

## КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

© Дельва М.Ю.  
УДК 616.831-005.1-056.5

### ОДНОНУКЛЕОТИДНЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ -174 G/C ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 ПРИ НЕЛАКУНАРНЫХ ИНСУЛЬТАХ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ЕГО АССОЦИИ С КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ\*

Дельва М.Ю.

ВГУЗУ „Украинская медицинская стоматологическая академия”, г. Полтава

Нами вивчено розподілення однонуклеотидного поліморфізму (ОНП) -174 G/C гену інтерлейкіну-6 (IL-6) та визначено його асоціації з особливостями клінічного перебігу і функціональними наслідками нелакунарних інсультів у 33 пацієнтів з нормальною масою тіла та у 37 пацієнтів з абдомінальним ожирінням (АО) II ст. В дослідження було включено пацієнтів з відносно однаковими показниками віку (від 56 до 65 років), клінічної важкості захворювання при госпіталізації (від 5 до 10 балів згідно шкали NIHSS), розмірів церебрального ураження (від 10 до 20 см<sup>3</sup>), без цукрового діабету та вираженої супутньої патології. При нелакунарних інсультах у пацієнтів з АО II ст. достовірно частіше зустрічається -174 С алель гену IL-6, у порівнянні з пацієнтами, що мають нормальну масу тіла (65% проти 45%,  $p < 0,05$ ). У пацієнтів з нормальною масою тіла G/G генотип -174 G/C гену IL-6 достовірно асоціюється з більш важким клінічним перебігом гострого періоду захворювання, згідно шкали NIHSS, а також з підвищеною ймовірністю розвитку «інвалідизуючих» функціональних станів (значення модифікованої шкали Ренкіна більше 2) через 12 тижнів після нелакунарного інсульту. При АО II ст. не спостерігається будь яких закономірностей клінічного перебігу нелакунарних інсультів та формування постінсультних «інвалідизуючих» функціональних наслідків в залежності від ОНП -174 G/C гену IL-6.

Ключові слова: ішемічний нелакунарний інсульт, абдомінальне ожиріння, інтерлейкін-6, ген, -174 G/C однонуклеотидний поліморфізм.

Данное исследование является фрагментом плановой научно-исследовательской работы кафедры нервных болезней с нейрохирургией и медицинской генетикой ВГУЗУ „Украинская медицинская стоматологическая академия” „Оптимизация и патогенетическое обоснование методов диагностики и лечения сосудистых и нейродегенеративных заболеваний нервной системы с учетом клинко-гемодинамических, гормональных, метаболических, генетических и иммуно-воспалительных факторов” (номер государственной регистрации 0111U006303).

#### Вступление

В последние годы в научной литературе появились сообщения о непосредственном и существенном влиянии ожирения, как отдельного феномена, на клиническое течение и функциональные исходы ишемических инсультов. В частности, при условии одинаковых нейровизуализационных морфометрических характеристик церебральных инфарктов, у лиц с абдоминальным ожирением (АО) ишемические инсульты характеризуются более тяжелым клиническим течением, более медленным регрессом неврологической симптоматики, более частым развитием разнообразных осложнений и, как следствие, более длительным

периодом госпитализации и заметно худшим функциональным восстановлением [1].

Среди основных факторов, которые определяют клиническую тяжесть инсульта, весомое значение занимает интенсивность локального и системного постинсультного воспалительного ответа. Провоспалительный цитокин – интерлейкин-6 (ИЛ-6) является одним из ключевых регуляторов интенсивности постинсультного воспалительного ответа через влияние на процессы синтеза и секреции острофазовых протеинов, гемокинов, молекул адгезии и т. д. Высокие уровни ИЛ-6 сыворотки крови в первые сутки после развития ишемического инсульта ассоциируются

\* Цитування при атестації кадрів: Дельва М.Ю. Однонуклеотидний поліморфізм -174 G/C гена інтерлейкіна-6 при нелакунарних інсультах у пацієнтів з різною масою тіла і його асоціації з клініко-функціональними характеристиками захворювання // Проблеми екології і медицини. – 2013. – Т. 17, № 3-4. – С. 3 –8.

с вторичным постишемическим прогрессированием церебрального поражения и являются независимым прогностическим маркером как тяжести острого инсульта и вероятности развития ранних неврологических осложнений, так и долгосрочного функционального исхода [10].

Степень подъема ИЛ-6 крови при инсультах наиболее тесно коррелирует с объемом церебрального поражения [10]. Однако нами показано (работа находится в печати), что при условно одинаковых размерах церебральных инфарктов у пациентов с АО I-II степени (ст.) уровни ИЛ-6 достоверно увеличены как в 1-е, так и на 10-е сутки после развития инсульта, по сравнению с пациентами с нормальной массой тела. До сегодняшнего времени остается неизвестным источник значительного повышения уровня ИЛ-6 крови в остром периоде инсультов у пациентов с АО. У лептиндефицитных мышей с ожирением при экспериментальном ишемическом инсульте наблюдалась выраженная элевация уровня ИЛ-6 плазмы крови по сравнению с мышами контрольной группы. При этом содержание ИЛ-6 в мозге мышей с ожирением было ниже, чем в мозге мышей с нормальной массой тела, с чего авторы сделали предположение, что именно жировая ткань при ожирении является источником высокой концентрации ИЛ-6 плазмы крови при инсульте [11].

В последние годы, рядом работ было показано, что степень повышения концентрации ИЛ-6 при ишемических инсультах в большой степени детерминруется генетическими факторами. Экспрессия ИЛ-6 регулируется преимущественно на транскрипционном уровне, промотор гена ИЛ-6 (*IL-6*) содержит несколько однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), которые существенно влияют на транскрипцию гена. ОНП в промоторной зоне гена *IL-6* с заменой цитозина на гуанин в позиции 174 (-174 G/C) ассоциируется с изменениями концентрации ИЛ-6. При этом существуют противоречивые данные об этой ассоциации при ишемических инсультах, также как и об ассоциации между генотипом -174 G/C гена *IL-6* и клинико-функциональными особенностями ишемических инсультов [3, 12]. Противоречивость этих результатов может отображать как комплексность регуляторных процессов при постинсультном воспалительном ответе вообще, так и многогранность физиологии ИЛ-6 в частности, а также может быть следствием неоднородности исследованных групп пациентов, гетерогенности ишемических инсультов и т.д.

Возможно ОНП -174 G/C гена *IL-6* является одним из факторов более тяжелого клинического течения нелакунарных инсультов и более интенсивного постишемического системного воспалительного ответа у пациентов с АО.

Цель исследования: изучить распределение ОНП -174 G/C гена *IL-6* и определить его ассоциации с клиническим течением и функциональными последствиями нелакунарных инсультов у пациентов разных весовых категорий.

### Материалы и методы исследования

В исследование включено 70 пациентов обоих полов (33 пациента с нормальной массой тела и 37 пациентов с АО II ст.) с нелакунарными (атеротромботическими и кардиоэмболическими) подтипами ишемических гемисферальных инсультов, госпитализированных в неврологическое отделение 1-й ГKB г.

Полтава в течение 1-х суток после начала заболевания.

Нелакунарный подтип инсульта был верифицирован с помощью методов нейровизуализации.

Известно, что клинические особенности ишемических инсультов и процессы постинсультного функционального восстановления определяются многочисленными факторами, среди которых наиболее важными являются возраст пациента, клиническая тяжесть инсульта при госпитализации (согласно шкалы инсультов Американского Национального института здоровья (NIHSS)), размер церебрального поражения, наличие предшествующих инсультов и сопутствующей патологии [14]. Поэтому, с целью максимальной унификации вышеперечисленных состояний, были отобраны пациенты с относительно одинаковыми показателями возраста (от 56 до 65 лет), клинической тяжести заболевания при госпитализации (от 5 до 10 баллов согласно шкалы NIHSS), размеров церебрального поражения (от 10 до 20 см<sup>3</sup>). Все пациенты не имели сахарного диабета и выраженной сопутствующей патологии (онкологические заболевания, судорожный синдром, болезни системы крови, выраженная сердечная, почечная, печеночная или дыхательная недостаточность, прогрессирующая стенокардия, острый инфаркт миокарда, сосудистая деменция, алкоголизм и т.д.). Кроме того, у пациентов в анамнезе не было эпизодов острой неврологической симптоматики (согласно медицинской документации), а данные нейровизуализации отрицали наличие ранее перенесенных ишемических нелакунарных инсультов.

Объем инфарктов мозга вычисляли на T-2 магнитно-резонансных томографических или компьютерно-томографических изображениях по формуле эллипсоида.

Масса тела пациентов измерялась механическими весами при госпитализации. В некоторых случаях вес устанавливался со слов родственников пациентов. С помощью сантиметровой ленты измеряли окружность талии (посредине расстояния между краем реберной дуги и гребнем бедренной кости) и окружность бедер (на уровне больших отростков бедренных костей). На основании антропометрических данных высчитывали индекс массы тела (ИМТ) – соотношение массы тела (в килограммах (кг)) к квадрату роста пациента (в метрах (м)). Характер распределения подкожной жировой клетчатки определяли соотношением окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). Нормальная масса тела считалась при значениях ИМТ-18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>. АО II ст. фиксировалось при значениях ИМТ более 35 кг/м<sup>2</sup> и при условии ОТ/ОБ более 0,9 у мужчин и более 0,85 у женщин.

В стационаре пациенты получали максимально унифицированную фармакотерапию (антиагреганты при атеротромботических инсультах, антикоагулянты при кардиоэмболических инсультах, а также гипотензивные и метаболические препараты, нейропротекторы, и т. д.), лечебную физкультуру, массаж. После выписки из стационара пациенты принимали гипотензивные и антиагрегантные препараты и продолжали реабилитационные мероприятия в амбулаторных условиях (лечебная физкультура, логопедические занятия и т.д.).

Анализ клинического течения инсультов проводили по шкале NIHSS на 10-е сутки пребывания в стационаре. С целью изучения постинсультных функ-

циональных дефектов определяли уровень функциональной независимости с помощью модифицированной шкалы Рэнкина (МШР). Исследование показателей МШР проводилось при выписке из стационара и через 12 недель после развития инсульта. По значениям МШР условно разделяли функциональные состояния пациентов на: «неинвалидирующие» (МШР≤2) – незначительна функциональная несостоятельность, пациент может самостоятельно себя обслуживать и «инвалидирующие» состояния (МШР>2) –пациент требует постоянной посторонней помощи в повседневной жизни.

Молекулярно-генетический анализ образцов крови был выполнен в лаборатории ООО «Гентрис ЛТД» г. Полтава (лиц. Министерства здравоохранения Украины АГ №597065). ДНК выделялась из лейкоцитов с помощью ионообменной смолы Челекс-100 [13]. Определение аллельного состояния гена *IL-6* по ОНП -174 G/C (rs1800795) проводили, как описано в работе испанских ученых [4]. Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) осуществляли на амплификаторе Терцик (ДНК-технология, Россия). Для амплификации фрагмента гена *IL-6*, который содержит полиморфный сайт 174 G/C, использованы олигонуклеотидные праймеры – прямой IL6174F: TGACTTCAGCTTTACTCTTTGT и обратный IL6174R: AATAGGTTTTGAGGGCCATG. Рестриктию продуктов амплификации осуществляли с использованием эндонуклеазы *LwaI* (*SfaNI*) (MBI Fermentas, Литва). Продукты рестрикции анализируют

с помощью электрофореза в 2% агарозном геле в 1xTBE. В качестве маркера молекулярной массы была использована ДНК pUC19, гидролизованная эндонуклеазой *MspI* (MBI Fermentas, Литва). Визуализацию продуктов амплификации и рестрикции осуществляли путем покраски геля бромистым этидием и фотографированием на трансиллюминаторе в ультрафиолетовом свете.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета программ Statistika Excel. Проверку статистических гипотез о равенности частот аллелей в группах пациентов разных весовых категорий, равенство фактических распределений генотипов, а также фактического и теоретического (согласно равновесию Харди-Вайнберга) рядов проводили с помощью критерия  $\chi^2$ . Достоверность разницы частот встречаемости определенных функциональных последствий в зависимости от генотипа вычисляли с помощью точного критерия Фишера. Количественные результаты (показатели шкалы NIHSS) представлены в виде средней арифметической (M) и средней ошибки средней величины (m). При анализе количественных признаков оценка достоверности разницы между группами проводилась с использованием непараметрического U критерия Манна-Уитни. Значения  $p < 0,05$  были приняты как статистически достоверные.

Результаты и их обсуждение

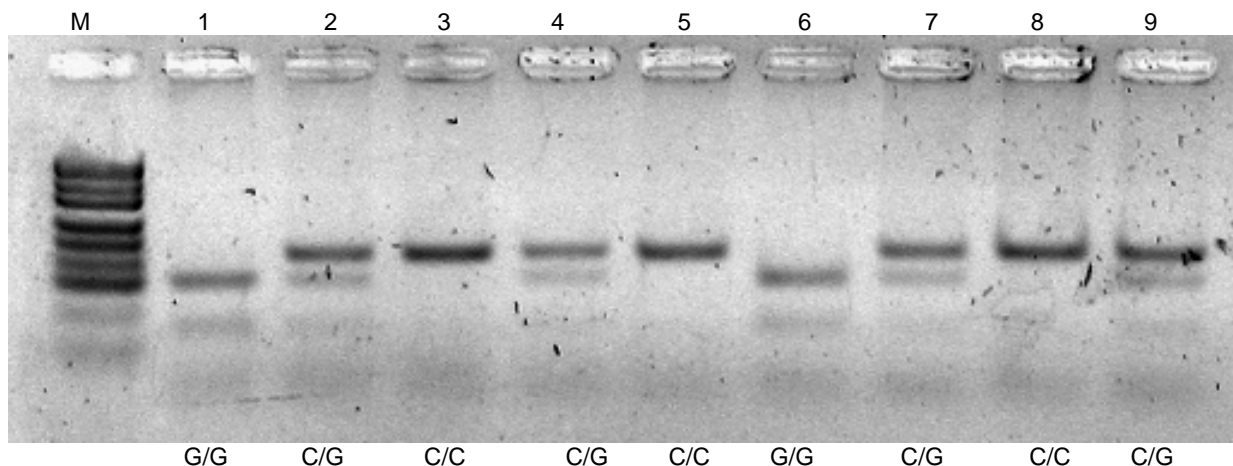


Рис. 1. Электрофореграмма продуктов ПЦР последовательности ДНК, генотипированная по ОНП -174 G/C гена *IL-6*: М – маркер молекулярной массы ДНК pUC19, гидролизованной эндонуклеазой *MspI*.; 1–9 – ДНК пациентов с нелакунарными инсультами и разными генотипами.

Рестрикционный фрагмент размером 164 пар нуклеотидов отвечает аллелю 174 С, два рестрикцион-

ные фрагменты размером 112 и 52 пар нуклеотидов отвечают 174 G аллелю гена *IL-6*.

Таблица 1  
Частоты аллелей -174 G/C гена *IL-6* у пациентов разных весовых категорий с нелакунарными инсультами

Группа пациентов	Всего	Генотип			Частоты аллелей	Статистика
		G/G	G/C	C/C		
с нормальной массой тела	33	13	10	10	$p_G=0,55; p_C=0,45$	$\chi^2=4,57; df=1; \chi^2_{st}=3,84; p<0,05$
с АО II ст.	37	6	14	17	$p_G=0,35; p_C=0,65$	

$n$  – количество пациентов;  $p_G$  и  $p_C$  – частоты аллелей G и C;  $\chi^2$  и  $\chi^2_{st}$  – фактическое и пороговое значения критерия;  $df$  – число степеней свободы;  $p$  – уровень значимости.

Как видно из таблицы 1, при нелакунарных инсультах у пациентов с нормальной массой тела мажорным аллелем -174 G/C гена *IL-6* является G аллель, а у пациентов с АО II ст. – C аллель. При этом различие имеет статистическую достоверность. В ли-

тературе существуют разноречивые данные относительно связи ОНП -174 G/C гена *IL-6* с риском развития инсультов. В смешанной популяции пациентов США с церебро- и кардиоваскулярной патологией 174 C аллель ассоциировался с увеличением в 1,5 раза

вероятности наличия «немых» инфарктов мозга на МРТ [7]. А среди пациентов-итальянцев с инсультом в анамнезе 174 G аллель был мажорным (частота 66,5%), тогда как у лиц контрольной группы частота этого аллеля составляла только 47,3% [5]. По данным австрийских же исследователей отсутствует какая либо связь между ОНП -174 G/C гена *IL-6* и риском развития ишемических инсультов [6].

Достоверное увеличение частоты аллеля 174 C у пациентов с АО II ст. может быть проявлением его

селективности относительно развития инсультов в этой весовой категории, а может быть (что более вероятно) проявлением общепопуляционных закономерностей – аллель C ассоциируется с ожирением. В частности, во французском и шведском наблюдениях 174 C аллель гена *IL-6* достоверно чаще встречался как у лиц с избыточной массой тела, так и у лиц с ожирением [15].

Соотношение генотипов -174 G/C гена *IL-6* у пациентов разных весовых категорий с нелакунарными инсультами

Таблица 2

Группы пациентов	G/G		G/C		C/C		Статистика
	n	%	n	%	n	%	
с нормальной массой тела	11	39,4	10	30,3	10	30,3	$\chi^2=8,73$ ; df=2; $\chi^2_{st}=5,99$ ; p<0,05.
с АО II ст.	6	16,2	14	37,8	17	46,0	

*n* – количество пациентов;  $\chi^2$  и  $\chi^2_{st}$  – фактическое и пороговое значения критерия; df – число степеней свободы; *p* – уровень значимости.

Таблица 2 демонстрирует достоверное увеличение частоты C/C гомозигот, как и гетерозигот и, соответственно, уменьшение удельного веса G/G гомозигот при нелакунарных инсультах у пациентов с АО II ст., по сравнению с пациентами с нормальной массой тела. При анализе данного феномена надо учитывать особенности ОНП -174 G/C гена *IL-6* при ожирении. В частности, во французской популяции носители C/C генотипа достоверно чаще имели признаки АО [2], а у представителей немецкого этноса гомозиготное состояние C аллеля почти в 2 раза чаще ассоциирова-

лась с ожирением [8]. По данным шведских ученых у практически здоровых лиц с ИМТ более , чем 25 кг/м<sup>2</sup> генотип C/C встречался более чем в 2 раза чаще, а генотип G/C – почти в 2 раза чаще по сравнению с лицами, у которых показатель ИМТ был меньше 25 кг/м<sup>2</sup> [15]. На основании этих наблюдений авторы сделали предположение, что генетически детерминированная индивидуальная разница в продукции ИЛ-6 может быть каким-то образом ассоциированной с регуляцией массы жировой ткани.

Структура популяции пациентов разных весовых категорий с нелакунарными инсультами по ОНП -174 G/C гена *IL-6*

Таблица 3

Группы пациентов	Распределение генотипов	Генотип, %			Статистика	
		G/G	G/C	C/C	$\chi^2=15,31$ ; p<0,05.	df=2; $\chi^2_{st}=5,99$ .
с нормальной массой тела	фактическое	39,4	30,3	30,3		
	теоретическое	29,7	49,7	20,6		
с АО II ст.	фактическое	16,2	37,8	46,0	$\chi^2=2,78$ ; p>0,05.	
	теоретическое	12,4	45,4	42,2		

% – доля в процентах;  $\chi^2$  и  $\chi^2_{st}$  – фактическое и пороговое значения критерия; df – число степеней свободы; *p* – уровень значимости.

Таблица 3 показывает, что распределение генотипов в группе пациентов с АО II ст. отвечает равновесию Харди-Вайнберга и статистически значимо не отклоняется от него, тогда как у пациентов с нормальной массой тела распределение генотипов достоверно смещается от равновесного состояния к недостатку гетерозигот. Возможно, в украинской попу-

ляции гетерозиготное состояние -174 G/C гена *IL-6* у пациентов с нормальной массой тела является проективным фактором относительно развития нелакунарных инсультов. Однако это предположение требует дальнейшего подтверждения на более обширной группе пациентов.

Динамика клинических показателей согласно шкалы NIHSS при нелакунарных инсультах в зависимости от весовой категории и ОНП -174 G/C гена *IL-6*

Таблица 4

Группы пациентов	Генотип	с АО II ст.			с нормальной массой тела		
		G/G	G/C	C/C	G/G	G/C	C/C
Сутки после инсульта	1-е	7,5±0,5	7,1±0,5	7,9±0,7	6,8±0,6	7,6±0,5	7,5±0,4
	10-е	5,5±0,6	5,5±0,4	5,4±0,3	4,9*±0,5	3,5±0,3	3,4±0,3

\* - достоверная разница в сравнении с носителями других генотипов среди пациентов с нормальной массой тела на 10-е сутки после развития инсульта (p<0,05).

Таблица 4 свидетельствует, что у пациентов с АО II ст. отсутствует какая-либо разница в клинических особенностях течения острого периода инсультов в зависимости от генотипа. У пациентов же с нормаль-

ной массой тела, при наличии ОНП 174 G/G гена *IL-6*, имеет место достоверно более тяжелое клиническое течение заболевания. Этот факт согласовывается с данными австрийского исследования о том, что носи-

тели 174 G/G генотипа имеют значительно худшие показатели шкалы NIHSS как во время госпитализации, так и через 1 неделю после развития инсульта [6]. Хотя в индийской популяции носители генотипа 174 G/G, наоборот, характеризовались наличием достоверно более легких инсультов при госпитализации

и более благоприятным течением острого периода заболевания [3], из чего авторы сделали вывод, что именно G/G генотип имеет протективные свойства при ишемических инсультах у представителей индийского происхождения [3].

Таблица 5

Частота развития «инвалидизирующих» состояний согласно МШР при нелакунарных инсультах в зависимости от весовой категории и генотипов -174 G/C гена IL-6

Срок наблюдения	Группа пациентов	при выписке				через 12 недель после инсульта			
		с АО II ст.		с нормальной массой тела		с АО II ст.		с нормальной массой тела	
Значения МШР		≤2	>2	≤2	>2	≤2	>2	≤2	>2
Генотип	G/G	1	5	3	10	2	4	3*	10*
	G/C	3	11	4	6	6	8	8	2
	C/C	3	14	5	5	4	13	9	1

\* - достоверная разница в сравнении с носителями других генотипов среди пациентов с нормальной массой тела через 12 недель после развития инсульта ( $p < 0,05$ ).

Таблица 5 показывает, что у пациентов с нормальной массой тела наблюдается определенная структурная частота развития «выраженных» функциональных последствий в зависимости от генотипа: G/G гомозиготность -174 G/C гена IL-6 достоверно ассоциируется с повышенной частотой развития «инвалидизирующих» функциональных состояний. Подобная закономерность была зафиксирована и австрийскими авторами: носители 174 G/G генотипа характеризуются достоверно более частым «неудовлетворительным» восстановлением (в виде показателей МШР≥4) через 3 месяца после инсульта [6]. В то же время у пациентов индийской популяции носители G/G генотипа, наоборот, характеризовались более полным восстановлением функциональных способностей (согласно МШР и индекса Бартелла) как через 3, так и через 6 месяцев после развития инсульта [3].

Возможно, недостаточность процессов постинсультного восстановления у лиц с нормальной массой тела при гомозиготном -174 G/G состоянии гена IL-6 реализуются через степень экспрессии ИЛ-6, а возможно и через другие патофизиологические механизмы, ассоциированные с этим генотипом. Отсутствие же каких-либо закономерностей частоты формирования «инвалидизирующих» функциональных последствий в зависимости от генотипа при нелакунарных инсультах у пациентов АО II ст. можно, вероятно, объяснить слишком незначительными влияниями ОНП -174 G/C гена IL-6 на клинические особенности заболевания: липотоксичность (например, в базальном состоянии жировая ткань продуцирует более трети всего количества ИЛ-6 в организме [9]) исключает модулирующее влияние этого ОНП гена IL-6 на течение инсультов. То есть, в условиях АО II ст. провоспалительные факторы, ассоциированные с жировой тканью, вероятно нивелируют влияние генетической составляющей.

### Выводы

1. При нелакунарных инсультах у пациентов с АО II ст. достоверно чаще встречается -174 C аллель гена IL-6 (достоверно повышена частота гетерозиготных состояний и гомозиготных C/C состояний), по сравнению с пациентами с нормальной массой тела.
2. У пациентов с нормальной массой тела G/G гомозиготность -174 G/C гена IL-6 достоверно ассоциируется с более тяжелым клиническим течением острого периода заболевания, а также с повышенной вероятностью развития «инвалидизирующих» функциональных состояний (МШР>2) через 12 недель после нелакунарных инсультов.

3. При АО II ст. не наблюдается каких-либо закономерностей клинического течения острого периода нелакунарных инсультов и формирования поздних «инвалидизирующих» функциональных последствий в зависимости от ОНП -174 G/C гена IL-6.

### Литература

1. Литвиненко Н.В. Клініко-нейровізуалізаційні характеристики гострого періоду нелакунарних гемісферальних інсультів у осіб з ожирінням / Н.В. Литвиненко, М.Ю. Дельва, І.І. Дельва // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2011. – Т. 11, № 4 (36), ч. 1. – С. 55-58.
2. Berthier MT. The interleukin 6 -174G/C polymorphism is associated with indices of obesity in men / MT. Berthier, AM. Paradis, A. Tchernof [et al.] // Journal of Human Genetics. – 2003. – V. 48 (1). – P. 14-19.
3. Chakraborty B. Interleukin 6 -174 G/C promoter polymorphism predicts severity and outcome in acute ischemic stroke patients from north India / B. Chakraborty, D. Chowdhury, G. Vishnoi [et al.] // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. – 2012. – [Epub ahead of print].
4. Fernández-Real JM. Interleukin-6 gene polymorphism and lipid abnormalities in healthy subjects / JM. Fernández-Real, M. Broch, J. Vendrell [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2000. – V. 85(3). – P.1334-1339.
5. Flex A. Proinflammatory genetic profiles in subjects with history of ischemic stroke / A. Flex, E. Gaetani, P. Papaleo [et al.] // Stroke. – 2004. – V. 35 (10). – P. 2270–2275.
6. Greisenegger S. The (-174) G/C polymorphism in the interleukin-6 gene is associated with the severity of acute cerebrovascular events / S. Greisenegger, G. Endler, D. Haering [et al.] // Thrombosis Research. – 2003. – N. 110. – P. 181–186.
7. Jenny NS. In the elderly, interleukin-6 plasma levels and the -174G/C polymorphism are associated with the development of cardiovascular disease / NS. Jenny, RP. Tracy, MS. Ogg [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2002. – N. 22. – 2066–2071.
8. Klipstein-Grobusch K. Interleukin-6 g.-174G>C promoter polymorphism is associated with obesity in the EPIC-Potsdam Study / K. Klipstein-Grobusch, M. Mohlig, J. Spranger [et al.] // Obesity. – 2006. – N. 14. – P. 14-18.
9. Mohamed-Ali V. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo / V. Mohamed-Ali, S. Goodrick, A. Rawesh [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1997. – N. 82. – P. 4196–4200.
10. Smith CJ. Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome / CJ. Smith, HC. Emsley, CM. Gavin [et al.] // BMC Neurology. – 2004. – N. 4. – P. 2.
11. Terao S. Inflammatory and injury responses to ischemic stroke in obese mice / S. Terao, K. Yilmaz, K. Stokes // Stroke. – 2008. – V. 39(3). – P. 943-950.

12. Tso RA. Interleukin-6 174G/C Polymorphism and Ischemic Stroke: A Systematic Review / RA. Tso, JG. Merino, S. Warach // Stroke – 2007. – V. 38 (1). – P. 3070-3075.
13. Walsh PS. Chelex 100 as a medium for extraction of DNA for PCR-based typing from forensic material / PS. Walsh, DA. Metzger, R. Higuchi // BioTechniques. – 1991. – N. 10. – P. 506-513.
14. Weimar C. Predicting functional outcome and survival after acute ischemic stroke / C. Weimar, A. Ziegler, IR. Konig [et al.] // Journal of Neurology. – 2002. – V. 249 (7). – P. 888-895.
15. Wernstedt I. A common polymorphism in the interleukin-6 gene promoter is associated with overweight / I. Wernstedt, AL. Eriksson, A. Berndtsson [et al.] // International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders. – 2004. – N. 28. – P. 1272-1279.

## **English version: SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM OF -174G/C INTERLEUKIN-6 GENE IN PATIENTS OF DIFFERENT WEIGHT CATEGORIES WITH NON-LACUNAR STROKES AND ITS ASSOCIATIONS WITH CLINICAL AND FUNCTIONAL STROKE OUTCOMES\***

Delva M. Yu.

Ukrainian Medical Stomatological Academy (Poltava, Ukraine)

*We studied the single nucleotide polymorphisms (SNP) distribution of -174 G/C interleukin-6 gene (IL-6) and determined its associations with functional outcomes after non-lacunar stroke in 33 patients with normal body weight and in 37 patients with abdominal obesity (AO) II class. The study has involved patients of similar age (56 to 65 years), with the similar clinical disease severity on admission (5-10 points according to NIHSS scale), with relatively similar cerebral lesion volumes (from 10 to 20 cm<sup>3</sup>), without diabetes mellitus and severe co-morbidity. Abdominally obese patients II class with non-lacunar strokes have significantly more common 174 C allele of the IL-6 gene compared with patients with normal body weight (65% versus 45%, p<0,05). In patients with normal body weight G/G genotype of -174 G/C gene IL-6 was significantly associated with more severe acute stroke an increased rate of late "disabling" functional states (values of modified Rankin scale more than 2 points) in 12 weeks after stroke. AO II class hasn't any patterns of clinical and functional outcomes distribution depending on SNP -174 G/C gene IL-6.*

**Key words:** ischemic non-lacunar stroke, abdominal obesity, interleukin-6, gene, -174 G/C single nucleotide polymorphism.

*This study is a fragment of the planned research activity of neurological department with neurosurgery and medical genetics "Ukrainian Medical Stomatological Academy" "Optimization and pathogenetic substantiation of diagnostic and treatment methods of neurovascular and neurodegenerative diseases with regard to clinical and hemodynamic, hormonal, metabolic, genetic and immunoinflammatory factors" (state registration number 0111U006303).*

### **Introduction**

In recent years in scientific literature has emerged a lot of scientific reports which prove independent and significant influences of obesity on acute ischemic strokes and functional outcome. In particular, in previous works we demonstrated that obese patients (especially with abdominal obesity) had a more severe strokes, more frequent development of various post-stroke complications and, consequently, longer hospital stay and worse functional outcome [1].

Among the key factors that may determine the clinical severity of stroke, great importance has the intensity of local and systemic post-ischemic inflammatory response. Proinflammatory cytokine - interleukin-6 (IL-6) is one of the key regulators of post-ischemic inflammatory response intensity through the influence on the synthesis and secretion of acute-phase proteins, chemokines, adhesion molecules, etc. High serum IL-6 level in the first days after ischemic stroke onset is associated with the

progression of secondary post-ischemic cerebral injury and is an independent predictor of acute stroke severity as well as early neurological complications and long-term functional outcome [10].

The degree of IL-6 blood elevation at acute stroke is closely correlated with the cerebral lesion volumes [10]. However, we had defined (the article in press), that under conditions of similar cerebral lesions volumes, abdominally obese patients (I-II obesity class) have significantly increased IL-6 blood levels at 1<sup>st</sup> as well as at 10<sup>th</sup> day after stroke onset compared with normal weight patients.

But the source of a significant IL-6 serum in abdominally obese patients under conditions of acute ischemic stroke still remains unknown.

Leptin deficient obese mice, compared with wild-type ones, have significantly elevated serum IL-6 after experimental ischemic stroke. Because brain tissue level of IL-6 was decreased in post-ischemic obese mice compared with wild-type animals, authors suggested that in

\* \* To cite this English version: Delva M. Yu.. Single nucleotide polymorphism of -174g/c interleukin-6 gene in patients of different weight categories with non-lacunar strokes and its associations with clinical and functional stroke outcomes // Problemy ekologii ta medytsyny. - 2013. - Vol 17, № 3-4. - P. 8 -12.