

УДК 616.12-005.4-056.257-092-7:575.17

О.І. Кадикова

Харківський національний медичний університет

**МІНОРНИЙ ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА
ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ СИНТАЗИ ОКСИДУ АЗОТУ (Glu298Asp)
НА РОЗВИТОК І ПРОГРЕСУВАННЯ ОЖИРІННЯ
У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ**

Проведено комплексне обстеження 222 хворих з ішемічною хворобою серця й ожирінням. Групу порівняння становили 115 хворих на ішемічну хворобу серця з нормальною масою тіла. До контрольної групи ввійшли 35 практично здорових осіб. Оцінено вплив поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp) на розвиток і прогресування ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця. Встановлено, що розвиток ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця не був пов'язаний з жодним із алелів і генотипів поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp). Крім того, не виявлено й динаміки частоти зустрічальності алелів і генотипів зазначеного поліморфізму у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння залежно від індексу маси тіла.

Ключові слова: поліморфізм гена, ендотеліальна синтаза оксиду азоту (Glu298Asp), ожиріння, ішемічна хвороба серця, мінорний вплив.

В економічно розвинутих країнах майже 50 % населення має надмірну масу тіла, при цьому у 30 % з них спостерігається ожиріння [1]. Серед працездатного населення України ожиріння виявляють майже в 30 % випадків, а надмірну масу тіла має кожний четвертий мешканець. Характерні для сучасного суспільства малорухливий спосіб життя, нераціональне харчування зі збільшенням кількості рафінованих продуктів, постійні психологічні стреси призводять до збільшення частоти ожиріння серед осіб будь-якого віку, особливо молоді [2, 3].

Ожиріння – одна з найскладніших медико-соціальних проблем сучасності [4]. Широке розповсюдження, тісний зв'язок зі способом життя та надзвичайно висока смертність від його наслідків вимагають об'єднання зусиль лікарів різних спеціальностей, а також органів охорони здоров'я з метою своєчасного виявлення та здійснення широкомасштабних профілактичних і лікувальних заходів [5].

Приведено багато епідеміологічних досліджень, у яких встановлено тісний зв'язок між ожирінням та серцево-судинною пато-

логією [6–8]. Ішемічна хвороба серця (ІХС) й ожиріння характеризуються синтропією й інтерференцією – вони патогенетично пов'язані, закономірно поєднані, впливають одне на перебіг іншого, що треба враховувати лікарям за умов діагностики та визначення стратегії ведення хворого [9, 10]. Однак слід підкреслити, що механізми такого взаємобтяжуючого впливу дотепер залишаються невизначеними та потребують вивчення.

Встановлено та доведено, що в діагностиці ожиріння й ІХС велику роль відіграє дослідження генетичних поліморфізмів, зокрема поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) (Glu298Asp) [11, 12].

Мета – оцінити можливий вплив поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp) на розвиток і прогресування ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця.

Матеріал і методи. Проведено комплексне обстеження 222 хворих з ІХС та ожирінням, які перебували на лікуванні в кардіологічному відділенні КЗОЗ Харківської міської клінічної лікарні № 27, яка є базовим

© О.І. Кадикова, 2015

лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України. Групу порівняння становили 115 хворих на ІХС з нормальною масою тіла. До контрольної групи увійшли 35 практично здорових осіб. Групи були порівнянні за віком і статтю. Додатково хворі на ІХС й ожиріння були розподілені на підгрупи залежно від ступеня останнього: до першої підгрупи увійшли 80 хворих з ожирінням I ступеня, до другої – 71 пацієнт з ожирінням II ступеня, до третьої – 71 хворий з ожирінням III ступеня. У дослідження не включали хворих з тяжкою супутньою патологією органів дихання, травлення, нирок та онкологічними захворюваннями.

Діагноз встановлювали відповідно до діючих наказів МОЗ України.

Для характеристики ожиріння визначали індекс маси тіла (ІМТ – індекс Кетле), який розраховували за формулою $ІМТ = \text{маса (кг)} / \text{зріст}^2 (\text{м}^2)$.

Усім хворим проводили загальноклінічні та інструментальні обстеження.

Дослідження алельного поліморфізму гена *Glu298Asp* 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 визначали за відповідністю рівноваги Харді–Вайнберга ($p_i^2 + 2p_i p_j + p_j^2 = 1$). Згідно з Гельсінською декларацією всі пацієнти були поінформовані про проведення клінічного дослідження і дали згоду на визначення поліморфізму досліджуваного гена. Для визна-

чення відносного ризику (ВР) розвитку захворювання розраховували відношення шансів (ВШ). Як відсутність асоціації розглядали $ВШ = 1$; як позитивну асоціацію (схильність) – $ВШ > 1$; як негативну асоціацію алелів або генотипів із захворюванням (низький ризик розвитку захворювання) вважали $ВШ < 1$. Довірчий інтервал (ДІ) являє собою інтервал значень, у межах якого з імовірністю 95 % знаходиться очікуване значення ВШ.

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета Statistica, версія 6,0. 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. Розвиток ожиріння у хворих на ІХС не був пов'язаний, за результатами нашого дослідження, з жодним із алелів поліморфізму гена *eNOS (Glu298Asp)*: з алелем А ($ВШ=2,22$; 95 % ДІ 0,75–6,53; $ВР=2,13$; $p > 0,05$) та алелем G ($ВШ=1,58$; 95 % ДІ 0,1–10,12; $ВР=1,58$; $p > 0,05$), табл. 1.

Таблиця 1. Відношення шансів та відносний ризик розвитку ожиріння у хворих на ІХС

Алель	ВШ	95 % ДІ	ВР	p
А	2,22	0,75–6,53	2,13	>0,05
G	1,58	0,10–10,12	1,58	>0,05

Не виявлено й динаміки частоти зустрічальності алелів і генотипів поліморфізму гена *eNOS (Glu298Asp)* у хворих на ІХС й ожиріння залежно від ІМТ (табл. 2).

Носіями алеля А були 23 хворих на ІХС й ожиріння I ступеня, що дорівнювало 28,75 %, носіями алеля G – 57 пацієнтів (71,25 %). Генотипи G/A, A/A та G/G мали 34 (42,5 %),

Таблиця 2. Частота виявлення алелів і генотипів поліморфного локусу гена *eNOS (Glu298Asp)* залежно від ІМТ у хворих на ІХС й ожиріння

Генетичні маркери	Ожиріння					
	I ступеня (n=80)		II ступеня (n=71)		III ступеня (n=71)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Алель А	23	28,75	20	28,17	19	26,76
Алель G	57	71,25	51	71,83	52	73,24
Генотип А/А	4	5,00	4	5,63	3	4,23
Генотип G/A	34	42,50	30	42,26	31	43,66
Генотип G/G	42	52,50	37	52,11	37	52,11

4 (5 %) та 42 (52,5 %) хворих на ІХС й ожиріння I ступеня відповідно. У групі хворих з ожирінням II ступеня мав місце такий розподіл частоти алелів і генотипів поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp): носіями алеля А були 20 осіб, що становило 28,17 %, носіями алеля G – 51 пацієнт (71,83 %); генотипи G/A, A/A і G/G мали 30 (42,26 %), 4 (5,63 %) та 37 (52,11 %) осіб відповідно. У групі хворих із поєднаним перебігом ІХС й ожиріння III ступеня носіями алеля А були 19 пацієнтів (26,76 %), носіями алеля G – 52 особи (73,24 %); генотипів G/A, A/A і G/G – 31 (43,66 %), 3 (4,23 %) та 37 (52,11 %) осіб відповідно.

Інші дослідники [13, 14] так само не знайшли зв'язку між поліморфізмом гена eNOS (Glu298Asp) й ожирінням.

Список літератури

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. – V. 4 (3). – P. 363–370.
2. *Фадєєнко Г. Д.* Роль ожиріння та цукрового діабету 2-го типу у виникненні атеротромботичного ризику при ішемічній хворобі серця / Г. Д. Фадєєнко, О. Є. Запровальна // *Український терапевтичний журнал.* – 2014. – № 3/4. – С. 28–36.
3. *Паньків В. І.* Ожирение / В. І. Паньків // *Міжнародний ендокринологічний журнал.* – 2013. – № 5. – С. 150–156.
4. *Пасієшвілі Л. М.* Ожиріння як соціальна проблема. Етапи формування в осіб із захворюваннями біліарного каналу / Л. М. Пасієшвілі, Н. М. Железнякова, Т. М. Пасієшвілі // *Сучасна гастроентерологія.* – 2008. – № 6 (44). – С. 6–9.
5. *Pataky Z.* Psychological factors and weight loss in bariatric surgery / Z. Pataky, I. Garrad, A. Golay // *Curr Opin Gastroenterol.* – 2011. – № 27. – P. 167–173.
6. *Sturm R.* Increases in morbid obesity in the USA 2000–2005 / R. Sturm // *Public Health.* – 2007. – № 121. – P. 492–496.
7. Prospective Studies Collaboration. Body mass index and cause-specific mortality in 900,000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies // *Lancet.* – 2009. – № 373. – P. 1083–1096.
8. Obesity in the UK: a psychological perspective / [J. A. Waumsley, N. Atter, S. Boyle et al.]. – The British Psychological Society, 2011. – 81 p.
9. *Коваленко В. М.* Сучасні пріоритети і результати розвитку кардіології в Україні / В. М. Коваленко // *Укр. кардіолог. журн. Додаток.* – 2012. – № 1. – С. 4–8.
10. *Горбась І. М.* Фактори ризику серцево-судинних захворювань: поширеність і контроль / І. М. Горбась // *Здоров'я України.* – 2007. – № 21/1 (додатковий). – С. 62–63.
11. *Yaghmaei M.* September endothelial nitric oxide synthase gene Glu298Asp polymorphism and risk of preeclampsia in South East of Iran / M. Yaghmaei, S. Salimi, M. Mokhtari [et al.] // *Afr. J. of Biotechnol.* – 2011. – № 10 (52). – P. 10712–10717.
12. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene Glu298Asp polymorphism and expression in North Indian preeclamptic women / D. Sharma, S. A. Hussainemail, N. Akhteremail [et al.] // *Pregnancy Hypertension.* – 2014. – № 4 (1). – P. 65–69.
13. Interaction between the NOS3 gene and obesity as a determinant of risk of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study / J. Bressler, J. S. Pankow, J. Coresh, E. Boerwinkle // *PLoS ONE.* – 2013. – V. 8 (11). – p. e79466.

Висновки

Розвиток ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця не був пов'язаний з жодним із алелів і генотипів поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp). Крім того, не встановлено й динаміки частоти зустрічальності алелів і генотипів поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp) у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння залежно від індексу маси тіла.

Перспективність подальших досліджень полягає у визначенні впливу поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту на розвиток і прогресування метаболічних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння.

14. Endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp gene polymorphism influences body composition and biochemical parameters but not the nitric oxide response to eccentric resistance exercise in elderly obese women / T. G. Teixeira, R. A. Tibana, D. D. Nascimento [et al.] // Clin. Physiol. Funct. Imaging. – 2015. – June 5. – doi: 10.1111.

О.И. Кадыкова

МИНОРНОЕ ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА (Glu298Asp) НА РАЗВИТИЕ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ОЖИРЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Проведено комплексное обследование 222 больных с ишемической болезнью сердца и ожирением. Группу сравнения составили 115 больных ишемической болезнью сердца с нормальной массой тела. В контрольную группу вошли 35 практически здоровых лиц. Оценено влияние полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота (Glu298Asp) на развитие и прогрессирование ожирения у больных ишемической болезнью сердца. Установлено, что развитие ожирения у больных ишемической болезнью сердца не было связано ни с одним из аллелей и генотипов полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота (Glu298Asp). Кроме того, не выявлена и динамика частоты встречаемости аллелей и генотипов указанного полиморфизма у больных ишемической болезнью сердца и ожирением в зависимости от индекса массы тела.

Ключевые слова: полиморфизм гена, эндотелиальная синтаза оксида азота (Glu298Asp), ожирение, ишемическая болезнь сердца, минорное влияние.

О.І. Кадюкова

THE MINOR IMPACT ON POLYMORPHISM OF THE ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE GENE (Glu298Asp) IN PROGRESSION AND DEVELOPMENT OF OBESITY IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

There have been a comprehensive survey 222 patients with ischemic heart disease. Comparison group consisted of 115 patients with ischemic heart disease with normal body weight. The control group included 35 healthy individuals. The impact of gene polymorphism of endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp) in the development and progression of obesity in patients with ischemic heart disease have been reviewed. It was established, that the development of obesity in patients with ischemic heart disease was not bound by the results of our study with any of alleles and genotypes of the gene polymorphism of endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp), and was found by us and the dynamics of the distribution and frequency of alleles said polymorphism genotypes in patients with ischemic heart disease and obesity based on body mass index.

Keywords: gene polymorphism, endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp), obesity, ischemic heart disease, minor impact.

Поступила 28.09.15