

ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНЕТИЧНОЇ ДЕТЕРМІНОВАНОСТІ РОЗВИТКУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ МОРБІДНИМ ОЖИРІННЯМ

Дука Р.В.

*Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,
кафедра хірургії І, доцент*

CHARACTERISTICS OF GENETIC DETERMINATION OF THE DEVELOPMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION AND METABOLIC SYNDROME IN PATIENTS WITH MORBID OBESITY

Duka R.

*State Institution "Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine",
Associate Professor of Surgery Department No. 1*

АНОТАЦІЯ

Стаття присвячена вивченню взаємозв'язку між поліморфізмом генів-кандидатів порушення вуглеводного та ліпідного обміну, а також артеріальної гіпертензії та виникненням проявів хвороби, а саме ожиріння та супутнього йому метаболічного синдрому, а також проявів артеріальної гіпертензії. Для визначення особливостей динаміки пружньо-еластичних властивостей артеріальної стінки у пацієнтів із артеріальною гіпертензією (АГ) та морбідним ожирінням (МО) під впливом антигіпертензивної терапії залежно від наявності бариатричного лікування ожиріння в дослідження було відібрано 59 осіб з ожирінням I-III ступеню (39 пацієнтів – основна група із БЛ в наступному та 20 – контрольна група без бариатричного втручання (БВ)), які спостерігалися мультидисциплінарною командою співробітників ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» і знаходилися під спостереженням протягом 3 та більше років після операції. В основну групу увійшло 18 (46,15%) жінок та 21 (53,85%) чоловік з АГ I-II стадії віком від 24 до 62 років, середній вік дорівнював 43,7±3,11 років. Величина індексу маси тіла (ІМТ) дорівнювала 47,30 (42,90; 56,10) кг/м². Контрольну групу склали 20 пацієнтів з АГ II стадії середнім віком 43,6±1,74 роки. Медіана ІМТ відповідала 33,80 [31,40; 36,80] кг/м² і була достовірно нижче, аніж в основній групі (p<0,05 за критеріями Ст'юдента та Манна-Уїтні). Надалі до групи динамічного спостереження було включено 25 пацієнтів з морбідним ожирінням та АГ, у яких проводили бариатричне хірургічне лікування. За індивідуальною згодою було проведено дослідження 5 генетичних варіантів поліморфізму генів АГ: мутація 1 b₂-адренорецептора (ADRB2) (Gln27Glu) 5318 C>G, мутація 2 b₂-адренорецептора (ADRB2) (Arg16Gly) 46 A>G, мутація b₃-адренорецептора (ADRB3) (Trp64Arg) 190 T>C, мутація гена гамма-рецептора, що активується проліфератором пероксисом PPARG-gamma2 (Pro12Ala) 34 C>G та мутацію гена переносника жирних кислот FABP2 (Ala54Thr) 163 G>A, з яких: 22 з 25 хворих на морбідне ожиріння із подальшим бариатричним лікуванням (8 пацієнтів із біліопанкреатичним шунтуванням у наступному і 14 – із поздовжньою резекцією шлунка) та 12 з 20 пацієнтів із ожирінням I-III ст., які не були прооперовані, а лікувалися консервативно (група порівняння). Доведено, що кожен з ключових компонентів метаболічного синдрому – ожиріння, дисліпідемія, гіперглікемія і підвищений артеріальний тиск – має генетичну схильність, для якої необхідно виявляти основні гени-кандидати. Подібна схильність може призводити до або прискорювати розвиток МС.

ABSTRACT

The article is devoted to the study of the relationship between the polymorphism of candidate genes in the development of carbohydrate and lipid metabolism, as well as arterial hypertension and the appearance of manifestations of the disease, namely obesity and its accompanying metabolic syndrome, as well as manifestations of arterial hypertension. To determine the peculiarities of the dynamics of elastic properties of the arterial wall in patients with arterial hypertension (AH) and morbid obesity (MO) under the influence of antihypertensive therapy, depending on the presence of bariatric intervention, 59 people with obesity I-III degree (39 of patients – the main group with bariatric treatment in the next, and 20 – control group without bariatric intervention (BI)), which was observed by the multidisciplinary team of employees of State Institution "Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine" and were monitored for 3 years or more after the operation. The main group included 18 (46,15%) women and 21 (53,85%) men from the AH I-II stage, aged from 24 to 62 years old, with an average age of 43.7±3.11 years. The body mass index (BMI) was 47.30 (42.90; 56.10) kg/m². The control group consisted of 20 patients with II stage hypertension with an average age of 43.6±1.74 years. The median BMI corresponded to 33.80 [31.40; 36.80] kg/m² and was significantly lower than in the main group (p<0.05 according to Student and Mann-Whitney criteria). Subsequently, the group of dynamic observation included 25 patients with morbid obesity and hypertension, in which bariatric surgical treatment was performed. Individual consent was made to study 5 genetic variants of polymorphism: mutation of 1 b₂-adrenergic receptor (ADRB2) (Gln27Glu) 5318 C> G, mutation of 2 b₂-adrenoreceptor (ADRB2) (Arg16Gly) 46 A> G, mutation of b₃-adrenoreceptor (ADRB3) (Trp64Arg) 190 T>C, mutation of the gamma receptor which is activated by the peroxisome proliferator PPARG-gamma2 (Pro12Ala) 34C>G and mutation of the fatty acid carrier FABP2 (Ala54Thr) 163 G>A, of which: 22 out of 25 patients with morbid obesity with further bariatric treatment (8 patients with biliopancreatic diversion

Hess-Marceau modification in the next and 14 with longitudinal resection the stomach) and 12 out of 20 obese patients of the I-III stages that were not operated and treated concurrently (comparison group). It has been proven that each of the key components of the metabolic syndrome – obesity, dyslipidemia, hyperglycemia and high blood pressure – has a genetic predisposition for which it is necessary to identify the main candidate genes. Such a tendency can lead to or accelerate the development of metabolic syndrome.

Ключові слова: морбідне ожиріння, генетична детермінованість, есенціальна гіпертензія, метаболічний синдром.

Keywords: morbid obesity, genetic determinism, essential hypertension, metabolic syndrome.

Вступ.

Есенціальна гіпертензія (ЕГ) – поширене багатофакторне полігенне захворювання з тривалим латентним періодом розвитку, хронічним перебігом і важкими клінічними ускладненнями, основним проявом якого є синдром артеріальної гіпертонії (АГ) – стійкого підвищення артеріального тиску (АТ) від 140/90 мм рт. ст. і вище. Як етіологічний фактор коронарних, цереброваскулярних і реноваскулярних захворювань ЕГ є однією з основних причин захворюваності, інвалідизації та смертності населення. ЕГ визнана пандемією в більшості країн світу, де, згідно з результатами скринінгових досліджень, поширеність АГ становить 39-40% [1, 3, 4, 5, 6, 9].

Одним із пріоритетних напрямків подальшого пошуку є дослідження молекулярно-генетичних основ ЕГ [4, 5, 6, 8, 9].

В даний час питання про незмінно високу концентрацію норадреналіну (адреналіну) в плазмі крові у хворих з АГ однозначно не вирішене. Що стосується збільшення кількості адренергічних рецепторів, то ця структурна особливість в достатній мірі вивчена в циркулюючих лімфоцитах. У лімфоцитах SHR виявлено значне збільшення кількості β_2 -адренорецепторів, в порівнянні з щурами WKY (з нормальним АТ) [10, 16]. Більш того, у SHR зі стабільно високим рівнем АТ щільність серцевих β_1 -адренорецепторів вибірково зменшена, а β_2 -адренорецепторів – не змінена або підвищена. Результати досліджень, проведених на добровольцях, аналогічні таким у лабораторних тварин. Так, у пацієнтів з граничною та помірною АГ кількість β_2 -адренорецепторів значно вище, ніж у порівнянних за віком осіб контрольної групи з нормальним АТ, і корелює з рівнем АТ. У генетичних дослідженнях тварин і людини виявлено генетичний субстрат, що визначає щільність і поліморфізм β -адреноблокаторів [10, 16]. Встановлено, що кодон 16 (Arg16Gly) і кодон 27 (Gln27Glu) обумовлюють поліморфізм гена β_2 -адренорецептори та його вплив на антропометричні, ендокринні, метаболічні та гемодинамічні ознаки. Включення Arg389Gly або Ser49Gly в локус відповідного гена визначає поліморфізм β_2 -адренорецепторів, що впливають на розвиток АГ.

Мета дослідження: вивчення взаємозв'язку між поліморфізмом генів-кандидатів порушення вуглеводного та ліпідного обміну, а також артеріальної гіпертензії та виникненням проявів хвороби, а саме ожиріння та супутнього йому метаболічного синдрому, а також проявів артеріальної гіпертензії.

Матеріали та методи дослідження.

Для визначення особливостей динаміки пружно-еластичних властивостей артеріальної стінки у

пацієнтів із артеріальною гіпертензією (АГ) та морбідним ожирінням (МО) під впливом антигіпертензивної терапії залежно від наявності бариатричного лікування ожиріння в дослідження було відібрано 59 осіб з ожирінням I-III ступеню (39 пацієнтів – основна група із БЛ в наступному та 20 – контрольна група без бариатричного втручання (БВ)), які спостерігалися мультидисциплінарною командою співробітників медичної академії.

Статистичну обробку матеріалів дослідження проводили з використанням методів біостатистики [15], реалізованих у ліцензованому пакеті програм STATISTICA v.6.1® (Statsoft Inc., США). Враховуючи відповідність розподілу більшості кількісних показників, що вивчались, нормальному закону (критерій Колмогорова-Смірнова з поправкою Лілієфорса), використовувались параметричні статистичні характеристики і методи порівняння: середня арифметична (M), стандартна похибка середньої ($\pm m$), 95% довірчій інтервал для середньої величини (95% ДІ), коефіцієнт варіації (C), критерій Фішера (F) для оцінки рівності дисперсій, критерій Стьюдента для незв'язаних (t) і зв'язаних вибірок (T) – для оцінки вірогідності відмінностей середніх. Вірогідність відмінностей відносних показників оцінювалась за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2) і двостороннім точним критерієм Фішера (ТКФ), взаємозв'язок між ознаками – за коефіцієнтами рангової кореляції Спірмена (rs). Критичне значення рівня значущості (p) приймалося $< 0,05$, тенденцію визначали при $p < 0,1$ [15].

В основну групу увійшло 18 (46,15%) жінок та 21 (53,85%) чоловік з АГ I-II стадії віком від 24 до 62 років, середній вік дорівнював $43,7 \pm 3,11$ років. Величина індексу маси тіла (ІМТ) дорівнювала $47,30 (42,90; 56,10)$ $\text{кг}/\text{м}^2$. При цьому у 32 (82,05%) пацієнтів діагностовано ожиріння III ступеню, у 6 (15,39%) – ожиріння II ступеню та у 1 (2,56%) – ожиріння I ступеню. На I етапі передопераційної підготовки АГ I ступеню виявлена у 18 (46,15%) пацієнтів, АГ 2 ступеню – у 13 (33,33%) пацієнтів, 3 ступеня – у 5 (12,82%) пацієнтів, у одного пацієнта встановлений нормальний рівень АТ на фоні постійної антигіпертензивної терапії, у 2 (5,13%) пацієнтів не виявлено даних за наявність АГ. При цьому 10 (27,78%) хворих раніше не знали про наявність у себе АГ.

Контрольну групу склали 20 пацієнтів з АГ II стадії середнім віком $43,6 \pm 1,74$ роки. Медіана ІМТ відповідала $33,80 [31,40; 36,80]$ $\text{кг}/\text{м}^2$ і була достовірно нижче, аніж в основній групі ($p < 0,05$ за критеріями Стьюдента та Манна-Уїтні). Ожиріння I ст. виявлено у 13 (65,0%), II ст. – у 4-х (20,0%),

III ст. – у 3-х (15,0%) пацієнтів. АГ I ст. діагностовано у 13 (65,0%), АГ 2-го ст. – у 3 (15,0%) та АГ 3-го – у 4 (20,0%) пацієнтів відповідно.

Рівень офісного систолічного артеріального тиску (САТ) та діастолічного артеріального тиску (ДАТ) в обох групах відповідав АГ I ст. і поміж групами статистично не різнився ($p > 0,05$). Медіана та інтерквартильний розмах центрального САТ (ЦСАТ) відповідала рівню 144,40 [124,0; 162,40] мм рт. ст. в основній групі та 143,20 [129,20; 192,50] мм рт. ст. в групі контролю і не перевищувала медіану периферичного САТ. Рівень центрального ДАТ в основній групі склав 95,0 [80,0; 103,0] мм рт. ст., в групі контролю – 96,50 [89,0; 108,50] мм рт. ст. Медіани значення ампліфікаційного АТ (АмпАТ) в обох групах зареєстрована в межах норми (не менше 10 мм рт. ст.), однак, у 13 (36,11%) хворих з основної групи і у 8 (40,0%) пацієнтів з контрольної групи цей показник на першому візиті був патологічно знижений. Величина пульсаційного артеріального тиску (ПАТ) і центрального ПАТ (ЦПАТ) була підвищена серед обстежених в обох групах спостереження. Але слід відзначити, що в групі хірургічного лікування ожиріння ПАТ і ЦПАТ на першому візиті були на 9 та 7,1 мм рт. ст. відповідно вищими, в порівнянні з цими показниками у групі виключно медикаментозного лікування. Всі інші показники центральної та периферичної гемодинаміки вірогідно не відрізнялись поміж групами ($p > 0,05$).

Рівень швидкості розповсюдження пульсової хвилі (ШРПХ) в основній групі на першому візиті дорівнював $10,31 \pm 0,52$ м/с, а в групі контролю – $10,14 \pm 0,35$ м/с та між групами не відрізнявся ($p > 0,05$). Величина ШРПХ в обох групах відповідає критерію ураження судинної стінки як органу-мішені за наявності АГ.

Медіана значення часу відображеної пульсової хвилі (RT) в основній та контрольній групах відповідала значенню $110,0$ [94,0; 126,0] мс та $116,0$ [104,0; 128,0] мс, що свідчить про патологічно прискорений час повернення пульсової хвилі до висхідної аорти ($p > 0,05$). Серед обстежених в основній групі нормальний рівень RT визначений лише у 15 (41,67 %) пацієнтів, а в групі контролю лише у 6 (30,0%) пацієнтів.

Рівні індексу аугментації в аорті (Alx ao) та індексу аугментації на плечовій артерії (Alx br) значущо не відрізнялись між групами і були в межах норми за даними медіани. Перевищення норми було виявлено у 32 (88,89%) пацієнтів з основної групи і у 16 (80,0%) – з групи контролю; рівень Alx br перевищував межу норми у 12 (33,33%) та 7

(35,0%) пацієнтів в основній і контрольній групах відповідно.

Аналізуючи характеристики фаз серцевого циклу, встановлено, що медіана площі діастолічного відображення (DRA) відповідала нормативним показникам в обох групах та вірогідно не різнилась ($p > 0,05$). Патологічне зниження DRA було виявлене у 6 (16,67%) пацієнтів в основній та у 5 (20,0%) – в контрольній групі, що може опосередковано свідчити про порушення кровонаповнення лівої коронарної артерії у цих хворих. За показниками систолічного індексу площі (SAI) та діастолічного індексу площі (DAI) в обох групах спостереження зберігались нормальні співвідношення фаз серцевого циклу і виявлена між групами різниця не була достовірною ($p > 0,05$). В основній групі патологічні зміни SAI та DAI зареєстровані у 10 (50,0%), а в контрольній – у 23 (63,89%) обстежених.

При оцінці співвідношення рівня САТ на гомілковій та плечовій артерії, як одного з параметрів ураження артеріальної стінки як органу-мішені, зниження показника, нижче ніж 0,9, зареєстровано не було і статистично не різнився поміж групами ($p > 0,05$).

При порівнянні добового профілю артеріального тиску встановлено, що групи були співставні за рівнем АТ, частоти серцевих скорочень (ЧСС) та показниками «навантаження тиском» (індекс часу (ІЧ) САТ, ІЧ ДАТ, ІВ САТ, ІВ ДАТ) ($p > 0,05$).

Надалі до групи динамічного спостереження було включено 25 пацієнтів з морбідним ожирінням та АГ, у яких проводили бариатричне хірургічне лікування.

У хворих із ожирінням за індивідуальною згодою було проведено дослідження 3 генетичних варіантів поліморфізму генів АГ: мутація 1 b_2 -адренорецептора (ADRB2) (Gln27Glu) 5318 C>G, мутація 2 b_2 -адренорецептора (ADRB2) (Arg16Gly) 46 A>G та мутація b_3 -адренорецептора (ADRB3) (Trp64Arg) 190 T>C, з яких: 22 з 25 хворих на морбідне ожиріння із подальшим бариатричним лікуванням (8 пацієнтів із біліопанкреатичним шунтуванням у наступному і 14 – із поздовжньою резекцією шлунка) та 12 з 20 пацієнтів із ожирінням I-III ст., які не були прооперовані, а лікувались консервативно (група порівняння) (табл. 1).

Як видно з даних таблиці 1, у хворих з МО частіше, ніж у пацієнтів з ожирінням I-III ст. виявлявся поліморфізм ADRB2 (Gln27Glu) – у 15 (68,2 %) проти 4 (33,3 %) ($p = 0,075$ за ТКФ). Причому гомозиготу за алелем 2 мали 6 (27,3 %) бариатричних хворих (БХ) і жоден пацієнт із групи порівняння ($p = 0,069$ за ТКФ).

Характеристика виявлених поліморфізмів генів артеріальної гіпертензії у бариатричних хворих (абс./%)

Ген	Поліморфізм	Результат	Бариатричні пацієнти з МО (n=22)	Пацієнти з ожирінням контрольної групи (n=12)	p між групами *
Мутація 1 b ₂ -адренорецептора (Gln27Glu)	ADRB2 Gln27Glu: 5318 C>G	0	7/ 31,8%	8/ 66,7%	0,075
		1	9/ 40,9%	4/ 33,3%	0,727
		2	6/ 27,3%	-	0,069
Мутація 2 b ₂ -адренорецептора (Arg16Gly)	ADRB2 Arg16Gly: 5318 C>G	0	1/ 4,5%	4/ 33,3%	0,042
		1	10/ 45,5%	5/ 41,7%	1,00
		2	11/ 50,0%	3/ 25,0%	0,275
Мутація b ₃ -адренорецептора (Trp64Arg)	ADRB3 Trp64Arg: 190 T>C	0	21/95,5%	9/ 75,0%	0,115
		1	1/ 4,5%	3/ 25,0%	0,115
		2	-	-	-

Примітка. * – за точним критерієм Фішера (ТКФ).

Мутацію 2 b₂-адренорецептора також частіше мали хворі з МО – 21 (95,5 %) проти 8 (66,7 %) у групі порівняння (p=0,042 за ТКФ). Отже, отримані результати свідчать про наявність взаємозв'язку між мутацією в гені ADRB2 і надмірною масою тіла.

За результатами кореляційного аналізу встановлено, що мутації 1 b₂-адренорецептора у БХ з МО асоціюються з наявністю і ступенем АГ (r=0,45; p<0,05), спадковою обтяженістю по цукровому діабету (ЦД) (r=0,62; p<0,01), а також з показниками стану серцево-судинної системи: підвищеними вночі рівнями САТ (r=0,46; p<0,05), ДАТ (r=0,57; p<0,01) і ЧСС (r=0,40; p<0,05). Поліморфізм в гені ADRB2 (Arg16Gly) вірогідно асоціюється зі спадковою обтяженістю по АГ (r=0,43; p<0,05), гострого інфаркту міокарду (r=0,51; p<0,05), гострому порушенню мозкового кровообігу (r=0,61; p<0,01), ЦД – r=0,54 (p<0,05).

Мутація b₃-адренорецептора (ADRB3) виявлялась в одного хворого з МО (4,5 %) і 3 (25,0 %) пацієнтів з ожирінням I-III ст. (p=0,115 за ТКФ).

Найбільш привабливим для вивчення є участь ADRB3 у вуглеводному обміні. А найцікавішими ефектами стимуляції ADRB3 є метаболічні прояви. За даними кореляційного аналізу встановлені прямі взаємозв'язки між поліморфізмом ADRB3 і рівнем у крові С-пептиду (r=0,46; p<0,05), глобуліну (r=0,44; p<0,05) та лептину (r=0,42; p<0,05).

Однією з складових мети нашого дослідження було вивчення поліморфізму генів, які можуть відповідати за порушення вуглеводного та ліпідного обмінів, їх зв'язок з цифрами артеріального тиску, а також з показниками обміну речовин, що є складовими метаболічного синдрому.

У зв'язку з цим, у вищезазначених пацієнтів визначали генетичні варіанти поліморфізмів гена гамма-рецептора, що активується проліфератором пероксисом PPARG-gamma2 (Pro12Ala) 34 C>G та мутацію гена переносника жирних кислот FABP2

(Ala54Thr) 163 G>A за допомогою комплексу реагентів компанії "Днк-технологія" (Росія) методом ПЛП у режимі реального часу.

Вибір дослідження саме гену гамма-рецептора, що активується проліфератором пероксисом PPARG-gamma2 (Pro12Ala) 34 C>G визначив той факт, що мутація гена PPARG є найпоширенішою, однак, дані літератури щодо взаємозв'язку поліморфізму Pro12Ala гена PPARG з розвитком МС, ССЗ і ЦД 2 типу суперечливі [2, 12, 14, 17, 19, 22, 23, 24, 25, 26].

Ще одним геном, мутації якого можуть грати роль в розвитку ожиріння і МС є ген протеїну-2, що зв'язує жирні кислоти (fatty acid-binding protein 2, FABP2). Білки, що зв'язують жирні кислоти (FABPs) відносяться до сімейства невеликих (14-15 кДа) цитоплазматичних ліпідзв'язуючих білків, які беруть участь у внутрішньоклітинному транспорті та метаболізмі ліпідів [20, 21]. Поширеність алелі Thr в європейській популяції становить 28% [20, 21].

Внаслідок багатьох проведених досліджень був зроблений висновок, що ймовірно, вплив поліморфізму FABP2 Ala54Thr на показники ліпідного обміну залежить від складу раціону харчування. Таким чином, слід зазначити, що необхідні подальші дослідження впливу поліморфізму цих генів на показники вуглеводного та ліпідного обміну в залежності від характеру раціонів харчування.

Така розбіжність отриманих даних спонукала нас провести дослідження саме цих генів під час виконання дисертаційної роботи та дослідити взаємозв'язки між його поліморфізмами та змінами маси тіла пацієнтів з МО після бариатричного втручання, а також показниками тригерів метаболічного синдрому.

Результати дослідження поліморфізму зазначених генів наведені в таблиці 2 та 3.

Результати дослідження поліморфізму гена PPARG-gamma2 (Pro12Ala) не виявили вірогідних відмінностей між виділеними групами (p=0,275 за ТКФ).

Таблиця 2.

Характеристика виявлених поліморфізмів гену PPARG-gamma2 (Pro12Ala)

Поліморфізм	Результат	Біаріатричні пацієнти з МО (n=22)	Пацієнти з ожирінням контрольної групи (n=12)	p між групами за ТКФ
Pro12Ala	0 – нормальна гомозигота	11/ 50,0%	9 / 75,0%	0,275
	1 – гетерозигота	11/ 50,0%	3 / 25,0%	
	2 – патологічна гомозигота	–	-	

Водночас, виявлення мутацій гену PPARG-gamma2 зворотно корелювало з ІМТ ($r=-0,49$; $p<0,05$), рівнем лептину у крові ($r=-0,54$; $p<0,01$), а також гемодинамічними показниками за даними добового моніторингу АТ – ЧСС ($r=-0,63$; $p<0,001$), САТ ($r=-0,42$; $p<0,05$), ДАТ ($r=-0,55$;

$p<0,01$). Прямі взаємозв'язки між поліморфізмом гену PPARG-gamma2 встановлені з рівнями аполіпропротеїну (АпоЛП) В ($r=0,51$; $p<0,05$), β -глобуліну ($r=0,58$; $p<0,05$), ліпопротеїдами низької щільності (ХС ЛПНЦ) ($r=0,43$; $p<0,05$).

Таблиця 3.

Характеристика виявлених поліморфізмів гену переносника жирних кислот FABP2 (Ala54Thr)

Поліморфізм	Результат	Біаріатричні пацієнти з МО (n=22)	Пацієнти з ожирінням контрольної групи (n=12)	p між групами за ТКФ
Ala54Thr	0 – нормальна гомозигота	8/ 36,4%	5/ 41,7%	1,00
	1 – гетерозигота	11/ 50,0%	4 / 33,3%	0,476
	2 – патологічна гомозигота	3/ 13,6%	3/ 25,0%	0,641

Результати дослідження поліморфізму гену FABP2 (табл. 3) показали наявність патологічних гомозигот за алелем Thr у 3 (13,6 %) пацієнтів з МО і 3 (25,0 %) пацієнтів групи порівняння, без вірогідних відмінностей між виділеними групами ($p=0,641$ за ТКФ), тобто відсутність статистично значимої залежності від початкової маси тіла пацієнтів.

В результаті проведеної роботи доведено, що обидві операції, з більшою або меншою ефективністю, довели можливість хірургічної корекції ожиріння. Не викликає сумнівів факт важливості своєчасного прийняття рішення про БВ, оскільки ризик для життя від оперативного втручання набагато менше ризику проявів метаболічного синдрому, а адекватне лікування цих станів не можливе без суттєвого та тривалого зниження маси тіла, яке можна досягнути за допомогою хірургічних методів лікування ожиріння.

В динаміці у біаріатричних хворих відзначено кореляції між поліморфізмом гену FABP2 і антропометричними змінами, що імовірно пов'язано з особливостями харчування пацієнтів після оперативного втручання. Вірогідні кореляції між носійством алелі Thr і ІМТ відзначались через 1,5 року ($r=0,41$; $p<0,05$) і 3 роки спостереження ($r=0,53$; $p<0,01$).

Протягом дослідження відзначено також прямі асоціації між поліморфізмом гену FABP2 і показниками С-пептиду (від $r=0,44$; $p<0,05$ до операції до $r=0,55$; $p<0,01$ через 6-12 міс.), інсуліну ($r=0,51$; $p<0,05$ через 6 міс.), γ -глобуліну ($r=0,43$; $p<0,05$ на початку дослідження), АпоЛП А ($r=0,61$; $p<0,01$ через 12 міс.) підвищенням рівнем ХС ЛПНЦ ($r=0,51$; $p<0,05$ через 1,5 року).

Висновки.

1. Кожен з ключових компонентів МС – ожиріння, дисліпідемія, гіперглікемія і підвищений артеріальний тиск – має генетичну схильність, для якої необхідно виявляти основні гени-кандидати. Подібна схильність може призводити до або прискорювати розвиток МС.

2. Питання про безпосередню ролі генетичних факторів у розвитку ожиріння залишається спірним, тому що не можна залишати без уваги вплив факторів зовнішнього середовища, таких як спосіб життя, режим харчування, фізична активність, стресові ситуації і шкідливі звички.

3. Вивчення взаємозв'язку між поліморфізму генів-кандидатів і фізіологічними наслідками у здорових людей до появи хвороби є інструментом для виявлення ризику розвитку багатьох захворювань.

4. Можливість вивчення опосередкованого впливу на прояв різних функцій організму, які контролюються на генетичному рівні, є провідним напрямком сучасної медичної науки.

Література

1. Бабак О. Я. Генетические аспекты эффективности фармакотерапии при сердечно-сосудистой патологии / О. Я. Бабак, Н. А. Кравченко, С. В. Виноградова // Укр. терапевт. журнал. – 2006. – №2. – С. 92-99.

2. Беловол А. Н. Роль полиморфизма гена α -рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом, в развитии метаболических нарушений и сердечно-сосудистой патологии / А. Н. Беловол, О. Н. Ковалева, С. В. Виноградова // Журнал АМН України. – 2009. – Т.15, № 2. – С. 205-224.

3. Бирюкова Е. В. Молекулярно-генетические, гормонально-метаболические и клинические аспекты метаболического синдрома: автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра мед. наук: спец. 14.00.03 «Эндокринология» / Е.В. Бирюкова. – Москва, 2009. – 314 с.
4. Внезапная сердечная смерть и полиморфизм генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний / М. И. Воевода, И. В. Куликов, В. Н. Максимов [и др.] // Кардиология. – 2009. – №4. – С. 52-57.
5. Генетические маркеры при эссенциальной артериальной гипертензии, ассоциированной с проявлениями метаболического синдрома / Д. К. Милославский, И. А. Снегурская, О. Н. Литвинова [и др.] // Медицина сьогодні і завтра. – 2010. – № 2-3 (47-48). – С. 99-107.
6. Генетические основы патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии / О. В. Шевченко, А. А. Свистунов, В. Б. Бородулин [и др.] // Саратов. науч.-мед. журнал. – 2011. – Т.7, №1. – С. 83-87.
7. Генетические предикторы развития ожирения / С. В. Бородин, К. М. Гаппарова, З. М. Зайнудинов [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2016. – Т.13, №2. – С. 7-13.
8. Горovenko Н. Г. Медична генетика: чи можна лікувати через «матрицю»? / Н. Г. Горovenko // Терапія. – 2010. – №1 (43). – С. 7-10.
9. Дзяк Г. В. Генотипические «ансамбли» полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензивной системы у больных с гипертонической болезнью / Г. В. Дзяк, Т. В. Колесник // Укр. кардіол. журнал. – 2008. – № 2. – С. 37-43.
10. Ковалева О. Н. Влияние полиморфизма генов адренорецепторов на развитие ожирения и метаболических нарушений (обзор литературы) / О. Н. Ковалева, С. В. Виноградова, Н. А. Кравченко // Журнал АМНУ. – 2008. – №3. – С. 450-469.
11. Михалева О. Г. Моногенные формы ожирения / О. Г. Михалева, Т. П. Бардымова, М. В. Березина // Сибир. мед. журнал. – 2014. – №6. – С. 5-11.
12. Нарушение углеводного обмена и полиморфные маркеры гена PPARA у пациентов с мягкой артериальной гипертонией и избыточной массой тела / В. В. Толкачева, Ж. Г. Тигай, Ж. Д. Кобалава, В. С. Моисеев // Клинич. фармакология и терапия. – 2005. – №2. – С. 21-25.
13. Пахомя Н. С. Роль полиморфизма некоторых генов в реализации артериальной гипертензии / Н. С. Пахомя, О. М. Урясьев, А. В. Шаханов // Земский врач. – 2014. – № 3-4 (24). – С. 21-24.
14. Расин М. С. Полиморфизм пероксисом пролифератор-активирующих рецепторов: новый аспект патогенеза атеросклероза, эссенциальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа / М. С. Расин, И. П. Кайдашев, А. М. Расин // Укр. терапевт. журнал. – 2004. – №4. – С. 57-62.
15. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
16. Рудык Ю. С. Влияние полиморфизма генов адренорецепторов на развитие сердечно-сосудистой патологии и эффективность β -адреноблокаторов / Ю. С. Рудык, Н. А. Кравченко, С. В. Виноградова // Практ. ангиология. – 2008. – Т.13, №2. – С. 14-20.
17. Сидорчук Л. П. Інсулінорезистентність і поліморфізм генів ACE, AGTR1, ADRbeta1, eNOS та PPAR-гамма2 у хворих на артеріальну гіпертензію / Л. П. Сидорчук // Кровообіг та гемостаз. – 2008. – №3. – С. 27-34.
18. Сидорчук Л. П. Поліморфізм п'яти генів, комплекс інтима-медіа сонних артерій та ендотеліальна дисфункція у хворих на артеріальну гіпертензію / Л. П. Сидорчук // Укр. терапевт. журнал. – 2009. – №1. – С. 76-84.
19. Alanine variant of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR γ gene might be associated with decreased risk of diabetic retinopathy in type 2 diabetes / M. T. Malecki, K. Cyganek, B. Mirkiewicz-Sieradzka [et al.] // Diabetes Res. and Clin. Practice. – 2008. – Vol. 80, N 1. – P. 139-145.
20. FABP 2 gene polymorphism and metabolic syndrome in elderly people of Croatian descent / L. Feher Turkovic, A. Pizent, S. Dodig [et al.] // Biochemia Medica. – 2012. – Vol. 22, N 2. – P. 217-224.
21. Intestinal FABP2 A54T polymorphism: Association with insulin resistance and obesity in women / Albala C., Santos J.L., Cifuentes M., Villarreal A.C. [et al.] // Obes. Res. – 2004. – N. 12. – P. 340-345.
22. New insights into the role of PPARs / A. Montagner, G. Rando, G. Degueurce [et al.] // Prostaglandins Leukot Essent. Fatty Acids. – 2011. – Vol. 85. – P. 235-243.
23. Polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) Pro12Ala in the Iranian population: relation with insulin resistance and response to treatment with pioglitazone in type 2 diabetes / F. Namvaran, N. Azarpira, P. Rahimi-Moghaddam [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2011. – Vol. 671. – P. 1-6.
24. The Pro12Ala Polymorphism in the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma-2 Gene (PPARc2) Is Associated with Increased Risk of Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis / Z. Wu, Y. Lou, W. Jin [et al.] // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7, N 12. – P. e53105.
25. Wahli W. PPARs at the crossroads of lipid signaling and inflammation / W. Wahli, L. Michalik // Trends Endocrinol Metab. – 2012. – Vol. 23. – P. 351-363.
26. Zhao T. Ala54Thr polymorphism of fatty acid-binding protein 2 gene and fasting blood lipids: a meta-analysis / T. Zhao, M. Nzekebaloudou, J. Iv // Atherosclerosis. – 2010. – Vol. 210. – P. 461-467.