

ТЕРАПІЯ

УДК 616.12-005.4-056.256-078:577.124:575.17

*О.І. Кадикова**Харківський національний медичний університет***ПОКАЗНИКИ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ
НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ Й ОЖИРІННЯ
В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ГЕНОТИПІВ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА
ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ СИНТАЗИ ОКСИДУ АЗОТУ (GLU298ASP)**

Оцінено показники вуглеводного обміну у 222 хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp). Групу порівняння склали 115 хворих на ішемічну хворобу серця з нормальною масою тіла. До контрольної групи увійшло 35 практично здорових осіб. У обстежених хворих не було знайдено асоціацій з порушенням обмінів вуглеводів і генотипами поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp).

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, ожиріння, вуглеводний обмін, інсулінорезистентність, поліморфізм гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp).

Перспективні епідеміологічні дослідження свідчать, що ожиріння пов'язане з високим ризиком кардіоваскулярної патології [1, 2]. Інсулінорезистентність, що є патогенетичною передумовою порушень вуглеводного обміну у хворих з ожирінням, – важливий фактор ризику розвитку атеросклерозу та ішемічної хвороби серця (ІХС) [3].

За умов інсулінорезистентності страждають найважливіші функції ендотелію – посилюється синтез вазоконстрикторів і знижується синтез вазодилаторів, що призводить у кінцевому підсумку до спазму артеріальних судин, зростання артеріального тиску та втрати антигіпертензивних, антисклеротичних і антитромботичних захисних властивостей [4].

Незаперечним є факт, що ендотеліальна дисфункція є першою ланкою в розвитку атеросклерозу, пов'язаного з синдромом інсулінорезистентності [5]. Тому пошук маркерів досимптомної діагностики є і особливо актуальним.

Предметом нашої зацікавленості став поліморфізм гена, що бере участь у регуляції тону судинної стінки, – це ген ендотеліаль-

ної синтази оксиду азоту (eNOS). Активне вивчення eNOS почалося з 1995 р., коли A.D. Hingorani et al. висловили припущення про наявність поліморфізму гена, що кодує ендотеліальну NO-синтазу [6].

Кількість описаних «поліморфізмів на рівні одиничних нуклеотидів» (single nucleotide polymorphisms, SNPs) гена eNOS постійно зростає. На сьогодні в базі даних National Center for Biotechnology Information (NCBI)* зареєстровано понад 600 поліморфних сайтів eNOS, однак лише деякі з них є клінічно значущими і привертають увагу як можливі фактори ризику серцево-судинних захворювань і коморбідних з ними станів [7–10].

Поліморфізм гена eNOS вивчений не до кінця, і надалі, можливо, будуть відкриті нові факти.

Мета дослідження – оцінити показники вуглеводного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp).

Матеріал і методи. Проведено комплексне обстеження 222 хворих з ІХС та

* www.ncbi.nlm.nih.gov/Gene.

ожирінням, які перебували на лікуванні в кардіологічному відділенні КЗОЗ Харківської міської клінічної лікарні № 27, що є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології ХНМУ МОЗ України. Групу порівняння склали 115 хворих на ІХС з нормальною масою тіла. До контрольної групи увійшло 35 практично здорових осіб. Групи були порівнянні за віком і статтю. Додатково хворі на ІХС й ожиріння були розподілені на підгрупи в залежності від генотипів поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp): 1-шу підгрупу склали 109 хворих з генотипом G/G, до 2-ї увійшов 91 пацієнт з генотипом G/A, до 3-ї групи – 22 хворих з генотипом A/A. У дослідження не включали хворих з важкою супутньою патологією органів дихання, травлення, нирок та осіб з онкологічними захворюваннями. Діагноз установлювали у відповідності з діючими наказами МОЗ України.

Усім хворим проводили загальноклінічні та інструментальні обстеження. З метою контролю вуглеводного обміну визначали рівень глюкози глюкозооксидантним методом, вміст глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) в цільній крові визначали фотометричним методом реакцією з тіобарбітуровою кислотою з використанням комерційної тест-системи фірми «Реагент» (Україна) відповідно з доданою інструкцією. Концентрацію інсуліну визначали імуноферментним методом з використанням комерційної тест-системи INSULIN ELISA KIT виробництва фірми «Monobind» (США). Використовували індекс IP НОМА (Homeostasis Model Assessment), який розраховували за формулою інсулін (мОд/мл) × глюкоза натще (ммоль/л) / 22,5. При індексі НОМА > 2,77 пацієнтів вважали інсулінорезистентними.

Дослідження алельного поліморфізму Glu298Asp гена eNOS проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з електрофоретичною детекцією результатів з використанням наборів реактивів «SNP-ЕКС-

ПРЕС» виробництва ТОВ НВФ «Літех» (РФ). ДНК з цільної крові виділяли за допомогою реагенту «ДНК-експрес-кров» виробництва ТОВ НВФ «Літех» відповідно до інструкції. Правильність розподілу частот генотипів визначали відповідно до рівноваги Харді-Вайнберга ($p_i^2 + 2 p_i p_j + p_j^2 = 1$). Згідно Гельсінкської декларації, всі пацієнти були поінформовані про проведення клінічного дослідження і дали згоду на визначення поліморфізму досліджуваного гена.

Отримані цифрові дані статистично обробили. Оцінку відмінностей між групами при розподілі, близькому до нормального, проводили за допомогою критерію Пірсона. Статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Асоціації генотипів поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp) у хворих на ІХС і ожиріння з показниками вуглеводного обміну за результатами нашого дослідження знайдено не було (таблиця).

Рівень глюкози у хворих на ІХС і ожиріння з генотипом G/G склав (4,42±0,09) ммоль/л, з генотипом G/A – (4,37±0,11) ммоль/л, з генотипом A/A – (4,40±0,08) ммоль/л. Рівень глікозильованого гемоглобіну дорівнював (4,99±0,29) % у хворих з генотипом G/G, (4,81±0,34) % у осіб з генотипом G/A та (4,72±0,26) у осіб з генотипом A/A. У хворих з генотипом G/G рівень інсуліну склав (6,46±0,58) мкОД/мл, з генотипом G/A – (6,44±0,61) мкОД/мл і з генотипом A/A – (6,39±0,62) мкОД/мл. Індекс IP НОМА у хворих з генотипом G/G дорівнював (1,27±0,31) Од, з генотипом G/A – (1,25±0,37) Од, з генотипом A/A – (1,25±0,26) Од.

Отже, генотипи поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp) у хворих на ІХС й ожиріння впливали на стан вуглеводного обміну. Так само P.W. Franks et al. [11] досліджували вплив поліморфізму гена eNOS на толерантність до глюкози на тлі фізичного навантаження в осіб з діабетом (n=461) і в контроль-

Показники вуглеводного обміну у хворих на ІХС і ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp) (M±m)

Показник	G/G (n=109)	G/A (n=91)	A/A (n=22)
НОМА, Од.	1,27±0,31	1,25±0,37	1,25±0,26
HbA _{1c} , %	4,99±0,29	4,81±0,34	4,72±0,26
Глюкоза крові, ммоль/л	4,42±0,09	4,37±0,11	4,40±0,08
Інсулін, мкОД/мл	6,46±0,58	6,44±0,61	6,39±0,62

Примітка. $p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3} > 0,001$.

ній групі (n=474) у американців та іспанців європейського походження з порушенням толерантності до глюкози. Дослідження не підтвердило, що варіанти гена eNOS впливають на ризик виникнення діабету, толерантність до глюкози та модифікують зв'язок між витратами енергії та толерантністю до глюкози, тоді як N. Maruyama і співавт. довели, що поліморфізм гена eNOS Glu289Asp впливає на рівень інсуліну в японців, які не мали діабету [12].

Література

1. Overweight and obesity: prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem. / E.P. Williams, M. Mesidor, K. Winters et al. // *Curr. Obes Rep.* – 2015. – Vol. 4 (3). – P. 363–370.
2. Мітченко О.І. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань: Методичні рекомендації / О.І. Мітченко, В.В. Корпачев. – К., 2009. – 42 с.
3. Фадєєнко Г.Д. Роль ожиріння та цукрового діабету 2 типу у виникненні атеротромботичного ризику при ішемічній хворобі серця / Г.Д. Фадєєнко, О.Є. Запровальна // *Український терапевтичний журнал.* – 2014. – № 3–4.
4. Куршаков А.А. Инсулинорезистентность и эндотелиальная дисфункция при метаболическом синдроме / А.А. Куршаков, Р.Г. Сайфутдинов, Л.И. Анчикова // *Казанский медицинский журнал.* – 2001. – № 2 (92). – С. 173–176.
5. Forstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease / U. Forstermann // *Pflugers Arch.* – 2010. – Vol. 459. – P. 923–939.
6. Hingorani A.D. A common variant in exon 7 of the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene / A.D. Hingorani, H. Jia, P. Stevens // *Clin. Sci.* – 1995. – № 88. – С. 21.
7. Поліморфізм гена ендотеліальної NO-синтетази у больних с остриями коронарними синдромами – распространенность, значение для прогноза и выбора тактики лечения / А.Н. Пархоменко, Я.М. Лутай, О.И. Иркин и др. // *Український кардіологічний журнал.* – 2009. – Додаток 1. – P. 15–24.
8. Целуйко В.Й. Роль поліморфізму T-786C гена ендотеліальної NO-синтази у порушеннях метаболізму оксиду азоту та розвитку атеросклерозу / В.Й. Целуйко, Л.М. Яковлева, Т.М. Бондар // *Український кардіологічний журнал.* – 2012. – № 4. – С. 130–134.
9. The T-786->C mutation in endothelial nitric oxide synthase is associated with hypertension / M.E. Hyndman, H.G. Parsons, S. Verma et al. // *Hypertension.* – 2002. – Vol. 39 (4). – P. 919–922.
10. Wang X.L. Endothelial nitric oxide synthase gene sequence variations and vascular disease / X.L. Wang, J. Wang // *Mol. Genet. Metab.* – 2000. – Vol. 70 (4). – P. 241–251.
11. Variation in the eNOS gene modifies the association between total energy expenditure and glucose intolerance / P.W. Franks, J. Luan, I. Barroso et al. // *Diabetes.* – 2005. – Vol. 54 (9). – P. 2795–2801.
12. Association between endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp polymorphism and postchallenge insulin levels in nondiabetic Japanese subjects / N. Maruyama, Y. Yano, E. C. Gabazza et al. // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol. 26 (7). – P. 2216–2218.

О.И. Кадькова

ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ОЖИРЕНИЕМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА (GLU298ASP)

Оценены показатели углеводного обмена у 222 больных ишемической болезнью сердца и ожирением в зависимости от генотипов полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота (Glu298Asp). Группу сравнения составили 115 больных ишемической болезнью сердца с нормальной массой тела. В контрольную группу вошло 35 практически здоровых лиц. Не было найдено

ассоциаций с нарушением обмена углеводов и генотипами полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота (Glu298Asp) у обследованных больных.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, ожирение, углеводный обмен, инсулино-резистентность, полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота (Glu298Asp).

O.I. Kadykova

CARBOHYDRATE METABOLISM INDICES IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND OBESITY DEPENDING ON GENOTYPE POLYMORPHISM OF ENDOTHELIAL GENE NITRIC OXIDE SYNTHASE (Glu298Asp)

The article reviewed carbohydrate metabolism in 222 patients with ischemic heart disease and obesity, depending on the genotype of the gene polymorphism of endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp). Comparison group consisted of 115 patients with ischemic heart disease with normal body weight. The control group included 35 healthy individuals. No association was found in violation of carbohydrate metabolism and genotypes of gene polymorphism of endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp) in patients.

Key words: ischemic heart disease, obesity, carbohydrate metabolism, insulin resistance, gene polymorphism of endothelial nitric oxide synthase.

Поступила 24.12.15