

нах и тканях [1]. Все вышеизложенное свидетельствует о чрезвычайно важной роли в современной медицине эхографии с контрастным усилением.

Обширные руководства по клиническим данным практически всех органов вполне доступны, необходимо учитывать наличие обоснованной информации по сонографической диагностике с контрастированием и использовать существующие достижения для повышения качества ведения пациентов. Хотя в данный период времени доступны лишь единичные русскоязычные источники о таких разработках, следует помнить, что современные требования к ультразвуковому исследованию включают плановое обоснованное применения методик с контрастным усилением в повседневной практике стационаров и поликлиник.

Выводы

Эхография с применением контрастного усиления:

— в настоящее время является признанной и широко распространенной во многих странах Европы, Азии, в США и других регионах;

— методология и практика применения контрастного усиления в ультразвуковой диагностике претерпели значительные расширения и улучшения за текущее десятилетие;

— широко применяется в клинических и исследованиях с профилактической направленностью;

— качественно отражает анатомические, функциональные перфузионные особенности практически всех органов как в норме, так и в случае широкого круга заболеваний;

— во многом заменила аналогичные исследования с контрастированием в рентгеновской КТ, МРТ, рентгенодиагностике, а также в радионуклидной диагностике, при низком уровне общих затрат, недорогом оборудовании, доступности применения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Guidelines and recommendations on the clinical practice of contrast enhanced ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications / F. Piscaglia [et al.] // *Ultraschall in der Medizin*. — 2012. — Vol. 33, Iss. 1. — P. 33–59.

2. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the Liver / M. Claudon [et al.] // *Ultraschall in der Medizin*. — 2013. — Vol. 34, Iss. 1. — P. 11–29.

3. *Weskott, H-P*. Contrast enhanced ultrasound / H-P. Weskott. — 1st edition. — Bremen: UNI-MED, 2011. — 198 p.

4. Medical radiology. Diagnostic imaging and radiation. Contrast media in ultrasonography Basic principles and clinical applications / A. L. Baert [et al.]; foreword by A. L. Baert. — Berlin Heidelberg: Springer-Verlag 2005. — 410 p.

5. Usefulness of contrast enhanced ultrasonography in daily clinical practice: A multicenter study in Spain / C. N. Molinaa [et al.] // *Radiologia*. — 2010. — Vol. 52. — Iss. 2. — P. 144–152.

6. Standardization of dynamic contrast-enhanced ultrasound for the evaluation of antiangiogenic therapies: The french multicenter support for innovative and expensive techniques study / N. Lassau [et al.] // *Investigative Radiology*. — 2012. — Vol. 47, Iss. 12. — P. 711–716.

7. New contrast media boost image quality / T. William [et al.] // *UBM Medica LLC* [Electronic resource]. — England, 2010–2013. — Mode of access: <http://www.diagnosticimaging.com/dimag/legacy/AdvancedUS/contrast.html>. — Date of access: 28.08.2013.

8. *Зубарев, А. В.* Контрастная эхография / А. В. Зубарев, В. Е. Гаждонова, М. В. Кислякова // *Медицинская визуализация*. — 1998. — № 1. — С. 2–26.

9. *Зубарев, А. В.* Трехмерная и эхоконтрастная ангиография / А. В. Зубарев // *Медицинская визуализация*. — 1997. — № 4. — С. 3–8.

10. *Абельская, И. С.* Клинические приложения контрастной ультразвуковой технологии / И. С. Абельская, Л. И. Никитина, Г. В. Чиж // *Новые технологии в медицине: диагностика, лечение и реабилитация: материалы респ. науч.-практ. конф., Минск, 21–22 ноября 2002 г. В 2 т. / Технопринт; редкол.: А. Н. Михайлов [и др.]. — Минск, 2002. — Т.1. — С.10–12.*

11. *Черешнева, Ю. Н.* Контрастные вещества и трехмерный ультразвук / Ю. Н. Черешнева, В. В. Митьков // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. — 2001. — № 1. — С. 116–119.

12. *Рыбакова, М. К.* Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. / М. К. Рыбакова, М. Н. Алахин, В. В. Митьков. — М.: Видар-М, 2008. — 512 с.

13. *Щербак, Т. В.* Повышение эффективности диагностики у пациентов с врожденными пороками сердца для определения тактики лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.06, 14.00.44 / Т. В. Щербак; Курс. гос. мед. ун-т МЗ РФ. — Курск, 2010. — 24 с.

14. Возможности трансабдоминальной сонографии желудка и двенадцатиперстной кишки в выборе хирургической тактики при язвенной болезни / Ю. Е. Веселов [и др.] // *Вестник Санкт-Петербургского университета*. — Сер. 11. — 2007. — Вып. 3. — С. 106–116.

15. Contrast enhanced ultrasonography (CEUS) in peripheral lung lesions: A study of 60 cases / M. Caremani [et al.] // *Journal of Ultrasound*. — 2008. — Vol. 11. — P. 89–96.

16. Ultrasound examination using contrast agent and elastosonography in the evaluation of single thyroid nodules: Preliminary results / F. S. Ferrari [et al.] // *Journal of Ultrasound*. — 2008. — Vol. 11. — P. 47–54.

17. Intraoperative contrast-enhanced ultrasound for brain tumors / W. Hea [et al.] // *Clinical Imaging*. — 2008. — Vol. 32. — P. 419–424.

18. Contrast-enhanced ultrasonography of peripheral soft-tissue tumors: Feasibility study and preliminary results / F. Gaya [et al.] // *Diagnostic and interventional imaging*. — 2012. — Vol. 93. — P. 37–46.

Поступила 12.11.2013

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК [616.379 – 008.64 : 616.61] : 616.1 – 071(476.2)

ВЛИЯНИЕ I/D ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА НА ДИАБЕТИЧЕСКУЮ НЕФРОПАТИЮ

О. Н. Василькова, А. Е. Силин, В. Н. Мартинков, И. Б. Тропашко,
К. К. Зекенова, М. В. Жмайлик, Т. В. Мохорт

Гомельский государственный медицинский университет
Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Цель: изучение связи I/D полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и диабетической нефропатии (ДН).

Методы. Проанализирован I/D полиморфизм гена АПФ у 58 пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Результаты. Не было выявлено достоверных различий в частоте выявления DD генотипа и D аллели у пациентов с ДН и без ДН (40,9 и 52,3 %, 19,4 и 41,7 % соответственно) ($p = 0,076$, ОШ = 0,313, 95 % ДИ = 0,084–1,164 для DD и $p = 0,266$, ОШ = 0,631, 95 % ДИ = 0,303–1,312 для D).

Выводы. При сравнении результатов генотипирования пациентов с ДН и без ДН не были выявлены отличия в распределении аллелей и генотипов гена АПФ.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, ген.

EFFECT OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME GENE I/D POLYMORPHISM ON NEPHROPATHY IN DIABETIC PATIENTS

O. N. Vasilkova, A. E. Silin, V. N. Martinkov, I. B. Tropashko,
K. K. Zekenova, M. V. Zhmailik, T. V. Mokhort

Gomel State Medical University
Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel
Belarusian State Medical University, Minsk

Aim: to study the relation of angiotensin-converting enzyme ACE (I/D) in genetic susceptibility of diabetic nephropathy (DN).

Methods. I/D polymorphism of ACE gene was studied in 58 patients with diabetes type 2.

Results. There are no reliable differences in detection of DD genotype and D allele in patients with DN and without DN (40,9 and 52,3 %, 19,4 and 41,7 %, respectively) ($p = 0,076$, LR = 0,313, 95 % DI = 0,084–1,164 for DD and $p = 0,266$, LR = 0,631, 95 % DI = 0,303–1,312 for D).

Conclusion. The comparison of the results of genotyping in patients with and without DN did not reveal any differences in distribution of allele and ACE genotypes.

Key words: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, gene.

Введение

Диабетическая нефропатия (ДН) представляет собой специфическое поражение почек при сахарном диабете (СД) и в настоящее время является одной из наиболее частых причин терминальной стадии почечной недостаточности [1]. Несмотря на многочисленные сообщения о роли генетического вклада в предрасположенность к развитию ДН при СД, до сих пор не было идентифицировано ни одного гена, имеющего строгую специфичность к появлению осложнений со стороны почек.

В настоящее время изучается целый перечень так называемых генов-кандидатов, которые по предположению исследователей могут быть вовлечены в развитие ДН. Наиболее перспективны в этом отношении генетические детерминанты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Среди последних немало внимания уделено гену ангиотензин I превращающего фермента (АПФ), в том числе его инсерционно-делеционному полиморфному маркеру. Под действием этого фермента происходит образование ангиотензина II — наиболее активного сосудосуживающего пептида и деградация брадикинина — важного сосудорасширяющего фактора [2]. На основании наличия или отсутствия элемента Alu размером 287 пар оснований в интроне 16, выделяют 3 генотипа гена АПФ: DD и II — гомозиготы и ID — гетерозигота [3]. Staessen и соавт. [4] показали связь между I/D полиморфизмом гена АПФ и

развитием ДН, и отметили повышенный риск развития ДН у лиц, несущих D аллель.

Результаты последних морфологических исследований пациентов с СД 2 типа подтвердили гипотезу о связи выявления генотипа DD с прогрессированием ДН [5, 6]. Однако в противоположность этому, Kunz и соавт. не выявили этой ассоциации [7].

Цель исследования

Изучение связи I/D полиморфизма гена АПФ и развития ДН у пациентов с СД 2 типа.

Материалы и методы исследования

Мы изучили I/D полиморфизм гена АПФ у 58 пациентов с СД 2 типа (22 пациента с ДН (случай) и 36 пациентов без ДН (контроль)). Обе группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Степень выраженности поражения почек оценивалась путем исследования анамнестических данных, измерения АД, липидограммы (холестерин, триглицериды сыворотки), креатинина сыворотки крови (мкмоль/л), скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (мл/мин), наличия альбуминурии (мг/л), уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) (%).

Критерием для диагностики ДН являлось наличие макроальбуминурии (≥ 300 мг/24 ч) при исключении поражения почек другого генеза.

Физикальное обследование пациентов включало определение антропометрических параметров: роста, массы тела. ИМТ рассчитывали как соотношение массы тела (в килограммах) к росту (в метрах, возведенных в квадрат) ($\text{кг}/\text{м}^2$).

Молекулярно-генетический анализ проводили с использованием ДНК, выделенной из цельной венозной крови. Кровь для анализа объемом ~1000 мкл помещали в центрифужную пробирку 1,5 мл, содержащую 100 мкл 0,5 М ЭДТА (финальная концентрация 50 мМ). Использование ЭДТА необходимо для предотвращения свертывания крови. До этапа выделения ДНК образцы крови хранили при температуре 4–6 °С в холодильнике.

В процессе исследования осуществлялся анализ полиморфизма — I/D гена АПФ — посредством полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием аллельспецифической ПЦР.

Для амплификации фрагментов ДНК, в пределах которых локализован исследуемый поли-

морфизм, была использована пара специфических олигонуклеотидных праймеров. Их основные характеристики представлены в таблице 1.

Смесь реагентов для проведения одной ПЦР в объеме 25 мкл формировалась следующим образом: 2,5 мкл 10x Hot Start ПЦР буфер (200 мМ Трис-НСl pH 8,3, 200 мМ КСl, 50мМ (NH₄)₂SO₄), 1 мкл 10мМ смеси dNTP, 0,1 мкл каждого 100 мкМ праймера, 1,5–2,5 мкл 25мМ MgCl₂, 0,1 мкл Hot Start Taq-полимеразы (5ед./мкл), 1 мкл образца ДНК, вода ПЦР-качества до объема 25 мкл. Для ПЦР использовали специальные пробирки объемом 0,2 мл. ПЦР осуществляли в амплификаторе с подогреваемой крышкой — GeneAmp 2400 PCR System.

Таблица 1 — Олигонуклеотидные праймеры для анализа I/D полиморфизма гена АПФ

Ген	Праймер	Структура 5'-3'	MgCl ₂ Мм	T _{отжига} , °С
АПФ	ID1-F	GCCCTGCAGGTGTCTGCAGCATGT	1,5	56
	ID1-R	GGATGGCTCTCCCCGCTTGTCTC		
	ID2-F	TGGCAGCACAGCGCCCGCCACTAC	1,5	67
	ID2-R	TCGCCAGCCCTCCCATGCCCATAA		

Программа для амплификации была составлена следующим образом: начальная денатурация — 5 мин при 95 °С, затем 35 циклов — 30 с денатурация при 95 °С, 30 с отжиг при 53–68 °С и 40 с элонгация при 72 °С. В завершение — финальная элонгация 8 мин при 72 °С и охлаждение до 4 °С.

Для проведения рестрикции 10 мкл продуктов амплификации смешивали с 20 мкл реакционной смеси, содержащей 5 ед. соответствующего фермента и инкубировали в твердотельном термостате при температуре 37 °С в течение 3 часов.

Визуализация продуктов ПЦР осуществлялась посредством агарозного гель-электрофореза и окраской бромистым этидием в камере SE-2 (Helicon)

с источником питания Эльф-4 (ДНК-технология). Гелевым и электродным буфером был 1x TBE раствор pH 8,0 с 0,05 % бромистым этидием. Продукты амплификации объемом 7,5 мкл смешивали с 2,5 мкл загрузочного буфера (70 % водный р-р глицерина и 0,05 % бромфеноловый синий) и вносили в лунки 1,7 % агарозного геля. Электрофорез проводили в течение 30 мин при 200 В. Маркерами молекулярного веса являлись фрагменты ДНК из набора «50pb DNA Step Ladder» (Promega), масса которых составляла 50–800 пар нуклеотидов с шагом в 50 п.н. Визуализация результатов осуществлялась посредством трансиллюминатора UVT 1 (Biosom) и камеры для фотодокументирования гелей (рисунок 1).

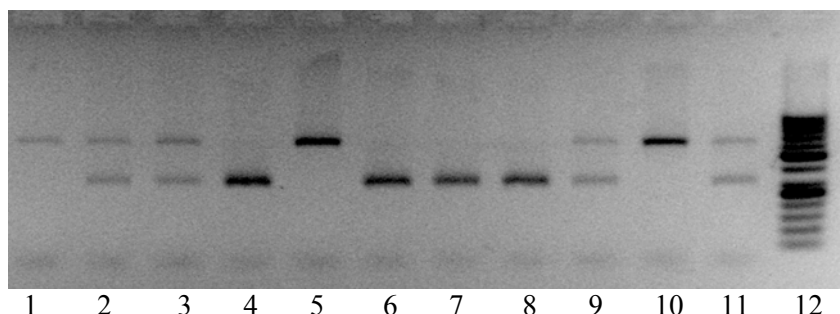


Рисунок 1 – Электрофоретическая детекция продуктов рестрикции фрагмента гена ACE в 1,7 % агарозном геле. Дорожки 1, 5, 10 — гомозиготы I/I; дорожки 2, 3, 9, 11 — гетерозиготы I/D; дорожки 4, 6–8 — гомозиготы D/D; дорожка 12 — маркер молекулярного веса

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерного статистического пакета SPSS «Statistics», 17,0 (SPSS Japan, То-

кио, Япония) и StatSoft «Statistica», 10,0. В представленной работе данные представляли в виде среднее ± стандартное отклонение. Качественные

показатели представлялись в виде абсолютного числа наблюдений и доли (в %) от общего числа пациентов по выборке в целом или в соответствующей группе. Оценка данных проводилась с использованием распределения Харди-Вайнберга, хи-квадрата и t-теста для независимых выборок. Хи-квадрат и отношение шансов были рассчитаны с 95 % доверительным интервалом. За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика групп исследования представлена в таблице 2. Обследовано 58 пациентов с СД 2 типа (24 мужчины и 34 женщины) в возрасте $50,68 \pm 16,33$ года. У

пациентов с СД 2 типа и ДН уровень креатинина крови, уровень HbA_{1c} , и суточная альбуминурия были достоверно выше ($129,49 \pm 47,91$ нмоль/л против $73,82 \pm 13,51$ нмоль/л, $8,97 \pm 0,83$ % против $7,01 \pm 1,09$ % и $1,47 \pm 0,99$ мг/24 ч против $0,04 \pm 0,17$ мг/24 ч, $p < 0,05$ соответственно) по сравнению с аналогичными показателями пациентов с СД 2 типа и без ДН.

В таблице 3 показаны клинические и биохимические характеристики пациентов в зависимости от частоты выявления генотипа гена АПФ. Проанализировав полученные данные, мы не нашли достоверных различий у DD и II гомозигот и ID гетерозигот ($p > 0,05$).

Таблица 2 — Клиническая характеристика пациентов с СД 2 с ДН и без ДН

Параметр	Группа с СД 2 типа и ДН (случай), n = 22	Группа с СД 2 типа без ДН (контроль), n = 36	P
Возраст (лет)	$56,00 \pm 13,56$	$54,62 \pm 13,75$	0,42
Пол (м/ж)	11/16	13/18	0,34
Стаж СД (лет)	$14,31 \pm 7,93$	$14,68 \pm 6,71$	0,89
ИМТ ($кг/м^2$)	$32,42 \pm 4,63$	$32,02 \pm 4,78$	0,85
Систолическое АД (мм рт. ст.)	$145,74 \pm 9,81$	$150,22 \pm 20,84$	0,59
Диастолическое АД (мм рт. ст.)	$85,01 \pm 8,86$	$87,27 \pm 9,35$	0,57
Холестерин (ммоль/л)	$4,86 \pm 0,72$	$5,53 \pm 2,05$	0,39
Триглицериды (ммоль/л)	$2,62 \pm 2,91$	$1,47 \pm 0,69$	0,09
ХС-ЛПНП (ммоль/л)	$2,58 \pm 0,96$	$3,58 \pm 2,05$	0,20
ХС-ЛПОНП (ммоль/л)	$1,26 \pm 1,33$	$0,65 \pm 0,29$	0,09
ХС-ЛПВП (ммоль/л)	$1,15 \pm 0,31$	$1,39 \pm 0,44$	0,17
Креатинин крови (нмоль/л)	$129,49 \pm 47,91^*$	$73,82 \pm 13,51$	0,0001
HbA_{1c} (%)	$8,97 \pm 0,83^*$	$7,01 \pm 1,09$	0,008
Альбуминурия (мг/24 ч)	$1,47 \pm 0,99^*$	$0,04 \pm 0,17$	$< 0,00001$
СКФ мл/мин	$74,11 \pm 37,20$	$92,26 \pm 30,75$	0,06
Объем мочи (мл/24 ч)	$1657,11 \pm 310,14$	$1763,64 \pm 406,55$	0,53

Примечание. Достоверность различий показателей * $p < 0,05$ по отношению к группе контроля

Таблица 3 — Клинические и биохимические характеристики пациентов в зависимости от частоты выявления генотипа гена АПФ

Параметр	DD	ID	II
Возраст (лет)	$59,21 \pm 14,26$	$49,36 \pm 15,78$	$55,00 \pm 15,08$
Пол (м/ж)	6/12	10/9	7/13
Стаж СД (лет)	$13,83 \pm 4,16$	$12,33 \pm 7,11$	$15,63 \pm 8,09$
ИМТ ($кг/м^2$)	$32,83 \pm 2,21$	$32,00 \pm 3,24$	$32,25 \pm 7,13$
Систолическое АД (мм рт. ст.)	$149,00 \pm 21,91$	$144,44 \pm 8,82$	$150,00 \pm 17,73$
Диастолическое АД (мм рт. ст.)	$88,33 \pm 9,83$	$87,78 \pm 6,67$	$88,13 \pm 9,23$
Глюкоза (ммоль/л)	$8,23 \pm 1,14$	$8,11 \pm 2,24$	$9,28 \pm 2,02$
Холестерин (ммоль/л)	$5,47 \pm 0,70$	$4,78 \pm 1,10$	$5,43 \pm 0,99$
Триглицериды (ммоль/л)	$1,60 \pm 0,56$	$1,48 \pm 0,70$	$2,31 \pm 2,78$
ХС-ЛПНП (ммоль/л)	$3,42 \pm 0,56$	$2,73 \pm 1,01$	$3,09 \pm 1,17$
ХС-ЛПОНП (ммоль/л)	$0,70 \pm 0,27$	$0,76 \pm 0,39$	$1,06 \pm 1,26$
ХС-ЛПВП (ммоль/л)	$1,45 \pm 0,21$	$1,32 \pm 0,27$	$1,26 \pm 0,62$
Альбуминурия (мг/24 ч)	$0,04 \pm 0,03$	$0,03 \pm 0,03$	$0,12 \pm 0,27$
СКФ	$78,28 \pm 31,03$	$85,83 \pm 26,61$	$79,45 \pm 37,12$

Примечание. Достоверность различий показателей * $p < 0,05$ по отношению к группе контроля

Частоты выявления генотипов и аллельных вариантов в группах исследования представлены в таблице 4. Наши данные не показали достоверных различий в частоте выявления DD генотипа и D аллели у пациентов с ДН и без ДН (40,9 и 52,3 %, 19,4 и 41,7 % соответ-

ственно) ($p = 0,076$, ОШ = 0,313, 95 % ДИ = 0,084–1,164 для DD и $p = 0,266$, ОШ = 0,631, 95 % ДИ = 0,303–1,312 для D). По частоте выявления генотипа II и аллели I также не было получено достоверной разницы в двух группах исследования.

Таблица 4 — Частота выявления генотипов и аллельных вариантов в группах исследования

Генотип	СД 2 типа с ДН, n = 22		СД 2 без ДН, n = 36	
	n	%	n	%
DD	9	40,9	7	19,4
ID	5	22,7	16	44,4
II	8	36,4	13	36,1
Аллель				
D	23	52,3	30	41,7
I	21	38,6	42	58,3
	X²	P	ОШ	
D против I	1,24	0,266	0,63 (0,303-1,312)	
DD против ID+II	3,15	0,076	0,31 (0,084-1,164)	
ID против DD+II	2,79	0,095	1,13 (0,347-3,716)	
II против DD+ID	0,01	0,985	0,41 (0,118-1,430)	

Диабетическая нефропатия представляет собой многофакторное заболевание, развивающееся в результате взаимодействия средовых и генетических факторов. Немаловажную роль здесь играет РААС — система ферментов и гормонов, принимающая участие в регулировании артериального (в том числе и внутриклубочкового) давления и водно-электролитного баланса. Доказана значимая роль РААС в процессах клеточной пролиферации и гипертрофии, а также в воспалительных реакциях на местном и системном уровнях [8].

Так, многие исследования показали, что генотип DD связан с повышенным уровнем сыровоточного АПФ, предрасполагает к повышению экспрессии и активности АПФ и может приводить к развитию СД 2 типа и его осложнений [9].

Есть ряд доказательств в пользу ассоциации между геном АПФ и ДН: клинические испытания показали, что гипотензивная терапия приводит к уменьшению протеинурии у лиц с СД и нефропатией [10, 11]. В ходе метаанализа было выявлено, что риск нефропатии увеличивается при наличии DD или ID генотипов у пациентов с СД [12]. Также Джефферсом и др. [13] была доказана связь между частотой встречаемости DD генотипа и ДН.

В то же время ряд исследователей не нашли достоверных различий между I и D аллелями и частотой выявления генотипа DD у пациентов с ДН и без ДН [14, 15].

Наше исследование также не выявило достоверных различий между DD генотипом полиморфного маркера I/D гена АПФ с ДН и без ДН при СД 2 типа. Относительный риск для DD гомозигот был 0,313 (ДН против СД, 95 % ДИ = 0,084–1,164, $p = 0,076$).

Мы также исследовали частоту выявления аллели D и I и II, ID, DD генотипов гена АПФ в двух группах. Достоверных различий в частоте встречаемости аллели D в группе с ДН и без ДН не было найдено ($p > 0,05$), что можно интерпретировать, как отсутствие связи между аллелью D и ДН. Наблюдаемое распределение генотипа соответствовало закону Харди-Вайнберга.

В заключение мы не нашли достоверной ассоциации между I/D полиморфизмом гена АПФ, в частности, DD генотипа с ДН. Однако будущие исследования на большей популяции необходимы, чтобы проверить эту ассоциацию.

Заключение

1. При сравнении результатов генотипирования пациентов с ДН и без ДН мы не нашли отличий в распределении аллелей и генотипов гена АПФ.

2. Клинические и биохимические характеристики пациентов с ДН и без ДН достоверно не отличались в зависимости от генотипа гена АПФ.

3. Не было обнаружено достоверных различий в частоте DD генотипа и D аллели в зависимости от наличия ДН (40,9 и 52,3 % соответственно) по сравнению с группой без ДН (19,4 и 41,7 % соответственно) ($p = 0,076$, ОШ = 0,313, 95 % ДИ = 0,084–1,164 для DD и $P = 0,266$, ОШ = 0,631, 95 % ДИ = 0,303–1,312 для D).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. The D allele of the ACE/ ID common gene variant is associated with T2D mellitus in Caucasian subjects / J. W. Stephens [et al.] // Molgenet Metab. — 2005. — Vol. 84. — P. 83–88.
2. Angiotensin II type 2 receptor gene polymorphisms and essential hypertension / Yi. Z. Kui-xing [et al.] // Acta Pharmacol Sin. — 2003. — Vol. 24, № 11. — P. 1089–1090.
3. Insertion/deletion polymorphism of the ACE gene is associated with T2D / Yo. Feng [et al.] // Diabetes. — 2002. — Vol. 51. — P. 1986–1988.

4. The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk / J. A. Staessen [et al.] // *J Hypertens.* — 1997. — Vol. 15. — P. 1579–1592.
5. The angiotensin-converting enzyme DD genotype is associated with glomerulopathy lesions in T2D / H. Solini [et al.] // *Diab.* — 2002. — Vol. 51, № 1. — P. 251–255.
6. Long-term glyceemic control and the rate of progression of early diabetic kidney disease / R. E. Gibert [et al.] // *Kidney Int.* — 2000. — Vol. 44. — P. 855–859.
7. Association between the angiotensin-converting enzyme-insertion/deletion polymorphism and diabetic nephropathy / R. Kunz [et al.] // *J AM Soc Nephrol.* — 2000. — Vol. 9. — P. 1653–1663.
8. Relationship between polymorphisms of angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion, endothelial nitric oxide synthase gene intron 4 VNTR and risk for cervical cancer / J. G. Han [et al.] // *Life Science Journal.* — 2012. — Vol. 9, № 2. — P. 100–104.
9. Diabetic Nephropathy in T2D prevention and patient management / G. Wolf [et al.] // *JAM Soc Nephrol.* — 2003. — Vol. 14. — P. 1396–1405.
10. The renin-angiotensin system in the patient with diabetes / N. K. Hellenberg [et al.] // *AM J Clin Proc.* — 2003. — Vol. 3. — P. 15–20.
11. Genetic determinants of diabetic nephropathy / R. C. Elston [et al.] // *Am Soc Nephrol.* — 2003. — Vol. 14. — P. 202–204.
12. Mechanism of angiotensin II- Induced proteinuria in the rat / H. Hermp [et al.] // *Am J Physiol.* — 2000. — Vol. 233, № 1. — P. 13–21.
13. ACE gene polymorphism in NIDD and its relationship with diabetic nephropathy / B. W. Jeffers [et al.] // *Lidney Int.* — 1997. — Vol. 52. — P. 473–477.
14. Genetics of the renin-angiotensin converting enzyme and renal disease / S. Schmidt [et al.] // *Curr opin Nephrol Hypertens.* — 1997. — Vol. 6. — P. 146–151.
15. Relationship between serum ACE activity and diabetic nephropathy in patients with type II diabetes / L. Liao [et al.] // *Hunan Yike Dayue Xue Bao.* — 1999. — Vol. 24. — P. 263–266.

Поступила 28.02.2014

УДК 616.12

МАРКЕРЫ ВНУТРИСОСУДИСТОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ПРОФИЛЬ ЦИТОКИНОВ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Г. П. Адаменко, Е. С. Головко, Е. И. Скребло, Т. В. Тихон

Витебский государственный медицинский университет

Цель исследования состояла в оценке маркеров внутрисосудистого воспаления и про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных артериальной гипертензией (АГ). Установлено, что у пациентов с изолированной АГ I–II степени изученные показатели находились в пределах значений, полученных у здоровых лиц. При АГ с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) повышалось содержание таких маркеров, как фактор Виллебранда и растворимый Р-селектин, ФНО α и ИЛ-6 без существенного изменения концентраций высокочувствительного СРБ и ИЛ-1. Из противовоспалительных цитокинов у этих пациентов снижалось содержание ИЛ-10. При АГ с ГЛЖ и лимфоцитозом периферической крови отмечалось повышение содержания растворимого Р-селектина и фактора Виллебранда, а также высокочувствительного СРБ. Наряду с этим повышался уровень ФНО α , ИЛ-1 и ИЛ-6, а также увеличивался уровень ИЛ-10. Со стороны ИЛ-4 не обнаруживалось существенных изменений у всех обследуемых с АГ.

Ключевые слова: цитокины, маркеры внутрисосудистого воспаления, артериальная гипертензия.

MARKERS OF INTRAVASCULAR INFLAMMATION AND CYTOKINE PROFILE IN ARTERIAL HYPERTENSION

G. P. Adamenko, E. S. Golovko, E. I. Skreblo, T. V. Tihon

Vitebsk State Medical University

The purpose of the research was to evaluate markers of intravascular inflammation and proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in blood arterial hypertension (AH) patients. It was revealed, that the studied indices in patients with isolated AH I–II were within the values of healthy people. In AH with left ventricular hypertrophy, there was an increase in such markers as von Willebrand factor and soluble P-selectin, tumor necrosis factor α and IL-6, without any essential changes in highly-sensitive CRP and IL-1 levels. The patients had a decreased IL-10 level among anti-inflammatory cytokines. In AH with left ventricular hypertrophy and blood lymphocytosis, there was an increase in the soluble P-selectin level and von Willebrand factor, as well as in highly-sensitive CRP. That was accompanied by increased levels of tumor necrosis factor α , IL-1, IL-6, and IL-10. As for IL-4, no patients with AH revealed essential changes.

Key words: cytokines, markers of intravascular inflammation, arterial hypertension.

Введение

Выявление новых клинических, функциональных и лабораторных предикторов возникновения сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) представляет большой интерес, так как подход, связанный с традиционными факторами риска, только частично объясняет неблагоприятные исходы этого заболевания.

По современным представлениям ремоделирование сердечно-сосудистой системы при АГ является одним из основных патоморфологических признаков прогрессирования заболевания и развития тяжелых ССО (инфаркт миокарда, мозговой инсульт). Основным проявлением ремоделирования сердца является гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), которая воз-