

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА T330G ГЕНА IL2 НА УРОВЕНЬ НЕКОТОРЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

Яцков И.А., Белоглазов В.А., Агеева Е.С., Репинская И.Н., Гаффарова А.С.

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Резюме. Сахарный диабет 1-го типа (СД1) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся высоким риском развития сосудистых осложнений, которые являются основной причиной инвалидизации и смертности пациентов. Дисфункция иммунной системы, в частности нарушение баланса регуляторных Т-клеток (Treg), играет центральную роль в патогенезе СД1. Интерлейкин-2 (IL-2) является ключевым цитокином для поддержания функции Treg. Полиморфизм T330G (rs2069762) в промоторной области гена *IL2* может влиять на уровень его продукции, однако его связь с маркерами, отражающими патологические процессы при диабете, изучена недостаточно. Целью исследования было изучить возможную ассоциацию полиморфизма T330G гена *IL2* с уровнями лабораторных маркеров, отражающих активность системного воспаления, эндотелиальной дисфункции, фиброгенеза и проницаемости кишечного барьера у пациентов с СД1. В поперечном исследовании приняли участие 90 пациентов с СД1. Проведено генотипирование по полиморфизму T330G гена *IL2* методом ПЦР. Методом иммуноферментного анализа в плазме крови определяли концентрации ангиотензина-2, трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), эндотелина-1, С-реактивного белка (СРБ), маркеров кишечной проницаемости (зонулин, LBP, VPI, sCD14) и других. Статистический анализ проводился с использованием непараметрических методов. Установлено, что носители генотипа TT, ассоциированного с более низкой продукцией IL-2, имели статистически значимо более высокие уровни ангиотензина-2 по сравнению с носителями генотипа GG (медиана 192,4 пкг/мл против 88,0 пкг/мл; $p = 0,021$). Также у пациентов с генотипом TT наблюдались более высокие концентрации TGF- β по сравнению с гетерозиготной группой TG (медиана 2,7 нг/мл против 1,8 нг/мл; $p = 0,015$). Значимых ассоциаций полиморфизма T330G с уровнями СРБ, маркерами проницаемости кишечника и клиническими показателями, включая HbA1c и частоту осложнений, выявлено не было. Полиморфизм T330G гена *IL2* ассоциирован с активностью ренин-ангиотензиновой системы и уровнем основного профибротического цитокина TGF- β у пациентов с СД1. Генетически детерминированное снижение

Адрес для переписки:

*Яцков Игорь Анатольевич
Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»
295051, Россия, г. Симферополь, Республика Крым, бул. Ленина, 5/7.
Тел.: 8 (978) 709-40-15.
E-mail: egermd@yandex.ru*

Address for correspondence:

*Igor A. Yatskov
S. Georgievsky Medical Institute,
V. Vernadsky Crimean Federal University
5/7 Lenina Blvd
Simferopol, Republic of Crimea
295051 Russian Federation
Phone: +7 (978) 709-40-15.
E-mail: egermd@yandex.ru*

Образец цитирования:

*И.А. Яцков, В.А. Белоглазов, Е.С. Агеева, И.Н. Репинская, А.С. Гаффарова «Влияние полиморфизма T330G гена IL2 на уровень некоторых лабораторных маркеров у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа» // Медицинская иммунология, 2026. Т. 28, № 2. С. 359-366.
doi: 10.15789/1563-0625-EOT-3283*

*© Яцков И.А. и соавт., 2026
Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0*

For citation:

*I.A. Yatskov, V.A. Beloglazov, E.S. Ageeva, I.N. Repinskaya, A.S. Gaffarova "Effect of T330G variant of IL2 gene on some biomarkers in patients with type 1 diabetes mellitus", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2026, Vol. 28, no. 2, pp. 359-366.
doi: 10.15789/1563-0625-EOT-3283*

*© Yatskov I.A. et al., 2026
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-EOT-3283*

продукции IL-2 (генотип TT) может способствовать гиперактивации данных систем, играющих ключевую роль в развитии сосудистых осложнений. Данный полиморфизм может рассматриваться как потенциальный генетический маркер для стратификации риска и персонализации терапии при СД1.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, IL-2, полиморфизм генов, T330G, ангиотензин-2, TGF-β, эндотелиальная дисфункция

EFFECT OF T330G VARIANT OF IL2 GENE ON SOME BIOMARKERS IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Yatskov I.A., Beloglazov V.A., Ageeva E.S., Repinskaya I.N., Gaffarova A.S.

S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Abstract. Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is an autoimmune disease characterized by a high risk of vascular complications causing disability and mortality. Immune system dysfunction, especially, imbalance of regulatory T cells (Tregs), plays a central role in pathogenesis of T1DM. Interleukin-2 (IL-2) is a key cytokine for maintaining the Treg function. The T330G (rs2069762) polymorphism in promoter region of *IL2* gene may affect its production, but its association with pathological biomarkers of diabetes is not well understood. Our aim was to investigate the possible association between T330G polymorphism of *IL2* gene and the levels of laboratory markers reflecting systemic inflammation, endothelial dysfunction, fibrogenesis, and intestinal barrier permeability in T1DM patients. This cross-sectional study included 90 patients with T1DM. Genotyping for the IL-2 T330G polymorphism was performed using PCR method. Plasma concentrations of angiotensin-2, transforming growth factor-β (TGF-β), endothelin-1, C-reactive protein (CRP), markers of intestinal permeability (zonulin, LBP, BPI, sCD14), and other protein factors were determined by ELISA technique. Statistical analysis was performed using non-parametric methods. It was found that the carriers of TT genotype associated with lower IL-2 production, had statistically significantly higher levels of angiotensin-2 compared to the subjects with GG genotype (median 192.4 pg/mL vs. 88.0 pg/mL; $p = 0.021$). Patients with the TT genotype also showed higher concentrations of TGF-β compared to the heterozygous TG group (median 2.7 ng/mL vs. 1.8 ng/mL; $p = 0.015$). No significant associations of T330G polymorphism were found with levels of CRP, markers of intestinal permeability, or clinical parameters, including HbA1c and the frequency of complications. The T330G polymorphism of *IL2* gene in patients with T1DM is associated with activity of renin-angiotensin system and the levels of TGF-β, the main profibrotic cytokine. The genetically determined decrease in IL-2 production (TT variant of T330G polymorphism) may contribute to hyperactivation of these systems, thus playing a key role in development of vascular complications. This gene variant could be considered a potential genetic marker for risk stratification and personalized therapy in T1DM.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, IL-2, gene polymorphism, T330G, angiotensin-2, TGF-β, endothelial dysfunction

Введение

Сахарный диабет 1-го типа (СД1) является одним из наиболее распространенных хронических эндокринных заболеваний, в основе патогенеза которого лежит аутоиммунная деструкция β-клеток поджелудочной железы, приводящая к абсолютному дефициту инсулина [1]. Несмотря на значительные успехи в разработке режимов

инсулинотерапии и средств самоконтроля, СД1 остается серьезной медико-социальной проблемой из-за высокого риска развития микро- и макрососудистых осложнений, таких как нефропатия, ретинопатия, нейропатия и сердечно-сосудистые заболевания, которые являются основной причиной инвалидизации и смертности пациентов [5].

Центральную роль в инициации и прогрессировании аутоиммунного процесса при СД1 играет дисфункция иммунной системы, характеризующаяся нарушением баланса между эффекторными Т-клетками и регуляторными Т-клетками (Treg) [2]. Treg, экспрессирующие транскрипционный фактор FoxP3, необходимы для поддержания периферической толерантности к собственным антигенам. Их функциональная недостаточность или снижение количества приводит к неконтролируемой активации аутореактивных лимфоцитов и атаке на β -клетки [15].

Ключевым цитокином, контролирующим выживаемость, пролиферацию и супрессорную активность Treg, является интерлейкин-2 (IL-2). Этот цитокин, продуцируемый преимущественно активированными Т-хелперами, связывается с высокоафинным рецептором CD25 (IL-2R α), который конститутивно экспрессируется на поверхности Treg [12]. Таким образом, адекватная продукция IL-2 является критически важной для поддержания пула функционально активных Treg и предотвращения аутоиммунных реакций. Исследования показали, что у пациентов с СД1 часто наблюдается снижение продукции IL-2, что коррелирует с нарушением функции Treg [11].

Предрасположенность к СД1 в значительной степени определяется генетическими факторами. Помимо генов главного комплекса гистосовместимости (HLA), идентифицировано более 50 не-HLA локусов, ассоциированных с риском развития заболевания. Одним из таких кандидатов является ген *IL2*, кодирующий интерлейкин-2 [16]. Особый интерес представляет однонуклеотидный полиморфизм T330G (rs2069762) в промоторной области гена *IL2*. Показано, что данный полиморфизм может влиять на уровень транскрипции гена и, как следствие, на продукцию белка IL-2. Так, аллель G ассоциируется с более высокой продукцией цитокина по сравнению с аллелем T [8]. Связь этого полиморфизма была показана с риском развития ряда аутоиммунных заболеваний, включая ревматоидный артрит и системную красную волчанку, однако его роль при СД1 и, в особенности, его влияние на биохимические маркеры, отражающие патологические процессы при диабете, изучены недостаточно [7].

Хроническое низкоинтенсивное воспаление, эндотелиальная дисфункция и активация профибротических путей являются неотъемлемыми компонентами патогенеза диабетических осложнений [6]. Ангиотензин-2, ключевой пептид ренин-ангиотензиновой системы (РАС), и трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) играют центральную роль в этих процессах, стимулируя вазоконстрикцию, воспаление, оксидативный

стресс и фиброз в органах-мишенях [3, 10]. Кроме того, в последние годы активно обсуждается роль нарушения барьерной функции кишечника и транслокации микробных компонентов, таких как липополисахариды (ЛПС), в системный кровоток, что может поддерживать хроническое воспаление при СД1 [17].

Целью настоящего исследования стало изучение возможной ассоциации полиморфизма T330G гена *IL2* с уровнями лабораторных маркеров, отражающих активность системного воспаления, эндотелиальной дисфункции, фиброгенеза и проницаемости кишечного барьера у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа.

Материалы и методы

В исследование включены 90 пациентов с установленным диагнозом сахарного диабета 1-го типа, госпитализированных в эндокринологическое отделение РКБ им. Н.А. Семашко (Симферополь). Биологический материал (цельная кровь и плазма крови) забирался у всех пациентов при поступлении. Демографические и клинические характеристики пациентов приведены в таблице 1.

Пациенты были включены в исследуемую группу при наличии подтвержденного заболевания «сахарный диабет 1-го типа». Критерии включения для всех участников исследования: беременность, возраст старше 50 лет, предыдущие воспалительные заболевания кишечника, онкологические заболевания, клинические проявления острого воспаления и лихорадка.

Информация о сопутствующих заболеваниях была извлечена из медицинских документов пациентов, которые были госпитализированы ранее и имеют амбулаторные карты.

Из цельной крови пациентов с СД1 была проведена экстракция ДНК с использованием набора «ДНК-экспресс кровь» от НПФ «ЛИТЕХ» (Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Для анализа полиморфизма гена T330G *IL2* применялись аллель-специфические ПЦР наборы от НПФ «ЛИТЕХ» из России. Детекция продуктов амплификации осуществлялась через горизонтальный электрофорез на 3%-ном агарозном геле.

Методом иммуноферментного анализа, с использованием наборов производства Cloud Clone corp. (Китай) было измерено содержание исследуемых маркеров (зонулина, липополисахарид-связывающего белка (LBP), эндотелина-1, трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), С-реактивного белка (CRP), бактерицидного белка, повышающего проницаемость (BPI), растворимых рецепторов CD14 (sCD14), ингибитора

ТАБЛИЦА 1. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS INCLUDED IN THE STUDY

| Признаки Signs | | СД1 DM 1 (n = 90) |
|---|---------------------------------------|-------------------------|
| Пол Sex | Муж., абс. (%) Male, totally (%) | 46 (51,1) |
| | Жен., абс. (%) Female, totally (%) | 44 (48,9) |
| Возраст, полных лет Age, full years Me (Q _{0.25} -Q _{0.75}) | | 37,0 (28,0-49,0) |
| ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ² Me (Q _{0.25} -Q _{0.75}) | | 22,9 (20,3-25,1) |
| ИБС, абс. (%) CHD, totally (%) | | 4 (4,4) |
| АГ, абс. (%) AH, totally (%) | | 32 (35,6) |
| Стаж заболевания, полных лет Duration of the disease Me (Q _{0.25} -Q _{0.75}) | | 9,0 (4,0-19,0) |

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертензия.

Note. BMI, the body mass index; CHD, coronary artery disease; AH, arterial hypertension.

активатора плазминогена-1 (РАI-1) и ангиотензина-2) в периферической крови пациентов.

Исследование соответствовало этическим нормам Хельсинкской декларации (2013), было одобрено Локальным этическим комитетом КФУ им. В.И. Вернадского (г. Симферополь, протокол №10 от 10.10.2024), и все участники дали письменное информированное согласие.

Данные были проанализированы с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 27. Для проверки нормальности распределения количественных показателей использовался тест Шапиро–Уилка. Для сравнения групп был выбран Критерий Краскела–Уоллиса. Статистическая значимость была установлена на уровне менее 0,05. Для анализа частоты качественных признаков применялись тест χ^2 Пирсона или критерий Фишера. Нормальное распределение считалось при $p \geq 0,1$ в случае использования критерия W.

Результаты

В обследованной группе пациентов с СД1 (n = 90) распределение генотипов по полиморфизму T330G гена *IL2* было следующим: генотип GG был выявлен у 14 (15,6%) пациентов, генотип

TT – у 36 (40,0%) пациентов, и гетерозиготный генотип TG – у 40 (44,4%) пациентов.

Сравнительный анализ демографических и клинических показателей не выявил статистически значимых различий между пациентами с разными генотипами по возрасту, полу, индексу массы тела и длительности заболевания ($p > 0,05$), что свидетельствует об исходной сопоставимости групп (табл. 2).

Основной задачей исследования был анализ уровней лабораторных маркеров в зависимости от генотипа *IL2 T330G*. Были получены следующие результаты (табл. 2).

При анализе маркеров, связанных с эндотелиальной дисфункцией и активностью PAC, было обнаружено статистически значимое различие в уровне ангиотензина-2. Медиана концентрации ангиотензина-2 у носителей генотипа TT была более чем в два раза выше, чем у носителей генотипа GG (192,4 (156,0-240,0) пкг/мл против 88,0 (72,5-127,0) пкг/мл; p при попарном сравнении $p_{1-2} = 0,021$). Общий критерий Краскела–Уоллиса для трех групп также показал статистическую значимость ($p = 0,025$).

Статистически значимые различия были также установлены для уровня TGF- β – ключевого профибротического цитокина. У пациентов с ге-

ТАБЛИЦА 2. СРАВНЕНИЕ ИССЛЕДУЕМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С СД1 И РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ПОЛИМОРФИЗМА Т330G ГЕНА IL-2, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 2. COMPARISON OF THE STUDIED VALUES IN PATIENTS WITH DM1 AND VARIOUS VARIANTS OF THE T330G POLYMORPHISM OF THE IL-2 GENE, ME (Q_{0,25}-Q_{0,75})

| Показатель Parameter GG (n = 14) | | IL-2 T330G | | | p |
|---|---------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-------------------------------------|
| | | GG (n = 14) | TT (n = 36) | TG (n = 40) | |
| Возраст, лет Age, years | | 31,0 (21,0-44,0) | 38,0 (30,0-51,0) | 34,5 (22,5-47,5) | 0,595 |
| Пол Sex | Муж., абс. (%) Male, totally (%) | 6 | 22 | 18 | 0,546 |
| | Жен., абс. (%) Female, totally (%) | 8 | 14 | 22 | |
| Стаж заболевания, лет Duration of the disease, years | | 6,0 (4,0-13,5) | 11,5 (6,0-34,0) | 8,0 (4,0-19,0) | 0,350 |
| СРБ, мг/л CRP, mg/L | | 0,54 (0,24-0,80) | 0,83 (0,56-2,25) | 1,23 (0,65-3,20) | 0,295 |
| ЛСБ, мг/л LBP, mg/L | | 5,99 (4,73-9,58) | 7,38 (5,99-11,10) | 6,13 (5,53-11,10) | 0,558 |
| ВР1, пг/мл BPI, pg/mL | | 56,5 (56,0-58,0) | 136,5 (56,0-141,0) | 56,0 (54,5-137,0) | 0,314 |
| sCD14, пг/мл sCD14, pg/mL | | 10,4 (9,3-10,5) | 10,4 (6,75-17,60) | 7,85 (3,2-10,4) | 0,250 |
| Эндотелин-1, пкг/мл Endothelin-1, pkg/mL | | 27,5 (17,3-32,2) | 30,8 (25,5-36,6) | 32,8 (25,6-41,1) | 0,348 |
| Ангиотензин-2, пкг/мл Angiotensin-2, pkg/mL | | 88,0 (72,5-127,0) | 192,4 (156,0-240,0) | 159,0 (85,0-258,0) | 0,025* p ₁₋₂ = 0,021* |
| Зонулин, нг/мл Zonulin, ng/mL | | 168,0 (159,0-196,3) | 168,0 (135,2-172,0) | 157,0 (130,5-201,0) | 0,631 |
| РАI-1, нг/мл PAI-1, ng/mL | | 1,5 (0,97-5,21) | 6,66 (2,35-15,00) | 5,3 (1,99-9,70) | 0,084 |
| TGF-β, нг/мл TGF-β, ng/mL | | 2,18 (1,50-3,08) | 2,7 (1,65-3,75) | 1,8 (0,60-1,95) | 0,018* p ₂₋₃ = 0,015* |
| СКФ, мл/мин GFR, mL/min | | 94,0 (89,0-95,0) | 76,0 (66,0-88,0) | 86,0 (70,0-91,0) | 0,268 |
| HbA1c, % | | 10,6 (8,15-11,7) | 8,3 (7,3-11,2) | 8,25 (6,35-9,60) | 0,281 |
| ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ² | | 22,8 (19,1-23,9) | 22,6 (20,5-25,0) | 24,2 (21,3-25,9) | 0,313 |
| Ретинопатия, абс. (%) Retinopathy, totally (%) | | 10 (71,4) | 26 (72,2) | 32 (75,6) | 0,824 |
| Нефропатия, абс. (%) Nephropathy, totally (%) | | 10 (71,4) | 32 (88,9) | 34 (85,0) | 0,555 |
| Полинейропатия, абс. (%) Polyneuropathy, totally (%) | | 10 (71,4) | 30 (83,3) | 30 (75,0) | 0,751 |

Таблица 2 (окончание)
Table 2 (continued)

| Показатель Parameter GG (n = 14) | IL-2 T330G | | | p |
|---|-------------|-------------|-------------|-------|
| | GG (n = 14) | ТТ (n = 36) | TG (n = 40) | |
| Ангиопатия нижних конечностей, абс. (%) Angiopathy of the lower extremities, totally (%) | 4 (28,6) | 16 (44,4) | 14 (35,0) | 0,720 |
| ИБС, абс. (%) CHD, totally (%) | 0 (0,0) | 2 (5,6) | 2 (5,0) | 0,822 |
| АГ, абс. (%) AH, totally (%) | 2 (14,3) | 12 (33,3) | 18 (35,6) | 0,333 |

Примечание. СРБ – С-реактивный белок, ЛСБ – липополисахарид-связывающий белок, ВР1 – бактерицидный белок, повышающий проницаемость, sCD14 – растворимый рецептор CD14, PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена, TFR-β – трансформирующий фактор роста-β, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, HbA1c – гликированный гемоглобин, ИМТ – индекс массы тела, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертензия. * – результаты достоверны при $p < 0,05$.

Note. CRP, C-reactive protein; LBP, lipopolysaccharide-binding protein; BPI, bactericidal permeability enhancing protein; sCD14, soluble CD14 receptors; PAI-1, plasminogen activator inhibitor; TFR-β, transforming growth factor-β; GFR, glomerular filtration rate; HbA1c, glycated haemoglobin; BMI, body mass index; coronary heart disease – coronary artery disease, hypertension – arterial hypertension. *, the results are significant at $p < 0.05$.

нотипом ТТ медиана концентрации TGF-β была значимо выше, чем у пациентов с гетерозиготным генотипом TG (2,7 (1,65-3,75) нг/мл против 1,8 (0,6-1,95) нг/мл; p при попарном сравнении $p_{2-3} = 0,015$). Общий критерий для трех групп также был значим ($p = 0,018$).

Для других исследуемых маркеров, включая маркер системного воспаления CRP, маркеры кишечной проницаемости и транслокации бактериальных продуктов (зонулин, LBP, ВР1, sCD14), маркер эндотелиальной дисфункции эндотелин-1 и маркер фибринолиза PAI-1, статистически значимых различий между группами пациентов с разными генотипами IL-2 T330G выявлено не было ($p > 0,05$ для всех сравнений).

Также не было обнаружено статистически значимой связи изучаемого полиморфизма с уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c), скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и частотой зарегистрированных диабетических осложнений (ретинопатии, нефропатии, полинейропатии и др.) ($p > 0,05$).

Обсуждение

В настоящем исследовании впервые была проанализирована связь функционального полиморфизма T330G гена *IL2* с широким спектром лабораторных маркеров у пациентов с СД1. Полученные нами результаты указывают на то, что данный генетический вариант может быть вовлечен в модуляцию активности двух важнейших систем, играющих ключевую роль в развитии

сосудистых осложнений диабета – ренин-ангиотензиновой системы и сигнального пути TGF-β.

Наиболее значимой находкой является ассоциация генотипа ТТ с более высоким уровнем ангиотензина-2. Ангиотензин-2 является не только мощным вазоконстриктором, но и плейотропным медиатором, который способствует развитию эндотелиальной дисфункции, воспаления, оксидативного стресса и фиброза в почках, сердце и сосудах [10, 14]. Повышение его уровня является установленным фактором риска развития и прогрессирования диабетической нефропатии и сердечно-сосудистых заболеваний. Наше исследование показывает, что генетическая предрасположенность, связанная с полиморфизмом гена *IL2*, может вносить вклад в гиперактивацию PAC у пациентов с СД1.

Механизм этой связи может быть опосредован через влияние IL-2 на Т-клеточное звено иммунитета. Известно, что аллель Т полиморфизма T330G ассоциирован с более низкой продукцией IL-2 [8]. Снижение уровня IL-2 приводит к нарушению гомеостаза и функции регуляторных Т-клеток [11, 12]. В свою очередь, Treg способны подавлять активацию PAC. Исследования показали, что Treg могут ингибировать продукцию ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и экспрессию рецепторов 1-го типа к ангиотензину-2 (AT1R) на эффекторных клетках [9]. Таким образом, можно предположить, что генетически детерминированное снижение продукции IL-2 (у носителей генотипа ТТ) ведет к ослаблению супрессорного контроля со стороны Treg, что растормаживает PAC и приводит к повышению

уровня ангиотензина-2. Эта гипотеза открывает новое направление в понимании взаимосвязи иммунной системы и РАС при диабете.

Второй важной находкой стала ассоциация полиморфизма *IL-2* с уровнем TGF- β . Мы обнаружили, что у носителей генотипа ТТ уровень TGF- β был выше, чем у гетерозигот TG. TGF- β является ключевым медиатором фиброза, стимулируя пролиферацию фибробластов и избыточный синтез компонентов внеклеточного матрикса, что лежит в основе гломерулосклероза при диабетической нефропатии и фиброзных изменений в миокарде [3, 13]. Связь между *IL-2* и TGF- β является сложной и двунаправленной. С одной стороны, TGF- β необходим для индукции экспрессии FoxP3 и дифференцировки Treg. С другой стороны, *IL-2* и TGF- β могут оказывать взаимно антагонистические эффекты на дифференцировку других субпопуляций Т-хелперов (Th1, Th17) [4]. Возможно, что изменение продукции *IL-2*, связанное с полиморфизмом *T330G*, нарушает этот тонкий баланс, что опосредованно влияет на системный уровень TGF- β . Повышенный уровень TGF- β у носителей «низкопродуктивного» генотипа ТТ может отражать сдвиг в сторону профибротических и провоспалительных процессов, что увеличивает риск развития фибротических осложнений диабета.

Отсутствие ассоциации полиморфизма *T330G* с маркерами кишечной проницаемости (зонулин) и транслокации ЛПС (LBP, sCD14, BPI) позволяет предположить, что влияние данного генетического варианта на патофизиологические процессы при СД1 является достаточно специфичным и не затрагивает напрямую ось «кишечник-иммунная система». Также не было выявлено связи с уровнем CRP, что может указывать на то, что полиморфизм *IL2* влияет не на общую интенсивность системного воспаления, а на конкретные его пути.

Следует отметить некоторые ограничения нашего исследования. Во-первых, это относительно небольшой размер выборки, особенно группы

пациентов с генотипом *GG*, что могло повлиять на статистическую мощность при анализе некоторых маркеров. Во-вторых, поперечный дизайн исследования не позволяет делать выводы о причинно-следственных связях. Для подтверждения роли полиморфизма *T330G* как предиктора развития осложнений необходимы проспективные наблюдательные исследования.

Тем не менее полученные результаты являются важным шагом в изучении генетических детерминант осложнений СД1. Они впервые демонстрируют, что полиморфизм гена, кодирующего ключевой регуляторный цитокин *IL-2*, связан с активностью РАС и уровнем основного профибротического фактора TGF- β . Это подчеркивает сложное взаимодействие между иммунной системой и классическими патофизиологическими путями, такими как РАС, в развитии диабетических осложнений.

Заключение

Проведенное исследование выявило статистически значимую ассоциацию полиморфизма *T330G* гена *IL2* с уровнями ангиотензина-2 и трансформирующего фактора роста- β в плазме крови у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. Носительство генотипа ТТ, ассоциированного с более низкой продукцией *IL-2*, связано с более высокими концентрациями данных маркеров, играющих ключевую роль в развитии эндотелиальной дисфункции, вазоконстрикции и фиброза.

Полученные данные свидетельствуют о том, что полиморфизм *T330G* гена *IL2* может являться генетическим фактором, модулирующим активность ренин-ангиотензиновой системы и профибротических путей при СД1. Это открывает перспективы для дальнейшего изучения данного полиморфизма в качестве потенциального маркера для стратификации риска развития сосудистых осложнений диабета и персонализации терапевтических подходов.

Список литературы / References

1. Atkinson M.A., Eisenbarth G.S., Michels A.W. Type 1 diabetes. *Lancet*, 2014, Vol. 383, no. 9911, pp. 69-82.
2. Bluestone J.A., Herold K.C., Eisenbarth G.S. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature*, 2010, Vol. 464, no. 7293, pp. 1293-1300.
3. Bottinger E.P. TGF-beta in renal injury and disease. *Semin. Nephrol.*, 2007, Vol. 27, no. 3, pp. 309-320.
4. Chen W., Jin W., Hardegen N., Lei K.-J., Li L., Marinos N., McGrady G., Wahl S.M. Conversion of peripheral CD4⁺CD25⁻ naive T cells to CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells by TGF-beta induction of transcription factor FoxP3. *J. Exp. Med.*, 2003, Vol. 198, no. 12, pp. 1875-1886.
5. Cole J.B., Florez J.C. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nat. Rev. Nephrol.*, 2020, Vol. 16, no. 7, pp. 377-390.
6. Forbes J.M., Cooper M.E. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol. Rev.*, 2013, Vol. 93, no. 1, pp. 137-188.

7. Harsini S., Ziaee V., Tahghighi S.F., Mahmoudi M., Rezaei A., Soltani S., Moradinejad M., Aghighi Y., Rezaei N. Association of interleukin-2 and interferon- γ single nucleotide polymorphisms with Juvenile systemic lupus erythematosus. *Allergol. Immunopathol.*, 2016, Vol. 44, no. 5, pp. 391-486.
8. Hoffmann S.C., Stanley E.M., Darrin Cox E., Craighead N., DiMercurio B., Koziol D.E., Harlan D.M., Kirk A.D., Blair P.J. Association of cytokine polymorphic inheritance and in vitro cytokine production in anti-CD3/CD28-stimulated peripheral blood lymphocytes. *Transplantation*, 2001, Vol. 72, no. 8, pp. 1444-1450.
9. Kvakhan H., Kleinewietfeld M., Qadri F., Park J.-K., Fischer R., Schwarz I., Rahn H.-P., Plehm R., Wellner M., Elitok S., Gratzke P., Dechend R., Luft F.C., Muller D.N. Regulatory T cells ameliorate angiotensin II-induced cardiac damage. *Circulation*, 2009, Vol. 119, no. 22, pp. 2904-2912.
10. Lavoie J.L., Sigmund C.D. Minireview: Overview of the renin-angiotensin system—an endocrine and paracrine system. *Endocrinology*, 2003, Vol. 144, no. 6, pp. 2179-2183.
11. Long S.A., Cerosaletti K., Bollyky P.L., Tatum M., Shilling H., Zhang S., Zhang Z.-Y., Pihoker C., Sanda S., Greenbaum C., Buckner J.H. Defects in IL-2R signaling contribute to diminished maintenance of FOXP3+ regulatory T-cells in type 1 diabetes. *Diabetes*, 2010, Vol. 59, no. 2, pp. 407-415.
12. Malek T.R., Castro I. Interleukin-2 receptor signaling: at the interface between tolerance and immunity. *Immunity*, 2010, Vol. 33, no. 2, pp. 153-165.
13. Meng X.M., Nikolic-Paterson D.J., Lan H.Y. TGF- β : The master regulator of fibrosis. *Nat. Rev. Nephrol.*, 2016, Vol. 12, no. 6, pp. 325-338.
14. Ruiz-Ortega M., Lorenzo O., Rupérez M., Esteban V., Suzuki Y., Mezzano S., Plaza J.J., Egido J. Role of the renin-angiotensin system in vascular diseases: Expanding the field. *Hypertension*, 2001, Vol. 38, no. 6, pp. 1382-1387.
15. Sakaguchi S., Miyara M., Costantino C.M., Hafler D.A. FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system. *Nat. Rev. Immunol.*, 2010, Vol. 10, no. 7, pp. 490-500.
16. Todd J.A. Etiology of type 1 diabetes. *Immunity*, 2010, Vol. 32, no. 4, pp. 457-467.
17. Vaarala O. Gut microbiota and type 1 diabetes. *Rev. Diabet. Stud.*, 2012, Vol. 9, no. 4, pp. 251-259.

Авторы:

Яцков И.А. — к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Белоглазов В.А. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Агеева Е.С. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой биологии медицинской Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Репинская И.Н. — ассистент кафедры внутренней медицины № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Гаффарова А.С. — ассистент кафедры внутренней медицины № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Authors:

Yatskov I.A., PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine No. 2, S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Republic of Crimea, Simferopol, Russian Federation

Beloglazov V.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Internal Medicine No. 2, S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Republic of Crimea, Simferopol, Russian Federation

Ageeva E.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Medical Biology, S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Republic of Crimea, Simferopol, Russian Federation

Repinskaya I.N., Assistant, Department of Internal Medicine No. 2, S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Republic of Crimea, Simferopol, Russian Federation

Gaffarova A.S., Assistant, Department of Internal Medicine No. 2, S. Georgievsky Medical Institute, V. Vernadsky Crimean Federal University, Republic of Crimea, Simferopol, Russian Federation

Поступила 11.08.2025
Принята к печати 12.08.2025

Received 11.08.2025
Accepted 12.08.2025