

УДК 612.017.1:616.12-008.331.1-055.2

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ IL-6 ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

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

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

Проведен анализ взаимосвязи полиморфного локуса C-174G гена IL-6 с риском развития АГ у больных при метаболическом синдроме (МС). Полиморфизм генов цитокинов исследовали методом рестриктоного 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 маркером повышенного риска развития АГ как компонента МС является преобладанием генотипов G/G полиморфного локуса C-174G гена IL-6. Таким образом, изучение полиморфизмов генов цитокинов может служить одним из критериев для выделения группы риска развития АГ.

**Ключевые слова:** полиморфизм генов, артериальная гипертензия, интерлейкин-6, метаболический синдром, цитокины

## POLYMORPHISM OF GENES OF IL-6 IN ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

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

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

The analysis of the relationship polymorphic locus C-174G gene IL-6 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 G/G polymorphic locus C-174G gene IL-6. 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 – 6, metabolic syndrome, cytokines

Проблема метаболического синдрома (МС) приобрела особую актуальность в связи с пандемическим характером его распространения. Основные компоненты МС (абдоминальное ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, артериальная гипертензия и дислипидемия) являются факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Каждый из данных компонентов неоднократно исследовался с позиции поиска генетических маркеров, predisposing к развитию заболевания. Так, например, исследование Andersen с коллегами [4] показало, что полиморфизмы генов адипонектина и его рецепторов (ADIPOQ, ADIPOR1 ADIPOR2) ассоциированы с развитием центрального ожирения. Однако, несмотря на все усилия, до сих пор не удалось выделить стойкой генетической ассоциации, связанной со всеми компонентами МС [3]. Учитывая современные достижения в изучении патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, можно предположить связь полиморфизма генов, кодирующих провоспалительные цитокины, в частности цитокина IL-6, с развитием и прогрессированием АГ [2].

**Цель** – изучить частоту генетических вариантов полиморфного локуса C-174G

гена IL-6 у больных с метаболическим синдромом и их ассоциации с развитием АГ при данной патологии.

### Материалы и методы исследования

Было обследовано 216 больных артериальной гипертензией, которые были разделены на 2 группы: больные с АГ при МС (183 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 Lambda-Lee Woodram (2004). Изучение полиморфного локуса C-174G гена IL-6 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. Достоверность различий в распределении частот аллелей и генотипов между группами выявляли путем сравнения выборки с использованием критерия  $\chi^2$  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

Результаты исследования полиморфного локуса С-174G гена IL-6 у больных АГ на фоне МС и без МС, в группе контроля представлены в табл. 1.

Одним из ключевых медиаторов воспалительной реакции, обладающих провоспалительными свойствами, является IL-6 [5]. У больных АГ на фоне МС преобладал гомозиготный генотип G/G и аллель G по-

лиморфного локуса С-174G (43,3%) гена IL-6. Выявлена положительная ассоциация развития АГ с аллелем G (OR = 1,2988, C.I. = (0,9687 – 1,7414); p = 0,0805) и генотипом G/G (OR = 1,3291; C.I. = (0,9709 – 1,8193);  $\chi^2 = 103$ ; p = 0,0757), а аллель С (OR = 0,5985, C.I. = (0,3406 – 1,0517); p = 0,0743) и генотипы G/C (OR = 0,1316, C.I. = (0,0556 – 0,3114); p < 0,0001) и C/C (OR = 0,3987, C.I. = (0,1564 – 1,0164); p = 0,0541) проявили себя как протективный генетический фактор.

Таблица 1

Распределение частот и встречаемости генотипов  
и аллелей полиморфного локуса С-174G гена IL-6 у больных с АГ

Выборка	Аллели, n (%)		Генотипы, n (%)			$\chi^2$
	G	C	G/G	G/C	C/C	
Полиморфизм С-174G гена IL-6						
Группа контроля, n = 60	29 (49)	31 (51)	7 (11,7)	45 (75)	8 (13,3)	
Больные АГ на фоне МС, n = 180	111 (61,7)	69 (38,3)	78 (43,3)	66 (36,6)	36 (20)	103,11
Больные АГ без МС, n = 66	39 (59,1)	27 (40,9)	18 (27,3)	42 (63,6)	6 (9,1)	22,68

У больных АГ без признаков МС преобладал гетерозиготный генотип G/C и аллель G полиморфного локуса С-174G (63,6%). При этом генотип G/G (OR = 3,4286; C.I. = (0,8694 – 13,5211); p = 0,0757) и аллель G (OR = 1,5441, C.I. = (0,7629 – 3,1253); p = 0,2272) у обследованных больных могут являться одним из факторов риска развития АГ. У носителей аллеля С (OR = 0,6476, C.I. = (0,3200 – 1,3109); p = 0,2272), гомозиготного генотипа C/C (OR = 0,2917, C.I. = (0,0740 – 1,1502); p = 0,0784) и G/C (OR = 0,3630, C.I. = (0,1377 – 0,9566); p = 0,0404) не выявлено положительной ассоциации с развитием АГ.

Особый интерес представляет оценка влияния генетического полиморфизма на клиничко-биохимические показатели, характерные для данной патологии (табл. 2). Сравнение выборок больных по половому признаку не обнаружило статистически достоверных отличий в распределении частот генотипов G/C и C/C полиморфного локуса С-174G гена IL-6 среди мужчин и женщин. Однако сочетание генотипа G/G чаще отмечалось у представителей мужского пола – 26,8%, чем женского – 10,9%. Возможно, данный полиморфизм будет являться генетическим фактором риска развития АГ именно у лиц мужского пола.

Таблица 2

Клиничко-биохимические характеристики пациентов в зависимости от генотипа

Показатели	Больные с АГ		
	GG	GC	CC
Мужчины, чел.	66	51	27
Женщины, чел.	27	54	21
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,13 ± 0,92	31,19 ± 1,59	35,79 ± 1,19*
Систолическое АД, мм рт.ст.	135 ± 3,47	132 ± 2,48	145 ± 3,12*
Диастолическое АД, мм рт.ст.	82 ± 1,76	80 ± 1,24	86 ± 2,21*
Общий холестерин, ммоль/л	5,28 ± 0,26	5,24 ± 0,25	6,30 ± 0,45*
Триглицериды, ммоль/л	1,58 ± 0,13	1,43 ± 0,12	2,04 ± 0,20*
Глюкоза, ммоль/л	5,82 ± 0,34	5,98 ± 0,15	6,98 ± 0,45*

Примечания: \* – p < 0,05; \*\* – p < 0,01; \*\*\* – p < 0,001.

При анализе ассоциации исследуемого полиморфизма с повышенной массой тела превалировал генотип C/C (55,6%, p < 0,05).

Учитывая многофакторный патогенез АГ, анализ распределения генотипов исследуемых полиморфизмов генов цитокинов был

проведен не только в общей группе больных, но и в группах больных, разделенных в зависимости от наличия и отсутствия МС (табл. 3). Так, у пациентов в I и II группах наблюдается соотношение увеличения ИМТ преимущественно с комбинацией генотипа С/С (I –  $35,6 \pm 1,17$ ,  $p < 0,05$ ; II –  $24,6 \pm 0,11$ ,  $p < 0,05$ ) по сравнению с носителями генотипов G/G и G/C, что возможно в дальнейшем будет способствовать формированию МС у лиц с гомозиготным генотипом С/С в группе больных с АГ без МС.

При анализе степени изменения АД выявлена тенденция более выраженного повышения САД и ДАД в общей группе больных с генотипом С/С ( $p < 0,05$ ), у лиц I и II групп с генотипом С/С показатель САД составил –  $145,7 \pm 3,45$  и  $126 \pm 1,45$  мм рт.ст., что было достоверно выше по сравнению с носителями генотипов G/G и G/C ( $p < 0,05$

и  $p < 0,05$  соответственно), следовательно, можно предположить, что данный полиморфизм способствует увеличению риска развития АГ. Уровень ДАД у больных I и II групп с генотипом С/С существенно не отличался от носителей генотипов G/G и G/C ( $p > 0,05$ ).

В работе проведен анализ ассоциации полиморфизма исследованного гена с количественными показателями периферической крови. В группе больных с АГ наблюдалось увеличение частоты встречаемости генотипа С/С у лиц с повышенным содержанием холестерина ( $6,30 \pm 0,45$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ) и триглицеридов ( $2,04 \pm 0,20$ ,  $p < 0,05$ ) по сравнению с носителями генотипов G/G и G/C. Сравнение больных I и II групп по уровню холестерина не обнаружило достоверных отличий в распределении частот генотипов ( $p > 0,05$ ).

Таблица 3

Клинико-биохимические характеристики с АГ на фоне МС и без МС в зависимости от генотипа

Показатели	Больные с АГ на фоне МС (I группа)			Больные АГ без МС (II группа)		
	GG	GC	CC	GG	GC	CC
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$31,8 \pm 0,86$	$32,1 \pm 1,28$	$35,6 \pm 1,17^*$	$22,6 \pm 1,76$	$22,1 \pm 1,08$	$24,6 \pm 0,11^*$
Систолическое АД, мм рт.ст.	$137,3 \pm 2,2$	$129,7 \pm 3,18$	$145,7 \pm 3,45^*$	$120,1 \pm 2,1$	$121,4 \pm 1,21$	$126 \pm 1,45^*$
Диастолическое АД, мм рт.ст.	$86,1 \pm 1,91$	$86,4 \pm 1,11$	$88,7 \pm 1,98$	$76,8 \pm 2,15$	$76,6 \pm 3,16$	$80 \pm 1,86$
Общий холестерин, ммоль/л	$5,75 \pm 0,27$	$6,17 \pm 0,25$	$5,8 \pm 0,26$	$5,6 \pm 0,72$	$5,67 \pm 0,58$	$4,7 \pm 0,64$
Триглицериды, ммоль/л	$1,60 \pm 0,15$	$1,62 \pm 0,13$	$1,98 \pm 0,12^*$	$1,15 \pm 0,14$	$1,01 \pm 0,18$	$1,56 \pm 0,15^*$
Глюкоза, ммоль/л	$5,97 \pm 0,66$	$6,12 \pm 1,17$	$6,14 \pm 1,54$	$4,73 \pm 0,08$	$5,12 \pm 0,06$	$4,52 \pm 0,89$

Примечания: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Также установлены различия в распределении частот генотипов полиморфизма гена IL-6 с уровнем триглицеридов у больных с АГ на фоне МС и без МС. У пациентов I группы с генотипом С/С уровень триглицеридов превалировал ( $1,98 \pm 0,12$  ммоль/л) по сравнению с носителями генотипов G/G ( $1,60 \pm 0,15$  ммоль/л) и G/C ( $1,62 \pm 0,13$  ммоль/л);  $p < 0,05$  и  $p < 0,05$  соответственно, у пациентов II группы с генотипом С/С уровень триглицеридов составил –  $1,56 \pm 0,15$  ммоль/л и был достоверно выше показателей генотипов G/G и G/C ( $p < 0,05$ ), что позволяет выделить этот генотип как дополнительный фактор риска развития МС при АГ.

Сравнительный анализ распределения частот генотипов в группах больных

с уровнем глюкозы не показал статистически достоверных отличий в распределении частот генотипов полиморфного локуса С-174G гена IL-6 ( $p > 0,05$ ,  $p > 0,05$  соответственно). Однако в группе больных с АГ наблюдалось достоверное увеличение частоты встречаемости генотипа С/С (52,9%) у лиц с повышенным содержанием глюкозы ( $6,98 \pm 0,45$  ммоль/л) по сравнению с носителями генотипов G/G и G/C ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$  соответственно), что, возможно, предопределяет изменение толерантности к глюкозе и переход больных с АГ в группу с метаболическим синдромом.

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 G/G в полиморфном локусе C-174G гена IL-6 у больных с АГ без особенностей при формировании МС. Проведенное нами исследование позволило установить значимость полиморфного маркера гена IL-6 в риске возникновения и развития АГ и выявить ассоциации клинико-лабораторных показателей заболевания с полиморфным вариантом исследуемого локуса, а также показало дифференцированную направленность влияния полиморфного локуса на ряд клинических проявлений: повышения массы тела, систолического и диастолического АД, связи заболеваемости с полом. Все это может служить основанием для целенаправленного выбора терапевтических и профилактических мероприятий. Расширение спектров исследуемых генов других полиморфных локусов открывает новые перспективы повышения качества диагностики заболеваний, что положительно отразится на адекватности терапии и улучшит их исходы.

#### Список литературы

1. Балукова 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. Ротарь О.П., Ерина А.М. Ассоциация полиморфизма гена TCF 7L2 с частотой метаболического синдрома //

Бюллетень Федерального центра крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2011.

4. Andersen C., Andersen G. et al. Gene-environment interactions and obesity. Further aspects GWAS // Nutrition. – 2009. – Vol. 25. – P. 998–1003.

5. Whaley-Connell A., Johnson M.S., Sowers J.R. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension // Prog Cardiovasc Dis. – 2010. – 52. – P. 401–409.

#### References

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

2. Radaeva 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. Rotar OP, Wendy Erin A. M. The Association of gene polymorphism TCF 7L2 с frequency of metabolic syndrome. Bulletin of the Federal center blood and endocrinology. V.A. Almazov, 2011.

4. Andersen C., Andersen G. et al. Gene-environment interactions and obesity. Further aspects GWAS. Nutrition, 2009, Vol. 25. pp. 998–1003.

5. De Ciuceis C., Rossini C., La Boria E., Porteri E., Petroboni 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 19.12.2014.