of the association between the interleukin-1β c3954C>T polymorphism and periodontitis in a population sample from Bahia, Brazil. *Contemporary Clinical Dentistry*. 2015;6(2):176-182. DOI: <https://doi.org/10.4103/10976-237x.156040>

31. Béguin E.P, van den Eshof BL, Hoogendijk AS, et al. Integrated proteomic analysis of tumor necrosis factor α and interleukin 1β-induced endothelial inflammation. *Journal of Proteomics*. 2019;192:89-101. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2018.08.011>

32. Bai B, Yang Y, Wang QI, et al. NLRP3 Inflammasome in endothelial dysfunction. *Cell Death and Disease*. 2020;11:776. DOI: <https://doi.org/10.1038/341419-020-02985-x>

33. Kluger MS. Vascular endothelial cell adhesion and signaling during leukocyte recruitment. *Advances in Dermatology*. 2004;20:163-201.

34. Gao H, Zhang Q, Chen J, et al. Porcine IL-6, IL-1β, and TNF-α regulate the expression of pro-inflammatory-related genes and tissue factor in human umbilical vein endothelial cells. *Xenotransplantation*. 2018;25(5):e12408. DOI: <https://doi.org/10.1111/xen.12408>

References

1. Tanase DM, Gosav EM, Radu S, et al. Arterial Hypertension and Interleukins: Potential Therapeutic Target or Future Diagnostic Marker? *International Journal of Hypertension*. 2019;2019:3159283. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/3159283>

2. Pfeiler S, Winkels H, Kelm M, et al. IL-1 family cytokines in cardiovascular disease. *Cytokine*. 2019;122:154215. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.11.009>

3. De Miguel C, Pelegrín P, Baroja-Mazo A, et al. Emerging Role of the Inflammasome and Pyroptosis in Hypertension. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(3):1064. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22031064>

4. Oliveira A, Dinis-Oliveira RJ, Nogueira A, et al. Interleukin-1β genotype and circulating levels in cancer patients: Metastatic status and pain perception. *Clinical Biochemistry*. 2014;47(13-14):1209-1213. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.04.009>

5. Wu JF, Song SH, Lee CS, et al. Clinical predictors of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis virus infection from children to adults.

- Journal of Infectious Diseases. 2018;217(9):1408-1416. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy048>
6. Ponce-Gallegos MA, Ramos-Martínez E, García-Carmona A, et al. Genetic susceptibility to antisynthetase syndrome associated with single-nucleotide variants in the IL1B gene that lead variation in IL-1b serum levels. *Frontiers in Medicine*. 2020;7:547186. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.547186>
 7. Wang X, Jiang F, Liang Y, et al. Interleukin-1b-31C/T and -511T/C Polymorphisms Were Associated with Preeclampsia in Chinese Han Population. *PLoS ONE*. 2014;9(9):e106919. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106919>
 8. Pociot F, Molvig J, Wogensen L, et al. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1 beta) gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro. *European Journal of Clinical Investigation*. 1992;22(6):396-402. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1992.tb01480.x>
 9. Pani P, Tsilioni I, McGlennen R, et al. IL-1B (3954) polymorphism and red complex bacteria increase IL-1 β (GCF) levels in periodontitis. *Journal Periodontal Research*. 2021;56(3):501-511. DOI: <https://doi.org/10.1111/jre.12850>
 10. Verma D, Särndahl E, Andersson H, et al. The Q705K Polymorphism in NLRP3 Is a Gain-of-Function Alteration Leading to Excessive Interleukin-1b and IL-18 Production. *PLoS ONE*. 2012;7(4):e34977. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034977>
 11. Timasheva YR, Nasibullin TR, Imaeva EB, et al. Polymorphisms of inflammatory markers and risk of essential hypertension in Tatars from Russia. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2015;37(5):398-403. DOI: <https://doi.org/10.3109/10641963.2014.987394>
 12. Shamonina TI, Radaeva OA, Novikova LV. Polymorphism of genes of IL-1 β in arterial hypertension in patients with metabolic syndrome. *Fundamental'nyye issledovaniya*. 2014;10:1195-1198. Russian.
 13. Huang G, Niu T, Peng S, et al. Association between the interleukin-1B C-511T polymorphism and blood pressure in a Chinese hypertensive population. *Immunology Letters*. 2004;91(2-3):159-162. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2003.11.009>
 14. Yanagisawa A, Suzuki K, Kimura A, et al. Possible protective effect of serum b-carotene levels on the association between interleukin-1B C-31T polymorphism and hypertension in a Japanese population. *Clinical Nutrition*. 2009;28(2):198-202. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2009.01.020>
 15. Goracy J, Goracy I, Safranow K, et al. Lack of Association of Interleukin-1 Gene Cluster Polymorphisms with Angiographically Documented Coronary Artery Disease: Demonstration of Association with Hypertension in the Polish Population. *Archives of Medical Research*. 2011;42(5):426-432. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2011.08.002>
 16. Lin RCY, Morris BJ. Association analysis of polymorphisms at the interleukin-1 locus in essential hypertension. *American Journal of Medical Genetics*. 2002;107(4):311-316. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.10177>
 17. Conen D, Cheng S, Steiner LL, et al. Association of 77 Polymorphisms in 52 Candidate Genes with Blood Pressure Progression and Incident Hypertension: The Women's Genome Health Study. *Journal of Hypertension*. 2009;27(3):476-483. DOI: <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e32832104c8>
 18. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 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: <https://doi.org/10.1080/08037051.2018.1527177>
 19. 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(10):e1004426. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004426>
 20. Hameed I, Masood SR, Malik PA, et al. Genetic variations in key inflammatory cytokines exacerbates the risk of diabetic nephropathy by influencing the gene expression. *Gene*. 2018;661:51-59. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.03.095>
 21. Shete AR, Joseph R, Vijayan NN, et al. Association of single nucleotide gene polymorphism at Interleukin-1b +3954, -511, and -31 in chronic periodontitis and aggressive periodontitis in dravidian ethnicity. *Journal Periodontology*. 2010;81(1):62-69. DOI: <https://doi.org/10.1902/jop.2009.090256>
 22. de Fraia Pinto L, Compri CM, Fornari JV, et al. The immunosuppressant drug, thalidomide, improves hepatic alterations induced by a high-fat diet in mice. *Liver International*. 2010;30(4):603-610. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2009.02200.x>

23. Rajan S, Ye J, Bai S, et al. NF-kappaB, but not p38 MAP kinase, is required for TNF-alpha-induced expression of cell adhesion molecules in endothelial cells. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2008;105(2):477-486. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcb.21845>

24. Trott DW, Harrison DG. The immune system in hypertension. *American Journal of Physiology – Advances in Physiology Education*. 2014;38(1):20-24. DOI: <https://doi.org/10.1152/advan.00063.2013>

25. Zhu J, Yang Y, Hu SG, et al. T-lymphocyte Kv1.3 channel activation triggers the NLRP3 inflammasome signaling pathway in hypertensive patients. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2017;14(1):147-154. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4490>

26. Liu D, Zeng X, Li X, et al. Role of NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Basic Research in Cardiology*. 2018;113:5. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00395-017-0663-9>

27. Sun HJ, Ren XS, Xiong XQ, et al. NLRP3 inflammasome activation contributes to VSMS phenotypic transformation and proliferation in hypertension. *Cell Death and Disease*. 2017;8(10):e3074. DOI: <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.470>

28. Yamamoto Y, Ikeda K, Watanabe M, et al. Expression of adhesion molecules in cultured human nasal mucosal microvascular endothelial cells activated by interleukin-1 beta or tumor necrosis factor-alpha: effects of dexamethasone. *International Archives of Allergy and Immunology*. 1998;117(1):68-77. DOI: <https://doi.org/10.1159/000023992>

29. Koushki K, Shahbaz SK, Mashayekhi K, et al. Anti-inflammatory action of statins in cardiovascular disease: the role of inflammasome and toll-like receptor pathways. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2021;60(2):175-199. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08791-9>

30. Mendonça SA, Teixeira FG, Oliveira KM, et al. Study of the association between the interleukin-1β c3954C>T polymorphism and periodontitis in a population sample from Bahia, Brazil. *Contemporary Clinical Dentistry*. 2015;6(2):176-182. DOI: <https://doi.org/10.4103/10976-237x.156040>

31. Béguin E.P, van den Eshof BL, Hoogendijk AS, et al. Integrated proteomic analysis of tumor necrosis factor α and interleukin 1β-induced endothelial inflammation. *Journal of Proteomics*. 2019;192:89-101. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2018.08.011>

32. Bai B, Yang Y, Wang QI, et al. NLRP3 Inflammasome in endothelial dysfunction. *Cell Death and Disease*. 2020;11:776. DOI: <https://doi.org/10.1038/341419-020-02985-x>

33. Kluger MS. Vascular endothelial cell adhesion and signaling during leukocyte recruitment. *Advances in Dermatology*. 2004;20:163-201.

34. Gao H, Zhang Q, Chen J, et al. Porcine IL-6, IL-1β, and TNF-α regulate the expression of pro-inflammatory-related genes and tissue factor in human umbilical vein endothelial cells. *Xenotransplantation*. 2018;25(5):e12408. DOI: <https://doi.org/10.1111/xen.12408>

Статья поступила в редакцию 19 апреля 2022 г.
Поступила после доработки 21 июля 2022 г.
Принята к печати 5 сентября 2022 г.

Received 19 April 2022

Revised 21 July 2022

Accepted 5 September 2022

Информация об авторах

Людмила Владимировна Топчиева, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории генетики Института биологии – обособленное подразделение ФГБУН ФИЦ «Карельский научный центр Российской академии наук», г. Петрозаводск, Российская Федерация, E-mail: topchieva67@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8697-2086>.

Ирина Валерьевна Курбатова, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории генетики Института биологии – обособленное подразделение ФГБУН ФИЦ «Карельский научный центр Российской академии наук», г. Петрозаводск, Российская Федерация, E-mail: irina7m@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7620-7065>.

Ирина Евгеньевна Малышева, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории генетики Института биологии – обособленное подразделение ФГБУН ФИЦ «Карельский научный центр Российской академии наук», г. Петрозаводск, Российская Федерация, E-mail: i.e.malysheva@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3583-0218>.

Виктория Алексеевна Корнева, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск, Российская Федерация, E-mail:

vikkorneva@mail.ru, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0003-2231-4695>.

Анна Владимировна Топчиева, студент
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова», г. Санкт-Пе-
тербург, Российская Федерация, E-mail: top-
chiev98@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5707-1104>.

Information about the authors

Ludmila V. Topchieva, Cand. Sci. (Biology),
Leading Researcher at the Laboratory of Genetics,
Institute of Biology, Karelian Research Centre of
the Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk,
Russia, E-mail: topchieva67@mail.ru, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0001-8697-2086>.

Irina V. Kurbatova, Cand. Sci. (Biology), Senior
Researcher at the Laboratory of Genetics, Institute

of Biology, Karelian Research Centre of the Rus-
sian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Russia,
E-mail: irina7m@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7620-7065>.

Irina E. Malysheva, Cand. Sci. (Biology), Senior
Researcher at the Laboratory of Genetics, Institute
of Biology, Karelian Research Centre of the Rus-
sian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Russia,
E-mail: i.e.malysheva@yandex.ru, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0003-3583-0218>.

Viktoriya A. Korneva, Cand. Sci. (Medicine), As-
sociate Professor at the Department of Faculty
Therapy, Phthisiology, Infectious Diseases and Ep-
idemiology, Petrozavodsk State University, Petro-
zavodsk, Russia, E-mail: vikkorneva@mail.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2231-4695>.

Anna V. Topchieva, Student, Pavlov University,
Saint Petersburg, Russia, E-mail: topchiev98@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5707-1104>.