

Курбанов Р. Д., Срожидинова Н. З.

ЗНАЧЕНИЕ PRO12ALA ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА PPARγ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

*Республиканский Специализированный Центр Кардиологии,
г. Ташкент, Узбекистан*

Kurbanov R. D., Srojidinova N. Z.

ROLE OF THE PPARγ PRO12ALA POLYMORPHISM IN HYPERTENSION AND METABOLIC SYNDROME

*Republic Specialized Centre of Cardiology,
Tashkent, Uzbekistan*

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение Pro12Ala полиморфизма гена PPARγ среди здоровых лиц и больных АГ узбекской популяции и оценка ассоциации Pro12Ala полиморфизма гена PPARγ с уровнем АД и процессами сердечно-сосудистого ремоделирования.

Материалы и методы. Обследованы 163 больных АГ и 50 здоровых лиц мужского пола узбекской национальности. Метаболический синдром (МС) устанавливали согласно классификации IDF, 2005г. Проводились исследования: пероральный тест толерантности к глюкозе, ЭхоКГ с доплерографией, тест с реактивной гиперемией, определение толщины КИМ общей сонной артерии, липидный спектр крови и микроальбуминурии. Pro12Ala полиморфизм гена PPARγ определялся с помощью ПЦР с применением специфических праймеров и рестриктазы.

Результаты. Изучение распространенности Pro12Ala полиморфизма гена PPARγ показало достоверно большее накопление Pro-аллеля как среди больных с АГ (89,9%), так и среди здоровых лиц (83%). У больных с АГ и МС не выявлено связи между Pro12Ala полиморфизм гена PPARγ и уровнем АД, ММЛЖ, липидов и гликемии. При этом у больных с АГ и МС-носителей Pro-аллеля

SUMMARY

Aim. To study prevalence of Pro12Ala polymorphism of the PPARγ gene in Uzbek hypertensive patients and healthy men and its association with blood pressure and cardiovascular remodeling process.

Methods. We observed 169 hypertensive patients and 50 healthy men Uzbek nationality. Metabolic syndrome (MS) was defined according to IDF, 2005. It has been performed oral glucose tolerance test, echocardiography, reactive hyperemia test, definition of common carotid intima-media thickness, lipids, microalbuminuria (MAU). Genotyping of Pro12Ala polymorphism of the PPARγ gene was determined by PCR amplification with allele-specific primers.

Results. Analysis of frequency distribution of Pro12Ala polymorphism of the PPARγ gene has shown significantly greater accumulation of Pro-allele both among hypertensive patients (89.9%) and healthy subjects (83%). There was no association between Pro12Ala polymorphism of the PPARγ gene and blood pressure, left ventricular mass lipid and glucose levels in hypertensive patients with MS. It has been revealed higher heart rate and MAU in hypertensive patients with MS-carriers of Pro-allele as compared with Ala-allele carriers. Genetic risk assessment of MS by multiplicative model of

гена PPAR γ обнаружены более высокая ЧСС и МАУ по сравнению с носителями Ala-аллеля гена PPAR γ . Расчет генетического риска развития МС с использованием мультипликативной модели на следования показал, что наличие Pro-аллеля гена PPAR γ было связано с повышенным риском (ОШ 1,73 при 95% ДИ 0,89-3,37), а наличие Ala-аллеля – со сниженным риском развития МС (ОШ 0,58 при 95% ДИ 0,30-1,13).

Заключение. Выявлена высокая частота Pro12 аллеля и Pro/Pro генотипа Pro12Ala полиморфного маркера PPAR γ как у больных АГ с наличием и отсутствием МС, так и у здоровых лиц узбекской национальности. У больных АГ с МС – носителей Pro-аллеля Pro12Ala полиморфного маркера PPAR γ – вероятность развития МС выше по сравнению с носителями Ala-аллеля.

Ключевые слова: Pro12Ala полиморфизм гена PPAR γ , артериальная гипертензия, метаболический синдром.

Контактная информация:

Курбанов Равшанбек Давлатович	Республиканский Специализированный Центр Кардиологии МЗ РУз, директор. Тел.: +998-71-237-38-16(приемная)
Срожидинова Нигора Зайнутдиновна	Республиканский Специализированный Центр Кардиологии МЗ РУз, старший научный сотрудник. Лаборатория Артериальной гипертензии и молекулярно-генетических исследований. 100052, Ташкент, Республика Узбекистан, Ул. Осиё, 4 Тел.: +998-97-804-01-12 Факс: +998-71-234-16-67 E-mail: nigora_s@bcc.com.uz

В настоящее время широко обсуждается вопрос о роли генетических факторов в развитии метаболического синдрома (МС) и его компонентов, таких как ожирение, дислипидемия и нарушение углеводного обмена, способствующих увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Одну из центральных ролей в регуляции метаболизма липидов и углеводов играют транскрипционные регуляторы липидной природы – ядерные рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (Peroxisome Proliferator Activated Receptor – PPAR, NR1Cs) – представляющие собой один из классов лиганд-активируемых факторов транскрипции [1]. После связывания лигандов малой молекулярной массы они активируют транскрипцию генов, контролирующих жировой и углеводный метаболизм.

У животных и человека определены три вида

inheritance has shown that availability of Pro-allele has associated with high risk of MS (OR 1.73, 95%CI 0.84-3.37) but presence of Ala-allele has associated with low risk of MS (OR 0.58 95%CI 0.30-1.13).

Conclusion. It has been found high frequency of Pro-allele and Pro/Pro genotype of Pro12Ala polymorphism of the PPAR γ gene both among hypertensive patients with or without MS and healthy subjects of Uzbek nationality. Probability of MS development is higher in hypertensive patients with MS-carriers of Pro-allele of Pro12Ala polymorphism of the PPAR γ gene as compared with Ala-allele carriers.

Key words: Pro12Ala polymorphism of the PPAR γ gene, hypertension, metabolic syndrome.

рецепторов, PPARs: PPAR α , PPAR β/δ и PPAR γ . PPAR α экспрессируется, главным образом, в тканях с высоким уровнем катаболизма ЖК (печень, мозг, бурый жир, почки, сердце, скелетные мышцы). PPAR γ – в белой и бурой жировой ткани, и, в незначительной степени, в сердце и скелетных мышцах. Оба типа рецепторов экспрессируются в сосудистом эндотелии, гладкомышечных клетках сосудов и в макрофагальных пенных клетках. PPAR δ экспрессируются в большинстве тканей [2]. PPAR γ является основным фактором регуляции дифференцировки адипоцитов, а также способствует экспрессии белка, транспортирующего жирные кислоты, повышает экспрессию и активность ацетил-КоА-синтазы, фосфатидилинозитол-3-киназы, увеличивает экспрессию гена адипонектина, транспортера глюкозы (GLUT-4), SIRT-1 и 2, подавляет экспрессию гена лептина, участвует

Таблица 1. Биологические эффекты изоформ рецепторов PPAR [3]

PPAR	Экспрессия в тканях	Лиганды	Функции
PPAR α	Печень, сердце, почки, скелетные мышцы	ЖК (фибраты)	Окисление СЖК, противовоспалительный
PPAR β/δ	Различные ткани	ЖК	Органогенез (пренатальный период), окисление СЖК
PPAR γ	Адипоциты, макрофаги, сердце, мышцы	ПНЖК (глитазоны)	Адипогенез, липогенез, регуляция инсулиночувствительности, антипролиферативный

в регуляции белков, разобщающих окислительное фосфорилирование, ингибирует экспрессию в жировой ткани ФНО-альфа, что сопровождается снижением инсулиновой сопротивляемости и улучшением секреции инсулина бета-клетками.

Известны три изоформы продукта гена PPAR γ (табл. 1), наиболее изученного рецептора, играющего ключевую роль в дифференцировке адипоцитов, распределении жировой ткани, балансе энергии, метаболизме липидов и гомеостазе глюкозы [4]. Так, PPAR γ 1 экспрессируется в организме практически повсеместно, PPAR γ 2 – в жировой ткани, PPAR γ 3 – в адипоцитах, макрофагах, эпителии толстого кишечника.

Человеческий ген PPAR γ расположен на хромосоме 3 и охватывает геномный сегмент более 150 kb. Он состоит из 9 экзонов (A1, A2, B и 1–6), среди которых две различные изоформы мРНК PPAR γ и протеин, PPAR γ 1 и PPAR γ 2, образуются с использованием отдельных промоторов и 5 экзонов. мРНК PPAR γ 1 состоят из экзонов A1, A2 и 1–6 и транскрибируются из промотора P2, тогда как мРНК PPAR γ 2 являются комбинацией экзонов B и 1–6 и транскрибируются из промотора P2. Два протеина отличаются присутствием добавочных 28 NH2-терминальных аминокислот PPAR γ 2 [5].

Ген PPAR γ кодирует гамма-рецептор, который в основном продуцируется в жировой ткани, и индуцирует пролиферацию пероксисом, отвечающих за окисление жирных кислот. Также данный рецептор регулирует дифференцировку адипоцитов и гомеостаз глюкозы (определяет потребность мышечной ткани в глюкозе и ее чувствительность к инсулину), стимулирует синтез и выброс печенью параоксоназы, связывает гиполлипидемические препараты и жирные кислоты, участвует в регуляции костного метаболизма.

Наиболее изученным полиморфизмом гена PPAR γ , является Pro12Ala-полиморфизм (rs1801282), представляющий собой замену нуклеотида цитозина – С на гуанин – G в 34 положении экзона B, что приводит к замещению про-

лина на аланин в аминокислотном положении 12 изоформы PPAR γ 2. Тип наследования мутации аутосомно-доминантный, частота гетерозигот в популяциях европейского типа достигает 20%, гомозигот, носителей генотипа GG (что соответствует Ala/Ala) – до 2%. Молекулярные эффекты мутации: при варианте 12Ala активность рецептора понижена, что приводит к угнетению вышеуказанных процессов, повышению уровня общего холестерина и ЛПВП, снижению уровня триглицеридов и повышению чувствительности тканей к инсулину.

В ряде работ продемонстрирована роль Pro12Ala полиморфного маркера гена PPAR γ в развитии инсулинорезистентности (ИР), сахарного диабета и атеросклероза. Однако роль Pro12Ala полиморфизма гена PPAR γ в развитии нарушений углеводного и липидного обмена у пациентов АГ и МС узбекской национальности до настоящего момента не изучено.

Цель исследования: изучить распределение частот генотипов и аллелей Pro12Ala полиморфизма гена PPAR γ среди здоровых лиц и больных АГ узбекской популяции и оценить ассоциацию Pro12Ala полиморфизма гена PPAR γ с уровнем АД и процессами сердечно-сосудистого ремоделирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 163 больных АГ и 50 здоровых лиц мужского пола узбекской национальности. Средний возраст больных составил 45,4±11,0 лет, длительность АГ – 4,9±4,3 лет. МС устанавливали согласно классификации IDF, 2005г. Всем больным проводились: пероральный тест толерантности к глюкозе, определение липидного спектра крови и микроальбуминурии. Для оценки параметров внутрисердечной гемодинамики проводилось ЭхоКГ с доплерографией. Эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) оценивалась с помощью теста реактивной ги-

Таблица 2. Частота генотипов и аллелей Pro12Ala полиморфизма гена PPAR γ у здоровых и больных АГ

	Все больные АГ (n=163)	Больные АГ с МС (n=118)	Больные АГ без МС (n=45)	Здоровые лица (n=50)
Генотипы				
Pro/Pro	80,4%	79,7%	82,2%	66%
Pro/Ala	19,0%	19,5%	17,8%	34%
Ala/Ala	0,6%	0,8%	0%	0%
	$\chi^2=255,82$, df=2, p=0,000	$\chi^2=180,187$, df=2, p=0,000	$\chi^2=118,42$; df=1; p=0,000	$\chi^2=84,50$; df=1; p=0,000
Аллели				
Pro12	89,9%	89,4%	91,1%	83%
Ala12	10,1%	10,6%	8,9%	17%
	$\chi^2=411,54$, df=1, p=0,000	$\chi^2=290,04$, df=1, p=0,000	$\chi^2=75,8$; df=2; p=0,000	$\chi^2=49,02$; df=2; p=0,000

перемии. Толщину КИМ общей сонной артерии (ОСА) определяли с помощью ультразвука высокого разрешения.

Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови по стандартному протоколу с использованием набора реагентов Diatom TM DNA Prep 200 (производство ООО «Лаборатория ИзоГен»). Путем ПЦР-амплификации изучали распределение Pro12Ala полиморфного маркера гена PPAR γ . ПЦР анализ проводили с использованием набора реагентов для ПЦР амплификации ДНК GenePak TM PCR Core (производство ООО «Лаборатория ИзоГен»). Для проведения ПЦР амплификации использовали GeneAmp® ПЦР система 9700 с золотым 96-ячеечным блоком (Applied Biosystems). Для генотипирования Pro12Ala полиморфного маркера гена PPAR γ использовалась следующая последовательность праймеров:

- Forward primer 5'- TCT GGG AGA TTC TCC TAT TGGC-3'
- Reverse primer 5'- CTG GAA GAC AAC TAC AAG AG-3'

Амплификацию полиморфных участков гена

PPAR γ проводили по следующей программе: первый цикл – 94°C/5мин, 35 циклов – 94°C/30сек, 52°C/30сек, 72°C/30сек, последний цикл – 72°C/5мин. ПЦР продукт для Pro12Ala полиморфного маркера гена PPAR γ имел 154 п.н.

Для идентификации аллелей применялись рестриктаза BstSFI. Пробы выдерживались в течение 2-х часов при температуре 60°C. Конечные продукты расщепления фракционировали с помощью электрофореза в 4% агарозном геле с последующей окраской в растворе бромистого этидия (0,01%) и визуализацией под ультрафиолетовым светом [6].

В результате амплификации фрагмент, состоявший из 154 п.н., соответствовал широко распространенному Pro12 аллелю, а наличие двух фрагментов из 132 п.н. и 22 п.н. – Ala12 аллелю, наличие трех фрагментов: 154 п.н., 132 п.н. и 22 п.н. оценивалось как гетерозиготное состояние Pro12/ Ala12 (рис. 1).

Статистическая обработка полученных резуль-

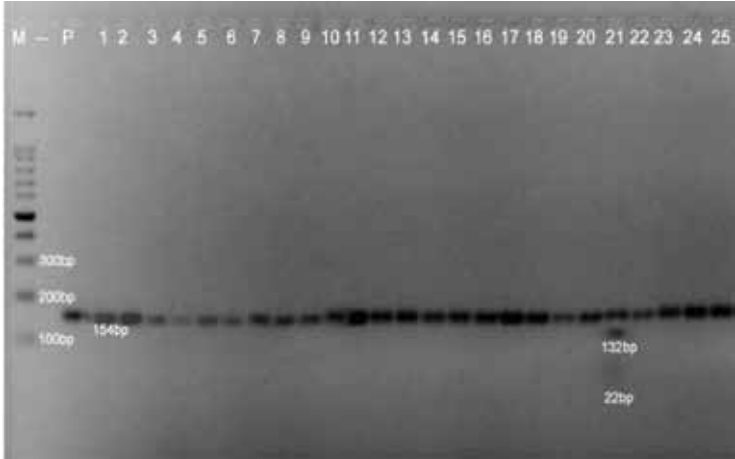


Рис. 1. Результаты RLFP-анализа Pro12Ala полиморфизма гена PPAR γ .

Таблица 3. Сравнительная характеристика больных АГ и МС с учетом носительства Pro12Ala полиморфного маркера гена PPAR γ

Параметры	Pro-аллель (n=188)	P	Ala-аллель (n=48)
САД, мм рт. ст.	159,9±16,1	0,71	157,3±14,5
ДАД, мм рт. ст.	102,4±9,6	0,31	100,8±9,6
ЧСС, уд/мин.	79,9±9,3	0,034*	76,5±7,8
иММЛЖ, г/м2	167,3±40,3	0,37	161,8±28,9
Δ D, %	4,3±6,0	0,05	6,3±7,5
КИМ, мм	0,99±0,24	0,32	0,95±0,20
МАУ, мг/л	25,1±31,5	0,020*	13,9±15,5
ОХС, мг/дл	222,0±34,8	0,48	217,7±48,1
ТГ, мг/дл	206,0±111,9	0,78	212,0±207,0
ХСЛВП, мг/дл	39,7±6,4	0,18	38,4±6,0
ХСЛНП, мг/дл	142,0±30,7	0,34	137,0±39,1
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,9±0,9	0,32	4,7±0,5

татов проводилась по стандартным программам из пакета Statistica 6.0. Оценивалось соответствие числовых данных нормальному закону распределения. Определяли: выборочное среднее арифметическое \bar{X} ; выборочное среднее квадратичное (стандартное) отклонение – SD; результаты представлены $\bar{X} \pm SD$. Для оценки различий между сравниваемыми средними значениями независимых использовали t- критерий Стьюдента. Для анализа достоверности различий между качественными признаками использовали критерий χ^2 . Рассчитывали относительный риск (ОШ) с использованием мультипликативной генетической модели. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди обследованных больных частота встречаемости Pro12 аллеля гена PPAR γ составила 89,9%, а Ala12 аллеля – 10,1%, $\chi^2=411,54$, df=1, $p=0,000$. У больных АГ Pro/Pro генотип встречался в 80,4% случаев, Pro/Ala генотип – в 19,0%, Ala/Ala генотип – в 0,6% случаях, $\chi^2=255,82$, df=2, $p=0,000$.

Распределение Pro12Ala полиморфного маркера гена PPAR γ у здоровых лиц было несколько иным, в частности, отмечено отсутствие Ala/Ala гомозигот, преобладание Pro/Pro генотипа (66%) против Pro/Ala генотипа (33%), $\chi^2=49,02$; df=2; $p=0,000$, а частоты Pro12 и Ala12 – аллелей составили 83% и 17%, соответственно ($\chi^2=84,50$; df=1; $p=0,000$).

Среди обследованных больных с АГ МС диагностирован у 118 больных (72,4%). Частота

распределения аллелей и генотипов Pro12Ala полиморфизма гена PPAR γ у больных АГ с МС следующей: носительство Pro12 аллеля встречалось в 89,4% случаев, а носительство Ala12 аллеля – в 10,6% случаев, $\chi^2=290,04$, df=1, $p=0,000$. Pro/Pro генотип встречался в 79,7% случаев, Pro/Ala генотип – в 19,5%, Ala/Ala генотип – в 0,8% случаях, $\chi^2=180,187$, df=2, $p=0,000$.

У больных с АГ без МС соотношение Pro/Pro:Pro/Ala:Ala/Ala-генотипов было 82,2%:17,8%:0 ($\chi^2=75,8$; df=2; $p=0,000$), а частоты Pro12 и Ala12 – аллелей 91,1%:8,9% ($\chi^2=118,42$; df=1; $p=0,000$), таблица 2.

Следует отметить, что распределение частот генотипов среди больных и здоровых лиц соответствовало равновесию Харди-Вайнберга.

Таким образом, выявлено накопление Pro12 аллеля и Pro/Pro генотипа как у больных АГ с и без МС, так и у здоровых лиц узбекской национальности.

В дальнейшем анализ ассоциации Pro12Ala полиморфизма гена PPAR γ с показателями системной и центральной гемодинамики, маркерами сосудистого ремоделирования проводился в зависимости от носительства аллелей в группе больных с АГ и МС (табл. 3).

При анализе показателей уровня АД, иММЛЖ, липидов носители Pro- и Ala-аллелей между собой не различались. Уровень гликемии натощак и после нагрузки также не зависела от Pro12Ala полиморфизма гена PPAR γ . Следует отметить, что у носителей Pro-аллеля гена PPAR γ выявлена более высокая ЧСС: 79,9±9,3 уд/мин против 76,5±7,8 уд/мин, $p=0,034$. Носители Pro-аллеля

имели несколько выраженную нарушенную ЭЗВД по сравнению с носителями Ala-аллеля: 4,3 \pm 6,0% против 6,3 \pm 7,5%, $p=0,05$. Уровень МАУ также был достоверно высокий в группе больных-носителей Pro-аллеля гена PPAR γ : 25,1 \pm 31,5 мг/л против 13,9 \pm 15,5 мг/л, $p=0,020$.

Расчет генетического риска развития МС с использованием мультипликативной модели наблюдения показал, что наличие Pro-аллеля гена PPAR γ было связано с повышенным риском (ОШ 1,73 при 95% ДИ 0,89-3,37), а наличие Ala-аллеля – со сниженным риском развития МС (ОШ 0,58 при 95% ДИ 0,30-1,13), но без статистической достоверности, $p=0,1$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Частота встречаемости генотипов Pro12Ala полиморфизма гена PPAR γ изучена в различных популяциях. Во всех популяциях отмечено широкое распространение Pro12-аллеля и Pro/Pro-генотипа. В исследовании G. Sanchez et al., проведенное у испанцев ($n=464$) распространенность Pro/Pro-генотипа составила 82,9% у мужчин, 83,1% у женщин, гетерозигот – 15,7%, 16,5%, гомозигот по Ala12-аллелю – 1,4%, 0,4%, соответственно [7]. Исследование, проведенное на датской популяции ($n=2245$), показало также большее накопление Pro/Pro-генотипа среди лиц с ИР, так и без ИР: 75,5% и 74,2%, соответственно. Распределение гетерозигот среди обеих групп было равномерным: 23,8% и 23%, соответственно. Отмечалось несколько большее накопление Ala/Ala генотипа у лиц без ИР (2,8%) по сравнению лиц без ИР (0,7%) [8]. В азиатских популяциях наблюдается аналогичная картина, но частота Ala12-аллеля была значительно ниже. Так, в исследовании J. Yamamoto, проведенное среди японцев – больных с АГ, частота Pro/Pro-генотипа составила 95,1%, Pro/Ala-генотипа – 4,9%, Ala/Ala генотип отсутствовал [6]. Среди китайцев – больных АГ и МС распределение генотипов Pro12Ala полиморфизма гена PPAR γ было аналогичным: гомозиготы по Pro12-аллелю – 90,9%, гетерозиготы – 9,09%, гомозиготы по 12Ala-аллелю отсутствовали [9].

По данным Мкртумян А. М. и соавт. частота встречаемости Pro аллеля была выше частоты Ala аллеля в русской популяции. Так, определение частот аллелей Pro и Ala показало, что в группе больных с МС они составили, соответственно, 0,81 и 0,19, в группе лиц без МС – 0,69 и 0,31. При оценке распределения частот генотипов Pro12Ala полиморфного маркера гена PPAR γ отмечено, что частоты генотипов Pro/Pro, Pro/Ala и Ala/Ala в группе больных МС составили 0,65, 0,33 и 0,02,

соответственно. В контрольной группе обнаружены следующие частоты указанных генотипов Pro12Ala полиморфного маркера гена PPAR γ : 0,52, 0,33 и 0,15, соответственно [10].

По результатам нашего исследования у лиц узбекской популяции также отмечается большее накопление Pro12 аллеля и Pro/Pro генотипа как у больных АГ с и без МС, так и у здоровых лиц.

Вопрос о влиянии Pro12Ala полиморфизма гена PPAR γ на риск развития нарушений углеводного и липидного обмена остается открытым, т.к. полученные результаты разноречивые. По данным ряда авторов Pro12Ala полиморфный маркер гена PPAR γ ассоциируется с уровнем глюкозы, инсулина, липидов, а также с риском развития сахарного диабета [11]. Так, в исследовании L. Dongxia выявлено, что 12Ala-аллель носит протективный характер, а носители Pro/Pro генотипа имели более высокий уровень инсулина натощак, индекса HOMA-IR [9]. У больных СД-2 выявлена связь полиморфного маркера Pro12Ala с увеличением ИМТ [12]. Результаты исследования M. Ghousaini также свидетельствуют об ассоциации Pro12-аллеля с повышенным уровнем инсулина, индекса HOMA-IR у лиц с ожирением, и носительство данного аллеля увеличивает риск развития сахарного диабета у лиц с ожирением [13]. Схожие данные получены в исследованиях Gonzalez Sanchez [7] и L. Frederiksen [8], где носители 12Ala-аллеля имели большую инсулиночувствительность и лучший липидный профиль по сравнению с носителями Pro/Pro генотипа. В исследовании на мексиканской популяции S.A. Cole и соавт., напротив, доказали явную связь генотипа Ala/Ala с развитием ожирения, что, в свою очередь, является риском развития ИР [14].

Следует отметить, в некоторых исследованиях вышеуказанные взаимосвязи не найдены. В исследовании J. Yamamoto не выявлена ассоциация между Pro12Ala полиморфизмом гена PPAR γ и инсулиночувствительностью [6]. При изучении различных полиморфизмов (-681C>G, -689C.T, Pro12Ala, 1431C>T) у лиц с МС французской популяции выявлено, что в отдельности ни один из полиморфизмов не ассоциировался с МС, но специфический гаплотип этих полиморфизмов гена PPAR γ ассоциировался с повышенным риском МС [15]. В исследовании, проведенном на датской популяции, S.K. Hansen и соавт. тоже не обнаружили ассоциации данного полиморфизма с СД 2 типа [16]. Мы в своем исследовании также не нашли ассоциацию с Pro12Ala полиморфизмом гена PPAR γ и показателями системной и центральной гемодинамики, липидов, гликемии. Но выявлена взаимосвязь между носительством Pro аллеля гена

PPAR γ и уровнем ЧСС, МАУ.

Согласно полученным данным Мкртумян А.М. и соавт., риск развития МС в русской популяции оказался связан с носительством Pro аллеля (OR = 2,06; CI - 1,30-3,26) и генотипа Pro/Pro (OR = 1,74; CI = 1,01-3,06) Pro12Ala полиморфного маркера гена PPAR γ [10]. В другом исследовании, проведенной Кобалавой Ж.Д. и др., у больных АГ показано, что у носителей Pro аллеля гена PPAR γ ИР встречался чаще, чем у пациентов-носителей Ala аллеля. Установлена связь Pro12Ala полиморфного маркера гена PPAR γ со значениями ДАД [17]. По результатам нашего исследования носительство Pro аллеля также связано с риском развития МС (ОШ 1,73 при 95% ДИ 0,89-3,37), но без статистической достоверности, $p=0,1$.

Итак, в настоящее время активно обсуждается возможность определения генетической предрасположенности к развитию ИР. Взаимосвязь между генетическими и средовыми при формировании МС является сложной и пока еще недостаточно понятной. Несмотря на то, что окончательно неизвестны все генетические маркеры, развитие высоких технологий позволит производить массовое обследование населения для выявления генетически обусловленной предрасположенности к МС.

ВЫВОДЫ

1. Впервые изучен Pro12Ala полиморфизм гена PPAR γ у больных мужчин АГ с наличием и отсутствием МС и здоровых лиц узбекской популяции. Выявлено накопление Pro12 аллеля и Pro/Pro генотипа Pro12Ala полиморфного маркера PPAR γ как у больных АГ с наличием и отсутствием МС, так и у здоровых лиц узбекской национальности.

2. Pro12Ala полиморфизм гена PPAR γ не ассоциируется со степенью АГ, ГЛЖ, но носительство Pro-аллеля связано с выраженностью ЧСС, МАУ и дисфункцией эндотелия у больных АГ с МС узбекской национальности.

3. У больных АГ с МС – носителей Pro-аллеля Pro12Ala полиморфного маркера PPAR γ вероятность развития МС выше (ОШ 1,73 при 95% ДИ 0,89-3,37), в то время как у носителей Ala-аллеля она существенно ниже (ОШ 0,58 при 95% ДИ 0,30-1,13), но без статистической достоверности, $p=0,1$, что требует дальнейших исследований с включением большой выборки больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Desvergne B., Michalik L., Wahli W. *Transcriptional Regulation of Metabolism* // *Physiol. Rev.* – 2006. – Vol. 86. – P. 465–514.
2. Desvergne B., Wahli W. *Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of Metabolism* // *Endocr. Rev.* – 1999. – V. 20. – P. 649–688.
3. Kie-Wilk B., Dembinska-Kie A., Olszanecka A., et al. *The selected pathophysiological aspects of PPARs activation.* // *J. of Physiology and pharmacology* – 2005; 56 (2): p. 149.162.
4. Semple R.K. Chatterjee V.K., O'Rahilly S. *PPAR gamma and human metabolic disease* // *J. Clin. Invest.* – 2006. – V. 116 (3). – P. 581–585.
5. Cresci S. *PPAR genomics and pharmacogenomics: implications for cardiovascular disease* // *PPAR Research.* – 2008. – Vol. 2008. – 11 Pages.
6. Yamamoto J., Kageyama S., Nemoto M. *PPAR γ 2 Pro12Ala Polymorphism and Insulin Resistance in Japanese Hypertensive Patients.* // *Hypertens Res* 2002; 25: 25–29
7. Gonzalez Sanchez J L, Serrano Rios M., Fernandez Perez C. et al. *Effect of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor g-2 gene on adiposity, insulin sensitivity and lipid profile in the Spanish population.* // *European Journal of Endocrinology* (2002) 147 495–501.
8. Frederiksen L., Brodbek K., Fenger M. et al. *Studies of the Pro12Ala Polymorphism of the PPAR-Gene in the Danish MONICA Cohort: Homozygosity of the Ala Allele Confers a Decreased Risk of the Insulin Resistance Syndrome.* // *J Clin Endocrinol Metab* 87: 3989–3992, 2002.
9. Dongxia L., Qi H., Lisong L., Jincheng G. *Association of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gene Pro12Ala and C161T Polymorphisms With Metabolic Syndrome.* // *Circ J* 2008; 72: 551 –557.
10. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В., Маркина Н.В. *Молекулярно-генетические особенности, характер метаболизма глюкозы и функция эндотелия у больных метаболическим синдромом русской популяции.* // *Сахарный диабет* 2008;4:26-30.
11. Swarbrick M.M., Chapman C.M.L., McQuillan B.M.A. *Pro12Ala polymorphism in the human peroxisome proliferator-activated receptor-g2 is associated with combined hyperlipidaemia in obesity.* // *European Journal of Endocrinology* (2001) 144 277-282.
12. Vaccaro O. et al. *Pro12Ala polymorphism of the PPAR gamma 2 locus modulates the relationship between energy intake and body weight in type 2 diabetic patients* // *Diabetes Care.* - 2007. - Vol. 30, № 5. p.1156-1161.

13. Ghoussaini M., Meyre D., Lobbens S. et al. *Implication of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma 2 gene in type 2 diabetes and obesity in the French population. // BMC Medical Genetics 2005;6:11:1471-2350.*
14. Cole S. A. et al. *The Pro12Ala variant of peroxisome proliferator-activated receptor-G2 (PPARG2) is associated with measures of obesity in Mexican Americans // Int. J. Obes. - 2000. - № 24. - P. 522-524.*
15. Meirhaeghe A., Cottel D., Amouyel P., Dallongeville J. *Association Between Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Haplotypes and the Metabolic Syndrome in French Men and Women. // Diabetes 2005;54: 3043-3048.*
16. Hansen SK, Nielsen EM, Ek J, Andersen G. et al. *Analysis of separate and combined effects of common variation in KCNJ11 and PPARG on risk of type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90(6):3629-3637.*
17. Кобалава Ж.Д., Носиков В.В., Толкачева В.В. и др. *Клинико-генетические детерминанты нарушений углеводного обмена у больных с артериальной гипертонией и избыточной массой тела. // Кардиология 2005;4:37-43.*