



УДК: 61:616.12-009.72

Насырова Зарина Акбаровна

докторант кафедры внутренних болезней №2
Самаркандского Государственного медицинского
института. г. Самарканд, Узбекистан
<https://orcid.org/0000-0002-8722-0393>

Ташкенбаева Элеонора Негматовна

доктор медицинских наук, заведующая кафедрой
внутренних болезней №2 Самаркандского
Государственного медицинского института,
руководитель терапевтического отдела Самаркандского
филиала Республиканского научного центра
экстренной медицинской помощи. г. Самарканд, Узбекистан

Рофеев Мумин Шамсиевич

заведующий отделением экстренной терапии №1;
Самаркандский филиал Республиканского
научного центра экстренной медицинской
помощи, Самарканд, Узбекистан

Хайдарова Азиза Юсуповна

врач - ординатор соматической реанимации
Самаркандский филиал Республиканского научного
центра экстренной медицинской помощи, Самарканд, Узбекистан

Сафарова Фарангиз Хасановна

врач ординатор отделения экстренной терапии
№1 Самаркандский филиал Республиканского
научного центра экстренной медицинской
помощи, Самарканд, Узбекистан

ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА IL-1 T/C 511 В ПРОГРЕССИРОВАНИЕ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ У БОЛЬНЫХ С КОМОРИДНЫМИ ПАТОЛОГИЯМИ

For citation: Nasyrova Z.A., Tashkentbaeva E.N., Rofeev M.Sh., Khaidarova A.Yu., Safarova F.Kh. Study of IL-1 T / C 511 gene polymorphism in the progression of unstable angina in patients with comorbid pathologies. Journal of cardiorespiratory research. 2020, vol. 1, issue 1, pp. 85-90

<http://dx.doi.org/10.26739/2181-0974-2020-1-13>

АННОТАЦИЯ

Исследование проводилось в Самаркандском филиале Республиканского центра экстренной медицинской помощи. В исследование были включены 205 больных с диагнозом нестабильная стенокардия. Средний возраст больных был равен 62,4 лет. В нашем исследовании преобладал женский пол и составил 58,1%. В нашем исследовании мы изучали полиморфизм генов IL-1 β — замена цитозина (C) на тимин (T) в позиции -511. ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови методом перхлоратной экстракции с этанольным осаждением. Варианты гена, несущие точечные замены нуклеотидов — IL-1 β (-511) в промоторном регионе C/T. В нашем исследовании было установлена взаимосвязь провоспалительных цитокинов с патологическими T/T и C/T генотипами IL-1 β 511 (rs16944). Необходимо отметить, что больные с полиморфизмом гена IL-1 β 511 (rs16944) имели частые ангинозные приступы, случаи с подъемом и депрессией ST сегмента или же инверсией зубца T. Больные имевшие генотип T/T в большей части входили в группу больных с высокой депрессивностью и тяжело поддавались к лечению.

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, тревожно-депрессивный синдром, полиморфизм генов, цитокины, мочевая кислота.

Nasirova Zarina Akbarovna

Samarqand davlat tibbiyot institutining 2-sonli
ichki kasalliklar kafedrasida doktoranti. Samarqand, O'zbekiston
<https://orcid.org/0000-0002-8722-0393>
Tashkenbaeva Eleonora Negmatovna

Tibbiyot fanlari doktori, Samarqand davlat tibbiyot instituti
2-sonli ichki kasalliklar kafedrasini mudiri,
Respublika shoshilinch tibbiy yordam ilmiy markazi
Samarqand filiali terapevtik bo'limi mudiri. Samarqand, O'zbekiston
Rofeyev Mo'min Shamsievich
Respublika shoshilinch tibbiy yordam ilmiy markazining
Samarqand filiali, 1-sonli shoshilinch terapiya
bo'limining boshlig'i, Samarqand, O'zbekiston
Haydarova Aziza Yusupovna
Respublika shoshilinch tibbiy yordam ilmiy
markazi Samarqand filialida somatik reanimatsiya
bo'limi shifokori, Samarqand, O'zbekiston
Safarova Farangiz Xasanovna
Respublika shoshilinch tibbiy yordam
ilmiy markazining Samarqand filiali, 1-sonli
shoshilinch terapiya shifokori, Samarqand, O'zbekiston

KOMORBID PATOLOGIYASI BO'LGAN RIVOJLANIB BORUVCHI NOSTABIL STENOKARDIYA BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA IL-1 T / C 511 GEN POLIMORFIZMINI O'RGANISH

ANNOTATSIYA

Tadqiqot Respublika shoshilinch tibbiy yordam markazining Samarqand Filialida o'tkazildi. Tadqiqotda nostabil stenokardiya tashxisi qo'yilgan 205 bemor ishtirok etdi. Bemorlarning o'rtacha yoshi 62,4 yoshni tashkil etdi. Bizning tadqiqotlarimizda ayollar jinsi ustunlik qildi va 58,1% ni tashkil etdi. Bu tadqiqotda biz IL-1 β geni polimorfizmini o'rgandik – ya'ni sitozinni (C) timin (T) bilan almashinishi - 511. DNK periferik qon limfotsitlaridan etanol cho'kindilari bilan perxlorat ekstraksiyasi bilan ajralib olindi. Nukleotid o'rnini bosuvchi gen variantlari - C/T promoter mintaqasida IL-1 β (-511) joylashgan.

Bizning tadqiqotlarimizda yallig'lanish sitokinlarning IL - 1 β 511 patologik T/T va C/T genotiplari bilan aloqasi aniqlandi (rs16944). Shuni ta'kidlash kerakki, IL-1 β 511 gen polimorfizmi (rs16944) bilan og'rigan bemorlar tez-tez stenokardiya xurujlari, ST segmentining elevatsiyasi va depressiyasi holatlari yoki T to'lqinlarining inversiyasi kuzatiladi. T/T genotipi bo'lgan bemorlarda depressiyaning og'ir darajalari uchradi va bu guruhdagi bemorlarni davolash qiyinlik bilan amalga oshdi.

Kalit so'zlar: nostabil stenokardiya, tashvish-depressiv sindrom, gen polimorfizmi, sitokinlar, siydik kislotasi.

Nasyrova Zarina Akbarovna

doctoral candidate of the Department of Internal Medicine
No. 2 of the Samarkand State Medical Institute. Samarkand, Uzbekistan
<https://orcid.org/0000-0002-8722-0393>

Tashkenbaeva Eleonora Negmatovna

Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of
Internal Medicine No. 2 of the Samarkand State
Medical Institute, head of the therapeutic department of
the Samarkand branch of the Republican Scientific
Center for Emergency Medicine. Samarkand, Uzbekistan

Rofeyev Mumin Shamsiyevich

Head of Emergency Therapy Department No. 1;
Samarkand Branch of the Republican Scientific Center
for Emergency Medical Care, Samarkand, Uzbekistan

Aziza Yusupovna Khaidarova

Doctor of somatic resuscitation Samarkand
branch of the Republican Scientific Center for Emergency
Medical Care, Samarkand, Uzbekistan

Safarova Farangiz Hasanovna

Doctor of Emergency Therapy Department No. 1
Samarkand Branch of the Republican Scientific
Center for Emergency Medical Aid, Samarkand, Uzbekistan

STUDY OF POLYMORPHISM OF IL-1 T / C 511 GENE IN PROGRESSION OF UNSTABLE STENCARDIA IN PATIENTS WITH COMORBIDE PATHOLOGIES

ANNOTATION

The study was conducted at the Samarkand branch of the Republican Center for Emergency Medicine. The study included 205 patients with a diagnosis of unstable angina. The average age of patients was 62.4 years. In our study, the female gender prevailed and amounted to 58.1%. In our study, we studied IL-1 β gene polymorphism — replacing cytosine (C) with thymine (T) at position –511. DNA was isolated from peripheral blood lymphocytes by perchlorate extraction with ethanol precipitation. Gene variants carrying point nucleotide substitutions — IL-1 β (-511) in the C / T promoter region.

In our study, the relationship of pro-inflammatory cytokines with pathological T / T and C / T genotypes of IL - 1 β 511 (rs16944) was established. It should be noted that patients with IL-1 β 511 gene polymorphism (rs16944) had frequent anginal attacks, cases with ST segment elevation and depression, or T wave inversion. Patients with the T / T genotype were mostly included in the group of patients with high depression and hard to treat.

Key words: unstable angina pectoris, anxiety-depressive syndrome, gene polymorphism, cytokines, uric acid.

Актуальность. Достаточно часто тревожно - депрессивные расстройства ассоциируются с ИБС, пациенты с таким диагнозом характеризуются быстрой уязвимостью, социальной дезадаптацией, возрастанием риска развития более тяжелых как психологических, так и соматических расстройств [4, 5, 8].

На сегодняшний день выдвинута гипотеза об опосредующей роли цитокинового статуса в развитии депрессии при кардиоваскулярных патологиях, основанная на данных проспективного исследования, которое показало, что высокое содержание белых клеток и CRP в крови больных после развития или обострения кардиологических заболеваний являются важными предикторами дальнейшего усугубления ТДС [2, 3, 5].

Впервые W. Smith [6,7,9] установил связь депрессии с цитокиновым дисбалансом (в том числе IL-1). Путем инъекции животным IL-1, IL-6, TNF- α , выявил развитие нарушений по типу депрессивных поведенческих реакций. Также при введении добровольцам индуктор синтеза провоспалительных цитокинов, также наблюдалось «нарушение поведения» с нарушением эмоционально-волевых, когнитивных и витальных функций. Последние проведенные мета-анализы подтверждают, что уровень провоспалительных цитокинов у пациентов ИБС с ТДС выше по сравнению с ИБС без коморбидной патологии. При этом выявлена связь между выраженностью отдельных воспалительных реакций и фенотипом. Особый интерес вызывает изучение связи между генами, которые кодируют провоспалительные цитокины, и депрессией. В некоторых исследованиях такая связь обнаружена, но не всегда подтверждается при попытке воспроизвести полученные результаты исследования.

Интерлейкин 1, бета (ген IL1 β) — провоспалительный цитокин, является членом семейства интерлейкина 1. Впервые описан в 1985 году, синтезируется сразу в активной форме, IL-бета синтезируется в виде предшественника массой 33 кДа. Активная форма IL- β образуется в результате отщепления части предшественника каспазой-1 либо матриксными

металлопротеиназами. IL-1 β способен индуцировать NO-синтазы, тем самым приводя к повышенному производству оксида азота [1, 9, 10].

Цель исследования. Изучить полиморфизм генов IL-1 β — замена цитозина (C) на тимин (T) в позиции – 511 у больных с нестабильными вариантами стенокардии с коморбидной патологией.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось в Самаркандском филиале Республиканского центра экстренной медицинской помощи, в отделениях неотложной терапии №1 и 2. В исследование были включены 205 больных с диагнозом нестабильная стенокардия. Средний возраст больных был равен 62,4 лет. В нашем исследовании преобладал женский пол и составило 58,1%. Всем больным унифицированным методом определяли липидный спектр, уровень мочевой кислоты, определение цитокинового статуса в сыворотке производилось с использованием xMAP (17-plex) технологии на анализаторе BioPlex-200 (Bio-Rad, USA). Была оценена концентрация следующих молекул: ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-10, TNF- α , исследование гена ДНК проводили путём выделения из лимфоцитов периферической крови методом перхлоратной экстракции с этанольным осаждением. Варианты гена, несущие точечные замены нуклеотидов — IL-1 β (–511) в промоторном регионе C/T, а также определяли уровень тревожности благодаря шкале Спилбергеру-Ханина и госпитальной шкале HADS, которые прошли полный цикл языковой адаптации и была модифицирована при подсчете компонентов. Статистическая обработка данных выполнена с использованием набора программ STATISTICA (версия 6.0). Оценка достоверности показателей проводилась с помощью критерия Стьюдента-Фишера, уровень значимости составил 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты исследования:

Для решения общеклинических задач пациенты были условно разделены на 2 группы: 1-я группа пациенты в коморбидности с тревожно- депрессивным синдромом и 2- я группа пациенты без тревожно-депрессивного синдрома (Рис.1).

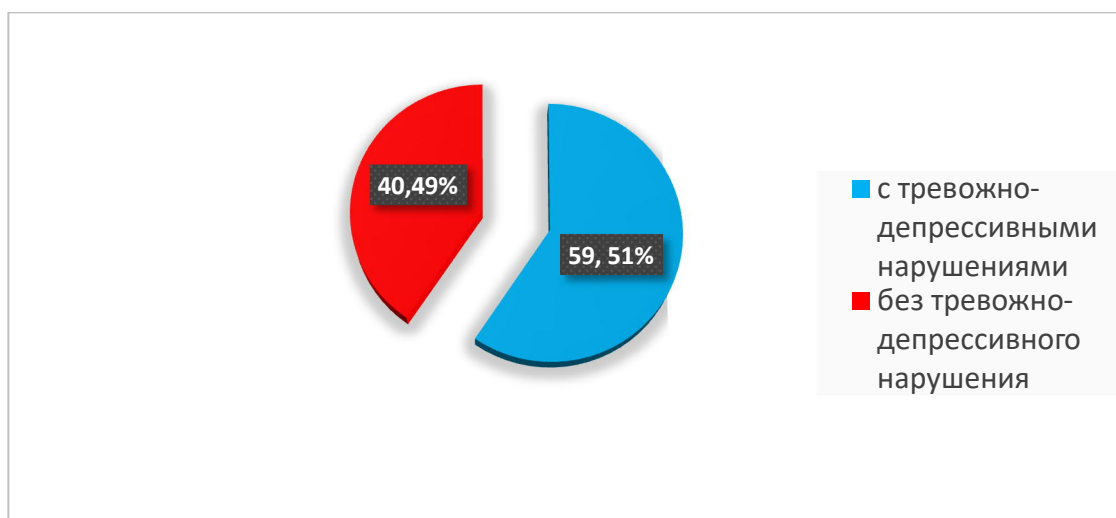


Рисунок. 1. Распределение больных по группам в зависимости от наличия тревожно-депрессивного синдрома.

Как видно на данном рисунке, пациентов с тревожно-депрессивным синдромом было больше чем пациентов с ИБС без ТДС, что составило 122 (59,51%) пациентов.

В ходе исследования были выделены следующие комбинации генотипов IL-1 β T/C 511(rs16944):

Таблица 1.

Частота встречаемости полиморфизма гена IL-1 β T/C 511(rs16944) у больных с ИБС		
C/C	C/T	T/T
62,4% (n=128)	29,3% (n=60)	8,3% (n=17)

В ходе исследования было определено, что у 37,9 % больных отмечался полиморфизм гена IL-1 β T/C 511(rs16944). А также пациенты, имевшие комбинацию генотипов T/T имели более тяжелое клиническое течение заболевания и тяжело

поддавались к лечению. Данная комбинация часто отмечалась у больных, которые имели личностную тревожность (ЛТ) при оценке тревожности по шкале Спилбергеру - Ханина.

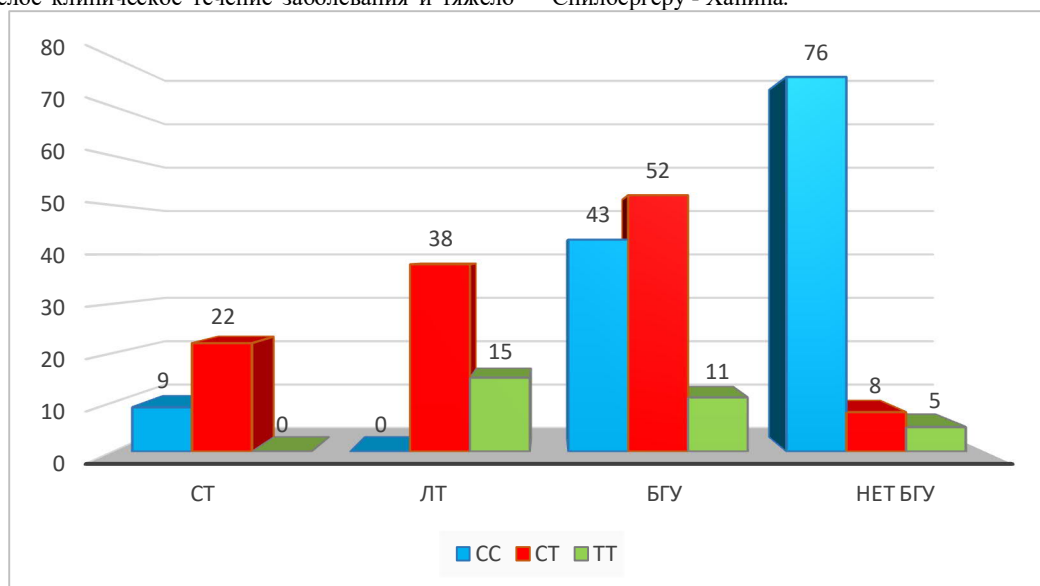


Рисунок 2. Распределение генотипов в зависимости от наличия личностной тревожности (ЛТ) и ситуативной тревожности (СТ), а также в зависимости от наличия БГУ.

Как видно на рис. 1, замена цитозина (C) на тимин (T) в позиции -511 IL 1- β у 38 больных с личностной тревожностью отмечается C/T генотип и у 15 больных с личностной тревожностью выявлен TT генотип, которому характерно тяжелое течение НС. А также, нужно отметить, полиморфизм гена 511 T/C (rs16944) IL 1- β больше

встречается среди больных с бессимптомной гиперурикемией, в частности C/T у 52 больных и T/T генотип у 11 пациентов. В ходе исследования далее определяли связь полиморфизма гена IL 1- β 511 T/C(rs16944) с тревожно-депрессивным синдромом по оценки госпитальной шкале HADS.

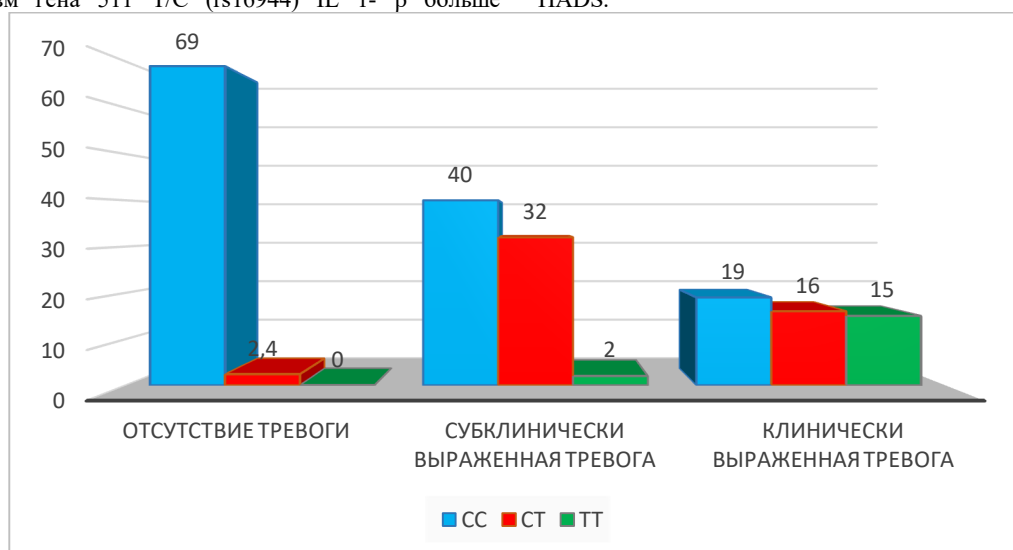


Рисунок 3. Частота встречаемости полиморфизма гена IL-1 β 511 T/C в зависимости от степени выраженности тревожно-депрессивного синдрома.

На данном рисунке можно увидеть, что среди больных с клинически выраженной тревогой гомозиготный вариант T/T встречается достаточно часто, чем и объясняется тяжелое клиническое течение нестабильной стенокардии. У пациентов с субклинически выраженной тревогой больше отмечался гетерозиготный генотип C/T.

Далее мы решили изучить среднее значение про- и противовоспалительных цитокинов в зависимости от полиморфизма гена IL-1 β 511 T/C (rs16944) в трех ранее изучаемых группах.

Таблица 2.

Уровень концентрации цитокинов в зависимости от C/T полиморфизма гена IL - 1 β 511 у больных с НС бессимптомной гиперурикемией и ТДС

Показатели концентрации цитокинов	Генотип IL - 1 β 511		
	C/C	C/T	T/T
IL-1 β , пг/мл	99,6 $\pm$ 0,09	98,7 $\pm$ 0,04	103,5 $\pm$ 0,07
IL-4, пг/мл	22,3 $\pm$ 0,04	22,6 $\pm$ 0,08	23,36 $\pm$ 0,74

IL-10, пг/мл	12,3± 0,43	12,0± 0,11	11,2± 0,06
TNFα, пг/мл	67,28±0,42	67,34±0,03	78,97±0,42

Как видно на таб.2, больные с НС с бессимптомной гиперурикемией и ТДС имевшие полиморфизм генов IL - 1β 511 в гомозиготном варианте Т/Т уровень

провоспалительных цитокинов выше, чем у больных с гетерозиготным вариантом.

Таблица 3.

Уровень концентрации цитокинов в зависимости от С/Т полиморфизма гена IL - 1β 511 у больных с НС и ТДС без гиперурикемией

Показатели концентрации цитокинов	Генотип IL - 1β 511		
	C/C	C/T	T/T
IL-1β, пг/мл	83,68± 0,11	88,4± 0,14	92,2± 0,12
IL-4, пг/мл	31,4±0,19	29,0±0,11	27,16±0,74
IL-10, пг/мл	25,0± 0,21	23,3± 0,13	22,7± 0,09
TNFα, пг/мл	53,63±0,56	54,12±0,18	56,07±0,06

А также больные с НС и ТДС без гиперурикемией имели такую же картину. Показатели противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 были снижены на 4,24 и 2,3 пг/мл у

больных с НС и ТДС без гиперурикемией имевшие полиморфизм генов IL - 1β 511 в гомозиготном варианте Т/Т, чем у больных в гомозиготном варианте C/C.

Таблица 4.

Уровень концентрации цитокинов в зависимости от С/Т полиморфизма гена IL - 1β 511 у больных с НС и бессимптомной гиперурикемией без ТДС

Показатели концентрации цитокинов	Генотип IL - 1β 511		
	C/C	C/T	T/T
IL-1β, пг/мл	99,4± 0,11	88,4± 0,14	96,8± 0,14
IL-4, пг/мл	26,64±0,19	26,17±0,01	25,11±0,07
IL-10, пг/мл	18,4± 0,21	17,9± 0,01	17,02± 0,29
TNFα, пг/мл	66,13±0,56	67,12±0,08	74,07±0,76

Таблица 5.

Уровень концентрации цитокинов в зависимости от С/Т полиморфизма гена IL - 1β 511 у больных с НС без коморбидной патологии

Показатели концентрации цитокинов	Генотип IL - 1β 511		
	C/C	C/T	T/T
IL-1β, пг/мл	99,9± 0,01	102,9± 0,12	-
IL-4, пг/мл	26,4±0,79	25,5±0,13	-
IL-10, пг/мл	15,3± 0,11	13,3± 0,42	-
TNFα, пг/мл	67,7±0,66	70,27±0,34	-

На таб.5 у больных с НС без коморбидной патологии полиморфизм генов IL - 1β 511 в гомозиготном варианте Т/Т не встречается, что говорит о более благоприятном течении.

Установлено, что высокий уровень IL-1β был ассоциирован с Т/Т вариантом соответствующего гена в группе пациентов с НС БГУ и ТДС. Значения IL-1β в данной группе были статистически значимо выше, чем у пациентов, имеющих генотип C/C и C/T $P<0,01$, $p<0,01$ соответственно. А также установлено, функциональная значимость полиморфизма IL-1β-511 C/T (rs16944) обуславливалась гиперпродукцией провоспалительного цитокина IL-1β с НС БГУ и ТДС. Значения IL-1β в данной группе были статистически значимо выше, чем у пациентов, имеющих генотип C/C и C/T $P<0,01$, $p<0,01$ соответственно.

Таким образом, в нашем исследовании было установлена взаимосвязь провоспалительных цитокинов с патологическими Т/Т и C/T генотипами IL - 1β 511 (rs16944). Необходимо отметить, что больные с полиморфизмом гена IL - 1β 511 (rs16944) имели частые ангинозные приступы, случаи с подъемом и депрессией ST сегмента или же инверсию зубца Т. Больные имевшие генотип Т/Т в большей части входили в группу больных с высокой депрессивностью и тяжело поддавались к лечению, из 17 больных с генотипом Т/Т 15 больных имели личностную тревожность. Возможно замена аминокислоты цитозина на тимин повлияло на развитие тревожно-депрессивного синдрома.

Список литературы/Iqtiboslar/References

1. Абдиева Г. А. и др. Особенности течения ишемической болезни сердца в сочетании с климактерической кардиопатией // Наука и образование: проблемы и стратегии развития. – 2017. – Т. 2. – №. 1. – С. 26-29.
2. Дворецкий Л.И., Гибрадзе Н.Т., Черкасова Н.А. Ишемическая болезнь у женщин // «Российский медицинский журнал» №2 от 09.02.2011 С. 79
3. Куташов, В. А., Будневский А. В., Припутневич Д. Н., Суржко Г. В. Когнитивные и эмоционально-волевые нарушения у пациентов с последствиями черепно-мозговых травм как фактор нарушения социально-психологической адаптации // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии - 2014. № 12. С.41–45.
4. Н. Х. Хамидов, С. А. Умарова, Н. М. Шаропова Структурно-функциональное состояние миокарда у больных изолированной систолической артериальной гипертензией пожилого возраста с коморбидной депрессией // Здравоохранение Таджикистана № 4, 2014. С. 61–68.
5. Хасанжанова Ф. О. и др. Различия в частоте развития основных осложнений у больных с острым инфарктом миокарда // Актуальные научные исследования в современном мире. – 2018. – №. 10-6. – С. 39-41.

6. Цыганкова О.В., Бондарева З.Г., Федорова Е.Л., Арутюнян И.В., Блинкова М.А.. Женское лицо ишемической болезни сердца: метаболический и психологический статус пациенток разного возраста с острым инфарктом миокарда// Фундаментальные исследования. – 2010. – № 11 – С. 133-137
7. Eleonora Tashkenbaeva, Zarina Nasirova, Shuhrat Ziyadullaev, Kadirova Farzona. The Role of Biopsychosocial Risk Factors on the Intensification of Unstable Angina// Internatsional Journal of Advanced Science and Technology. Vol.29, No.5, (2020), pp.1948-1952.
8. Stramba-Badiale M. Women and research on cardiovascular diseases in Europe: a report from the European Heart Health Strategy (EuroHeart) project // Eur. Heart J. - 2010. - Vol. 31, № 14. - P. 1677-1681.
9. Tashkenbaeva E.N., Ziyadullaev Sh. KH., Nasirova Z.A., Kadirova F.Sh., Yusupov Sh. Sh., Kamalov Z.S. Role of immune-inflammatory reactions in the pathogenesis of clinical variants of coronary heart disease//Journal of Critical Reviews Vol:7, Issue: 4. 2020. P. 189-191
10. Togaev D. K. et al. Relation of polymorphism gene urat-1 with coronary heart disease associated asymptomatic hyperuricemia in Uzbek population //American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2016. – Т. 6. – №. 3. – С. 92-94.