

14. Гладких Н. Н., Редько Ю. П., Ягода А. В. Особенности дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией с добавочными почечными артериями. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(2):338-342. [Gladkikh N. N., Red'ko Y. P., Yagoda A. V. Peculiarities of endothelial dysfunction in hypertensive patients with additional renal arteries. *Meditinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. – *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(2):338-342. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14046>
15. Ягода А. В., Гладких Н. Н., Гладких Л. Н. Особенности адгезивной функции эндотелия при различных клинических вариантах первичного пролапса митрального клапана. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(1):45-50. [Yagoda A. V., Gladkikh N. N., Gladkikh L. N. The specifics of adhesion function of endothelium in various clinical variants of primary mitral valve prolapse. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. – *Cardiovascular therapy and prevention*. 2016;15(1):45-50. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-45-50>
16. Bruno R. M., Ghiadoni L., Seravalle G., Dell'oro R., Taddei S. [et al.]. Sympathetic regulation of vascular function in health and disease. *Front. Physiol.* 2012;3:284. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00284>

Поступила 15.11.2023

Сведения об авторах:

Гладких Наталья Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии; тел.: +79682683497; e-mail: ngladkih@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4510-3604>

Редько Юлия Петровна, кандидат медицинских наук, врач-нефролог; тел.: +79624499540; e-mail: jrsredko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0573-8720>

Ягода Александр Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии; тел.: +79064907330; e-mail: alexander.yagoda@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5727-1640>

© Коллектив авторов, 2024

УДК 616.153.915-074:616.12-005.4+616.379-008.64

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19005>

ISSN – 2073-8137

Роль полиморфизма генов про- и противовоспалительных цитокинов в развитии коморбидной формы артериальной гипертензии на фоне хронической обструктивной болезни лёгких

Ю. И. Прозоровская, И. И. Павлюченко, Я. В. Клименко,
А. Н. Мороз, Л. Р. Гусарук, К. Ю. Лазарев, А. П. Сторожук

Кубанский государственный медицинский университет,
Краснодар, Российская Федерация

The role of gene polymorphism of pro- and anti-inflammatory cytokines in the development of a comorbid form of arterial hypertension with chronic obstructive pulmonary disease

Prozorovskaya Yu. I., Pavluchenko I. I., Klimenko Ya. V.,
Moroz A. N., Gusaruk L. R., Lazarev K. Yu., Storozhuk A. P.

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Проведено исследование полиморфизма ряда генов про- и противовоспалительных интерлейкинов (IL-6, IL-10 и TNF α) у жителей Краснодарского края с коморбидной формой (КФ) артериальной гипертензии (АГ) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), относящихся к группе мультифакториальных заболеваний (МФЗ) как факторов риска развития изучаемых патологий и их раннего прогнозирования.

В исследование включены 162 пациента с МФЗ популяции Краснодарского края в возрастном диапазоне от 18 до 80 лет, которые были разделены на группы: 1 группа – пациенты с диагнозом АГ различных стадий, высокого и очень высокого риска (n=78); 2 группа – пациенты с КФ АГ различных стадий, высокого и очень высокого риска на фоне ХОБЛ (n=62); 3 группа – пациенты с ХОБЛ без АГ (n=22).

Результат генотипирования полиморфизмов генов иммунной системы в популяции жителей Краснодарского края показал, что факторами риска в развитии КФ АГ+ХОБЛ могут выступать определенные полиморфные варианты генов вышеуказанных интерлейкинов. Это генотипы CG или GG -174C>G IL-6 и GA или AA -308G>A TNF. Носительство генотипа AA -1082G>A IL-10 является фактором риска развития ХОБЛ.

Ключевые слова: полиморфизм генов, генотипирование, коморбидная патология, интерлейкины, воспаление, окислительный стресс

The polymorphism of a number of pro- and anti-inflammatory interleukin genes (IL-6, IL-10 and TNF α) was studied in residents of Krasnodar Region with comorbid form (CF) of arterial hypertension (AH) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as the risk factors for the development of the studied pathologies and their early prognosis.

The study included 162 patients with multifactorial diseases aged 18 to 80 years, the residents of the Krasnodar Region, who were divided into 3 groups: group 1 – patients diagnosed with hypertension of various stages, high and very high risk (n=78); group 2 – patients with CF hypertension of various stages, high and very high risk on the background of COPD (n=62); group 3 – patients with COPD without AH (n=22).

The result of immune system genotyping, the gene polymorphisms in the population of residents of the Krasnodar Region showed that certain polymorphic variants of the above-mentioned interleukins genes can act as risk factors in the development of CF AH+COPD. These was the genotypes CG or GG -174C>G IL-6 and GA or AA -308G>A TNF. The carrying of the AA -1082G>A IL-10 genotype was a risk factor for COPD.

Keywords: gene polymorphism, genotyping, comorbid pathology, interleukins, inflammation, oxidative stress

Для цитирования: Прозоровская Ю. И., Павлюченко И. И., Клименко Я. В., Мороз А. Н., Гусарук Л. Р., Лазарев К. Ю., Сторожук А. П. Роль полиморфизма генов про- и противовоспалительных цитокинов в развитии коморбидной формы артериальной гипертензии на фоне хронической обструктивной болезни лёгких. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2024;19(1):25-30. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19005>

For citation: Prozorovskaya Yu. I., Pavluchenko I. I., Klimenko Ya. V., Moroz A. N., Gusaruk L. R., Lazarev K. Yu., Storozhuk A. P. The role of gene polymorphism of pro- and anti-inflammatory cytokines in the development of a comorbid form of arterial hypertension with chronic obstructive pulmonary disease. *Medical News of North Caucasus*. 2024;19(1):25-30. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19005> (In Russ.)

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
ДИ – доверительный интервал
ИЛ – интерлейкины
ИЛ-6, IL-6 – интерлейкин 6
ИЛ-10, IL-10 – интерлейкин 10

КФ – коморбидная форма
МФЗ – мультифакториальные заболевания
ОШ – оценка шансов
ФНО- α , TNF α – фактор некроза опухоли альфа
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ЦК – цитокины

Артериальная гипертензия (АГ) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относятся к самым распространенным заболеваниям [1, 2]. Наличие коморбидности АГ и ХОБЛ может усугублять течение и исходы данных заболеваний. АГ способна влиять на симптоматику ХОБЛ, увеличивая риск развития сердечно-сосудистых осложнений, а ХОБЛ может ухудшать контроль артериального давления (АД) [3].

Иммунная система и воспалительные процессы имеют важное значение в развитии коморбидной формы (КФ) АГ в сочетании с ХОБЛ [4–6]. Развитие воспалительных процессов при ХОБЛ способствует повреждению эндотелия, активации окислительного стресса, увеличению сосудистого сопротивления и развитию стойкой АГ [5]. В настоящее время не исчерпана актуальность изучения роли полиморфизма генов отдельных компонентов иммунной системы как факторов предрасположенности и развития мультифакториальных заболеваний (МФЗ) и их КФ, что относится к сочетанной патологии АГ и ХОБЛ [6].

В первую очередь, это относится к цитокинам (ЦК), которые непосредственно участвуют в воспалительных реакциях. Особую роль при рассматриваемых заболеваниях играют интерлейкины 6, 10 (ИЛ-6 и ИЛ-10), а также фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α).

Учитывая важную роль изучения полиморфизма различных генов в развитии МФЗ, а также недостаточную изученность связи полиморфизма генов различных ЦК с развитием таких патологий, как АГ и ХОБЛ и их КФ, в том числе и с учетом региональных популяционных особенностей, в данном исследовании главной целью стало изучение полиморфизма генов ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- α и анализ их связи с развитием КФ АГ на фоне ХОБЛ у пациентов – жителей Краснодарского края.

Материал и методы. Исследованы биоматериалы 162 пациентов в возрастном диапазоне от 18 до 80 лет с МФЗ. Набор пациентов осуществлялся на

базе ГБУЗ «Городская поликлиника № 25» и ГБУЗ «ККБ № 2» МЗ КК, пульмонологическое отделение. Соблюдены рекомендуемые этические принципы проведения биомедицинских исследований, с учетом положительного решения этического комитета Кубанского государственного медицинского университета на проведение исследований. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие. Исследование осуществлялось на базе лаборатории молекулярно-генетических исследований кафедры биологии с курсом медицинской генетики.

Учитывая жалобы, данные анамнеза, клинические, лабораторные и инструментальные обследования, пациенты были разделены на 3 группы: 1 группа – пациенты с диагнозом АГ различных стадий, высокого и очень высокого риска (n=78); 2 группа – пациенты с КФ АГ различных стадий, высокого и очень высокого риска на фоне ХОБЛ (n=62); 3 группа – пациенты с ХОБЛ без АГ (n=22). В группу контроля вошли условно здоровые лица соответствующего возраста (n=22).

В исследование не были включены пациенты, которые соответствовали нижеприведенным критериям исключения: отсутствие наличия подписанного согласия на участие в исследовании, различные инфекционные заболевания, онкологические заболевания различной локализации, профессиональные заболевания, АГ вторичного генеза, левожелудочковая сердечная недостаточность стадии IIA и выше, отсутствие у пациента понимания и осуществления требований рекомендуемого протокола, наличие каких-либо противопоказаний к необходимым диагностическим процедурам, предусмотренным протоколом исследования.

Метод исследования включал: выделение ДНК из лейкоцитов периферической венозной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» («Литех», Россия); проведение полимеразной цепной реакции с использованием олигонуклеотидных праймеров; типирование полиморфных локусов -1082G>A IL-10, -592C>A IL-10 и -308G>A TNF методом полимераз-

ной цепной реакции синтеза ДНК на амплификаторе Rotor-Gene Q в режиме реального времени [7]. Типирование полиморфного локуса гена -174C>G *IL-6* проводили методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК на амплификаторе «Терцик» [8].

Статистическая обработка результатов была выполнена с помощью программы The Jamovi project (2022) (Version 2.3). Распределение частот генотипов между группами оценивали с помощью построения таблицы сопряженности и оценки критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Оценку значимости различий

генотипов в группах проводили путём вычисления оценки шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (ДИ). Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Результаты генотипирования полиморфизмов генов иммунной системы были статистически обработаны. В изученных группах пациентов не выявлено статистически значимого отклонения от равновесия Харди – Вайнберга. Частота встречаемости полиморфизмов генов у исследуемых групп пациентов отражена в таблице 1.

Таблица 1

Частота встречаемости полиморфизмов генов у исследуемых групп пациентов

Ген	Генотип	1-я группа (АГ)	2-я группа (ХОБЛ+АГ)	3-я группа (ХОБЛ без АГ)	Контрольная группа
-174C>G <i>IL-6</i>	CC	14 (17,9 %)	2 (3,2 %)	8 (36,4 %)	1 (4,8 %)
	CG	45 (57,7 %) ^ ^ #	43 (69,4 %) ^ ^ \$	8 (36,4 %) # \$	16 (76,2 %)
	GG	19 (24,4 %) ^	17 (27,4 %) ^ \$	6 (27,3 %) \$	4 (19 %)
IL 10 G-1082A	GG	13 (16,7 %)	5 (8,1 %)	0 (0 %)	5 (23,8 %)
	GA	36 (46,2 %)	32 (51,6 %)	6 (27,3 %)	9 (42,9 %)
	AA	29 (37,2 %) #	25 (40,3 %)	16 (72,7 %) * #	7 (33,3 %)
IL 10 C-592A	CC	42 (53,8 %)	35 (56,5 %)	10 (45,5 %)	13 (61,9 %)
	CA	29 (37,2 %)	18 (29 %)	10 (45,5 %)	6 (28,6 %)
	AA	7 (9 %)	9 (14,5 %)	2 (9,1 %)	2 (9,5 %)
-308G>A <i>TNF</i>	GG	57 (73,1 %)	28 (45,2 %)	18 (81,8 %)	16 (76,2 %)
	GA	17 (21,8 %) ^ ^ ^	33 (53,2 %) * ^ ^ ^ \$	4 (18,2 %) \$	4 (19 %)
	AA	4 (5,1 %)	1 (1,6 %)	0 (0 %)	1 (4,8 %)

Примечание: * – различия между группой исследования и группой контроля при $p < 0,05$ (** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$); ^ – различия между группой исследования ХОБЛ + АГ и группой АГ при $p < 0,05$ (^ – при $p < 0,01$, ^^^ – при $p < 0,001$); # – различия между группой исследования ХОБЛ без АГ и группой АГ при $p < 0,05$ (## – при $p < 0,01$, ### – при $p < 0,001$); \$ – различия между группой исследования ХОБЛ с АГ и группой ХОБЛ без АГ при $p < 0,05$ (\$\$ – при $p < 0,01$, \$\$\$ – при $p < 0,001$).

При изучении распределения генотипов полиморфизма гена -1082G>A *IL-10* выявлено, что генотип AA достоверно чаще встречался в 3-й группе пациентов (ХОБЛ без АГ) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$; точный критерий Фишера 0,00806; ОШ=24,2; 95 % ДИ: 1,18–496) и в 2 раза чаще, чем в 1-й группе пациентов (АГ) ($p < 0,05$; точный критерий Фишера 0,01199; ОШ=0,07; 95 % ДИ: 0,003–1,27).

Известно, что ИЛ-10 относится к противовоспалительным регуляторным ЦК. Наличие мутации полиморфизма гена -592C>A *IL-10*, а также мутации полиморфизма гена -1082G>A *IL-10* вызывает снижение продукции ИЛ-10, в результате чего изменяется направленность и выраженность иммунного ответа, а также своевременность и эффективность межклеточной сигнализации [9]. В описанных исследованиях на моделях мышей с нокаутом ИЛ-10 и внутривенным введением ангиотензина II показана его роль в регуляции АД путем коррекции активированной иммунной системы [10, 11]. Достаточно хорошо изучена связь полиморфизмов гена *IL-10* с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, при этом процессы мало изучены у пациентов с КФ АГ, что требует дальнейшего исследования [12, 13].

При сравнении распределения генотипов полиморфизма гена -174C>G *IL-6* между группами были отмечены статистически значимые различия. Генотип CG в 1,9 раза чаще встречался во 2-й группе пациентов (ХОБЛ+АГ) по сравнению с 3-й (ХОБЛ без АГ) группой ($p < 0,05$; точный критерий Фишера 0,00015; ОШ=21,5; 95 % ДИ: 3,836–120,491) и в 1,5 раза чаще

по сравнению с 1-й группой (АГ) пациентов ($p < 0,05$; $\chi^2=7,293$; ОШ=6,689; 95 % ДИ: 1,435–31,184). Генотип CC во 2-й группе пациентов (ХОБЛ + АГ) встречался в 5 раз реже по сравнению с 1-й группой (АГ) пациентов и в 10 раз реже по сравнению с 3-й группой, что свидетельствует о более выраженной активации иммунной системы, а следовательно, и более выраженной воспалительной реакции у пациентов с КФ АГ на фоне ХОБЛ, так как генотип CG предопределяет более выраженную экспрессию гена -174C>G *IL-6* и соответственно увеличивает уровень в организме ИЛ-6 и выраженность воспаления, а генотип CC определяет менее выраженную экспрессию.

В многочисленных исследованиях показана роль ИЛ-6 как провоспалительного ЦК в развитии АГ, в том числе и ее КФ на фоне ХОБЛ [14]. Ген *IL-6* расположен на хромосоме 7p21. Имеются данные о присутствии в генотипе отдельных популяционных групп различных полиморфных вариантов данного гена (572G/C, -597G/A, -634C/G, -1363G/T, -174G/C), которые влияют на уровень экспрессии и содержания в организме ИЛ-6. SNP-полиморфизм гена -174C>G *IL-6* (rs1800795) является наиболее изученным и представляет собой замену цитозина (C) на гуанин (A) в -174 п.н. Установлено, генотип GG обычно связан с более высокими уровнями ИЛ-6, а генотип CC – с более низкими уровнями ИЛ-6 [15]. При этом различные метаанализы показали противоречивые данные о связи полиморфизма гена -174C>G *IL-6* с развитием АГ, в том числе ее КФ АГ на фоне ХОБЛ, что требует дальнейшего изучения [16–18].

Проведенный анализ распределения генотипов полиморфизма гена -308G>A *TNF* показал, что наибольшая частота встречаемости генотипа GA выявлена во 2-й группе пациентов (ХОБЛ+АГ). Данный генотип в 3 раза чаще отмечен у пациентов 2-й группы по сравнению с контрольной ($p<0,01$; точный критерий Фишера 0,00974; ОШ=4,714; 95 % ДИ: 1,412–15,744) и с 3-й группой (ХОБЛ без АГ) исследования ($p<0,01$, точный критерий Фишера 0,00532, ОШ=5,304; 95 % ДИ: 1,606–17,516) и в 2,5 раза чаще, чем у пациентов 1-й группы (АГ) ($p<0,001$; $\chi^2=13,891$; ОШ=3,952; 95 % ДИ: 1,886–18,279). При этом генотип GG во 2-й группе пациентов (ХОБЛ+АГ) встречался в 1,7 раза реже по сравнению с группой контроля и остальными группами исследования.

ФНО- α относится к провоспалительным ЦК и является инициатором развития воспаления. Он способствует выделению вазоактивных веществ в сосудах, что приводит к вазоконстрикции и, следовательно, к повышению АД [19]. В литературе показана роль

ФНО- α в патогенезе и развитии АГ на фоне различных коморбидных состояний [19–22]. ФНО- α кодируется геном *TNF α* , который локализуется на 6 хромосоме (6p21.33) и является частью генов главного комплекса гистосовместимости, содержит 4 экзона. SNP-полиморфизм гена -308G>A *TNF* (rs1800629) находится в промоторной области. В результате данной мутации происходит замена гуанина (G) на аденин (A). Известно, что генотипы GA и AA полиморфизма гена -308G>A *TNF* приводят к более высокой скорости транскрипции гена *TNF α* , чем генотип GG, что свидетельствует о более выраженном воспалительном ответе [22]. В ранее проводимых исследованиях показана связь данного полиморфизма с развитием КФ АГ на фоне ХОБЛ [23], но эти данные требуют дальнейшего изучения в различных популяционных группах.

В результате исследования была построена модель наследования полиморфизмов генов у исследуемых групп пациентов (табл. 2).

Таблица 2

Модели наследования полиморфизмов генов
у исследуемых групп пациентов

Ген	Модель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Контрольная группа
-174C>G <i>IL-6</i>	CG+GG/CC	65 (83,3 %)/13 (16,7 %) ^ ^ #	61 (98,4 %)/1 (1,6 %) \$ ^ ^	14 (63,6 %)/8 (36,4 %) \$ #	20 (95,2 %)/1 (4,8 %)
	CC+CG/GG	59 (75,6 %)/19 (24,4 %)	45 (72,6 %)/17 (27,4 %)	16 (72,7 %)/6 (27,3 %)	17 (81 %)/4 (19 %)
IL 10 G-1082A	GA+AA/GG	65 (83,3 %)/13 (16,7 %)	58 (93,5 %)/4 (6,5 %)	22 (100 %)/0 (0 %) *	16 (76,2 %)/5 (23,8 %)
	GG+GA/AA	49 (62,8 %)/29 (37,2 %) #	37 (59,7 %)/25 (40,3 %) \$	6 (27,3 %)/16 (72,7 %) * \$ #	14 (66,7 %)/7 (33,3 %)
IL 10 C-592A	CA+AA/CC	36 (46,2 %)/42 (53,8 %)	27 (43,5 %)/35 (56,5 %)	12 (54,5 %)/10 (45,5 %)	8 (38,1 %)/13 (61,9 %)
	CC+CA/AA	71 (91 %)/7 (9 %)	53 (85,5 %)/9 (14,5 %)	20 (90,9 %)/2 (9,1 %)	19 (90,5 %)/2 (9,5 %)
-308G>A <i>TNF</i>	GA+AA/GG	21 (26,9 %)/57 (73,1 %) ^ ^ ^	34 (54,8 %)/28 (45,2 %) ^ ^ ^ \$ *	4 (18,2 %)/18 (81,8 %) \$	5 (23,8 %)/16 (76,2 %)
	GG+GA/AA	74 (94,9 %)/4 (5,1 %)	61 (98,4 %)/1 (1,6 %)	22 (100 %)/0 (0 %)	20 (95,2 %)/1 (4,8 %)

Примечание: * – различия между группой исследования и группой контроля при $p<0,05$ (** – при $p<0,01$, *** – при $p<0,001$); ^ – различия между группой исследования ХОБЛ + АГ и группой АГ при $p<0,05$ (^ – при $p<0,01$, ^^^ – при $p<0,001$); # – различия между группой исследования ХОБЛ без АГ и группой АГ при $p<0,05$ (## – при $p<0,01$, ### – при $p<0,001$); \$ – различия между группой исследования ХОБЛ с АГ и группой ХОБЛ без АГ при $p<0,05$ (\$ – при $p<0,01$, \$\$\$ – при $p<0,001$).

В ходе анализа представленной модели наследования было отмечено, что при доминантном наследовании сочетание генотипов CG+GG полиморфизма гена -174C>G *IL-6* во 2-й группе пациентов (ХОБЛ+АГ) встречалось в 1,5 раза чаще, чем у пациентов 3-й группы (ХОБЛ без АГ) ($p<0,05$; точный критерий Фишера 0,00006; ОШ=34,857; 95 % ДИ: 4,026–301,802) и 1-й группы (АГ) ($p<0,05$; $\chi^2=8,698$; ОШ=0,871; 95 % ДИ: 0,379–2,002). При рецессивной модели наследования не выявлено статистически значимых распределений. Соответственно, учитывая полученные данные, можно предположить, что носительство генотипов CG или GG полиморфизма гена -174C>G *IL-6* увеличивает риск развития КФ АГ на фоне ХОБЛ в 1,5 раза.

Выявлены статистически значимые различия в распределении генотипов полиморфизма гена -1082G>A *IL-10* при доминантной модели наследования между пациентами 3-й группы (ХОБЛ без АГ) и лицами контрольной группы. Генотипы GA+AA в 3-й группе (ХОБЛ без АГ) встречались практически в 1,5 раза чаще, чем в контрольной группе ($p<0,05$;

точный критерий Фишера 0,02114; ОШ=4,531; 95 % ДИ: 1,088–18,870), а генотип GG не обнаружен в 3-й группе. Отмечены статистически значимые различия при рецессивной модели наследования между 3-й группой и остальными исследуемыми группами пациентов, а также контрольной. Генотипы GG+GA встречались в 3-й группе пациентов (ХОБЛ без АГ) в 2,5 раза реже, чем в контрольной группе ($p<0,05$; точный критерий Фишера 0,01480; ОШ=5,33; 95 % ДИ: 1,45–19,7) и 1-й группе пациентов ($p<0,05$; точный критерий Фишера 0,00379; ОШ=0,108; 95 % ДИ: 0,006–1,89), также в 2 раза реже, чем во 2-й группе пациентов ($p<0,01$; точный критерий Фишера 0,01269; ОШ=0,253; 95 % ДИ: 0,0872–0,736).

Рассматривая модели наследования изучаемого полиморфного варианта гена -308G>A *TNF*, можно отметить статистически значимые различия в доминантной модели наследования. Генотипы GA+AA по сравнению с генотипом GG выявлены в 54,8 % случаев во 2-й группе (ХОБЛ+АГ) пациентов, что в 3 раза чаще, чем в контрольной группе ($p<0,05$; точный критерий

Фишера 0,02173; ОШ=3,886; 95 % ДИ: 1,265–11,932) и в 3-й группе наблюдения (ХОБЛ без АГ) ($p < 0,01$; точный критерий Фишера 0,00313; ОШ=5,464; 95 % ДИ: 1,657–18,021), а также в 2,5 раза чаще, чем в 1-й группе пациентов (АГ) ($p < 0,001$; $\chi^2=11,286$; ОШ=3,296; 95 % ДИ: 1,625–6,687), что может свидетельствовать о более выраженной активации воспалительного процесса у пациентов данной группы и являться прогностическим маркером развития КФ АГ на фоне ХОБЛ.

При изучении распределения генотипов полиморфизма гена -592C>A IL-10 и анализа моделей наследования не было выявлено статистически значимых различий между изучаемыми показателями пациентов наблюдаемых групп и показателями контрольной группы (табл. 1, 2).

В результате оценки и статистической обработки полученных данных проведен дополнительный анализ сочетания генотипов изученных полиморфизмов. Выявлено, что во 2-й группе (ХОБЛ+АГ) чаще встречается сочетание генотипов CG+GG -174C>G IL-6, GA+AA -1082G>A IL-10, GA+AA -308G>A TNF (54,8 %), что в 3 раза чаще, чем в 3 группе (ХОБЛ без АГ) (18,2 %), и в 2,6 раза чаще, чем в 1-й группе (АГ) (20,5 %), что можно рассматривать как проблемный генетический

профиль и дополнительный предикторно-прогностический фактор развития КФ АГ на фоне ХОБЛ.

Заключение. Учитывая многофакторную природу и социальную значимость коморбидных патологий и, прежде всего, органов сердечно-легочной системы, таких как АГ и ХОБЛ, в данной работе проанализирована ассоциация генетических маркеров некоторых ИЛ с развитием КФ АГ в сочетании с ХОБЛ. Были изучены полиморфизмы генов как противовоспалительной (-1082G>A IL-10, -592C>A IL-10), так и провоспалительной направленности (-308G>A TNF, -174C>G IL-6). Установлено, что факторами риска в развитии КФ АГ на фоне ХОБЛ могут выступать определённые полиморфные варианты генов вышеуказанных интерлейкинов. Это генотипы CG или GG -174C>G IL-6 и GA или AA -308G>A TNF. Носительство же генотипа AA -1082G>A IL-10 является фактором риска развития ХОБЛ.

Полученные результаты могут быть использованы в качестве дополнительных ранних факторов прогнозирования развития и течения как АГ, так и ХОБЛ и их коморбидной формы.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Григорьева Н. Ю., Майорова М. В., Королёва М. Е., Самолюк М. О. Особенности формирования и развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив*. 2019;91(1):16-47. [Grigoryeva N. Yu., Maiorova M. V., Korolyova M. E., Samolyuk M. O. Comorbidity and polymorbidity of the patient with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases. *Terapevticheskij arhiv. – Therapeutic Archive*. 2019;91(1):16-47. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.01.000027>
2. Pavlyuchenko I. I., Kokov E. A., Kokova L. N., Okhremenko O. S. Influence of the phenotype of the disease on the parameters of the antioxidant defense system and the level of some interleukins in the blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pediatrician*. 2017;8:38-41. <https://doi.org/10.17816/PED8638-41>
3. Амбатьелло Л. Г., Чазова И. Е. Сердечно-сосудистые заболевания и хронические обструктивные болезни легких: патофизиологические особенности и выбор тактики лечения. *Терапевтический архив*. 2020;92(3):78-83. [Ambatiello L. G., Chazova I. E. Cardiovascular diseases and chronic obstructive pulmonary diseases: pathophysiological features and choice of treatment tactics. *Terapevticheskij arhiv. – Therapeutic Archive*. 2020;92(3):78-83. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.03.000456>
4. Tanase D. M., Gosav E. M., Radu S., Ouatu A., Rezus C. [et al.]. Arterial Hypertension and Interleukins: Potential Therapeutic Target or Future Diagnostic Marker? *Int. J. Hypertens*. 2019;3:159283. <https://doi.org/10.1155/2019/3159283>
5. Agustí A., Faner R. Systemic inflammation and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2012;9(2):43-46. <https://doi.org/10.1513/pats.201108-050MS>
6. Barrows I. R., Ramezani A., Raj D. S. Inflammation, immunity, and oxidative stress in hypertension – partners in crime? *Adv. Chron. Kidney Dis*. 2019;26(2):122-130. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.03.001>
7. Руководство по работе с приборами для ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени. Режим доступа: [https://www.amplisens.ru/upload/iblock/cb5/Rukovodstvo%20po%20rabote%20s%20priborami%20\(obshie%20MR\).pdf?ysclid=lvjo702d6i912006100](https://www.amplisens.ru/upload/iblock/cb5/Rukovodstvo%20po%20rabote%20s%20priborami%20(obshie%20MR).pdf?ysclid=lvjo702d6i912006100). [Rukovodstvo po rabote s priborami dlya PTsR s gibridizatsionno-fluorescentnoy detektsiyey produktov amplifikatsii v rezhime realnogo vremeni. Available at: [https://www.amplisens.ru/upload/iblock/cb5/Rukovodstvo%20po%20rabote%20s%20priborami%20\(obshie%20MR\).pdf?ysclid=lvjo702d6i912006100](https://www.amplisens.ru/upload/iblock/cb5/Rukovodstvo%20po%20rabote%20s%20priborami%20(obshie%20MR).pdf?ysclid=lvjo702d6i912006100) (In Russ.)].
8. Руководство по эксплуатации программируемого 4-канального термостата для проведения ПЦР-анализа ТП4-ПЦР-01-«ТЕРЦИК». Режим доступа: <https://dna-technology.ru/sites/default/files/tercyc.pdf?ysclid=lvjo4kyn9k84614385>. [Rukovodstvo po ekspluatatsii programmiruyemogo 4-kanalnogo termostata dlya provedeniya PTsR-analiza TP4-PTsR-01-«TERTsIK». Available at: <https://dna-technology.ru/sites/default/files/tercyc.pdf?ysclid=lvjo4kyn9k84614385> (In Russ.)].
9. Timasheva Y. R., Nasibullin T. R., Zakirova A. N., Mustafina O. E. Association of interleukin-6, interleukin-12, and interleukin-10 gene polymorphisms with essential hypertension in Tatars from Russia. *Biochem. Genet*. 2008;46(2):64-74. <https://doi.org/10.1007/s10528-007-9130-x>
10. Zhang Z., Zhao L., Zhou X., Meng X., Zhou X. Role of inflammation, immunity, and oxidative stress in hypertension: New insights and potential therapeutic targets. *Front. Immunol*. 2023;13:1098725. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1098725>
11. Chatterjee P., Chiasson V. L., Seerangan G., Tobin R. P., Kopriva S. E. [et al.]. Cotreatment with interleukin 4 and interleukin 10 modulates immune cells and prevents hypertension in pregnant mice. *Am. J. Hypertens*. 2015;28(1):135-142. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu100>
12. Минускина Л. О., Асейчева О. Ю., Кочкина М. С., Никитин А. Г., Затеишчиков Д. А. Генетический полиморфизм генов цитокинов системы воспаления и состояние сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2017;23(2):103-111. [Minushkina L. O., Aseycheva O. Yu., Kochkina M. S., Nikitin A. G., Zateishchikov D. A. Genetic polymorphism of cytokine genes of the inflammatory system and the state of the vascular wall in patients with arterial hypertension. *Arterial'naja gipertenzija. – Arterial hypertension*. 2017;23(2):103-111. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-2-103-111>
13. Posadas-Sánchez R., Angeles-Martínez J., Pérez-Hernández N., Rodríguez-Pérez J. M., López-Bautista F. [et al.]. The IL-10-1082 (rs1800896) G allele is associated with a decreased risk of developing premature coronary artery disease and some IL-10 polymorphisms were associated with clinical and metabolic parameters. The GEA study. *Cytokine*. 2018;106:12-18. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2018.02.028>
14. Shalimova A., Fadieienco G., Kolesnikova O., Isayeva A., Zlatkina V. [et al.]. The Role of Genetic Polymorphism in the Formation of Arterial Hypertension, Type 2 Diabetes and their Comorbidity. *Curr. Pharm. Des*. 2019;25(3):218-227. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190314124049>
15. Тийс Р. П., Осипова Л. П. Интерлейкин-6: его роль в организме, генетический полиморфизм и значение при некоторых заболеваниях. *Медицинская генетика*. 2022;21(1):14-27. [Tiis R. P., Osipova L. P. Interleukin-6:

- it's role in the organism, genetic polymorphism and significance in certain diseases. *Medicinskaja genetika. – Medical Genetics*. 2022;21(1):14-27. (In Russ.)).
<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2022.01.14-27>
16. Chai J., Cao X. L., Lu F. Association of Interleukin-6-174G/C Polymorphism with Ischemic Stroke: An Updated Meta-Analysis. *Front. Neurol.* 2022;12:799022.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2021.799022>
17. Fan D. M., Wang Y., Liu X. L., Zhang A., Xu Q. Polymorphisms in interleukin-6 and interleukin-10 may be associated with risk of preeclampsia. *Genet. Mol. Res.* 2017;16(1). <https://doi.org/10.4238/gmr16018588>
18. Ma H., Sun G., Wang W., Zhou Y., Liu D. [et al.]. Association Between Interleukin-6 -572 C>G and -174 G>C Polymorphisms and Hypertension: A Meta-analysis of Case-control Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(2):e2416.
<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002416>
19. Тополянская С. В. Фактор некроза опухоли-альфа и возраст-ассоциированная патология. *Архив внутренней медицины*. 2020;10(6):414-421. [Topolyanskaya S. V. Tumor necrosis factor-alpha and age-associated pathology. *Arkhiiv vnutrennej mediciny. – Archive of Internal Medicine*. 2020;10(6):414-421. (In Russ.)].
<https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421>
20. Burmak Y. H., Petrov Ye. Ye., Ivanytska T. A., Ivanytskiy I. V. Changes of endothelial function indices and pro-inflammatory cytokines level in comorbid course of essential hypertension. *Coll. Sci. Pap. «SCIENTIA»*. 2022;5:149-150. <https://doi.org/10.36074/scientia-05.08.2022>
21. Chen C. H., Chen H. A., Liao H. T., Chou C. T., Chen C. H. Association of blood pressure and hypertension with radiographic damage among the patients with ankylosing spondylitis. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(38):e30811.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030811>
22. Heiskanen J., Romppanen E. L., Hiltunen M., Iivonen S., Mannermaa A. [et al.]. Polymorphism in the tumor necrosis factor-alpha gene in women with preeclampsia. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2002;19(5):220-223.
<https://doi.org/10.1023/a:1015306818507>
23. Хлынова О. В., Шишкина Е. А., Сахена В., Кривцов А. В., Спасенков Г. Н. [и др.]. Полиморфизм гена TNF как фактор риска артериальной гипертензии у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Анализ риска здоровью*. 2020;1:126-132. [Khlynova O. V., Shishkina E. A., Sakhen V., Krivtsov A. V., Spasnikov G. N. [et al.]. TNF gene polymorphism as a risk factor for arterial hypertension in patients with gastroesophageal reflux disease. *Analiz riska zdorov'yu. – Health risk analysis*. 2020;1:126-132. (In Russ.)].
<https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.1.14>

Поступила 21.07.2023

Сведения об авторах:

Прозоровская Юлия Игоревна, аспирант;

тел.: +79282418081; e-mail: Julia.prozorovskaya@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9328-8741>

Павлюченко Иван Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологии с курсом медицинской генетики; тел.: +79183668281; e-mail: PavluchenkoII@ksma.ru; <https://orcid.org/0001-0001-7080-7641>

Клименко Яна Владимировна, ассистент, аспирант;

тел.: +79528447414; e-mail: yana.klimenk@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1470-2391>

Мороз Анатолий Николаевич, кандидат биологических наук, доцент;

тел.: +79181383501; e-mail: anatmorm@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0106-0350>

Гусарук Любовь Рамазановна, кандидат биологических наук, доцент;

тел.: +79034110474; e-mail: gusaruk@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4316-3868>

Лазарев Константин Юрьевич, кандидат медицинских наук, доцент;

тел.: +79054730830; e-mail: lazarev_ku@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5517-8859>

Сторожук Александр Петрович, доктор медицинских наук, профессор;

тел.: +79184349380; e-mail: roddom4@kmivc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4936-0141>

© А. А. Гаранин, 2024

УДК 616-071.4

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19006>

ISSN – 2073-8137

Болевая точка и связанный с ней физикальный признак диафрагмальных грыж

А. А. Гаранин

Самарский государственный медицинский университет, Российская Федерация

Pain point and associated physical sign of chiatal hernias

Garanin A. A.

Samara State Medical University, Russian Federation

Приводится описание и обоснование нового физикального симптома, определяемого у пациентов с диафрагмальной грыжей, и связанной с ним топографически болевой точки. Проведено обследование 117 пациентов с предполагаемой хиатальной грыжей, у 101 из них грыжа выявлялась при помощи предложенного способа. Сущность симптома заключается в обнаружении болезненности/гиперестезии, усиливающейся при надавливании/щипковым раздражении кожи в точке, находящейся на границе медиальной и средней третей горизонтальной линии, проведен-