

Климонтов В. В., Шевченко А. В., Тян Н. В., Булумбаева Д. М., Прокофьев В. Ф., Коненков В. И.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии», Новосибирск

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ И МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, полиморфизм гена, цитокин, матриксная металлопротеиназа.

Ссылка для цитирования: Климонтов В. В., Шевченко А. В., Тян Н. В., Булумбаева Д. М., Прокофьев В. Ф., Коненков В. И. Полиморфизмы генов цитокинов и матриксных металлопротеиназ, ассоциированные с ишемической болезнью сердца, у больных сахарным диабетом 2-го типа. Кардиология. 2017;57(8):5–10.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение ассоциаций с ишемической болезнью сердца (ИБС) полиморфизмов промоторов генов цитокинов (IL-1B, IL-4, IL-6, IL-10, TNFA, VEGF) и матриксных металлопротеиназ (MMP2, MMP3, MMP9) у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа. **Материалы и методы.** Обследованы 232 пациента с СД 2-го типа, европеоидной расы, 33 мужчины и 199 женщин в возрасте от 50 до 70 лет. У 93 пациентов верифицирована ИБС по данным тредмил-теста или коронарографии (86 больных со стабильной стенокардией напряжения, 19 с инфарктом миокарда в анамнезе). Исследовано 13 точек полиморфизма, локализованных в промоторных регионах генов IL-1B (rs1143627), IL-4 (rs2243250), IL-6 (rs1800795), IL-10 (rs1800872, rs1800896), TNFA (rs361525, rs1800629, rs1800630), VEGF (rs699947, rs3025039), MMP2 (rs243865), MMP3 (rs3025058), MMP9 (rs3918242). **Результаты.** Распространенность аллеля G и генотипа GG в позиции –308 TNFA (rs1800629), а также аллеля C и генотипа CC в положении +936 гена VEGF (rs3025039) у больных ИБС была выше, чем у пациентов без данного заболевания (отношение шансов 2,0, 2,2, 2,1 и 2,4 соответственно, все $p=0,02$). В логистическом регрессионном анализе взаимосвязь с наличием ИБС показана для полиморфизмов –308 A/G TNFA ($p=0,009$) и +936 C/T VEGF ($p=0,009$). Данные полиморфизмы наряду с возрастом, индексом массы тела, длительностью СД, уровнем холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности, были ассоциированы с ИБС в многофакторном регрессионном анализе ($p=0,0002$ и $p=0,00008$ соответственно). Ассоциация с ИБС выявлена для 9 комбинаций генотипа –308GG TNFA с вариантами других генов ($p\leq 0,002$). **Заключение.** Полиморфизмы промоторных участков генов TNFA (rs1800629) и VEGF (rs3025039) ассоциированы с ИБС у больных СД 2-го типа.

Klimontov V. V., Shevchenko A. V., Tyan N. V., Bulumbaeva D. M., Prokof'ev V. F., Konenkov V. I.
Scientific Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Novosibirsk, Russia

POLYMORPHISMS IN GENES OF CYTOKINES AND MATRIX METALLOPROTEINASES ASSOCIATED WITH ISCHEMIC HEART DISEASE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Keywords: ischemic heart disease; diabetes; gene polymorphism; cytokine; matrix metalloproteinase.

For citation: Klimontov V. V., Shevchenko A. V., Tyan N. V., Bulumbaeva D. M., Prokof'ev V. F., Konenkov V. I. Polymorphisms in Genes of Cytokines and Matrix Metalloproteinases Associated With Ischemic Heart Disease in Patients With Type 2 Diabetes. Kardiologiia. 2017;57(8):5–10.

SUMMARY

Objective. To examine associations between ischemic heart disease (IHD) and polymorphisms in cytokine genes (IL-1B, IL-4, IL-6, IL-10, TNFA, VEGF) and matrix metalloproteinase genes (MMP2, MMP3, MMP9) in patients with type 2 diabetes. **Material and methods.** We studied 232 Caucasian diabetic subjects (33 men and 199 women aged 50–70 years). In 93 patients IHD was verified by treadmill test and/or coronary angiography (86 subjects with stable angina, 19 with previous myocardial infarction). Thirteen polymorphisms localized in the promoters of IL-1B (rs1143627), IL-4 (rs2243250), IL-6 (rs1800795), IL-10 (rs1800872, rs1800896), TNFA (rs361525, rs1800629, rs1800630), VEGF (rs699947, rs3025039), MMP2 (rs243865), MMP3 (rs3025058) and MMP9 (rs3918242) were investigated. **Results.** Prevalence of G-allele and GG-genotype at –308 position of TNFA (rs1800629), as well as C-allele and CC-genotype at position +936 of VEGF (rs3025039) was higher in patients with IHD as compared to patients without IHD (OR=2.0, OR=2.2, OR=2.1, OR=2.4, respectively, all $p=0.02$). In logistic regression analysis, TNFA –308 A/G and VEGF +936 C/T polymorphisms showed associations with IHD (both $p=0.009$). These polymorphisms along with age, body mass index, duration of diabetes, low density and high density lipoprotein cholesterol were associated with IHD in multivariate models ($p=0.0002$ and $p=0.00008$, respectively). Nine combinations of TNFA –308 GG-genotype and variants of other genes demonstrated associations with IHD ($p\leq 0.002$). **Conclusion.** The polymorphisms in promoter regions of TNFA (rs1800629) and VEGF (rs3025039) are associated with IHD in patients with type 2 diabetes.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – ведущая причина смерти больных сахарным диабетом (СД) в России и в мире [1, 2]. По данным Российского государственного регистра СД, более 50% больных СД умирают от сердечно-сосудистых осложнений [1]. Риск развития ИБС у больных СД повышают артериальная гипертензия, дислипидемия, абдоминальное ожирение, гиперкоагуляция, хроническая болезнь почек, гипергликемия и другие факторы [3]. В последние годы большую роль в развитии ИБС на фоне СД отводят хроническому воспалению и нарушениям регуляции ангиогенеза [4–7].

Известно, что регуляция воспалительных реакций и новообразования сосудов осуществляется факторами роста и цитокинами. Мощными ангиогенными и провоспалительными свойствами обладает фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF) [8]. Активную роль в регуляции воспаления и ангиогенеза играют интерлейкины-1, -4, -6, -10 (IL-1, IL-4, IL-6, IL-10) и α -фактор некроза опухолей (TNF- α). Ферменты из группы матриксных металлопротеиназ (ММР-2, ММР-3, ММР-9) влияют на проницаемость сосудистой стенки и ангиогенез, регулируя катаболизм компонентов внеклеточного матрикса и клеточно-матриксные взаимодействия [9]. В генах цитокинов и ММР обнаружены полиморфные участки, варианты нуклеотидов в которых ассоциированы с уровнем экспрессии данных генов [9, 10]. В ряде исследований выявлены ассоциации ИБС с полиморфными вариантами генов VEGF [11–13], IL-6 [14], TNFA [15, 16], ММР2 [17], ММР3 [18] и ММР9 [18, 19].

Целью исследования стало изучение ассоциаций с ИБС полиморфизмов промоторов генов цитокинов (IL-1B, IL-4, IL-6, IL-10, TNFA, VEGF) и матриксных металлопротеиназ (ММР2, ММР3, ММР9) у больных СД 2-го типа.

Материал и методы

Обследованы 232 пациента с СД 2-го типа, европейской расы, считающих себя и своих родителей русскими, 33 мужчины и 199 женщин. Критериями исключения являлись кетоацидоз в анамнезе или наличие других клинических или лабораторных признаков СД 1-го типа; признаки других специфических типов СД; злокачественные новообразования, аутоиммунные и хронические воспалительные заболевания в анамнезе; дыхательная недостаточность; хроническая болезнь почек IV или V стадии; лечение глюкокортикоидами или нестероидными противовоспалительными препаратами в течение 3 мес перед исследованием.

Возраст обследованных больных варьировал от 50 до 70 лет (медиана 62 года), длительность СД с момента постановки диагноза – от 5 до 36 лет (медиана – 13 лет). Все пациенты получали сахароснижающую терапию, уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) находился

в пределах от 5,3 до 12,1% (медиана – 7,9%). Все пациенты имели артериальную гипертензию и получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина II в качестве монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными средствами. Дислипидемия выявлена у 132 обследованных. Терапию статинами на протяжении не менее 3 мес до обследования получали 87 пациентов.

В основную группу вошли 93 пациента с ИБС, верифицированной по данным тредмил-теста или коронарографии. В данной группе 86 больных имели стабильную стенокардию напряжения, 19 перенесли инфаркт миокарда. Группу сравнения составили 139 больных СД 2-го типа, у которых была исключена ИБС на основании тредмил-теста или коронарографии. Клинико-лабораторная характеристика групп представлена в табл. 1.

Исследовано 13 точек полиморфизма, локализованных в регуляторных (промоторных) регионах генов IL-1B: –31 C/T (rs1143627), IL-4: –590 C/T (rs2243250), IL-6: –174 C/G (rs1800795), IL-10: –592 C/A (rs1800872) и –1082 A/G (rs1800896), TNFA: –238 A/G (rs361525), –308 A/G (rs1800629) и –863 C/A (rs1800630), VEGF: –2578 C/A (rs699947) и +936 C/T (rs3025039), ММР2: –1306 C/T (rs243865), ММР3: –11715A/6A (rs3025058), ММР9: –1562 C/T (rs3918242). Для исследования отобраны полиморфизмы, ассоциированные с высокими или низкими уровнями продукции и концентрации в сыворотке крови кодируемых регуляторных молекул [9, 10]. Исследование SNPs проводили при помощи аллель-

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика групп больных СД 2-го типа с ИБС и без ИБС

Признак	Группа больных		P
	с ИБС (n=93)	без ИБС (n=139)	
Пол, м/ж	14/79	19/120	0,76
Возраст, годы	64 (61; 66)	60 (56; 65)	0,0008
ИМТ, кг/м ²	33,7 (30,4; 38,6)	32,1 (28,5; 36,3)	0,01
Окружность талии, см	110 (99; 123)	102 (97; 113)	0,03
Длительность СД, годы	14 (11; 20)	12 (8; 17)	0,004
HbA _{1c} , %	8,0 (6,9; 9,3)	7,9 (6,7; 9,5)	0,49
Общий ХС, ммоль/л	4,9 (4,3; 6,1)	5,4 (4,7; 6,1)	0,03
ХС ЛНП, ммоль/л	2,5 (1,9; 3,5)	3,4 (2,7; 3,8)	0,0003
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2 (1,0; 1,4)	1,4 (1,1; 1,6)	0,008
Триглицериды, ммоль/л	1,6 (1,2; 2,3)	1,7 (1,3; 2,7)	0,28
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	69 (55; 80)	73 (59; 80)	0,14
Курение	32 (34,4)	49 (35,2)	0,9
Терапия статинами*	39 (41,9)	48 (34,5)	0,25

Примечание. Данные представлены в виде медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль) или абсолютного числа больных (%). * – на протяжении 3 мес или более. ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; ИМТ – индекс массы тела; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин; ХС – холестерин; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ЛВП – липопротеиды высокой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени на приборе ДТ-96 с использованием интеркалирующего красителя SYBR Green I. Используются наборы реагентов для выявления полиморфизмов в геноме человека методом полимеразной цепной реакции SNP-экспресс и технологии TagMan.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программы Statistica 10. Учитывая, что распределение большинства изученных признаков было отличным от нормального, применяли методы непараметрической статистики. Межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Манна–Уитни и ANOVA Крускала–Уоллиса. При статистическом анализе результатов генетических исследований рассчитывали частоту аллелей, генотипов и их комбинаций, отношение шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал – ДИ, специфичность (S_p – вероятность отрицательного результата генетического теста в отсутствие заболевания). Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга. Достоверность различий частот распределения изучаемых признаков в альтернативных группах определяли по критерию χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность и двустороннему варианту точного метода Фишера для четырехпольных таблиц. Взаимосвязь клинических и генетических признаков с наличием ИБС проверяли в моделях одно- и многофакторного логистического регрессионного анализа, дискриминантного анализа. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом. Все пациенты давали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

Возраст, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии и длительность СД (с момента постановки диагноза) у больных с ИБС были статистически значимо больше, чем у пациентов без данного заболевания (см. табл. 1). Уровень холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛВП) у больных с ИБС был ниже. Содержание ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и общего ХС в данной группе также оказалось ниже, вероятно, за счет активной терапии статинами. В логистическом регрессионном анализе ассоциацию с ИБС показали возраст ($p=0,0004$), ИМТ ($p=0,02$), длительность СД ($p=0,0004$), уровень ХС ЛНП ($p=0,002$) и ХС ЛВП ($p=0,01$). Влияние курения, уровня триглицеридов, общего ХС, HbA_{1c} и скорости клубочковой фильтрации оказалось статистически незначимым.

Распределение большинства исследованных генотипов соответствовало закону Харди–Вайнберга. Исключением

оказались генотипы IL-10–1082 A/G и MMP2–1306 C/T. При анализе ассоциаций с ИБС вариантов отдельных генов выявлена более высокая распространенность аллеля G и генотипа GG в позиции –308 TNFA среди больных с ИБС (ОШ 2,0; $p=0,02$ и ОШ 2,2; $p=0,02$ соответственно; табл. 2). Аллель A в данной группе, напротив, встречался реже (ОШ 0,5; $p=0,02$). Аллель C и генотип CC в положении +936 гена VEGF показали положительную ассоциацию с ИБС (ОШ 2,1; $p=0,02$ и ОШ 2,4; $p=0,02$ соответственно). Распространенность аллеля T среди больных с ИБС, напротив, оказалась меньшей (ОШ 0,47; $p=0,02$). Аллель C и генотип CC в позиции –31 гена IL-1B реже встречались у больных ИБС (ОШ 0,67; $p=0,048$ и ОШ 0,4; $p=0,04$ соответственно). В логистическом регрессионном анализе взаимосвязь с наличием ИБС показали полиморфные позиции –308 гена TNFA ($p=0,009$) и +936 гена VEGF ($p=0,009$), связь полиморфизма –31 IL-1B с ИБС оказалась незначимой ($p=0,21$).

Не выявлено статистически значимых различий между носителями разных вариантов исследованных генов по возрасту, ИМТ, длительности СД и уровню липидов. В многофакторном логистическом регрессионном анализе добавление генотипа –308 TNFA и +936 VEGF к идентифицированным клиническим факторам риска (ФР) развития ИБС (возраст, ИМТ, длительность СД, уровень ХС ЛНП и ЛВП) повышало статистическую значимость моделей ($p=0,0002$ и $p=0,00008$ соответственно). В многофакторном дискриминантном анализе наиболее корректное «распознавание» ИБС оказалось возможным при учете следующих признаков: возраст, ИМТ, длительность СД, уровень ХС ЛНП и ЛВП, полиморфизм гена VEGF в позиции +936 (точность классификации 77,3%; $p<0,0001$). Комбинации полиморфизмов TNFA –308 A/G, IL-1B –31 C/T с клиническими ФР давали менее точный прогноз ИБС (точность классификации 67,9%; $p=0,003$ и 68,7%; $p=0,0008$ соответственно).

С целью идентификации генетических признаков с большей прогностической значимостью мы определили ассоциации комбинаций вариантов исследованных генов с ИБС. Комбинации гомозиготных генотипов GG в позиции –308 TNFA и CC в позиции +936 VEGF демонстрировали более тесную ассоциацию с ИБС (судя по статистической значимости и показателю специфичности) по сравнению с отдельными генотипами (см. табл. 2). Подобным образом комбинации гомозиготных генотипов CC в полиморфных позициях –31 IL-1B и –1562 MMP9 оказались более тесно ассоциированы с отсутствием ИБС, чем отдельно взятый генотип CC в позиции –31 гена IL-1B. При комплексном биоинформационном анализе выделено 11 комбинаций генотипов, ассоциированных с наличием ИБС с вероятностью $p\leq 0,002$ (табл. 3). При анализе состава данных комбинаций выявлено пре-

Таблица 2. Генотипы цитокинов и MMP, ассоциированные с наличием и отсутствием ИБС, у больных СД 2-го типа

Полиморфизм	Генотип	Частота, %		ОШ	95% ДИ	p	Sp
		ИБС+ (n=93)	ИБС- (n=138)				
TNF-308	GG	80,7	65,9	2,2	От 1,2 до 4,0	0,02	34,1
VEGF+936	CC	79,2	61,2	2,4	От 1,2 до 4,8	0,02	38,8
TNF-308: VEGF+936	GG-CC	63,9	41,8	2,5	От 1,3 до 4,6	0,005	58,2
TNF-308: IL1B-31	GG-ТТ	38,7	25	1,9	От 1,1 до 3,4	0,04	75,0
TNF-308: MMP3-1171	GG-SASA	21,6	10,3	2,4	От 1,1 до 5,1	0,03	89,7
VEGF+936: TNF-863	CC-CC	55,6	39,8	1,9	От 1,0 до 3,5	0,045	60,2
IL-1B-31	CC	8,6	18,9	0,4	От 0,17 до 0,94	0,04	91,4
IL-1B-31: MMP9-1562	CC-CC	4,3	13,6	0,28	От 0,09 до 0,86	0,02	95,7

Здесь и в табл. 3: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; p – для различий частоты по двустороннему варианту точного метода Фишера; Sp – специфичность; MMP – матриксные металлопротеиназы.

обладание гомозиготных вариантов GG в позиции –308 промотора гена TNFA (9 комбинаций). В состав одной комбинации входил генотип CC в положении +936 гена VEGF. Другие генотипы в составе комбинаций включали гомозиготные варианты IL-1B, IL-4, IL-10, MMP2, MMP3 и MMP9. Особенностью выделенных комбинированных признаков являлась высокая специфичность ассоциации с изучаемой патологией: они практически не встречались в группе больных без ИБС.

Обсуждение

Хроническое системное воспаление и нарушения регуляции ангиогенеза рассматриваются как универсальные механизмы сосудистых осложнений СД [4–7]. Это определяет интерес к изучению роли изменений продукции факторов роста, цитокинов, MMP и других молекул – регуляторов процессов воспаления и ангиогенеза при данной патологии. В последних работах показано, что больные СД 2-го типа отличаются от общей популяции по частоте встречаемости комбинаций генотипов провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и MMP [20–22]. По нашим данным, в составе генетических комбинаций, ассоциированных с СД 2-го типа, обнаруживается большое количество гомозиготных вариантов промоторов IL-6, TNFA, IL-10 и других генов [20].

В основе данного исследования лежало предположение, что индивидуальные особенности генотипов цитокинов, факторов роста и MMP могут вносить вклад в дополнение к другим ФР в развитие ИБС у больных СД 2-го типа. Исследовав 13 точек полиморфизма в регуляторных областях 9 генов, мы выявили ассоциации вариантов 308 GG TNFA и +936 CC VEGF с наличием ИБС, а также ассоциацию генотипа CC в позиции –31 гена IL-1B с отсутствием с ИБС у больных СД 2-го типа. При добавлении единичных полиморфизмов к клиническим ФР развития ИБС в моделях многофакторного дискриминантного анализа наиболее точное прогнозирование ИБС обеспечивал полиморфизм гена VEGF в позиции +936. Показано, что больные СД 2-го типа – носители аллеля С

в позиции +936 гена VEGF имеют более низкий уровень VEGF-A в сыворотке крови по сравнению с носителями аллеля Т в данной позиции [23, 24]. В свою очередь, низкий уровень циркулирующего VEGF-A у больных с ИБС ассоциирован со слабым развитием коллатерального кровотока в миокарде [25, 26].

Объединение данных анализов полиморфизмов цитокинов с клиническими ФР развития ИБС позволило повысить степень достоверности прогностических моделей. Другим способом повышения прогностической значимости генетических признаков является поиск комбинаций генов, ассоциированных с развитием патологии. Этот подход, классический для иммуногенетики, все шире используется для изучения наследственной основы мультифакторных заболеваний человека, в том числе СД [20–22]. С помощью биоинформационного анализа мы выявили ряд комбинаций генотипов цитокинов и MMP, ассоциированных с ИБС. Особенностью этих комбинаций оказалась необычно высокая частота гомозиготных генотипов в полиморфных позициях промоторов генов цитокинов (TNFA, IL-1B, IL-4, IL-10) и MMP (MMP2, MMP3, MMP9). Высокая степень ассоциации комбинированных генетических признаков с ИБС (ОШ и специфичность) позволяет рассматривать эти признаки как потенциальные маркеры, пригодные для персонализированного прогноза.

Проведенное исследование имеет очевидные ограничения. Одномоментный дизайн не позволяет судить о причинно-следственных взаимосвязях между признаками. Относительно небольшой объем выборки и низкая распространенность отдельных комбинаций генотипов в обследованных группах требуют осторожности при интерпретации данных биоинформационного анализа. Для уточнения значения генетических комбинаций как предикторов ИБС требуются дополнительные исследования большей статистической мощности. Вместе с тем полученные данные указывают на перспективность анализа полиморфизмов промоторов генов цитокинов и MMP для персонализации прогноза развития ИБС при СД.

Таблица 3. Комбинированные генетические признаки, ассоциированные с наличием ИБС, у больных СД 2-го типа

Комбинация полиморфизмов	Генотип	Частота, %		ОШ	95% ДИ	p	Sp
		ИБС+ (n=93)	ИБС- (n=138)				
TNF-308: IL-4-590: IL-10-1082: MMP3-1171	GG-CC- AA-5A5A	11,4	0,77	16,5	От 2,1 до 132	0,0006	99,2
TNF-308: IL-10-1082: IL-10-592: MMP3-1171	GG-GG- CC-6A6A	8,1	0	25,2	От 1,4 до 447	0,0012	100
TNF-863: TNF-308: IL-10-1082: MMP3-1171	CC-GG- GG-6A6A	8,1	0	25,2	От 1,4 до 436	0,0012	100
TNF-863: TNF-308: TNF-238: IL-10-1082: MMP3-1171	CC-GG-GG- GG-6A6A	8,0	0	24,6	От 1,4 до 436	0,00014	100
TNF-308: IL-4-590: IL-10-1082: MMP3-1171: MMP9-1562	GG-CC-AA- 5A5A-CC	8,0	0	24,6	От 1,3 до 420	0,00014	100
TNF-863: TNF-308: IL-1B-31: IL-10-1082: IL-10-592	CC-GG-TC- AA-CA	10	0,77	14,3	От 1,8 до 115	0,0016	99,2
IL-4-590: IL-10-1082: IL-10-592: MMP2-1306	CT-GG- CC-CC	10	0,78	14,1	От 1,8 до 113	0,0018	99,2
TNF-308: IL-4-590: IL-10-1082: IL-10-592: MMP2-1306	GG-CT-GG- CC-CC	10	0,78	14,1	От 1,8 до 113	0,0018	99,2
IL-4-590: VEGF-2578: VEGF+936: MMP3-1171	CC-AA-CC- SASA	10,5	0	23,2	От 1,3 до 413	0,0019	100
TNF-308: IL-1B-31: IL-4-590: IL-10-592: MMP2-1306	GG-TC-CT- CC-CC	7,8	0	22,5	От 1,3 до 401	0,002	100
TNF-308: IL-1B-31: IL-10-1082: IL-10-592	GG-TC- AA-CA	12,2	1,5	8,9	От 1,9 до 41	0,002	98,5

Заключение

Полиморфизмы промоторных участков генов цитокинов и матриксных металлопротеиназ, а также комбинации этих полиморфизмов, ассоциированы с ишемической болезнью сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа. Генотип GG в позиции -308 гена TNFA, генотип CC в позиции +936 гена VEGF связаны с наличием ишемической болезни сердца, а генотип CC в позиции -31 гена IL-1B ассоциирован с отсутствием ишемической болезни сердца в данной группе больных. В составе генетических комбинаций, ассоциированных

с ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета 2-го типа, преобладают гомозиготные варианты в полиморфных участках генов цитокинов (TNFA, IL-1B, IL-4, IL-10) и матриксных металлопротеиназ (MMP2, MMP3, MMP9). Поскольку указанные варианты связаны с различной интенсивностью транскрипции генов, можно предполагать их патогенетическую связь с формированием поражения коронарных сосудов.

*Исследование выполнено за счет гранта
Российского научного фонда (проект № 14-15-00082).*

Сведения об авторах:

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии», Новосибирск, Россия

Лаборатория эндокринологии

Климонтов В. В. – д.м.н., проф. РАН, зав. лабораторией.

Тян Н. В. – м.н.с. лаборатории.

Будумбаева Д. М. – м.н.с. лаборатории.

Лаборатория клинической иммуногенетики

Шевченко А. В. – д.биол.н., вед.н.с. лаборатории.

Прокофьев В. Ф. – к.м.н., вед.н.с. лаборатории.

Коненков В. И. – д.м.н., акад. РАН, зав. лабораторией.

E-mail: klimontov@mail.ru

Information about the author:

Scientific Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Novosibirsk, Russia

Vadim V. Klimontov – MD, PhD, professor.

E-mail: klimontov@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. National register of diabetes mellitus in Russian Federation. *Diabetes Mellitus* 2015;18 (3):5–22. Russian (ДеДов И.И., Шестакова М.В., Видулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 года и перспективы развития. *Сахарный диабет* 2015;18 (3):5–22.
- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas seventh edition*. 2015. <http://www.idf.org/idf-diabetes-atlas-seventh-edition>
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. et al. Standards of specialized diabetes care (7th edition). *Diabetes Mellitus* 2015;18 (1S): 1–112. doi: 10.14341/DM20151S1–112. Russian (ДеДов И.И., Шестакова М.В., Галстян Н.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 7-й выпуск. *Сахарный диабет* 2015;18 (1S): 1–112).
- Strissel K.J., Denis G.V., Nikolajczyk B.S. Immune regulators of inflammation in obesity-associated type 2 diabetes and coronary artery disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014;21 (5):330–338.
- Schuett K.A., Lehrke M., Marx N., Burgmaier M. High-risk cardiovascular patients: clinical Features, Comorbidities, and Interconnecting Mechanisms. *Front Immunol* 2015;6:591.
- Konenkov V.I., Klimontov V.V. Vasculogenesis and angiogenesis in diabetes mellitus: Novel pathogenetic concepts for treatment of vascular complications. *Diabetes Mellitus* 2012;15 (4):17–27. Russian (Коненков В.И., Климонтов В.В. Ангиогенез и васкулогенез при сахарном диабете: новые концепции патогенеза и лечения сосудистых осложнений. *Сахарный диабет* 2012;15 (4):17–27).
- Parfenova E.V., Tkachuk V.A. Hyperglycemia impact on angiogenic properties of endothelial and progenitor vascular cells. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences* 2012; (1):38–44. Russian (Парфенова Е.В., Ткачук В.А. Влияние гипергликемии на ангиогенные свойства эндотелиальных и прогениторных клеток сосудов. *Вестник Российской академии медицинских наук* 2012; (1):38–44).
- Takahashi H., Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clin Sci (Lond)* 2005;109 (3):227–241.
- Tyan N.V., Klimontov V.V., Shevchenko A.V. et al. Polymorphisms in the gene promoters of IL4, IL6, IL10 and TNFA associated with serum levels of cytokines in type 2 diabetic subjects. *Diabetologia* 2016;59 (S1): S513.
- Konenkov V.I., Smolnikova M.V. Structure and functional importance of allelic polymorphism of human cytokine genes and their receptors. *Medical Immunology (Rus.)* 2003;5 (1–2):11–28. Russian (Коненков В.И., Смольникова М.В. Структурные основы и функциональная значимость аллельного полиморфизма генов цитокинов человека и их рецепторов. *Медицинская иммунология* 2003;5 (1–2):11–28).
- Petrovic D., Verhovc R., Globocnik Petrovic M. et al. Association of vascular endothelial growth factor gene polymorphism with myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. *Cardiology* 2007;107 (4):291–295.
- Lin T.H., Wang C.L., Su H.M. et al. Functional vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and diabetes: effect on coronary collaterals in patients with significant coronary artery disease. *Clin Chim Acta* 2010;411 (21–22):1688–1693.
- Cui Q.T., Li Y., Duan C.H. et al. Further evidence for the contribution of the vascular endothelial growth factor gene in coronary artery disease susceptibility. *Gene* 2013;521 (2):217–221.
- Galimudi R.K., Spurthi M.K., Padala C. et al. Interleukin 6 (-174G/C) variant and its circulating levels in coronary artery disease patients and their first degree relatives. *Inflammation* 2014;37 (2):314–321.
- Sbarsi L., Falcone C., Boiocchi C. et al. Inflammation and atherosclerosis: the role of TNF and TNF receptors polymorphisms in coronary artery disease. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2007;20 (1):145–154.
- Sobti R.C., Kler R., Sharma Y.P. et al. Risk of obesity and type 2 diabetes with tumor necrosis factor- α 308G/A gene polymorphism in metabolic syndrome and coronary artery disease subjects. *Mol Cell Biochem* 2012;360 (1–2):1–7.
- Alp E., Menevse S., Tulmac M. et al. The role of matrix metalloproteinase-2 promoter polymorphisms in coronary artery disease and myocardial infarction. *Genet Test Mol Biomarkers* 2011;15 (4):193–202.
- Niu W., Qi Y. Matrix metalloproteinase family gene polymorphisms and risk for coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *Heart* 2012;98 (20):1483–1491.
- Zhang F.X., Sun D.P., Guan N. et al. Association between -1562C>T polymorphism in the promoter region of matrix metalloproteinase-9 and coronary artery disease: a meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarkers* 2014;18 (2):98–105.
- Konenkov V.I., Shevchenko A.V., Prokofiev V.F. et al. Associations of vascular endothelial growth factor (VEGF) gene and cytokine (IL1B, IL4, IL6, IL10, TNFA) genes combinations with type 2 diabetes mellitus in women. *Diabetes Mellitus* 2012;15 (3):4–10. Russian (Коненков В.И., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф. и др. Ассоциации вариантов гена фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) и генов цитокинов (IL1B, IL4, IL6, IL10, TNFA) с сахарным диабетом 2-го типа у женщин. *Сахарный диабет* 2012;15 (3):4–10).
- Winkler C., Krumsiek J., Lempainen J. et al. A strategy for combining minor genetic susceptibility genes to improve prediction of disease in type 1 diabetes. *Genes Immun* 2012; 13 (7):549–555.
- Knüppel S., Meidtner K., Arregui M. et al. Joint effect of unlinked genotypes: application to type 2 diabetes in the EPIC-Potsdam case-cohort study. *Ann Hum Genet* 2015;79 (4):253–263.
- Kim H.W., Ko G.J., Kang Y.S. et al. Role of the VEGF 936 C/T polymorphism in diabetic microvascular complications in type 2 diabetic patients. *Nephrology (Carlton)* 2009;14 (7):681–688.
- Klimontov V.V., Tyan N.V., Orlov N.B. et al. Polymorphisms in the genes of cytokines and matrix metalloproteinases, associated with coronary artery disease, in type 2 diabetic patients. *Kardiologiya* 2017;57 (5):17–22. Russian (Климонтов В.В., Тянь Н.В., Орлов Н.Б. и др. Взаимосвязь уровня фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови и полиморфизма гена VEGFA с ишемической болезнью сердца у больных сахарным диабетом 2 типа. *Кардиология* 2017;57 (5):17–22).
- Briguori C., Testa U., Colombo A. et al. Relation of various plasma growth factor levels in patients with stable angina pectoris and total occlusion of a coronary artery to the degree of coronary collaterals. *Am J Cardiol* 2006;97 (4):472–476.
- Sun Z., Shen Y., Lu L. et al. Increased serum level of soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 is associated with poor coronary collateralization in patients with stable coronary artery disease. *Circ J* 2014;78 (5):1191–1196.

Поступила 15.06.16 (Received 15.06.16)