

Summary

NEW APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT OF LEG LENGTH DISCREPANCY SYNDROME IN PATIENTS WITH PELVIC ASYMMETRY

Malanchuk R. O.

Key words: length leg discrepancy syndrome, myofascial pain syndrome, pelvic asymmetry, computer optical body topography, extracorporeal shock wave therapy.

In order to improve clinical diagnosis and the development of new approaches for treating leg length discrepancy syndrome 251 patients with pelvic asymmetry who complained of chronic pain in the lower-lumbar region and / or area of the lower extremities passed through medical examination. Along with general clinical examination and standard routine methods of diagnosis, the patients underwent the evaluation of pelvic asymmetries by computer optical topography body. To reduce the proportion of drugs in order to relieve pain syndrome the method of extracorporeal shock wave therapy (ESWT) was also applied. The reduction of the length of treatment course and rapid relieving of clinical symptoms demonstrated the effectiveness of ESWT therapy.

УДК: 616.72– 002.7:613.25:575

Пристапа Л.Н, Савченко О.В.

BC11 ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДНОГО РЕЦЕПТОРА У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ З ОЖИРІННЯМ

Сумський державний університет, медичний інститут, м. Суми

Метою нашого дослідження був аналіз можливої асоціації Vcl1 поліморфізму гена глюкокортикостероїдного (ГР) рецептора із ожирінням у хворих на ревматоїдний артрит (РА). Було обстежено 161 хворого на РА у віці старше 40 років та 96 практично здорових осіб. У роботі використано загальноприйняті обстеження для діагностики РА, антропометричні та молекулярно-генетичні методи дослідження. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми SPSS17. Результати дослідження. Встановлено, що в осіб контрольної групи із різними варіантами генотипів за Vcl1 поліморфізмом гена ГР індекс маси тіла (ІМТ) істотно не відрізнявся. Проте у хворих на РА у результаті аналізу розподілу генотипів за досліджуваним поліморфізмом виявлено вірогідну відмінність між пацієнтами із різною масою тіла. Так, за наявності генотипу G/G за Vcl1 поліморфізмом ІМТ був вірогідно вищим порівняно з іншими генотипами. Це свідчить про те, що маса тіла у хворих на РА залежить від генотипу за Vcl1 поліморфізмом гена ГР, причому максимальний показник ІМТ був за наявності генотипу G/G. Виявлено, що ризик розвитку ожиріння у гомозиготних хворих на РА за G алелем у 4,98 рази вищий, ніж у гетерозиготних хворих та гомозиготних – за С алелем. Таким чином, дослідження доводить те, що генотип G/G за Vcl1 поліморфізмом гена ГР асоційований із розвитком ожиріння у хворих на РА. Встановлено, що серед хворих на РА ожиріння зустрічається частіше, ніж у загальній популяції. За наявності нормальної маси тіла найчастіше зустрічається С/С генотип, а за наявності ожиріння – G/G генотип. Ризик розвитку ожиріння у гомозиготних хворих на РА за G алелем у 4,98 рази вищий, ніж у гетерозиготних хворих та гомозиготних – за С алелем. Таким чином, дослідження генотипів за Vcl1 поліморфізмом гена ГР є перспективним щодо виявлення ризику виникнення ожиріння у хворих на РА.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, ожиріння, Vcl1 поліморфізм, глюкокортикостероїдний рецептор.

В рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини післядипломної освіти медичного інституту Сумського державного університету «Особливості перебігу та лікування хвороб внутрішніх органів під впливом шкідливих факторів зовнішнього середовища та ожиріння» №011U004928 та лабораторії молекулярно-генетичних досліджень «Роль алельного поліморфізму генів у розвитку патологічних процесів і хвороб» № 011U005038.

Відомо, що у виникненні ревматоїдного артриту (РА) та ожиріння значну роль відіграють генетичні чинники. Серед генів - кандидатів ожиріння та РА – ген глюкокортикостероїдного рецептора (ГР), що представлений єдиною копією, яка знаходиться в локусі 5q31.3. Описано декілька поліморфізмів даного гена, пов'язаних із антропометричними параметрами [1, 2, 3]. Найбільш поширеним і вивченим є Vcl1 поліморфізм, частота G алеля якого складає більше 30% залежно від популяції. Існують дослідження, які довели зв'язок Vcl1 поліморфізму із індексом маси тіла (ІМТ) та абдомінальним ожирінням [2, 3], а також окремі дослідження щодо асоціації із РА [4, 5]. Наукових досліджень щодо

зв'язку Vcl1 поліморфізму гена ГР із масою тіла у хворих на РА не проводилось.

При РА в деяких когортах частка пацієнтів з надлишковою масою тіла та ожирінням досягає 63-68%, у той час як дефіцит маси тіла зустрічається набагато рідше - всього у 1-13% хворих [6, 7, 8, 9]. За даними Норфолкського регістра, серед хворих на ранній артрит (ураження > 2 суглобів протягом > 4 тижнів) ожиріння вже мали 25% [9].

Barfai T. і співавт. [10] не виявили залежності частоти РА від ІМТ, але на думку Crowson C.S. і співавт. [11], «епідемія ожиріння» в останні роки вплинула на ріст захворюваності на РА. За даними цієї роботи, ожиріння характеризується

помірним ризиком розвитку РА і пов'язано з появою більш ніж половини (52%) нових випадків РА. Раніше D.P. Symmons і співавт. [12] продемонстрували, що ожиріння веде до збільшення ймовірності розвитку РА в 3,74 рази. Wesley A. та співавт. [13] стверджують, що існують певні статеві відмінності: ожиріння у жінок асоціюється з виникненням негативного за рівнем антитіл до циклічного цитрулінового пептиду (АЦЦП) РА, а у чоловіків – є протективним фактором, що попереджає АЦЦП-позитивний РА.

За даними S. Аједанова і співавт. [14], ІМТ > 28 кг/м² був асоційований з більш високою активністю РА за DAS28, найгіршими оцінками болю та стану здоров'я в цілому за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ). Водночас продемонстрований протективний ефект високого ІМТ та абдомінального ожиріння відносно деструкції суглобів і рентгенологічного прогресування РА [15, 16, 17].

Зважаючи на неоднозначні дані щодо зв'язку ожиріння та РА, відсутність даних стосовно спільних генетичних детермінант даних нозологій, метою нашого дослідження був аналіз можливої асоціації Vcl1 поліморфізму гена GP із ожирінням у хворих на РА.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 161 пацієнта із РА. Контрольну групу склали практично здорових осіб, які не мали в анамнезі ревматоїдного артриту у себе та близьких родичів. Визначали ІМТ, який оцінювали згідно рекомендацій ВООЗ. Венозну кров у хворих на РА і здорових осіб набирали в стерильних умовах у моновети об'ємом 2,7 мл з калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти в якості антикоагулянту ("Sarstedt", Німеччина), заморожували та зберігали при температурі -20°C. ДНК виділяли з лейкоцитів цільної крові із

використанням наборів DIAtom DNA Prep 100 («Ilogene», Росія). Визначення алельного поліморфізму 2-го екзону гена GP Vcl1 (C647G; rs41423247) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів за Fleury I. et al. із модифікаціями (2003). Статистичну обробку отриманих результатів проводили згідно програми SPSS-17.

Результати дослідження

Розподіл генотипів за досліджуваним поліморфізмом перевіряли на відповідність рівновазі Харді-Вайнберга за допомогою χ^2 критерію. У контрольній групі частота генотипів C/C, C/G та G/G за Vcl1 поліморфізмом гена GP становила 0,417, 0,458 та 0,125 відповідно. У групі хворих на РА частота досліджуваних генотипів склала 0,28, 0,49 та 0,23 відповідно. С та G алелі у загальній популяції зустрічалися із частотою 0,53 і 0,47; у пацієнтів із РА – 0,65 та 0,35 відповідно. Таким чином, найбільш розповсюдженим є алель С, а серед хворих на РА частіше зустрічалися гомозиготи за патологічним G алелем порівняно з контрольною групою, що є статистично значимим за χ^2 критерієм Пірсона (P=0,03).

Серед хворих на РА нормальну масу тіла (НМТ) виявлено у 29,8% осіб, зайву масу тіла (ЗМТ) – у 30,4%, а ожиріння – у 39,8%. У групі контролю НМТ була у 77,1 % обстежених, ЗМТ – 19,8%, ожиріння – у 3,1%. Встановлено, що серед хворих на РА ожиріння зустрічається частіше, ніж у загальній популяції. Виявлено також, що за наявності нормальної маси тіла найчастіше зустрічався C/C генотип, а за наявності ожиріння – G/G генотип (P=0,001).

У таблиці 1 наведено показники ІМТ у хворих на РА та у загальній популяції, які мають різний генотип за Vcl1 поліморфізмом гена GP.

Таблиця 1
Частота генотипів за Vcl1 поліморфізмом гена глюкокортикостероїдного рецептора в загальній популяції та у хворих на ревматоїдний артрит із різною масою тіла

| Генотип | Контрольна група, n=96 | | | | | | Хворі на ревматоїдний артрит, n=161 | | | | | |
|--------------------------------|------------------------|------|-----------------|------|----------|------|-------------------------------------|------|-----------------|------|----------|------|
| | нормальна маса тіла | | зайва маса тіла | | ожиріння | | нормальна маса тіла | | зайва маса тіла | | ожиріння | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| C/C | 29 | 39,2 | 10 | 52,6 | 1 | 33,3 | 21 | 43,8 | 12 | 24,5 | 12 | 18,8 |
| C/G | 35 | 47,3 | 7 | 36,8 | 2 | 66,7 | 26 | 54,2 | 29 | 59,2 | 24 | 37,5 |
| G/G | 10 | 13,5 | 2 | 10,5 | 0 | 0 | 1 | 2,1 | 8 | 16,3 | 28 | 43,8 |
| $\chi^2_1=4,641$; $P_1=0,098$ | | | | | | | | | | | | |
| $\chi^2_2=4,955$; $P_2=0,084$ | | | | | | | | | | | | |
| $\chi^2_3=2,255$; $P_3=0,324$ | | | | | | | | | | | | |

Примітки: χ^2_1 – нормальна маса тіла; χ^2_2 – зайва маса тіла; χ^2_3 – ожиріння; P_1 – P_3 – статистична значимість.

Таблиця 2
Аналіз ризику виникнення ожиріння у хворих на ревматоїдний артрит залежно від генотипу за Vcl1 поліморфізмом гена глюкокортикостероїдного рецептора

| Генотип | CR | SE | OR | 95% CI для OR нижній | 95% CI для OR верхній |
|----------------------------|-------|-------|------|----------------------|-----------------------|
| C/C | 0,188 | 0,392 | 0,36 | 0,16 | 0,78 |
| C/G | 0,375 | 0,473 | 0,67 | 0,34 | 1,32 |
| G/G | 0,438 | 0,135 | 4,98 | 2,17 | 11,41 |
| $\chi^2=16,99$; $P=0,001$ | | | | | |

Примітки: CR – коефіцієнт регресії; SE – стандартна похибка; OR – відношення ризику; CI – довірчий інтервал; P – статистична значимість.

Отримані результати свідчать про те, що величина ІМТ істотно не відрізняється у носіїв із різними варіантами генотипів за Bcl1 поліморфізмом гена GP.

Застосування методики визначення відношення шансів дало можливість прогнозувати розвиток ожиріння у хворих на РА, згідно якого гомозиготи за G алелем мають ризик розвитку ожиріння у 4,98 рази вищий, ніж гетерозиготи та гомозиготи за C алелем (табл. 2).

Таким чином, дане дослідження доводить те, що генотип G/G за Bcl1 поліморфізмом гена GP асоційований із розвитком ожиріння у хворих на РА.

Результати дослідження та їх обговорення

Метою нашого дослідження було вивчення ролі Bcl1 поліморфізму гена GP як одного із найпоширеніших та вивчених, у виникненні ожиріння у хворих на РА. За даними літератури Bcl1 поліморфізм гена GP асоційований із накопиченням вісцерального жиру, що є чинником ризику розвитку атеросклерозу, серцево-судинної патології [1]. Це підтверджено високим ризиком розвитку ішемічної хвороби серця і ожиріння у носіїв G/G генотипу за Bcl1 поліморфізмом [18]. З'явилися також окремі публікації про зв'язок Bcl1 поліморфізму із РА [4, 5]. Деякі дослідження продемонстрували чітку асоціацію G/G генотипу за Bcl1 поліморфізмом з ожирінням. У жінок в пременопаузі, що були носіями G/G генотипу, вірогідно частіше зустрічалось абдомінальне ожиріння, ніж у носіїв C/C та C/G генотипів [19]. У двох інших дослідженнях встановили, що G алель був пов'язаний із збільшенням ІМТ та маси вісцерального жиру [2, 3]. Дослідження A. Tremblay et al. (2003) показало, що у дівчат-підлітків з генотипом C/G було вагомніше збільшення підшкірно-жирової клітковини порівняно з гомозиготами C/C і G/G протягом 12-річного періоду спостереження. Проте, на початку дослідження, гомозиготи за G алелем мали більше підшкірного жиру, ніж носії C/C і C/G генотипів. Цей факт і пояснює відсутність більш вагомого збільшення підшкірно-жирової клітковини у гомозигот за G алелем порівняно із гетерозиготами протягом тривалого спостереження [20].

Проте в іншому дослідженні частота генотипів та алелей за Bcl1 поліморфізмом істотно не відрізнялась в осіб із ожирінням та без нього [21].

Існує ряд досліджень, які демонструють зв'язок РА із ожирінням. Так, доведено, що ризик серопозитивного і серонегативного РА підвищений серед жінок із надлишковою вагою та ожирінням у віці молодше 55 років [22]. Інше дослідження показало, що стрімкий ріст поширеності ожиріння суттєво вплинув на збільшення захворюваності на РА [23].

У нашому дослідженні встановлено, що в осіб контрольної групи із різними варіантами генотипів за Bcl1 поліморфізмом гена GP ІМТ істотно

не відрізнявся. Проте у хворих на РА у результаті аналізу розподілу генотипів за досліджуваним поліморфізмом виявлено вірогідну відмінність між пацієнтами із різною масою тіла. Так, за наявності генотипу G/G за Bcl1 поліморфізмом ІМТ був вірогідно вищим порівняно з іншими генотипами ($P=0,003$) за χ^2 критерієм Пірсона. Це свідчить про те, що маса тіла у хворих на РА залежить від генотипу за Bcl1 поліморфізмом гена GP, причому максимальний показник ІМТ був за наявності генотипу G/G. Застосування методики визначення відношення шансів дало можливість прогнозувати розвиток ожиріння у хворих на РА, згідно якого гомозиготи за G алелем мають ризик розвитку ожиріння у 4,98 рази вищий, ніж гетерозиготи та гомозиготи за C алелем ($P=0,001$). Таким чином, дане дослідження доводить те, що генотип G/G за Bcl1 поліморфізмом гена GP асоційований із розвитком ожиріння у хворих на РА.

Отже, отримані результати щодо асоціації G/G генотипу за Bcl1 поліморфізмом гена GP із виникненням РА та ожиріння доводить ймовірність спільного генетичного походження даних нозологій та плейотропні властивості досліджуваного поліморфізму.

Отримані нами дані стосовно зв'язку між Bcl1 поліморфізмом гена GP і виникненням РА та ожиріння потребують подальшого вивчення з метою пояснення складних молекулярних механізмів, що надасть можливість зрозуміти причини формування РА, асоційованого із ожирінням, та дозволить оптимізувати індивідуальні терапевтичні підходи.

Висновки

1. Серед хворих на РА ожиріння зустрічається частіше, ніж у загальній популяції. За наявності нормальної маси тіла найчастіше зустрічається C/C генотип, а за наявності ожиріння – G/G генотип.

2. Генотип G/G за Bcl1 поліморфізмом гена GP асоційований із розвитком ожиріння у хворих на РА. Ризик розвитку ожиріння у гомозиготних хворих на РА за G алелем у 4,98 рази вищий, ніж у гетерозиготних хворих та гомозиготних за C алелем.

Література

1. Van Rossum E. Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and their associations with metabolic parameters and body composition / E. Van Rossum, S. Lamberts // *Recent Prog. Horm. Res.* – 2004. – Vol. 59. – P. 333-357.
2. Rosmond R. A glucocorticoid receptor gene marker is associated with abdominal obesity, leptin, and dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis / R. Rosmond, Y.C. Chagnon, G. Holm [et al.] // *Obes. Res.* – 2000. – Vol. 8. – P. 211-218.
3. Ukkola O. Interactions among the glucocorticoid receptor, lipoprotein lipase and adrenergic receptor genes and abdominal fat in the Quebec Family Study / O. Ukkola, L. Perusse, Y.C. Chagnon [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2001. – Vol. 25. – P. 1332-1339.
4. Aydeniz A. Investigation of glucocorticoid receptor gene Bcl1 polymorphism in rheumatoid arthritis / A. Aydeniz, T. Sever, S. Pehlivan [et al.] // *Turkish J. Rheumatology.* – 2011. – Vol. 26. – No 3. – P. 199-203.
5. Костик М.М. Клиническое значение Bcl1-полиморфизма гена глюкокортикоидного рецептора у детей с ювенильным идиопатическим ожирением // *Український журнал педіатричної ендокринології та діабетології.* – 2012. – Т. 1. – № 1. – С. 10-14.

- тическим артритом / М.М. Костик, Д.Н. Баранов, А.А. Козырева [и др.] // Вопросы прак. педиатрии. – 2008. – № 6 (3). – С. 8-11.
6. Wolf F. The effect of body mass index on mortality and clinical status in rheumatoid arthritis / F. Wolf, K. Michaud // *Arthr. Care Res.* – 2012. – № 64 – P. 1471-1479.
 7. Munro R. Prevalence of low body mass in rheumatoid arthritis: association with the acute phase response / R. Munro, H. Capell // *Ann. Rheum. Dis.* – 1997. – № 56. – P. 326-329.
 8. Metsios G.S. Rheumatoid cachexia and cardiovascular disease / G.S. Metsios, A. Stavropoulos-Kalinoglou, V.F. Panoulas [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2009. – № 27. – P. 991-994.
 9. Humphreys J.H. Association of morbid obesity with disability in early inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register / J.H. Humphreys, S.M. Verstappen, H. Mirjafari [et al.] // *Arthr. Care Res.* – 2013. – № 65. – P. 122-126.
 10. Bartfai T. Adipose tissue as a modulator of clinical inflammation: does obesity reduce the prevalence of rheumatoid arthritis? / T. Bartfai, J. Waalen, J.N. Buxbaum // *J. Rheumatol.* – 2007. – № 34. – P. 488-492.
 11. Crowson C.S. Contribution of obesity to the rise in incidence of rheumatoid arthritis. Obesity fuels the upsurge in rheumatoid arthritis / C.S. Crowson, E.L. Matteson, J.M. Davis III, S.E. Gabriel // *Arthr. Care Res.* – 2013. – № 65. – P. 71-77.
 12. Symmons D.P. Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England / D.P. Symmons, C.R. Bankhead, B.J. Harrison [et al.] // *Arthr. Rheum.* – 1997. – № 40. – P. 1955-1961.
 13. Wesley A. Association between body mass index and anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis: results from a population-based case-control study / A. Wesley, C. Bengtsson, A.C. Elkan [et al.] // *Arthr. Care Res.* – 2013. – № 65. – P. 107-12.
 14. Ajeganova S. Association of obesity with worse disease severity in rheumatoid arthritis as well as with comorbidities: A long-term followup from disease onset / S. Ajeganova, M.L. Andersson, I. Hafstrom // *Arthr. Care Res.* – 2013. – № 65. – P. 78-87.
 15. Giles J.T. Abdominal adiposity in rheumatoid arthritis. Association with cardiometabolic risk factors and disease characteristics / J.T. Giles, M. Allison, R.S. Blumenthal [et al.] // *Arthr. Rheum.* – 2010. – № 62. – P. 3173-3182.
 16. Westhoff G. Radiographic joint damage in early rheumatoid arthritis is highly dependent on body mass index / G. Westhoff, R. Rau, A. Zink // *Arthr. Rheum.* – 2007. – № 56. – P. 3575-3582.
 17. Van der Helm-van Mil A.H. A high body mass index has a protective effect on the amount of joint destruction in small joints in early rheumatoid arthritis / A.H. Van der Helm-van Mil, S.M. Van der Kooij, C.F. Allaart [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – № 67. – P. 769-774.
 18. Van den Akker E.L.T. Glucocorticoid Receptor Gene and Risk of Cardiovascular Disease / E.L.T. Van den Akker, J.W. Koper, E.F.C. Van Rossum [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 168. – № 1. – P. 33-39.
 19. Srivastava N. Influence of Bcl-1 Gene Polymorphism of Glucocorticoid Receptor Gene (NR3C1, rs41423247) on Blood Pressure, Glucose in Northern Indians / N. Srivastava, J. Prakash, R. Lakhan [et al.] // *Indian J. Clin. Biochem.* – 2011. – № 26 (2). – P. 125-130.
 20. Tremblay A. Long-term adiposity changes are related to a glucocorticoid receptor polymorphism in young females / A. Tremblay, L. Bouchard, C. Bouchard [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 3141-3145.
 21. Lu B. Being overweight or obese and risk of developing rheumatoid arthritis among women: a prospective cohort study / B. Lu, L. Hiraki, J. A Sparks [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014. – Vol. 73, № 11. – P. 1914-1922.
 22. Krishnamurthy P. Glucocorticoid receptor gene polymorphisms in premenopausal women with major depression / P. Krishnamurthy, P. Romagni, S. Torvik [et al.] // *Horm. Metab. Res.* – 2008. – 40 (3). – P. 194-198.
 23. Crowson C.S. Contribution of obesity to the rise in incidence of rheumatoid arthritis / C.S. Crowson, E.L. Matteson, J.M. Davis [et al.] // *Arthr. Care Res. (Hoboken).* – 2013. – № 65 (1). – P. 71-77.
- References**
1. Van Rossum Ye. Polimorfizm v gene glyukokortikoidnogo retseptora i ikh assotsiatsii s metabolicheskimi pokazatelyami i sostava tela / E. van Rossum, S. Lamberts // *Posledniye Prog. Horm. Res.* – 2004. – Vol. 59. – S. 333-357.
 2. Rozamunda R. gen glyukokortikoidnykh retseptorov marker, svyazanny s abdominal'noye ozhireniye, leptina i narusheniya regulyatsii gipotalamo-gipofizarno-nadpochechnikovoy osi / R. Rosamond, Y.C. Shan'on, G. Kholm [i vse.] // *Obes. Res.* – 2000. – Vol. 8. – S. 211-218.
 3. Ukkola O. Vzaimodeystviye mezhdru genami retseptorov glyukokortikoidov retseptorov, lipoproteinlipazu i adrenergicheskikh i zHIRA v bryushnoy polosti v Kvebek semeynogo izucheniya / O. Ukkola, L. Perusse, YC Shan'on [i vse.] // *Int. J. obes. Relat. Metab. Disord.* – 2001. – Vol. 25. – P. 1332-1339.
 4. Aydeniz A. Issledovaniye gena glyukokortikoidnogo retseptora Bcl1 polimorfizma pri revmatoidnom artrite / A. Aydeniz, T. Sever, S. Pehlivan [i vse.] // *Turtsii J. revmatologii.* – 2011. – Vol. 26. – № 3. – S. 199-203.
 5. Kostik M.M. Klinicheskoye znacheniye Bcl1-polimorfizma gena glyukokortikoidnogo retseptora u detey s yuvenil'nym idiopatcheskim artritom / M.M. Kostik, D.N. Baranov, A.A. Kozyreva [i dr.] // *Voprosy prakt. pediatrii.* – 2008. – № 6 (3). – С. 8-11.
 6. Volk F. Effekt ot indeksa massy tela na smertnost' i klinicheskogo sostoyaniya pri revmatoidnom artrite / F. Volk, K. Misho // *Arthr. Ukhod Res.* – 2012. – № 64 – S. 1471-1479.
 7. Manro R. Rasprostranennost' nizkoy massoy tela pri revmatoidnom artrite: assotsiatsiya s ostroy fazoy / R. Manro, G. Kapel' // *Ann. Rheum. Dis.* – 1997. – № 56. – S. 326-329.
 8. Metsios G.S. Revmatoidny kakheksiya i serdechno-sosudistyye zabolevaniya / G.S. Metsios, A. Stavropolya-Kalinoglou, V.F. Panoulas [i dr vsego.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2009. – № 27. – S. 991-994.
 9. Khamfris J.H. Assotsiatsiya boleznenogo ozhireniya s invalidnost'yu v nachale vospalitel'nogo poliartrita: rezul'taty Norfolk artrita Registratsiya / J.H. Khamfris, S.M. Verstappen, H. Mirjafari [i vse.] // *Arthr. Ukhod Res.* – 2013 – S. 122-126.
 10. Bartfai T. Zhirovaya tkan' v kachestve modulyatora klinicheskoy vospaleniya: yes' li ozhireniye snizit' rasprostranennost' revmatoidnogo artrita? / T. Bartfai, J. Waalen, J.N. Buksbaum // *J. Rheumatol.* – 2007. – № 34. – S. 488-492.
 11. Crowson C.S. Vklad ozhireniya s rostom zabolevayemosti revmatoidnym artritom. Ozhireniye topliva pod'yemaya pri revmatoidnom artrite / C.S. Crowson, E.L. Metteson, J.M. Devis III, S.E. Gabriel // *Arthr. Ukhod Res.* – 2013 – № 65. – S. 71-77.
 12. Symmons S.P. Perelivaniye krovi, kureniye i ozhireniye kak faktor riska dlya razvitiya revmatoidnogo artrita: rezul'taty issledovaniya insident sluchay-kontrol' pervichnoy meditsinskoy pomoshchi na osnove v Norfolke, Angliya / D.P. Symmons, C.R. Bankhead, B.J. Kharrison [i vse.] // *Arthr. Rheum.* – 1997. – № 40. – S. 1955-1961.
 13. Uesli A. Svyaz' mezhdru indeksom massy tela i anti-tsitruilinirovannykh belka antitelo-pozitivnoy i anti-tsitruilinirovannykh belok antitelo-otritsatel'nym revmatoidnyy artrit: rezul'taty issledovaniya sluchay-kontrol' naseleniya na osnove / A. Uesli, C. Bengtsson, A.C. Elkan [i vse.] // *Arthr. Ukhod Res.* – 2013 – № 65. – S. 107-12.
 14. Ajeganova S. Assotsiatsiya ozhireniya s khudshey stepeni tyazhesti zabolevaniya pri revmatoidnom artrite, a takzhe s soputstvuyushchimi zabolevaniyami: dolgosrochnyye Followup ot nachala zabolevaniya / S. Ajeganova, M.L. Andersson, I. Hafstrom // *Arthr. Ukhod Res.* – 2013 – № 65. – S. 78-87.
 15. Dzhayls J.T. Abdominal'nogo ozhireniya pri revmatoidnom artrite. Assotsiatsiya s kardiometabolicheskikh faktorov riska i osobennostey bolezni / J.T. Dzhayls, M. Ellison, R.S. Blyumental' [i vse.] // *Arthr. Rheum.* – 2010. – № 62. – S. 3173-3182.
 16. Westhoff G. rentgenograficheskii povrezhdeniya sustavov v nachale revmatoidnogo artrita ochen' sil'no zavisit ot indeksa massy tela / G. Westhoff, R. Rau, A. Zink // *Arthr. Rheum.* – 2007. – № 56. – S. 3575-3582.
 17. Van-der-shlem-van Mil AH vysokiy indeks massy tela okazyvayet zastchnoye deystviye na summu ofjoint unichtozheniya melkikh sustavov, v nachale revmatoidnogo artrita / AH Van-der-shlem-van Mil, SM Van der Kooij, C.F. Allaart [i vse.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – № 67. – S. 769-774.
 18. Van den Akker E.L.T. Glyukokortikoidy gena retseptora i risk serdechno-sosudistykh zabolevaniy / ELT Van den Akker, J.W. Koper, E.F.C. Van Rossum [i vse.] // *Arch. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 168. – № 1. – S. 33-39.
 19. Srivastava N. Vliyaniye Bcl-1 polimorfizm gena glyukokortikoidnykh retseptorov gena (NR3C1, rs41423247) na arterial'noye davleniye, glyukoza v severnykh indeytsev / N. Shrivastava, Dzh Prakash, R. Lakhan [i vse.] // *Indiyskiy J. Clin. Biochem.* – 2011. – № 26 (2). – S. 125-130.
 20. Tramble A. Mnogoletniye izmeneniya ozhireniye svyazany s glyukokortikoidov polimorfizma retseptora u molodykh zhenshchin / A. Tramble, L. Bushar, C. Bushar [i vse.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 3141-3145.
 21. Lu B. Izbytochnyy ves ili ozhireniye i risk razvitiya revmatoidnogo artrita u zhenshchin: [i dr vse] prospektivnoye issledovaniye kogorty / V. Lu, L. Khiraki, J. A Sparks // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014. – Vol. 73, № 11. – S. 1914-1922.
 22. Krishnamurti P. glyukokortikoidov gen retseptora polimorfizm u zhenshchin v premenopauze s bol'shoy depressiyye / P. Krishnamurti, P. Romagni, S. Torvik [i dr vsego.] // *Horm. Metab. Res.* – 2008. – 40 (3). – S. 194-198.
 23. Crowson C.S. Vklad ozhireniya s rostom zabolevayemosti revmatoidnym artritom / C.S. Crowson, E.L. Metteson, J.M. Devis [i vse.] // *Arthr. Ukhod Res. (Khoboken).* – 2013 – № 65 (1). – S. 71-77.

Реферат

ВСL1 ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНОГО РЕЦЕПТОРА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ С ОЖИРЕНИЕМ

Пристапа Л.Н., Савченко О.В.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ожирение, Bcl1 полиморфизм, глюкокортикостероидный рецептор.

Целью нашего исследования был анализ возможной ассоциации Bcl1 полиморфизма гена глюкокортикостероидного рецептора (ГР) с ожирением у больных ревматоидным артритом (РА). Материал и методы исследования. Было обследовано 161 больного РА в возрасте старше 40 лет и 96 практически здоровых лиц. В работе использованы общепринятые обследования для диагностики РА, антропометрические и молекулярно – генетические методы исследования. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы SPSS17. Установлено, что у лиц контрольной группы с различными вариантами генотипов по Bcl1 полиморфизму гена ГР индекс массы тела (ИМТ) существенно не отличался. Однако у больных РА в результате анализа распределения генотипов по исследуемому полиморфизму выявлено достоверное отличие между пациентами с различной массой тела. Так, при наличии генотипа G/G по Bcl1 полиморфизму ИМТ был достоверно выше по сравнению с другими генотипами. Это свидетельствует о том, что масса тела у больных РА зависит от генотипа по Bcl1 полиморфизму гена ГР, причем максимальный показатель ИМТ был при наличии генотипа G/G. Выявлено, что риск развития ожирения у гомозиготных больных РА по G аллелю в 4,98 раза выше, чем у гетерозиготных больных и гомозиготных – по C аллелю. Таким образом, данное исследование доказывает то, что генотип G/G по Bcl1 полиморфизму гена ГР ассоциирован с развитием ожирения у больных РА. Установлено, что среди больных РА ожирение встречается чаще, чем в общей популяции. При наличии нормальной массы тела чаще встречается C/C генотип, а при наличии ожирения – G/G генотип. Риск развития ожирения у гомозиготных больных РА по G аллелю в 4,98 раза выше, чем у гетерозиготных больных и гомозиготных – по C аллелю. Таким образом, исследование генотипов по Bcl1 полиморфизму гена ГР является перспективным для выявления риска возникновения ожирения у больных РА.

Summary

BCL1 POLYMORPHISM OF GLUCOCORTICOID RECEPTOR GENE IN OBESE PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Prystupa L.N., Savchenko O.V.

Key words: rheumatoid arthritis, obesity, Bcl1 polymorphism glucocorticosteroid receptor.

The aim of our study was to analyze the possible association of polymorphism Bcl1 glucocorticosteroid receptor gene (GR) with obesity in patients with rheumatoid arthritis (RA). The study involved 161 patients with RA aged over 40 years and 96 healthy individuals. We used conventional examination routine for the diagnosis of RA as well as anthropometric and molecular-genetic methods. Statistical processing of the results was performed using SPSS17. It was found out that patients of the control group with different variants of the genotypes of GR gene polymorphism Bcl1 demonstrated no significant difference on body mass index (BMI). However, in the patients with RA by analyzing the distribution of genotypes of investigated polymorphism a significant difference between patients with different body mass was revealed. Thus, the presence of genotype G / G polymorphism at Bcl1 BMI was significantly higher compared to other genotypes. This shows that the body weight in the patients with RA depends on the genotype of the gene polymorphism Bcl1 GR, with a maximum BMI was in the presence of the genotype G / G. It was established the risk of obesity in homozygous patients with RA by the G allele in 4.98 times higher than that of patients heterozygous and homozygous by C allele. Thus, this study proves that genotype G / G by Bcl1 GR gene polymorphism is associated with the development of obesity in patients with RA. Conclusion. It was found out that among patients with RA, obesity is more common than in the general population. For individuals with normal body weight the presence of C / C genotype is more common and in cases of obesity G / G genotype is common. The risk of obesity in homozygous patients for the G allele of RA is in 4.98 times higher than in homozygous and heterozygous patients for C allele. Thus, the study of genotypes Bcl1 GR gene polymorphism is promising to detect the risk of obesity in patients with RA.