

ПОШИРЕНІСТЬ ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ РЕЦЕПТОРІВ ДО АДІПОНЕКТИНУ 1-ГО ТА 2-ГО ТИПІВ У ХВОРИХ НА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНУ РЕФЛЕКСНУ ХВОРОБУ

Бабак М.О.

ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»

Останнім часом висловлюються припущення, що гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) є мультифакторним захворюванням, а найважливішу роль у розвитку ГЕРХ відводять гормонам адипоцитарного походження порівняно з механічними факторами [8, 18]. Лептин (LEP) володіє митогенними та ангіогенними властивостями, він здатен індукувати проліферацію різних типів клітин та пригнічувати апоптоз. Адипонектин (AdipoQ) синтезується жировою тканиною та у вигляді біологічно активної субстанції надходить у кров [8]. Основні ефекти AdipoQ здійснюються через кіназу, що активується аденозинмонофосфатом, та полягають у зниженні апоптичних процесів ендотеліальних та гладком'язових клітин, підвищенні продукції оксиду азоту, активації процесів окислення ліпідів [1-2, 18]. Біологічні ефекти AdipoQ реалізуються через дві форми рецепторів: *AdipoR1* та *AdipoR2* [3, 5, 10]. Роль AdipoQ та його рецепторів в певній мірі визначена при декількох захворюваннях: патології серцево-судинної системи, інсулінорезистентності, цукровому діабеті [17, 19, 20]. Роль *AdipoR1* та *AdipoR2* у розвитку та прогресуванні ГЕРХ у хворих з надлишковою масою тіла та ожирінням остаточно не визначена. Відомо, що у слизовій оболонці стравоходу розташовані рецептори до AdipoQ, ступінь експресії яких пов'язують із наявністю та активністю запального процесу: у хворих на аденокарциному стравоходу експресія значно знижена [6]. Крім цього, розвиток пухлин стравоходу відбувається на тлі гіпоадипонектинемії [6-9]. Але до сих пір залишається не відомим, чи є генетична схильність до розвитку ГЕРХ у хворих на ожиріння. Висловлюється припущення, що наявність однонуклеотидного поліморфізму генів, що кодують наявність рецепторів *AdipoR1* та *AdipoR2*, може впливати на рівень AdipoQ та сприяти розвитку рефлюкс-езофагіту [6].

Мета дослідження полягала у встановленні особливостей поширеності поліморфізму генів рецепторів до адипонектину 1-го та 2-го типів (*ADIPOR1*, *ADIPOR2*), визначенні зв'язку між поліморфізмом *ADIPOR1*, *ADIPOR2* та рівнем AdipoQ, лептину LEP, індексом маси тіла (ІМТ), особливостями розподілу жирової тканини, ліпідним спектром сироватки крові в осіб, хворих на ГЕРХ.

Матеріал та методи дослідження. У дослідженні взяли участь 84 пацієнта (29 чоловіків, 55 жінок, середній вік $51,3 \pm 12,6$ років), що страждали на ГЕРХ та/або ожиріння аліментарно-конституціонального генезу.

У роботі були використані наступні методи дослідження: антропометричний, відеоендоскопічний верхнього відділу травного тракту, комп'ютерного томографічний, ензиматично-колориметричний, імуноферментний методи, полімеразна ланцюгова реакція. Лабораторні дослідження проводили із використанням наступних наборів реагентів: «Cholesterol Liquid 250 S» (фірма «Пліва-Лахема», Хорватія), «Тригліцериди. Монореагент» (фірма «Ольвекс-діагностикум», Росія), «Набір для визначення глюкози крові» (фірма «Реагент», Україна) «Leptin (Sandwich) Elisa» (фірма «DRG Instruments GmbH», Germany), «Adiponectin Elisa» (фірма «BioVendor Laboratorni medicina, Czech Republic).

Під час аналізу ліпідного спектру крові аналізували концентрацію загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів дуже низької густини (ХС ЛПДНГ), холестерину ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ), холестерину ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ). Вміст ХС у складі ЛПНГ розраховували за формулою W.T. Friedewald.

Розподіл жирової тканини вивчали за допомогою комп'ютерної томографії. Після отримання абдомінального скану на рівні четвертого поперекового хребця обкреслювали курсором ділянку вісцерального жиру (VF) та розраховували площу зони, еходенсивність якої коливалась від -150 HU до -50 HU. Кількість підшкірного жиру (SF) визначали так само – обкреслювали ділянку жирової тканини, яка розташовувалась безпосередньо під шкірою. Кількість загальної жирової тканини розраховували шляхом додавання площі VF до SF, також визначали коефіцієнт VF / SF.

Вилучення ДНК з клітин крові проводили за допомогою набору Diatom™ DNA Prep 100 (виробництво фірми «Биоком», Росія). Принцип дії цього реактиву полягає у взаємодії реагенту, що лізує, із гуанідиніоціанатом, який призначений для лізису клітин крові, солюбілізації клітинного дебрису, а також денатурації клітинних нуклеаз. У присутності реагенту, що лізує, ДНК активно сорбується на NucleoS™-сорбенті, потім відмивається від білків та солей за допомогою спиртового розчину, ДНК, що була елюйована із сорбенту ЕкстраГеном™, надалі використовували для визначення генотипу *ADIPOR1*, *ADIPOR2*. Генотип визначали полімеразною ланцюговою реакцією (ПЛР) в об'ємі 25 мкл з використанням 1 одиниці активності/пробу термостабільної Taq полімерази (склад буферу pH 8,5 при 25°C, 60 mM Tris-HCl, 1,5 mM MgCl₂, 25 mM KCl, 10 mM 2-мекаптоетанолу, 0,1% Тритону X-100), (виробництво фірми «СибЭнзим», Росія), 0,2 mM/л кожного dNTPs, 100 нг геномної ДНК та 10 пікоМ кожного з праймерів (табл. 1).

Температура денатурації ДНК для rs2275738 гену рецептора *ADIPOR1* становила (+94)°C, відпалу праймерів – (+56)°C, синтезу – (+72)°C. Для rs16928751 гену *ADIPOR2* умови ампліфікації становили, відповідно, (+94)°C, (+55)°C, (-72)°C. Кількість циклів дорівнювала 45. ПЛР проводили на ДНК-ампліфікаторі, термостату, що програмується, аналізаторі ТП4-ПЛР-01 – «Герцик» (виробництво фірми «Biolight», Росія).

При проведенні рестрикційного аналізу використовували декілька типів рестриктаз. З метою рестрикції rs2275738 гену рецептора *ADIPOR1* застосовували рестриктазу SmaI з активністю 5 одиниць/пробу у відповідному буфері (виробництво фірми «СибЭнзим», Росія). Рестрикційний аналіз rs16928751 гену рецептора *ADIPOR2* проводили при наявності рестриктази BseI з активністю 5 одиниць/пробу. У кожному випадку рестрикцію проводили із додаванням 6 мкл продукту ПЛР при заданих умовах: температура (+37)°C на протязі 4 годин.

Після інкубації зразки фарбували бромистим етидієм та наносили у лунки 2% агарозного гелю при кімнатній температурі (від (+18) до (+25)°C), сила струму становила 40–45 мА, напруга коливалась

від (-90) до (-100) вольт. В якості маркера довжини фрагментів використовували 100bp ДНК M15 (виробництво фірми «СибЕнзим», Росія). Візуалізацію фрагментів здійснювали за допомогою ультрафіолетового випромінювача «ECX-15.M» (Франція), відеосистеми «GEL IMAGER 2», (НПФ Біоклон, Росія) та програмного забезпечення «GEL EXPLORER».

того випромінювача «ECX-15.M» (Франція), відеосистеми «GEL IMAGER 2», (НПФ Біоклон, Росія) та програмного забезпечення «GEL EXPLORER».

Таблиця 1. Визначення однонуклеотидного поліморфізму ADIPOR1, ADIPOR2

Однонуклеотидний поліморфізм		Рецептор	Локалізація у гені	Порядок праймерів
A/G	rs 2275738	ADIPOR1	інтрон 1 (-106)	прямий: 5'-TTTGTGGGAAGACATCTGGCTGGT-3', зворотний: 5'-TTAGTGAGGTTCTGGGTAAAGGTTGACACATT-3'
G/A	rs 16928751	ADIPOR2	Екзон 6 (+795, кодон 265)	прямий: 5'-CTCTGGTATTGCTCTTCTGATTATGGGAA-3', зворотний: 5'-TTCATCATCTGGCATCACAAATACACAG-3'

З метою статистичної обробки отриманих даних використовували програму «SPSS 13.0». В роботі використовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні. Перевірку наявності зв'язку між досліджуваними показниками проводили за допомогою кореляційного зв'язку з використанням коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (r_s). Статистичний аналіз даних виконували при заданій достовірності (0,95), отримані результати вважали вірогідними за умови, якщо $p < 0,05$; силу кореляційного зв'язку оцінювали за величиною r_s (сильний – $r_s = (0,7-1,0)$, середній – $r_s = (0,5-0,7)$, низький – $r_s =$ менше 0,5). Результати представлені у вигляді $M \pm m$ (M – середнє арифметичне, m – стандартне відхилення).

Результати дослідження та їхнє обговорення.

1-у групу склали 36 хворих на ГЕРХ та ожиріння (6 чоловіків, 25 жінок, середній вік – $(53,6 \pm 10,5)$ років); 2-у групу – 29 осіб, що страждали від ГЕРХ (10 чоловіків, 19 жінок, середній вік – $(44,2 \pm 13,1)$ років); у склад 3-ї групи увійшло 24 хворих на ожиріння аліментарно-конституціонального генезу (13 чоловіків, 11 жінок, середній вік – $(56,7 \pm 10,7)$ років). В обстеженій когорті хворих були виявлені наступні генотипи ADIPOR1: AA, AG, GG. Особи, які мали AA генотип ADIPOR1, були гомозиготами, у них був відсутній рестрикційний сайт SmlI, довжина фрагменту – 300 нуклеотидних пар. Пацієнти-носії AG генотипу ADIPOR1 були гетерозиготами за рестрикційним сайтом, довжина фрагментів складала 300 та 175 нуклеотидних пар, + 125 нуклеотидних пар. Хворі із генотипом GG були гомозиготами за рестрикційним сайтом, довжина фрагментів – 175 нуклеотидних пар, + 125 нуклеотидних пар (рис. 1).

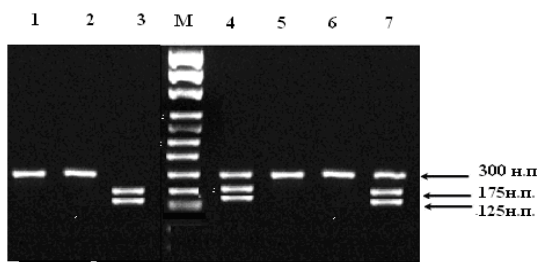


Рис. 1. Електрофореграма рестрикційних фрагментів (рестриктаза SmlI) гену ADIPOR1 (rs2275738), де M - маркер довжини фрагментів; 4, 7 – гетерозиготи за рестрикційним сайтом SmlI (генотип AG); 1, 2, 5, 6 – гомозиготи – рестрикційний сайт відсутній (генотип AA); 3 – гомозиготи за рестрикційним сайтом SmlI (генотип GG); н.п. – нуклеотидні пари.

Під час генотипування ADIPOR2 також були виявлені три генотипи: GG, GA, AA. Пацієнти, що були гомозиготами та являлись носіями генотипу GG, не мали рестрикційного сайту BseI, довжина фрагментів становила 301 нуклеотидних пар. Генотип GA діагностували у хворих, гетерозиготних за рестрикційним сайтом BseI, довжина фрагментів складала 300 нуклеотидних пар, 169 нуклеотидних пар та 132 нуклеотидних пар. Хворі-носії генотипу AA були гомозиготами за рестрикційним сайтом BseI, довжина фрагментів становила 169 нуклеотидних пар та 132 нуклеотидних пар (рис. 2).

твидних пар та 132 нуклеотидних пар) (рис.2).

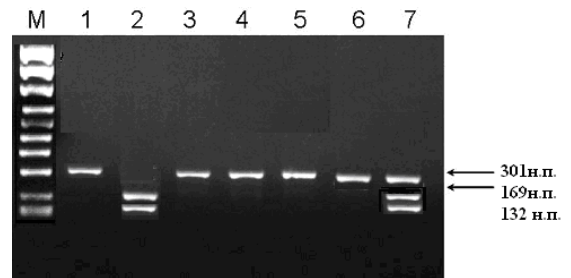


Рис. 2. Електрофореграма рестрикційних фрагментів (рестриктаза BseI) гену ADIPOR2 (rs 16928751), де M - маркер довжини фрагментів, 1, 3, 4, 5, 6 – гомозиготи, рестрикційний сайт BseI відсутній (генотип GG); 2 – гомозигота за рестрикційним сайтом BseI (генотип AA); 7 – гетерозигота за рестрикційним сайтом BseI (генотип AG); н.п. – нуклеотидні пари.

Кількість осіб, що мали однонуклеотидний поліморфізм рецептору ADIPOR1 (-106 G/A, rs 2275738), який відповідав генотипу AA, була найменшою та складала 15,5 % (13 осіб); число осіб-гомозигот за рестрикційним сайтом SmlI (генотип GG) було дещо більше та становило 27,4 % (23 особи). Найбільша кількість пацієнтів мала генотип AG: кількість гетерозигот складала 57,1 % (48 особа) (рис. 3).

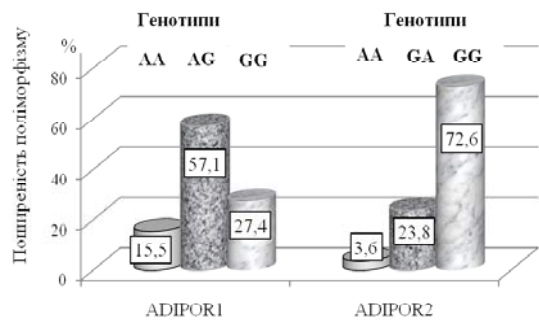


Рис. 3. Поширеність генотипів однонуклеотидних поліморфізмів гену ADIPOR1 та ADIPOR2.

Поширеність BseI поліморфізму гену ADIPOR2 (+795G/A, rs 16928751) була наступною (рис. 3). В обстеженій когорті хворих домінували особи-носії генотипу GG (гомозиготи, які не мали рестрикційного сайту BseI), їх кількість становила 72,6 % (61 осіб). Число осіб, гетерозиготних за рестрикційним сайтом BseI (генотип GA), було значно менше та становило 20 пацієнтів (23,8 %). Поширеність генотипу AA гену ADIPOR2 була мінімальною – кількість гомозигот за рестрикційним сайтом BseI становила 3,6 % (3 особи). Необхідно відзначити, що розподіл алелей обох генів відповідав закону Харді-Вайнберга.

Припускається, що зниження експресії гену ADIPOR1 та ADIPOR2, яке обумовлене наявністю різноманітних поліморфних варіантів, в периферичних тканинах може вести до зниження біологічних ефектів адипоцитарних гормонів. Тому нами був проведений аналіз вмісту AdipoQ, LEP та стану ліпидограми

залежно від наявності певного генотипу поліморфізмів генів *ADIPOR1* та *ADIPOR2*. З метою отримання статистично вірогідних даних, носії генотипів GA та

AA гену *ADIPOR2* були поєднані до однієї групи через невелику чисельність гомозигот за рестрикційним типом BseI I (генотип AA, n=3) (табл. 2).

Таблиця 2. Вміст адипоцитарних гормонів та ліпідів у сироватці крові залежно від наявності однонуклеотидного поліморфізму *ADIPOR1*, *ADIPOR2*

Показники	Однонуклеотидний поліморфізм <i>ADIPOR1</i> та <i>ADIPOR2</i>				
	rs2275738 <i>ADIPOR1</i> , інтрон 1 (-106)			rs16928751 <i>ADIPOR2</i> , екзон 6 (+795)	
	Генотип AA (n=13)	Генотип AG (n=48)	Генотип GG (n=23)	Генотип GG (n=61)	енотип GA + AA (n=23)
ГЕРХ, n	10 (76,9%)	34 (70,8%)	16 (69,6%)	43 (70,5%)	17 (73,9%)
Рефлюкс-езофагіт, n	5 (38,5%)	24 (50,0%)	7 (30,4%)	25 (40,9%)	11 (47,8%)
ІМТ, кг/м ²	25,8 ± 4,2 **	29,8 ± 7,1	28,8 ± 6,3	30,5 ± 5,8	24,8 ± 7,0 *
AdipoQ, мкг/мл	10,9 ± 4,9	10,6 ± 5,8	11,7 ± 4,6	10,9 ± 5,48	11,1 ± 5,2
LEP, нг/мл	22,1 ± 19,8	32,3 ± 26,8	33,0 ± 28,2	33,3 ± 25,9	24,5 ± 26,5
Глюкоза, ммоль/л	5,6 ± 1,5	5,6 ± 1,2	5,6 ± 1,1	5,6 ± 1,2	5,4 ± 1,3
ТГ, ммоль/л	1,5 ± 0,4	1,6 ± 0,9	1,4 ± 0,6	1,6 ± 0,8	1,4 ± 0,7
ХС, ммоль/л	5,6 ± 0,9	5,6 ± 1,2	5,6 ± 0,9	5,8 ± 1,0	5,3 ± 1,2
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,4 ± 0,4** 006	1,2 ± 0,4	1,2 ± 0,5	1,2 ± 0,5	1,2 ± 0,4
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,1 ± 0,7	3,5 ± 1,2	3,6 ± 1,0	3,5 ± 1,0	3,4 ± 1,0
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,7 ± 0,2	0,8 ± 0,4	0,6 ± 0,3	0,7 ± 0,4	0,7 ± 0,3

Примітки: * - вірогідна різниця між носіями генотипів GG та GA+AA гену *ADIPOR2* (p < 0,05); ** - вірогідна різниця між носіями генотипів AA та AG гену *ADIPOR1* (p < 0,05); *** - вірогідна різниця між носіями генотипів AA та GG гену *ADIPOR1* (p < 0,05).

Згідно даним, наведеним у таблиці 2, частота діагностування ГЕРХ та виявлення ознак рефлюкс-езофагіту вірогідно не відрізнялись ні серед пацієнтів, що мали однонуклеотидний поліморфізм *ADIPOR1*, ні серед осіб із поліморфізмом *ADIPOR2* (p > 0,05).

Як свідчить табл. 2, носії генотипу AG rs2275738 *ADIPOR1* мали більшу масу тіла, ніж носії генотипу AA: (29,8 ± 7,1) проти (25,8 ± 4,2) кг/м²; відповідно, p = 0,04. При порівнянні ІМТ серед гомозигот за рестрикційним сайтом BseI I (AA та GG) втрачалась вірогідність існуючих розбіжностей (p > 0,05). Значення ІМТ у носіїв генотипу GG rs16928751 *ADIPOR2* значно перевищувала ІМТ в осіб із GA+AA (p < 0,0001).

Жодних відмінностей у вмісті глюкози та концентрації адипоцитарних гормонів (AdipoQ та LEP) у сироватці крові не зафіксовано ні серед носіїв rs2275738 *ADIPOR1*, ні серед осіб, що мали поліморфізм rs16928751 *ADIPOR2*. Єдина вірогідна відмінність у вмісті ліпідів у сироватці крові зафіксована серед носіїв rs2275738 *ADIPOR1*: концентрація ХС ЛПВЩ в осіб із генотипом AA була вище, ніж у пацієнтів із генотипом

ми AG: відповідно, (1,4 ± 0,4) та (1,2 ± 0,4) ммоль/л; p = 0,006.

Результати аналізу особливостей розподілу жирової тканини залежно від наявності однонуклеотидних поліморфізмів *ADIPOR1* та *ADIPOR2* наведені у табл. 3. Відповідно до отриманих даних, носії генотипу AG гену *ADIPOR1* не тільки мали найбільші значення ІМТ, але й максимальну кількість вісцеральної жирової тканини, порівняно із носіями AA: (180,4 ± 134,0) проти (86,9 ± 72,6) см², відповідно, p = 0,003. Розміри SF та загальної площі жирової тканини (VF + SF) у гетерозигот за рестрикційним сайтом BseI I значно перевищували аналогічні показники у гомозигот AA (p = 0,05 та p = 0,005, відповідно). Але, незважаючи на значне переважання VF в осіб з генотипом AA, кількість осіб, що страждала від рефлюкс-езофагіту в когорті носіїв AA та AG гену *ADIPOR1* вірогідно не відрізнялась (p > 0,05). Можливо, цей факт пов'язаний із відсутністю достовірних розбіжностей у значенні індексу VF/SF, що характеризує домінування вісцеральної чи підшкірної жирової тканини.

Таблиця 3. Особливості розподілу жирової тканини залежно від наявності однонуклеотидного поліморфізму *ADIPOR1*, *ADIPOR2*

Показники	Однонуклеотидний поліморфізм <i>ADIPOR1</i> та <i>ADIPOR2</i>				
	rs2275738 <i>ADIPOR1</i> , інтрон 1 (-106)			rs16928751 <i>ADIPOR2</i> , екзон 6 (+795)	
	Генотип AA (n=13)	Генотип AG (n=48)	Генотип GG (n=23)	Генотип GG (n=61)	енотип GA + AA (n=23)
SF, см ²	103,3 ± 64,24 **	250,5 ± 295,3	188,2 ± 143,0	245,0 ± 265,5	117,5 ± 110,0*
VF, см ²	86,9 ± 72,6 **	180,4 ± 134,0	164,7 ± 126,3	176,6 ± 131,6	122,1 ± 108,6*
VF / SF	1,2 ± 1,0	1,4 ± 1,3	1,8 ± 2,7	1,4 ± 1,9	1,4 ± 1,1
VF + SF, см ²	190,2 ± 89,4 **	430,9 ± 369,3	352,9 ± 215,9	422,3 ± 337,7	239,5 ± 182,7*

Примітки: * - вірогідна різниця між носіями генотипів GG та GA+AA гену *ADIPOR2* (p < 0,05); ** - вірогідна різниця між носіями генотипів AA та AG гену *ADIPOR1* (p < 0,05); *** - вірогідна різниця між носіями генотипів AA та GG гену *ADIPOR1* (p < 0,05).

Аналогічні зміни були зафіксовані серед осіб, які мали поліморфізм rs16928751 *ADIPOR2*. Розмір SF, VF та VF+SF у носіїв генотипу GG вірогідно перевищували аналогічні показники у носіїв GA+AA (p = 0,003; p = 0,04 та p = 0,002, відповідно). Але незважаючи на зазначені особливості, кількість хворих, що страждала на рефлюкс-езофагіт, була невірогідно вище у носіїв GA+AA (p > 0,05).

При порівнянні особливостей розподілу жирової тканини серед гетерозигот AG та гомозигот GG за рестрикційним сайтом BseI I не було зафіксовано жодних вірогідних відмінностей у кількості SF, VF, розподілу жирової тканини (табл. 3). Носії генотипу AA та GG гену *ADIPOR1* відрізнялись тільки за значенням загальної кількості жирової тканини (VF + SF): (190,2 ± 89,4) та (352,9 ± 215,9) см²; p = 0,045. Вірогідних відмінностей у виникненні рефлюкс-езофагіту також не зафіксували.

Під час проведення кореляційного аналізу не було зафіксовано жодного вірогідного зв'язку між наяв-

ністю однонуклеотидного поліморфізму гену *ADIPOR1* та розвитком рефлюкс-езофагіту, концентрацією AdipoQ, LEP, вмістом ліпідів у сироватці крові, значенням ІМТ, кількістю SF, VF та VF+SF, розподілом жирової тканини. З іншого боку, серед носіїв поліморфізму гену *ADIPOR2* вірогідний кореляційний зв'язок мав місце тільки серед трьох показників. Слабкий, але вірогідний прямий кореляційний зв'язок існував між поліморфізмом *ADIPOR2* та ІМТ (r_s = 0,36; p = 0,0001), розміром SF (r_s = 0,31; p = 0,004), кількістю загальної жирової тканини VF+SF (r_s = 0,31; p = 0,004). Крім цього, була відзначена тенденція до наявності зв'язку між такими показниками, як поліморфізм поліморфізм *ADIPOR2* та розмір VF (r_s = 0,20 p = 0,06). Вірогідно, зазначений поліморфізм може сприяти зростанню розміру VF.

Отримані дані дозволяють припустити, що наявність нуклеотидного поліморфізму генів *ADIPOR1* чи *ADIPOR2* не впливає на вірогідність розвитку ГЕРХ або формування ерозивно-деструктивних уражень сли-

зової оболонки стравоходу; визначена тенденція до впливу поліморфізму *ADIPOR2* на розмір VF робить справедливим припущення до доцільності проведення більш масштабних досліджень для встановлення вірогідних даних.

Висновки:

1. Хворим, що страждають на ГЕРХ, притаманний однонуклеотидний поліморфізм генів rs2275738 *ADIPOR1* (генотип AA – 15,5 %, AG – 57,0 %, GG – 27,4 %) та rs16928751 *ADIPOR2* (генотип GG – 72,6 %, GA – 23,8 %, AA – 3,6 %).

2. Поширеність генотипів AA, AG, GG поліморфізму rs2275738 *ADIPOR1* серед хворих на ГЕРХ суттєво не розрізняється ($p > 0,05$). Вірогідних відмінностей у поширеності генотипів GG та GA+AA поліморфізму rs16928751 *ADIPOR2* у хворих на ГЕРХ

не зафіксовано ($p > 0,05$).

3. Наявність поліморфізму rs2275738 гену *ADIPOR1* або rs16928751 гену *ADIPOR2* суттєво не впливає ні на розвиток ГЕРХ, ні на формування рефлюкс-езофагіту ($p > 0,05$).

4. Однонуклеотидний поліморфізм rs16928751 гену *ADIPOR2* пов'язаний із значеннями ІМТ ($r_s = 0,36$; $p = 0,0001$), розміром SF ($r_s = 0,31$; $p = 0,004$), кількістю загальної жирової тканини VF+SF ($r_s = 0,31$; $p = 0,004$). Вірогідно, зазначений поліморфізм може сприяти зростанню розміру VF ($r_s = 0,20$ $p = 0,06$).

5. Перспективи подальших досліджень полягатимуть у визначенні особливостей поширеності однонуклеотидного поліморфізму генів rs2275738 *ADIPOR1* та rs16928751 *ADIPOR2* у хворих на ГЕРХ залежно від наявності надлишкової маси тіла або ожиріння.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Akiyama T. Obesity and the Risk of Barrett's Esophagus / T. Akiyama, M. Yoneda // Digestion. - 2011. - Vol. 83, № 3. - P.142-5.
2. Deng G. Adiponectin directly improves endothelial dysfunction in obese rats through the AMPK-eNOS Pathway / Deng G., Long Y., Yu Y.R., Li M.R. // Int J Obes (Lond). - 2010. - Vol.34, №1. - P. 165-71.
3. Deepa S. S. APPL1: role in adiponectin signaling and beyond / Deepa S. S., Dong L. Q. // Am J Physiol Endocrinol Metab. - 2009. - Vol.296. - P. E22-E36.
4. Halvatsiotis I. Genetic variation in the adiponectin receptor 2 (ADIPOR2) gene is associated with coronary artery disease and increased ADIPOR2 expression in peripheral monocytes / Halvatsiotis I., Tsiotrali P.C., Ikonomidis I. // Cardiovascular Diabetology. - 2010. - Vol. 9. - P. 10.
5. Hampel H. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications / Hampel H., Abraham N.S., El-Serag H.B. // Ann Intern Med. -2005.-Vol. 143.-P. 199-211.
6. Howard J.M. Associations between leptin and adiponectin receptor upregulation, visceral obesity and tumour stage in oesophageal and junctional adenocarcinoma / Howard J.M., Beddy P., Ennis D. // Br J Surg. - 2010. - Vol.97, № 7. - P. 1020-7.
7. Iwabu M. Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1alpha and mitochondria by Ca(2+) and AMPK/SIRT1 / Iwabu M., Yamauchi T., Okada-Iwabu M. // Nature. - 2010. - Vol. 464, Issue 7293. - P. 1313-9.
8. Kadowaki T. Adiponectin and adiponectin receptors / Kadowaki T., Yamauchi T. // Endocr Rev. - 2005. - Vol. 26. - P. 439-451.
9. Kobayashi H. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin / Kobayashi H., Ouchi N., Kihara S. // Circ Res. - 2004. - Vol.94. - P. e27-e3.
10. Koh E.H. eNOS plays a major role in adiponectin synthesis in adipocytes. / Koh E.H., Kim M., Ranjan K.C. // Am J Physiol Endocrinol Metab. - 2010. - Vol. 298, № 4. - P. E846-53.
11. Ouchi N. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent

- pathway / Ouchi N., Kihara S., Arita Y. // Circulation. - 2000. - Vol.102. - P.1296-1301.
12. Ouedraogo R. Adiponectin suppression of high-glucose induced reactive oxygen species in vascular endothelial cells: evidence for involvement of a cAMP signaling pathway / Ouedraogo R., Wu X., Xu S.Q. // Diabetes. - 2006. - Vol. 55. - P. 1840-1846.
13. Potapov V.A. Adiponectin and adiponectin receptor gene variants in relation to type 2 diabetes and insulin resistance-related phenotypes / Potapov V.A., Chostiakov D.A., Dubinina A. // The Review of Diabetes Studies. - 2008. - Vol. 5, № 1. - P. 28-36.
14. Qiao L. Adiponectin Reduces Plasma Triglyceride by Increasing VLDL Triglyceride Catabolism / Qiao L., Zou C., D. R. van der Westhuyzen, Shao J. // Diabetes. - 2008.-Vol. 57. - P.824-1833.
15. El-Serag H.B. Obesity increases oesophageal acid exposure / El-Serag H.B., Ergun G.A., Pandolfino J. // Gut. - 2007. - Vol. 56. - P.749-55.
16. El-Serag H.B. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis / El-Serag H.B., Graham D.Y., Satia J.A. // Am J Gastroenterol. - 2005. - Vol.100. - P.1243-50.
17. El-Serag H.B. Abdominal obesity and the risk of Barrett's esophagus / El-Serag H.B., Kvapil P., Hacken-Bitar J. // Am J Gastroenterol - 2005. - Vol.100. - P.2151-6.
18. Thompson O.M. Serum leptin and adiponectin levels and risk of Barrett's esophagus and intestinal metaplasia of the gastroesophageal junction / Thompson O.M., Beresford S.A., Kirk E.A. // Obesity (Silver Spring). - 2010. - Vol.18, № 11. - P. 2204-11.
19. Vasseur F. Adiponectin, type 2 diabetes and the metabolic syndrome: lessons from human genetic studies / Vasseur F., Meyre D., Froguel P. // Expert Rev Mol Med. - 2006. - Vol.8. - P.1-12.
20. Zhao V. Wang Scherer Adiponectin, Cardiovascular Function, and Hypertension / Zhao V. Wang, Philipp E. //Hypertension. - 2008. - Vol. 51. - P. 8-14.

Бабак М.О. Распространенность однонуклеотидного полиморфизма генов рецепторов ADIPOR1 и ADIPOR2 у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Український медичний альманах. - 2011. - Т. 14, № 3. - С.42-45.

Большим ГЭРБ свойственен однонуклеотидный полиморфизм (SNP) rs2275738 ADIPOR1 и rs16928751 ADIPOR2. Распространенность генетических вариант rs2275738 ADIPOR1 (AA, AG, GG) существенно не отличается у больных ГЭРБ ($p > 0,05$). Достоверных различий в распространенности генотипов GG и GA + AA rs16928751 ADIPOR2 у больных ГЭРБ не зафиксировано ($p > 0,05$). Наличие полиморфизма гена rs2275738 ADIPOR1 или rs16928751 ADIPOR2 существенно не влияет на развитие ГЭРБ или формирование рефлюкс-эзофагита ($p > 0,05$). SNP rs16928751 ADIPOR2 ассоциирован со значением ИМТ ($r_s = 0,36$, $p = 0,0001$), площадью SF ($r_s = 0,31$, $p = 0,004$) и площадью области VF+SF ($r_s = 0,31$, $p = 0,004$). Вероятно, что SNP rs16928751 ADIPOR2 может косвенно влиять на площадь VF ($r_s = 0,20$ $p = 0,06$).

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, полиморфизм рецепторов к адипонектину, висцеральная жировая ткань, лептин, адипонектин, липидограмма.

Бабак М.О. Поширеність однонуклеотидного поліморфізму генів рецепторів до адипонектину 1-го та 2-го типів у хворих на гастроэзофагеальну рефлюксну хворобу // Український медичний альманах. - 2011. - Т. 14, № 3. - С. 42-45.

Хворим на ГЕРХ притаманний однонуклеотидний поліморфізм (SNP) rs2275738 ADIPOR1 і rs16928751 ADIPOR2. Поширеність генетичних варіантів rs2275738 ADIPOR1 (AA, AG, GG) суттєво не відмічається у хворих на ГЕРХ ($p > 0,05$). Достовірних розбіжностей у розповсюдженості генотипів GG і GA + AA rs16928751 ADIPOR2 у хворих ГЭРБ не зафіксовано ($p > 0,05$). Наявність поліморфізму генів rs2275738 ADIPOR1 або rs16928751 ADIPOR2 суттєво не впливає на розвиток ГЕРХ або формування рефлюкс-езофагіту ($p > 0,05$). SNP rs16928751 ADIPOR2 асоційований зі значенням ІМТ ($r_s = 0,36$, $p = 0,0001$), площиною SF ($r_s = 0,31$, $p = 0,004$) та площиною області VF+SF ($r_s = 0,31$, $p = 0,004$). Можливо, що SNP rs16928751 ADIPOR2 може опосередковано впливати на площину VF ($r_s = 0,20$ $p = 0,06$).

Ключові слова: гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба, поліморфізм рецепторів до адипонектину, висцеральна жирова тканина, лептин, адипонектин, ліпідограма.

Babak M.O. Prevalence of single nucleotide polymorphisms in ADIPOR1 and ADIPOR2 receptors in patients with gastroesophageal reflux disease // Український медичний альманах. - 2011. - Т. 14, № 3. - С. 42-45.

Patients with GERD have SNP rs2275738 ADIPOR1 and rs16928751 ADIPOR2. Prevalence of genetic variants of rs2275738 ADIPOR1 (AA, AG, GG) doesn't significantly differ in patients with GERD ($p > 0,05$). Significant differences in prevalence of genotypes GG and GA + AA of rs16928751 ADIPOR2 polymorphism in patients with GERD were absent ($p > 0,05$). The presence of gene polymorphism rs2275738 ADIPOR1 or rs16928751 ADIPOR2 gene does not affect on the GERD's development and formation of reflux esophagitis ($p > 0,05$). SNP rs16928751 ADIPOR2 associated with BMI ($r = 0,36$; $p = 0,0001$), area of SF ($r = 0,31$; $p = 0,004$) and area VF+SF ($r = 0,31$; $p = 0,004$). Probably, the SNP rs16928751 ADIPOR2 can affect on area of VF ($r_s = 0,20$ $p = 0,06$).

Key words: gastroesophageal reflux disease, polymorphism receptors to adiponectine, visceral obese tissue, leptin, adiponectene, lipidogram.

Надійшло 16.02.2011 р.

Рецензент: проф. Л.М.Іванова