



УДК: 616.12-008.331.1+616.379-008.641-002-577.17

## КОМПОНЕНТЫ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ И РОЛЬ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, КОТОРАЯ АССОЦИИРОВАНА С ПРЕДИАБЕТОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

**М.В. КУЛИКОВА**  
**Т.В. АЩЕУЛОВА**

*Харьковский национальный  
медицинский университет*

*e-mail:*  
*on\_kovalyova@mail.ru*

В статье изложены данные о плазматической активности провоспалительного ИЛ-18, противовоспалительного ИЛ-10, распределение генотипов полиморфизмов I/D гена АПФ, T174M и M235T гена ангиотензиногена у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с предиабетом и СД 2 типа.

У пациентов с АГ и предиабетом отмечается значительный рост уровня ИЛ-10 на фоне повышения уровня ИЛ-18, что может свидетельствовать о защитном действии ИЛ-10, в то время как при развитии СД 2 типа уровень ИЛ-10 резко снижается при стабильно высоком уровне ИЛ-18. При анализе распределения генотипов полиморфизма M235T гена ангиотензиногена установлено, что вариант генотипа TT ассоциирован с развитием нарушений углеводного обмена у пациентов с АГ.

Ключевые слова: ренин – ангиотензиновая система, цитокины, полиморфизм генов ренин – ангиотензиновой системы, предиабет, сахарный диабет 2 типа.

**Введение.** Ренин – ангиотензиновая система (РАС) является важнейшей регуляторной системой организма. Сегодня не вызывает сомнений тот факт, что повышенная активность РАС и ее компонентов занимают важное место среди факторов сердечно – сосудистой патологии и прежде всего артериальной гипертензии (АГ). В ряде исследований было установлено, что важным фактором, посредством которого РАС участвует в патогенезе АГ, является способность ангиотензина II (АТ II) вызывать развитие иммунного ответа [1]. Некоторые авторы отмечают, что АТ II обладает выраженным провоспалительным эффектом в сосудистой стенке, способствуя продукции провоспалительных цитокинов, развитию эндотелиальной дисфункции, увеличивая, таким образом, атерогенный процесс [2]. Вазоактивные и провоспалительные эффекты АТ II опосредуются через рецептор к АТ II типа 1 (АТ1 – рецептор) [2, 3, 4].

Кроме того, воспаление занимает важное место среди предполагаемых факторов развития не только атеросклероза, но и сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) [5]. Существует гипотеза, что активность ряда интерлейкинов (ИЛ), таких как ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-15, ИЛ-17 и ИЛ-18 играют неблагоприятную роль в развитии СД 2 типа в то время как ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-11, ИЛ-12, ИЛ-13 оказывают защитное действие [6, 7]. Следует также отметить, что гиперактивность РАС, проявляется резистентностью тканей к действию инсулина, что в свою очередь способствует развитию нарушения толерантности к глюкозе, а затем и СД 2 типа [8].

В последнее время особое внимание уделяется значимости полиморфизма генов компонентов РАС в развитии сердечно-сосудистой патологии, наиболее значимыми из которых являются ген ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и ген ангиотензиногена [9]. Многочисленные исследования продемонстрировали взаимосвязь определенных аллелей гена ангиотензиногена с развитием АГ [2, 13]. Рассматривая данные по изучению полиморфизма гена АПФ, обращает на себя внимание тот факт, что D-аллель гена АПФ является независимым фактором риска коронарной патологии у пациентов как с отсутствием [10], так и с наличием СД 2 типа [11]. Также было установлено, что наличие D-аллеля гена АПФ характеризуется высоким риском развития диабетической нефропатии в сравнении с носительством I-аллеля [12].

Однако, не смотря на значительное количество работ в данной области, полученные результаты очень противоречивы. Механизмы взаимосвязи нарушений углеводного обмена, цитокиновой активности и активности компонентов РАС у пациентов с АГ, ассоциированной с предиабетом, СД 2 типа до конца не изучены. Поэтому важным и актуальным является дальнейшее изучение иммунновоспаления, компонентов РАС, метаболизма инсулина и глюкозы, которое позволит усовершенствовать диагностику кардиометаболических нарушений у пациентов с АГ на фоне нарушений углеводного обмена.

**Цель и задачи работы:** изучение и анализ плазматической активности факторов иммунновоспаления: провоспалительного ИЛ-18, противовоспалительного ИЛ-10 и определение полиморфизмов I/D гена АПФ, T174M и M235T гена ангиотензиногена у пациентов с АГ в сочетании с предиабетом, СД 2 типа.

**Материалы и методы исследования.** Нами было обследовано 129 пациентов с АГ в ассоциации с предиабетом и СД 2 типа. Всем пациентам было проведено комплексное общее клиническое и лабораторно-инструментальное обследование. Установление диагноза, определение стадии и степени АГ проводилось согласно критериям рекомендаций Европейского общества гипертензии (ESH)



по лечению АГ [14]. Диагноз СД 2 типа установлен по критериям ВОЗ [15], предиабет – по критериям Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по изучению СД [16].

Для оценки углеводного обмена определяли уровни глюкозы натощак глюкозооксидантным методом и инсулина иммуноферментным методом с использованием набора «DRG Instruments GmbH» (Германия).

В зависимости от наличия нарушений углеводного обмена все больные были разделены на 3 группы. Первую группу составили 60 пациентов с АГ без признаков нарушения углеводного обмена, вторую – 39 человек с АГ и предиабетом, третью – 30 больных с АГ и СД 2 типа. В контрольную группу вошли 10 практически здоровых лиц. Критериями исключения из исследования были: пациенты с вторичной АГ, наличие сопутствующих онкологических, аутоиммунных заболеваний, острые и хронические заболевания внутренних органов, психические расстройства, наркомания, алкоголизм. В качестве информативного маркера гликемического профиля определяли уровень гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) биохимическим методом при помощи реакции с тиобарбитуровой кислотой. Для оценки наличия инсулинорезистентности (ИР) использовался индекс НОМА:

$$НОМА = \frac{\text{концентрация инсулина} \left( \frac{\text{мкЕД}}{\text{мл}} \right) \times \text{глюкоза натощак} \left( \frac{\text{ммоль}}{\text{л}} \right)}{22,5}$$

Характер полиморфизма I/D гена АПФ и T174M, M235T гена ангиотензиногена изучался путем выделения ДНК из лейкоцитов периферической крови с проведением полимеразной цепной реакции с последующим электрофорезом при помощи наборов ACE+AGTR1 ООО «Центр Молекулярной Генетики» и AGT ООО «Центр Молекулярной Генетики» (Россия) соответственно.

Для определения плазматического уровня ИЛ-18 использовали набор реагентов «Human interleukin 18, IL – 18 ELISA Kit catalog number: E0064h» (Япония), ИЛ-10 – «Вектор Бест» (Россия).

Обработка полученных результатов проводилась методами непараметрической статистики с использованием пакета анализа статистической программы «STATISTICA 8.0». Результаты представлены в виде Me (Q<sub>25</sub>-Q<sub>75</sub>), где Me – медиана (50-й перцентиль), Q<sub>25</sub> и Q<sub>75</sub> – 25-й и 75-й перцентили соответственно (верхний и нижний квартили). Для сравнения результатов использовали критерий Краскела – Уоллиса. Во всех статистических расчетах пороговой величиной уровня значимости p выбрано 0,05.

**Результаты и их обсуждение.** При сравнительной оценке показателей углеводного обмена отмечается достоверное повышение значений HbA<sub>1c</sub> и индекса НОМА у пациентов второй группы, что является значимым для прогноза дальнейшего развития СД 2 типа. Кроме того, у пациентов с АГ и предиабетом обращает на себя внимание значительный рост уровня противовоспалительного ИЛ-10 на фоне повышения уровня провоспалительного ИЛ-18, в то время как при развитии СД 2 типа уровень ИЛ-10 резко снижается при стабильно высоком уровне ИЛ-18 (табл. 1).

Таблица 1

**Сравнительная оценка изучаемых показателей, Me (Q<sub>25</sub>-Q<sub>75</sub>), достоверность расхождений (p) между показателями у обследованных больных (критерий Краскела – Уоллиса)**

Показатели	1 группа АГ, n=60	2 группа АГ и предиабет, n=39	3 группа АГ и СД 2 типа, n=30	Контрольная группа, n=10	P (критерий Краскела – Уоллиса)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,70 (26,00-32,90)	32,90 (28,00-36,70)	29,80 (24,90-34,10)	23,8 (21,00-24,30)	0,0000
САД, мм. рт. ст.	150,30 (140,40-160,90)	150,90 (140,70-70,80)	150,50 (140,40-70,20)	132,00 (130,00-39,00)	0,0000
ДАД, мм. рт. ст.	98,00 (94,00-107,00)	108,00 (96,00-110,00)	98,00 (92,00-108,00)	80,00 (70,8-90,00)	0,0000
ЧСС	76,00 (72,00-80,00)	78,00 (72,00-78,00)	78,00 (76,00-82,00)	70,60 (70,20-80,00)	0,0077
HbA <sub>1c</sub> , %	6,19 (4,60-7,71)	7,00 (6,30-8,00)	6,32 (4,90-7,30)	5,35 (4,90-6,93)	0,0039
НОМА	1,90 (1,54-2,94)	2,16 (1,87-6,10)	2,08 (1,62-2,98)	2,40 (1,59-6,26)	0,0174
ИЛ-10, пг/мл	90,25 (88,30-90,70)	90,80 (90,60-91,10)	77,40 (75,50-79,30)	60,30 (60,20-60,50)	0,000
ИЛ-18, пг/мл	176,50 (167,50-184,00)	177,00 (172,00-185,00)	170,00 (149,00-203,00)	139,00 (130,00-140,00)	0,0000

Сравнительный анализ распределения частот генотипов гена АПФ показал преобладание гетерозигот среди пациентов с АГ и наличием предиабета и СД 2 типа. Кроме того, установлено, что во



всех группах доля носителей D аллеля встречается чаще, однако эти различия недостоверны. Анализируя частоту распределения генотипов гена ангиотензиногена, выявлено достоверное преобладание генотипа ТТ полиморфизма М235Т гена ангиотензиногена у пациентов 2-й и 3-й групп (табл. 2).

Таблица 2

### Распределение частот различных генотипов гена АПФ и гена ангиотензиногена

Генотипы		1 группа, n=60	2 группа, n=39	3 группа, n=30	Контрольная группа n=10	Р (Пирсона Хи – квадрат)
I/D	DD	n=25 (41,67 %)	n=12 (30,77 %)	n=10 (33,33 %)	n=4 (40,00 %)	>0,05
	ID	n=23 (38,33 %)	n=21 (53,85 %)	n=16 (53,33 %)	n=4 (40,00 %)	
	II	n=12 (20,00%)	n=6 (15,38 %)	n=4 (13,33 %)	n=2 (20,00 %)	
T174M	TT	n=26 (43,33 %)	n=15 (38,46 %)	n=15 (50,00 %)	n=6 (60,00 %)	>0,05
	TM	n=34 (56,67 %)	n=24 (61,54 %)	n=15 (50,00 %)	n=4 (40,00 %)	
M235T	MT	n=35 (58,33 %)	n=18 (46,15 %)	n=12 (40,00 %)	n=5 (50,00 %)	,01374
	TT	n=25 (41,67 %)	n=21 (53,85 %)	n=18 (60,00 %)	n=5 (50,00 %)	

По данным литературы, многие исследователи обнаруживают взаимосвязь ТТ –генотипа полиморфизма М235Т гена ангиотензиногена с большей вероятностью развития АГ, более высокими цифрами артериального давления и более высоким уровнем концентрации АПФ [17, 19]. Кроме того, еще в одном исследовании полиморфизма М235Т было продемонстрировано, что наличие одного или двух Т – аллелей приводит к значительному повышению уровня АТ II, который в свою очередь способен запускать каскад воспалительных реакций, приводящих к различным нарушениям [18]. Таким образом, исходя из полученных результатов, можно предположить, что наличие Т-аллеля полиморфизма М235Т гена ангиотензиногена у пациентов с АГ неблагоприятно влияет на прогноз дальнейшего развития нарушений углеводного обмена. По данным клинической картины у пациентов с АГ 2-й и 3-й групп следует отметить, что на фоне преобладания носительства Т-аллеля полиморфизма М235Т гена ангиотензиногена отмечается достоверное повышение таких показателей как систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и ЧСС по сравнению с пациентами 1-й группы. Такая динамика изменений основных показателей АГ может свидетельствовать о более тяжелом течении у пациентов с предиабетом и СД 2 типа.

#### Выводы:

1. У пациентов с АГ в сочетании с предиабетом, СД 2 типа отмечается более тяжелое течение заболевания, характеризующееся достоверно более высокими показателями САД, ДАД, ЧСС,  $\text{HbA}_{1c}$  и индекса НОМА.
2. Установлено, что уровни противовоспалительного ИЛ-10 и провоспалительного ИЛ-18 у пациентов с АГ значительно варьируют в зависимости от наличия углеводных нарушений, что свидетельствует о вовлечении воспаления в патогенез развития нарушений углеводного обмена у пациентов с АГ.
3. Повышение уровня ИЛ – 10 у пациентов с АГ и предиабетом может рассматриваться как защитная реакция на фоне повышенной активности провоспалительного цитокина ИЛ – 18.
4. Выявлено, что достоверное преобладание генотипа ТТ полиморфизма М235Т гена ангиотензиногена у пациентов с АГ ассоциировано с развитием предиабета и СД 2 типа.
5. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что активация противовоспалительного ИЛ-10 и провоспалительного ИЛ-18, вариант генотипа ТТ полиморфизма М235Т гена ангиотензиногена могут иметь взаимосвязь между АГ и развитием нарушений углеводного обмена при АГ.

#### Литература

1. Талаева Т.В. Ренин – ангиотензиновая система в кардиоваскулярной патологии: возможности фармакологической коррекции / Талаева Т.В., Братусь В.В. // Укр. Мед. Часопис. – I/II 2012. -№ 1(87). – С. 115-122.
2. Allan R. B. Vascular inflammation and the renin – angiotensin system / Allan R.B., Adrian R. III, Mohsen S.E. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2002. – Vol. 22. – P. 1257-1266.
3. De Gasparo M. International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors / De Gasparo M., Catt K.J., Inagami T et al. // *Pharmacol Rev.* – 2000. – Vol. 52. – 415 – 72.
4. Schmieder R.E. Renin – angiotensin system and cardiovascular risk / Schmieder R.E., Hilgers K.F., Schlaich M.P. et. al. // *Lancet.* – 2007. – Vol. 369. – P. 1208-1219.
5. Ковалева О.Н. Активация триггерных механизмов апоптоза у больных артериальной гипертензией с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа / Ковалева О.Н., Апеулова Т.В., Х.Х. Аль Шейхх Диб // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия «Медицина. Фармация».* – 2012. – № 22 (141). Выпуск 20. – С. 2023.



6. Fisman E.Z. Cardiovascular diabetology in the core of a novel interleukins classification: the bad, the good and the aloof / Fisman E.Z., Motro M., Tenenbaum A. // *Cardiovasc Diabetol.* – 2003. – Vol. 12. – P. 2-11.
7. Souza J.R. Serum levels of interleukin-6, interleukin-18 and C-reactive protein in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome without ST-segment elevation / Souza J.R., Oliveira R.T., Blotta M.H. et al. // *Arq Bras Cardiol.* – 2008. – Vol. 90 (2). – P. 86-90.
8. Шестакова М.В. Блокада ренин-ангиотензиновой системы в профилактике сахарного диабета типа 2 / Шестакова М.В. // *Consilium Medicum.* – 2005. – Т. 7, № 9. – С. 743-746.
9. Решетников Е.А. Молекулярно – генетические механизмы функционирования сердечно – сосудистой системы и роль ренин – ангиотензиновой системы в обеспечении сердечно – сосудистых реакций в организме / Решетников Е.А., Акулова Л.Ю., Батлупкая И.В. // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия «Медицина. Фармация».* – 2013. – № 11 (154). – Выпуск 22. – С. 179-184.
10. Blumenfeld J.D.  $\beta$  – Adrenergic receptor blockade as a therapeutic approach for suppressing the rennin – angiotensinaldosterone system in normotensive and hypertensive subjects / J.D. Blumenfeld, J. E. Sealay, S.J. Mann et al. // *Am. J. Hypertens.* – 1999. – Vol. 12. – P. 451 – 459.
11. Mehta J.L. Deletion of LOX – 1 reduces atherogenesis in LDLR knockout mice fed high cholesterol diet / J.L. Mann, N. Sanada, C.P. Hu [et al.] // *Circ. Res.* – 2007. – Vol. 100. – P. 1634-1642.
12. Li J.M. Opposing roles of p47phox in basal versus angiotensin II – stimulated alterations in vascular O<sub>2</sub> – production, vascular tone, and mitogen – activated protein kinase activation / J.M. Li, S. Wheatcroft, L.M. Fan et al. // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 1307-1313.
13. Коваленко В.Н. Сердечно – сосудистые заболевания и ренин – ангиотензиновая система / Коваленко В.Н., Талаева Т.В., Братусь В.В. // К.: К 56 Морисон, 2013. – 232 с.
14. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document / G. Mancia, S. Laurent, E. Agabiti – Rosei et al. // *J. Hypertension.* – 2009. – Vol. 27. – P. 2121 – 2158.
15. World Health Organization. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia: Report of a WHO / IDF Consultation. Geneva, World Health Org., 2006.
16. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *European Heart Journal.* – 2013. – Vol. 34. – P.3035-3087.
17. Спивак И.М. Полиморфизмы генов ренин – ангиотензиновой системы и их корреляция с психологическими проявлениями родового стресса / Спивак И.М., Сейлиева Н.А., Смирнова Т.Ю. и др. // *Цитология.* – 2008. – Т. 50, № 10. – С. 899-906.
18. Sethi A.A. Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease/ Sethi A.A., Nordestgaard B.G., Gronholt M.L. et al. // *Hypertension.* – 2003. – Vol. 6. – P. 102–111.
19. Van Rijn M.J. Polymorphisms of the rennin – angiotensin system are associated with blood pressure, atherosclerosis and cerebral white matter pathology / Van Rijn M.J, Bos M.J., Isaacs A. et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 78. – P. 1083-1087

## **THE COMPONENTS OF RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM AND ROLE OF THE SYSTEMIC INFLAMMATION AT PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH PREDIABETES AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

In article data on plasmatic activity of pro-inflammatory cytokine – IL-18, anti-inflammatory cytokine – IL-10, distribution of genotypes of polymorphisms of I/D of a gene of ACE, T174M and M235T of a gene AGT at patients with arterial hypertension (AH) in combination with prediabetes and type 2 diabetes mellitus (T2DM) are represented.

At patients with AH and prediabetes significant growth in the IL-10 level against IL-18 level increase was shown that can suggest IL – 10 protective action, while at development of T2DM the IL-10 level sharply decreases at steadily high IL-18. In the analysis of distribution of genotypes of polymorphism of M235T of a gene AGT it is established that the option of a TT genotype is associated with development of violations of a carbohydrate metabolism in patients with AH.

Keywords: renin – angiotensin system, cytokines, polymorphism of renin– angiotensin system genes, prediabetes, type 2 diabetes mellitus.

**M.V. KULIKOVA  
T.V. ASHCHEULOVA**

*Kharkov National  
Medical University*

*e-mail:  
on\_kovalyova@mail.ru*