

УДК 616.12-005.4-008.46-036.12-039.36-056.257:575.174.015.3:577.175.8
DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.3

О.І. Кадикова

ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЗАЛЕЖНО ВІД ГЕНОТИПІВ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ЛЕПТИНУ (ARG223GLN) У ХВОРИХ НА ШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ Й ОЖИРІННЯ

Харківський національний медичний університет

Резюме. Мета роботи. Визначити роль поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння.

Матеріал і методи. Із метою дослідження проведено комплексне обстеження 222 хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) й 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.

Результати. Порівняння частоти виявлення алелів і генотипів гена лептину (Arg223Gln) залежно від функціонального класу хронічної серцевої недостатності (ХСН) у хворих на ІХС й ожиріння не довело наявності вірогідних відмінностей між підгрупами. Розбіжностей у розподілу алелів і генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) залежно від фракції викиду лівого шлуночка у хворих на ІХС та ожиріння не встановлено.

Висновок. За результатами нашого дослідження, прогресування ХСН у хворих на ІХС та ожиріння не залежить від поліморфізму гена лептину (Arg223Gln).

Ключові слова: поліморфізм гена лептину, ішемічна хвороба серця, ожиріння, хронічна серцева недостатність.

Вступ. Ішемічна хвороба серця (ІХС) досить часто поєднується з ожирінням, що призводить до акумуляції потужних чинників ризику, характерних для хронічної серцевої недостатності (ХСН) і створює вадне коло, що збільшує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень.

Існує велика кількість гіпотез щодо патогенетичних передумов поєданого перебігу ІХС й ожиріння. За останні роки відбулися істотні зміни в розумінні цих механізмів на молекулярно-генетичному рівні. Вони призвели до перегляду традиційних уявлень про клітинну фізіологію та біохімію жирового та вуглеводного обмінів, фармакодинаміку лікарських препаратів, а також до глибшого розуміння патогенезу ХСН і інших захворювань [4, 5, 10].

Ген лептину – один із кандидатних генів ожиріння, що найбільш інтенсивно вивчається, у людини [6, 7, 9, 11]. У попередніх дослідженнях визначено, що генотип AA гена лептину (Arg223Gln) асоційовано зі збільшенням ризику розвитку ХСН зі збереженою фракцією викиду (ФВ) у хворих на ІХС [8].

Проте нами не знайдено даних літератури щодо ролі поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих на ІХС та ожиріння, що вимагає проведення подальших досліджень й зумовлює актуальність обраного напрямку досліджень.

Мета дослідження. Визначити роль поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у прогресуванні ХСН у хворих на ІХС та ожиріння.

Матеріал і методи. Із метою дослідження проведено комплексне обстеження 222 хворих на ІХС та ожиріння, які перебували на лікуванні в кардіологічному відділенні КЗОЗ Харківської міської клінічної лікарні № 27, яка є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої меди-

цини № 2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України. Групу порівняння склали 115 хворих на ІХС із нормальною масою тіла. До контрольної групи увійшло 35 практично здорових осіб. Групи були зіставні за віком і статтю. У дослідження не включали хворих із тяжкою супутньою патологією органів дихання, травлення, нирок та осіб з онкологічними захворюваннями.

При діагностиці ХСН й формуванні клінічних груп використовувалася класифікація Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA, 1964) з урахуванням рекомендацій Української спілки кардіологів (2012) з визначенням клінічної стадії ХСН, її варіанта й ФК відповідно до Наказу МОЗ України від 03.07.2006 р. № 436 [2] і рекомендацій по діагностиці і лікуванню ХСН [1]. Діагноз ІХС встановлювали на підставі клінічних, електрокардіографічних і біохімічних критеріїв відповідно до Наказу МОЗ України від 02.03.2016 р. № 152 [3].

Усім хворим проводили загальноклінічні та інструментальні обстеження.

Дослідження поліморфного локусу Arg223Gln гена лептину 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 відповідно до рівноваги Харді-Вайнберга ($p_i^2 + 2p_i p_j + p_j^2 = 1$). Згідно з Гельсінкською декларацією всі пацієнти були поінформовані про проведення клінічного дослідження і дали згоду на визначення поліморфізму досліджуваного гена.

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета Statistica, версія 6,0. Для по-

Таблиця 1

**Частота виявлення алелів і генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln)
залежно від ФК ХСН у хворих на ІХС та ожиріння**

Генетичні маркери	1-ша підгрупа I ФК ХСН, (n=50)	2-га підгрупа II ФК ХСН, (n=118)	3-тя підгрупа III-IV ФК ХСН, (n=54)
Алель А	17 (34 %)	45 (38,14 %)	19 (35,19 %)
Алель G	33 (66 %)	73 (61,86 %)	35 (64,81 %)
Генотип G/A	21 (42 %)	48 (40,68 %)	22 (40,74 %)
Генотип A/A	8 (16 %)	20 (16,95 %)	8 (14,81 %)
Генотип G/G	21 (42 %)	50 (42,37 %)	24 (44,45 %)

Таблиця 2

**Частота виявлення алелів і генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln)
залежно від ФВ ЛШ у хворих на ІХС та ожиріння**

Генетичні маркери	1-ша підгрупа ФВ>45 % (n=101)	2-га підгрупа ФВ<45 % (n=121)
Алель А	36 (35,64 %)	44 (36,36 %)
Алель G	65 (64,36 %)	77 (63,64 %)
Генотип G/A	41 (40,59 %)	50 (41,32 %)
Генотип A/A	17 (16,84 %)	21 (17,36 %)
Генотип G/G	43 (42,57 %)	50 (41,32 %)

рівняння розподілу частот алелів і генотипів між групами використовували критерії χ^2 Пірсона та Фішера. Статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Із метою визначення ролі поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у прогресуванні ХСН, нами проведено аналіз розподілу алелів і генотипів у хворих на ІХС та ожиріння залежно від функціонального класу (ФК) ХСН і фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) (табл. 1, 2).

У хворих на ІХС та ожиріння з I ФК ХСН розподіл алелів і генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) відбувався наступним чином: алель А мали 17 пацієнтів, що відповідало 34 %, алель G – 33 особи (66 %), генотипи G/A, A/A і G/G – 21 (42 %), 8 (16 %) і 21 (42 %) відповідно. II ФК ХСН характеризувався носійством А алеля в 45 хворих, що дорівнювало 38,14 %, алеля G у 73 пацієнтів (61,86 %), генотипів G/A, A/A і G/G у 48 (40,68 %), 20 (16,95 %) і 50 (42,37 %) відповідно. Носіями алеля А у хворих із III-IV ФК ХСН були 19 осіб (35,19 %), алеля G – 35 (64,81 %), генотипів G/A, A/A і G/G – 22 (40,74 %), 8 (14,81 %) і 24 (44,45 %) відповідно.

Порівняння частоти виявлення алелів і генотипів гена лептину (Arg223Gln) залежно від ФК ХСН у хворих на ІХС й ожиріння не довело наявності вірогідних відмінностей між підгрупами.

У хворих на ІХС та ожиріння з ФВ>45 % носіями алеля А були 36 пацієнтів (35,64 %), алеля G – 65 (64,36 %), генотипів G/A, A/A і G/G – 41 (40,59 %), 17 (16,84 %) і 43 (42,57 %) відповідно. У хворих із систолічною дисфункцією ЛШ алель А траплявся в 44 пацієнтів, що становило

36,36 %, алель G – 77 (63,64 %), генотипи G/A, A/A і G/G – 50 (41,32 %), 21 (17,36 %) і 50 (41,32 %) відповідно.

Розбіжностей у розподілі алелів і генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) залежно від ФВ ЛШ у хворих на ІХС та ожиріння не встановлено.

Висновок

Таким чином, за результатами нашого дослідження, прогресування хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння не залежить від поліморфізму гена лептину (Arg223Gln).

Перспективи подальших досліджень. Подальше вивчення взаємозалежності поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) із розвитком та прогресуванням кардіометаболічних порушень у хворих на ІХС та ожиріння допоможе клініцистам у прогнозуванні перебігу захворювання, постановці адекватного діагнозу, а відтак і в проведенні обґрунтованої патогенетичної терапії.

Література

1. Воронков Л.Г. Рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности / Л.Г. Воронков. – К., 2013. – 106 с.
2. Наказ МОЗ України від 03.07.2006 № 436 «Протокол надання медичної допомоги хворим із хронічною серцевою недостатністю».
3. Наказ МОЗ України від 02.03.2016 № 152 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця».
4. Atherosclerosis, Inflammation, Genetics, and Stem Cells: 2011 Update / P.J. Goldschmidt-Clermont, C. Dong, D.

- David Seo [et al.] // Curr. Atheroscler. Rep. – 2012. – № 14 (3). – P. 201-210.
5. β -adrenergic receptor polymorphisms in susceptibility, response to treatment and prognosis in heart failure: Implication of ethnicity / S.B. Pereira, M.W. Velloso, S. Chermont [et al.] // Mol. Med. Report. – 2012. – № 9. doi: 10.3892/mmr.2012.1120.
 6. LEPR p.Q223R Polymorphism influences plasma leptin levels and body mass index in Tunisian obese patients / Ali S. Ben, A. Kallel, Y. Sediri [et al.] // Arch. Med. Res. – 2009. – 40 (3). – P. 186-190.
 7. Leptin G-2548A and leptin receptor Q223R gene polymorphisms are not associated with obesity in Romanian / A. Constantin, G. Costache, A.V. Sima [et al.] // Biochem Biophys Res Commun. – 2010. – Vol. 391 (1). – P. 282-286.
 8. Leptin, leptin gene and leptin receptor gene polymorphism in heart failure with preserved ejection fraction / T.A. Abd El-Aziz, R.H. Mohamed, R.H. Mohamed, H.F. Pasha // Heart Vessels. – 2012. – Vol. 27 (3). – P. 271-279.
 9. Metaanalysis on the relationship between leptin receptor Gln223Arg and Pro1019Pro gene polymorphism and obesity in the Chinese population / G.P. Yang, S.H. Peng, S.Y. Zuo [et al.] // Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. – 2011. – Vol. 32 (10). – P. 1037-1042.
 10. Santhi K. Genetics and Genomics for the Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease: Update: A Scientific Statement From the American Heart Association / K. Santhi, S.K. Ganesh // Circulation. – 2013. – № 128. – P. 2813-2891.
 11. The human obesity gene map: the 2003 update / E.E. Snyder, B. Walts, L. Perusse [et al.] // Obes. Res. – 2004. – Vol. 12, № 3. – P. 369-439.

ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ЛЕПТИНА (ARG223GLN) У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ОЖИРЕНИЕМ

О.И. Кадыкова

Резюме. Цель работы. Определить роль полиморфизма гена лептина (Arg223Gln) в прогрессировании хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца и ожирением.

Материал и методы. С целью исследования проведено комплексное обследование 222 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и ожирением, которые находились на лечении в кардиологическом отделении КУЗ Харьковской городской клинической больницы №27, которая является базовым лечебным заведением кафедры внутренней медицины №2 и клинической иммунологии и аллергологии Харьковского национального медицинского университета МОЗ Украины.

Результаты. Сравнение частоты выявления аллелей и генотипов гена лептина (Arg223Gln) в зависимости от функционального класса хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных ИБС и ожирением не доказал наличия достоверных различий между подгруппами. Расхождений в распределении аллелей и генотипов полиморфизма гена лептина (Arg223Gln) в зависимости от фракции выброса левого желудочка у больных ИБС и ожирением не установлено.

Вывод. Таким образом, по результатам нашего исследования, прогрессирование ХСН у больных ИБС и ожирением не зависит от полиморфизма гена лептина (Arg223Gln).

Ключевые слова: полиморфизм гена лептина, ишемическая болезнь сердца, ожирение, хроническая сердечная недостаточность.

THE PROGRESSION OF CHRONIC HEART FAILURE DEPENDING ON LEPTIN GENE (ARG223GLN) POLYMORPHISM GENOTYPES IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND OBESITY

O.I. Kadykova

Abstract. Objective – to estimate the role of leptin gene polymorphism (Arg223Gln) in progression of chronic heart failure in patients with coronary heart disease and obesity.

Materials and methods. For the purpose of the study, a complex examination of 222 patients with ischemic heart disease (IHD) and obesity was conducted in the cardiology department of the Kharkov City Clinical Hospital № 27, which is the basic medical institution of the Internal Medicine Department № 2 and clinical immunology and allergology of the Kharkov National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Results. Comparing the frequency of detection of alleles and genotypes of leptin gene (Arg223Gln) depending on the functional class of chronic heart failure (CHF) in patients with coronary heart disease and obesity did not show any possible differences between the subgroups. Differences in the distribution of alleles and genotypes of leptin gene polymorphism (Arg223Gln) based on left ventricular ejection fraction in patients with coronary heart disease and obesity were not established.

Conclusion. Thus, the results of our study, show that progression of heart failure in patients with coronary heart disease and obesity do not depend on leptin gene polymorphism (Arg223Gln).

Key words: polymorphism of a leptin gene, coronary heart disease, obesity, chronic heart failure.

National Medical University (Kharkiv)

Рецензент – проф. Л.П. Сидорчук

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 13-15

Надійшла до редакції 14.03.2017 року