

10. Grossert, A. Web-based stress management for newly diagnosed cancer patients (STREAM-1): a randomized, wait-list controlled intervention study [Text] / A. Grossert, C. Urech, J. Alder, J. Gaab, T. Berger, V. Hess // BMC Cancer. – 2016. – Vol. 16, Issue 1. – P. 838. doi: 10.1186/s12885-016-2866-0

11. Артюхова, В. В. Особливості формування терапевтичного альянсу у лікарів-неврологів з пацієнтами [Текст] / В. В. Артюхова // Наукові записки Харківського університету Повітряних Сил. Соціальна філософія, психологія. – 2009. – Т. 2, № 33. – С. 209–214.

12. Шестопалова, И. М. Прогностическое влияние тревоги и депрессии на исход хирургического лечения онкологических больных с сопутствующей ишемической болезнью сердца [Текст] / И. М. Шестопалова, Г. А. Ткаченко // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2008. – Т. 19, № 3. – С. 75–79.

13. Walter, F. The Andersen Model of Total Patient Delay: a systematic review of its application in cancer diagnosis [Text] / F. Walter, A. Webster, S. Scott, J. Emery // Journal of Health Services Research & Policy. – 2012. – Vol. 17, Issue 2. – P. 110–118. doi: 10.1258/jhsrp.2011.010113

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Маркова М. В.
Дата надходження рукопису 22.12.2016*

Мухаровська Інна Романівна, кандидат медичних наук, Київський міський клінічний онкологічний центр, вул. Верховинна, 69, м. Київ, Україна, 03115
E-mail: mukharovska.i@gmail.com

УДК 616-005.4:616.127+616.379-008.64]:575.113.2
DOI: 10.15587/2519-4798.2017.90965

ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНУ *LEPR Q223R* У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З ПІСЛЯІНФАРКТНИМ КАРДІОСКЛЕРОЗОМ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

© А. А. Аль Салім, М. А. Станіславчук, Н. В. Заїчко

*Метою роботи було встановити поширеність однонуклеотидного поліморфізму гену лептинових рецепторів *LEPR Q223R* у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) з післяінфарктним кардіосклерозом залежно від коморбідності з ЦД 2 типу. Результати отримані в когортах хворих показали, що носійство генотипу *RR* гену *LEPR Q223R* є потенційним немодифікованим чинником, який прискорює розвиток та підвищує важкість перебігу ІХС, асоційованої з ЦД 2 типу, у чоловіків*

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, лептинові рецептори, поліморфізм, адипонектин, лептин

1. Вступ

Одним із незалежних чинників ішемічної хвороби серця (ІХС) є цукровий діабет (ЦД) 2 типу, поширеність якого неухильно зростає в різних країнах. У 70–80 % хворих на ЦД 2 типу виникає ІХС, яка зазвичай має атиповий початок та більш важкий перебіг [1, 2]. З іншого боку, частота ЦД 2 типу у хворих на стабільну ІХС за різними даними коливається від 18,2 до 34 % [3, 4]. Належна корекція вуглеводного обміну у хворих на ЦД 2 типу не завжди профілактує розвиток ІХС та її ускладнень, тому вивчення клініко-патогенетичних аспектів коморбідності цих станів і досі залишається актуальним.

2. Обґрунтування дослідження

Накопичується все більше даних, що спільними чинниками ІХС та ЦД 2 типу може виступати поліморфізм генів адипоцитокінів та їх рецепторів, через які реалізується адипокіновий сигналінг. Зокрема, ген лептинових рецепторів *LEPR*, який розташований у хромосомі 1р31, відіграє важливу роль в регуляції маси тіла, харчової поведінки, енергетичного гомеостазу та метаболічних проце-

сів [5]. Ідентифіковано 6 алельних поліморфізмів гена *LEPR* – rs1137100 (*K109R*), rs1137101 (*Q223R* або *Gln223Arg*), rs1805134 (*S343S*), rs8179183 (*K656N*), rs1805096 (*P1019P*) та делеція/ вставка в пентануклеотиді СТГТА в 3 – нетрансльованому сайті (3'*UTR Del/Ins*), однак їх поширеність та клініко-діагностичне значення в різних етнічних групах є дискусійним [5, 6]. У більшості досліджень відмічається зв'язок поліморфізму гену *LEPR Q223R* з факторами кардіоваскулярного ризику – ожирінням, метаболічним синдромом, дисліпідемією [6–8]. Засвідчений зв'язок поліморфізму гена *LEPR Q223R* з розвитком серцевої недостатності у хворих на ІХС та дилатативну кардіоміопатію [9]. В той же час, питання щодо поширеності та значення поліморфізму гену *LEPR* у хворих на ІХС за умов коморбідності з ЦД 2 типу, в тому числі в українській популяції, остаточно не з'ясовано.

3. Мета дослідження

Встановити поширеність однонуклеотидного поліморфізму гену лептинових рецепторів *LEPR Q223R (Gln223Arg, rs1137101)* у хворих на ІХС з після-

інфарктним кардіосклерозом залежно від коморбідності з ЦД 2 типу.

4. Матеріали та методи

Обстежено 147 хворих на стабільну ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом (100 % чоловіки), середнім віком $53,0 \pm 7,83$ років. Дослідження проводилось на базі кардіологічного відділення Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М. І. Пирогова. Діагноз стабільної ІХС встановлювали за рекомендаціями АНА/ACC (2014) та ESC (2013) згідно положень діючих нормативних документів – УКПМД та адаптованої клінічної настанови «Стабільна ішемічна хвороба серця» за Наказом МОЗ України від 02.03.2016 № 152. Діагноз ЦД 2 типу був верифікований відповідно до положень Наказу МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу» на підставі аналізу медичної документації, анамнестичних даних, результатів клініко-лабораторного обстеження, прийомі антидіабетичних засобів.

В дослідження залучались чоловіки із стабільною стенокардією напруження II–III функціонального класу, з післяінфарктним кардіосклерозом (табл. 1). Додатковим критерієм включення був ЦД 2 типу у стадії компенсації або субкомпенсації. Критеріями невключення у дослідження були: жіноча стать, вік більше 75 років, гострий коронарний синдром, нестабільна стенокардія, неконтрольована артеріальна гіпертензія (САТ ≥ 180 мм рт. ст., ДАТ ≥ 100 мм рт. ст.), ЦД 1 типу, важкі та некомпенсовані стани. Відповідно до завдань дослідження всі пацієнти були розподілені на дві групи: перша група включала 83 хворих на ІХС без ЦД 2 типу, друга група – 64 хворих на ІХС, поєднану з ЦД 2 типу. Групи хворих були репрезентативними за середнім віком, віком дебюту ІХС, тривалістю захворювання, кількістю перенесених інфарктів міокарду (ІМ). Більш, ніж у 80 % обстежених хворих на ІХС дебютом захворювання був ІМ, перенесений у віці 44–60 років. Біля 15 % хворих в обох групах перенесли два ІМ, у 12–14 % осіб проведена реваскуляризація міокарду. Слід відзначити, що серед хворих на ІХС, асоційовану з ЦД 2 типу, частка осіб з першим не Q-ІМ лівого шлуночка була достовірно меншою, ніж серед хворих на ІХС без ЦД ($p=0,034$). Серцева недостатність III ФК за NYHA виявлена у 55,4 % та 59,4 % хворих на ІХС без ЦД та з ЦД 2 типу, відповідно. Артеріальна гіпертензія зареєстрована у 75,0 % хворих на ІХС з ЦД 2 типу та 66,3 % хворих на ІХС без ЦД. Групу порівняння склали 52 практично здорових чоловіки (мешканці Вінницької області), середнім віком $51,9 \pm 8,56$ років, з відсутністю скарг з боку внутрішніх органів, об'єктивних ознак ІХС та ЦД 2 типу.

Поліморфізм лептинових рецепторів *LEPR Q223R* визначали методом алель-специфічної полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) в режимі реального часу на ампліфікаторі iCycler IQ5 (BioRad, США). Геномна ДНК екстрагувалась із моноклеарів периферичної крові за набором Gene Jet Whole Blood

Genomic DNA Purification Mini Kit (Thermo Scientific, США). Для ідентифікації поліморфних алелей гена *LEPR Q223R* використовували ампліфікацію відповідної ділянки за набором праймерів «Литех» (Forward: 5'ACCC TTAAAG CTGGG TGTCC CAAA TAG3'; Reverse: 5'AGCTAGCAAATATTTTGTAAAGC AATT3') та двох алель-специфічних гідролітичних зондів із поліморфним сайтом, мічених флуорофорами HEX (алель Arg223) чи FAM (алель 223 Gln). Дискримінація алелей здійснювалася за рахунок різної ефективності руйнування Taq-полімеразою повністю і неповністю комплементарного зонда.

Таблиця 1

Клінічна характеристика хворих на ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом залежно від коморбідності з ЦД 2 типу (n=147)

Характеристика		ІХС без ЦД, n=83	ІХС з ЦД 2 типу, n=64
Вік, роки	M±σ	52,4±8,46	53,7±6,97
– менше 44 років	n (%)	9 (10,8 %)	6 (9,4 %)
– 44–60 років	n (%)	61 (73,5 %)	46 (71,8 %)
– більше 60 років	n (%)	13 (15,7 %)	12 (18,8 %)
Загальна тривалість ІХС, міс.	M±σ	47,0±49,1	51,7±39,2
Тривалість ІХС до ІМ			
– ІХС та ІМ виявлені одночасно	n (%)	72 (86,7 %)	59 (92,2 %)
– менше 2 років	n (%)	6 (7,2 %)	3 (4,7 %)
– 2–5 років	n (%)	3 (3,7 %)	2 (3,1 %)
– більше 5 років	n (%)	2 (2,4 %)	0 (0,0 %)
Вік, у якому був перенесений 1-й ІМ	M±σ	48,7±5,82	49,5±5,77
– менше 44 років	n (%)	10 (12 %)	6 (9,4 %)
– 44–60 років	n (%)	68 (82,0 %)	54 (84,4 %)
– більше 60 років	n (%)	5 (6,0 %)	4 (6,3 %)
Кількість перенесених ІМ	M±σ	1,14±0,35	1,16±0,37
– кількість осіб, що перенесли 1 ІМ	n (%)	71 (85,5 %)	54 (84,4 %)
– кількість осіб, що перенесли 2 ІМ	n (%)	12 (14,5 %)	10 (15,6 %)
– кількість хворих з першим Q-ІМ	n (%)	57 (68,7 %)	54 (84,4 %)
– кількість хворих з першим не Q-ІМ	n (%)	26 (31,3 %)	10 (15,6 %)*
II ФК (за NYHA)	n (%)	37 (44,6 %)	26 (40,6 %)
III ФК (за NYHA)	n (%)	46 (55,4 %)	38 (59,4 %)
Реваскуляризація міокарду	n (%)	10 (12,0 %)	9 (14,1 %)
– АКШ	n (%)	2 (2,4 %)	3 (4,6 %)
– стентування коронарних артерій	n (%)	5 (6,0 %)	4 (6,2 %)
– фармакологічна (тромболізис)	n (%)	3 (3,6 %)	2 (3,1 %)
Артеріальна гіпертензія	n (%)	55 (66,3 %)	48 (75,0 %)

Примітка: * – достовірні відмінності відносно хворих на ІХС без ЦД ($p < 0,05$)

Обробку первинного матеріалу проводили за допомогою статистичних програм «MS Excel» та

«Statistica SPSS22 for Windows». Для оцінки різниці між групами використовували параметричний t-критерій Ст'юдента, при непараметричному розподілі – критерій Краскела-Уолліса. При порівнянні частоти змін користувались методом χ^2 та точним методом Фішера. Розподіл частот генотипів та алелей перевіряли на відповідність закону Харді-Вайнберга за методом χ^2 . Ви значали шансові відношення та 95 % довірчий інтервал (OR, 95 % CI). Достовірною вважали різницю при $p < 0,05$.

5. Результати дослідження

Дослідження поширеності поліморфізму гену *LEPR Q 223R (rs1137101)* серед мешканців Подільського регіону в третьому поколінні (як було встановлено шляхом анкетування на етапі клініко-анамнестичного аналізу) виявило суттєві відмінності між групами практично здорових чоловіків та чоловіків, хворих на ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом, які асоціювались з наявністю ЦД 2 типу. Зауважимо, що розподіл частот генотипів в групі порівняння та в усіх групах хворих на ІХС підкорявся закону Харді-Вайнберга (тест χ^2 ; $p > 0,05$).

В групі порівняння було виявлено 20 (38,5 %) носіїв генотипу QQ, 21 (40,3 %) носіїв генотипу QR та 11 (21,2 %) носіїв генотипу RR (табл. 2). В той же час, в загальній групі хворих на ІХС було виявлено 37 (25,2 %) гомозигот QQ, 62 (42,4 %) гетерозигот QR та 48 (32,7 %) гомозигот RR ($\chi^2=4,11$, $p=0,13$). В групі хворих на ІХС без ЦД не спостерігалось статистично значущих відмінностей щодо частот генотипів гену *LEPR Q223R* відносно групи порівняння ($\chi^2=1,40$, $p=0,5$). Натомість, серед хворих на ІХС, асоційовану з ЦД 2 типу, частка носіїв генотипу QQ була вірогідно меншою в 1,89 рази, а частка носіїв генотипу RR була вищою в 1,92 рази, ніж в групі порівняння ($\chi^2=6,74$, $p=0,03$). Згідно кодомінантної моделі успадкування шанси розвитку ІХС, асоційованої з ЦД 2 типу, у носіїв генотипу RR були вищими, ніж у носіїв генотипу QQ (OR=2,55; 95 % CI 1,11–5,86).

Аналіз мультиплікативної моделі засвідчив, що в українській когорті практично здорових чоловіків мажорним є алель Q (58,7 %), а міноним – алель R (41,3 %). Натомість, в загальній групі хворих на ІХС частота алеля R становила 60,2 % і була вірогідно вищою в 1,3 рази, ніж в групі порівняння ($\chi^2=4,72$, $p=0,03$). Група хворих на ІХС без ЦД 2 суттєво не відрізнялась за частотою алелей Q та R від групи порівняння ($\chi^2=1,43$, $p=0,23$). В той же час, у хворих на ІХС, асоційовану з ЦД 2 типу, частота алеля Q була достовірно нижчою в 1,47 рази, а частота алеля R – достовірно вищою в 1,46 рази, ніж в групі порівняння ($\chi^2=8,13$; $p=0,004$). Крім того, у хворих на ІХС з ЦД 2 типу частота алеля R була

вірогідно вищою (OR=1,58, 95 % CI 0,99–2,53), а частота алеля Q – нижчою (OR=0,63, 95 % CI 0,40–1,01), ніж у хворих на ІХС без ЦД ($\chi^2=3,75$; $p=0,05$). Аналіз доміантної та рецесивної моделей підтвердив, що у носіїв генотипу RR достовірно підвищуються шанси коморбідності ІХС з ЦД 2 типу (OR=2,55, 95 % CI 1,11–5,86), а у носіїв генотипу QQ, навпаки, цей ризик є меншим (OR=0,41, 95 % CI 0,18–0,93).

Таблиця 2

Розподіл алелей та генотипів гену *LEPR Q223R* та шансові відношення у хворих на ІХС за різними моделями успадкування

Генотип / Алель	Група порівняння, n=52	Хворі на ІХС			OR (95 % CI)
		Всі, n=147	без ЦД, n=83	з ЦД 2, n=64	
Кодомінантна модель (df=2)					
QQ, n (%)	20 (38,5 %)	37 (25,2 %)	24 (28,9 %)	13 (20,3 %)*	0,54 (0,27–1,05) ¹ 0,65 (0,31–1,35) ² 0,41 (0,18–0,93) ³
QR, n (%)	21 (40,3 %)	62 (42,4 %)	37 (44,6 %)	25 (39,1 %)	1,08 (0,57–2,05) ¹ 1,19 (0,59–2,40) ² 0,95 (0,45–2,00) ³
RR, n (%)	11 (21,2 %)	48 (32,7 %)	22 (26,5 %)	26 (40,6 %)*	1,81 (0,85–3,82) ¹ 1,34 (0,59–3,07) ² 2,55 (1,11–5,86) ³
Всього, n	52	147	83	64	–
Мультиплікативна модель (df=1)					
Q-алель, n (%)	61 (58,7 %)	136 (46,3 %)*	85 (51,2 %)	51 (39,8 %)**	0,61 (0,39–0,95) ¹ 0,74 (0,45–1,21) ² 0,47 (0,28–0,79) ³
R-алель, n (%)	43 (41,3 %)	158 (53,7 %)*	81 (48,8 %)	77 (60,2 %)**	1,65 (1,05–2,59) ¹ 1,35 (0,82–2,22) ² 2,14 (1,26–3,63) ³
Всього, n	104	294	166	128	–
Домінантна модель (df=1)					
QQ, n (%)	20 (38,5 %)	37 (25,2 %)	24 (28,9 %)	13 (20,3 %)*	0,54 (0,27–1,05) ¹ 0,65 (0,31–1,35) ² 0,41 (0,18–0,93) ³
QR+RR, n (%)	32 (61,5 %)	110 (74,8 %)	59 (71,1 %)	51 (79,7 %)*	1,86 (0,95–3,64) ¹ 1,54 (0,74–3,20) ² 2,45 (1,07–5,60) ³
Всього, n	52	147	83	64	–
Рецесивна модель (df=1)					
QQ+QR, n (%)	41 (78,8 %)	99 (67,3 %)	61 (73,5 %)	38 (59,4 %)*	0,55 (0,26–1,17) ¹ 0,74 (0,33–1,70) ² 0,39 (0,17–0,90) ³
RR, n (%)	11 (21,2 %)	48 (32,7 %)	22 (26,5 %)	26 (40,6 %)*	1,81 (0,85–3,82) ¹ 1,34 (0,59–3,07) ² 2,55 (1,11–5,86) ³
Всього, n	52	147	83	64	–

Примітки: достовірність відмінностей в групах хворих на ІХС оцінена по відношенню до групи порівняння (тест χ^2 , * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$); ¹ – шансові відношення в загальній групі хворих на ІХС, ² – ІХС без ЦД, ³ – ІХС з ЦД 2 типу (по відношенню до групи порівняння)

Аналіз клініко-демографічних показників у хворих на ІХС залежно від поліморфізму гену *LEPR Q223R* виявив наступні закономірності (табл. 3): у носіїв генотипу RR реєструвався достовірно нижчий середній вік (на 13,5 %) та нижчий вік на час дебютного ІМ (на 10,2 %), ніж у носіїв алеля Q. Серед

носіїв генотипу RR частка осіб, які перенесли ІМ у віці до 44 років, була майже втричі вищою, ніж серед носіїв генотипів QQ та QR (18,8 % проти 8,1 та 6,5 %, $p > 0,05$). Виявлені вікові відмінності між носіями поліморфних алелей зберігались і при розподілі хворих на ІХС залежно від коморбідності з ЦД 2 типу. В загальній групі хворих на ІХС у носіїв генотипу RR частіше відмічався дебютний Q-ІМ лівого шлуночка, ніж у носіїв генотипу QQ (91,7 проти 56,8 %, $p < 0,001$) та QR (77,4 %, $p = 0,026$), відповідно. Вірогідність виявлення першого Q-ІМ у гомозигот RR була в 4,3 рази вищою, ніж у носіїв генотипів QQ+QR (OR=4,34; 95 % CI 1,51–12,5). Аналогічні відмінності між носіями поліморфних алелей R та Q спостерігались і в групах хворих на ІХС без ЦД (OR=4,06; 95 % CI 1,0–16,5) та ІХС з ЦД 2 типу (OR=2,73; 95 % CI 0,61–12,3). Серед носіїв генотипу RR частіше виявлялись особи, що перенесли два ІМ порівняно із носіями генотипів QQ та QR (OR=1,91; 95 % CI 0,77–4,71), хоча відмінності не сягали межі вірогідності, що може пояснюватись невеликою кількістю таких пацієнтів у даному дослідженні. Також у носіїв генотипу RR підвищувався ризик прогресування СН порівняно із носіями генотипів QQ+QR (OR=3,60; 95 % CI 1,67–7,77), що спостерігалось як за наявності (OR=3,51; 95 % CI 1,19–10,3), так і за відсутності ЦД 2 типу (OR=3,49; 95 % CI 1,18–10,3).

Клінічні особливості хворих на ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом залежно від поліморфізму гену *LEPR Q223R*

Характеристика групи	Генотип <i>LEPR</i>	Вік хворих, роки	Вік дебюту ІХС, роки	Частота 1-го Q-ІМ	Частота СН II ФК
		(M±σ)	(M±σ)	n (%)	n (%)
Загальна група хворих на ІХС, n=147	QQ, n=37	58,5±9,65	52,8±6,19	21 (56,8 %)	16 (43,2 %)
	QR, n=62	51,5±5,27**	48,1±4,61**	48 (77,4 %)	31 (50,0 %)
	RR, n=48	50,6±7,07**	47,4±5,68**	44 (91,7 %)**#	37 (77,1 %)**#
В тому числі:					
Хворі на ІХС без ЦД, n=83	QQ, n=24	58,5±10,9	52,7±6,28	13 (54,2 %)	11 (45,8 %)
	QR, n=37	50,4±4,66*	47,8±4,50**	26 (64,9 %)	18 (48,6 %)
	RR, n=22	49,4±7,14*	45,8±4,99**	20 (90,9 %)**	17 (77,3 %)**#
Хворі на ІХС + ЦД 2 типу, n=64	QQ, n=13	58,7±7,11	52,8±6,26	8 (61,5 %)	5 (38,5 %)
	QR, n=25	53,3±5,72*	48,5±4,81*	22 (88,0 %)	13 (52,0 %)
	RR, n=26	51,6±6,99*	48,7±5,96	24 (92,3 %)*	20 (76,9 %)**#

Примітки: * – достовірність відмінностей відносно генотипу QQ (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$); # – достовірні відмінності відносно генотипу QR ($p < 0,05$)

6. Обговорення результатів дослідження

Отримані нами дані в цілому узгоджуються із результатами дослідження поширеності поліморфізму гену *LEPR Q223R* в українській популяції та в європейських країнах. Зокрема, у практично здорових чоловіків – мешканців Полтавської та Харківської областей (українців та росіян) частота алелей Q та R становила 59 та 41 %, відповідно [10]. За результатами мета-аналізу 18 популяційних досліджень (5 з них проведені в США, 3 – в Японії та Кореї, 8 – у Європі,

2 – в Океанії), частота алеля 223R серед осіб кавказької раси (США, Данія, Англія, Нідерланди, Греція) коливалась від 0,32 до 0,58, а серед азіатів (Японія, Корея) становила – 0,85 [11]. Частота R-алеля серед осіб білої раси в країнах Європи в середньому складає 41–45 % [10, 11]. За результатами мета-аналізу CoLaus study були зафіксовані аналогічні відмінності щодо частоти поліморфізму гену *LEPR Q223R* в різних етнічних групах [12].

Нами не знайдено інформації щодо поширеності поліморфізму гену *LEPR Q223R* за коморбідності ІХС з ЦД 2 типу серед мешканців європейських країн, однак існують дані щодо окремих когорт хворих на ІХС та ЦД. Зокрема, у фінській популяції у носіїв генотипу RR відмічався більш високий ризик ЦД 2 типу порівняно із носіями алеля Q (OR 2,01; 95 % CI 1,03–3,93) [13]. У польській популяції не виявлено суттєвих відмінностей за частотою генотипів RR та QR між пацієнтами з ІМ (26,1 та 47,8 %), пацієнтами з ЦД 2 типу (23,2 та 51,6 %) та практично здоровими особами [14]. За результатами обстеження 372 пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та 407 практично здорових осіб, жителів Чехії, поліморфізм гену *LEPR Gln223Arg* більш, ніж втричі підвищував ризик прогресування серцевої недостатності у пацієнтів чоловічої статі з ІХС (HR=3,15; 95 % CI 1,68–5,91) та дилатативною кардіоміопатією (HR=3,5; 95 % CI 1,13–10,81) [9].

Таблиця 3

Отже, носійство генотипу RR може бути потенційним чинником, який прискорює розвиток та підвищує важкість перебігу ІХС, асоційованої з ЦД 2 типу. Слід відзначити, що проведене нами дослідження мало певні обмеження, оскільки загальною включало лише 199 осіб чоловічої статі (мешканців Подільського регіону). Цілком очевидно, що отримані нами результати не можуть бути повністю екстрапольовані на всю українську популяцію хворих на ІХС, асоційовану з ЦД 2 типу, зокрема на пацієнтів жіночої статі, і тому подальші дослідження в цьому напрямку вважаються доцільними.

Перспективи подальших досліджень. Встановлення механізмів реалізації негативного впливу поліморфізму гену *LEPR Q223R* на перебіг ІХС та вивчення його зв'язку з кардіометаболічними факторами ризику є перспективним напрямком подальших досліджень.

7. Висновки

1. В групі хворих на ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом (n=147, 100 % чоловіки, середній вік 53,0±7,83 роки) частота поліморфізму гену *LEPR Q223R* була наступною: гомозиготи QQ – 25,2 %, гетерозиготи QR – 42,4 %, гомозиготи RR – 32,7 %. Частота алеля R в загальній групі хворих на ІХС була вищою, ніж в групі порівняння і становила 53,7 проти 41,3 % ($\chi^2=4,72$, $p=0,03$).

2. У носіїв алеля R підвищуються шанси розвитку ІХС, асоційованої з ЦД 2 типу (OR=1,58, 95 % CI 0,99–2,53), в той час як носійство алеля Q має протективне значення (OR=0,63, 95 % CI 0,40–1,01).

Генотип RR у хворих на ІХС асоціювався з більшою частотою дебютного Q-інфаркту міокарду (OR=4,30; 95 % CI 1,51–12,5) та III ФК NYHA (OR=3,60; 95 % CI 1,67–7,77).

Література

1. Мелкозёров, К. В. Ишемическая болезнь сердца у больных сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей [Текст] / К. В. Мелкозёров, В. Ю. Калашников, С. А. Терёхин, О. Н. Бондаренко // Сахарный диабет. – 2012. – № 3. – С. 39–44.
2. Шатохіна, І. В. Цукровий діабет 2-го типу як чинник, що обтяжує перебіг інфаркту міокарда у хворих з артеріальною гіпертензією [Текст] / І. В. Шатохіна // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2012. – Т. 2, № 39. – С. 37–70.
3. Sachdev, M. The prognostic importance of comorbidity for mortality in patients with stable coronary artery disease [Text] / M. Sachdev, J. L. Sun, A. A. Tsatis, C. L. Nelson, D. B. Mark, J. G. Jollis // Journal of the American College of Cardiology. – 2004. – Vol. 43, Issue 4. – P. 576–582. doi: 10.1016/j.jacc.2003.10.031
4. Tauseef, A. Frequency of comorbidities and risk factors among ischaemic heart disease patients in Karachi – perspective from three tertiary care hospitals [Text] / A. Tauseef, W. Fareed, A. Bugti, M. H. Naim, M. N. Lashari // Journal Of Pakistan Medical Association. – 2015. – Vol. 65, Issue 2. – P. 235–238.
5. Бабак, М. О. Роль поліморфізму генів адипокінів (адипонектину та лептину) у розвитку ожиріння та асоційованих з ожирінням диспластичних змін слизової оболонки стравоходу [Текст] / М. О. Бабак // Український терапевтичний журнал. – 2010. – № 3. – С. 15–22.
6. Dias, N. F. Lack of mutations in the leptin receptor gene in severely obese children [Text] / N. F. Dias, A. E. Fernandes, M. E. de Melo, H. L. Reinhardt, C. Cercato, S. M. F. Villares et. al. // Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. – 2012. – Vol. 56, Issue 3. – P. 178–183. doi: 10.1590/s0004-27302012000300005
7. Guízar-Mendoza, J. M. Association analysis of the Gln223Arg polymorphism in the human leptin receptor gene, and traits related to obesity in Mexican adolescents [Text] / J. M. Guízar-Mendoza, N. Amador-Licona, S. E. Flores-Martínez, M. G. López-Cardona, R. Ahuatzin-Trémary, J. Sánchez-Corona // Journal of Human Hypertension. – 2005. – Vol. 19, Issue 5. – P. 341–346. doi: 10.1038/sj.jhh.1001824
8. Suriyaprom, K. Measurement of the levels of leptin, BDNF associated with polymorphisms LEP G2548A, LEPR Gln223Arg and BDNF Val66Met in Thai with metabolic syndrome [Text] / K. Suriyaprom, R. Tungtrongchitr, K. Thawnasom // Diabetol Metab Syndr. – 2014. – Vol. 6, Issue 1. – P. 6. doi: 10.1186/1758-5996-6-6
9. Bienertová-Vasků, J. A. Association between variants in the genes for leptin, leptin receptor, and proopiomelanocortin with chronic heart failure in the Czech population [Text] / J. A. Bienertova-Vasku, L. Spinarova, P. Bienert, A. Vasku // Heart and Vessels. – 2009. – Vol. 24, Issue 2. – P. 131–137. doi: 10.1007/s00380-008-1090-5
10. Ghali, Z. H. Structure of Ukrainian population on SNP rs1137101 of leptin receptor gene LEPR [Text] / Z. H. Ghali, I. H. Ahmed, M. Yu. Gorshunskaya, A. K. Pochernyaev, L. A. Atramentova // The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series: biology. – 2012. – Vol. 15, Issue 1008. – P. 94–98.
11. Paracchini, V. Genetics of leptin and obesity: A HuGE Review [Text] / V. Paracchini, P. Pedotti, E. Taioli // American Journal of Epidemiology. – 2005. – Vol. 162, Issue 2. – P. 101–114. doi: 10.1093/aje/kwi174
12. Bender, N. Association between variants of the leptin receptor gene (LEPR) and overweight: a systematic review and an analysis of the CoLaus study [Text] / N. Bender, N. Allemann, D. Marek, P. Vollenweider, G. Waeber, V. Mooser et. al. // PLoS ONE. – 2011. – Vol. 6, Issue 10. – P. e26157. doi: 10.1371/journal.pone.0026157
13. Salopuro, T. Genetic variation in leptin receptor gene is associated with type 2 diabetes and body weight: The Finnish Diabetes Prevention Study [Text] / T. Salopuro, L. Pulkkinen, J. Lindström, J. G. Eriksson, T. T. Valle, H. Hämäläinen et. al. // International Journal of Obesity. – 2005. – Vol. 29, Issue 10. – P. 1245–1251. doi: 10.1038/sj.ijo.0803024
14. Roszkowska-Gancarz, M. Functional polymorphisms of the leptin and leptin receptor genes are associated with longevity and with the risk of myocardial infarction and of type 2 diabetes mellitus [Text] / M. Roszkowska-Gancarz, A. Kurylowicz, J. Polosak, M. Mossakowska, E. Franek, M. Puzianowska-Kuźnicka // Endokrynologia Polska. – 2014. – Vol. 65, Issue 1. – P. 11–16. doi: 10.5603/ep.2014.0002

Дата надходження рукопису 12.01.2017

Аль Салім Аяд Абдуллах, аспірант, кафедра внутрішньої медицини № 1, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018
E-mail: ayad_12_12@yahoo.com

Станіславчук Микола Адамович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра внутрішньої медицини № 1, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018
E-mail: stanislav53@yahoo.com

Заїчко Наталія Валентинівна, доктор медичних наук, доцент, завідувач кафедри, кафедра біологічної та загальної хімії, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018
E-mail: nzaichko@mail.ru