

УДК 616.12–008.331.1 – 056.5

Дудченко І.О.

ГЕНЕТИЧНА ДЕТЕРМІНОВАНІСТЬ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ОЖИРІННЯ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Сумський державний університет

Одну з основних ланок патогенезу ожиріння та артеріальної гіпертензії (АГ) займає симпатoadреналова система, складовою якої є функціонування β_1 -адренорецепторів та G-білків, тому дослідження поліморфізмів Arg389Gly гену β_1 -адренорецепторів (ADR β_1) та T393C гену α -субодиниці G-білку (GNAS1) стає досить актуальним при визначенні ризику розвитку ожиріння. Мета дослідження. Визначити ризик розвитку ожиріння у хворих на АГ залежно від поліморфізмів Arg389Gly гену ADR β_1 та T393C гену GNAS1. Матеріали та методи. У дослідженні брало участь 166 пацієнтів із АГ. Поліморфізми генів визначали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом рестрикційних фрагментів. Статистичний аналіз проводили за допомогою програми SPSS Statistics-21. Результати. При аналізі розподілу генотипів T393T, T393C, C393C та алелів T/C за поліморфізмом GNAS1 статистично значущої різниці у хворих на АГ із надлишковою масою тіла та ожирінням відносно пацієнтів з нормальною масою тіла не виявлено ($p > 0,05$, за χ^2 -критерієм). У хворих на АГ з генотипами Arg389Arg + Arg389Gly ризик мати надлишкову масу тіла вищий порівняно із носіями генотипу Gly389Gly (ВШ=3,59, 95% ДІ 1,31-9,79; $p=0,01$). У цих же хворих і ризик мати ожиріння також вищий, ніж у носіїв генотипу Gly389Gly (ВШ=4,06, 95% ДІ 1,49-11,04; $p=0,004$). Висновки. Ризик розвитку ожиріння у хворих на АГ не залежить від поліморфізму T393C гену GNAS1. У хворих на АГ, що є носіями алелю Arg гену ADR β_1 , ризик розвитку ожиріння вищий, ніж у носіїв алелю Gly.

Ключові слова: ожиріння, артеріальна гіпертензія, поліморфізм генів, β_1 -адренорецептори, G-білок

НДР №011U004928: «Особливості перебігу та лікування хвороб внутрішніх органів під впливом шкідливих факторів внутрішнього середовища та ожиріння», а також НДР за № 0110U005038 «Роль алельного поліморфізму генів патологічних процесів і хвороб»

Проблема генетичної детермінованості ризику розвитку ожиріння останнім часом привертає все більше уваги науковців. Одне з повідних місць серед цих досліджень займає визначення поліморфізму генів. Паралельно актуальним є і дослідження взаємозв'язку ожиріння та артеріальної гіпертензії (АГ), так як при поєднанні даних захворювань погіршується їх клінічний перебіг та знижується ефективність лікування [1-3]. Одну з основних ланок патогенезу ожиріння та АГ займає симпатoadреналова система, складовою якої є функціонування β_1 -адренорецепторів та G-білків, тому дослідження поліморфізмів Arg389Gly гену β_1 -адренорецепторів (ADR β_1) та T393C гену α -субодиниці G-білку (GNAS1) стає досить актуальним.

Основна проблема полягає в тому, що носії алеля Arg389 ADR β_1 та алеля T393 GNAS1 мають підвищену активність аденілатциклази, що призводить до збільшення утворення циклічного аденозинмонофосфату та, відповідно, більшої активності β_1 -адренорецепторів, унаслідок чого відбувається підвищення ліполізу та гальмування ліпогенезу у жировій тканині [4, 5]. Однак вчені, при дослідженні впливу даних поліморфізмів, отримали суперечливі результати.

Мета дослідження

Визначити ризик розвитку ожиріння у хворих на АГ залежно від поліморфізмів Arg389Gly гену β_1 -адренорецепторів та T393C гену GNAS1.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні брало участь 166 пацієнтів із АГ. I групу склали 61 пацієнт з надлишковою масою тіла, II групу – 68 пацієнтів із ожирінням, а групу контролю – 37 пацієнтів з нормальною масою тіла. Критерії розподілу пацієнтів залежно від індексу маси тіла (ІМТ) відповідали рекомендаціям ВООЗ: ІМТ до 24,9 кг/м² розцінювався як нормальна маса тіла, ІМТ 25,0-29,9 кг/м² – як надлишкова маса тіла, ІМТ більший 30,0 кг/м² – як ожиріння. Поліморфізми Arg389Gly гену ADR β_1 та T393C гену GNAS1 визначали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом рестрикційних фрагментів. Статистичний аналіз проводили за допомогою програми SPSS Statistics-21. Порівняння розподілу генотипів та алелів у підгрупах проводили за допомогою побудови таблиць спряженості та аналізу χ^2 -критерію (метод Пірсона). Для аналізу ризику розвитку ожиріння використовували показник відношення шансів (ВШ) з уточненням довірчого інтервалу (ДІ) та показника статистичної значущості ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення

На початку дослідження нами був проведений аналіз впливу поліморфізму T393C гену GNAS1 на ризик розвитку надлишкової маси тіла та ожиріння у хворих на АГ. Для цього першочергово ми проаналізували розподіл генотипів T393T, T393C, C393C гену GNAS1 у групах дослідження (табл.1).

Таблиця 1
Частота генотипів за поліморфізмом Т393С гену α -субодиниці G-білку у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від індексу маси тіла

Ген	Генотип	Група контролю		I група		II група	
		n	%	n	%	n	%
GNAS1	T393T	12	32,4	18	29,5	33	48,5
	T393C	22	59,5	31	50,8	27	39,7
	C393C	3	8,1	12	19,7	8	11,8
	Разом	37	100	61	100	68	100

При аналізі розподілу генотипів даного поліморфізму статистично значущої різниці у хворих на АГ з надлишковою масою тіла та ожирінням відносно пацієнтів з нормальною масою тіла не виявлено ($p=0,3$ та $p=0,15$ відповідно, за χ^2 -критерієм).

Аналізуючи частоту алелів у пацієнтів з надлишковою масою тіла та ожирінням відносно частоти алелів у пацієнтів з нормальною масою тіла, статистично значимої різниці також не виявлено ($p=0,32$ та $p=0,36$ відповідно, за χ^2 -критерієм) (табл. 2).

Таблиця 2
Частота алелів за поліморфізмом Т393С гену α -субодиниці G-білку у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від індексу маси тіла

Ген	Алелі	Група контролю		I група		II група	
		n	%	n	%	n	%
GNAS1	T	46	62,2	67	54,9	93	68,4
	C	28	37,8	55	45,1	43	31,6

Тобто, необхідно зазначити, що ризик розвитку надлишкової маси тіла та ожиріння у хворих на АГ не залежить від поліморфізму Т393С гену GNAS1, що відповідає даним отриманим Terra S.G. et al. (2005) [6].

На наступному етапі нашого дослідження було проведено аналіз поліморфізму Arg389Gly гену ADR β_1 . При аналізі даного поліморфізму у хворих на АГ було виявлено певну залежність (табл. 3).

У хворих на АГ з надлишковою масою тіла та

ожирінням генотипи Arg389Arg та Arg389Gly зустрічаються частіше, ніж у хворих на АГ з нормальною масою тіла ($p=0,04$ та $p=0,02$ відповідно, за χ^2 -критерієм). Крім того, у хворих на АГ з генотипами Arg389Arg + Arg389Gly ризик мати надлишкову масу тіла вищий відносно носіїв генотипу Gly389Gly (ВШ=3,59, 95% ДІ 1,31-9,79; $p=0,01$). У цих же хворих і ризик мати ожиріння також вищий, відносно носіїв генотипу Gly389Gly (ВШ=4,06, 95% ДІ 1,49-11,04; $p=0,004$).

Таблиця 3
Частота генотипів за поліморфізмом Arg389Gly гену β_1 -адренорецепторів у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від індексу маси тіла

Ген	Генотип	Група контролю		I група		II група	
		n	%	n	%	n	%
ADR β_1	Arg389Arg	12	32,4	28	45,9	28	41,2
	Arg389Gly	12	32,4	25	41,0	32	47,1
	Gly389Gly	13	35,2	8	13,1	8	11,8
	Разом	37	100	61	100	68	100

При проведенні аналізу розподілу алелів у групах дослідження визначено також, що Arg алель частіше зустрічається у пацієнтів з надлишковою масою тіла та ожирінням, ніж у хворих

на АГ з нормальною масою тіла ($p=0,01$ та $p=0,02$ відповідно, за χ^2 -критерієм) (табл. 4).

Таблиця 4
Частота алелів за поліморфізмом Arg389Gly гену β_1 -адренорецепторів у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від індексу маси тіла

Ген	Алелі	Група контролю		I група		II група	
		n	%	n	%	n	%
ADR β_1	Arg	36	48,6	81	66,4	88	64,7
	Gly	38	51,4	41	33,6	48	35,3

Доведено, що ризик мати надлишкову масу тіла у носіїв алелю Arg вищий, ніж у носіїв алелю Gly (ВШ=2,09, 95% ДІ 1,16-3,76; $p=0,01$) і, в тому числі, ризик мати ожиріння у хворих на АГ вищий у носіїв алелю Arg порівняно із носіями алелю Gly (ВШ=1,94, 95% ДІ 1,09-3,44; $p=0,02$).

Отже, отримані результати щодо ризику розвитку надлишкової маси тіла та ожиріння у хворих на АГ підтвердили, що у пацієнтів із генотипами Arg389Arg + Arg389Gly ризик мати надлишкову масу тіла та ожиріння вищий порівняно із носія-

ми генотипу Gly389Gly. Відповідно, ризик мати надлишкову масу тіла та ожиріння у носіїв алелю Arg також вищий, ніж у носіїв алелю Gly, що підтверджується і дослідженнями Удовиченко М.М. (2011), Dionne I.J. et al. (2002) [7, 8].

Висновки

Ризик розвитку ожиріння у хворих на АГ не залежить від поліморфізму Т393С гену GNAS1. У хворих на АГ, що є носіями алелю Arg гену ADR β_1 , ризик розвитку ожиріння вищий порівня-

но із носіями алелю Gly. Приймаючи до уваги цей факт, аналіз поліморфізму Arg389Gly гену ADR β_1 є перспективним при дослідженні важкості клінічного перебігу ожиріння.

Література

1. Ковалева О.Н. Влияние избыточной массы тела, ожирения и абдоминального типа распределения жировой ткани на формирование гипертрофии левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией / О.Н. Ковалева, Д.И. Сорокин, Т.В. Ащеулова // Український кардіологічний журнал. – 2009. – № 2. – С. 39–44.
2. Шилов А.М. Ожирение и артериальная гипертензия [Электронный ресурс] / А.М. Шилов, А.Ш. Авшалумов, А.С. Галанова [и др.] // Лечащий врач. – 2008. – № 2. – Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2008/02/4826919/> (28.02.2008)
3. Rabmouni K. Obesity – associated hypertension. New insights into mechanisms / K. Rabmouni, M.L.G. Correia, W.G. Haynes [et al.] // Hypertension. – 2005. – № 45. – P. 9–14.

4. Рудык Ю.С. Влияние полиморфизма генов адренорецепторов на развитие сердечно-сосудистой патологии и эффективности β -адреноблокаторов [Электронный ресурс] / Ю.С. Рудык, Н.А. Кравченко, С.В. Виноградова // Практическая ангиология. – 2008. – № 2 (13). – Режим доступа: <http://angiology.com.ua/article/131.html>
5. Taylor M.R.G. Pharmacogenetics of the human beta-adrenergic receptors / M.R.G. Taylor // The Pharmacogenomics Journal. – 2007. – № 7. – P. 29–37.
6. Terra S.G. Association between beta-adrenergic receptor polymorphisms and their G-protein-coupled receptors with body mass index and obesity in women: a report from the NHLBI-sponsored WISE study / S.G. Terra, S.P. McGorrey, R. Wu [et al.] // Int. J. Obes. (Lond). – 2005. – Vol. 29, № 7. – P. 746–754.
7. Удовиченко М.М. Частота встречаемости полиморфизма гена β_1 -адренорецепторов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от нарушений углеводного обмена / М.М. Удовиченко // Український терапевтичний журнал. – 2011. – № 1. – С. 28–32.
8. Association between obesity and a polymorphism in the beta(1)-adrenoreceptor gene (Gly389Arg ADRB1) in Caucasian women / I.J. Dionne, M.J. Garant, A.A. Nolan [et al.] // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 2002. – Vol. 26, № 5. – P. 633–639.

Реферат

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДЕТЕРМИНИРОВАННОСТЬ РИСКА РАЗВИТИЯ ОЖИРЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
Дудченко И.А.

Ключевые слова: ожирение, артериальная гипертензия, полиморфизм генов, β_1 -адренорецепторы, G-белок

Одно из основных звеньев патогенеза ожирения и артериальной гипертензии (АГ) занимает симпатико-адреналовая система, составляющей которой является функционирование β_1 -адренорецепторов и G-белков, поэтому исследование полиморфизмов Arg389Gly гена β_1 -адренорецепторов (ADR β_1) и T393C гена α -субъединицы G-белка (GNAS1) становится весьма актуальным при определении риска развития ожирения. Цель исследования. Определить риск развития ожирения у больных АГ в зависимости от полиморфизмов Arg389Gly гена ADR β_1 и T393C гена GNAS1. Материалы и методы. В исследовании принимали участие 166 пациентов с АГ. Полиморфизмы генов определяли с помощью полимеразной цепной реакции с последующим анализом рестрикционных фрагментов. Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS Statistics 21. Результаты. При анализе распределения генотипов T393T, T393C, C393C и аллелей T/C за полиморфизмом GNAS1 статистически значимой разницы у больных АГ с избыточной массой тела и ожирением относительно пациентов с нормальной массой тела не выявлено ($p > 0,05$, по χ^2 -критерию). У больных АГ с генотипами Arg389Arg + Arg389Gly риск иметь избыточную массу тела выше, чем у носителей генотипа Gly389Gly (ОШ=3,59, 95% ДИ 1,31-9,79; $p=0,01$). У этих же больных и риск иметь ожирение также выше, чем у носителей генотипа Gly389Gly (ОШ=4,06, 95% ДИ 1,49-11,04; $p=0,004$). Выводы. Риск развития ожирения у больных АГ не зависит от полиморфизма T393C гена GNAS1. У больных АГ, которые являются носителями аллеля Arg гена ADR β_1 , риск развития ожирения выше, чем у носителей аллеля Gly.

Summary

DETERMINISTIC GENETIC PREDISPOSITION TO OBESITY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION
Dudchenko I. A.

Key words: genetic determinism, genetic predisposition, risk factors, obesity, arterial hypertension.

The problem of genetic determinism for obesity risks has recently attracted increasing attention of researchers. The determining of gene polymorphism takes one of the relevant places among these studies. In parallel, it is urgent to study the relationship between obesity and arterial hypertension (AH), since the combination of these diseases worsen their clinical course and reduces the effectiveness of treatment. One of the main pathogenetic mechanisms of obesity and hypertension is sympathoadrenal system, and the functioning of β_1 -adrenergic receptors and G-proteins within it is of great importance. Therefore the study of gene polymorphisms Arg389Gly β_1 -adrenoceptor (ADR β_1) and T393S α subunit gene G protein (GNAS1) becomes very relevant.