

УДК 616.124.2-005.4-056.257-078:57.08:575.174.015.3

Кадикова О.І.

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН ЛІВОГО ШЛУНОЧКА З РІЗНИМИ ГЕНОТИПАМИ ПОЛІМОРФІЗМУ GLN27GLU ГЕНА β_2 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ Й ОЖИРІННЯ

Харківський національний медичний університет

У статті встановлено взаємозв'язок між структурно-функціональними показниками лівого шлуночка та різними генотипами поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння шляхом обстеження 222 хворих. Порівняння показників кардіогемодинаміки та дослідження діастолічної функції у хворих на ішемічну хворобу серця з супутнім ожирінням із різними генотипами поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів не виявило вірогідних відмінностей ($p > 0,05$). У ході дослідження не було встановлено зв'язку між структурно-функціональними змінами лівого шлуночка та різними генотипами поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, ожиріння, поліморфізм Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів, кардіогемодинаміка.

Робота є частиною науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України «Нейрогуморальні ефекти у прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця з дисфункцією нирок та анемічним синдромом» № державної реєстрації 0111U001395.

Вступ

Незважаючи на значні досягнення в лікуванні серцево-судинних захворювань, поширеність ішемічної хвороби серця (ІХС) не тільки не знижується, але й неухильно збільшується, зростання захворюваності нагадує неінфекційну епідемію [4].

Поліморфізм Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів розглядається деякими іноземними науковцями як один з вірогідних чинників ризику розвитку ІХС [3, 10].

Дослідження генетичного зв'язку продемонстрували причетність поліморфізмів β_2 -адренорецепторів до різних фенотипів хвороб: ожиріння та цукрового діабету 2 типу, метаболічного синдрому, артеріальної гіпертензії, інфаркту міокарда [2, 5–9, 11].

Дані щодо розподілу даного поліморфізму залишаються суперечливими, на сьогодні відсутні дані про наявність взаємозв'язків між генотипами Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів з показниками кардіогемодинаміки. У літературі згадується лише те, що носії Gln27Glu поліморфізму гена β_2 -адренорецепторів мали значне поліпшення фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) після ресинхронізуючої терапії в порівнянні з Gln27 гомозиготними пацієнтами [1]. Тому дана проблема потребує подальшого вивчення.

Мета дослідження

Мета дослідження – встановити взаємозв'язок між структурно-функціональними показниками лівого шлуночка та різними генотипами поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння.

Об'єкт і методи дослідження

Із метою дослідження проведено комплексне обстеження 222 хворих з ІХС та ожиріння, які

перебували на лікуванні в кардіологічному відділенні КЗОЗ Харківської міської клінічної лікарні №27, яка є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України. Всі хворі з ІХС були розподілені на три підгрупи залежно від генотипу поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів: перша підгрупа – хворі з C/C генотипом ($n=73$), друга підгрупа – пацієнти з C/G генотипом ($n=72$) і третя підгрупа – хворі з G/G генотипом ($n=77$). Контрольну групу склали 35 практично здорових людей. Групи були порівнянні за віком і статтю. У дослідження не включали хворих з важкою супутньою патологією органів дихання, травлення, нирок та осіб з онкологічними захворюваннями.

Діагноз встановлювався у відповідності з діючими наказами МОЗ України.

Усім хворим проводили загальноклінічні та інструментальні обстеження. Ехокардіографічні дослідження проводили за стандартною методикою Фейгенбаум Х. на ультразвуковому апараті RADMIR (Ultima PRO 30) (Харків, Україна). У M-режимі визначали наступні параметри ЛШ: кінцевий діастолічний розмір (КДР) (см), кінцевий систолічний розмір (КСР) (см), товщину задньої стінки (ТЗСЛШ) (см), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) (см). Кінцевий діастолічний об'єм (КДО) і систолічний об'єм (КСО) (мл) ЛШ розраховували за методом Simpson (1991), після чого обчислювали ФВ ЛШ (%). Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) обчислювали за формулою R. Devereux і співавт.: $1,04 \times [(ТМШП + ТЗСЛШ + КДР)^3] - [КДР]^3 - 13,6$. Розрахунок відносної товщини стінки міокарда ЛШ (ВТСМЛШ) проводили за формулою: $ВТСМЛШ = (ТЗСМЛШ + ТМШП) / КДР$. Також визначали розмір ЛП (см) та аорти (см).

Діастолічна функція ЛШ (ДДЛШ) досліджувалася шляхом реєстрації доплерівського трансмі-

трального діастолічного потоку. Визначали максимальні швидкості раннього (Е) (см/с) і пізнього (А) (см/с) наповнення ЛШ, їх співвідношення (Е/А) (од), час ізоволюметричного розслаблення ЛШ (iVRT) (мс). Структуру діастолічного наповнення ЛШ класифікували відповідно до традиційних критеріїв (Алехин М.Н., Седов В.П., 1996). Псевдонормальний тип трансмітрального діастолічного потоку ідентифікували за допомогою проби Вальсальви.

Дослідження алельного поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з електрофоретичною детекцією результатів з використанням наборів реактивів «SNP-ЕКСПРЕС» виробництва ТОВ НВФ «Літех» (РФ). Виділення ДНК з цільної крові виконували за допомогою реагенту «ДНК-експрес-кров» виробництва ТОВ НВФ «Літех» (РФ) відповідно до інструкції. Правильність розподілу частот генотипів визначалася відповідністю рівноваги Харді-Вайнберга (p_i^2

+ 2 p_{ij} + p_j^2 = 1). Згідно Гельсінкської декларації всі пацієнти були поінформовані про проведення клінічного дослідження і дали згоду на визначення поліморфізму досліджуваного гена.

Отримані результати представлені у вигляді середнього значення \pm стандартне відхилення від середнього значення ($M \pm m$). Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета Statistica, версія 6,0. Оцінку відмінностей між групами при розподілі, близькому до нормально-го, проводили за допомогою критерію Пірсона. Статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення

Порівняння показників кардіогемодинаміки у хворих на ІХС із супутнім ожирінням із різними генотипами поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів не виявило вірогідних відмінностей (табл. 1).

Таблиця 1
Взаємозв'язок структурно-функціональних параметрів серця у хворих на ІХС із супутнім ожирінням із генотипами поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів ($M \pm m$)

Показники Ехо-КГ	Генотипи поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів			p
	C/C (n=73)	C/G (n=72)	G/G (n=77)	
Аорта, см	3,35 \pm 0,31	3,33 \pm 0,28	3,35 \pm 0,29	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ЛП, см	3,87 \pm 0,22	3,85 \pm 0,21	3,87 \pm 0,19	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ПП, см	4,12 \pm 0,25	4,10 \pm 0,34	4,09 \pm 0,32	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
КДР, см	4,89 \pm 0,42	4,91 \pm 0,47	4,99 \pm 0,39	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
КСР, см	3,78 \pm 0,37	3,81 \pm 0,44	3,89 \pm 0,46	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
КДО, мл	176,36 \pm 28,1	172,15 \pm 27,4	178,19 \pm 29,6	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
КСО, мл	78,6 \pm 10,4	77,9 \pm 10,2	79,1 \pm 10,5	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ТЗСЛШ, см	1,30 \pm 0,09	1,31 \pm 0,10	1,31 \pm 0,08	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ТМШП, см	1,29 \pm 0,10	1,29 \pm 0,11	1,30 \pm 0,08	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ММЛШ, г	264,7 \pm 49,9	265,8 \pm 50,2	269,7 \pm 50,3	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ВТС, см	0,52 \pm 0,06	0,51 \pm 0,08	0,53 \pm 0,07	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ФВ, %	50,33 \pm 7,8	49,56 \pm 8,9	48,32 \pm 8,4	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$

Дослідження діастолічної функції у хворих з ІХС та ожирінням у залежності від різних генотипів поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів показало відсутність чітких

закономірностей щодо особливостей змін діастолічної функції ЛШ в усіх включених до дослідження ($p > 0,05$) (табл. 2).

Таблиця 2
Зміни діастолічної функції міокарда ЛШ у хворих з ІХС й ожирінням у залежності від генотипів поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів (M \pm m)

Підгрупи Показники	Генотипи поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів			p
	C/C (n=73)	C/G (n=72)	G/G (n=77)	
E, мм/с	64,15 \pm 2,2	64,08 \pm 2,3	64,44 \pm 2,6	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
A, мм/с	74,12 \pm 1,4	74,67 \pm 1,5	73,02 \pm 1,1	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
IVRT, мс	107,4 \pm 2,2	107,8 \pm 3,0	107,9 \pm 2,7	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
DT, мс	231,6 \pm 6,9	230,4 \pm 7,0	231,0 \pm 6,8	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
E/A, од.	0,87 \pm 0,02	0,86 \pm 0,03	0,88 \pm 0,02	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05

Отримані нами результати засвідчують відсутність впливу різних генотипів поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів на прогресування ДДЛШ у хворих на ІХС й ожиріння.

Висновки

У ході дослідження не було встановлено зв'язку між структурно-функціональними змінами лівого шлуночка та різними генотипами поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння.

Перспективи подальших досліджень

Надалі вважаємо за потрібне визначення терапевтичного впливу від застосування різних схем лікування у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння з урахуванням генотипу поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів на гемодинамічно-значущі структурно-функціональні зміни лівого шлуночка.

Література

1. Pezzali N. Adrenergic receptor gene polymorphism and left ventricular reverse remodelling after cardiac resynchronization therapy: preliminary results / N. Pezzali, A. Curnis, C. Specchia [et al.] // *Europace*. – 2013. – Vol. 15 (10). – P. 1475–1481.
2. Daghestani M. H. Arginine 16 glycine polymorphism in β_2 -adrenergic receptor gene is associated with obesity, hyperlipidemia, hyperleptinemia, and insulin resistance in saudis / M. H. Daghestani, A. Warsy, A. N. Al-Odaib [et al.] // *International Journal of Endocrinology*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 1–8.
3. Johnson J. A. Cardiovascular pharmacogenomics of adrenergic receptor signaling: clinical implications and future directions / J. A. Johnson, S. B. Liggett // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2011. – Vol. 89 (3). – P. 366–378.
4. Wong N. D. Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology / Nathan D. Wong // *Nature Reviews Cardiology*. – 2014. – Vol. 11. – P. 276–289.
5. Kulminski A. M. Polymorphisms in the ACE and ADRB2 genes and risks of aging-associated phenotypes: the case of myocardial infarction / A. M. Kulminski, I. V. Culminskaya, S. V. Ukraintseva [et al.] // *Rejuvenation Research*. – 2010. – Vol. 13 (1). – P. 13–21.
6. Atia A. E. Preliminary study on association of β_2 -adrenergic receptor polymorphism with hypertension in hypertensive subjects attending Balok Health Centre, Kuantan / A. E. Atia, K. Norsidah, A. Nor Zamzila [et al.] // *Medical Journal of Malaysia*. – 2012. – Vol. 67(1). – P. 25–30.
7. Masuo K. Relationships of adrenoceptor polymorphisms with obesity / K. Masuo, G. W. Lambert // *Journal of Obesity*. – 2011. – Vol. 2011. – P. 1–10.
8. Gjesing A. P. Studies of the associations between functional β_2 -adrenergic receptor variants and obesity, hypertension and type 2 diabetes in 7,808 white subjects / A. P. Gjesing, G. Andersen, K. S. Burgdorf [et al.] // *Diabetologia*. – 2007. – Vol. 50 (3). – P. 563–568.

9. Dallongeville J. The Gly16 right arrow Arg16 and Gln27 right arrow Glu27 polymorphisms of beta2-adrenergic receptor are associated with metabolic syndrome in men / J. Dallongeville, N. Helbecque, D. Cottel [et al.] // *Clin Endocrinol Metab*. – 2003. – Vol. 88. – P. 4862–4866.
10. Litojua A. A. Very important pharmacogene summary ADRB2 / A. A. Litojua, L. Gong, Q. L. Duan [et al.] // *Pharmacogenetics and Genomics*. – 2010. – Vol. 20 (1). – P. 64–69.
11. Iwamoto Y. β -Adrenergic receptor gene polymorphism is a genetic risk factor for cardiovascular disease: a cohort study with hypertensive patients / Y. Iwamoto, M. Ohishi, M. Yuan [et al.] // *Hypertension Research*. – 2011. – Vol. 34 (5). – P. 573–577.

References

1. Pezzali N. Adrenergic receptor gene polymorphism and left ventricular reverse remodelling after cardiac resynchronization therapy: preliminary results / N. Pezzali, A. Curnis, C. Specchia [et al.] // *Europace*. – 2013. – Vol. 15 (10). – P. 1475–1481.
2. Daghestani M. H. Arginine 16 glycine polymorphism in β_2 -adrenergic receptor gene is associated with obesity, hyperlipidemia, hyperleptinemia, and insulin resistance in saudis / M. H. Daghestani, A. Warsy, A. N. Al-Odaib [et al.] // *International Journal of Endocrinology*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 1–8.
3. Johnson J. A. Cardiovascular pharmacogenomics of adrenergic receptor signaling: clinical implications and future directions / J. A. Johnson, S. B. Liggett // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2011. – Vol. 89 (3). – P. 366–378.
4. Wong N. D. Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology / Nathan D. Wong // *Nature Reviews Cardiology*. – 2014. – Vol. 11. – P. 276–289.
5. Kulminski A. M. Polymorphisms in the ACE and ADRB2 genes and risks of aging-associated phenotypes: the case of myocardial infarction / A. M. Kulminski, I. V. Culminskaya, S. V. Ukraintseva [et al.] // *Rejuvenation Research*. – 2010. – Vol. 13 (1). – P. 13–21.
6. Atia A. E. Preliminary study on association of β_2 -adrenergic receptor polymorphism with hypertension in hypertensive subjects attending Balok Health Centre, Kuantan / A. E. Atia, K. Norsidah, A. Nor Zamzila [et al.] // *Medical Journal of Malaysia*. – 2012. – Vol. 67(1). – P. 25–30.
7. Masuo K. Relationships of adrenoceptor polymorphisms with obesity / K. Masuo, G. W. Lambert // *Journal of Obesity*. – 2011. – Vol. 2011. – P. 1–10.
8. Gjesing A. P. Studies of the associations between functional β_2 -adrenergic receptor variants and obesity, hypertension and type 2 diabetes in 7,808 white subjects / A. P. Gjesing, G. Andersen, K. S. Burgdorf [et al.] // *Diabetologia*. – 2007. – Vol. 50 (3). – P. 563–568.
9. Dallongeville J. The Gly16 right arrow Arg16 and Gln27 right arrow Glu27 polymorphisms of beta2-adrenergic receptor are associated with metabolic syndrome in men / J. Dallongeville, N. Helbecque, D. Cottel [et al.] // *Clin Endocrinol Metab*. – 2003. – Vol. 88. – P. 4862–4866.
10. Litojua A. A. Very important pharmacogene summary ADRB2 / A. A. Litojua, L. Gong, Q. L. Duan [et al.] // *Pharmacogenetics and Genomics*. – 2010. – Vol. 20 (1). – P. 64–69.
11. Iwamoto Y. β -Adrenergic receptor gene polymorphism is a genetic risk factor for cardiovascular disease: a cohort study with hypertensive patients / Y. Iwamoto, M. Ohishi, M. Yuan [et al.] // *Hypertension Research*. – 2011. – Vol. 34 (5). – P. 573–577.

Реферат

ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА С РАЗНЫМИ ГЕНОТИПАМИ ПОЛИМОРФИЗМА Gln27Glu ГЕНА β_2 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ОЖИРЕНИЕМ

Кадыкова О.И.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, ожирение, полиморфизм Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторов, кардиогемодинамика.

В статье установлена взаимосвязь между структурно-функциональными показателями левого желудочка и различными генотипами полиморфизма Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторов у больных ишемической болезнью сердца и ожирением путем обследования 222 больных. Сравнение показателей кардиогемодинамики и исследование диастолической функции у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим ожирением с различными генотипами полиморфизма Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторов не выявило достоверных различий ($p > 0,05$). В ходе исследования не было установлено связи между структурно-функциональными изменениями левого желудочка и различными генотипами полиморфизма Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторов у больных с ишемической болезнью сердца и ожирением.

Summary

RELATIONSHIPS BETWEEN STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN LEFT VENTRICLE WITH DIFFERENT PHENOTYPES OF Gln27Glu POLYMORPHISM IN β_2 -ADRENORECEPTOR GENE IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND OBESITY

Kadykova O.

Key words: ischemic heart disease, obesity, Gln27Glu polymorphisms of β_2 -adrenergic receptor gene, cardiohaemodynamics.

The prevalence of coronary heart disease has been steadily increasing. One of the probable risk factors for coronary heart disease is Gln27Glu polymorphism of β_2 -adrenergic receptor gene. Today the data on this polymorphism prevalence remain controversial and there are no data on the relationship between Gln27Glu polymorphism types of β_2 -adrenoceptor gene and cardiohaemodynamic parameters. The literature demonstrates only that patients with Gln27Glu polymorphism of β_2 -adrenoceptor gene had significant improvement of the left ventricular ejection fraction after resynchronizing therapy compared with Gln27 homozygous persons. Therefore, this issue needs further studies.

The aim of the research was to estimate the relationships between left ventricular structural and functional parameters with different types of Gln27Glu polymorphism of β_2 -adrenoceptor gene in patients with coronary heart disease and obesity.

Materials and methods. We performed complex examination of 222 patients with ischemic heart disease and obesity who took the course of treatment at the cardiological department of the Kharkiv City Clinical Hospital №27 (clinical base of the Department of Internal Medicine №2 and Clinical Immunology and Allergology of Kharkiv National Medical University). All patients with ischemic heart disease were divided into three groups depending on Gln27Glu polymorphism types of β_2 -adrenoceptors gene: the first subgroup included patients with C/C genotype ($n=73$), the second subgroups included patients with C/G genotype ($n=72$) and the third one – patients with the G/G genotype ($n=77$). 35 healthy persons saved as the control group.

All the patients had general clinical and instrumental examination. Echocardiographic investigation was performed by the standard H. Feigenbaum method on RADMIR ultrasound machine. The statistical analysis of the results was carried out by using software program «Statistica» (StaSoftInc, USA). The values calculated were the mean, the standard deviation and the significance level by Pearson at $p < 0,05$.

Results and discussion. The comparison of cardiohaemodynamic parameters of patients with coronary heart disease and concomitant obesity with different types of Gln27Glu polymorphism of β_2 -adrenergic receptor gene showed no differences. The investigation of diastolic function of patients with coronary heart disease and obesity depending on the different types of Gln27Glu polymorphism of β_2 -adrenoceptor gene has not shown any consistent patterns either ($p > 0,05$).

Conclusions. The study showed no association between left ventricular structural and functional changes and different types of Gln27Glu polymorphism of β_2 -adrenoceptor gene in patients with coronary heart disease and obesity.