

НОВИКОВА Л. В., РАДАЕВА О. А., ШАМОНИНА Т. Н.
ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА Т-31С ГЕНА IL-1B
НА РАЗВИТИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМОМ
У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Аннотация. Целью исследования стало изучение роли полиморфизма Т-31С гена IL-1 β и его взаимосвязи с клинико-биохимическими показателями у больных артериальной гипертензией на фоне метаболического синдрома и без него. Была выявлена взаимосвязь генотипа С/С с повышенным индексом массы тела и гетерозиготного генотипа С/Т с повышенным уровнем холестерина.

Ключевые слова: полиморфизм генов, артериальная гипертензия, интерлейкин-1 β , метаболический синдром, цитокины.

NOVIKOVA L. V., RADAeva O. A., SHAMONINA T. N.
THE INFLUENCE OF POLYMORPHISM OF T-31C GENE IL-1B
ON THE DEVELOPMENT OF METABOLIC SYNDROME
IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Abstract. The aim of the research was to study the role of polymorphism of T-31C gene IL-1 β and its correlation with clinical and biochemical parameters in patients with arterial hypertension affected by metabolic syndrome and without it. The study found the close relationship of genotype C/C with increased body mass index and the heterozygous genotype C/T with high cholesterol.

Keywords: gene polymorphism, arterial hypertension, interleukin-1 β , metabolic syndrome, cytokines.

На протяжении последних лет научный интерес к проблеме метаболического синдрома (МС) не только не уменьшается, но и возрастает, что связано с большой распространенностью синдрома и с его безусловной ролью в прогрессировании артериальной гипертензии (АГ). Поиск генетических маркеров, контролирующих ключевые звенья патогенеза и клинические проявления АГ, несомненно, является одной из актуальных и перспективных задач медицинской генетики [1]. Длительное существование неконтролируемого повышенного АД приводит к ряду осложнений, развитие которых может быть ускорено, если АГ сочетается с избыточной массой тела, повышенным уровнем холестерина, сахарным диабетом [2; 3, с. 16]. Исходя из современных достижений в изучении патогенеза АГ, можно предположить влияние полиморфизма генов, кодирующих провоспалительные цитокины, в частности, полиморфизма Т-31С гена IL-1 β на развитие и прогрессирование МС у больных АГ.

Цель исследования – изучить роль полиморфизма T-31C гена IL-1 β и его взаимосвязь с клинико-биохимическими показателями у больных АГ на фоне МС и без МС.

Материалы и методы. Было обследовано 246 больных артериальной гипертензией, из которых 180 человек – больные АГ на фоне МС и 66 человек – больные АГ без признаков МС. Количество женщин составило – 45,8%, мужчин – 54,2%. Возраст пациентов – 57,2 \pm 2,69 лет. В группу контроля вошли 60 человек, сопоставимых по возрасту и полу.

Материалом для генетического исследования послужили образцы ДНК, выделенные из лимфоцитов периферической венозной крови методом Laura-Lee Woodram (2004). Изучение полиморфного локуса T-31C гена IL-1 β проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) на амплификаторе «Veriti» (компания «Applied Biosystems», США) с использованием диагностических наборов «SNP-Экспресс» с последующей электрофоретической детекцией (ООО НПФ «ЛИТЕХ», Россия).

Для статистической обработки использовали пакет программ Statistica 6.0. Расчет генного равновесия выполняли по закону Харди-Вайнберга. Достоверность различий в распределении частот аллелей и генотипов между группами выявляли путем сравнения выборки с использованием критерия χ^2 с поправкой Йетса. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Относительный риск заболевания по конкретному признаку вычисляли как отношение шансов по формуле: $OR=(a/b) / (c/d)$ с расчетом для него 95 % доверительного интервала (С.І).

Результаты и обсуждение. Результаты исследования полиморфизма гена IL-1 β в позиции -31 по точечной нуклеотидной замене С > Т у больных АГ на фоне МС и без МС, группе контроля представлены в таблице 1.

Таблица 1

Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфного локуса T-31C гена IL-1 β у больных АГ и в группе контроля

Выборка / Полиморфизм T-31C гена IL-1 β	Аллели, n (%)		Генотипы, n (%)			χ^2	p
	С	Т	С/С	С/Т	Т/Т		
Группа контроля, n=60	23 (38)	37 (62)	4 (6,7)	38 (63,3)	18 (30)		
Больные АГ без МС, n=66	21 (31,8)	45 (68,2)	6 (9,1)	30 (45,5)	30 (45,5)	4,06	p<0,05
Больные АГ на фоне МС, n=180	59 (32,5)	121 (67,5)	52 (28,9)	75 (41,7)	53 (29,4)	14,0	p<0,01

Установлено, что частота встречаемости аллеля Т (62%) и гетерозиготного генотипа С/Т (63,3%) полиморфного локуса T-31C гена IL-1 β преобладала в контрольной группе. Вместе с тем у пациентов с АГ на фоне МС частота аллеля Т и генотипа С/С была

статистически значимо выше (соответственно на 5,5 и 22,2%), а частота аллеля С и генотипа С/Т статистически значимо ниже (соответственно на 5,5, 21,6 %) чем в группе контроля. Следовательно, генотип С/С ($p<0,01$) может являться одним из факторов генетического риска развития АГ, а аллель С ($p<0,01$), генотипы С/Т ($p<0,01$) и Т/Т ($p<0,01$) проявили себя как протективные факторы.

Среди больных АГ без МС достоверно чаще встречались аллель Т (68,2%) и в равной степени (45,5%) носители гомозиготного генотипа Т/Т и гетерозиготного генотипа С/Т. При этом, частота аллеля Т и генотипа Т/Т была статистически значимо выше (соответственно на 6,2 и 15,5%), а частота аллеля С и генотипов С/Т и С /С статистически значимо ниже (соответственно на 6,2, 13,8 и 2,4%), чем в группе контроля (рис. 1). Следовательно, аллель Т ($p<0,05$) и генотип Т/Т ($p<0,05$) могут являться факторами генетического риска развития АГ, а аллель С ($p<0,05$), генотипы С/Т ($p<0,05$) и С/С ($p<0,05$) проявляют себя как протективные факторы.

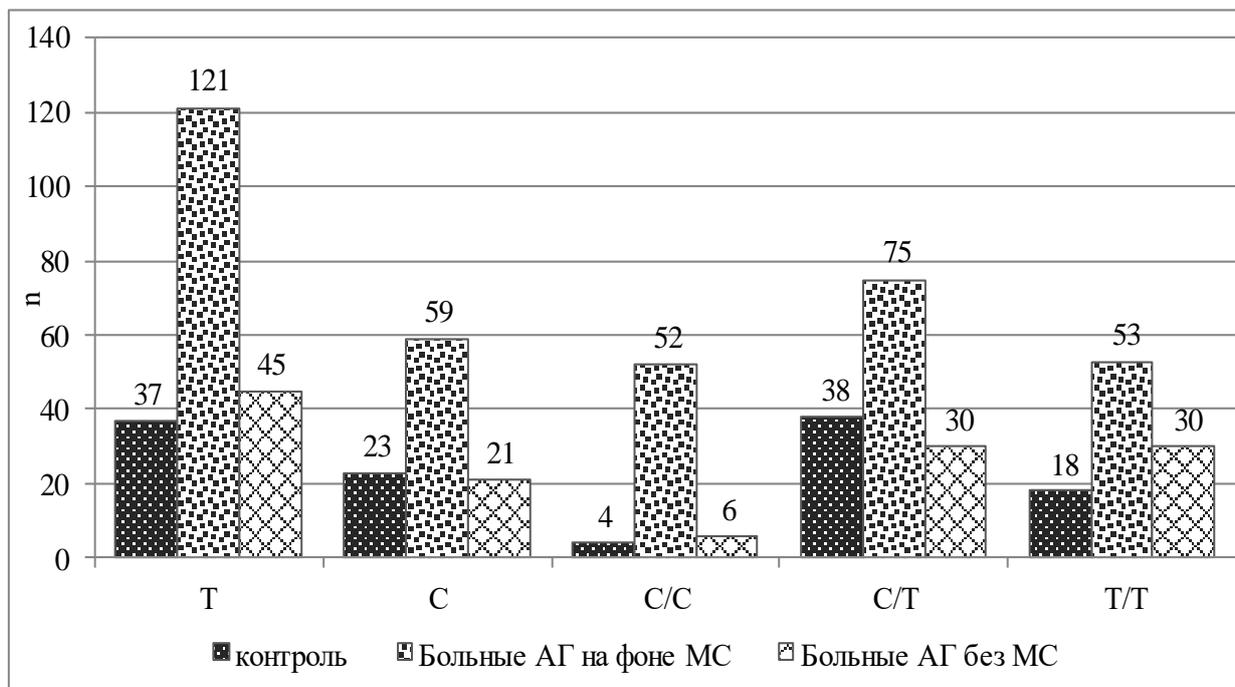


Рис. 1. Распределение частоты аллелей и генотипов полиморфизма Т-31С гена IL-1β.

Немаловажное значение представляет оценка влияния генетического полиморфизма на клинико-биохимические показатели характерные для данной патологии (см. табл. 2).

Клинико-биохимические характеристики пациентов в зависимости от генотипа

Показатели	Больные с АГ, n=246		
	C/C, n=58	C/T, n=105	T/T, n=83
Индекс массы тела, кг/м ²	36,50±1,24*^	32,38±1,13	33,12±1,12
Общий холестерин, ммоль/л	5,04±0,43	6,38±0,24*°^	5,69±0,23
Триглицериды, ммоль/л	1,49±0,34	1,57±0,14	1,72±0,15
Глюкоза, ммоль/л	6,04±0,63	6,15±0,42	5,68±0,26

Примечание: * – статистически значимые различия при $p < 0,05$, ^ – по сравнению с генотипом T/T, ° – по сравнению с генотипом C/C.

Анализ распределения генотипов исследуемых полиморфизмов генов цитокинов был проведен как в общей группе больных, так и в группах больных, разделенных в зависимости от отсутствия и наличия МС (см. табл. 3).

Таблица 3

**Клинико-биохимические характеристики больных с АГ на фоне МС и без МС
в зависимости от генотипа полиморфизма T-31C гена IL-1β**

Показатели	АГ на фоне МС, n=180			АГ без МС, n=66		
	C/C, n=52	C/T, n=75	T/T, n=53	C/C, n=6	C/T, n=30	T/T, n=30
Индекс массы тела, кг/м ²	32,2±0,86	33,43±1,26	33,6±1,17	20,6±0,76	24,5±0,50	23,6±0,12
Общий холестерин, ммоль/л	5,45±0,23	6,27±0,28 *°^	5,57±0,26	5,46±0,22	6,22±0,23 *°^	4,7±0,67
Триглицериды, ммоль/л	1,50±0,15	1,58±0,16	1,72±0,14	1,05±0,12	1,09±0,28	1,12±0,19
Глюкоза, ммоль/л	5,97±0,66	6,12±1,17	5,65±0,74	4,93±0,18	5,12±0,06	4,72±0,49

Примечание: * – статистически значимые различия при $p < 0,05$, ^ – по сравнению с генотипом T/T, ° – по сравнению с генотипом C/C.

При оценке больных с АГ были отмечены более высокие показатели индекса массы тела с комбинацией генотипа C/C (36,50±1,24 кг/м²) по сравнению ($p < 0,05$) с генотипами C/T и T/T. При сравнении групп больных, с наличием и отсутствием МС, не выявлено достоверных отличий ($p > 0,05$) в распределении частот генотипов полиморфного локуса T-31C гена IL-1β с повышенной массой тела.

Оценивая уровень глюкозы и содержание триглицеридов у обследованных пациентов в группах больных и в общей группе не обнаружено статистически достоверных отличий в

распределении частот генотипа полиморфного локуса T-31C гена IL-1 β . Однако, отмечаются несколько более ($p < 0,05$) высокие значения уровня общего холестерина (ХС) у пациентов с генотипом C/T по сравнению с носителями генотипов C/C и C/T, как в основной группе, так и в группах больных с АГ на фоне МС и без МС.

Заключение. Таким образом, проведенное нами исследование позволяет предположить значимость полиморфного маркера T-31C гена IL-1 β в риске возникновения и развития АГ и его ассоциации с клинико-биохимическими данными, поскольку была выявлена взаимосвязь генотипа C/C с повышенным ИМТ в общей группе больных и гетерозиготного генотипа C/T с повышенным уровнем холестерина в основной группе, и в группах больных, разделенных в зависимости от наличия и отсутствия МС, что ставит его в ряд маркеров, способных объективно характеризовать возможность формирования МС у больных АГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артемьева Е. Г., Фролова Е. В. Особенности артериальной гипертонии при хронической сердечной недостаточности в работе врача общей практики // Справочник врача общей практики. – 2014. – № 8. – С. 24–29.
2. Ковригин И. С., Каскаева Д. С. Клинико-функциональные, биохимические и социально-психологические показатели у больных с низким и средним сердечно-сосудистым риском // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 34–39.
3. Shlyakhto E. V., Sitnicova M. Yu., Krasnova O. A. Association DD genotype of polymorphism gene ACE with risk factors of cardiovascular disease in patient with chronic heart failure (CHF) // Circulation. – 2010. – Vol. 122, № 2. – P. 16.