УДК: 616.12-005.4-056.257-078:57.088.7:577.175.8:575.174.015.3

Оцінювання генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння

П. Г. Кравчун, О. І. Кадикова, Н. Г. Риндіна, С. О. Крапівко, Р. В. Паштіані

Харківський національний медичний університет, Україна

Мета роботи – оцінити генотипи поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння.

Матеріали та методи. З метою дослідження здійснили комплексне обстеження 222 хворих з ішемічною хворобою серця (ІХС) та ожирінням, які перебували на лікуванні в кардіологічному відділенні КЗОЗ Харківської міської клінічної лікарні № 27, що є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини № 2 та клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України. Групу порівняння становили 115 хворих на ІХС із нормальною масою тіла. До контрольної групи увійшло 35 практично здорових осіб. Групи порівняні за віком і статтю. У дослідження не включали хворих із важкою супутньою патологією органів дихання, травлення, нирок та осіб з онкологічними захворюваннями.

Результати. У контрольній групі був такий розподіл частоти алелів і генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln): носіями алеля А були 15 осіб, що становило 42,86 %, алеля G – 20 осіб (57,14 %); генотипи G/A, A/A і G/G мали 15 (42,86 %), 7 (20 %) та 13 (37,14 %) осіб відповідно. Носіями алеля А були 42 хворі на ІХС, що дорівнювало 36,52 %, алеля G – 73 пацієнти (63,48 %). Генотипи G/A, A/A і G/G мали 47 (40,87 %), 20 (17,39 %) та 48 (41,74 %) хворих на ІХС відповідно.

У групі хворих із поєднаним перебігом ІХС та ожиріння носіями алеля А були 71 пацієнт (31,98 %), алеля G – 151 особа (68,02 %); генотипів G/A, A/A і G/G – 81 (36,49 %), 33 (14,87 %) та 108 (48,64 %) відповідно. Порівняння частоти виявлення алелів і генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) між групами показало наявність вірогідних відмінностей щодо алелів А, G і генотипу G/G. У хворих на ІХС та ожиріння частіше зустрічався алель G на 10,88 % та генотип G/G на 11,5 %, ніж у контрольній групі. Алель А на 10,88 % частіше траплявся в контрольній групі, ніж у хворих на ІХС та ожиріння ($p<0,05$).

Вірогідних відмінностей між групою хворих на ІХС і контрольною групою щодо розподілу частоти виявлення алелів і генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) не знайдено ($p>0,05$).

Висновки. За результатами нашого дослідження, алель G і генотип G/G поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у хворих на ІХС асоційовано з наявністю ожиріння.

Ключові слова: генетичний поліморфізм, лептин, ішемічна хвороба серця, ожиріння.

Запорізький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 2(101). – С. 139–142

DOI: 10.14739/2310-1210.2017.2.95611

E-mail: kadikova.olga@mail.ru

Оценка генотипов полиморфизма гена лептина (Arg223Gln) у больных ишемической болезнью сердца и ожирением

П. Г. Кравчун, О. И. Кадыкова, Н. Г. Рындина, С. А. Крапивко, Р. В. Паштиани

Цель работы – оценить генотипы полиморфизма гена лептина (Arg223Gln) у больных ишемической болезнью сердца и ожирением.

Материалы и методы. С целью исследования проведено комплексное обследование 222 больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и ожирением, находившихся 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. Группу сравнения составили 115 больных ИБС с нормальной массой тела. В контрольную группу вошло 35 практически здоровых лиц. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. В исследование не включали больных с тяжёлой сопутствующей патологией органов дыхания, пищеварения, почек и лиц с онкологическими заболеваниями.

Результаты. В контрольной группе имело место следующее распределение частоты аллелей и генотипов полиморфизма гена лептина (Arg223Gln): носителями аллеля А были 15 человек, что составило 42,86 %, аллеля G – 20 человек (57,14 %); генотипы G/A, A/A и G/G имели 15 (42,86 %), 7 (20 %) и 13 (37,14 %) человек соответственно. Носителями аллеля А были 42 больных ИБС, что составило 36,52 %, аллеля G – 73 пациента (63,48 %). Генотипы G/A, A/A и G/G имели 47 (40,87 %), 20 (17,39 %) и 48 (41,74 %) больных ИБС соответственно.

В группе больных с сочетанным течением ИБС и ожирения носителями аллеля А был 71 пациент (31,98 %), аллеля G – 151 человек (68,02 %); генотипов G/A, A/A и G/G – 81 (36,49 %), 33 (14,87 %) и 108 (48,64 %) соответственно. Сравнение частоты выявления аллелей и генотипов полиморфизма гена лептина (Arg223Gln) между группами показало наличие достоверных различий по аллелям А, G и генотипу G/G. У больных ИБС и ожирением чаще встречался аллель G на 10,88 % и генотип G/G на 11,5 %, чем в контрольной группе. Аллель А на 10,88 % чаще встречался в контрольной группе, чем у больных ИБС и ожирением ($p<0,05$).

Достоверных различий между группой больных ИБС и контрольной группой по распределению частоты выявления аллелей и генотипов полиморфизма гена лептина (Arg223Gln) найдено не было ($p>0,05$).

Выводы. По результатам нашего исследования, аллель G и генотип G/G полиморфизма гена лептина (Arg223Gln) у больных ИБС ассоциированы с наличием ожирения.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, лептин, ишемическая болезнь сердца, ожирение.

Запорожский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 2(101). – С. 139–142

Key words: genetic polymorphism, leptin, coronary heart disease, obesity.

Zaporozhye medical journal 2017; 19 (2), 139–142

Assessment of leptin gene (Arg223Gln) genotypes polymorphism in patients with coronary heart disease and obesity

P. G. Kravchun, O. I. Kadykova, N. G. Ryndina, S. O. Krapivko, R. V. Pashtiani

Aim of study – to estimate leptin gene (Arg223Gln) genotypes polymorphism in patients with coronary heart disease and obesity.

Materials and Methods. 222 patients with the coronary heart disease (CHD) and obesity have been comprehensively examined. All patients were on treatment in cardiologic unit of KUZ of the Kharkiv city hospital № 27, which is the basic clinic of Department of Internal Medicine № 2 and Clinical Immunology and Allergology of the Kharkiv National Medical University of MH of Ukraine. The comparison group consisted of 115 ischemic heart disease patients with normal body weight. 35 practically healthy persons formed the control group. Groups were comparable in age and sex. The study didn't include the patients with the serious accompanying pathology of respiratory organs, digestion, kidneys and persons with oncological diseases.

Results. In the control group there was the following distribution of leptin gene (Arg223Gln) alleles and genotypes polymorphism frequency: 15 people were allele A that made 42.86 %, allele G – 20 people (57.14 %); genotypes G/G, A/A and G/G had 15 (42.86 %), 7 (20 %) and 13 (37.14 %) persons respectively. 42 patients with CHD were allele A, which made 36.52 %, allele G – 73 patients (63.48 %). Genotypes G/G, A/A and G/G had 47 (40.87 %), 20 (17.39 %) and 48 (41.74%) patients with CHD respectively. In group of patients with combination of CHD and obesity 71 patients (31.98 %) were allele A, allele G – 151 people (68.02 %); genotypes G/G, A/A and G/G – 81 (36.49 %), 33 (14.87 %) and 108 (48.64 %) respectively. Comparison of leptin gene (Arg223Gln) alleles and genotypes polymorphism frequency of detection between groups showed the reliable differences of alleles A, G and a genotype G/G. In patients with CHD and obesity allele G was 10.88 % more and genotype G/G was 11.5 % more, than in the control group. Allele A was 10.88 % more in the control group, than in patients with CHD and obesity ($p < 0.05$). Reliable differences between group of CHD patients and the control group in distribution of detected alleles and genotypes frequency of leptin gene (Arg223Gln) polymorphism were not found ($p < 0.05$).

Conclusions. By results of the study allele G and a genotype G/G of leptin gene (Arg223Gln) polymorphism in patients with CHD has been associated with obesity.

Дослідження в кардіології за останні роки довели вплив лептину на виникнення та прогресування серцево-судинних захворювань, через кореляцію з такими чинниками кардіоваскулярного ризику, як концентрація ліпідів, рівень артеріального тиску, порушення гемостазу та запалення [1,2].

Вважається, що ряд поліморфізмів гена лептинового рецептора можуть відігравати важливу роль у регуляції функціонування цього рецептора та в патофізіологічних механізмах розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) й ожиріння.

Нині відомо кілька поліморфізмів гена рецептора лептину: Q223R, K656N, K109R, T34C3, G 1019A. Серед них поліморфізм A223G досліджується найчастіше. Поліморфізм A223G локалізований у 6 екзоні екстрацелюлярної ділянки рецептора лептину в С домені, що має лептин-зв'язувальну зону та призводить до одиничної амінокислотної заміни глютаміну (Gln) на аргінін (Arg) у кодоні 223 й зумовлює вимірювання функціональної активності лептинового рецептора [3,4].

Результатів досліджень генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у хворих на ІХС й ожиріння ми не знайшли, що зумовило надалі цікавість до досліджень.

Мета роботи

Оцінити генотипи поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння.

Матеріали і методи дослідження

З метою дослідження здійснене комплексне обстеження 222 хворих з ІХС та ожирінням, які перебували на лікуванні в кардіологічному відділенні КЗОЗ Харківської міської клінічної лікарні № 27, котра є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини № 2 та клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України. Групу порівняння становили 115 хворих на ІХС із нормальною масою тіла. До контрольної групи ввійшли 35 практично здорових осіб. Групи порівняні за віком і статтю. У дослідження не включали хворих із важкою супутньою патологією органів дихання, травлення, нирок та осіб з онкологічними захворюваннями.

Діагноз встановлювався відповідно до чинних наказів МОЗ України.

Усім хворим здійснили загальноклінічні та інструментальні обстеження.

Дослідження поліморфного локусу Arg223Gln гена лептину виконали методом полімеразної ланцюгової реакції з електрофоретичною детекцією результатів із використанням наборів реактивів «SNP-ЕКСПРЕС» (ТОВ НВФ «Літех», Російська Федерація). Виділення ДНК із цільної крові виконували за допомогою реагенту «ДНК-експрес-кров» (ТОВ НВФ «Літех», Російська Федерація) відповідно до інструкції. Правильність розподілу частот генотипів визначалась відповідністю рівноваги Харді–Вайнберга ($pi^2 + 2 pipj + pj^2 = 1$). Згідно з Гельсінською декларацією, всі пацієнти були поінформовані про клінічне дослідження та дали згоду на визначення поліморфізму гена, що досліджували.

Статистичне опрацювання даних здійснювали за допомогою пакета Statistica, версія 6,0. Для порівняння розподілу частот алелів і генотипів між групами використовували критерії χ^2 Пірсона та Фішера. Статистично вірогідними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Розподіл частот алелів і генотипів досліджуваного поліморфного маркера відповідав рівновазі Харді–Вайнберга.

Під час аналізу розподілу частот алелів і генотипів гена проводились порівняння з даними, що отримані

в європейських популяціях, за допомогою бази даних dbSNP Національного центру біотехнологічної інформації США [5].

У контрольній групі був такий розподіл частоти алелів і генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln): носіями алеля А були 15 осіб, що становило 42,86 %, алеля G – 20 осіб (57,14 %); генотипи G/A, A/A і G/G мали 15 (42,86 %), 7 (20 %) і 13 (37,14 %) осіб відповідно (*табл. 1*).

Носіями алеля А були 42 хворі на ІХС, що дорівнювало 36,52 %, алеля G – 73 пацієнти (63,48 %). Генотипи G/A, A/A і G/G мали 47 (40,87 %), 20 (17,39 %) та 48 (41,74 %) хворих на ІХС відповідно.

У групі хворих із поєднаним перебігом ІХС та ожиріння носіями алеля А був 71 пацієнт (31,98 %), алеля G – 151 особа (68,02 %); генотипів G/A, A/A і G/G – 81 (36,49 %), 33 (14,87 %) та 108 (48,64 %) відповідно.

Порівняння частоти виявлення алелів і генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) між групами показало наявність вірогідних відмінностей щодо алелів А, G і генотипу G/G. У хворих на ІХС та ожиріння частіше зустрічався алель G на 10,88 % та генотип G/G на 11,5 %, ніж у контрольній групі. Алель А – на 10,88 % частіше в контрольній групі, ніж у хворих на ІХС та ожиріння ($p < 0,05$). Вірогідні відмінності між групою хворих на ІХС і контрольною групою щодо розподілу частоти виявлення алелів і генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) не знайдені ($p > 0,05$).

У науковій літературі цей поліморфізм найчастіше позначають як Q223R, а алельні форми гена рецептора до лептину позначаються як 223Q і 223R. Поширеність алелів значуще відрізняється в різних країнах та етнічних групах, а саме: частота 223 R алеля для азіатів значно вище, ніж для інших етнічних груп – до 0,85 [6]. Поширеність 223R алеля у здорових європейців, за даними різних авторів, становить від 0,41 (Велика Британія) до 0,44 (Нідерланди) [7,8].

Розподіл алелів і генотипів поліморфних маркерів гена лептину (Arg223Gln) в обстежених хворих за результатами нашого дослідження відповідав даним, що отримані в європейських популяційних дослідженнях [4,9,10].

Висновки

За результатами нашого дослідження, алель G і генотип G/G поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у хворих на ІХС асоційовано з наявністю ожиріння.

Таблиця 1. Частота виявлення алелів і генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у групах хворих і у групі контролю, n (%)

Генетичні маркери	ІХС (n = 115)	ІХС + ожиріння (n = 222)	Контрольна група (n = 35)
Алель А	42 (36,52 %)	71 (31,98 %)*	15 (42,86 %)
Алель G	73 (63,48 %)	151 (68,02 %)*	20 (57,14 %)
Генотип G/A	47 (40,87 %)	81 (36,49 %)	15 (42,86 %)
Генотип A/A	20 (17,39 %)	33 (14,87 %)	7 (20 %)
Генотип G/G	48 (41,74 %)	108 (48,64 %)*	13 (37,14 %)

*: вірогідність відмінностей між групою порівняння та контрольною групою ($p < 0,05$).

Список літератури

[1] Серкова В.К. Лептин у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом / В.К. Серкова // Український кардіологічний журнал. – 2011. – №3. – С. 19–23.

[2] Karbowska J. Leptin as a mediator between obesity and cardiac dysfunction / J. Karbowska, Z. Kochan // Postepy Hig Med Dosw. – 2012. – Vol. 66. – P. 267–274.

[3] The Q223R polymor-phism of the leptin receptor gene is significantly associated with obesity and pre-dicts a small percentage of body weight and body composition variability / N. Yiannakouris, M. Yannakoulia, L. Melistas et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 86. – №9. – P. 4434–4439.

[4] Leptin levels and leptin receptor polymorphism frequency in healthy populations / C.C. Ragin, C. Dallal, M. Okobia et al. // Infect Agent Cancer. – 2009. –Vol. 10. – №4. – Suppl. I. – P. S13.

[5] National Center for Biotechnology Information, dbSNP database. Available at http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/.

[6] Human leptin receptor gene in obese Japanese subjects: evidence against either obesity-causing mutations or as-sociation of sequence variants with obesity / N. Matsuoka, Y. Ogawa, K. Hosoda et al. // Diabetologia. – 1997. – Vol. 40. – №10. – P. 1204–1210.

[7] Genetic factors as predic-tors of weight gain in young adult Dutch men and women / C.T. van Rossum, B. Hoebee, J.C. Seidell et al. // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 2002. – Vol. 26. – №4. – P. 517–528.

[8] A single nucleotide polymorphism (SNP) in the leptin receptor is associated with BMI, fat mass and leptin levels in postmenopausal Caucasian women / N.D. Quinton, A.J. Lee, R.J. Ross et al. // Hum. Genet. – 2001. – Vol. 108. – №3. – P. 233–236.

[9] Leptin G-2548A and leptin receptor Q223R gene polymorphisms are not associated with obesity in Romanian subjects / A. Constantin, G. Costache, A.V. Sima et al. // Biochem Biophys Res Commun. – 2010. – Vol. 391(1). – P. 282–286.

[10] Relationship between obesity and Leptin (G-2548A) and Leptin receptor (668A>G (Q223R)) gene polymorphisms in Turkish population / A. Rustemoglu, S. Sahin, T. Tasliyurt et al. // Endocrine Abstracts. – 2012. – Vol. 29. – P. 1273.

References

[1] Serkova, V. K., Kobrinchuk, Yu. L., & Romanova, V. A. (2011) Leptin u bol'nykh ishemicheskoj bolezn'yu serdca v sochetanii s sakharnym diabetom [Leptin in patients with coronary heart disease in combination with diabetes mellitus]. *Ukrainskyi kardiolohichnyi zhurnal,* 3, 19–23. [in Ukrainian].

[2] Karbowska, J., & Kochan, Z. (2012) Leptin as a mediator between obesity and cardiac dysfunction. *Postepy Hig Med Dosw*, 66, 267–274. doi: 10.5604/17322693.997817.

[3] Yiannakouris, N., Yannakoulia, M., Melistas, L., Chan, J. L., Klimis-Zacas, D., & Mantzoros, C. S. (2001) The Q223R polymor-phism of the leptin receptor gene is significantly associated with obesity and pre-dicts a small percentage of body weight and body composition variability. *J. Clin. Endocrinol. Metab,* 86(9), 4434–4439. doi: 10.1210/jcem.86.9.7842.

[4] Ragin, C. C., Dallal, C., Okobia, M., Modugno, F., Chen, J., Garte, S., & Taioli, E. (2009) Leptin levels and leptin receptor polymorphism frequency in healthy populations. *Infect Agent Cancer*, 10(4), 1, S13. doi: 10.1186/1750-9378-4-S1-S13.

[5] National Center for Biotechnology Information, dbSNP database. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/.

[6] Matsuoka, N., Ogawa, Y., Hosoda, K., Matsuda, J., Masuzaki, H., Miyawaki, T., et al. (1997). Human leptin receptor gene in obese Japanese subjects: evidence against either obesity-causing mutations or as-sociation of sequence variants with obesity. *Diabetologia*, 40(10), 1204–1210. doi: 10.1007/s001250050808.

[7] van Rossum, C. T., Hoebee, B., Seidell, J. C., Bouchard, C., van Baak, M. A., de Groot, C. P., et al. (2002) Genetic factors as predic-tors of weight gain in young adult Dutch men and women. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord,* 26(4), 517–528. doi: 10.1038/sj.ijo.0801964.

[8] Quinton, N. D., Lee, A. J., Ross, R. J., Eastell, R., & Blakemore, A. I. (2001) A single nucleotide polymorphism (SNP) in the leptin receptor is associated with BMI, fat mass and leptin levels in postmenopausal Caucasian women. *Hum. Genet.*, 108(3), 233–236. doi: 10.1007/s004390100468.

[9] Constantin, A., Costache, G., Sima, A. V., Glavce, C. S., Vladica, M., & Popov, D. L. (2010) Leptin G-2548A and leptin receptor Q223R gene polymorphisms are not associated with obesity in Romanian subjects. *Biochem Biophys Res Commun*, 391(1), 282–286. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.11.050.

[10] Rustemoglu, A., Sahin, S., Tasliyurt, T., Kutluturk, F., & Guven, H. (2012) Relationship between obesity and Leptin (G-2548A) and Leptin receptor (668A>G (Q223R)) gene polymorphisms in Turkish population. *Endocrine Abstracts*, 29, 1273.

Відомості про авторів:

Кравчун П. Г., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології, Харківський національний медичний університет, Україна.

Кадикова О. І., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології, Харківський національний медичний університет, Україна.
Риндіна Н. Г., д-р мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології, Харківський національний медичний університет, Україна.
Крапівко С. О., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології, Харківський національний медичний університет, Україна.
Паштіані Р. В., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології, Харківський національний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:
Кравчун П. Г., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренней медицины № 2 и клинической иммунологии и аллергологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.
Кадыкова О. И., канд. мед. наук, ассистент каф. внутренней медицины № 2 и клинической иммунологии и аллергологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.
Рындина Н. Г., д-р мед. наук, доцент каф. внутренней медицины № 2 и клинической иммунологии и аллергологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.
Крапивко С. А., канд. мед. наук, ассистент каф. внутренней медицины № 2 и клинической иммунологии и аллергологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.
Паштиани Р. В., канд. мед. наук, ассистент каф. внутренней медицины № 2 и клинической иммунологии и аллергологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Information about authors:
Kravchun P. G., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Internal Medicine № 2 and Clinical Immunology and Allergology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.
Kadykova O. I., MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine № 2 and Clinical Immunology and Allergology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.
Ryndina N. G., MD, PhD, DSci, Assistant professor, Department of Internal Medicine № 2 and Clinical Immunology and Allergology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.
Krapivko S. O., MD, PhD, Assistant, Department of Internal Medicine № 2 and Clinical Immunology and Allergology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.
Pashtiani R. V., MD, PhD, Assistant Department of Internal Medicine № 2 and Clinical Immunology and Allergology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Конфлікт інтересів: відсутній.
Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 01.02.2017
Після доопрацювання / Revised: 10.02.2017
Прийнято до друку / Accepted: 02.03.2017