

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ИММУННОГО ОТВЕТА, ФОСФОРНОКАЛЬЦИЕВОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА НА РИСК РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА

А.В. Понасенко¹, А.Г. Кутихин¹, М.В. Хуторная¹, Н.В. Рутковская¹,
Н.В. Кондюкова¹, Ю.Н. Одаренко¹, Я.В. Казачек¹, А.В. Цепочкина¹, А.Е. Южалин²,
Л.С. Барбараш¹, О.Л. Барбараш¹

¹ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, Россия

²Оксфордский институт радиационной онкологии, Оксфордский университет, г. Оксфорд, Соединенное Королевство
Великобритании и Северной Ирландии

Резюме. Инфекционный эндокардит (ИЭ) представляет собой септическое воспаление эндокарда, как правило, бактериальной этиологии. Несмотря на определенные успехи в терапии ИЭ, смертность от этого заболевания все еще остается достаточно высокой, особенно в группах риска. Это требует развития новых эффективных подходов к профилактике ИЭ; один из таких подходов основывается на принципах персонализированной медицины. Известно, что распознавание микробных структур, цитокиновый и острофазовый ответ, особенности гемостаза и изменения липидного и кальциевого профиля плазмы крови играют определенную роль в патогенезе и клиническом течении ИЭ. Было предположено, что врожденные генетические различия вышеуказанных процессов могут определять индивидуальную восприимчивость к развитию ИЭ. Для проверки данной гипотезы были выделены образцы ДНК 124 пациентов с ИЭ и 300 асимптоматичных субъектов, схожих с пациентами по полу, возрасту (± 6 лет) и этнической принадлежности. Далее проводилось генотипирование по 35 функционально значимым полиморфизмам 22 отобранных по оригинальному алгоритму генов с последующим генетико-эпидемиологическим анализом. Генотипирование проводилось по технологии TaqMan (аллель-специфичная полимеразная цепная реакция с детекцией результата в реальном времени), генетико-эпидемиологический анализ осуществлялся посредством программы SNPStats. Было обнаружено, что генотип G/A полиморфизма rs1143634 гена IL1B, генотип G/T полиморфизма rs3212227 гена IL12B, генотип A/G полиморфизма rs1130864 гена CRP и аллель G полиморфизма rs1801197 гена CALCR ассоциированы со сниженным риском развития ИЭ, в то время как генотип T/T полиморфизма rs1205 гена CRP, напротив, был связан с повышенной вероятностью возникновения данной патологии. Более того, гетерозиготные генотипы полиморфизмов rs1143634 и rs3212227 были ассоциированы с повышенным уровнем IL-1 β и IL-12 в плазме крови, что указывает на значимость данных воспалительных молекул для этиопатогенеза ИЭ. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что врожденные генетические различия в путях цитокинового и острофазового ответа, а также метаболизма кальция могут быть связаны с развитием ИЭ.

Адрес для переписки:

Понасенко Анастасия Валериевна
650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый б-р, 6,
НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.
Тел.: 8 951 591-05-50 (моб.).
E-mail: avapanass@mail.ru

Contacts:

Anastasia V. Ponasenko
650002, Russian Federation, Kemerovo, Sosnovy avenue, 6,
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.
Phone: +7 951 591-05-50 (mobile).
E-mail: avapanass@mail.ru

Библиографическое описание:

Понасенко А.В., Кутихин А.Г., Хуторная М.В., Рутковская Н.В.,
Кондюкова Н.В., Одаренко Ю.Н., Казачек Я.В., Цепочкина А.В.,
Южалин А.Е., Барбараш Л.С., Барбараш О.Л. Влияние полиморфизмов
генов иммунного ответа, фосфорнокальциевого и липидного обмена
на риск развития инфекционного эндокардита // Инфекция и иммунитет.
2017. Т. 7, № 2. С. 130–140. doi: 10.15789/2220-7619-2017-2-130-140

Citation:

Ponasenko A.V., Kutikhin A.G., Khutorная M.V., Rutkovskaya N.V.,
Kondyukova N.V., Odarenko Yu.N., Kazachek Ya.V., Tsepokina A.V., Yuzhalin A.E.,
Barbarash L.S., Barbarash O.L. Polymorphisms within innate immune
response, calcium metabolism and lipid metabolism are predictors of infective
endocarditis // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet,
2017, vol. 7, no. 2, pp. 130–140. doi: 10.15789/2220-7619-2017-2-130-140

Особенно значимыми в этом отношении могут быть однонуклеотидные полиморфизмы в генах IL1B и IL12. Тем не менее, для детального выявления генетических основ наследственной восприимчивости к ИЭ необходимы дальнейшие молекулярно-эпидемиологические исследования.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, однонуклеотидные полиморфизмы, предиктивные маркеры, IL-1 β , IL-12, C-реактивный белок.

POLYMORPHISMS WITHIN INNATE IMMUNE RESPONSE, CALCIUM METABOLISM AND LIPID METABOLISM ARE PREDICTORS OF INFECTIVE ENDOCARDITIS

Ponassenko A.V.^a, Kutikhin A.G.^a, Khutornaya M.V.^a, Rutkovskaya N.V.^a, Kondyukova N.V.^a, Odarenko Yu.N.^a, Kazachek Ya.V.^a, Tsepokina A.V.^a, Yuzhalin A.E.^b, Barbarash L.S.^a, Barbarash O.L.^a

^a Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

^b Department of Oncology, Cancer Research UK and Medical Research Council Oxford Institute for Radiation Oncology, University of Oxford, Oxford, United Kingdom

Abstract. Infective endocarditis (IE) is a septic inflammation of the endocardium generally caused by bacteria. Despite certain advances in treatment, case fatality rate and mortality of IE are still relatively high, particularly in high-risk groups. This requires the development of novel efficient preventive approaches; one of them is a personalized medicine. Recognition of microbial patterns, cytokine and acute phase responses, hemostasis features and alterations in plasma lipid and calcium profile all have been reported to affect pathogenesis and clinical course of IE. We hypothesized that inherited genomic variation in the abovementioned pathways may determine individual susceptibility to IE. Having recruited 124 patients with IE and 300 age-, sex-, and ethnicity-matched healthy controls, we profiled their genomic DNA for 35 functionally significant polymorphisms within the 22 selected genes involved in pathways mentioned above, with the further genetic association analysis. Genotyping was performed using TaqMan allelic discrimination assay while statistical analysis was carried out utilizing SNPStats, a web tool for genetic association analysis. We found that the G/A genotype of the rs1143634 polymorphism within the IL1B gene, the G/T genotype of the rs3212227 polymorphism within the IL12B gene, the A/G genotype of the rs1130864 polymorphism within the CRP gene, and the G allele of the rs1801197 polymorphism within the CALCR gene are associated with a decreased risk of IE whereas the T/T genotype of the rs1205 polymorphism within the CRP gene is associated with a higher risk of IE. Furthermore, heterozygous genotypes of the rs1143634 and rs3212227 polymorphisms were associated with the higher plasma levels of IL-1 β and IL-12, respectively, suggesting their possible importance for IE development. Our results indicate that inherited variation in the cytokine, acute phase response, and calcium metabolism pathways may be linked to IE. However, further molecular epidemiology studies are needed to thoroughly uncover the genetic basis of IE.

Key words: infective endocarditis, single nucleotide polymorphisms, predictive markers, IL-1 β , IL-12, C-reactive protein.

Введение

Инфекционный эндокардит (ИЭ) представляет собой инфекцию, поражающую нативные или протезные клапаны сердца, межжелудочковую перегородку, сухожильные хорды и поверхности внутрисердечных устройств [19]. Как правило, ИЭ вызывается бактериями, особенно родов *Staphylococcus*, *Streptococcus* и *Enterococcus* [6], однако также встречаются случаи ИЭ, вызванного грибами [26]. Наиболее распространенными симптомами ИЭ являются недомогание, усталость, кашель, озноб, лихорадка и потеря массы в сочетании с сердечными шумами [19]. К прочим симптомам ИЭ относятся анемия, судороги, ночная потливость, увеличение селезенки, аномальный цвет мочи, пятна Рота, узелки Ослера, боль в суставах, пятна Джейнуэя или иные кровоизлияния, септическая эмболия и инфаркт различных органов [19]. Частота ИЭ в различных странах существенно варьирует (от 1,5 на 100 000 населения в Нидерландах до 11,6 на 100 000 населения в США), со средней летальностью в 25% [3]. В то же время леталь-

ность зависит от этиологического агента: от 10% у пациентов со стрептококковым ИЭ до 40% у пациентов со стафилококковым ИЭ [7, 20, 27, 29, 34]. Более того, в группах риска летальность может достигать и 70% [29]. Развитие и клиническое течение ИЭ могут зависеть от: 1) опознавания патоген-ассоциированных молекулярных паттернов, цитокинового и острофазового ответа [16, 25, 35]; 2) гемостаза [5, 21, 24]; 3) липидного [13, 22] и кальциевого профиля плазмы крови [30, 32]. Концептуально процессы воспаления, окисления липидов, кальцификации и гемостаза в настоящее время рассматриваются как взаимосвязанные в рамках иммуновоспалительного континуума, одним из конечных звеньев которого является кальцификация нативных и протезных клапанов сердца, ведущая к клапанной деструкции и недостаточности [28].

Развитие технологий генотипирования привело к выполнению множества исследований по связи генных полиморфизмов с различными заболеваниями [38]. Полиморфизмы, локализованные в различных участках генома, могут модулировать: 1) инициацию транскрипции;

2) сплайсинг мРНК; 3) фолдинг, стабильность и экспрессию белков; 4) посттрансляционные модификации [2]. Ранее нашей группой было показано, что генотип С/С полиморфизма rs3775073 гена TLR6 ассоциирован с двукратно сниженным риском развития ИЭ; иные же полиморфизмы генов опознавания паттернов не имели предиктивной ценности [16]. Целью данного исследования было выявить, связаны ли полиморфизмы генов цитокинового и острофазового ответа, метаболизма липидов и метаболизма кальция с индивидуальной восприимчивостью к ИЭ.

Материалы и методы

Популяция. Критериями включения были: 1) проживание в Кемеровской области в течение как минимум двух поколений; 2) принадлежность к русскому этносу; 3) клинически (по модифицированным критериям Дьюка при наличии как минимум одного большого и одного малого критериев или трех малых критериев [18]) и гистологически верифицированный диагноз ИЭ; 4) подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения были: 1) принадлежность к коренным или пришлым этносам; 2) злокачественные новообразования в анамнезе; 3) сопутствующие психические и/или аутоиммунные заболевания;

4) наркомания; 5) отказ подписать информированное согласие на участие в исследовании. Все пациенты прошли курс антибиотикотерапии в острой фазе при первичном поступлении в учреждение здравоохранения по месту жительства в соответствии с Европейскими рекомендациями [18]. Антибиотикотерапия и лечение всех сопутствующих заболеваний также проводилось в предоперационном периоде в клинике ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ).

Всего было набрано 162 пациента с ИЭ, поступивших в НИИ КПССЗ с 2009 по 2016 гг. После исключения 38 пациентов согласно приведенным выше критериям, в исследование было включено 124 пациента (табл. 1). Контрольную группу составили 300 асимптоматичных доноров крови, спаренных с пациентами по полу, возрасту (± 6 лет) и этнической принадлежности, а также не имеющих наркомании, сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных новообразований, аутоиммунных и психических заболеваний в анамнезе. Характеристики ИЭ у включенных в исследование пациентов приведены в таблице 2. Протокол исследования был утвержден локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ. Все участники исследования подписали информированное согласие на участие в исследовании после полного объяснения им его протокола.

Таблица 1. Характеристики изучаемой популяции

Table 1. Characteristics of the studied population

	Асимптоматичные доноры крови Control group	Пациенты Patients	Всего Total	P
Количество субъектов/Number of subjects	300 (70,92%)	123 (29,07%)	423 (100,00%)	
Медиана возраста с 95% доверительным интервалом/Median age with 95% confidence interval	55,00 (53,00–56,00)	50,00 (48,00–53,00)	53,00 (52,00–55,00)	0,12
Межквартильный размах/Interquartile range	44–62	37–59	42–61	
Мужчины/Males	190 (63,00%)	77 (63,00%)	267 (63,12%)	0,99
Женщины/Females	110 (37,00%)	46 (37,00%)	156 (36,88%)	

Таблица 2. Характеристики пациентов с инфекционным эндокардитом

Table 2. Characteristics of the patients with infective endocarditis

Тип инфекционного эндокардита Type of infective endocarditis	Локализация Location	Пораженный клапан сердца Valve involved
Первичный Native (93/123, 75,61%)	Левосторонний Left-sided (116/123, 94,31%)	Аортальный/Aortic (45/123, 36,58%)
		Митральный/Mitral (62/123, 50,41%)
		Аортальный и митральный/Aortic and mitral (9/123, 7,31%)
Протезный Prosthetic (30/123, 24,39%)	Правосторонний Right-sided (6/123, 4,88%)	Трикуспидальный/Tricuspid (6/123, 4,88%)
Устройства Device (0/123, 0,0%)	Двусторонний Double-sided (1/123, 0,81%)	Митральный и трикуспидальный/Mitral and tricuspid (1/123, 0,81%)

Отбор полиморфизмов и генотипирование. Использовались четыре основных критерия отбора генных полиморфизмов: 1) локализация в генах цитокинового и острофазового ответа, гемостаза, метаболизма липидов или фосфорнокальциевого обмена; 2) частота минорного аллеля в русской популяции $\geq 5\%$ по данным HarMap; 3) функциональные последствия, приводящие к изменению экспрессии соответствующих белков; 4) малое количество или отсутствие исследований роли того или иного полиморфизма в развитии ИЭ. Для отбора полиморфизмов использовались базы данных dbSNP, SNPinfo и SNPnexus [10, 37]. Всего было отобрано 35 полиморфизмов в 22 генах (табл. 3).

Выделение ДНК и генотипирование проводилось аналогично предыдущим работам нашей научной группы [15, 16, 23, 28]. В таблице 3 приведены специфичные праймеры для генотипирования. Лабораторный персонал не знал, к какой группе принадлежат пациенты, и 10% всех образцов ДНК генотипировалось повторно с целью контроля качества.

Измерение уровня цитокинов в плазме крови. Периферическая венозная кровь забиралась у пациентов при поступлении в стационар и через 7 дней после операции. Плазму крови получали центрифугированием в течение 15 мин при 1780g и -4°C ; аликвоты объемом 300 мкл хранились при -80°C до проведения измерения. Уровень IL-1 β , IL-12 и С-реактивного белка в плазме крови был измерен при помощи иммуноферментного анализа с использованием соответствующих наборов фирмы eBioscience (каталожные номера BMS 224/2, BMS238CE и 88-7502-28 соответственно) согласно инструкциям производителя. Все измерения проводились в дублях с использованием средних концентраций для статистического анализа.

Статистический анализ проводился аналогично предыдущим работам нашей научной группы [15, 16, 23, 28] с применением программ GraphPad Prism (GraphPad Software) и SNPStats [31].

Результаты

Результаты анализа генетических ассоциаций с поправками на пол и возраст приведены в таблице 4. В отношении генов цитокинового и острофазового ответа было обнаружено, что генотип G/A полиморфизма rs1143634 гена IL1B ассоциирован со сниженным риском развития ИЭ (ОШ = 0,43, 95% ДИ = 0,26–0,71, $p = 0,0016$, сверхдоминантная модель наследования). Кроме того, генотип G/T полиморфизма rs3212227 гена IL12B был также связан с меньшей вероятностью возникновения ИЭ (ОШ = 0,57, 95% ДИ = 0,34–0,94, $p = 0,0250$, сверхдоминантная модель наследования). Наконец, генотип A/G полиморфизма rs1130864 гена CRP был также связан со сниженным риском развития ИЭ (ОШ = 0,54, 95% ДИ =

0,34–0,86, $p = 0,0083$, сверхдоминантная модель наследования). Напротив, генотип T/T полиморфизма rs1205 гена CRP был ассоциирован с повышенной вероятностью возникновения ИЭ (ОШ = 2,42, 95% ДИ = 1,32–4,43, $p = 0,0047$, рецессивная модель наследования).

Далее было исследовано, могут ли наследственные различия в путях гемостаза, метаболизма липидов и метаболизма кальция влиять на риск развития ИЭ. Генотип A/G полиморфизма rs13290979 гена NOTCH1 и аллель G полиморфизма rs1801197 гена CALCR были ассоциированы с сниженным риском ИЭ (OR = 0,54, 95% ДИ = 0,34–0,84, $p = 0,0062$, доминантная модель наследования; ОШ = 0,56, 95% ДИ = 0,38–0,82, $p = 0,0020$, лог-аддитивная модель наследования соответственно).

По каким-либо другим изученным полиморфизмам статистически значимых различий выявлено не было.

Поскольку цитокины легко могут быть обнаружены в крови, были исследованы функциональные последствия четырех полиморфизмов, достигших статистической значимости, в генах IL1B, IL12 и CRP. Был измерен уровень данных белков в плазме крови пациентов с ИЭ сразу после поступления в стационар и через 7 дней после операции (рис.). Генотип G/A полиморфизма rs1143634 гена IL1B и генотип G/T полиморфизма rs3212227 гена IL12B были ассоциированы с повышенным уровнем IL-1 β и IL-12 в плазме крови на обеих временных точках. В то же время для С-реактивного белка подобной зависимости выявлено не было.

Обсуждение

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении [6, 19], генетические основы восприимчивости к ИЭ остаются неясными. В пионерской работе Vollmer с соавт. выявили, что аллель G полиморфизма rs2232596 и аллель T полиморфизма rs2232582 гена LBP ассоциированы с повышенным риском ИЭ [33]. Известно, что при ИЭ липополисахарид-связывающий белок выделяется в системный кровоток в острую фазу воспаления [30]. Последующие исследования Daga с соавт. [8, 9] и Durante-Mangoni с соавт. [11] не выявили связи между полиморфизмами генов гемостаза (PTN, FV, GPIb, GPIIa, Fc γ RIIa) и ИЭ. В нашей предыдущей работе генотип C/C полиморфизма rs3775073 гена TLR6 был идентифицирован как протективный фактор [16], в то время как Bustamante с соавт. предположили, что аллель A полиморфизма rs5743708 гена TLR2 является фактором риска ИЭ [4]. В данной работе нами было обнаружено, что генотип G/A полиморфизма rs1143634 гена IL1B, генотип G/T полиморфизма rs3212227 гена IL12B, генотип A/G полиморфизма rs1130864 гена CRP, генотип A/G полиморфизма rs13290979 гена NOTCH1

Таблица 3. Характеристики изученных генных полиморфизмов

Table 3. Characteristics of the studied gene polymorphisms

Полиморфизм Single nucleotide polymorphism	Нуклеотидная замена Nucleotide substitution	Хромосомная позиция Chromosomal position	Аминокислотная замена Amino acid substitution	5'-3'(F)- и 3'-5'(R)-праймеры для полимеразной цепной реакции Forward 5'-3' and reverse 3'-5' polymerase chain reaction primers
Ген IL1B/IL1B gene				
rs1143634	G > A	113590390	Phe105Phe	F: cataagcctcggtatcccatgtgtc R: aagaagataggttctgaaatgtgga
Ген IL6/IL6 gene				
rs1554606	T > G	22768707	интронный intronic	F: ttagtcatcctgggaaagggtactc R: cagggcctttccctctctggtctgc
rs1800796	G > C	22766246	5'-upstream	F: atggccaggcagttctacaacagcc R: ctacagggagagccagaacacaga
rs2069827	G > T	22765456	5'-upstream	F: gcccaacagaggctactgtttatc R: atctgaagagatctctcttagca
Ген IL6R/IL6R gene				
rs2228145	A > T/C	154426970	Asp358Val/Ala	F: aatTTTTTTTaaacctagtgcgaag R: ttcttctcagtaccactgccaca
rs2229238	T > C	154437896	3'-HTP 3'-UTR	F: ccagcagcctggaccctgtggatga R: aaaacacaacgggctcagcaaaag
Ген IL8/IL8 gene				
rs2227306	C > T	74607055	интронный intronic	F: aactctaacttttatataggaagt R: gttcaatgtgtcagttatgactgt
Ген IL10/IL10 gene				
rs1800871	A > G	206946634	5'-upstream	F: agtgagcaaaactgaggcacagagat R: ttacatcacctgtacaagggtacac
rs1800872	T > G	206946407	5'-upstream	F: ttttactttccagagactggcttctacag R: acaggggggtcacaggatgttccaggc
rs1800896	T > C	206946897	5'-upstream	F: tcctcttacctatccctacttcccc R: tcccaagaagccttagtagtgtg
Ген IL12B/IL12B gene				
rs3212227	T > G	158742950	3'-HTP 3'-UTR	F: attgttcaatgagcatttagcatc R: aactatacaatacagcaaagatat
Ген IL12RB/IL12RB gene				
rs375947	A > G	18180451	Met365Thr	F: aggctgccattcaatgcaatacgtc R: tgctctgagcccggtctggccaata
Ген TNF/TNF gene				
rs361525	G > A	31543101	5'-upstream	F: ggcccagaagacccccctcggaatc R: gagcagggaggatggggagtgtgag
rs1800629	G > A	31543031	5'-upstream	F: gaggcaataggtttgaggggcatg R: ggacggggttcagcctccagggtcc
Ген CRP/CRP gene				
rs3093077	A > C	159679636	неизвестна not announced	F: ggaatccaggcaagtacgacaaccc R: tctgagactagtggtcagttgtcct
rs1130864	G > A	159683091	3'-HTP 3'-UTR	F: cctcaaatctgattcttttgacc R: ttccagcatagtaacgagctcc
rs1205	C > T	159682233	3'-HTP 3'-UTR	F: acttccagttggctctgtctctca R: agtctctcctatgtggcaacaag
Ген APOB/APOB gene				
rs1042031	C > T	21225753	Glu4181Lys	F: caatcagatgctgactttcatatggaatt R: ttgagtaactcgtaccaagccatcaaacac
rs6725189	G > T	21219001	неизвестна not announced	F: ttcccagcctcagctcaacagagctatggg R: cagcagctggccctctattgtcttcc

Окончание таблицы 3

Table 3 ending

Полиморфизм Single nucleotide polymorphism	Нуклеотидная замена Nucleotide substitution	Хромосомная позиция Chromosomal position	Аминокислотная замена Amino acid substitution	5'-3'(F)- и 3'-5'(R)-праймеры для полимеразной цепной реакции Forward 5'-3' and reverse 3'-5' polymerase chain reaction primers
Ген APOE/APOE gene				
rs7412	C > T	45412079	Arg176Cys	F: ctctccgcgatgccgatgacctgcagaag R: gcctggcagtgaccaggccggggcccgcg
rs429358	T > C	45411941	Cys130Arg	F: gcccgctggcgcgacatggaggacgtg R: gcggccgctggtgcagtaccgcggcgagg
Ген LIPC/LIPC gene				
rs1800588	C > T	58723675	5'-upstream	F: tcttctctctctcagctcctttgaca R: gggggtgaagggtttctgcaccacacttt
Ген LPA/LPA gene				
rs10455872	A > G	161010118	интронный intronic	F: tcagacacctgttctcagaacca R: tgtgtttatacaggttagaggagaa
Ген NOTCH1/NOTCH1 gene				
rs13290979	A > G	139425634	интронный intronic	F: ccagcccagcagtgagaactgagcccac R: accctctggcctgacctactcgggctt
Ген VDR/VDR gene				
rs2228570	A > G	48272895	Met1Thr/Lys/Arg	F: ggcaggaagtgtggtggccgattgctcc R: tcctgtagaacagcaagcaggccacggt
Ген CASR/CASR gene				
rs1042636	A > G	122003769	Arg990Gly	F: gatgagcctcagaagaacgcatggcccac R: ggaattctacgcaccagaactcctggagg
Ген OPG/OPG gene				
rs3134069	A > C	119964988	5'-upstream	F: ggagcttctacgcgctgaactctggagt R: gcctctcaggtcttccactagcctcaa
rs2073618	G > C	119964052	Asn3Lys	F: gggacttaccacgagcgcgacacagcaa R: ttgtcattgtgtccccgaaacactcagg
rs3102735	T > C	119965070	5'-upstream	F: ctttgccttagggtcgtctcctccat R: aattcctggtctagaagttagacttgatg
Ген CALCR/CALCR gene				
rs1801197	A > G	93055753	Leu481Pro	F: tcgccttggtgtggtggttcttctc R: gctcctgatggcagatgtaattgggatgt
Ген F2/F2 gene				
rs1799963	G > A	46761055	3'-HTP 3'-UTR	F: gttcccaataaagtgactctcagc R: agcctcaatgctcccagtgctattc
Ген F5/F5 gene				
rs6025	T > C	169519049	Gln534Arg	F: ttactcaaggacaaaatctgtattcct R: gcctgtccagggatctgcttctacagatta
rs6027	T > C	169483561	Asp222Gly	F: gggttttgaatgtcaattctagtaaata R: cacagccaaagagtccaggcgaagtgcaa
Ген F7/F7 gene				
rs6046	G > A	113773159	Arg412Gln/Pro/Leu	F: acagtggaggccacatgccaccactacc R: gggcacgtgtacctgacgggcatcgtcag
Ген ITGB3/ITGB3 gene				
rs5918	T > C	45360730	Leu59Pro	F: ttgggctcctgacttacaggccctgcctc R: gggctcacctcgtgtgacctgaaggagaa

Примечания. HTP — нетранслируемый регион, IL — интерлейкин, TNF — фактор некроза опухоли, CRP — C-реактивный белок, APO — аполипопротеин, LIPC — печеночная липаза, LPA — липопротеин (a), VDR — рецептор витамина D, CASR — кальций-чувствительный рецептор, OPG — остеопротегерин, CALCR — кальцитониновый рецептор, ITGB — интегрин бета.

Notes. UTR — untranslated region, IL — interleukin, TNF — tumor necrosis factor, CRP — C-reactive protein, APO — apolipoprotein, LIPC — hepatic lipase, LPA — lipoprotein (a), VDR — vitamin D receptor, CASR — calcium-sensing receptor, OPG — osteoprotegerin, CALCR — calcitonin receptor, ITGB — integrin beta.

Таблица 4. Связь полиморфизмов генов цитокинового и острофазового ответа, гемостаза, липидного и кальциевого метаболизма с инфекционным эндокардитом (только значимые ассоциации)

Table 4. Association of the polymorphisms within the cytokine immunity genes, acute phase response genes, hemostasis genes, genes of lipid metabolism, and genes of calcium metabolism with infective endocarditis (only significant associations)

Модель наследования Model of inheritance	Генотип Genotype	Безинфекционного эндокардита Without infective endocarditis	С инфекционным эндокардитом With infective endocarditis	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)	P	ИКА AIC	PXB HWE
IL1B rs1143634							
Кодоминантная Codominant	G/G	154 (51,3%)	82 (67,8%)	1,00	0,0029	472,5	0,89
	G/A	123 (41%)	28 (23,1%)	0,43 (0,26–0,72)			
	A/A	23 (7,7%)	11 (9,1%)	0,97 (0,43–2,18)			
Доминантная Dominant	G/G	154 (51,3%)	82 (67,8%)	1,00	0,0036	473,8	
	G/A-A/A	146 (48,7%)	39 (32,2%)	0,51 (0,32–0,81)			
Рецессивная Recessive	G/G-G/A	277 (92,3%)	110 (90,9%)	1,00	0,52	481,8	
	A/A	23 (7,7%)	11 (9,1%)	1,30 (0,59–2,88)			
Сверхдоминантная Overdominant	G/G-A/A	177 (59%)	93 (76,9%)	1,00	0,0016	470,6	
	G/A	123 (41%)	28 (23,1%)	0,43 (0,26–0,71)			
Лог-аддитивная Log-additive	–	–	–	0,70 (0,48–1,00)	0,046	478,2	
IL12B rs3212227							
Кодоминантная Codominant	T/T	191 (63,7%)	86 (70,5%)	1,00	0,076	480,2	0,86
	G/T	96 (32%)	29 (23,8%)	0,57 (0,34–0,96)			
	G/G	13 (4,3%)	7 (5,7%)	1,20 (0,45–3,24)			
Доминантная Dominant	T/T	191 (63,7%)	86 (70,5%)	1,00	0,067	480	
	G/T-G/G	109 (36,3%)	36 (29,5%)	0,64 (0,40–1,04)			
Рецессивная Recessive	T/T-G/T	287 (95,7%)	115 (94,3%)	1,00	0,5	482,9	
	G/G	13 (4,3%)	7 (5,7%)	1,41 (0,53–3,75)			
Сверхдоминантная Overdominant	T/T-G/G	204 (68%)	93 (76,2%)	1,00	0,025	478,3	
	G/T	96 (32%)	29 (23,8%)	0,57 (0,34–0,94)			
Лог-аддитивная Log-additive	–	–	–	0,78 (0,53–1,16)	0,21	481,8	
CRP rs1130864							
Кодоминантная Codominant	G/G	142 (47,3%)	68 (55,7%)	1,00	0,018	477,9	0,41
	A/G	134 (44,7%)	38 (31,1%)	0,58 (0,36–0,93)			
	A/A	24 (8%)	16 (13,1%)	1,45 (0,70–3,00)			
Доминантная Dominant	G/G	142 (47,3%)	68 (55,7%)	1,00	0,12	481,4	
	A/G-A/A	158 (52,7%)	54 (44,3%)	0,71 (0,45–1,09)			
Рецессивная Recessive	G/G-A/G	276 (92%)	106 (86,9%)	1,00	0,094	481,1	
	A/A	24 (8%)	16 (13,1%)	1,83 (0,91–3,69)			
Сверхдоминантная Overdominant	G/G-A/A	166 (55,3%)	84 (68,8%)	1,00	0,0083	476,9	
	A/G	134 (44,7%)	38 (31,1%)	0,54 (0,34–0,86)			
Лог-аддитивная Log-additive	–	–	–	0,93 (0,67–1,30)	0,68	483,7	
CRP rs1205							
Кодоминантная Codominant	C/C	112 (37,3%)	38 (31,9%)	1,00	0,018	468,4	0,11
	C/T	154 (51,3%)	56 (47,1%)	1,06 (0,64–1,74)			
	T/T	34 (11,3%)	25 (21%)	2,50 (1,28–4,90)			
Доминантная Dominant	C/C	112 (37,3%)	38 (31,9%)	1,00	0,28	473,3	
	C/T-T/T	188 (62,7%)	81 (68,1%)	1,29 (0,81–2,07)			
Рецессивная Recessive	C/C-C/T	266 (88,7%)	94 (79%)	1,00	0,0047	466,5	
	T/T	34 (11,3%)	25 (21%)	2,42 (1,32–4,43)			
Сверхдоминантная Overdominant	C/C-T/T	146 (48,7%)	63 (52,9%)	1,00	0,34	473,6	
	C/T	154 (51,3%)	56 (47,1%)	0,80 (0,52–1,25)			
Лог-аддитивная Log-additive	–	–	–	1,47 (1,05–2,05)	0,023	469,3	

Окончание таблицы 4

Table 4 ending

Модель наследования Model of inheritance	Генотип Genotype	Без инфекционного эндокардита Without infective endocarditis	С инфекционным эндокардитом With infective endocarditis	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)	P	ИКА AIC	PXB HWE
CALCR rs1801197							
Кодоминантная Codominant	A/A	140 (46,8%)	76 (62,8%)	1,00	0,0077	474	0,22
	A/G	136 (45,5%)	40 (33,1%)	0,52 (0,33–0,84)			
	G/G	23 (7,7%)	5 (4,1%)	0,36 (0,13–1,03)			
Доминантная Dominant	A/A	140 (46,8%)	76 (62,8%)	1,00	0,0024	472,5	
	A/G-G/G	159 (53,2%)	45 (37,2%)	0,50 (0,32–0,79)			
Рецессивная Recessive	A/A-A/G	276 (92,3%)	116 (95,9%)	1,00	0,13	479,5	
	G/G	23 (7,7%)	5 (4,1%)	0,48 (0,17–1,33)			
Сверхдоминантная Overdominant	A/A-G/G	163 (54,5%)	81 (66,9%)	1,00	0,018	476,2	
	A/G	136 (45,5%)	40 (33,1%)	0,58 (0,36–0,92)			
Лог-аддитивная Log-additive	–	–	–	0,56 (0,38–0,82)	0,002	472,2	

Примечания. Все ОШ и 95% ДИ приведены с поправками на пол и возраст. IL — интерлейкин, CRP — С-реактивный белок, CALCR — кальцитонинный рецептор, ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, ИКА — информационный критерий Акаике, PXB — равновесие Харди-Вайнберга.

Notes. All the ORs and 95% CIs are adjusted for age and gender. IL — interleukin, CRP — C-reactive protein, CASR — calcium-sensing receptor, OR — odds ratio, CI — confidence interval, AIC — Akaike information criterion, HWE — Hardy-Weinberg equilibrium.

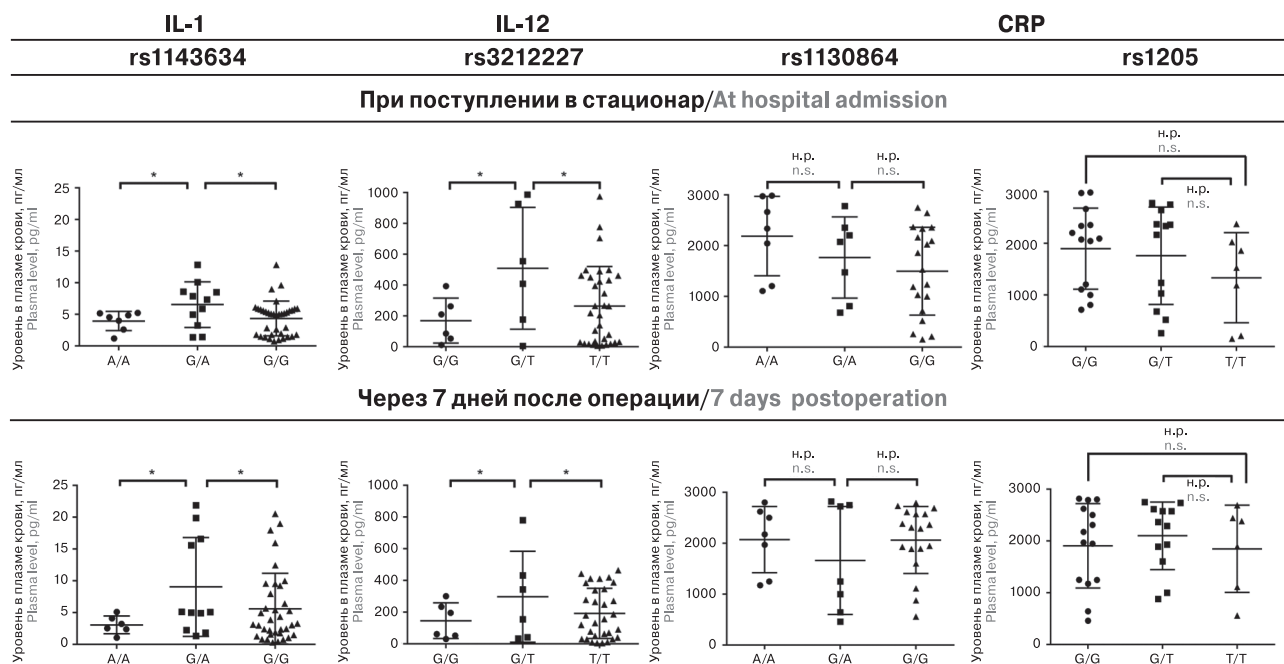


Рисунок. Измерения уровня IL-1 β , IL-12 и С-реактивного белка (CRP) в плазме крови пациентов с инфекционным эндокардитом при поступлении в стационар и через 7 дней после операции

Figure. Measurement of plasma IL-1 β , IL-12, and C-reactive protein (CRP) levels in patients with infective endocarditis at the hospital admission and 7 days postoperation

Примечания. Двусторонний t-критерий Стьюдента с последующим критерием Тьюки с целью поправки на множественные сравнения; каждая точка на графике представляет собой измерение с одного пациента, * $p < 0,05$; н.р. — нет статистически значимых различий.

Notes. Two-tailed Student's t-test with the further Tukey's post hoc test to adjust for multiple comparisons; each dot is a measure from one patient, * $p < 0,05$; n.s. is for not significant.

и аллель G полиморфизма rs1801197 гена CALCR связаны со сниженным риском развития ИЭ, в то время как генотип T/T полиморфизма rs1205 гена CRP ассоциирован с повышенной вероятностью возникновения ИЭ.

Последние работы Weinstock с соавт. [36] и Giannitsioti с соавт. [14] выявили, что полиморфизмы генов IL1B, IL6 и TNF могут быть связаны с ИЭ, однако нам не удалось подтвердить данные результаты касательно генов IL6 и TNF. Это может быть объяснено малыми размерами выборок и различиями между выборками (к примеру, пол, возраст, этническая принадлежность и клинические особенности), а также географическими различиями в микробной этиологии ИЭ [12, 17]. Поскольку все изученные нами полиморфизмы были в равновесии Харди–Вайнберга, маловероятно, что имели место ошибки генотипирования.

Генотип G/A полиморфизма rs1143634 гена IL1B и генотип G/T полиморфизма rs3212227 гена IL12B были ассоциированы с повышенным уровнем IL-1β и IL-12 в плазме крови, что может указывать на механизм их протективной роли. Известно, что содержание обоих данных цитокинов в сыворотке пациентов с ИЭ выше, чем у больных с другими инфекциями [1]; это может быть обусловлено специфичностью иммунного ответа на бактериальную или грибную инфекцию клапанов или камер сердца. Можно предположить, что IL-1β и IL-12 могут препятствовать инфицированию и прогрессированию ИЭ. Ранее было показано, что уровень C-реактивного белка в плазме крови у пациентов с ИЭ также выше в сравнении с другими субъектами [35], однако связей полиморфизмов гена CRP с уровнем данного белка в плазме крови нами найдено не было.

Проведенное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, размер выборки достаточно

небольшой вследствие сравнительно низкой частоты ИЭ, однако это является общим недостатком всех генетико-эпидемиологических работ по ИЭ. При нашем размере выборки (124 пациента и 300 субъектов контрольной группы), вероятность обнаружить различия с ОШ = 2 и ОШ = 3 (мощность исследования) составила 83 и 99,7% соответственно, при стандартной 5% вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу. К сожалению, тем не менее, невозможной была оценка генетических ассоциаций с особенностями или тяжестью ИЭ. Во-вторых, из-за технических сложностей не удалось собрать информацию о потенциальных факторах образа жизни, таких как злоупотребление алкоголем, курение и т.д. В-третьих, не удалось оценить микробиологический профиль пациентов с ИЭ вследствие активной антибиотикотерапии в учреждениях здравоохранения по месту жительства. Наконец, в данное исследование были включены лишь пациенты, которым требовалось хирургическое вмешательство, поскольку другие пациенты с ИЭ не поступают в клинику НИИ КПССЗ.

Таким образом, наследственные различия в генах цитокинового и острофазового ответа, а также генах метаболизма кальция могут быть связаны с ИЭ, что указывает на соответствующие особенности патогенеза этого заболевания. Гетерозиготные генотипы полиморфизмов rs1143634 и rs3212227 ассоциированы как со сниженным риском развития ИЭ, так и с повышенным уровнем IL-1β и IL-12 в плазме крови соответственно, что позволяет предположить важность данных молекул для развития ИЭ. Для подтверждения наших результатов и дальнейшего изучения генетических основ восприимчивости к ИЭ необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Список литературы/References

1. Araújo I.R., Ferrari T.C., Teixeira-Carvalho A., Campi-Azevedo A.C., Rodrigues L.V., Guimarães Júnior M.H., Barros T.L., Gelape C.L., Sousa G.R., Nunes M.C. Cytokine signature in infective endocarditis. *PLoS One*, 2015, vol. 10, iss. 7, e0133631. doi: 10.1371/journal.pone.0133631
2. Bakhtiar S.M., Ali A., Baig S.M., Barh D., Miyoshi A., Azevedo V. Identifying human disease genes: advances in molecular genetics and computational approaches. *Genet. Mol. Res.*, 2014, vol. 13, iss. 3, pp. 5073–5087. doi: 10.4238/2014.July.4.23
3. Bin Abdulhak A.A., Baddour L.M., Erwin P.J., Hoen B., Chu V.H., Mensah G.A., Tleyjeh I.M. Global and regional burden of infective endocarditis, 1990–2010: a systematic review of the literature. *Glob. Heart*, 2014, vol. 9, iss. 1, pp. 131–143. doi: 10.1016/j.jgheart.2014.01.002
4. Bustamante J., Tamayo E., Flórez S., Telleria J.J., Bustamante E., López J., San Román J.A., Alvarez F.J. Toll-like receptor 2 R753Q polymorphisms are associated with an increased risk of infective endocarditis. *Rev. Esp. Cardiol.*, 2011, vol. 64, iss. 11, pp. 1056–1059. doi: 10.1016/j.rec.2011.02.027
5. Buyukasýk N.S., Ileri M., Alper A., Senen K., Atak R., Hisar I., Yetkin E., Turhan H., Demirkan D. Increased blood coagulation and platelet activation in patients with infective endocarditis and embolic events. *Clin. Cardiol.*, 2004, vol. 27, iss. 3, pp. 154–158. doi: 10.1002/clc.4960270312
6. Cahill T.J., Prendergast B.D. Infective endocarditis. *Lancet*, 2016, vol. 387, iss. 10021, pp. 882–893. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00067-7
7. Chu V.H., Cabell C.H., Benjamin D.K. Jr., Kuniholm E.F., Fowler V.G. Jr., Engemann J., Sexton D.J., Corey G.R., Wang A. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation*, 2004, vol. 109, iss. 14, pp. 1745–1749. doi: 10.1161/01.CIR.0000124719.618277F
8. Daga S., Shepherd J.G., Callaghan J.G., Hung R.K., Dawson D.K., Padfield G.J., Hey S.Y., Cartwright R.A., Newby D.E., Fitzgerald J.R. Platelet receptor polymorphisms do not influence Staphylococcus aureus-platelet interactions or infective endocarditis. *Microbes Infect.*, 2011, vol. 13, iss. 3, pp. 216–225. doi: 10.1016/j.micinf.2010.10.016

9. Daga S., Shepherd J.G., Hung R.K., Callaghan J.G., Dawson D.K., Padfield G.J., Fitzgerald J.R., Newby D.E. GPIb VNTR C/C genotype may predict embolic events in infective endocarditis. *J. Heart Valve Dis.*, 2013, vol. 22, iss. 1, pp. 133–141.
10. Dayem Ullah A.Z., Lemoine N.R., Chelala C. SNPnexus: a web server for functional annotation of novel and publicly known genetic variants (2012 update). *Nucleic Acids Res.*, 2012, vol. 40 (Web Server issue), pp. W65–70. doi: 10.1093/nar/gks364
11. Durante-Mangoni E., Iossa D., Molaro R., Andini R., Mattucci I., Malgeri U., Albisinni R., Utili R. Prevalence and significance of two major inherited thrombophilias in infective endocarditis. *Intern. Emerg. Med.*, 2015, vol. 10, iss. 5, pp. 587–594. doi: 10.1007/s11739-015-1214-8
12. Elbey M.A., Akdağ S., Kalkan M.E., Kaya M.G., Sayın M.R., Karapınar H., Bulur S., Ulus T., Akıl M.A., Elbey H.K., Akyüz A. A multicenter study on experience of 13 tertiary hospitals in Turkey in patients with infective endocarditis. *Anadolu Kardiyol. Derg.*, 2013, vol. 13, iss. 6, pp. 523–527. doi: 10.5152/akd.2013.172
13. Elkhatib W.F., Hair P.S., Nyalwidhe J.O., Cunnion K.M. New potential role of serum apolipoprotein E mediated by its binding to clumping factor A during *Staphylococcus aureus* invasive infections to humans. *J. Med. Microbiol.* 2015, vol. 64 (pt. 4), pp. 335–343. doi: 10.1099/jmm.0.000010
14. Giannitsioti E., Damoraki G., Rokkas C., Tsaganos T., Fragou A., Kannelaki S., Athanasia S., Giamarellos-Bourboulis E.J. Impact of haplotypes of TNF in the natural course of infective endocarditis. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2014, vol. 20, iss. 5, pp. 459–464. doi: 10.1111/1469-0691.12370
15. Golovkin A.S., Ponasenko A.V., Khutornaya M.V., Kutikhin A.G., Salakhov R.R., Yuzhalin A.E., Zhidkova I.I., Barbarash O.L., Barbarash L.S. Association of TLR and TREM-1 gene polymorphisms with risk of coronary artery disease in a Russian population. *Gene*, 2014, vol. 550, iss. 1, pp. 101–109. doi: 10.1016/j.gene.2014.08.022
16. Golovkin A.S., Ponasenko A.V., Yuzhalin A.E., Salakhov R.R., Khutornaya M.V., Kutikhin A.G., Rutkovskaya N.V., Savostyanova Y.Y., Barbarash L.S. An association between single nucleotide polymorphisms within TLR and TREM-1 genes and infective endocarditis. *Cytokine*, 2015, vol. 71, iss. 1, pp. 16–21. doi: 10.1016/j.cyto.2014.08.001
17. Gupta K., Jagadeesan N., Agrawal N., Bhat P., Nanjappa M.C. Clinical, echocardiographic and microbiological study, and analysis of outcomes of infective endocarditis in tropical countries: a prospective analysis from India. *J. Heart Valve Dis.*, 2014, vol. 23, iss. 5, pp. 624–632.
18. Habib G., Hoen B., Tornos P., Thuny F., Prendergast B., Vilacosta I., Moreillon P., De Jesus Antunes M., Thilen U., Lekakis J., Lengyel M., Müller L., Naber C.K., Nihoyannopoulos P., Moritz A., Zamorano J.L., ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the task force on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.*, 2009, vol. 30, iss. 19, pp. 2369–2413. doi: 10.1093/eurheartj/ehp285
19. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J., Bongioni M.G., Casalta J.P., Del Zotti F., Dulgheru R., El Khoury G., Erba P.A., Lung B., Miro J.M., Mulder B.J., Plonska-Gosciniak E., Price S., Roos-Hesselink J., Snygg-Martin U., Thuny F., Tornos Mas P., Vilacosta I., Zamorano J.L. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The task force for the management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.*, 2015, vol. 36, iss. 44, pp. 3075–3128. doi: 10.1093/eurheartj/ehv319
20. Hill E.E., Herijgers P., Claus P., Vanderschueren S., Herregods M.C., Peetermans W.E. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. *Eur. Heart J.*, 2007, vol. 28, iss. 2, pp. 196–203. doi: 10.1093/eurheartj/ehl427
21. İleri M., Kanat S., Orhan G., Bayır P.T., Gürsoy H.T., Şahin D., Çiçek G., Elalmış Ö.U., Güray Ü. Increased mean platelet volume in patients with infective endocarditis and embolic events. *Cardiol. J.*, 2015, vol. 22, iss. 1, pp. 37–43. doi: 10.5603/CJ.a2014.0021
22. Kahveci G., Bayrak F., Mutlu B., Gurel Y.E., Karaahmet T., Tigen K., Basaran Y. Clinical significance of high-density lipoprotein cholesterol in left-sided infective endocarditis. *Am. J. Cardiol.*, 2008, vol. 101, iss. 8, pp. 1170–1173. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.11.075
23. Kutikhin A.G., Ponasenko A.V., Khutornaya M.V., Yuzhalin A.E., Zhidkova I.I., Salakhov R.R., Golovkin A.S., Barbarash O.L., Barbarash L.S. Association of TLR and TREM-1 gene polymorphisms with atherosclerosis severity in a Russian population. *Meta Gene*, 2016, vol. 9, pp. 76–89. doi: 10.1016/j.mgene.2016.04.001
24. Mangoni E., Molaro R., Iossa D. The role of hemostasis in infective endocarditis. *Curr. Infect. Dis. Rep.*, 2014, vol. 16, iss. 11: 435. doi: 10.1007/s11908-014-0435-8
25. McNicholas S., Talento A.F., O’Gorman J., Hannan M.M., Lynch M., Greene C.M., Humphreys H., Fitzgerald-Hughes D. Cytokine responses to *Staphylococcus aureus* bloodstream infection differ between patient cohorts that have different clinical courses of infection. *BMC Infect. Dis.*, 2014, vol. 14: 580. doi: 10.1186/s12879-014-0580-6
26. Muñoz P., Kestler M., De Alarcon A., Miro J.M., Bermejo J., Rodríguez-Abella H., Fariñas M.C., Cobo Belaustegui M., Mestres C., Llinares P., Goenaga M., Navas E., Oteo J.A., Tarabini P., Bouza E., Spanish Collaboration on Endocarditis-Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis Infecciosa en España (GAMES). Current epidemiology and outcome of infective endocarditis: a multicenter, prospective, cohort study. *Medicine (Baltimore)*, 2015, vol. 94, iss. 43, e1816. doi: 10.1097/MD.0000000000001816
27. Murdoch D.R., Corey G.R., Hoen B., Miró J.M., Fowler V.G. Jr., Bayer A.S., Karchmer A.W., Olaison L., Pappas P.A., Moreillon P., Chambers S.T., Chu V.H., Falcó V., Holland D.J., Jones P., Klein J.L., Raymond N.J., Read K.M., Tripodi M.F., Utili R., Wang A., Woods C.W., Cabell C.H., International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the international collaboration on endocarditis-prospective cohort study. *Arch. Intern. Med.*, 2009, vol. 169, iss. 5, pp. 463–473. doi: 10.1001/archinternmed.2008.603
28. Ponasenko A.V., Khutornaya M.V., Kutikhin A.G., Rutkovskaya N.V., Tsepokina A.V., Kondyukova N.V., Yuzhalin A.E., Barbarash L.S. A genomics-based model for prediction of severe bioprosthetic mitral valve calcification. *Int. J. Mol. Sci.*, 2016, vol. 17, iss. 9, p. E1385. doi: 10.3390/ijms17091385
29. San Román J.A., López J., Vilacosta I., Luaces M., Sarriá C., Revilla A., Ronderos R., Stoermann W., Gómez I., Fernández-Avilés F. Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission. *Am. J. Med.*, 2007, vol. 120, iss. 4, e1–7. doi: 10.1186/1471-2334-10-17

30. Snipsøyr M.G., Ludvigsen M., Petersen E., Wiggers H., Honoré B. A systematic review of biomarkers in the diagnosis of infective endocarditis. *Int. J. Cardiol.*, 2016, vol. 202, pp. 564–570. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.09.028
31. Solé X., Guinó E., Valls J., Iniesta R., Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*, 2006, vol. 22, iss. 15, pp. 1928–1929. doi: 10.1093/bioinformatics/btl268
32. Thuny F., Textoris J., Amara A.B., Filali A.E., Capo C., Habib G., Raoult D., Mege J.L. The gene expression analysis of blood reveals S100A11 and AQP9 as potential biomarkers of infective endocarditis. *PLoS One*, 2012, vol. 7, iss. 2, e31490. doi: 10.1371/journal.pone.0031490
33. Vollmer T., Kleesiek K., Dreier J. Lipopolysaccharide-binding protein (LBP) gene polymorphisms: rapid genotyping by real-time PCR and association with infective endocarditis. *Clin. Biochem.*, 2009, vol. 42, iss. 13–14, pp. 1413–1419. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2009.06.010
34. Wang A., Athan E., Pappas P.A., Fowler V.G. Jr., Olaison L., Paré C., Almirante B., Muñoz P., Rizzi M., Naber C., Logar M., Tattevin P., Iarussi D.L., Selton-Suty C., Jones S.B., Casabé J., Morris A., Corey G.R., Cabell C.H., International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study Investigators. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA*, 2007, vol. 297, iss. 12, pp. 1354–1361. doi: 10.1001/jama.297.12.1354
35. Watkin R.W., Harper L.V., Vernallis A.B., Lang S., Lambert P.A., Ranasinghe A.M., Elliott T.S. Pro-inflammatory cytokines IL6, TNF-alpha, IL1beta, procalcitonin, lipopolysaccharide binding protein and C-reactive protein in infective endocarditis. *J. Infect.*, 2007, vol. 55, iss. 3, pp. 220–225. doi: 10.1016/j.jinf.2007.05.174
36. Weinstock M., Grimm I., Dreier J., Knabbe C., Vollmer T. Genetic variants in genes of the inflammatory response in association with infective endocarditis. *PLoS One*, 2014, vol. 9, iss. 10, e110151. doi: 10.1371/journal.pone.0110151
37. Xu Z., Taylor J.A. SNPinfo: integrating GWAS and candidate gene information into functional SNP selection for genetic association studies. *Nucleic Acids Res.*, 2009, vol. 37 (Web Server issue), pp. W600–605. doi: 10.1093/nar/gkp290
38. Yuzhalin A.E., Kutikhin A.G. Integrative systems of genomic risk markers for cancer and other diseases: future of predictive medicine. *Cancer Manag. Res.*, 2012, vol. 4, pp. 131–135. doi: 10.2147/CMAR.S30855

Авторы:

Понасенко А.В., к.м.н., зав. лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, Россия;

Кутихин А.Г., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, Россия;

Хуторная М.В., младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, Россия;

Рутковская Н.В., д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории кардиоваскулярного биопротезирования отдела экспериментальной и клинической кардиологии ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, Россия;

Кондюкова Н.В., младший научный сотрудник лаборатории кардиоваскулярного биопротезирования отдела экспериментальной и клинической кардиологии ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, Россия;

Одаренко Ю.Н., д.м.н., зав. лабораторией кардиоваскулярного биопротезирования отдела экспериментальной и клинической кардиологии ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, Россия;

Казачек Я.В., к.м.н., ученый секретарь ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, Россия;

Цепочкина А.В., младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, Россия;

Южалин А.Е., аспирант Оксфордского института радиационной онкологии, Оксфорд, Великобритания;

Барбараш Л.С., академик РАН, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, Россия;

Барбараш О.Л., член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, Россия.

Authors:

Ponassenko A.V., PhD (Medicine), Head of the Laboratory of Genomic Medicine, Division of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation;

Kutikhin A.G., PhD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Genomic Medicine, Division of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation;

Khutorная M.V., Junior Researcher, Laboratory of Genomic Medicine, Division of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation;

Rutkovskaya N.V., PhD, MD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Bioprosthetic Heart Valves, Division of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation;

Kondyukova N.V., Junior Researcher, Laboratory of Cardiovascular Prostheses, Division of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation;

Odarenko Yu.N., PhD, MD (Medicine), Head of the Laboratory of Cardiovascular Prostheses, Division of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation;

Kazachek Ya.V., PhD (Medicine), Scientific Secretary, Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation;

Tsepokina A.V., Junior Researcher, Laboratory of Genomic Medicine, Division of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation;

Yuzhalin A.E., PhD Student, Oxford Institute for Radiation Oncology, Oxford, Great Britain;

Barbarash L.S., RAS Full Member, PhD, MD (Medicine), Professor, Head Researcher, Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation;

Barbarash O.L., RAS Corresponding Member, PhD, MD (Medicine), Professor, Director of the Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation.

Поступила в редакцию 27.02.2017
Отправлена на доработку 13.03.2017
Принята к печати 17.04.2017

Received 27.02.2017
Revision received 13.03.2017
Accepted 17.04.2017