

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ICD) (02.01.2013 г.). Н 2А (НУНАП).

Рекомендовано наблюдение у кардиолога по месту жительства, постоянный прием лекарственных препаратов (конкор 2,5 мг утром и 1,25 мг вечером под контролем ЧСС, кордарон 200 мг по ½ таблетки днем, тритаце 2,5 мг утром под контролем АД, варфарин 2,5 мг 2 таблетки в 19.00 под контролем МНО в пределах 2,5–3,0, верошпирон 25 мг утром), магне-В6 курсами 2 раза в год.

29.09.2014 г. поступила в кардиологическое отделение УЗ «Гомельская городская клиническая больница № 2» в связи с ухудшением состояния (слабость, одышка, ощущение перебоев в работе сердца) на фоне самостоятельной отмены лекарственных препаратов в течение двух суток.

На ЭКГ (29.09.14 г.) — фибрилляция предсердий, ЧЖС — 70–100 в минуту, ЭОС отклонена резко влево, единичные комплексы ИВР, блокада передней ветви ЛНПГ, рубцовые изменения в переднеперегородочной, верхушечной области ЛЖ. Гипертрофия ЛЖ. Диффузные изменения в миокарде.

На ЭКГ от 30.09.14 г.: фибрилляция предсердий, ЧЖС — 84–100 в минуту, чередуется с ритмом ИВР с ЧСС 64 в минуту. ЭОС отклонена резко влево. Гипертрофия ЛЖ. Блокада передней ветви ЛНПГ. Субэпикардальные изменения в задненижней стенке ЛЖ.

Кровь на МНО 30.09.14.: 2,6.

БАК 30.09.14 г.: мочевина — 3,1 ммоль/л; креатинин — 54 мкмоль/л; общий билирубин — 13,5 мкмоль/л; АЛТ — 21; АСТ — 30; калий — 4,96 ммоль/л; натрий — 138,4 ммоль/л; хлор — 105,6 ммоль/л.

Глюкоза крови 30.09.14 г.: 4,9 ммоль/л.

При лечении отмечалась положительная динамика. По настоянию, в связи с улучшением самочувствия пациентка выписана домой.

Рассматриваемый случай представляет интерес и демонстрирует сложность диагностики НМЛЖ в связи с отсутствием специфических проявлений данного заболевания. В то же время неблагоприятный прогноз и высокая летальность при данном синдроме определяет необходимость его распознавания на ранних стадиях и дифференцированного подхода к лечению в зависимости от тяжести состояния больного с использованием современных методов как консервативного, так и хирургического лечения, что значительно улучшит качество жизни пациентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Осовская, Н. Ю. Изолированная некомпактность левого желудочка / Н. Ю. Осовская, В. К. Серкова, Ю. А. Иванеев // Украинский кардиологический журнал. — 2008. — № 3. — С. 45–49.
2. Изолированный губчатый миокард — наследственная неклассифицированная кардиомиопатия / Г. И. Строжаков [и др.] // Сердечная недостаточность. — 2004. — Т. 5, № 4. — С. 159–162.
3. Некомпактный миокард / Ф. Н. Палеев [и др.] // Кардиология. — 2011. — № 5. — С. 91–95.
4. Некомпактный миокард / О. В. Стукалова [и др.] // Кардиология. — 2012. — № 9. — С. 94–96.
5. McKenna, W. I. Report of the World Health Organization International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies / W. I. McKenna // Circulation. — 1996. — Vol. 93. — P. 841–842.
6. Varnava, A. M. Isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy? / A. M. Varnava // Heart. — 2001. — Vol. 86. — P. 599–600.
7. Isolated noncompaction left ventricular myocardium: a study of eight cases / J. K. Clin [et al.] // Circulation. — 1990. — Vol. 82. — P. 507–513.
8. Isolated noncompaction of the myocardium adults / M. Ritter [et al.] // Mayo Clin. Proc. — 1997. — Vol. 72. — P. 26–31.
9. Некомпактный миокард левого желудочка: современные аспекты, диагностика / В. Д. Сиволап [и др.] // Патология. — 2011. — Т. 8, № 1. — С. 9–12.
10. Celiker, A. Cardioverter defibrillator implantation in a child with isolated noncompaction of the ventricular myocardium and ventricular fibrillation / A. Celiker, I. Kafali, R. Dogan // Pacing Clin Electrophysiol. — 2004. — Vol. 27, № 1. — P. 104–108.
11. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis / E. N. Oechslin [et al.] // I. Am Coll Cardiol. — 2000. — Vol. 36. — P. 493–500.

Поступила 24.07.2015

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 616.98-078:579,835.12:575.22

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ IL-1 β (C511T), IL-2(T330G), IL-13 (C1111T) С РАЗВИТИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДКА

А. В. Воронаева¹, О. В. Карпенко¹, Е. В. Бредихина¹,
Т. П. Кривун¹, О. В. Осипкина², О. Ю. Баранов²

¹Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель
²Гомельский государственный медицинский университет

Цель: изучить значимость полиморфизма генов IL-1 β (C511T), IL-2 (T330G) и IL-13 (C-1111T) в развитии заболеваний желудка в белорусской популяции.

Материалы и методы. В исследование включено 194 пациента с диагнозом «Хронический гастрит» и 68 пациентов с диагнозом «Рак желудка». Для определения полиморфизма генов IL-2 (T330G), IL-13 (C-1111T)

и IL-1 β (C511T) использовали метод аллельспецифичной полимеразной цепной реакции (АС-ПЦР) и ПЦР с определением длины рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ).

Результаты. По локусам IL-2 (T330G), IL-13 (C1111T), IL-1b (C511T) выявлена взаимосвязь с онкопатологией в зависимости от статуса инфицированности различными штаммами *H. pylori*.

Заключение. Использование установленных ассоциаций полиморфизма генов цитокинов с развитием заболеваний позволяет выделить генетические компоненты, которые определяют популяционную чувствительность к развитию заболеваний желудка в зависимости от инфицирования *H. pylori* в белорусской популяции.

Ключевые слова: *H. pylori*, праймеры, ПЦР, генотип, аллели, заболевания, ассоциированные с инфекцией *H. pylori*.

ANALYSIS OF GENES IL-1 β (C511T), IL-2 (T330G), IL-13 (C1111T) POLYMORPHISM ASSOCIATION WITH THE DEVELOPMENT OF STOMACH DISEASES

A. V. Voropayeva¹, O. V. Karpenko¹, E. V. Bredikhina¹,
T. P. Krivun¹, O. V. Osipkina², O. Yu. Baranov²

¹Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

²Gomel State Medical University

Objective: to study the role of IL-1 β (C511T), IL-2 (T330G), IL-13 (C1111T) gene polymorphism in the development of stomach diseases in Belarusian population.

Material and methods. The study included 194 patients diagnosed with «chronic gastritis» and 68 patients diagnosed with «cancer of the stomach». To determine polymorphisms of IL-2 (T330G), IL-13 (C-1111T) and IL-1 β (C511T) genes, we used the method of allele-specific PCR (AS-PCR) and PCR detection of the length of restriction fragments (PCR-RFLP).

Results. By the loci of IL-2 (T330G), IL-13 (C1111T), IL-1b (S511T) we revealed the correlation with oncopathology depending on the status of infection by various strains of *H. pylori*.

Conclusion. The use of the revealed association of cytokine gene polymorphism with the development of the diseases makes it possible to select genetic components that determine the sensitivity of the population to the development of stomach diseases depending on *H. pylori* infection in Belarusian population.

Key words: *H. pylori*, primers, PCR, genotype, alleles, *H. pylori* associated diseases.

Введение

С инфицированием *H. pylori* связано развитие широкого спектра заболеваний желудка от бессимптомного гастрита и язвенной болезни желудка до злокачественных новообразований. *H. pylori* колонизирует не только слой защитной слизи, некоторое количество бактерий адгезируется и в клетках эпителия антрального отдела желудка. Адгезия способствует интенсивному размножению и колонизации микроорганизма на слизистой антрального отдела желудка, то есть создает условия для выработки провоспалительных цитокинов и повреждения слизистой, что в свою очередь приводит к развитию язвенной болезни двенадцатиперстной кишки или атрофического гастрита [1]. Продукция цитокинов регулируется частично на уровне транскрипции, соответственно, полиморфизм промоторной области является потенциальной детерминантой восприимчивости *H. pylori* и тяжести заболевания, а также исхода лечения [2, 3]. Интерлейкин 1 (IL-1) кодируется кластером генов, содержащим полиморфный IL-1 β (кодирующий IL-1 β цитокин). IL-1 β является провоспалительным цитокином и сильным ингибитором секреции соляной кислоты. Наличие полиморфных вариантов гена IL-1 β приводит к

высокому уровню экспрессии цитокина, снижению желудочной секреции, преобладанию колонизации *H. pylori* в теле желудка, в результате чего развивается пангастрит, формируется атрофический гастрит и, как следствие, повышается риск развития рака желудка. Тем не менее, ассоциация между полиморфизмом IL-1 β и риском возникновения рака желудка остается спорной [4].

Интерлейкин 2 (IL-2) — мощный иммунорегуляторный цитокин, участвующий в клеточно-опосредованном иммунном ответе, вырабатывается в основном, Т (CD4⁺)-хелперами при активации митогенами или путем взаимодействия с антигеном комплекса гистосовместимости на антигенпрезентирующих клетках, а также действует как Т-клеточный фактор роста. Положение -330 в промоторной области гена IL-2 (4q26-Q27) играет важную роль в IL-2-индуцируемой экспрессии и влияет на выработку IL-2 [5]. Кроме того, IL-2 участвует в *H. pylori* — ассоциируемой атрофии желудка путем регулирования Th1-иммунных реакций и ингибирования секреции кислоты [6]. Можно предположить, что полиморфизм IL-2 (T330G) может быть одним из факторов риска развития рака желудка, т. к. атрофия желудка является предраковым состоянием [6, 7, 8].

Интерлейкин 13 (IL-13) описан как центральный медиатор Th2-доминантного иммунного ответа при различных воспалительных заболеваниях. IL-13 блокирует образование макрофагампровоспалительных цитокинов, молекул окиси азота, являющихся важным компонентом цитотоксического воздействия этих клеток, а также стимулирует дифференцировку Т-клеток и секрецию иммуноглобулинов (IgG и IgE) плазматическими клетками. Полиморфизм гена IL-13 (C-1111T), не связан с инфицированием *H. pylori*, но соответствует риску развития атрофии желудка [9, 10].

Развитие и исход заболевания обусловлены совокупностью следующих факторов: про- и противовоспалительный полиморфизм, иммунный статус макроорганизма, генотипический состав микроорганизма.

Цель работы

Изучить значимость полиморфизма генов IL-1 β (C511T), IL-2 (T330G) и IL-13 (C-1111T) в развитии заболеваний желудка в белорусской популяции.

Материалы и методы

Исследование проводили в группах пациентов с диагнозом «хронический гастрит»: 194 пациента (средний возраст $51,51 \pm 15,72$), из них 76 мужчин (средний возраст $51,52 \pm 15,87$) и 118 женщин (средний возраст $51,5 \pm 15,69$) и «рак желудка» — 68 пациентов (средний возраст $65,59 \pm 10,98$), из них 38 мужчин (средний возраст $66,36 \pm 11,27$) и 30 женщин (средний возраст $64,6 \pm 10,72$). Все обследуемые подпи-

сывали информированное согласие на участие в исследовании. Биологическим материалом для выделения ДНК являлись биоптаты слизистой оболочки желудка (выявление *H. pylori*) и лейкоцитарная масса (определение полиморфизма интерлейкинов). После проведения выделения количество ДНК определяли фотометрически; препараты ДНК, отвечающие стандартным требованиям, использовали для проведения ПЦР. Результат выявления *H. pylori* считали положительным при совпадении морфологического метода (окраска ткани по Романовскому-Гимзе) и выявления 16S-rРНК *H. pylori* методом ПЦР. Условия проведения ПЦР для всех используемых в работе локусов (16S rРНК, CagA, IL-1 β , IL-2, IL-13) представлены в таблице 1.

Рестрикционный анализ локуса IL-1 β (C511T) (ПЦР-ПДРФ) проводили с применением коммерческой рестриктазы AvaI (Eco88I) согласно инструкции производителя. Для анализа популяционно-генетической структуры использовали программу POPGENE VERSION 1.31, для построения дендрограмм использовали программный пакет «Statistica» 6.0.

Результаты и обсуждение

ДНК *H. pylori* выявлена в 101 (50,5 %) из 194 образцов ДНК пациентов с диагнозом «хронический гастрит» и в 39 (57,3 %) — с диагнозом «рак желудка». CagA выявлен у 55 (54,4 %) пациентов с диагнозом «хронический гастрит» и у 31 (79,5 %) пациента с диагнозом «рак желудка».

Таблица 1 — Параметры проведения ПЦР по исследуемым локусам/аллелям

Локусы, аллели	Последовательность праймеров	Режим амплификации
16S-rРНК гена <i>H. pylori</i> 765 п.н.	F1: GGCTATGACGGGTATCCGGC R1: CCGTGCAGCACCTGTTTT	1 цикл (95 °C — 3 мин); 35 циклов (95 °C — 30 с, 63 °C — 1 мин, 72 °C — 1 мин); 1 цикл (72 °C — 5 мин)
cag A-генотип <i>H. pylori</i> 349 п.н.	F1: GATAACAGGCAAGCTTTTGAGGG R1: CTGCAAAAGATTGTTTGGCAGA	1 цикл (95 °C — 3 мин); 35 циклов (95 °C — 30 с, 55 °C — 30 с, 72 °C — 1 мин); 1 цикл (72 °C — 5 мин)
IL-1 β (C511T) СТ: 304 п.н., 190 п.н., 114 п.н. СС: 190 п.н., 114 п.н. ТТ: 304 п.н.	F1: TGGCATTGACTGGTTCATC R1: GTTTAGGAATCTTCCCACTT	1 цикл (95 °C — 3 мин); 35 циклов (95 °C — 30 с, 55 °C — 1 мин, 72 °C — 1 мин); 1 цикл (72 °C — 5 мин)
IL-2 T (330) G Т: 152 п.н. G: 215 п.н. Контрольный фрагмент: 330 п.н.	F1: CTGACATGTAAGAAGCAATCTAT R1: CTCAGAAAATTTCTTTGTCC F2: TTCACATGTTCAAGTGTAGTTTAT R2: TGTTACATTAGCCACACTTA	АС-ПЦР 1 цикл (95 °C — 3 мин); 35 циклов (95 °C — 30 с, 55 °C — 1 мин, 72 °C — 1 мин); 1 цикл (72 °C — 5 мин)
IL-13 (C1111T) С: 313 п.н. Т: 125 п.н. Контрольный фрагмент: 394 п.н.	F1: CTGGTTCGGGGAGGAAGT R1: CTTTTCTGCTCTTCCCTCA F2: GTTTCTGGAGGACTTCTAGGAAAAC R2: TGGCTGGAAGTAGTGTGCAC	АС-ПЦР 1 цикл (95 °C — 3 мин); 35 циклов (95 °C — 30 с, 63 °C — 1 мин, 72 °C — 1 мин); 1 цикл (72 °C — 5 мин)

Для оценки роли полиморфизма генов в развитии заболеваний желудка обследуемые разделены на 8 групп в зависимости от инфицирования *H. pylori* онкологического статуса.

1. Группа C_1: Пациенты с хроническим гастритом различной степени активности не инфицированные *H. pylori* (n = 93).

2. Группа C_2: Пациенты с хроническим гастритом различной степени активности, инфицированные *H. pylori* наличием гена *cagA* (n = 55).

3. Группа C_3: Пациенты с хроническим гастритом различной степени активности, инфицированные *H. pylori* независимо от наличия гена *cagA* (n = 101).

4. Группа C_4: Пациенты с хроническим гастритом различной степени активности, инфицированные *H. pylori* без гена *cagA* (n = 46).

5. Группа C_5: Пациенты с раком желудка, не инфицированные *H. pylori* (n = 29).

6. Группа C_6: Пациенты с раком желудка, инфицированные *H. pylori* наличием гена *cagA* (n = 31).

7. Группа C_7: Пациенты с раком желудка, инфицированные *H. pylori* независимо от наличия гена *cagA* (n = 39).

8. Группа C_8: Пациенты с раком желудка, инфицированные *H. pylori* без гена *cagA* (n = 8).

Для оценки степени генетической дифференциации рассчитывали генотипическую структуру. На рисунке 1 представлена дендрограмма, построенная на основании экспериментально полученных частот встречаемости генотипов по локусу IL-1 β (C511T). На рисунке 2 представлена дендрограмма, построенная на основе расчетных данных генотипической структуры по локусу IL-1 β (C511T).

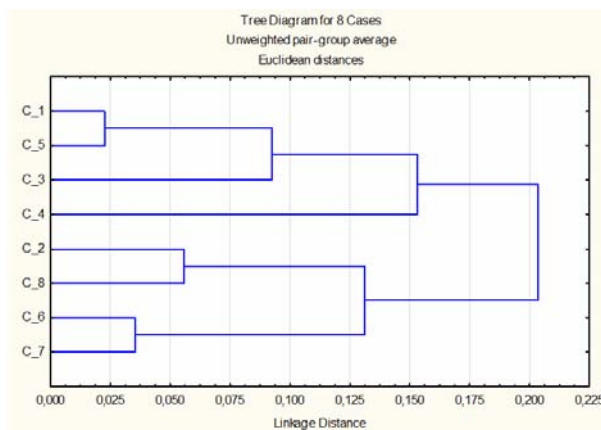


Рисунок 1 — Дендрограмма, построенная на основании экспериментально полученных частот встречаемости генотипов по локусу IL-1 β (C511T)

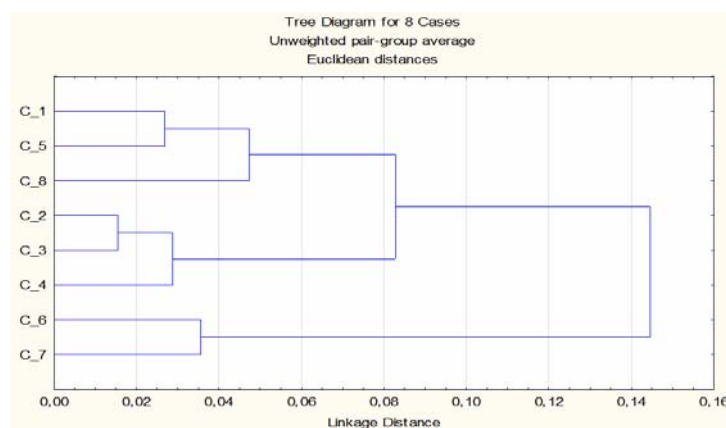


Рисунок 2 — Дендрограмма, построенная на основании расчетных значений генотипической структуры по локусу IL-1 β (C511T)

Как следует из представленных рисунков 1 и 2, по локусу IL-1 β (C511T) группы пациентов, неинфицированные *H. pylori*, независимо от наличия онкологического статуса выделены в один кластер (C_1 и C_5) и наиболее отдалены от групп пациентов, инфицированных *H. pylori* с наличием *cagA*-гена и рака желудка,

т. е. локус IL-1 β (C511T) ассоциирован с повышенным риском развития рака желудка на фоне инфицирования штаммами *H. pylori*, содержащими *cagA*-ген. На рисунках 3 и 4 представлены дендрограммы, построенные с использованием соответствующих значений по локусу IL-2 (T330G).

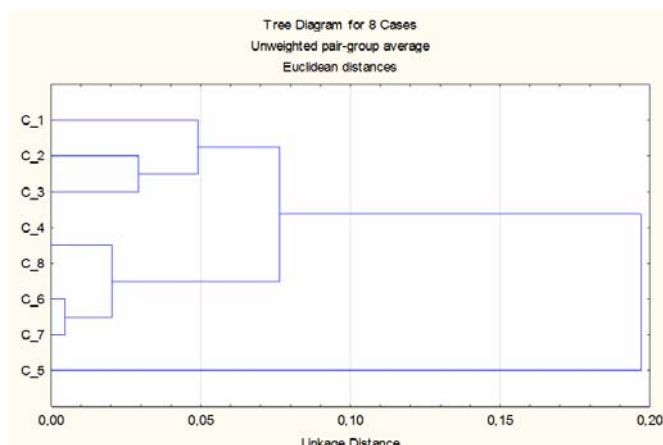


Рисунок 3 — Дендрограмма, построенная на основании экспериментально полученных частот встречаемости генотипов по локусу IL-2 (T330G)

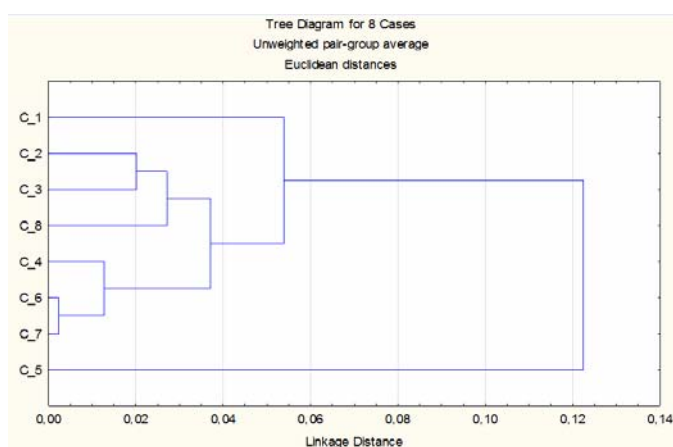


Рисунок 4 — Дендрограмма, построенная на основании расчетных значений генотипической структуры по локусу IL-2 (T330G)

Как видно из рисунков 3 и 4, по локусу IL-2 (T330G) имеется четкое выделение группы пациентов с раком желудка, не инфицированных *H. pylori*, в отдельный кластер (отличие от остальных групп более чем в два раза, $p < 0,05$) при анализе экспериментальных и расчетных данных генотипической структуры, в связи с

чем можно предположить, что локус IL-2 (T330G) имеет взаимосвязь с раком желудка, не зависящим от статуса инфицированности *H. pylori*. На рисунках 5 и 6 представлены дендрограммы, построенные с использованием соответствующих значений по локусу IL-13 (C1111T).

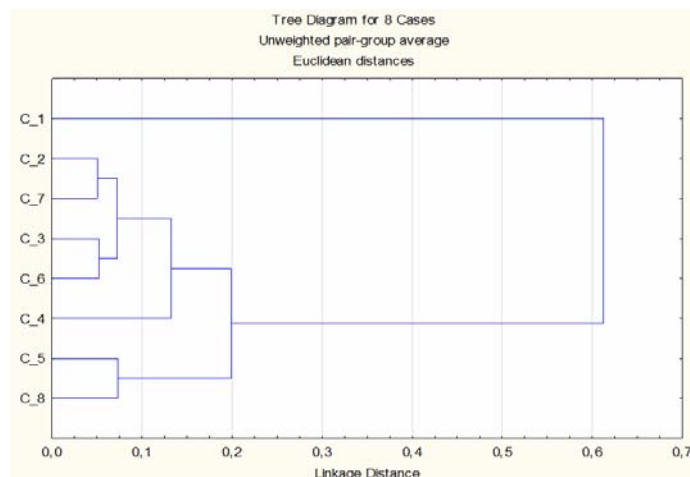


Рисунок 5 — Дендрограмма, построенная на основании экспериментально полученных частот встречаемости генотипов по локусу IL-13 (C1111T)

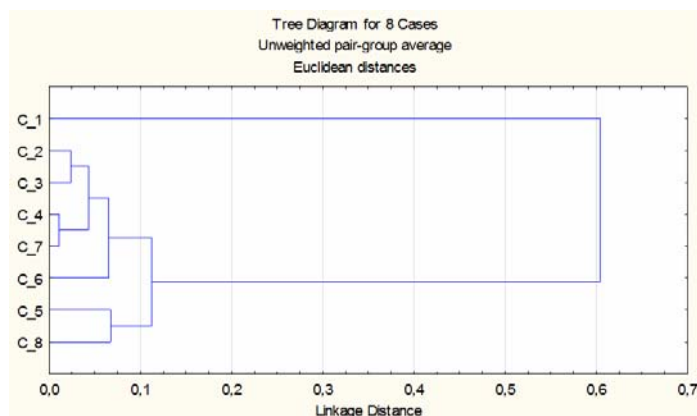


Рисунок 6 — Дендрограмма, построенная на основании расчетных значений генотипической структуры по локусу IL-13 (C1111T)

Как видно из рисунков 5 и 6, по локусу IL-13 (C1111T) имеется четкое выделение группы пациентов с хроническим гастритом различной степени активности, не инфицированных *H. pylori*, в отдельный кластер. В связи с этим можно предположить, что данный локус имеет взаимосвязь с устойчивостью к инфицированию *H. pylori* у пациентов с хроническим гастритом. Различия между кластерами 5, 8 и 1 максимальны (более чем в 6 раз, $p < 0,05$), что свидетельствует о том, что данный локус может быть связан также с риском развития онкологических процессов желудка независимо от статуса инфицированности *H. pylori*.

Заключение

Проведен популяционно-генетический анализ в группах пациентов с различной патологией ЖКТ по мононуклеотидным полиморфизмам генов цитокинов IL-1 β (C511T), IL-2 (T330G) и IL-13 (C1111T) в зависимости от присутствия CagA-штаммов *H. pylori*. По локусу IL-1 β (C511T) отмечена тенденция риска развития рака желудка при инфицировании CagA-штаммами *H. pylori*. По локусу IL-2 (T330G) выявлена статистически значимая ($p < 0,05$) связь с раком желудка независимо от статуса инфицированности *H. pylori*. По локусу IL-13 (C1111T) показана статистически значимая ($p < 0,05$) ассоциация с устойчивостью к инфицированию *H. pylori* пациентов с

хроническими гастритами, а также с риском развития рака желудка независимо от статуса инфицированности *H. pylori*.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection / J. G. Kusters [et al.] // Clin Microbiol Rev. — 2006. — Vol. 19, № 3. — P. 449–490.
2. IL-1 beta pro-inflammatory genotypes protect against gastroesophageal reflux disease through induction of corpus atrophy / T. Ando [et al.] // GUT. — 2006. — Vol. 55, № 2. — P. 158–164.
3. Effect of genetic polymorphism Interleukin-1 β on gastritis, gastric juice pH, and recurrence of peptic ulcer disease in Japanese subjects / T. Furuta [et al.] // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 123, № 1. — P. 92–105.
4. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms / E. M. El-Omar [et al.] // Gastroenterology. — 2003. — Vol. 124. — P. 1193–1201.
5. Padol, I. Effect of Th1 cytokines on acid secretion in pharmacologically characterised mouse gastric glands / I. Padol, R. Hunt // Gut. — 2004. — Vol. 53. — P. 1075–1081.
6. Interleukin-2 Gene Polymorphisms Associated with Increased Risk of Gastric Atrophy from Helicobacter pylori Infection / Sh. Togawa [et al.] // Helicobacter. — 2005. — Vol. 10, № 3. — P. 172–178.
7. Cytokines, cytokine gene polymorphisms and Helicobacter pylori infection: Friend or foe? / C. Figueiredo [et al.] // World J Gastroenterol. — 2014. — Vol. 20, Is. 18. — P. 5235–5243.
8. Interleukin-1 β (IL-1 β) polymorphisms and gastric mucosal levels of IL-1 β cytokine in Korean patients with gastric cancer // Y.-W. Chang [et al.] // Int J Cancer. — 2005. — Vol. 114. — P. 465–471.
9. Helicobacter pylori seropositivity and cytokine gene polymorphisms / Y. Saijo [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 13. — P. 4445–4451.
10. Genetic factors involved in the development of Helicobacter pylori-related gastric cancer / N. Hamajima [et al.] // Cancer Sci. — 2006. — Vol. 97. — P. 1129–1138.

Поступила 28.08.2015

УДК 616.15-092.9:616.831-005.1]:591.044

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГОРМОНОВ СТРЕССА И ЛИПИДНОГО СПЕКТРА СЫВОРОТКИ КРОВИ КРЫС ПРИ ОСТРОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

Т. Н. Чубукова, Т. С. Угольник

Гомельский государственный медицинский университет

Цель: изучение изменений показателей гормонов стресса и липидного спектра сыворотки крови крыс-самцов линии Wistar при острой церебральной ишемии (ОЦИ).

Материалы и методы. Исследование проведено на 40 половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой 220–300 г. Моделирование ОЦИ осуществлялось путем хронической двусторонней окклюзии общих сонных артерий в течение трех часов ($n = 23$). Группу контроля составили интактные животные ($n = 17$).