



УДК 575.17

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ И ФОРМИРОВАНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

И.В. КРИВОШЕЙ¹
П.К. АЛФЕРОВ²
М.И. ЧУРНОСОВ¹

¹⁾ *Белгородский государственный национальный исследовательский университет*

²⁾ *Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа*

e-mail: Krivoshei.i.v@yandex.ru

В статье изложены результаты исследования полиморфизмов генов цитокинов TNF α и Lta у больных гипертонической болезнью. Генетическим фактором риска развития сахарного диабета второго типа у пациентов страдающих гипертонической болезнью следует считать аллель +250G гена Lta ($p < 0,05$).

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, сахарный диабет, полиморфизм генов цитокинов.

В Российской Федерации, как и во всем мире, гипертоническая болезнь (ГБ) остается одной из наиболее значимых проблем, что обусловлено как широким распространением данного заболевания (около 40% взрослого населения РФ имеет повышенный уровень артериального давления), так и тем, что более 3 млн. ежегодно умирает от осложнений ГБ, что выводит данную патологию за рамки чисто кардиологической проблемы, придавая ей многодисциплинарный и социально значимый характер [1-3]. Одним из определяющих факторов риска развития осложнений у больных ГБ является наличие сахарного диабета (СД). ГБ и СД – две патогенетически взаимосвязанные патологии, которые обладают мощным взаимоусиливающим повреждающим действием. Их сочетание повышает риск развития ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, церебральных осложнений и заболеваний периферических сосудов [4-7].

ГБ – мультифакториальное заболевание, в основе которого лежит генетический полигенный структурный дефект [8]. Полигены, или гены-кандидаты, относятся к полиморфным генам, продукты экспрессии которых могут участвовать в развитии и прогрессировании заболевания. Общая концепция роли генетических факторов в этиопатогенезе ГБ обоснована, но остается много неясных вопросов относительно вклада конкретных генов. Большая часть исследований посвящена ограниченному набору генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Относительно недавно стал изучаться вопрос об участии генов цитокинового каскада в развитии ГБ. Вместе с тем результаты клинических и экспериментальных исследований по изучению взаимосвязи показателей неспецифического воспаления и ГБ немногочисленны и противоречивы.

Целью нашей работы стало изучение роли полиморфизмов генов цитокинов – 308A/G TNF α , +250G/A Lta в формировании СД второго типа у больных ГБ.

Материалом для исследования послужили образцы ДНК, выделенные из цельной венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции: 97 больных ГБ и 489 человек популяционного контроля. Больные были разделены на две группы: первая – с изолированной ГБ ($n=58$), вторая – с ГБ и СД второго типа ($n=39$). Группы были сопоставимы по возрасту, полу, длительности гипертонической болезни, проводимому лечению и сопутствующим заболеваниям. В выборки больных и популяционного контроля включались индивидуумы русской национальности, являющиеся уроженцами Центрального Черноземья и не имеющие родства между собой. Пациенты включались в соответствующую группу больных только после установления диагноза заболевания, подтвержденного с помощью клинических и лабораторно-инструментальных методов обследования. Клинико-лабораторное обследование больных проводилось на базе кардиологического отделения Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа.

Анализ изучаемых локусов осуществлялся с использованием стандартных олигонуклеотидных праймеров и зондов методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК на амплифи-



каторе IQ5 (Bio-Rad) с последующим анализом полиморфизма методом дискриминации аллелей. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программных пакетов «STATISTICA for Windows 6.0» и «Microsoft Excel 2007». Для сравнения частот аллелей и генотипов между различными группами использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Вычисления производили в таблицах сопряженности 2x2 [9].

Результаты генотипирования данных индивидуумов по локусам -308A/G TNF α , +250G/A Lta представлены в табл. 1. При изучении полиморфизма гена TNF α частоты аллелей и генотипов распределились у больных ГБ следующим образом: -308G – 85,57%; -308A – 14,43%; -308GG – 73,20%; -308AG – 24,74%; -308AA – 2,06%; в популяционном контроле: -308G – 88,75%; -308A – 11,25%; -308GG – 79,35%; -308AG – 18,81%; -308AA – 1,84%. Распределение частот аллелей и генотипов для локуса Lta в группе больных: +250G – 34,02%; +250A – 65,98%; +250GG – 12,37%; +250AG – 43,30%; +250AA – 44,33%. В контрольной группе получены следующие генетические характеристики: +250G – 24,95%; +250A – 75,05%; +250GG – 4,70%; +250AG – 40,49%; +250AA – 54,81%. Анализ полученных данных показывает, что для исследуемых локусов в группе больных ГБ и в популяционной выборке эмпирическое распределение генотипов соответствует теоретически ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). Установлена более высокая частота маркеров +250G (34,02%) и +250GG (12,37%) лимфотоксина альфа среди больных ГБ по сравнению с контрольной группой, где анализируемые показатели составили 24,95% ($\chi^2=6,39$, $p=0,01$) и 4,70% ($\chi^2=7,16$, $p=0,01$). Статистически достоверных отличий в концентрациях аллелей и генотипов по локусу TNF α у больных ГБ и в популяционной выборке не было выявлено ($p > 0,05$).

При изучении распределения полиморфных генетических маркеров цитокинов среди двух групп больных ГБ в зависимости от наличия СД второго типа, а также в контрольной группе выявлены статистически достоверные различия в частотах генотипов и аллелей по локусу +250G/A Lta. Выявлена высокая концентрация аллеля +250G у больных ГБ с СД второго типа (46,15%) в сравнении как с контрольной группой (24,95%, $\chi^2=15,60$, $p=0,01$, OR=2,58, 95%CI 1,57-4,22), так и с группой пациентов без СД второго типа (29,31%, $\chi^2=5,03$, $p=0,03$) (рис. 1).

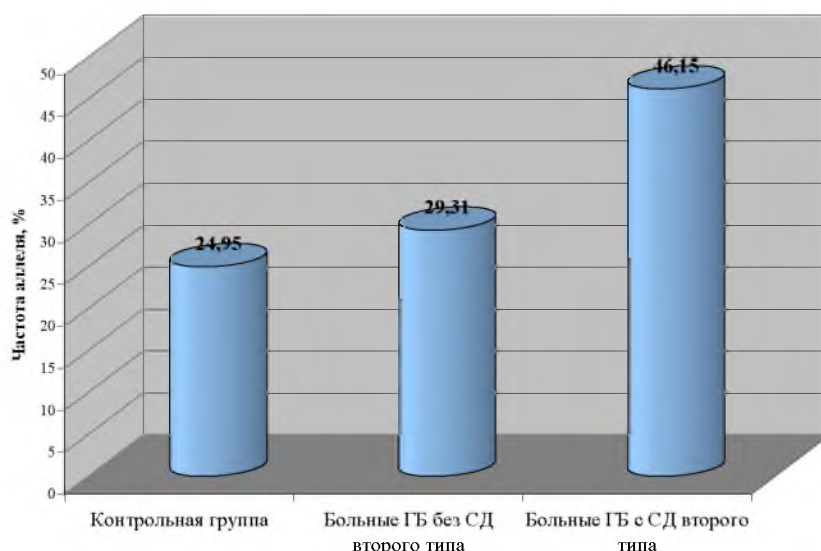


Рис. 1. Частота аллеля +250G Lta среди больных ГБ в зависимости от наличия СД второго типа и в контрольной группе, %

Наряду с этим выявлена наибольшая концентрация генотипа +250GG (17,95%) среди больных ГБ с СД второго типа в сравнении как с популяционным контролем (4,70%, $\chi^2=9,48$, $p=0,01$, OR=4,43, 95%CI 1,59-11,94), так и с пациентами без СД второго типа (8,62%, $\chi^2=1,11$, $p=0,29$) (рис. 2).

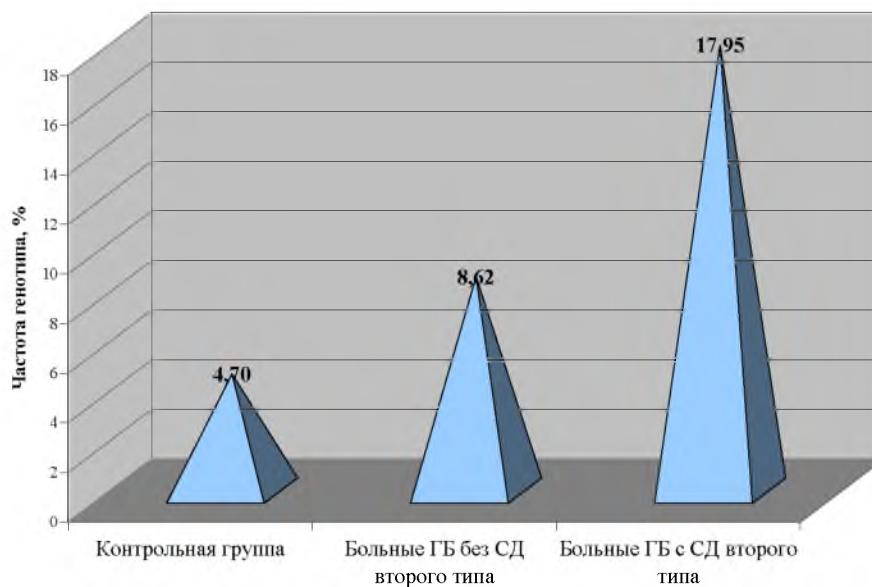


Рис. 2. Частота генотипа +250GG Lta среди больных ГБ в зависимости от наличия СД второго типа и в контрольной группе, %

Установлена низкая концентрация генотипа +250AA (25,64%) в группе больных ГБ с СД второго типа в сравнении как с контрольной группой (54,81%, $\chi^2=11,18$, $p=0,01$, $OR=0,28$, 95%CI 0,13-0,63), так и с группой пациентов без СД второго типа (50,00%, $\chi^2=4,79$, $p=0,03$) (рис. 3).

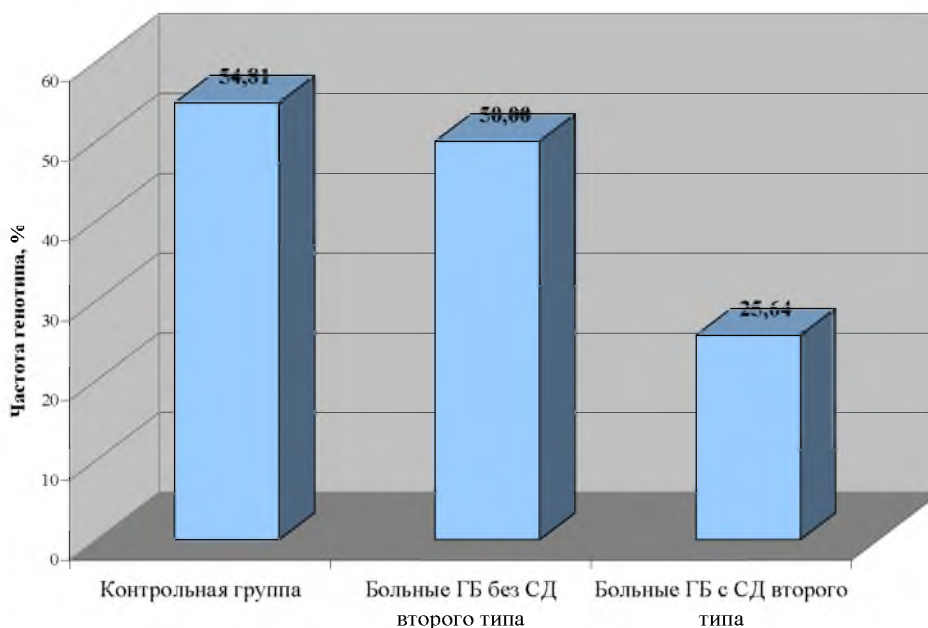


Рис. 3. Частота генотипа +250AA Lta среди больных ГБ в зависимости от наличия СД второго типа и в контрольной группе, %

Таблица 1

**Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов цитокинов у больных ГБ,
в зависимости от наличия СД второго типа и в контрольной группе**

Поли- мор- физм	Аллели, генотипы	Контрольная группа (n=489)		Больные ГБ (n=97)		Больные ГБ без СД второго типа (n=58)		Больные ГБ с СД второго типа (n=39)		χ^2 (p) 1-2	OR (95% CI) 1-2	χ^2 (p) 1-3	OR (95% CI) 1-3	χ^2 (p) 1-4	OR (95% CI) 1-4	χ^2 (p) 3-4
		1		2		3		4								
		n	%	n	%	n	%	n	%							
308 G/A TNF α	-308G	868	88,75	166	85,57	102	87,93	64	82,05	1,29 (0,26)	0,75 (0,47-1,21)	0,01 (0,91)	0,92 (0,50-1,75)	2,52 (0,11)	0,58 (0,30-1,12)	0,87 (0,35)
	-308A	110	11,25	28	14,43	14	12,07	14	17,95		1,33 (0,83-2,12)		1,08 (0,57-2,02)		1,73 (0,89-3,29)	
	-308GG	388	79,35	71	73,20	44	75,86	27	69,23	1,46 (0,23)	0,71 (0,42-1,21)	0,20 (0,66)	0,82 (0,41-1,63)	1,64 (0,20)	0,59 (0,27-1,27)	0,24 (0,62)
	-308GA	92	18,81	24	24,74	14	24,14	10	25,64	1,44 (0,23)	1,42 (0,82-2,44)	0,63 (0,43)	1,37 (0,68-2,72)	0,69 (0,41)	1,49 (0,65-3,32)	0,01 (1,01)
	-308AA	9	1,84	2	2,06	0	0	2	5,13	0,01 (1,01)	1,12 (0,16-5,68)	0,25 (0,62)	1,01 (0,90-5,04)	0,64 (0,42)	2,88 (0,42-15,10)	1,03 (0,31)
+250 A/G Lta	+250G	244	24,95	66	34,02	34	29,31	36	46,15	6,39 (0,01)	1,55 (1,10-2,19)	0,82 (0,36)	1,25 (0,80-1,95)	15,60 (0,01)	2,58 (1,57-4,22)	5,03 (0,03)
	+250A	734	75,05	128	65,98	82	70,69	42	53,85		0,65 (0,46-0,91)		0,80 (0,51-1,26)		0,39 (0,24-0,64)	
	+250AA	268	54,81	43	44,33	29	50,00	10	25,64	3,16 (0,07)	0,66 (0,41-1,04)	0,31 (0,58)	0,83 (0,46-1,47)	11,18 (0,01)	0,28 (0,13-0,63)	4,79 (0,03)
	+250AG	198	40,49	42	43,30	24	41,38	22	56,41	0,16 (0,69)	1,12 (0,71-1,80)	0,01 (1,01)	1,04 (0,58-1,86)	3,14 (0,08)	1,90 (0,94-3,86)	1,55 (0,21)
	+250GG	23	4,70	12	12,37	5	8,62	7	17,95	7,16 (0,01)	2,86 (1,29-6,29)	0,93 (0,34)	1,91 (0,61-5,60)	9,48 (0,01)	4,43 (1,59-11,94)	1,11 (0,29)



Таким образом, в результате проведенного исследования установлено важное патогенетическое значение для ГБ генетического варианта локуса +250G/A Lta, фактором риска развития СД второго типа у больных ГБ следует считать аллель +250G (OR=2,58), а протективным фактором – генотип +250AA Lta (OR=0,28); по гену TNFα значимых ассоциаций установлено не было.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, прил. 2. – 2008. – № 6. – С. 32.
2. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии: Российские рекомендации (второй пересмотр). Секция артериальной гипертонии ВНОК. – М., 2004. – 1-4 с.
3. Федеральная целевая программа «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации (2002-2008 гг.)». – М., 2005. – 2-6 с.
4. Миртумян, А.М. Кардиоваскулярные осложнения сахарного диабета 2-го типа и особенности коррекции углеводного обмена / А.М. Миртумян // Сердце. – 2003. – №6. – С. 266-272.
5. Мычка В.Б. Сахарный диабет 2-го типа и артериальная гипертония / В.Б. Мычка, И.Е. Чазова // Сердце. – 2004. – №1 (3). – С. 13-16.
6. Sowers J.R. Treatment of hypertension in patients with diabetes / J.R. Sowers // Arch. Intern. Med. – 2004. – Vol.164 (17). – P. 1850-1857.
7. El-Atat F. Diabetes, hypertension and cardiovascular derangements: pathophysiology and management / F. El-Atat, S.I. Farlane, J.R. Sowers // Curr. Hypertens. Rep. – 2004. – Vol. 6 (3). – P. 215-223.
8. Шулутко Б.И. Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней // Б.И. Шулутко, С.В. Макаренко. – Спб.: Элби-Спб, 2007. – 13 с.
9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA // О.Ю. Реброва. – М.: Медиасфера, 2006. – 305 с.

POLYMORPHISM OF CYTOKINE GENES AND THE FORMATION OF DIABETES MELLITUS IN PATIENTS WITH HYPERTENSIVE DISEASE

I.V. KRIVOSHEI¹
P.K. ALFEROV²
M.I. CHURNOSOV¹

1) Belgorod National Research University

2) Belgorod Regional St. Joasaph Clinical Hospital

e-mail: Krivoshei.i.v@yandex.ru

The article presents a study of cytokine gene polymorphisms and Lta TNFα in patients with hypertension. Genetic risk factor for diabetes in patients suffering from essential hypertension should be considered +250 G allele of the gene Lta (p < 0,05).

Keywords: hypertension, diabetes, gene polymorphism of cytokines.