

2008, v. 8, p. 330–337.

3. Шабанов Д.В., Мартынов А.И., Федоскова Т.Г. и др. Оценка частоты выявления случаев гиперчувствительности к яду перепончатокрылых у больных с сенсibilизацией к клещам домашней пыли. Российский иммунологический журнал, 2015, т. 9 (18), №3 (1), с. 245-247.

4. Bilo V.M., Rueff F., Mosbech H. et al. EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. Allergy, 2005, v. 60, p. 1339-1349.

5. Федосеева В.Н., Рахманин Ю.А. Экологические аспекты гиперреактивности организма к факторам окружающей среды. Монография. М., МАКС Пресс, 2012, с. 190.

6. Адо А.Д. Общая аллергология. 2-е издание, переработанное и дополненное. М., Медицина, 1978, с. 464.

7. Федоскова Т.Г., Федосеева В.Н., Шабанов Д.В. и др. Система методов специфической клинико-лабораторной диагностики гиперчувствительности на основе клеток мишеней аллергических реакций. Сборник конференции: новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии. Под ред. Е.Л. Глориозова. Гурзуф, 2015, с. 407-408.

8. Шабанов Д.В., Мартынов А.И., Федоскова Т.Г. и др. Современные аспекты гиперчувствительности к жалящим насекомым. Успехи современной биологии, 2015, т. 135, №6, с. 610-619.

9. Przybilla B., Rueff F. Insect stings: clinical features and management. Dtsch. Arztebl. Int., 2012, v. 109(13), p. 48-238.

10. Siles R.I., Hsien F.Y. Allergy blood testing: A practical guide for clinicians. Cleveland Clinic Journal of Medicine, 2011, v. 78(9), p. 585-592.

11. Мокроносова М.А., Коровкина Е.С. Компонентная диагностика – новая эра в клинической аллергологии. Терапевтический архив, 2013, №10, с. 4–8.

12. Федоскова Т.Г., Шабанов Д.В., Мартынов А.И. и др. Инсектная аллергия. Диагностика гиперчувствительности к жалящим насекомым. Аллергология и иммунология, 2015, т. 16, №4, с. 340-343.

13. Pfender N., Lucassen R., Offermann N. et al. Evaluation of a Novel Rapid Test System for the Detection of Specific IgE to Hymenoptera Venoms. Journal of Allergy, 2012, Article ID 862023, p. 1-7, doi: 10.1155/2012/862023.

14. Гущин И.С., Читаева В.Г. Аллергия к насекомым. Клиника, диагностика и лечение, М., 2003, с.129-133.

КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЗНАЧИМОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ T-511C, T-31C, C+3953T, G-1473C ГЕНА IL-1B В КАЧЕСТВЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

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

ФГБОУ ВПО «НИ МГУ им. Н.П. Огарева», медицинский институт, кафедра иммунологии, микробиологии, вирусологии, Саранск

CLINICAL ANALYSIS OF THE SIGNIFICANCE OF DETECTION OF ALLELIC VARIANTS OF POLYMORPHIC LOCI OF THE T-511C, T-31C, C+3953T, G-1473C OF THE GENE IL-1B AS THE GENETIC RISK FACTORS OF DIABETES WITH HYPERTENSION ON THE BACKGROUND OF METABOLIC SYNDROME

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

The Immunology, microbiology and virusology chair at Mordovian State N.P. Ogariov University, Saransk

Во всем мире, артериальная гипертензия остается одной из наиболее значимых проблем, что обусловлено как широким распространением данного заболевания, так и высокой смертностью от осложнений артериальной гипертензии (АГ) [1]. Одним из определяющих

факторов риска развития осложнений у больных артериальной гипертензией является наличие сахарного диабета (СД). АГ и СД - две патогенетически взаимосвязанные патологии, которые обладают мощным взаимоусиливающим повреждающим действием [2]. Многие больные СД

еще до установления диагноза имеют несколько факторов риска, включая, артериальную гипертензию и избыточную массу тела. Так у каждого второго с СД 2 типа выявляют дислипидемию, а избыточную массу тела имеют почти все больные этой категории [3]. Ожирение предрасполагает к развитию АГ, которая, в свою очередь, способна вызвать снижение чувствительности периферических тканей к инсулину и в последующем, ожирение. Вероятность развития АГ у лиц с избыточной массой тела на 50% выше, чем у лиц с нормальной массой. Значительно чаще АГ сочетается с центральным типом ожирения, которому сопутствуют такие симптомы, как инсулинорезистентность (ИР), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), дислипидемия, что и послужило основанием для выделения их в отдельный синдром. Более того наличие метаболического синдрома (МС) в настоящее время рассматривают как основную причину глобального кардиометаболического риска, объединяющего риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и риск развития СД [2]. Цель исследования – провести анализ распределения генотипов полиморфных вариантов T-511C, T-31C, C+3953T, G-1473C гена IL-1 β у пациентов с АГ на фоне МС и изучить их роль в формировании СД у данных больных. Материалы и методы. Было обследовано 180 больных артериальной гипертензией, все имели признаки МС. Количество женщин составило - 45,8 %, мужчин - 54,2 %. 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 вариантов локусов T-511C, T-31C, C+3953T, G-1473C 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 Йейтса. Статистически значимыми считали различия при $p < 0.05$. Результаты и обсуждение. Из 180 пациентов, включенных в наблюдение, у 63 чел. (35%) были выявлены нарушения в углеводном обмене. Из которых у 32% был диагностирован СД 2 типа, у 6 чел. (3%) - выявлено нарушение толерантности к глюкозе. Больные с СД по сравнению с пациентами без диабета относились к более старшей возрастной группе (57,1 \pm 13,5 и 55,9 \pm 8,6, соответственно). Чаще были женского пола (18,3%), на долю мужчин приходилось - 13,3%. Показатель ИМТ в группе больных с СД также был достоверно выше (35,2 \pm 1,8 кг/м², $p < 0,05$), чем в группе больных без признаков СД (31,0 \pm 11,9 кг/м²). Уровень сахара в группе больных с СД в среднем составил - 7,5 \pm 1,8 ммоль/л и колебался от 3,9 до 16,4 ммоль/л, что превышает верхнюю границу нормы и достоверно превышает значения в группе больных с АГ без СД (4,9 \pm 0,10, $p < 0,001$). Данные результаты убедительно демонстрируют, что показатели ассоциированы с индивидуальным риском развития и тяжестью клинических проявлений, а также с характером течения СД и АГ на фоне МС. Это подтверждается данными литературы о неблагоприятном влиянии МС на инициацию, становление и прогрессирование развития СД у пациентов с АГ [4]. Для выявления ассоциации полиморфных вариантов генов цитокинов с уровнем глюкозы и общего холестерина (ХС) в крови у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме нами проведен анализ полиморфизмов T-511C, T-31C, C-3953T, G-1473C гена IL-1 β . Исследование состояния углеводного обмена не показало отличий в отношении уровня глюкозы у больных с разными генотипами полиморфных локусов T-511C, T-31C гена IL-1 β ($p > 0,05$, $p > 0,05$, соответственно). При этом, в полиморфных локусах C+3953T, G-1473C выявлены достоверные различия соотношения уровня глюкозы с разными генотипами. Так, среди пациентов с АГ на фоне МС в полиморфном локусе C+3953T гена IL-1 β имевших генотип C/T, по сравнению с пациентами, имевших генотипы C/C и T/T (6,98 \pm 2,68 ммоль/л против 5,22 \pm 2,08 ммоль/л и 4,98 \pm 0,65 ммоль/л) уровень глюкозы был выше

(соответственно, $p < 0,05$). В группе больных с АГ на фоне МС полиморфного локуса G-1473C гена IL-1 β , также наблюдалось соотношение увеличения уровня глюкозы преимущественно с комбинацией генотипа G/G ($p < 0,05$, $p < 0,05$, соответственно). Возможные механизмы влияния гена IL-1 β в полиморфных локусах C+3953T, G-1473C генотипов C/T и G/G на уровень глюкозы, связаны с длительным течением АГ, приводящему к хроническому снижению периферического кровотока, вследствие повышенного общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Что, возможно, будет способствовать снижению утилизации глюкозы тканями и повлечет за собой компенсаторную ГИ, а затем ИР и увеличит риск возникновения и развития СД у больных с АГ и МС. Также установлены различия в распределении генотипов с уровнем холестерина у больных с АГ на фоне МС в полиморфном локусе T-31C и T-511C гена IL-1 β . У пациентов с генотипом C/T уровень общего ХС превалировал ($6,27 \pm 2,42$ ммоль/л и $6,20 \pm 1,90$ ммоль/л) по сравнению с носителями генотипов C/C ($5,45 \pm 1,65$ ммоль/л и $5,43 \pm 2,01$ ммоль/л) и T/T ($5,57 \pm 6,33$ ммоль/л и $5,27 \pm 1,89$ ммоль/л), ($p < 0,05$, $p < 0,05$, соответственно), что позволяет выделить этот генотип как дополнительный фактор риска развития МС и, возможно, в последующем, СД у пациентов с АГ. Полученные результаты совпадают с тенденциями, выявленными в ряде исследований, доказывающих, что полиморфизм генов, кодирующих ключевые цитокины и их рецепторы, может быть связан не с развитием непосредственно заболевания, а факторами с ним ассоциированными, такими, как, например, ожирение [5]. Сравнительный анализ распределения частот генотипов в группах больных с уровнем холестерина, не показал статистически достоверных отличий в распределении частот генотипов полиморфизма G-1473C, C+3953T гена IL-1 β ($p > 0,05$, $p > 0,05$, соответственно). Заключение. Таким образом, в ходе исследования нами было выявлено распределение аллельных вариантов генов цитокинов у больных АГ и МС согласно уровню глюкозы и общего холестерина. Обнаружено доминирование генотипов C/T и G/G в полиморфных локусах C+3953T, G-1473C гена IL-1 β с повышенным уровнем глюкозы, что позволяет установить зна-

чимось данных маркеров в риске развития СД у пациентов с АГ на фоне МС. Также выявлена взаимосвязь генотипа C/T в локусах T-31C, T-511C у лиц с повышенным содержанием холестерина, исходя из этого, можно предположить, что данный генотип способствует развитию МС у лиц с АГ и увеличивает риск прогрессивного течения СД у данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Бойцов С.А. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ / С.А. Бойцов, Ю.А. Баланова // Кардиоваск. терапия и профилактика. - 2014. - № 1. - С. 14.
2. Моргунова Т.Б. Лечение сахарного диабета 2 типа: устойчивость сахароснижающего действия препаратов / Т.Б. Моргунова, В.В., Фадеев // Ожирение и метаболизм. - 2016. - Т. 13. - №3. - С. 32 - 36.
3. Рунихин А.Ю., Рагозин А.К., Рунихина Н.К. Лечение артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом // РМЖ. - 2016. - №9. - С. 579 - 584 .
4. Шестакова М.В. Российское многоцентровое скрининговое исследование по выявлению недиагностированного сахарного диабета 2 типа у пациентов с сердечно-сосудистой патологией / М.В. Шестакова, И.Е. Чазова // Сахарный диабет. - 2016. - Т. 19. - №1. - С. 24 - 29.
5. American diabetes association. Standards of medical care in diabetes - 2015 // Diabetes Care. 2015. Vol. 38, Suppl. 1. P. 1 - 93.