

- a useful biomarker for predicting outcomes. *Int. J. Urol.* 2013; 20(2): 161—71.
11. Goroshinskaya I.A., Shevchenko A.N., Filatova E.V., Nemashkalova L.A. Study of acute phase proteins in the treatment of patients with muscle-non-invasive bladder cancer. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza.* 2016; 4: 521—5. (in Russian)
  12. Gabrielyan N.I., Lipatova V.I. Experience in the use of indicators of middle molecules in the blood to diagnose nephrology diseases in children. *Laboratornoe delo.* 1984; 3: 138—40. (in Russian)
  13. Matveev S.B., Spiridonova T.G., Klychnikova E.V., Nikolaeva N.Yu., Smirnova S.V., Golikov P.P. Criteria for evaluation of endogenous intoxication at burn injury. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2003; 10: 52—3. (in Russian)
  14. Klammt S., Wojak H.J., Mitzner A., Koball S., Rychly J., Reisinger E.C., Mitzner S. Albumin-binding capacity (ABiC) is reduced in patients with chronic kidney disease along with an accumulation of protein-bound uraemic toxins. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2011; 0: 1—7.
  15. Dai J., Tang K., Xiao W., Yu G., Zeng J., Li W., Zhang Y.Q., Xu H., Chen Z.Q., Ye Z.Q. Prognostic significance of C-reactive protein in urological cancers: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014; 15(8): 3369—75.
  16. Zhou L., Cai X., Liu Q., Jian Z.Y., Li H., Wanga K.J. Prognostic role of C-reactive protein in urological cancers: a meta-analysis. *Sci. Rep.* 2015; 5: 12733. Published online 2015 Aug 3.

Поступила 30.06.17

Принята к печати 03.07.17

© ШУЛЬКИНА С.Г., 2017

УДК 616.61-06:616-056.257]-074:575.08

Шулькина С.Г.

## БИОМАРКЕРЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ *TNFA* -308GA (RS 1800629) И *IL6* -174CG (RS 1800795) В ОЦЕНКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, Пермь, Россия

Целью исследования стало изучение взаимосвязи полиморфизма генов *TNFA* (-308GA) и *IL6* (-174CG) с функциональным состоянием почек у больных с различным фенотипом ожирения. В исследование включены 170 человек в возрасте 25—55 лет (90 пациентов с ожирением, метаболическими нарушениями и артериальной гипертензией (АГ) — группа «осложнённого ожирения», 50 человек — с ожирением без метаболических нарушений — группа «метаболически здорового ожирения», 30 человек с АГ без ожирения). В группу контроля вошли 50 здоровых добровольцев без ожирения. Исследованы клинико-биохимические показатели, уровни *TNFA*, *IL-6* в сыворотке крови и моче, микроальбуминурия (МАУ), коллаген IV в моче, полиморфизм генов *TNFA* (-308GA) и *IL6* (-174CG).

В 1-й группе пациентов (с осложнённым ожирением, или ОО) установлены более высокие уровни *TNFA* и *IL6* в крови и моче, МАУ, коллагена IV. В группе ОО преобладал минорный аллель AA гена *TNFA* ( $\chi^2 = 14,70$ ;  $p = 0,04$ ) и GG гена *IL6* ( $\chi^2 = 1,90$ ;  $p = 0,04$ ), в отличие от контроля. Носительство гомозиготы AA гена *TNFA* в группе чаще сочеталось с умеренным снижением скорости клубочковой фильтрации ( $\chi^2 = 2,15$ ;  $p = 0,04$ ), гомозиготы GG гена *IL6* — в группе с уровнем МАУ более 30 мг/сут ( $\chi^2 = 2,8$ ;  $p = 0,04$ ). Установлена ассоциация полиморфизма гена *TNFA* (-308GA) с уровнем систолического артериального давления — САД ( $p = 0,04$ ), диастолического артериального давления — ДАД ( $p = 0,02$ ), *IL6* крови ( $p = 0,04$ ), *TNFA* ( $p = 0,027$ ).

Носительство минорных аллелей — AA гена *TNFA* и GG гена *IL6* ассоциировано с развитием АГ и метаболически осложнённого ожирения. Полиморфизм генов *TNFA* (-308GA) и *IL6* (-174CG) может оказывать избирательное влияние на спонтанную продукцию провоспалительных цитокинов и ассоциируется с нарушением функции почек. Ассоциация повышенного уровня *TNFA* и *IL6* со снижением функции почек и МАУ свидетельствует об их вкладе в развитие и прогрессирование хронической болезни почек.

Ключевые слова: ожирение; полиморфизм генов; цитокины; почки.

**Для цитирования:** Шулькина С.Г. Биомаркеры системного воспаления и полиморфизма генов *TNFA* -308GA (rs 1800629) и *IL6* -174CG (rs 1800795) в оценке функционального состояния почек у больных с ожирением. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2017; 62(11): 671-677. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-11-671-677>

Shulkina S.G.

THE BIOMARKERS OF SYSTEMIC INFLAMMATION AND POLYMORPHISM OF GENES *TNFA*-308GA (RS 1800629) AND *IL6*-174CG (RS 1800795) IN EVALUATION OF FUNCTIONAL CONDITION OF KIDNEYS IN PATIENTS WITH OBESITY

The Federal state budget educational institution of higher education "The academician E.A. Wagner Perm state medical university" of Minzdrav of Russia, 614990 Perm, Russia

The purpose of study was to analyze relationships between polymorphism of genes *TNFA* (-308GA) and *IL6* (-174CG) and functional condition of kidneys in patients with various phenotype of obesity. The sampling included 170 individuals aged from 25 to 55 years (90 patients with obesity, metabolic disorders and arterial hypertension - group of "complicated obesity", 50 individuals with obesity without metabolic complications - group of "metabolically healthy obesity" and 30 individuals with arterial hypertension without obesity). The analysis was applied to clinical biochemical indices, levels of *TNFA*, *IL-6* in blood serum and urine, microalbuminuria, collagen IV in urine, polymorphism of genes *TNFA* (-308GA) and *IL6* (-174CG).

*The analysis established that the group I of patients (with complicated obesity) was characterized by higher levels of TNF $\alpha$  and IL6 in blood and urine, microalbuminuria and collagen IV. In this group, in contrast with control group, prevailed minor allele AA of gene TNF $\alpha$  ( $\chi^2 = 14,70$ ;  $p = 0,04$ ) and GG of gene IL6 ( $\chi^2 = 1,90$ ;  $p = 0,04$ ). The carriage of homozygote of AA of gene TNF $\alpha$  in the group was more often combined with moderate decreasing of velocity of glomerular filtration ( $\chi^2 = 2,15$ ;  $p = 0,04$ ), homozygote of GG of gene IL-6 in group with level of microalbuminuria more than 30 mg per day ( $\chi^2 = 2,8$ ;  $p = 0,04$ ). The association was established between polymorphism of gene TNF $\alpha$  (-308GA) and level of systolic arterial pressure ( $p = 0,04$ ), diastolic arterial pressure ( $p = 0,02$ ), IL6 of blood ( $p = 0,04$ ), TNF $\alpha$  ( $p = 0,027$ ).*

*The carriage of minor alleles - AA of gene TNF $\alpha$  and GG of gene IL6 is associated with development of arterial pressure and metabolically complicated obesity. The polymorphism of genes TNF $\alpha$  (-308GA) and IL6 (-174CG) can selectively effect spontaneous production of anti-inflammatory cytokines and is associated with disorder of kidney function. The association of increased level of TNF $\alpha$  and IL6 with decreasing of kidneys function testifies their input into development and progression of chronic kidneys disease.*

**Key words:** obesity; gene polymorphism; cytokines; kidneys.

**For citation:** Shulkina S.G. The biomarkers of systemic inflammation and polymorphism of genes TNF $\alpha$ -308GA (rs 1800629) and IL6-174CG (rs 1800795) in evaluation of functional condition of kidneys in patients with obesity. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2017; 62 (11): 671-677. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-11-671-677>*

**For correspondence:** Shulkina S.G., candidate of medical sciences, associate professor of the chair of polyclinic therapy of the Federal state budget educational institution of higher education "The academician E.A. Wagner Perm state medical university". e-mail: shulkina-s@mail.ru

**Conflict of interests.** The authors declare absence of conflict of interests.

**Acknowledgment.** The study had no sponsor support.

Received 10.07.2017  
Accepted 18.07.2017

**Введение.** Метаболический синдром (МС) остаётся одной из самых обсуждаемых проблем современной медицины. В России распространённость МС варьирует в пределах 20—35%, при этом избыточная масса тела выявляется почти у 60%, а непосредственно ожирение — у 21% населения [1]. Многочисленные исследования, проведённые в последние годы, позволили выделить различные подтипы ожирения с разной выраженностью метаболических нарушений и, соответственно, с различным риском сердечно-сосудистых осложнений. Показано, что метаболические отклонения являются более значимыми детерминантами в развитии сахарного диабета 2-го типа (СД 2), чем наличие ожирения [2]. Ожирение, при котором отсутствуют общепринятые метаболические нарушения, рассматривается как особый фенотип — метаболически здоровое ожирение, его распространённость в популяции составляет около 10—40% [3]. Вместе с тем следует подчеркнуть, что абдоминальное ожирение, даже в отсутствие нарушений углеводного обмена, является независимым фактором риска развития хронической болезни почек (ХБП), которая в свою очередь является фактором риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [4]. Механизмы развития ХБП при ожирении ассоциированы с активацией системного воспалительного ответа, индуцированного адипоцитами и ведущего к развитию ангиопатий при ХБП и СД [7—9]. Особое значение в формировании и прогрессировании ХБП у лиц с различным типом ожирения придается манифестации генов-кандидатов, определяющих метаболическое здоровье и нездоровье, обеспечивающих взаимосвязь молекулярно-генетических механизмов с различными компонентами МС и маркерами системного воспаления [3, 10—13].

Выработка ранних прогностических критериев возникновения и течения ХБП, базирующаяся на определении и анализе маркеров метаболических процессов, системного воспаления и функционального состояния почек, является важной медико-социальной проблемой современного общества [5—7].

Цель исследования — определить роль полиморфизма генов TNF $\alpha$  (-308GA) и IL6 (-174CG) в формировании ХБП у больных с различным фенотипом ожирения.

**Материал и методы.** Обследованы 170 пациентов с различным типом ожирения в возрасте 25—55 лет, которых распределили по группам. В 1-ю группу включили 90 пациентов (из них 61% женщин) с ожирением и метаболическими нарушениями в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) — т. е. с осложнённым ожирением (ОО), во 2-ю группу вошли 50 пациентов (в том числе 65% женщин) с ожирением без метаболических нарушений, соответствующих метаболическому здоровому ожирению (МЗО), в 3-ю группу были включены 30 пациентов с АГ и дислипидемией (из них 50% женщин), без ожирения (критерии ВОЗ). Группу сравнения составили практически здоровые лица без ожирения ( $n = 50$ , в том числе 50% женщин). Постановка диагноза ожирения базировалась на рекомендациях ВОЗ 2004 г. [1], метаболические нарушения определялись по критериям IDF 2005 г. [1]. Критериями исключения из исследования были вторичные формы АГ, III стадия АГ, СД, ранее установленная ХБП, мочекаменная болезнь. До включения в исследование пациенты не использовали антигипертензивную терапию и статины.

Всем пациентам проводили клинико-лабораторное обследование (согласно стандарту медико-санитарной помощи при ожирении, утверждённому приказом Минздрава России от 09.11.2012 г. № 752н). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), степень снижения СКФ оценивали в соответствии с Национальными рекомендациями 2011 г. [4]. Концентрацию TNF $\alpha$ , IL6 в сыворотке крови и утренней порции мочи определяли методом ИФА, используя наборы реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск), уровень микроальбумина (МАУ) — ELISA Micro-Albumin («Orgentec», Германия), коллагена IV типа в утренней порции мочи — Argutus Medical Collagen IV EIA («Daiichi Fine Chemical Co., Ltd.», Япония). Для выявления однонуклеотидных

Таблица 1

Уровень изучаемых показателей по группам,  $M \pm m$

Показатель	1-я группа (n = 90)	2-я группа (n = 50)	3-я группа (n = 30)	4-я группа (n = 50)	p
САД, мм рт. ст.	152,0 ± 7,1	125,0 ± 7,4	152,0 ± 4,0	125,0 ± 5,1	$p_{1-3; 2-4}$ — нд $p_{1-2; 1-4} = 0,001$ $p_{3-2; 3-4} = 0,001$
ДАД, мм рт. ст.	105,0 ± 7,2	74,0 ± 8,5	99,8 ± 5,1	75,0 ± 4,3	$p_{1-3; 2-4}$ — нд $p_{1-2; 1-4} = 0,001$ $p_{3-2; 3-4} = 0,001$
Гликемия, ммоль/л	5,8 ± 0,5	4,9 ± 0,7	4,6 ± 0,4	4,2 ± 0,5	$p_{1-3; 1-4} = 0,01$ $p_{1-2} = 0,04$
ТГ, ммоль/л	2,7 ± 0,5	1,2 ± 0,2	2,1 ± 0,1	1,2 ± 0,5	$p_{2-3; 2-4; 3-4}$ — нд $p_{1-2; 1-4} = 0,03$ $p_{2-3; 2-4} = 0,04$ $p_{2-3; 3-4}$ — нд
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 ± 0,3	1,4 ± 0,2	1,2 ± 0,1	1,4 ± 0,1	нд
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,0 ± 0,6	2,7 ± 0,3	3,9 ± 0,6	2,4 ± 0,4	$p_{1-2; 1-4} = 0,02$ $p_{1-3; 2-4}$ — нд $p_{2-3; 3-4} = 0,02$
TNF $\alpha$ , пг/мл	5,66 ± 1,18	2,79 ± 1,10	2,87 ± 0,57	2,65 ± 0,31	$p_{1-2; 1-3; 1-4} = 0,001$ $p_{2-3; 2-4}$ — нд $p_{3-4}$ — нд
IL6, пг/мл (кровь)	3,33 ± 0,68	2,22 ± 0,70	1,80 ± 0,56	0,04 ± 0,01	$p_{1-2} = 0,03$ $p_{1-3; 1-4} = 0,001$ $p_{2-3; 2-4} = 0,01$ $p_{3-4} = 0,01$
IL6, пг/мл (моча)	0,91 ± 0,20	0,00 ± 0,01	0,31 ± 0,39	0,00 ± 0,01	$p_{1-2; 1-3; 1-4} = 0,03$ $p_{2-4}$ — нд $p_{3-2; 3-4} = 0,04$
МАУ, мг/мл	28,6 ± 3,1	14,6 ± 4,0	22,1 ± 2,6	9,4 ± 2,5	$p_{1-2} = 0,02$ $p_{1-3}$ — нд
Коллаген IV типа, мкг/ммоль креатинина	3,9 ± 1,4	0,3 ± 0,1	1,9 ± 1,1	0,20 ± 0,02	$p_{1-4; 2-4; 3-4} = 0,01$ $p_{1-2; 1-4} = 0,01$ $p_{2-3; 3-4} = 0,04$ $p_{2-3}$ — нд

Примечание. САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ — триглицериды; TNF $\alpha$  — фактор некроза опухоли  $\alpha$ ; IL6 — интерлейкин 6; МАУ — микроальбуминурия; p — 5% уровень значимости различий, при котором различия считали достоверными; нд — различия статистически недостоверны.

полиморфизмов генов TNF $\alpha$  -308GA (rs 1800629) и IL6 -174CG (rs 1800795) методом ПЦР-РВ (полимеразной цепной реакции в режиме реального времени) суммарную ДНК выделяли из образцов цельной венозной крови, применяя набор ДНК-сорб-В (ООО «ИнтерЛабСервис», Москва). Исследование полиморфизмов изучаемых генов проводили на амплификаторе CFX-96 («Bio-Rad Laboratories, Inc.», США) с использованием аллель-специфической ПЦР «SNP-Скрин» (ЗАО «Синтол», Москва) и детекцией продуктов в режиме реального времени.

При статистической обработке данных использовали программу Statistica v. 10.0. Оценивая данные с нормальным распределением, использовали среднюю величину

(M) и стандартное отклонение (SD), t-критерий Стьюдента. Для множественного сравнения между группами использовался критерий Краскела—Уоллиса, попарные сравнения в этом же модуле с помощью критерия Манна—Уитни. Связь признаков оценивали, применяя регрессионный анализ с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для описания соотношения частот генотипов и аллелей исследуемых генов использовался метод  $\chi^2$ . Различия в двух популяциях рассчитывали по отношению шансов (OR), которое определяли как отношение вероятности того, что событие произойдет, к вероятности того, что событие не произойдет, с использованием подхода случай-контроль для различных моделей наследования. При OR  $\geq 1,0$  вероятность развития собы-

Таблица 2

**Концентрация цитокинов в зависимости от функционального состояния почек,  $M \pm m$**

Показатель	МАУ < 30 мг/сут (n = 102)	МАУ > 30 мг/сут (n = 68)	$p_1$	СКФ 90—125 мл/мин (n = 110)	СКФ 60—90 мл/мин (n = 44)	$p_2$
TNF $\alpha$ , г/мл	3,6 $\pm$ 2,1	6,0 $\pm$ 3,0	0,01	3,65 $\pm$ 1,90	6,25 $\pm$ 2,00	0,01
IL6, пг/мл (кровь)	2,8 $\pm$ 1,6	3,6 $\pm$ 1,2	нд	2,49 $\pm$ 1,40	3,25 $\pm$ 2,00	нд
IL6, пг/мл (моча)	0,84 $\pm$ 1,00	1,6 $\pm$ 0,9	0,01	0,77 $\pm$ 1,10	1,5 $\pm$ 0,9	0,04
Коллаген IV типа, мкг/ммоль креатинина	2,1 $\pm$ 1,9	7,0 $\pm$ 4,3	0,001	3,0 $\pm$ 2,3	4,3 $\pm$ 1,3	0,02

Примечание. СКФ — скорость клубочковой фильтрации;  $p_1$  — 5% уровень значимости, при котором различия в группах в зависимости от уровня МАУ считали достоверными;  $p_2$  — 5% уровень значимости, при котором различия в группах в зависимости от СКФ считали достоверными.

Таблица 3

**Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера -308GA гена *TNF $\alpha$*  в группах (мультипликативная и общая модель наследования, тест  $\chi^2$ , df = 1)**

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		$\chi^2$	$p$	OR	
	1-я группа, ОО (n = 90)	4-я группа, здоровые (n = 50)			значение	CI 95%
G	97/0,538	80/0,800	16,63	0,000	0,32	0,18—0,56
A	83/0,462	20/0,200			3,10	1,78—5,41
G/G	13/0,154	28/0,6			0,13	0,06—0,3
G/A	70/0,769	22/0,4	22,27	0,0001	4,45	2,11—9,41
A/A	7/0,077	0			0	0
Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		$\chi^2$	$p$	OR	
	2-я группа, МЗО (n = 50)	4-я группа, здоровые (n = 50)			значение	CI 95%
G	58/0,581	80/0,800	7,57	0,006	0,42	0,23—0,79
A	42/0,419	20/0,200			2,36	1,27—4,39
G/G	11/0,194	28/0,6			0,22	0,09—0,53
G/A	38/0,774	22/0,4	12,68	0,002	4,03	1,71—9,49
A/A	1/0,021	0			0	0
Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		$\chi^2$	$p$	OR	
	3-я группа, АГ без ожирения (n = 30)	4-я группа, здоровые (n = 50)			значение	CI 95%
G	29/0,475	80/0,800	16,47	0,000	0,25	0,12 — 0,49
A	31/0,525	20/0,200			4,05	2,03 — 8,11
G/G	0,000	28/0,6			0,00	0
G/A	28/0,950	22/0,4	27,43	0,000	17,82	3,82 — 83,06
A/A	2/0,050	0			0	0

Примечание. ОО — осложнённое ожирение; МЗО — метаболически здоровое ожирение; АГ — артериальная гипертензия; OR — отношение шансов; CI 95% — доверительный интервал для OR,  $p$  — 5% уровень значимости, при котором различия считали достоверными.

тия оценивалась как высокая. Определение зависимости между изучаемыми качественными признаками с целью оценки ассоциации полиморфизма изучаемого гена с высоким/низким уровнем маркеров функционального состояния почек и маркерами почечного повреждения проводилось по таблице сопряженности (кросс-табуляции). Для оценки зависимости количественного (фактор) и качественного (генотип) признаков количественные признаки были преобразованы в качественные по квартильным отклонениям. Сила связи признаков измерялась коэффициентом сопряженности (информативности) Пирсона. Зависимость считалась статистически достоверной при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты.** АГ I—II степени (Европейские рекомендации по АГ, 2013 г.) установлена у всех больных 1-й и 3-й групп, средняя длительность АГ составила

4,1  $\pm$  2,5 года, межгрупповых различий не определялось. Основные показатели по группам представлены в табл. 1.

В 1-й группе показатели МАУ, TNF $\alpha$ , IL6 в крови и моче, коллагена IV типа оказались достоверно выше, чем в группах без ожирения или с нормотонией. Во 2-й и 3-й группах отмечалось значимое повышение содержания IL6 в крови по сравнению с его концентрацией у здоровых лиц. В 1-й группе установлена положительная связь TNF $\alpha$  с содержанием общего холестерина ( $r = 0,42$ ), МАУ ( $r = 0,41$ ), коллагена IV типа в моче ( $r = 0,51$ ), отрицательная — с концентрацией ЛПВП ( $r = -0,41$ ). Также в 1-й группе выявлена связь содержания IL6 в сыворотке крови с индексом массы тела (ИМТ) ( $r = 0,46$ ), объёмом талии ( $r = 0,6$ ), САД ( $r = 0,41$ ), ДАД ( $r = 0,4$ ), МАУ ( $r = 0,4$ ), фактором некро-

за пухоли (ФНО) ( $r = 0,42$ ), СКФ ( $r = -0,51$ ); корреляция концентрации *IL6* в моче с МАУ ( $r = 0,48$ ) и ФНО ( $r = 0,43$ ). Во 2-й группе выявлена отрицательная корреляция *TNF $\alpha$*  с ЛПВП ( $r = -0,55$ ), *IL6* крови с ЛПНП ( $r = 0,7$ ), *IL6* мочи с МАУ ( $r = 0,71$ ). В 3-й группе установлена связь содержания *IL6* в моче с МАУ ( $r = 0,5$ ) и коллагеном IV типа ( $r = 0,54$ ).

В 1-й группе оптимальная СКФ ( $> 90$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) установлена у 53(58,8%) пациентов. У 26(28,8%) человек отмечалось незначительное снижение данного показателя (60—90 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), у 8(8,8%) пациентов наблюдалось повышение СКФ ( $> 125$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), и у 3(3,3%) человек выявлено умеренное снижение СКФ (45—60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>).

Во 2-й группе оптимальная СКФ установлена у 35(70%) пациентов. У 10(20%) человек отмечалось незначительное снижение, и у 5(10%) — повышение СКФ.

В 3-й группе оптимальная СКФ констатирована у 22(73%) пациентов, и незначительное снижение — у 8(26%). Уровень МАУ выше 30 мг/мл был верифицирован у 22(24,4%) пациентов 1-й группы. В 3-й группе данный показатель был в два раза ниже у 4(13,3%) человек. При анализе подгрупп в зависимости от СКФ и уровня МАУ выявлено, что уровни *TNF $\alpha$* , *IL6* в моче, коллагена IV типа были выше в группах с МАУ более 30 мг/сут и СКФ менее 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (табл. 2).

При изучении комбинаций аллельных вариантов полиморфизма -308GA гена *TNF $\alpha$*  в когорте здоровых лиц преобладал генотип GG в 60% случаев ( $p < 0,001$ ) и мажорный аллель G в 80% случаев ( $p < 0,001$ ). В исследуемых группах пациентов с осложнённым ожирением, неосложнённым ожирением и у пациентов с АГ без ожирения доминировал генотип GA в 77% ( $\chi^2 = 22,27$ ;  $p < 0,001$ ; QR = 4,5), 77,42% ( $\chi^2 = 12,68$ ;  $p = 0,002$ ; QR = 4,03) и в 95% ( $\chi^2 = 27,4$ ;  $p < 0,001$ ; QR = 17,8) случаев соответственно. При этом в группе больных с осложнённым ожирением минорная гомозигота AA гена *TNF $\alpha$*  (-308GA) встречалась у 7,7% больных в сравнении с донорами, у которых он не был найден ( $\chi^2 = 16,70$ ;  $p < 0,001$ ; QR = 3,1) (табл. 3).

При изучении распространённости генотипов и аллелей полиморфизма -174CG гена *IL6* нами не выявля-

но статистически значимых различий между донорами и пациентами 2-й и 3-й групп. В когортах здоровых и больных с ОО, МЗО и у пациентов с АГ без ожирения преобладал генотип CG в 60%, 53,85% ( $\chi^2 = 1,9$ ;  $p = 0,54$ ; QR = 0,78), 51,61% ( $\chi^2 = 1,23$ ;  $p = 0,47$ ; QR = 0,71) и в 60% ( $\chi^2 = 0,47$ ;  $p = 1,0$ ; QR = 1,00) случаев соответственно. При этом в группе больных с ОО достоверно чаще встречался GG вариант гена *IL6* (-174CG) — в 26,92% случаев ( $\chi^2 = 1,90$ ;  $p = 0,04$ ; QR = 2,00) в сравнении с донорами — 15,56% случаев.

Проведено изучение взаимосвязи полиморфизма генов цитокинов и функционального состояния почек (табл. 4).

В работе не было установлено наличие ассоциации полиморфизма промоторного региона -308GA гена *TNF $\alpha$*  с уровнем МАУ. В группе больных с уровнем МАУ более 30 мг/сут регистрировалась достоверно большая частота встречаемости (29,41%) аллельного варианта GG гена *IL6* (-174CG) ( $\chi^2 = 2,88$ ;  $p = 0,04$ ; QR = 2,50), чем у пациентов с МАУ менее 30 мг/сут (14,29%). У пациентов с оптимальной СКФ доминантный генотип GG и аллель G гена *TNF $\alpha$*  (-308GA) обнаруживались значимо чаще, в 20% ( $\chi^2 = 7,16$ ;  $p = 0,028$ ; QR = 3,75) и 60,38% случаев ( $\chi^2 = 2,14$ ;  $p = 0,04$ ; QR = 1,52), в сравнении с группой с СКФ менее 90 мл/мин. В группе с незначительным снижением СКФ выявлено увеличение частоты встречаемости аллеля A — в 6,52% случаев ( $\chi^2 = 2,15$ ;  $p = 0,04$ ; QR = 1,06) в сравнении с группой с оптимальной СКФ. Значимых различий частоты встречаемости генотипов полиморфизма *IL6* (-174CG) у пациентов в зависимости от СКФ выявлено не было.

Установлена ассоциация полиморфизма промоторного региона гена *TNF $\alpha$*  (-308GA) с уровнем САД ( $p = 0,04$ ) и ДАД ( $p = 0,02$ ), уровнем креатинина ( $p = 0,002$ ), *IL6* в крови ( $p = 0,04$ ), а также с повышенной экспрессией *TNF $\alpha$*  ( $p = 0,027$ ). Полиморфизм -174CG гена *IL6* был ассоциирован с повышенным сывороточным уровнем *TNF $\alpha$*  ( $p = 0,04$ ).

**Обсуждение.** Результаты проведённого исследования подтверждают, что ожирение, как и АГ, является фактором риска снижения функции почек [4]. Так, в группе МЗО незначительное снижение СКФ было выявлено у 20% больных, при этом не выявлено МАУ, в

Таблица 4

Частота встречаемости аллельных вариантов генов *IL6* (-174CG) и *TNF $\alpha$*  (-308GA) в зависимости от уровня МАУ и СКФ

Генотип/аллели	МАУ < 30 мг/сут (n = 144)	МАУ > 30 мг/сут (n = 26)	QR	$p_1$	СКФ 90—125 мл/мин (n = 110)	СКФ 60—90 мл/мин (n = 44)	QR	$p_2$	
<i>TNF</i> G308A	GG,%	11,43 ± 5,38	13,24 ± 4,11	0,85	0,79	20,75 ± 5,57	6,52 ± 3,64	3,75	0,02
	GA,%	82,86 ± 6,37	80,88 ± 4,77	1,14	0,80	79,25 ± 5,57	86,96 ± 4,97	0,57	0,31
	AA,%	5,71 ± 3,92	5,88 ± 2,85	0,97	0,97	0 ± 0	6,52 ± 3,64	0,40	0,05
Аллели	G,%	52,86 ± 5,97	53,68 ± 4,28	0,97	0,91	60,38 ± 4,75	50,00 ± 5,21	1,52	0,04
	A,%	47,14 ± 5,97	46,32 ± 4,28	1,03	0,91	39,62 ± 4,75	50,00 ± 5,21	0,66	0,04
<i>IL6</i> C174G	CC,%	28,57 ± 7,64	22,06 ± 5,03	1,41	0,48	28,30 ± 6,19	19,57 ± 5,85	1,62	0,31
	CG,%	57,14 ± 8,36	48,53 ± 6,06	1,41	0,41	50,94 ± 6,87	50,00 ± 7,37	1,04	0,93
	GG,%	14,29 ± 5,92	29,41 ± 5,53	0,40	0,04	20,75 ± 5,57	30,43 ± 6,78	0,60	0,28
Аллели	C,%	57,14 ± 5,91	46,32 ± 4,28	1,54	0,05	53,77 ± 4,84	44,57 ± 5,18	1,45	0,2
	G,%	42,86 ± 5,91	53,68 ± 4,28	0,65	0,05	46,23 ± 4,84	55,43 ± 5,18	0,69	0,2

Примечание.  $p_1$  — 5% уровень значимости, при котором различия в группах в зависимости от уровня МАУ считали достоверными;  $p_2$  — 5% уровень значимости, при котором различия в группах в зависимости от СКФ считали достоверными.

группе АГ без ожирения у 26% больных установлено снижение СКФ, у 13,3% — МАУ, в группе ОО у 37,7% пациентов обнаружено снижение СКФ и у 24,4% — МАУ.

Высокий уровень *IL6* в крови во всех группах по сравнению с группой здоровых лиц можно объяснить наличием ряда факторов. У здорового человека до 10—15% *IL6* синтезируется жировой тканью, при увеличении жировой массы концентрация *IL6* повышается, потому ожирение принято рассматривать как хроническое подострое воспаление [8]. Висцеральная ткань продуцирует в 3 раза больше *IL6*, чем подкожная, что подтверждают наши данные: у лиц с одинаковым ИМТ концентрация *IL6* в 1,5 раза выше в группе с ОО, чем у лиц с МЗО. *IL6* синтезируется макрофагами, клетками эндотелия, повышение его концентрации ассоциировано с прогрессированием атеросклероза [6, 8—10], что объясняет увеличение уровня *IL6* у больных 3-й группы в сравнении с контролем. *TNFα* рассматривают как маркер инсулинорезистентности при ожирении, доказана роль *TNFα* в прогрессировании сосудистых нарушений у больных СД [7]. В нашем исследовании повышение *TNFα* было выявлено в группе пациентов с ОО, что можно объяснить неблагоприятным сочетанием компонентов МС.

У больных с гломерулонефритом, дислипидемией, диабетической нефропатией, ХБП повышается концентрация провоспалительных цитокинов (*TNFα*, *IL6* в крови и моче), поддерживающих хронический воспалительный процесс в почке. Полученные данные находят подтверждение и в литературе [6, 7]. В группе ОО уровни *TNFα*, *IL6* в крови и моче, МАУ и коллагена IV типа были значимо выше, чем в группах сравнения, что предполагает усиление неблагоприятного воздействия на почку при сочетании ожирения и АГ. Анализ полученных данных показал, что прогрессирование почечной дисфункции ассоциировано с активацией цитокинового ответа, что подтверждают работы других исследователей [7].

Анализ распределения полиморфизма аллелей гена *TNFα* (-308GA) в когорте здоровых лиц показал преобладание носительства генотипа GG, что подтверждает данные ранее проведенных исследований [14—17], тогда как в группах МЗО, АГ без ожирения и ОО преобладало носительство генотипа GA ( $p < 0,001$ ). Носительство минорной гомозиготы AA было ассоциировано с ОО. Установленная ассоциация полиморфизма промоторного региона -308GA гена *TNFα* с уровнем САД и ДАД в сочетании с увеличением частоты встречаемости полиморфизма в группе больных АГ позволяет рассматривать данный результат как маркер генетической предрасположенности к развитию АГ. Ассоциация полиморфизма промоторного региона -308GA гена *TNFα* с уровнем СКФ может свидетельствовать о вкладе данного полиморфизма в предрасположенность к развитию ХБП. Установленная ассоциация полиморфизма промоторного региона -634G/C гена с повышенной экспрессией *TNFα* может вносить вклад в активацию системного воспаления в группах носителей; наши результаты подтверждают данные других исследователей [14]. Анализ распределения полиморфизма аллелей гена *IL6* (-174CG) выявил увеличение числа носителей минорного аллеля GG в группе ОО в сравнении с группой здоровых. Установленная ассоциация полиморфизма промоторного региона -174CG гена *IL6* с уровнем МАУ может

свидетельствовать о вкладе данного полиморфизма в предрасположенность к развитию ХБП. Полученная взаимосвязь полиморфизма -174CG гена *IL6* с концентрацией *TNFα* ( $p = 0,04$ ) свидетельствует в вкладе данного полиморфизма в активацию системного воспаления, что находит подтверждение в литературе [14]. В работе не выявлена ассоциация полиморфизма -174CG гена *IL6* с уровнем продукции *IL6*.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что носительство минорных аллелей AA гена *TNFα* (-308GA) и GG гена *IL6* (-174CG) ассоциировано с развитием АГ и метаболически осложнённого ожирения. Аллельный полиморфизм генов *TNFα* (-308GA) и *IL6* (-174CG) оказывает избирательное влияние на спонтанную продукцию провоспалительных цитокинов и ассоциируется с нарушением функции почек. Тесная связь повышенного уровня провоспалительных цитокинов со снижением функции почек и МАУ свидетельствует о вкладе *TNFα* и *IL6* в развитие и прогрессирование хронической болезни почек.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА (пп.10, 14—15, 17 см. REFERENCES)

1. Мычка В.Б., Верткин А.Л., Вардаев Л.И., Дружилов М.А., Ипаткин Р.В., Калинин А.Л., и др. Консенсус экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013; 12(6): 41—82.
2. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Гриценко О.В., Отт А.В. Метаболический синдром: сложные и нерешенные проблемы. *Российский кардиологический журнал*. 2014; (3): 63—71.
3. Романцова Т.И., Островская Е.В. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость. *Альманах клинической медицины*. 2015; 1(1): 75—86.
4. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В., Кобалава Ж.Д., Бобкова И.Н., Виллевалде С.В., и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Российский кардиологический журнал*. 2014; 8: 7—37.
5. Крячковская А.А., Савельева С.А., Галлямов М.Г. Роль ожирения в поражении почек при метаболическом синдроме. *Нефрология и диализ*. 2010; 1: 34—8.
6. Хайбуллина З.Р., Зиямутдинова З.К., Сулейманова Г.Г., Косникова И.В. Биомаркеры системного воспаления и динамика липидного профиля при различной степени ожирения. *Universum: медицина и фармакология. Электронный научный журнал*. 2015; 12: 23. <http://7universum.com/ru/med/archive/item/2847>
7. Хасанова Ю.В., Галкина А.Б., Нелаева А.А., Медведева И.В. Особенности липидного обмена и уровня провоспалительных цитокинов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией в зависимости от стадии хронической болезни почек. *Ожирение и метаболизм*. 2012; 2: 53—6.
8. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А. Жировая ткань как эндокринный орган. *Ожирение и метаболизм*. 2006; 1: 6—13.
9. Кушнаренко Н.Н., Говорин А.В. Клинико-иммунологические закономерности при первичной подагре с артериальной гипертензией. *Медицина в Кузбассе*. 2011; 4: 30—3.
10. Амелянович М.Д., Морозик П.М., Гончар А.Л., Моссэ И.Б. Генетические факторы риска развития метаболического синдрома. *Сборник научных трудов. Молекулярная и прикладная генетика*. 2013; (16): 24—31.
11. Шамонина Т.Н., Радаева О.А., Новикова Л.В., Трофимов В.А. Полиморфизм генов IL-6 при артериальной гипертензии у паци-

ентов с метаболическим синдромом. *Фундаментальные исследования*. 2014; 10—8: 1591—4.

13. Камышова Е.С., Швецов М.Ю., Бурденный А.М., Чжэн А., Кутырина И.М., Носиков В.В. Ассоциация полиморфных маркеров генов TNF, IL6 и IL10 с клинико-морфологическими особенностями хронического гломерулонефрита. *Клиническая нефрология*. 2016; 1: 12—6.
16. Коненков В.И., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Климонтов В.В., Королев М.А., Фазуллина О.Н., Лапсина С.А., Королева Е.Г. Ассоциация вариантов гена фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) и генов цитокинов (IL-1B, IL4, IL8, IL10, TNF $\alpha$ ) с сахарным диабетом 2-го типа у женщин. *Сахарный диабет*. 2012; 3: 4—10.

## REFERENCES

1. Mychka V.B., Vertkin A.L., Vardaev L.I., Druzhilov M.A., Ipatkin R.V., Kalinkin A.L., et al. Experts' consensus on the interdisciplinary approach towards the management, diagnostics, and treatment of patients with metabolic syndrome. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2013; 12(6): 41—82. (in Russian)
2. Chumakova G.A., Veselovskaya N.G., Griksenko O.V., Ott A.V. Metabolic syndrome: challenging and unresolved issues. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*. 2014; (3): 63—71. (in Russian)
3. Romantsova T.I., Ostrovskaya E.V. Metabolically healthy obesity: definition, protective factors, clinical relevance. *Almanakh klinicheskoy meditsiny*. 2015; 1(1): 75—86. (in Russian)
4. Moiseev V.C., Mukhin N.A., Smirnov A.V., Kobalava J.D., Bobkova I.N., Villevalde S.V. et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*. 2014; 8: 7—37. (in Russian)
5. Kryachkova A.A., Savelyeva S.A., Gallyamov M.G., Shestakova M.V., Kutiryna I.M. The role of obesity in renal injury in patients with metabolic syndrome. *Nefrologiya i dializ*. 2010; 1: 34—8. (in Russian)
6. Haybullina Z.R., Ziyamutdinova Z.K., Sulejmanova G.G., Kosnikova I.V. Biomarkers of a systemic inflammation and the dynamics of a lipide profile at various degree of an obesity. *Universum: meditsina i farmakologiya. elektronnyy nauchnyy zhurnal*. 2015; 12: 23. <http://7universum.com/ru/med/archive/item/2847>. (in Russian)
7. Khasanova Y.V., Galkina A.B., Nelaeva A.A., Medvedeva I.V. Features of lipide exchange and level of proinflammatory cytokines at patients with a diabetes mellitus 2 types with a diabetic nephropathy depending on a stage of chronic kidneysdisease. *Ozhirenie i metabolizm*. 2012; 2: 53—6. DOI: 10.14341/omet2012253-56 (in Russian)
8. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Butrova S.A. Fatty tissue as endocrine organ. *Ozhirenie i metabolizm*. 2006; 1: 6—13.
9. Kushnarenko N.N., Govorin A.V. Clinic immunologic patterns at primary gout with arterial hypertension. *Meditsina v Kuzbasse*. 2011; 4: 30—3. (in Russian)
10. Sardar Sindhu,Reeby Thomas, Puthiyaveetil Shihab, Devarajan Sriraman, Kazem Behbehani, Rasheed Ahmad.Obesity Is a Positive Modulator of IL-6R and IL-6 Expression in the Subcutaneous Adipose Tissue: Significance for Metabolic Inflammation. *PLoS One*. 2015; 10(7): e0133494.
11. Ameliyanovich M.D.,Marozik P.M., Gonchar A.L., Mosse I.B. Molecular and Applied Genetics. *Sbornik nauchnyh trudov. Molekulyarnaya i prikladnaya genetika*. 2013; (16): 24—31.(in Russian)
12. Shamonina T.N., Radaeva O.A., Novikova L.V., Trofimov V.A. Polymorphism of genes of IL-6 at arterial hypertension at patients with a metabolic syndrome. *Fundamentalnyie issledovaniya*. 2014; 10—8: 1591—4. (in Russian)
13. Kamyshova E.S., Shvetsov M.Yu., Burdenyy A.M., Chzhen A., Kutyrina I.M., Nosikov V.V. Association of polymorphic markers of genes of TNF, IL6 and IL10 with clinical-morphological features of a chronic glomerulonephritis. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2016; 1: 12—6. (in Russian)
14. Szabó G.V., Acsády G. Tumornecrosis-factor- $\alpha$  308 GA polymorphism in atherosclerotic patients. *Pathol. Oncol. Res.* 2011 Dec; 17(4): 853—7.
15. Marso S.P., House J.A., Hopkins P.J. Increase in interleukin-6 following arterial injury is related to insulin resistance, the -174GC polymorphism and complex plaque morphology. *Int. J. Immunogenet* 2006; 5(33): 347—54.
16. Konenkov V.I., Shevchenko A.B., Prokof'ev V.F., Klimontov V.V., Korolev M.A., Fazullina O.N. et al. Association of vascular endothelial growth factors (VEGF) gene and cytokines (IL-1B, IL4, IL8, IL10, TNF $\alpha$ ) genes combinations with types 2 diabetes mellitus in women. *Sakharnyi diabet*. 2012; 3: 4—10. (in Russian)
17. Liu Y, Berthier-Schaad M.D. Fallin L-6 haplotypes, inflammation, and risk for cardiovascular disease in a multiethnic dialysis cohort. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2006; 3(17): 863—70.

Поступила 10.07.17  
Принята к печати 18.07.17