

ЗНАЧЕННЯ ПОЛІМОРФНОГО ЛОКУСУ G-308A ГЕНА ФАКТОРА НЕКРОЗУ ПУХЛИНИ-АЛЬФА У РОЗВИТКУ ОЖИРІННЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

Проф. П. Г. КРАВЧУН, канд. мед. наук О. І. КАДИКОВА,
д-р мед. наук Н. Г. РИНДИНА, Д. Г. МОЛОТЯГІН

Харківський національний медичний університет, Україна

Визначено роль поліморфного локусу G-308A гена фактора некрозу пухлини-альфа (ФНП-α) у розвитку ожиріння у пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Зменшення частоти виявлення генотипу G/G поліморфного локусу G-308A гена ФНП-α асоційовано з наявністю ожиріння.

Ключові слова: ген фактора некрозу пухлини-альфа, ішемічна хвороба серця, ожиріння.

Ожиріння є хронічним поліетіологічним захворюванням, пов'язаним із дією ряду генетичних чинників, що сьогодні набуває епідемічних масштабів. Останнім часом у науковій літературі з'явилися повідомлення про безпосередній і значущий вплив ожиріння як окремого фактора ризику на клінічний перебіг та прогресування ішемічної хвороби серця (ІХС) [1]. У зв'язку з цим великий інтерес становить ідентифікація генів-кандидатів щодо ІХС та ожиріння.

Механізми зв'язку ожиріння та кардіоваскулярної патології складні та залишаються в центрі уваги багатьох дослідників. Отримано дані про те, що адипоцити у хворих із ожирінням продукують велику кількість цитокінів, багато з яких мають прозапальну активність, зокрема інтерлейкіни-1β, 6, 8, фактор некрозу пухлини-альфа (ФНП-α) [2]. При цьому сучасна концепція патогенезу атеросклерозу й ІХС чітко демонструє роль хронічного субклінічного запалення [3].

Із позицій генетичної регуляції рівень продукції прозапальних цитокінів значною мірою залежить від мутацій, розташованих у некодуючих частинах гена.

Ген ФНП-α розташований на короткому плечі шостої хромосоми. Відомо декілька функціональних однонуклеотидних поліморфізмів цього гена. Одиначна нуклеотидна заміна гуаніну на аденін в положенні 308 (промоутерна ділянка) гена спричиняє значущі зміни рівня продукції ФНП-α. Зокрема, алель А гена -308 G/A ФНП-α асоціюється з достовірно зниженими рівнями ФНП-α в крові як в умовно здорових осіб [4], так і у пацієнтів із посиленою системною запальною відповіддю після хірургічної ревазуляризації міокарда [5]. У літературі ми не зустріли повідомлень про зв'язок поліморфізму -308 G/A гена ФНП-α з розвитком ожиріння у хворих на ІХС.

Мета роботи — оцінити значення поліморфного локусу G-308A гена ФНП-α у розвитку ожиріння у хворих на ІХС.

Із метою дослідження проведено комплексне обстеження 222 хворих із ІХС та ожирінням, які

перебували на лікуванні в кардіологічному відділенні КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 27», яка є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України. Основну групу становили 115 хворих на ІХС із нормальною масою тіла. До контрольної групи увійшло 35 практично здорових осіб. Додатково хворі на ІХС були розподілені на підгрупи залежно від ступеня ожиріння: першу — 80 пацієнтів з ожирінням I ступеня, другу — 71 пацієнт із ожирінням II ступеня, третю — 71 хворий із ожирінням III ступеня. Групи були порівнянні за віком і статтю. У дослідження не включали хворих із тяжкою супровідною патологією органів дихання, травлення, нирок та осіб із онкологічними захворюваннями.

Діагноз установлювався відповідно до чинного наказу МОЗ України.

Усім хворим проводили загальноклінічні та інструментальні обстеження. Для характеристики ожиріння визначався індекс маси тіла (ІМТ) (індекс Кетле), який розраховували за формулою: вага (кг)/зріст (м²).

Дослідження поліморфного локусу G-308A гена ФНП-α проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з електрофоретичною детекцією результатів із використанням наборів реактивів «SNP-ЭКСПРЕСС» виробництва «Літех» (РФ). Виділення ДНК із цільної крові виконували за допомогою реагенту «ДНК-експрес-кровь» виробництва «Літех» (РФ) відповідно до інструкції. Правильність розподілу частот генотипів визначалася відповідністю рівноваги Харді — Вайнберга ($p_i^2 + 2 p_i p_j + p_j^2 = 1$). Згідно з Гельсінською декларацією всі пацієнти були поінформовані про проведення клінічного дослідження і дали згоду на визначення поліморфізму досліджуваного гена.

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета Statistica, версія 6.0. Для порівняння розподілу частот алелей і генотипів між групами використовували критерії χ^2 Пірсона та Фішера. Для визначення відносного ризику

розвитку захворювань розраховували відношення шансів (ВШ). Відсутність асоціацій розглядали як ВШ = 1; позитивну асоціацію — як ВШ > 1; негативну асоціацію алеля або генотипу із захворюванням (низький ризик розвитку) — як ВШ < 1. Довірчий інтервал (ДІ) є інтервалом значень, у межах якого з імовірністю 95% міститься прогностичне значення ВШ. Статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Розвиток ожиріння у хворих на ІХС був пов'язаний з алелем А (ВШ = 1,58; 95% ДІ = [1,12–2,24], $\chi^2 = 6,9$; $p < 0,05$) і А/А генотипом (ВШ = 2,34; 95% ДІ = [1,42–3,86], $\chi^2 = 11,3$; $p < 0,05$) поліморфного локусу G-308A гена ФНП- α (табл. 1). Окрім того, отримані дані було підтверджено результатами кореляційного аналізу: алель А та генотип А/А мали достовірно сильні кореляційні зв'язки з ІМТ ($r = 0,61$; $p < 0,05$) і ($r = 0,67$; $p < 0,05$).

Таблиця 1

Значення алеля А і генотипу А/А поліморфного локусу G-308A гена ФНП- α у розвитку ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця

Генетичні маркери	Відношення шансів (95% ДІ)
Алель А	1,58 (1,12–2,24) $\chi^2 = 6,9$; $p < 0,05$
Генотип А/А	2,34 (1,42–3,86) $\chi^2 = 11,3$; $p < 0,05$

Дослідження розподілу частот алелів та генотипів поліморфного локусу G-308A гена ФНП- α у хворих на ІХС залежно від ІМТ установило достовірне збільшення частоти виявлення алеля А і генотипу А/А, а також зменшення алеля G відповідно до збільшення маси тіла (табл. 2). У свою чергу генотип G/G траплявся частіше у хворих з ожирінням II і III ступенів, ніж у хворих з ожирінням I ступеня ($p < 0,05$).

Таким чином, аналіз отриманих даних свідчить про те, що наявність алеля А і генотипу А/А поліморфного локусу G-308A гена ФНП- α є факторами підвищеного ризику розвитку ожиріння у хворих на ІХС. Раніше вже існувала думка про те, що ФНП- α міг би відігравати роль у розвитку ожиріння, який був пов'язаний із різними генотипами [6]. Цікаво, що ожиріння, як відомо, пов'язане з підвищеним рівнем ФНП- α у жировій тканині як у людей, так й у генетично оградних

Список літератури

1. Фадеєнко Г. Д. Роль ожиріння та цукрового діабету 2 типу у виникненні атеротромботичного ризику при ішемічній хворобі серця / Г. Д. Фадеєнко, О. Є. Запровальна // Укр. терапевтичний журн.— 2014.— № 3–4.— С. 28–36.
2. Clinical usefulness of the metabolic syndrome for the

Таблиця 2

Частота виявлення алелів і генотипів поліморфного локусу G-308A гена ФНП- α залежно від індекса маси тіла у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння (основна група)

Генетичні маркери	Підгрупи основної групи					
	перша, n = 80		друга, n = 71		третя, n = 71	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Алель А	26	32,5	29*	40,85	34*#	47,89
Алель G	54	67,5	42*	59,15	37*#	52,11
Генотип G/A	30	37,5	28	39,43	25	35,21
Генотип А/А	18	22,5	21*	29,58	25*#	35,21
Генотип G/G	32	40	22*	30,99	21*	29,58

* Достовірність відмінностей із першою підгрупою ($p < 0,05$); # достовірність відмінностей із другою підгрупою ($p < 0,05$).

або діабетичних гризунів [7]. Крім того, дослідження показало, що ФНП- α у жировій тканині значно корелює з відсотком жиру в осіб із підвищеною масою тіла [8]. В одному з досліджень фахівці, підтверджуючи зв'язок між локусом гена ФНП- α й ожирінням у сім'ях франко-канадського походження, також знайшли зв'язок між цим локусом і підвищенням артеріального тиску [9]. Про позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією сироваткового ФНП- α і систолічним артеріальним тиском також повідомлялося серед осіб з ожирінням населення Канади [10]. Хоча дослідження італійської популяції припускає, що G-308A-мутація гена ФНП- α навряд чи буде відігравати важливу роль у розвитку ожиріння та пов'язаних із ним метаболічних порушень — інсулінорезистентності та дисліпідемії [11]. Так само у дослідженні M. Hedayati et al. [12] було встановлено, що не існує жодного зв'язку між поліморфним локусом G-308A гена ФНП- α і ожирінням. Отже, необхідні подальші дослідження, щоб вирішити проблему неузгодженості.

Проведене дослідження дає змогу зробити висновки про те, що зменшення частоти виявлення генотипу G/G поліморфного локусу G-308A гена ФНП- α асоційовано з розвитком ожиріння у хворих на ІХС. У таких пацієнтів збільшення частоти виявлення алеля А і генотипу А/А поліморфного локусу G-308A гена ФНП- α , а також зменшення алеля G асоціювалися зі збільшенням маси тіла.

risk of coronary heart disease does not exceed the sum of its individual components in older men and women. The Three-City (3C) Study / A. Rached, C. Raffaitin, P. Barberger-Gateau [et al.] // Heart.— 2012.— Vol. 15, № 98 (8).— P. 650–655.

3. High-sensitivity C-reactive protein to detect metabolic

- syndrome in a centrally obese population: a cross-sectional analysis / C. den Engelsen, P. S. Koekkoek, K. J. Gorter [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.*— 2012.— Vol. 14, № 11.— P. 25–37.
4. Polymorphism of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) gene promoter, circulating TNF-alpha level, and cardiovascular risk factor for ischemic stroke / G. Cui, H. Wang, R. Li [et al.] // *J. of Neuroinflammation.*— 2012.— Vol. 9 (1).— P. 235–245.
 5. Tumor necrosis factor alpha influences the inflammatory response after coronary surgery / M. N. Bittar, J. A. Carey, J. B. Barnard [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery.*— 2006.— Vol. 81 (1).— P. 132–137.
 6. *Hotamisligil G. S.* Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link / G. S. Hotamisligil, B. M. Spiegelman // *Diabetes.*— 1994.— Vol. 43.— P. 1271–1278.
 7. *Hotamisligil G. S.* Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance / G. S. Hotamisligil, N. S. Shargill, B. M. Spiegelman // *Science.*— 1993.— Vol. 259.— P. 87–91.
 8. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase / P. A. Kern, M. Saghizadeh, J. M. Ong [et al.] // *J. Clin. Investig.*— 1995.— Vol. 95.— P. 2111–2119.
 9. Role of tumor necrosis factor alpha gene locus in obesity and obesity-associated hypertension in French Canadians / Z. Pausova, B. Deslauriers, D. Gaudet [et al.] // *Hypertension.*— 2000.— Vol. 36.— P. 14–19.
 10. Circulating tumor necrosis factor-alpha concentrations in a native Canadian population with high rates of type 2 diabetes mellitus / B. Zinman, A. J. Hanley, S. B. Harris [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 1999.— Vol. 84.— P. 272–278.
 11. The G-308A variant of the Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) gene is not associated with obesity, insulin resistance and body fat distribution / S. Romeo, F. Sentinelli, F. Capici [et al.] // *BMC Med. Genet.*— 2001.— Vol. 2.— P. 10.
 12. Association between TNF- α promoter G-308A and G-238A polymorphisms and obesity / M. Hedayati, K. Sharifi, F. Rostami [et al.] // *Mol. Biol. Rep.*— 2012.— Vol. 39 (2).— P. 825–829.

ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФНОГО ЛОКУСА G-308A ГЕНА ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ-АЛЬФА В РАЗВИТИИ ОЖИРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

П. Г. КРАВЧУН, О. И. КАДЫКОВА, Н. Г. РЫНДИНА, Д. Г. МОЛОТЯГИН

Определена роль полиморфного локуса G-308A гена фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) в развитии ожирения у пациентов с ишемической болезнью сердца. Уменьшение частоты выявления генотипа G/G полиморфного локуса G-308A гена ФНО- α ассоциируется с наличием ожирения.

Ключевые слова: ген фактора некроза опухоли-альфа, ишемическая болезнь сердца, ожирение.

THE ROLE OF G-308A VARIANT OF TUMOR NECROSIS FACTOR- α GENE IN DEVELOPMENT OF OBESITY IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

P. H. KRAVCHUN, O. I. KADYKOVA, N. H. RYNDINA, D. H. MOLOTIAHIN

The role of G-308A variant of tumor necrosis factor- α (NTF- α) gene in development of obesity in patients with coronary artery disease was determined. Reduction of the frequency of revealing G/G genotype of polyform locus G-308A of TNF- α gene is associated with the presence of obesity.

Key words: tumor necrosis factor- α gene, coronary artery disease, obesity.

Надійшла 24.03.2016