

ФУНКЦІОНАЛЬНА ЗНАЧУЩІСТЬ ПОЛІМОРФІЗМУ RS1800795 ГЕНА ІНТЕРЛЕЙКІНА-6 У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ СХІДНОУКРАЇНСЬКОЇ ПОПУЛЯЦІЇ*

Красова Н. С.¹, Караченцев Ю. І.^{1,2}, Горшунська М. Ю.², Тижненко Т. В.^{1,3},
Почерняев А. К.¹, Колеснікова А. О.¹, Лещенко Ж. А.¹, Гладких О. І.¹,
Воропай Т. І.¹, Романова І. П.¹, Йенсен Е.⁴, Кравчун Н. О.¹, Полторак В. В.¹

¹ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,
м. Харків, Україна;

² Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна;

³ Харківський Національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна;

⁴ Національний інститут охорони громадського здоров'я та екології,

м. Білтховен, Нідерланди

nkrasova@ukr.net

Результати досліджень з молекулярної генетики під егідою міжнародного проекту «Геном людини» дають змогу ідентифікації генів, пов'язаних із захворюваннями, обумовленими комбінацією генетичних і екологічних чинників. Одним з основних напрямів в цих дослідженнях є пошук так званих генів-кандидатів, які забезпечують можливість розвитку недуги, але не є її безпосередньою причиною [1]. Надійно ідентифіковані декілька локусів, які відповідають за розвиток цукрового діабету (ЦД)

1 та 2 типу, але є гени, асоціація яких з діабетом в різних популяціях залишається під розглядом. Серед них активно досліджується ген інтерлейкіну-6 (*IL6*) [2]. Підвищений рівень білка інтерлейкіну-6 (ІЛ-6, або інтерферон бета 2) пов'язаний не тільки з маніфестним ЦД, але й з порушеною толерантністю до глюкози, що вказує на потенційну роль цього цитокіну в етіології захворювання [3]. ІЛ-6 являє собою білкову макромолекулу, яку продукують лімфоцити, а також моноцити, макро-

* Роботу виконано в рамках договору про сумісну наукову діяльність між ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», Харківською медичною академією післядипломної освіти та Національним інститутом охорони громадського здоров'я та екології (м. Білтховен, Нідерланди) (узгодження б/н RIVM від 18.10.2008 р.) «Адипоцитокіни та патерн чутливості до інсуліну у хворих на цукровий діабет 2 типу, що лікувалися n-3 поліненасиченими жирними кислотами» та в рамках фундаментальної НДР (2019–2021 рр.) ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» «Визначення функціональної ролі релевантних щодо розвитку цукрового діабету 2 типу однонуклеотидних поліморфізмів генів-кандидатів в реалізації гормонально-метаболічних ефектів фармакологічних чинників» (№ держреєстрації 0119U002135).

Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Автори гарантують колективну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості.

Рукопис надійшов до редакції 30.06.2020.

фаги, CD4+Th2-лімфоцити, клітини строми кісткового мозку, фібробласти, гепатоцити і ряд інших клітин [2]. Цей біфункціональний (про- та протизапальний) цитокін та міокін впливає на індукцію В-лімфоцитів, стимулюючи їх перетворення в плазматичні клітини, здатні виробляти антитіла. Він впливає на клітини-мішені шляхом взаємодії зі специфічними рецепторами на їх поверхні та модулює ріст кісткової тканини, ангіогенез, розвиток пухлин, розщеплення жирів, резистентність міоцитів до інсуліну та поступове руйнування β-клітин підшлункової залози [4]. Передбачається,

що концентрація ІЛ-6 регулюється головним чином на рівні транскрипції і трансляції. Одним з генетичних маркерів гена *IL6* є поліморфізм *rs1800795* в промоторній області із заміною гуаніну (G) на цитозин (C) в положенні -174 (-174G/C). Даний поліморфізм впливає на рівень експресії гена шляхом зміни швидкості його транскрипції [5].

Метою дослідження було оцінити функціональну значущість однонуклеотидного поліморфізму -174G/C гена *IL6* у хворих на цукровий діабет 2 типу в східноукраїнській європеїдній популяції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 60 хворих на ЦД 2 типу (ж/ч: 26/34, клініка ДУ ШЕП ім. В. Я. Данилевського НАМНУ) віком $53,79 \pm 1,22$ років з тривалістю захворювання $6,08 \pm 0,64$ років, переважно суб- та декомпенсованих за глікемічним та ліпідним профілем, з наявністю ішемічної хвороби серця у 34 випадках, гіпертонічної хвороби — у 48 осіб, їх сполучення — у 32. У 59 хворих спостерігалися мікроангіопатії (у 43 — полінейропатії, у 49 — ретино-, у 1 — кардіоміо- та у 10 — нефропатія). Антидіабетична терапія включала пероральні цукрознижуючі препарати — сульфаніламід, бігуаніди або їх поєднання. Контрольну групу (К) склали 12 здорових осіб відповідного віку. Від обстежених було отримано інформовану згоду на проведення клініко-біохімічних та генетичних досліджень згідно протоколам медичної етики ДУ ШЕП. Окрім загальноприйнятого лабораторного обстеження визначали активність глутатіонпероксидази (ЕС 1.11.1.9) та глутатіонредуктази (ЕС 1.8.1.7) за допомогою комерційних наборів Randox (Randox Laboratories Ltd, UK), вміст відновленого та окисненого глутатіону в еритроцитах колориметрично. Вільні жирні кислоти вимірювали за використання набору Wako Diagnostics (USA). Наступні параметри визначали за використанням імуноферментних наборів: інсулін (DRG, Germany), високочутливий С-реактивний білок (вч-СРБ) (Roche Diagnostics, Switzerland), резистин, матриксна металопротеїназа-9 (ЕС 3.4.24.35), остео-

протегерин (RayBiotech, USA), ретинолзв'язуючий протеїн 4, фетуїн-А (ICL, USA), ІЛ-6, інтерлейкін-1b, фактор некрозу пухлин α (ФНП-α, R@DSystems, UK), лептин, програнулін, васпін, оментин-1 (Biovendor, Czech Republic), адипонектин загальний та високої молекулярної ваги (ALPCO Diagnostics, USA). Зразки перевірялися на наявність гемолізу, ліпемії та іктеричного забарвлення.

Інсулінорезистентність (ІР) характеризували за індексом НОМА-ІР [6] та індексом НОМА-ІР/адипонектин [7], функцію панкреатичних β-клітин — за індексом НОМА-ВCF, чутливість до інсуліну — за індексом QUICKI [8], ІР жирової тканини — за індексом Adipo-ІР [9]. ДНК екстрагували з лейкоцитів за допомогою Chelex-100. Однонуклеотидний поліморфізм (ОНП) -174G/C (*rs1800795*) гена *IL6* визначали шляхом ампліфікації в полімеразній ланцюговій реакції з використанням ендонуклеази *Hin1II* (*NlaIII*) та наступних праймерів: прямий: tgacttcagctttactcttctgt; обернений: aataggttttgaggccatg. Продукти рестрикції аналізували за допомогою електрофорезу в 2% агарозному гелі з маркером молекулярної маси ДНК *pUC19*, гідролізованою ендонуклеазою *MspI* (MBI Fermentas, Литва).

Статистичний аналіз проведено за програмним комплексом SPSS, версія 13. Нормальність розподілу змінних визначили за допомогою критерію Колмогорова–Смірнова. Перевірка нульових гіпотез проведена за використанням критеріїв *t* та *U*

Манна–Уїтні на рівні значущості $P < 0,05$. За умов нормального розподілу даних вони наведені у вигляді середніх арифметичних

значень із статистичною похибкою, окремі дані наведено у вигляді медіани та 25-ї і 75-ї перцентилі.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Відносно контрольних осіб обстежені хворі на ЦД 2 типу характеризувалися статистично значущою надлишковою масою тіла, абдомінальним типом розподілу жиру, резистентністю до інсуліну, гіпоадипонектинемією, підвищенням у циркулюючій лептину, тригліцеридів, ІЛ-6, остеопро-

герину, ретинол-зв'язуючого протеїну-4 та фетуїну-А, зниженням рівнів внутрішньоклітинних антиоксидантів (табл.).

Після аналізу в межах гомозиготної моделі зв'язку поліморфних варіантів ОНП -174G/C гена *IL6* з біохімічними маркерами серцево-судинного ризику було визна-

Таблиця

Антропометричні, лабораторні та інструментальні показники у хворих на цукровий діабет 2 типу із співставленням до осіб контрольної групи

Показник	Хворі на ЦД 2 типу	Контрольна група	P-рівень
Індекс маси тіла, кг/м ²	32,68 ± 0,77	26,80 ± 0,76	< 0,001
Обвід талії/обвід стегон	0,90 ± 0,01	0,78 ± 0,01	< 0,001
Систолічний тиск, мм рт. ст.	143,22 ± 3,10	123,36 ± 5,20	< 0,001
Діастолічний тиск, мм рт. ст.	89,56 ± 2,04	79,42 ± 3,41	< 0,01
Глюкоза крові натще, ммоль/л	8,99 ± 0,37	5,52 ± 0,49	< 0,001
NGSP/HbA _{1c} , %	7,80 ± 0,19	5,4 ± 0,10	< 0,001
Інсулін натще, пмоль/л	131,72 ± 11,57	85,21 ± 8,00	< 0,001
НОМА-IR індекс, у. од.	8,12 ± 0,78	3,06 ± 0,28	< 0,0001
QUICKI, у. од.	0,47 ± 0,01	0,56 ± 0,01	< 0,0001
Тригліцериди, ммоль/л	4,53 ± 1,50	1,56 ± 0,20	< 0,05
Вільні жирні кислоти, ммоль/л	0,90 ± 0,06	0,70 ± 0,06	< 0,05
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	1,03 ± 0,03	1,51 ± 0,09	< 0,0001
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	3,46 ± 0,12	3,84 ± 0,30	> 0,05
Лептин, мкг/л	64,85 ± 7,93	11,52 ± 1,87	< 0,001
Інтерлейкін-6, нг/л	10,27 ± 1,40	3,37 ± 0,83	< 0,02
Ретинол-зв'язуючий протеїн-4, мг/л	33,58 ± 1,36	23,01 ± 1,82	< 0,002
Загальний адипонектин, мг/л	5,15 ± 0,34	11,80 ± 1,45	< 0,001
Адипонектин високої молекулярної ваги, мг/л	2,41 ± 0,26	6,80 ± 0,91	< 0,001
Остеопрогерин, пг/мл	497,35 ± 40,98	312,56 ± 24,78	< 0,002
Фетуїн-А, мкг/мл	125,46 ± 4,14	103,11 ± 4,44	< 0,001
Відновлений глутатіон, мкмоль/ммоль Нб	29,29 ± 2,12	50,52 ± 4,44	< 0,0001

Примітка.

у. од. — умовні одиниці,

ХС-ЛПВЩ — холестерин ліпопротеїнів високої щільності,

ХС-ЛПНЩ — холестерин ліпопротеїнів низької щільності,

НОМА-IR — Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance,

NGSP/HbA_{1c} — National Glycohemoglobin Standardization Program/HbA_{1c},

QUICKI — Quantitative Insulin Check Index.

чено, що *G*-алель асоційований у носіїв гомозиготних генотипів *GG* відносно *CC* з більшими рівнями прозапальних цитокінів, а саме, власно ІЛ-6 (8,36 нг/л (6,86; 10,86) нг/л проти 5,67 нг/л (3,82; 9,60) нг/л, $P = 0,049$), ФНП- α (6,80 мкг/л (0,93; 7,16) мкг/л проти 1,18 мкг/л (0,70; 1,41) мкг/л, $P = 0,043$), зниженим рівнем адипонектину високої молекулярної ваги (1,18 мг/л (1,09; 1,55) мг/л проти 2,53 мг/л (1,61; 3,99) мг/л, $P = 0,006$) та зменшеною активністю глутатіонпероксидази (406,0 Од/ммоль Нв (362,0; 487,0) Од/ммоль Нв проти 536,0 Од/ммоль Нв (428,0; 623,5) Од/ммоль Нв, $P = 0,042$). Вищезазначені результати підтримують дані аналізу популяційного дослідження в Сан-Паулу (Бразилія), населення якого переважно складається з європеїдів італійського походження та їх метисів з афробразильцями, в якому було визначено *GG*-генотип як фактор ризику розвитку метаболічного синдрому [3]. Крім того, вони співпадають з даними дослідження у Аугсбурзі (Німеччина), яке довело саме зв'язок *G*-алеля з розвитком ЦД 2 типу (зі статистичною вірогідністю у чоловіків та осіб без ожиріння) [10]. Слід відзначити, що автори цього дослідження припускають патогенетичну роль непрямого ефекту ОНП *-174G/C* гена *IL6* на функціонування інших компонентів вродженої імунної системи.

В той же час у цілому ряді досліджень для представників монголоїдної раси було визначено асоціацію *C*-алеля з ризиком

розвитку ожиріння [11], ішемічної хвороби серця [5] та церебрального інфаркту [12]. В зв'язку з чим привертають увагу отримані в нашому дослідженні за умов аналізу в межах домінантної моделі (*GG vs. CC+GC*) дані стосовно рівнів лептину у обстежених (39,70 мкг/л (24,30; 70,40) мкг/л проти 53,45 мкг/л (25,48; 94,60) мкг/л, $P = 0,051$), що свідчить про можливу роль *C*-алеля у хворих на ЦД 2 типу східноукраїнської популяції в розвитку ожиріння. З іншого боку, дослідження польської популяції не виявило зв'язку вищевказаного поліморфізму з розвитком ожиріння та метаболічного синдрому у дітей [13], а в метааналізі робіт з досліджень в популяціях Туреччини, Австрії та Індії *C*-алель виявили як захисний щодо розвитку полікістозу яєчників [14], що наголошує на необхідності вивчення статевих та популяційних особливостей функціональної ролі поліморфізмів генів-кандидатів.

Таким чином, оцінка попередніх результатів дозволяє стверджувати, що отримані нами дані для східноукраїнської європеїдної популяції свідчать про функціональну значущість ОНП *-174G/C* гена *IL6* відносно ризику розвитку ЦД 2 типу та його серцево-судинних ускладнень. При цьому виявлено негативний вплив гомозиготного генотипу *GG* щодо моделювання компонентів, залучених до хронічного запалення.

ВИСНОВКИ:

1. Виявлено, що одонуклеотидний поліморфізм *-174G/C* гена *IL6* (*rs180079*) є функціонально значущим для хворих на цукровий діабет 2 типу східноукраїнської популяції.
2. *GG*-генотип за поліморфізмом *-174G/C* гена *IL6* асоційований з більшими рівнями прозапальних цитокінів, зниженим адипонектином та гальмуванням фер-

ментів антиоксидантного захисту у обстежених.

3. Обґрунтовано перспективність досліджень для уточнення ролі *C*-алеля за поліморфізмом *-174G/C* гена *IL6* в модуляції «обезогенних» чинників у хворих на ЦД 2 типу східноукраїнської популяції за урахуванням статі.

ЛІТЕРАТУРА
(REFERENCES)

1. Sheikh A, Nasrulla A, Haq S, et al. *Cureus* 2017; 9(7): e1435. doi: 10.7759/cureus.1435.
2. Schaper F, Rose-John S. *Cytokine Growth Factor Rev* 2015; 26(5): 475-487. doi: 10.1016/j.cytogfr.2015.07.004.
3. Maintinguer Norde M, Oki T, Ferreira Carioca AA, et al. *Clin Nutr* 2018; 37(2): 659-666. doi: 10.1016/j.clnu.2017.02.009.
4. Pedersen B, Steensberg A, Schjerling P. *J Physiol* 2001; 536: 329-337. doi: 10.1111/j.1469-7793.2001.0329c.xd.
5. Li L, Li E, Zhang H, et al. *Genet Mol Res* 2015; 14(3): 8451-8457. doi: 10.4238/2015.July.28.12.
6. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419. doi: 10.1007/BF00280883.
7. Matsuhisa M, Yamasaki Y, Emoto M, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77: 151-154. doi: 10.1016/j.diabres.2006.10.005.
8. Katz A, Nambi SS, Mather K, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2402-2410. doi: 10.1210/jcem.85.7.6661.
9. Adams-Huet B, Devaraj S, Siegel D, Jialal I. *Metab Syndr Relat Disord* 2014; 12(10): 503-507. doi: 10.1089/met.2014.0092.
10. Illig T, Bongardt F, Schöpfer A, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5053-5058. doi: 10.1210/jc.2004-0355.
11. Hu M, Yu Z, Luo D, et al. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(33): e11773.
12. Han YH. *Genet Mol Res* 2015; 14(4): 16438-16443. doi: 10.4238/2015.
13. Pyrzak B, Wisniewska A, Majcher A, et al. *Eur J Med Res* 2009; 14(4): 196-200. doi: 10.1186/2047-783X-14-S4-196.
14. Chen L, Zhang Z, Huang J, Jin M. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(29): e11558. doi: 10.1097/MD.00000000000011558.

**ФУНКЦІОНАЛЬНА ЗНАЧУЩІСТЬ ПОЛІМОРФІЗМУ
RS1800795 ГЕНА ІНТЕРЛЕЙКІНА-6 У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ
СХІДНОУКРАЇНСЬКОЇ ПОПУЛЯЦІЇ**

Красова Н. С.¹, Караченцев Ю. І.^{1,2}, Горшунська М. Ю.², Тижненко Т. В.^{1,3},
Почерняев А. К.¹, Колеснікова А. О.¹, Лещенко Ж. А.¹, Гладких О. І.¹,
Воропай Т. І.¹, Романова І. П.¹, Йенсен Е.⁴, Кравчук Н. О.¹, Полторак В. В.¹

¹ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,
м. Харків, Україна;

² Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна;

³ Харківський Національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна;

⁴ Національний інститут охорони громадського здоров'я та екології,
м. Білтховен, Нідерланди
nkrasova@ukr.net

Однонуклеотидні поліморфізми (ОНП) гена інтерлейкіну-6 (ІЛ6) активно досліджують в різних популяціях щодо участі в розвитку мультифакторних патологій включно з цукровим діабетом (ЦД). Метою дослідження було оцінити функціональну значущість ОНП -174G/C гена ІЛ6 (rs1800795) у хворих на ЦД 2 типу в східноукраїнській європеїдній популяції.

Матеріали. Обстежено 60 хворих на ЦД 2 типу (ч/ж 34/26; вік $53,79 \pm 1,22$ років, тривалість захворювання $6,08 \pm 0,64$ років; глікемія натще $8,99 \pm 0,37$ ммоль/л; HbA_{1c} $7,80 \pm 0,19$ %). Крім клініко-біохімічних параметрів також оцінено адипоцитокіновий профіль. Генотипування за ОНП -174 G/C гена ІЛ6 проводили шляхом ампліфікації в полімеразній ланцюговій реакції з ендонуклеазою Hin1II (NlaIII) та відповідними праймерами. Статистичний аналіз проведено за використанням t і U критеріїв.

Результати. Виявлена функціональна значущість ОНП -174G/C гена ІЛ6 для хворих на ЦД 2 типу східноукраїнської популяції, оскільки GG-генотип за цим поліморфізмом асоційований з більшими рівнями прозапальних цитокінів, зниженням адипонектину та гальмуванням антиоксидантних ферментів. Обґрунтована перспективність досліджень для уточнення ролі С-алеля за оціненим поліморфізмом в модуляції «обезогенних» чинників у хворих на ЦД 2 типу східноукраїнської популяції за урахуванням статі.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, ген інтерлейкіну-6, поліморфізм.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМА RS1800795 ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ВОСТОЧНОУКРАИНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Красова Н. С.¹, Караченцев Ю. И.^{1,2}, Горшунская М. Ю.², Тыжненко Т. В.^{1,3},
Почерняев А. К.¹, Колесникова А. А.¹, Лещенко Ж. А.¹, Гладких А. И.¹,
Воропай Т. И.¹, Романова И. П.¹, Йенсен Э.⁴, Кравчун Н. О.¹, Полторак В. В.¹

¹ ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков, Украина;

² Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина;

³ Харьковский Национальный университет имени В.Н. Каразина, г. Харьков, Украина;

⁴ Национальный институт общественного здравоохранения и экологии, г. Билтховен, Нидерланды
nkrasova@ukr.net

Однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) гена интерлейкина-6 (IL6) активно исследуют в различных популяциях на предмет участия в развитии мультифакторных патологий, включая сахарный диабет (СД). Целью исследования было оценить функциональную значимость ОНП -174G/C гена IL6 (rs1800795) у больных СД 2 типа восточноукраинской европеоидной популяции.

Материалы. Обследовано 60 больных СД 2 типа (м/ж 34/26; возраст $53,79 \pm 1,22$ года; длительность диабета $6,08 \pm 0,64$ года; гликемия натощак $8,99 \pm 0,37$ ммоль/л; HbA1c $7,80 \pm 0,19\%$). Помимо клинико-биохимических параметров оценили адипоцитокинный профиль. Генотипирование по ОНП -174G/C гена IL6 проводили путем амплификации в полимеразной цепной реакции с эндонуклеазой Hin1II (NlaIII) и соответствующими праймерами. Статистический анализ провели с использованием t и U критериев.

Результаты. Выявлено функциональное значение ОНП -174G/C гена IL6 для больных СД 2 типа восточноукраинской популяции, т.к. GG-генотип по этому полиморфизму ассоциирован с большими уровнями провоспалительных цитокинов, снижением адипонектина и торможением активности антиоксидантных ферментов. Обоснована перспективность исследований для уточнения роли C-аллеля по изученному полиморфизму в модулировании «обезогенных» факторов у больных СД 2 типа восточноукраинской популяции с учетом пола.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ген интерлейкина-6, полиморфизм.

FUNCTIONAL RELEVANCE OF THE INTERLEUKINE-6 GENE POLYMORPHISM RS1800795 IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES OF THE EAST UKRAINIAN POPULATION

Krasova N.¹, Karachentsev Yu.^{1,2}, Gorshunskaya M.², Tyzhnenko T.^{1,3}, Pochernyaev A.¹,
Kolesnikova A.¹, Leshchenko Z.¹, Gladkih A.¹, Voropai T.¹, Romanova I.¹,
Jansen E.⁴, Kravchun N.¹, Poltorak V.¹

¹ SI «V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of NAMS of Ukraine», Kharkiv, Ukraine,

² Kharkiv Postgraduate Medical Academy, Kharkiv, Ukraine,

³ V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine,

⁴ National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, The Netherlands
nkrasova@ukr.net

Single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the interleukin-6 (IL6) gene have recently been studied actively in various populations to assess its contribution towards multifactorial pathologies formation, including diabetes mellitus (DM). The aim of the study was to evaluate the functional relevance of the IL6 gene SNP -174G/C (rs1800795) in patients with type 2 DM in the East Ukrainian Caucasoid population. Methods. The study included a total of 60 patients with a diagnosis of T2D (M/F: 34/26, age 53.79 ± 1.22 yrs, T2D duration 6.08 ± 0.64 yrs, body mass index (BMI) 32.68 ± 0.77 kg/m², HbA1c 7.80 ± 0.19 %). In all the IL6 SNP -174G > C was determined by polymerase chain reaction — restriction fragment length polymorphism method with endonuclease Hin1II (NlaIII). All patients signed an informed consent for clinical, biochemical and genetic studies and the protocols were approved by the institutional review board of SI «V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of NAMS of Ukraine». Subjects from study were all Caucasoids and residents of the East Ukraine. Statistical analysis was performed with Unpaired Student's t and U test. Data are expressed as median 25th-75th percentile. Results. It was found the functional relevance of the IL6 gene SNP -174G/C in type 2 diabetic patients of the East Ukrainian population, and the GG-genotype (vs CC) was associated with higher levels of IL-6 (8.36 ng/L (6.86 – 10.86) vs 5.67 ng/L (3.82 – 9.60), $p = 0.049$), TNF- α (6.80 μ g/L (0.93 – 7.16) vs 1.18 μ g/L (0.70 – 1.41), $p = 0.043$), reduced levels of high molecular weight adiponectin (1.18 mg/L (1.09 – 1.55) vs 2.53 mg/L (1.61 – 3.99), $p = 0.006$), and decreased activity of glutathione peroxidase (406.0 U/mmol Hb (362.0 – 487.0) vs 536.0 U/mmol Hb (428.0 – 623.5), $p = 0.042$). The data obtained under the analysis within the dominant model (GG vs CC+GC) regarding the levels of leptin (39.70 μ g/l (24.30 ; 70.40) μ g/l vs 53.45 μ g/l (25.48 ; 94.60) μ g/l, $p = 0.051$), indicates the possible obesogenic role of the C-allele in patients with type 2 DM in the studied population. Conclusion. We have found that the polymorphism IL6 -174G>C is functionally significant in type 2 diabetic patients of the East Ukrainian population. The prospects of the studies for clarification of the estimated polymorphism C-allele role in the modulation of «obesogenic» factors in type 2 diabetic patients of the East Ukrainian population, according to gender, are substantiated.

Key words: type 2 diabetes mellitus, interleukin-6 gene, polymorphism.