

УДК 612.017.1:616.12-008.331.1-055.2

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ IL-1B ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Шамонина Т.Н., Радаева О.А., Новикова Л.В.

ФГБОУ ВПО «НИ МГУ им. Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: tatshamonina@mail.ru

Проведен анализ взаимосвязи полиморфных локусов T-511C, T-31C, C + 3953T, G-1473C гена IL-1 β с риском развития АГ у больных при метаболическом синдроме (МС). Полиморфизм генов цитокинов исследовали методом рестриктивного анализа продуктов амплификации специфических участков генома у 246 пациентов с АГ на фоне МС и без признаков МС в возрасте от 45 до 65 лет. Контролем служила группа из 60 здоровых человек, сопоставимых по полу и возрасту. Установлено, что распределение аллельных вариантов генов цитокинов среди пациентов с АГ на фоне МС характеризуется преобладанием генотипов C/C полиморфного локуса T-511C, C/C полиморфного локуса C + 3953T, T/T полиморфного локуса T-31C и G/G полиморфного локуса G-1473C гена IL-1 β . Таким образом, изучение полиморфизмов генов цитокинов может служить одним из критериев для выделения группы риска развития АГ.

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

POLYMORPHISM OF GENES OF IL-1B IN ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Shamonina T.N., Radaeva O.A., Novikova L.V.

Mordovian State N.P. Ogariov University, Saransk, e-mail: tatshamonina@mail.ru

The analysis of the relationship of polymorphic loci T-511C, T-31C, C + 3953T, G-1473C gene IL-1 β with the risk of development of hypertension in patients with metabolic syndrome (MS). Polymorphism of cytokine genes were examined by the method restrictor analysis of amplification products specific regions of the genome in 246 patients with hypertension on the background of MS and without symptoms of MS between the ages of 45 to 65 years. Control was a group of 60 healthy persons matched for age. It is established that the distribution of allelic variants of cytokine genes among patients with hypertension on the background of MS is characterized by the predominance of genotypes C/C polymorphic locus T-511C, C/C polymorphic locus C + 3953T, T/T polymorphic locus T-31C and G/G polymorphic locus G-1473C gene IL-1 β . Thus, the study of polymorphisms of cytokine genes may serve as one of the criteria for allocation of the risk of developing hypertension.

Keywords: gene Polymorphism, hypertension, interleukin – 1 β , metabolic syndrome, cytokines

В настоящее время проблема метаболического синдрома (МС) приобрела особую актуальность в связи с пандемическим характером его распространения. Все компоненты МС (абдоминальное ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, артериальная гипертензия и дислипидемия) являются факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [1, 4]. Исследования последних лет показывают, что увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений при артериальной гипертензии (АГ) связано не только с традиционными факторами риска, но и с иммуновоспалительными механизмами, лежащими в основе патогенеза заболевания [2]. Учитывая современные достижения в изучении иммунопатогенеза сердечно-сосудистых заболеваний с учетом системы IL-1, можно предположить связь полиморфизма генов, кодирующих провоспалительные цитокины, в частности цитокина IL-1 β , на развитие и прогрессированием АГ [3, 5].

Цель исследования – изучить влияние полиморфных вариантов гена IL-1 β на развитие АГ у пациентов при МС.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 246 больных артериальной гипертензией, которые были разделены на 2 группы: больные с АГ при МС (180 чел.) и больные с АГ без признаков МС (66 чел.). Количество мужчин составило 54,2%, женщин – 45,8%. Возраст пациентов – 57,2 \pm 2,69 лет. Группу контроля составили 60 человек, сопоставимых по возрасту и полу. Материалом для генетического исследования служили образцы ДНК, выделенные из лимфоцитов периферической венозной крови методом Laura-Lee Woodram (2004). Изучение полиморфных локусов 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). Исследовали полиморфизм гена IL-1 β в позиции + 3953, -511 и –31 по точечной – нуклеотидной замене C > T, а также в позиции – 1473 по точечной замене G > C.

Для статистической обработки использовали пакет программ Statistica 6.0. Достоверность различий в распределении частот аллелей и генотипов между группами выявляли путем сравнения выборки с использованием критерия χ^2 с поправкой Йейтса. 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.И.).

Результаты исследования и их обсуждение

Распределение частот встречаемости генотипов гена IL-1 β у больных на фоне МС и без МС в контрольной группе соответствовало ожидаемому при равновесии Харди – Вайнберга. Результаты исследования полиморфных локусов T-511C, T-31C, C + 3953T, G-1473C гена IL-1 β в целом в группе контроля и в группах больных представлены в таблице.

У больных АГ при МС частота аллеля С и гомозиготного генотипа С/С полиморфного локуса T-511C гена IL-1 β были значимо выше (соответственно на 16,8 и 23,3%), а частота аллеля Т и генотипов С/Т и Т/Т достоверно ниже, чем в группе контроля. Можно полагать, что аллель С (OR = 2,05862, С.И. = (1,1457 – 3,6901); p = 0,01557) и генотип С/С (OR = 3,2857;

С.И. = (1,5085 – 8,2759); $\chi^2 = 26,4$ p = 0,0037) у больных на фоне МС являются факторами риска развития АГ, а аллель Т (OR = 0,4863, С.И. = (0,2710 – 0,8728); p = 0,0157) и генотип Т/Т (OR = 0,2273, С.И. = (0,0929 – 0,5561); p = 0,0012) проявили себя как протективный генетический фактор. Среди пациентов с АГ без МС достоверно чаще встречались аллель С и носители генотипа С/С (соответственно на 18,7 и 24,5%) и были выше, чем в группе контроля. Было обнаружено также, что аллель Т и носители генотипов, содержащих аллель Т в гомо- и гетерозиготном состоянии, выявлялись реже, чем в других обследуемых группах. Таким образом, аллель С (OR = 2,3333, С.И. = (1,1109 – 4,9008); p = 0,0252) и генотип С/С (OR = 4,3333; С.И. = (1,4129 – 13,2900); $\chi^2 = 30,36$; p = 0,0103) являются факторами риска развития АГ, а аллель Т (OR = 0,2308, С.И. = (0,0752 – 0,7078); p = 0,0103), генотипы С/Т (OR = 0,4138, С.И. = (0,1892 – 0,9051); p = 0,0271) и Т/Т (OR = 0,2308, С.И. = (0,0752 – 0,7078); p = 0,0103) проявили себя как протективный фактор и в этой группе пациентов.

Распределение частот и встречаемости генотипов и аллелей полиморфных локусов T-511C, T-31C, C + 3953T, G-1473C гена IL-1 β у больных АГ

Выборка	Аллели, n (%)		Генотипы, n (%)			χ^2
	С	Т	С/С	С/Т	Т/Т	
Полиморфизм T-511C гена IL-1β						
Группа контроля, n = 60	32 (54)	28 (46)	18 (30)	29 (48,3)	13 (21,7)	
Больные АГ на фоне МС, n = 180	127 (70,8)	53 (29,2)	96 (53,3)	63 (35)	21 (11,7)	26,4
Больные АГ без МС, n = 66	48 (72,7)	18 (27,3)	36 (54,5)	24 (36,4)	6 (9,1)	30,36
Полиморфизм C + 3953T гена IL-1β						
Группа контроля, n = 60	28 (46)	32 (54)	12 (20)	31 (51,7)	17 (28,3)	
Больные АГ на фоне МС, n = 180	138 (76,7)	42 (23,3)	108 (60,0)	60 (33,3)	12 (6,7)	102,9
Больные АГ без МС, n = 66	57 (86,4)	9 (13,6)	48 (72,7)	18 (27,3)	0 (0)	178,6
Полиморфизм T-31C гена IL-1β						
Группа контроля, n = 60	23 (38)	37 (62)	4 (6,7)	38 (63,3)	18 (30)	
Больные АГ на фоне МС, n = 180	59 (32,5)	121 (67,5)	52 (28,9)	75 (41,7)	53 (29,4)	22,48
Больные АГ без МС, n = 66	21 (31,8)	45 (68,2)	6 (9,1)	30 (45,5)	30 (45,5)	14,96
Полиморфизм G-1473C гена IL-1β						
Группа контроля, n = 60	37 (61,7)	23 (38,3)	22 (36,7)	29 (48,3)	9 (15)	
Больные АГ на фоне МС, n = 180	132 (73,3)	48 (26,7)	108 (60)	48 (26,7)	24 (13,3)	24,48
Больные АГ без МС, n = 66	51 (77,3)	15 (22,7)	36 (54,5)	30 (45,5)	0 (0)	22,52

Сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов полиморфного локуса C + 3953T гена IL-1 β показал преобладание генотипа С/Т в контрольной группе, тогда как у больных АГ превалирует гомозиготный вариант С/С – соответственно в I группе – 60%, во II группе 72,7%. При

этом в группе больных АГ с МС частота встречаемости С/С варианта была в 3 раза выше по сравнению с группой контроля, превалировали генотип С/С (OR = 14,0000; С.И. = (5,065 – 38,6948); $\chi^2 = 102,92$; p < 0,0001) и аллель С (OR = 3,87904; С.И. = (2,1074 – 7,1398); p < 0,0001). У па-

циентов с АГ без признаков МС частота встречаемости С/С варианта была в 3,6 раза выше по сравнению с группой контроля, и также преобладали гомозиготный генотип С/С ($p < 0,05$) и аллель С ($OR = 7,2381$; $С.I. = (3,0419 - 17,2230)$; $p < 0,0001$). Следовательно, аллель С и генотип С/С у обследованных больных могут являться факторами риска развития АГ, а аллель Т и генотипы С/Т, Т/Т проявили себя как протективный генетический фактор в отношении данной патологии. При анализе ассоциации исследуемого полиморфизма с повышенной массой тела превалировал генотип С/С, что возможно в дальнейшем будет способствовать формированию МС у лиц с гомозиготным генотипом С/С полиморфного локуса С + 3953Т гена IL-1 β .

Встречаемость гетерозиготного генотипа С/Т полиморфного локуса Т-31С гена IL-1 β преобладала в контрольной группе. У пациентов с АГ на фоне МС также преобладал генотип С/Т и в равной мере обнаруживались гомозиготный генотип С/С (28,9%) и гомозиготный генотип Т/Т (29,4%). При этом генотип С/С ($OR = 4,4151$, $С.I. = (1,3994 - 13,9297)$; $\chi^2 = 22,4$; $p = 0,0113$) у обследованных больных может являться одним из факторов риска развития АГ, а аллель С ($OR = 0,7793$, $С.I. = (0,4348 - 1,3966)$; $p = 0,4021$), генотипы С/Т ($OR = 0,1518$, $С.I. = (0,0511 - 0,4512)$; $p = 0,0007$) чаще встречался при сравнении с больными, имеющими АГ, но без метаболического синдрома. Среди больных АГ без МС достоверно чаще встречались аллель Т и носители гомозиготного генотипа Т/Т и гетерозиготного генотипа С/Т. Показано, что аллель Т ($OR = 1,3320$, $С.I. = (0,6392 - 2,7759)$; $p = 0,4441$) и генотип Т/Т ($OR = 1,1111$, $С.I. = (0,2758 - 4,4771)$; $\chi^2 = 14,9$; $p = 0,8822$) являются факторами риска развития АГ. У носителей гетерозиготного генотипа С/Т ($OR = 0,5263$, $С.I. = (0,1361 - 2,0357)$; $\chi^2 = 14,9$; $p = 0,3524$) не выявлено положительной ассоциации с развитием АГ. Полученные данные подтверждают влияние генотипа Т/Т полиморфного локуса Т-31С гена IL-1 β на формирование и прогрессирование АГ на фоне МС. В группе больных с АГ и метаболическим синдромом наблюдалось достоверное увеличение частоты встречаемости генотипа С/С у лиц с повышенным содержанием ЛПНП, что позволяет выделить этот генотип как дополнительный фактор риска развития дислипидемии.

Изучение однонуклеотидной замены гуанина на цитозин в позиции – 1473 показало, что у больных АГ и ассоциированным МС частота аллеля G и гомозиготного geno-

типа G/G были значимо выше, а частота аллеля С и генотипа С/С достоверно ниже, чем в группе контроля. Следовательно, аллель G ($OR = 1,7491$, $С.I. = (0,9564 - 3,1988)$; $p = 0,0695$) и генотип G/G ($OR = 1,7464$; $С.I. = (0,7398 - 4,1225)$; $\chi^2 = 24,5$, $p = 0,2033$) у больных АГ являются факторами риска развития МС, а аллель С ($OR = 0,5717$, $С.I. = (0,3126 - 1,0456)$; $p = 0,0695$) и генотипы G/C ($OR = 0,3272$, $С.I. = (0,1747 - 0,6130)$; $p = 0,0005$) и С/С ($OR = 0,5726$, $С.I. = (0,2426 - 1,3517)$; $p = 0,2033$) проявили себя как протективный генетический фактор. Среди пациентов, страдающих АГ без МС, достоверно чаще встречались аллель G и носители генотипа G/G и реже – аллель С и носители генотипов, содержащих аллель С в гомо- и гетерозиготном состоянии относительно аналогичного показателя в группе контроля. Установлена положительная ассоциация аллеля G ($OR = 2,1135$, $С.I. = (0,9727 - 4,5925)$; $p = 0,0588$) и генотипа G/G ($p < 0,05$) с развитием АГ.

Таким образом, в ходе исследования нами было выявлено распределение аллельных вариантов генов цитокинов у больных АГ, в том числе ассоциированной с МС. Обнаружено доминирование гомозиготного генотипа С/С в полиморфных локусах Т-511С и С + 3953Т, и гомозиготного генотипа G/G в полиморфном локусе G-1473С гена IL-1 β у больных с АГ без особенностей при формировании МС. При этом метаболический синдром чаще формируется у пациентов с АГ с генотипом С/С в локусе Т-31С гена IL-1 β . Важно отметить, что у пациентов с АГ без метаболического синдрома на момент исследования, но с повышенной массой тела 80% имеют вариант С/С в полиморфных локусах С + 3953Т и С/С в локусе Т-31С гена IL-1 β , что, возможно, предопределяет изменение толерантности к глюкозе и переход в группу с метаболическим синдромом.

Резюмируя полученные данные, следует особо подчеркнуть, что клинико-генетические исследования, доступные в настоящее время для кардиологической практики, могут сыграть важную роль в раннем выявлении той или иной сердечно-сосудистой патологии (и в частности АГ) до ее клинической манифестации и, таким образом, определять большую значимость для эффективной профилактики риска возникновения, прогрессирования и серьезных осложнений заболевания, а также объективной надежной оценки перспектив лечения. При этом важно проводить анализ межгенных взаимодействий аллельных вариантов, кодирующих синтез IL-1 β .

Список литературы

1. Балухова Е.В. Клиническое значение поражения печени при метаболическом синдроме // Медицинский совет. – 2012. – № 9. – С. 87–91.
2. Радаева О.А., Новикова Л.В. Система интерлейкина-6 как фактор риска развития критических состояний у больных эссенциальной артериальной гипертензией // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 10. – С. 103–107.
3. Радаева О.А., Симбирцев А.С. Гендерные особенности системы интерлейкина-1 у женщин с эссенциальной артериальной гипертензией // Цитокины и воспаление. – 2014. – № 3. – С. 31–38.
4. Юбицкая Н.С. Оценка риска развития и прогрессирования метаболического синдрома // Н.С. Юбицкая, М.В. Антонюк, Л.В. Веремчук // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7. – С. 610–615.
5. De Ciuceis C., Rossini C., La Boria E., Porteri E., Petroni B., Gavazzi A., Sarkar A., Rosei E.A., Rizzoni D. Immune Mechanisms in Hypertension // High Blood Press. Cardiovasc. Prev. – 2014. – Jan. 21. – DOI 10.1007/s40292-014-0040-9/

References

1. Baluchova E.V. Clinical significance of liver disease in metabolic syndrome. Medical Council, 2012, no. 9, pp. 87–91.

2. Radaev O.A., Novikova L.V. System of interleukin-6 as a risk factor for the development of critical conditions in patients with essential arterial hypertension. Fundamental research, 2012, no. 10, pp. 103–107.

3. Radaev O.A., Simbirtsev A.S. Gender features of interleukin-1 in women with essential hypertension. Cytokines and inflammation, 2014, no. 3, pp. 31–38.

4. Hubicka N.S., Antonyuk M.V., Veremchuk L.V. Assessment of risk of development and progression of metabolic syndrome. Fundamental research, 2014, no. 7, pp. 610–615.

5. De Ciuceis C., Rossini C., La Boria E., Porteri E., Petroni B., Gavazzi A., Sarkar A., Rosei E.A., Rizzoni D. Immune Mechanisms in Hypertension. High Blood Press. Cardiovasc. Prev, 2014, jan. 21. DOI 10.1007/s40292-014-0040-9.

Рецензенты:

Плотникова Н.А., д.м.н., зав. кафедрой патологии с курсом патологической физиологии, профессор, ФГБОУ ВПО «МГУ имени Н.П. Огарева», г. Саранск;

Карзакова Л.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2, ФГБОУ ВПО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары.

Работа поступила в редакцию 28.11.2014.