



## Полиморфизм генов воспалительного ответа в патогенезе ревматической болезни сердца

Синицкая А. В., Хуторная М. В., Синицкий М. Ю., Хрячкова О. Н., Асанов М. А., Понасенко А. В.

**Цель.** Оценить вклад полиморфных вариантов генов воспалительного ответа в предрасположенность к развитию ревматической болезни сердца (РБС).

**Материал и методы.** Методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени у 251 пациента с РБС и у 300 условно здоровых доноров проведен анализ частоты встречаемости 18 полиморфных вариантов 8 генов, вовлеченных в воспалительный процесс.

**Результаты.** Выявлено, что гомозиготные генотипы ТТ полиморфного варианта rs1800871 (*IL10*) ( $p=0,02$ ) и ТТ rs1800872 (*IL10*) ( $p=0,027$ ), а также генотипы ТТ гена *CRP* (rs1205) ( $p=0,015$ ) и GG варианта rs375947 (*IL12RB*) ( $p=0,037$ ) являются рискованными и ассоциированы с предрасположенностью к развитию РБС.

**Заключение.** Ассоциации полиморфных вариантов rs1800871 и rs1800872 гена *IL10*, rs1205 гена *CRP* и rs375947 гена *IL12RB* могут являться важным звеном патогенеза РБС и в дальнейшем могут быть использованы как биологические маркеры для персонализированной оценки риска развития данной патологии.

**Ключевые слова:** ревматическая болезнь сердца, воспалительный ответ, полиморфные варианты, *IL10*, *CRP*, *IL12RB*.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Синицкая А. В.\* — к.б.н., н.с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-4467-8732, Хуторная М. В. — м.н.с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной меди-

цины, ORCID: 0000-0002-9714-4080, Синицкий М. Ю. — к.б.н., с.н.с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-4824-2418, Хрячкова О. Н. — к.б.н., м.н.с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-6620-5960, Асанов М. А. — м.н.с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-0747-2495, Понасенко А. В. — к.м.н., зав. лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-3002-2863.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
sepoav1991@gmail.com

ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, РБС — ревматическая болезнь сердца.

Рукопись получена 22.08.2022

Рецензия получена 07.09.2022

Принята к публикации 14.09.2022



**Для цитирования:** Синицкая А. В., Хуторная М. В., Синицкий М. Ю., Хрячкова О. Н., Асанов М. А., Понасенко А. В. Полиморфизм генов воспалительного ответа в патогенезе ревматической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):5197. doi:10.15829/1560-4071-2022-5197. EDN EH1TQP

## Polymorphism of inflammatory system genes in the pathogenesis of rheumatic heart disease

Sinitskaya A. V., Khutornaya M. V., Sinitsky M. Yu., Khryachkova O. N., Asanov M. A., Ponasenko A. V.

**Aim.** To assess the contribution of polymorphic variants of inflammatory response genes to the predisposition to rheumatic heart disease.

**Material and methods.** Using real-time polymerase chain reaction, we analyzed the prevalence of 18 polymorphic variants of 8 genes involved in the inflammatory process in 251 patients with rheumatic heart disease and 300 healthy donors.

**Results.** We found that homozygous TT genotypes of rs1800871 (*IL10*) ( $p=0,02$ ) and TT rs1800872 (*IL10*) polymorphisms ( $p=0,027$ ), as well as TT genotypes of *CRP* gene (rs1205) ( $p=0,015$ ) and GG genotypes of rs375947 (*IL12RB*) ( $p=0,037$ ) are "risky" and associated with the development of rheumatic heart disease.

**Conclusion.** Associations of polymorphic variants rs1800871 and rs1800872 of the *IL10* gene, rs1205 of the *CRP* gene, and rs375947 of the *IL12RB* gene can be an important link in the pathogenesis of rheumatic heart disease and can later be used as biological markers for a personalized assessment of the disease risk.

**Keywords:** rheumatic heart disease, inflammatory response, polymorphic variants, *IL10*, *CRP*, *IL12RB*.

**Relationships and Activities:** none.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Sinitskaya A. V.\* ORCID: 0000-0002-4467-8732, Khutornaya M. V. ORCID: 0000-0002-9714-4080, Sinitsky M. Yu. ORCID: 0000-0002-4824-2418, Khryachkova O. N. ORCID: 0000-0002-6620-5960, Asanov M. A. ORCID: 0000-0002-0747-2495, Ponasenko A. V. ORCID: 0000-0002-3002-2863.

\*Corresponding author:  
sepoav1991@gmail.com

**Received:** 22.08.2022 **Revision Received:** 07.09.2022 **Accepted:** 14.09.2022

**For citation:** Sinitskaya A. V., Khutornaya M. V., Sinitsky M. Yu., Khryachkova O. N., Asanov M. A., Ponasenko A. V. Polymorphism of inflammatory system genes in the pathogenesis of rheumatic heart disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):5197. doi:10.15829/1560-4071-2022-5197. EDN EH1TQP

Ревматическая болезнь сердца (РБС), вызванная стрептококковой инфекцией, остается одной из причин дисфункции нативных клапанов сердца. Ежегодно во всем мире регистрируется 250 тыс.

смертей, вызванных данной патологией, главным образом среди молодого населения [1]. Однако эпидемиологические исследования показывают, что в большей степени от РБС страдает население

**Ключевые моменты**

- Новизна исследования — оценить вклад полиморфных вариантов генов воспалительного ответа в предрасположенность к развитию ревматической болезни сердца (РБС).
- Показан вклад полиморфных вариантов генов воспалительного ответа в предрасположенность к развитию РБС.
- Полученные результаты в дальнейшем могут быть использованы как биологические маркеры для персонализированной оценки риска развития РБС.

**Key messages**

- The scientific novelty of the study is the evaluation of the contribution of polymorphic variants of inflammatory system genes to the predisposition to rheumatic heart disease (RHD).
- The contribution of polymorphic variants of inflammatory system genes to the predisposition to RHD has been shown.
- The results obtained can later be used as biological markers for a personalized assessment of the RHD risk.

в возрасте от 65 лет, однако в развивающихся странах наблюдается сдвиг в сторону более молодых людей [2].

Установлено, что РБС развивается вследствие аномальной аутоиммунной реакции на стрептококковую инфекцию группы А у генетически предрасположенного хозяина, сопровождающейся хроническим асептическим процессом воспаления, что играет важную роль в предрасположенности и прогрессировании данного заболевания [2]. В исследованиях отмечается, что хроническое воспаление при РБС способствует развитию фиброза в нативных клапанах сердца, что впоследствии приводит к нарушению функций клапанного аппарата [3]. Патогенез РБС многогранен и требует детального изучения, однако полученные на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что воспалительный процесс является его неотъемлемой частью. При этом цитокины, являющиеся главными медиаторами воспалительного ответа — ключевые молекулы, вовлеченные в развитие данного патологического состояния. Так, ряд литературных данных показывает, что пациенты с РБС имеют более высокие сывороточные уровни цитокинов по сравнению со здоровыми донорами [4, 5].

В исследованиях последнего десятилетия подчеркивается роль генетической предрасположенности в развитии РБС [6]. Исследователями установлен ряд генов-кандидатов, которые ассоциированы с предрасположенностью к развитию данной патологии [6-8]. Однако следует отметить, что имеющиеся на сегодняшний день результаты противоречивы, а также имеют ряд ограничений, которые касаются размера выборки (в среднем в исследования включаются не более 100 пациентов).

Принимая во внимание вышесказанное, сформулирована цель нашего исследования, заключающаяся в оценке роли генов воспалительного ответа в предрасположенности к развитию РБС.

**Материал и методы**

В исследуемую группу включено 187 женщин и 61 мужчина (всего 251 пациент) с установленным диагнозом "ревматическая болезнь сердца", проходивших лечение на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" (Кемерово, Россия) с 2013 по 2019гг. Все пациенты с РБС имели поражение митрального клапана, вследствие чего им была проведена операция по его замене в условиях искусственного кровообращения. В качестве контроля использовали выборку из 300 условно здоровых доноров (190 женщин и 110 мужчин). Средний возраст индивидуумов, включенных в исследуемую и контрольную группы, составил 57 (29; 77) и 53 (21; 80) лет, соответственно. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ, все участники подписывали информированное согласие на участие в исследовании. У всех доноров проводился сбор венозной крови из локтевой вены в пробирку, содержащую К3ЭДТА. Выделение ДНК проводили методом фенол-хлороформной экстракции. Методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием TaqMan зондов проанализировано 18 полиморфных вариантов, располагающихся в генах, белковые продукты которых вовлечены в воспалительный ответ (табл. 1).

Для статистической обработки данных использовали следующее программное обеспечение: SNPstats и GraphPad Prism. Расчёт нормальности распределения выборки осуществляли методом Краскела-Уоллиса. Анализ ассоциаций генотипов с риском развития РБС проводили с использованием хи-квадрата Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность или точного критерия Фишера между индивидуумами контрольной и исследуемой групп. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Таблица 1

## Характеристика полиморфных вариантов генов воспалительного ответа

Ген (Gene)	Полиморфизм (SNV ID)	Хромосомная позиция в сборке GRCh38p12 (Chromosomal position)	Алели (Ref Allele>Alt Allele)	Частота минорного аллеля в "1000 Genomes" (MAF)	Белок (Protein)
<i>IL1B</i>	rs1143634	chr2:112832813	G>A	A=0,132788	IL-1 beta
	rs16944	2:112837290	A>G	G=0,490615	
<i>IL6R</i>	rs2228145	chr1:154454494	A>C,T	C=0,293131	IL-6R 1
	rs2229238	chr1:154465420	T>A,C	T=0,203075	
<i>IL6</i>	rs1800796	chr7:22726627	G>A,C	C=0,313898	Interleukin-6
	rs1554606	chr7:22729088	T>A,G	T=0,249401	
	rs2069827	chr7:22725837	G>C,T	T=0,036542	
<i>IL10</i>	rs1800871	chr1:206773289	A>G	A=0,434704	Interleukin-10
	rs1800872	chr1:206773062	T>G	T=0,434904	
	rs1800896	chr1:206773552	T>C	C=0,272165	
<i>IL12RB1</i>	rs375947	chr19:18069641	A>G	G=0,26857	
<i>IL12B</i>	rs3212227	chr5:159315942	T>G	G=0,359026	IL-12B
<i>TNF</i>	rs1799964	chr6:31574531	T>C	C=0,21905	Tumor necrosis factor
	rs361525	chr6:31575324	G>A	A=0,060903	
	rs1800629	chr6:31575254	G>A	A=0,090256	
<i>CRP</i>	rs3093077	chr1:159709846	A>C,G,T	C=0,167332	C-reactive protein
	rs1800947	chr1:159713648	C>A,G,T	G=0,032947	
	rs1130864	chr1:159713301	G>A	A=0,204673	
	rs1205	chr1:159712443	C>T	T=0,338259	

Таблица 2

## Распределение генотипов генов воспалительного ответа в исследуемой и контрольной группах

Ген	Полиморфизм	Генотип	Исследуемая группа (n=251)	Контрольная группа (n=300)	ОШ (95% ДИ)	P-level
<i>IL10</i>	rs1800871	G/G	183 (61%)	148 (59%)	1,00	0,02
		A/G	105 (35%)	79 (31,5%)	0,97 (0,67-1,41)	
		A/A	12 (4%)	24 (9,6%)	2,72 (1,29-5,73)	
	rs1800872	G/G	185 (61,7%)	150 (59,8%)	1,00	0,027
		T/G	102 (34%)	77 (30,7%)	0,97 (0,67-1,42)	
		T/T	13 (4,3%)	24 (9,6%)	2,59 (1,25-5,36)	
<i>IL12RB1</i>	rs375947	A/A-A/G	272 (90,7%)	210 (85,4%)	1,00	0,037
		G/G	28 (9,3%)	36 (14,6%)	1,78 (1,03-3,06)	
<i>CRP</i>	rs1205	C/C-C/T	266 (88,7%)	205 (81,7%)	1,00	0,015
		T/T	34 (11,3%)	46 (18,3%)	1,84 (1,12-3,01)	

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

## Результаты

В исследуемых выборках наблюдалось соответствие наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга практически для всех полиморфных вариантов, за исключением rs1130864 гена *CRP*, в связи с чем данный вариант был исключен из дальнейшего анализа. Сравнительный анализ показал, что с риском развития РБС ассоциированы генотипы ТТ гена *IL10* (rs1800871) ( $p=0,02$ ) и ТТ гена *IL10* (rs1800872) ( $p=0,027$ ) по кодоминантной модели наследования, а также генотипы ТТ гена *CRP* (rs1205) ( $p=0,015$ )

и GG гена *IL12RB* (rs375947) ( $p=0,037$ ) — по рецессивной модели наследования (табл. 2). С другими полиморфными вариантами статистически значимых результатов не получено.

Разделение исследуемой выборки по гендерному признаку не показало статистически значимых различий, однако выявлены некоторые закономерности при стратификации групп по возрасту. Так, показано, что с риском развития РБС в группе пациентов до 60 лет ассоциированы генотипы AA полиморфного варианта rs1800871 гена *IL10* (отношение шансов (ОШ) = 2,88, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,18-

Таблица 3

Ассоциации генотипов с предрасположенностью к развитию РБС в зависимости от возраста

№	Ген, полиморфизм	Возраст	Генотип	Исследуемая группа	Контрольная группа	ОШ (95% ДИ)	P-level
1	<i>IL10</i> rs1800871	До 60 лет	G/G	126	66	1,00	0,0154
			A/G	72	39	1,05 (0,64-1,72)	
			A/A	9	14	2,88 (1,18-7,04)	
		Старше 60 лет	G/G	57	82	1,00	0,81
			A/G	33	40	0,87 (0,49-1,55)	
			A/A	3	10	2,45 (0,64-9,40)	
2	<i>IL10</i> rs1800872	До 60 лет	G/G	127	66	1,00	0,014
			T/G	70	38	1,06 (0,64-1,74)	
			T/T	10	15	2,83 (1,20-6,68)	
		Старше 60 лет	G/G	58	84	1,00	0,248
			T/G	32	39	0,87 (0,49-1,56)	
			T/T	3	9	2,12 (0,55-8,26)	
3	<i>CRP</i> rs1205	До 60 лет	C/C	82	40	1,00	0,006
			C/T	102	52	1,07 (0,64-1,78)	
			T/T	23	27	2,30 (1,17-4,53)	
		Старше 60 лет	C/C	30	49	1,00	0,577
			C/T	52	64	0,71 (0,39-1,28)	
			T/T	11	19	1,07 (0,44-2,58)	

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

7,04), ТТ полиморфного варианта rs1800872 гена *IL10* (ОШ =2,83, 95% ДИ 1,20-6,68) и ТТ полиморфного варианта rs1205 гена *CRP* (ОШ =2,30, 95% ДИ 1,17-4,53) (табл. 3).

**Обсуждение**

Проведенное нами исследование позволило выявить статистически значимые ассоциации полиморфных вариантов генов воспалительного ответа *IL10* (rs1800871 и rs1800872), *IL12RB1* (rs2375947) и *CRP* (rs1205) с предрасположенностью к развитию РБС. РБС — приобретенное хроническое аутоиммунное заболевание с прогрессирующим воспалением, вызывающее нарушение функций клапанов сердца [9]. Как и многие патологии, РБС является многофакторным заболеванием, в патогенез которого вовлечен комплекс генетических, средовых и аутоиммунных факторов [10-12]. Наше исследование продемонстрировало, что гомозиготные генотипы ТТ полиморфного варианта rs1800871 гена *IL10*, ТТ полиморфного варианта rs1800872 гена *IL10*, а также генотипы ТТ гена *CRP* (rs1205) и GG гена *IL12RB* (rs2375947) ассоциированы с повышенным риском развития РБС. Полученные нами данные согласуются с гипотезой о том, что процесс воспаления является неотъемлемой частью инициации и прогрессирования РБС. Принимая во внимание тот факт, что в некоторых случаях клиническое течение РБС может протекать бессимптомно, возникает необходимость поиска молекулярно-генетических маркеров

для раннего прогнозирования предрасположенности к развитию данного заболевания.

На сегодняшний день литературные данные свидетельствуют об ассоциации гена *IL10* с риском развития РБС, однако имеющиеся исследования имеют ограничения, а полученные результаты достаточно противоречивы. Так, коллектив ученых из Индии показал, что развитие РБС у населения Южной Индии ассоциировано с генотипом A/A гена *IL17A* (rs2275913), с вариантами генов *TNF-α*, *IFN-γ*, *IL-10* и *IL23R* значимых взаимосвязей не было установлено [13, 14]. Кроме того, продемонстрировано, что варианты rs1800871, rs1800872 и rs1800896 гена *IL10* ассоциированы с риском развития РБС у пациентов из Саудовской Аравии [7]. Еще одной научной группой из Пакистана не выявлено статистически значимых различий в частоте встречаемости генотипов варианта rs1800896 гена *IL10* у пациентов с РБС [15].

В исследованиях, проведенных российскими учеными, отмечается, что полиморфные варианты гена *ADBR1* (Gly389Arg и Gly49Ser) у пациентов с хронической РБС ассоциированы с дилатацией левых отделов сердца [16]. Кроме того, в одном из последних исследований сообщается, что с наибольшими линейными размерами левого желудочка у пациентов с хронической РБС ассоциированы гомозиготные генотипы AA гена *TNF-α* и AA гена *IL17A* [17].

В ранее проведенном исследовании мы установили, что генотипы генов *IL1RA* и *IL4* являются рис-

ковыми в отношении развития хронической РБС [17]. У пациентов с тяжелым течением РБС установлено увеличение концентрации воспалительных цитокинов (IL-6) TNF- $\alpha$ , IL-10 и IL-4,) в сыворотке крови [18]. Сравнение уровней цитокинов (CCL11, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CXCL10, CXCL8, FGF, G-CSF, GM-CSF, VEGF, PDGF-BB, INF-GAMA, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, IL1 $\beta$ , IL1 $\alpha$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9 и TNF- $\alpha$ ) в сыворотке пациентов с латентным и клиническим РБС показало их статистически значимое увеличение у пациентов с клиническим РБС. Данным коллективом авторов также установлено, что гены *IL2* и *IL4* ассоциированы с клиническим РБС. Логистический анализ показал, что наилучшим предиктивным потенциалом обладали цитокины IL-1Ra, IL-4 и IL-8 [19].

Исследования непосредственно иссечённых клапанов сердца при хирургическом вмешательстве демонстрируют, что клапанные структуры характеризуются повышенным уровнем фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), интерферона гамма (INF- $\gamma$ ), а также низким уровнем интерлейкина 4 [4]. Современные методы исследований, такие как масс-спектрометрия, определяющая протеомный профиль образцов, позволили выявить ряд белковых маркеров (адипонектин, компонент комплемента *c7*, фибу-

лин-1, фиколин 3 и квисцинсульфгидрилоксидаза 1), которые показали наибольшую статистическую значимость и площадь под ROC кривой [8].

Таким образом, стоит отметить, что в инициацию и развитие воспалительного процесса вовлечено огромное количество молекул различных функциональных классов, структура которых зависит от кодирующих их генов, либо генов, продукты которых вовлечены в данный процесс.

### Заключение

Полиморфные варианты генов *IL10* (rs1800871 и rs1800872), *IL12RB1* (rs2375947) и *CRP* (rs1205) могут являться важным звеном патогенеза РБС и в дальнейшем использованы как биологические маркеры для персонифицированной оценки риска развития данного патологического состояния. Однако необходимо дальнейшее изучение не только образцов геномной ДНК пациентов, но и иссечённых нативных клапанов сердца, для более детальной расшифровки молекулярно-генетических механизмов развития РБС.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. *Lancet*. 2012;379:953-64. doi:10.1016/S0140-6736(11)61171-9.
- Coffey S, Roberts-Thomson R, Brown A, et al. Global epidemiology of valvular heart disease. *Nature Reviews Cardiology*. 2021;18(12):853-64. doi:10.1038/s41569-021-00570-z.
- Yutzey KE, Demer LL, Body SC, et al. Calcific aortic valve disease: a consensus summary from the alliance of investigators on calcific aortic valve disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:2387-93. doi:10.1161/ATVBAHA.114.302523.
- Diamantino Soares AC, Araújo Passos LS, Sable C, et al. Circulating cytokines predict severity of rheumatic heart disease. *International journal of cardiology*. 2019;289:107-9. doi:10.1016/j.ijcard.2019.04.063.
- Ponassenko AV, Khutorная MV, Golovkin AS, et al. Potential role as a proinflammatory cytokines in postoperative severe systemic inflammatory response syndrome undergoing heart valve replacement surgery. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2013;(4):71-6. (In Russ.) Понасенко А. В., Хуторная М. В., Головкин А. С. и др. Вклад провоспалительных цитокинов в формирование системного воспалительного ответа после операций протезирования клапанов сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2013;(4):71-6. doi:10.17802/2306-1278-2013-4-71-76.
- Muhamed B, Parks T, Sliwa K. Genetics of rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(3):145-54. doi:10.1038/s41569-019-0258-2.
- Rehman S, Akhtar N, Saba N, et al. Study on the association of TNF- $\alpha$ (-308), IL-6(-174), IL-10(-1082) and IL-1Ra(VNTR) gene polymorphisms with rheumatic heart disease in Pakistani patients. *Cytokine*. 2013;61(2):527-31. doi:10.1016/j.cyto.2012.10.020.
- Sallie MT, Yang J, Ramirez Medina CR, et al. Data-independent acquisition mass spectrometry in severe rheumatic heart disease (RHD) identifies a proteomic signature showing ongoing inflammation and effectively classifying RHD cases. *Clin Proteomics*. 2022;19(1):7. doi:10.1186/s12014-022-09345-1.
- Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, et al. Global, Regional, and National Burden of Rheumatic Heart Disease, 1990-2015. *N Engl J Med*. 2017;377(8):713-22. doi:10.1056/NEJMoa1603693.
- Kaushal A, Kumar D, Khare S, Kumar A. speB gene as a specific genetic marker for early detection of rheumatic heart disease in human. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2012;58(1):50-4.
- Roberts K, Colquhoun S, Steer A, et al. Screening for rheumatic heart disease: current approaches and controversies. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(1):49-58. doi:10.1038/nrcardio.2012.157.
- Poomarimuthu M, Elango S, Solomon PR, et al. Association of IL17 and IL23R gene polymorphisms with rheumatic heart disease in South Indian population. *Immunol Invest*. 2018;47(7):754-64. doi:10.1080/08820139.2018.1493053.
- Poomarimuthu M, Elango S, Solomon PR, et al. Lack of Association between TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-10 Gene Polymorphisms and Rheumatic Heart Disease in South Indian Population. *Fetal Pediatr Pathol*. 2018;37(5):309-18. doi:10.1080/15513815.2018.1494232.
- Abdallah AM, Alnuzha A, Al-Mazroea AH, et al. IL10 Promoter Polymorphisms are Associated with Rheumatic Heart Disease in Saudi Arabian Patients. *Pediatr Cardiol*. 2016;37(1):99-105. doi:10.1007/s00246-015-1245-y.
- Petrov VS, Smirnova EA. The role of ADRB1 genes polymorphism in examined patients with chronic rheumatic heart disease. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine*. 2019;27(6):962-6. (In Russ.) Петров В. С., Смирнова Е. А. Роль полиморфизма генов ADRB1 у исследуемых с хронической ревматической болезнью сердца. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2019;27(6):962-6. doi:10.32687/0869-866X-2019-27-6-962-966.
- Petrov VS. The effect of gene polymorphism of certain cytokines on echocardiographic parameters in patients with chronic rheumatic heart disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(10):42-7. (In Russ.) Петров В. С. Влияние полиморфизма генов некоторых цитокинов на эхокардиографические показатели пациентов с хронической ревматической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(10):42-7. doi:10.15829/1560-4071-2019-10-42-47.
- Ponassenko AV, Golovkin AS, Shabalдин AV, et al. Frequency distribution of intronic polymorphisms of il1-ravntr and il-4vntr in rheumatic mitral valve disease in caucasian population of Siberia. *Medical Immunology (Russia)*. 2015;17(2):151-8. (In Russ.) Понасенко А. В., Головкин А. С., Шабалдин А. В. и др. Особенности распределения частот интронных полиморфизмов IL1-raVNTR и IL-4VNTR при ревматических пороках митрального клапана сердца у европеоидов сибиряков. *Медицинская иммунология*. 2015;17(2):151-8. doi:10.15789/1563-0625-2015-2-151-158.
- Faé KC, Palacios SA, Nogueira LG, et al. CXCL9/Mig mediates T cells recruitment to valvular tissue lesions of chronic rheumatic heart disease patients. *Inflammation*. 2013;36(4):800-11. doi:10.1007/s10753-013-9606-2.
- Tormin JPAS, Nascimento BR, Sable CA, et al. Cytokine gene functional polymorphisms and phenotypic expression as predictors of evolution from latent to clinical rheumatic heart disease. *Cytokine*. 2021;138:155370. doi:10.1016/j.cyto.2020.155370.