

The aim of the study was to establish a possible association between rs4977574 ANRIL gene polymorphism and clear cell renal cell carcinoma (CCRCC) development in representatives of Ukrainian population which are smokers and non-smokers.

Object and methods. Whole venous blood of 101 patients with CCRCC (42 women and 59 men) and 100 patients without oncopathology history (34 women and 66 men) was used in the study. DNA from blood white cells was extracted using GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (Thermo Fisher Scientific, USA). Genotyping of rs4977574 ANRIL gene polymorphic locus was performed using real-time polymerase chain reaction (real-time PCR) method in the presence of TaqMan assay C_31720978_30. The mathematical data were processed using the SPSS software package (version 17.0). P values < 0.05 were considered as statistically significant.

Results. It was found that difference in rs4977574-genotype distribution between patients with CCRCC and control persons was absent in general group (P = 0.216). At the same time, the statistical analysis stratified by smoking showed that both in non-smokers and smokers rs4977574-genotypes frequency also did not differ significantly between comparison groups (P = 0.511 and P = 0.099, respectively). However, after adjusting for age, gender, body mass index, and smoking habits statistically significant association between rs4977574 ANRIL gene polymorphism and risk of kidney cancer development was detected in smokers subjects under superdominant inheritance model (P = 0.043). It was revealed that heterozygotes (AG-genotype) have 2.85-fold higher risk of CCRCC development (95% CI = 1.003-7.884) compared to smokers with AA- and GG-genotypes.

Conclusion. The rs4977574 ANRIL gene polymorphism is related to risk of kidney cancer development only in smokers. Smokers with rs4977574AG-genotype have higher risk of kidney cancer emergence compared to rs4977574AA- and rs4977574GG-homozygotes.

Key words: long non-coding RNA, ANRIL, gene polymorphism, kidney cancer, smoking.

Рецензент – проф. Старченко І. І.
Стаття надійшла 02.10.2019 року

DOI 10.29254/2077-4214-2019-4-1-153-177-181

УДК 616-056.52-056.7: 616.153.9

Фараджева С. С.

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА FTO (FAT MASS AND OBESITY ASSOCIATED) С НЕКОТОРЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ЖИРОВОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Азербайджанский Государственный Институт

Усовершенствования врачей им. А. Алиева (г. Баку, Азербайджан)

nauchnayastatya@yandex.ru

Связь публикации с плановыми научно-исследовательскими работами. Данная работа является фрагментом выполняемой диссертации на соискание ученой степени доктора философии по медицине «Современный подход к диагностике и прогностической оценке ожирения у больных сахарным диабетом типа 2».

Вступление. По современным оценкам, 2,1 миллиарда взрослых людей по всему земному шару в настоящее время имеют избыточный вес или страдают ожирением [1].

XXI век ознаменован веком бурного развития медицинской генетики, целью которой является выявление наследственной предрасположенности к патологическим процессам и разработке профилактики различных заболеваний. Чтобы предупредить болезнь, необходимо научиться ее предвидеть. С каждым годом мы все больше убеждались в том, что причиной многих болезней является условия внешней среды: напряженный ритм жизни, неправильное питание, потребление алкоголя, курение, возраст и др. Эти факторы внешней среды выступают в роли «пускового» механизма [2]. Однако, новейшие исследования XXI века выявили гены, определяющие генетическую предрасположенность человека к различным мультифакторным заболеваниям, в том числе и сахарному диабету типа 2 (СД2) и ожирению, которые реализуются в болезнь при нарушении экспрессии (функционирования) различных генов [3,4].

Своевременное выявление генных полиморфизмов генов-кандидатов – основа предиктивной (предсказательной) медицины. Эти знания позволят врачу дать индивидуальные рекомендации пациенту для предотвращения у него развития одного из мультифакторных заболеваний [5,6].

Аллельная архитектура СД2 и висцерального ожирения, переплетаясь, образует генные сети, обуславливающие развитие и сосудистых осложнений – ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, артериальной гипертензии, инсульта головного мозга нефропатии и др. [7].

Наиболее изученным из таких генов является ген FTO (*fat mass and obesity associated*), – ген, ассоциированный с жировой массой.

Ген FTO локализован на 16 хромосоме (16q12, 2). Обнаружено, что FTO экспрессируется больше всего в мозге и панкреатических островках, является общим генетическим маркером, как для сахарного диабета, так и для ожирения [7,8,9].

Сравнительная характеристика распределения генетических полиморфизмов данного маркера, развития нарушения жирового и углеводного обмена может позволить на основе выполнения генетического типирования разработать и осуществить на практике профилактические меры, направленные на модификацию образа жизни с целью отсрочить развитие СД2 и его осложнений [10].

Своевременное выявление и устранение факторов риска прогрессирования СД2 и его осложнений, в том числе генетически детерминированных, является ключевым для реализации в клинической диабетологической практике Азербайджанской Республики, профилактического подхода к СД2 и разрешению проблем экономического бремени этого социально-значимого заболевания.

Для того чтобы выявить фенотипические различия между пациентами СД2 с ожирением, проживающими в разных географических регионах республики, нами было проведено исследование полиморфизма гена ассоциированного с жировой массой (FTO), ассоциацию различных генотипов с некоторыми показателями жирового обмена. Данное исследование проведено в Азербайджане впервые.

Проведена оценка частоты встречаемости однонуклеотидных генетических полиморфизмов в общей выборке, а также – стратификация риска развития клинических (фенотипически проявляемых) метаболических СД2-ассоциированных нарушений в аспекте развития дислипидемии у пациентов с СД2 азербайджанской популяции.

Цель исследования – оценить некоторые клинико-генетические аспекты нарушения жирового обмена, в зависимости от носительства генетических полиморфизмов гена, ассоциированного с жировой массой FTO у пациентов с СД2 азербайджанской популяции, проживающих в разных регионах страны.

Объект и методы исследования. Обследовано 81 пациент с СД2, граждан Азербайджанской Республики, находившихся на амбулаторном или стационарном лечении в эндокринологическом, кардиологическом, нефрологическом отделениях Республиканской клинической больницы им. академика Мир-Касимова г. Баку; в Городском эндокринологическом диспансере г. Баку; Центральные районных больницах городов Ленкорани и Гусары Азербайджанской Республики. Возраст пациентов рассматриваемой выборки составил 54,7±8,8 лет, длительность болезни СД2 – 5,6±3,2 лет, индекс массы тела (ИМТ) – 32,5±5,7 кг/м².

Диагностика СД2 проведена согласно классификации ВОЗ (1999-2006).

Дизайн исследования предполагал проведение генетического типирования и клинико-лабораторного обследования 81 пациента с СД2, проживающих в разных регионах Азербайджана.

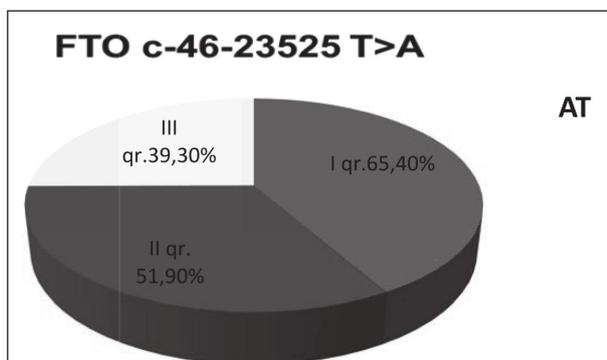


Рисунок 1 – Частота встречаемости генотипа AT гена FTO c-46-23525 T>A пациентов СД2 и ожирением в исследуемых регионах.

Из общего количества пациентов были сформированы 3 клинические группы, соответствующие 3 регионам Азербайджана и имеющие отличительные, традиционно сформированные, пищевые поведенческие особенности: Апшеронский регион (включая г. Баку) и близлежащие районы – I группа (26 пациентов); Южный, Ленкорань-Астаринский регион – II группа (27 пациентов); Северный, Куба-Кусарский регион – III группа (28 пациентов).

Однонуклеотидный полиморфизм гена-кандидата углеводного и жирового обмена FTO определен масс-спектрометрически на основе метода ионизации MALDI-TOF с помощью масс-спектрометра анализатора SEQUENOM Mass ARAY (США).

Ген FTO встречался в следующих вариантах:

ТТ-нормальный гомозиготный вариант

АТ-гетерозиготный мутантный вариант

АА-гомозиготный мутантный вариант

Процентное распределение генотипов гена FTO было подсчитано по формуле:

$$F = n/N;$$

где: N- количество обследуемых больных;

n-количество генотипов;

Распределение генотипов подсчитано в %.

Параметры липидного обмена включали определение в плазме крови общего холестерина (ОХ) и триглицеридов (ТГ) с помощью набора теста Cholesterol liquicolor методом CHOD-PAP и набора теста «TRIGLYCERIDES liquicolormono» методом GPO-PAP компании «Human» (Германия).

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием программы для статистического анализа данных Statistica6.0 for Windows.

Результаты исследования и их обсуждение. В результате наших исследований было выявлено, что в Азербайджане больные сахарным диабетом стра-

Таблица – Частота встречаемости генотипов гена FTO c-46-23525 T>A среди пациентов СД2 с ожирением

Генотипы	I группа (n=26)	II группа (n=27)	III группа (n=28)
ТТ-нормальный гомозиготный	6 (23,1%)	8 (29,6%)	9 (32,1%)
АТ-мутантный гетерозиготный	17 (65,4%)	14 (51,9%)	11 (39,3%)
АА-мутантный гомозиготный	3 (11,5%)	5 (18,5%)	8 (28,6%)

дают от ожирения и избыточной массы тела. В связи с этим необходимо определять полиморфизм гена ассоциированного с жировой массой (FTO) и ассоциацию генотипов с показателями жирового обмена. Патология гипоталамических структур, ответственных за нарушение пищевого поведения приводит к употреблению гиперкалорийной пищи и вслед за этим закономерному увеличению массы тела. Проведена оценка частоты встречаемости однонуклеотидного генетического полиморфизма в группах, а также – стратификация риска развития клинических (фенотипически проявляемых) метаболических СД2-ассоциированных нарушений у пациентов с СД2 азербайджанской популяции, относящихся к различным региональным группам. В таблице представле-

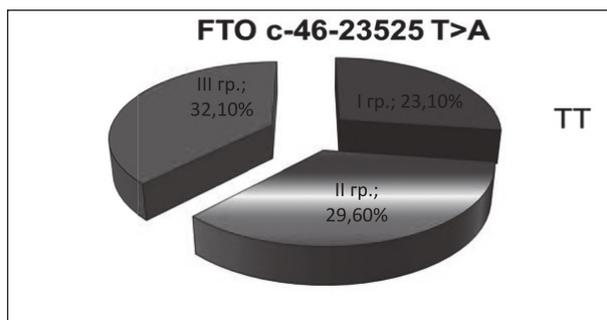


Рисунок 2 – Частота встречаемости генотипа TT гена FTO c-46-23525 T>A пациентов СД2 и ожирением в исследуемых регионах.

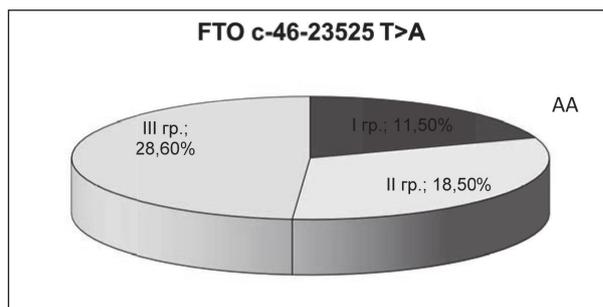


Рисунок 3 – Частота встречаемости генотипа AA гена FTO c-46-23525 T>A у пациентов СД2 с ожирением в исследуемых регионах.

на частота встречаемости генотипов гена FTO c-46-23525 T>A среди больных СД2 с ожирением.

В результате наших исследований выявлено, что генотип AT во всех группах лиц, проживающих в разных географических регионах, отличающихся климатическими условиями, имеет наибольшую частоту встречаемости: I группа – 65,4%; II группа – 51,9%; III группа – 39,3%.

На рисунке 1 представлена частота встречаемости генотипа AT гена FTO c-46-23525 T>A пациентов СД2 и ожирением в исследуемых регионах. Следовательно мутантный гетерозиготный генотип AT гена ассоциированного с жировой массой (FTO) может быть предиктором нарушения жирового обмена у лиц СД2.

Несмотря на то, что встречаемость гетерозиготного мутантного генотипа AT гена гормона ассоциированного с жировой массой (FTO) во всех трех группах была высокой, мы отметили межгрупповую разницу, а именно, наибольшая встречаемость нами отмечена в I группе, затем во II и наименьшая в III группе.

На рисунках 2 и 3 представлены частота встречаемости генотипов TT и AA гена FTO c-46-23525 T>A пациентов СД2 в исследуемых регионах.

У пациентов СД2 на фоне ожирения из разных регионов Азербайджана была выявлена ассоциация вариантов полиморфизма гена FTO с показателями липидограммы – ОХ и ТГ. Отметим, что у пациентов, проживающих в районах, расположенных близко к городу (I группы), отмечена большая приверженность к городскому образу жизни, низкой физической активности и особому пищевому статусу. Пациенты этой группы имели наибольшую частоту носительства генотипа AT и наиболее выраженную ассоциацию этого генотипа с показателями липидограммы, по сравнению с пациентами других регионов (II и III группы).

На рисунке 4 представлена ассоциация полиморфизма гена FTO с показателями жирового обмена (холестерин и триглицериды) у пациентов СД2 с ожирением, проживающих в разных регионах Азербайджанской Республики (%).

Как видно из диаграммы, во всех группах пациентов СД2 и ожирением, генотип AT чаще встречался при высоком уровне холестерина $ОХ \geq 5,0$ ммоль/л: в I группе – 23,1%; во II группе – 25,9%; в III группе – 17,9%.

Уровень $ТГ \geq 1,71$ ммоль/л ассоциировал с генотипом AT: в I группе – 50%; во II группе – 51,9%; в III группе – 35,7% случаев. Вместе с тем, отмечена наи-

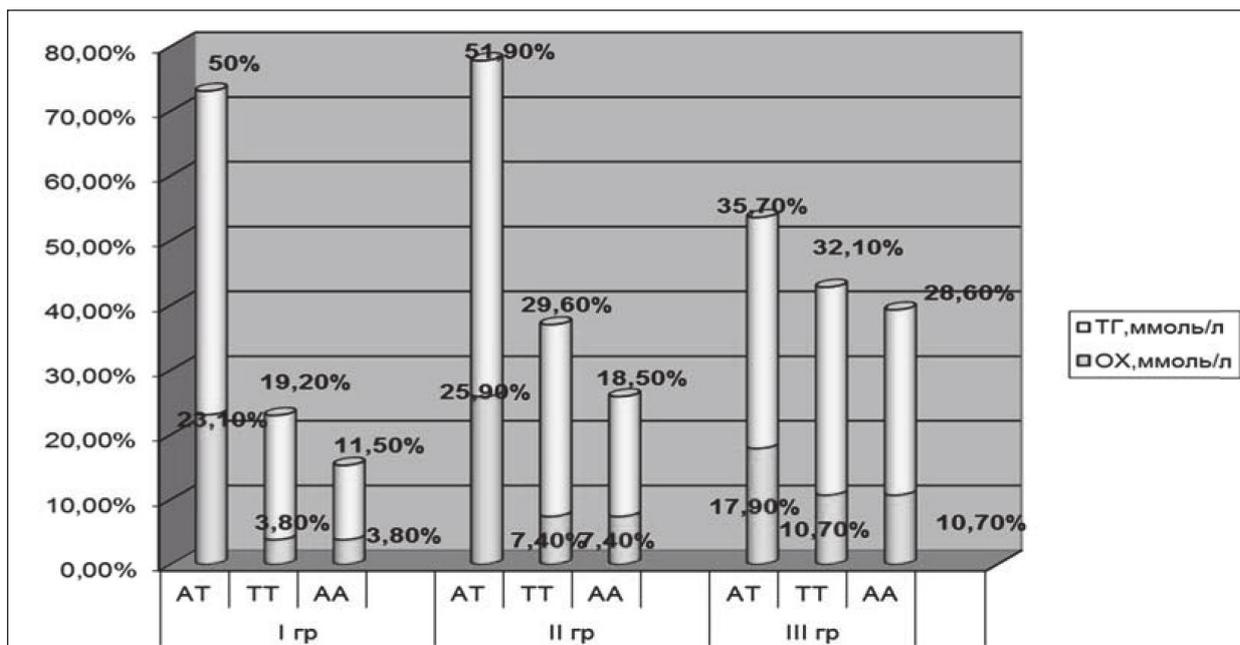


Рисунок 4 – Ассоциация полиморфизма гена FTO с показателями жирового обмена (холестерин и триглицериды) у пациентов СД2 с ожирением, проживающих в разных регионах Азербайджанской Республики (%).

большая встречаемость мутантного гомозиготного генотипа АА у пациентов III группы по сравнению с I и II группами.

Следовательно, помимо мутантного гетерозиготного генотипа АТ, среди пациентов СД2 с ожирением, в III группе мутантный генотип АА так же ассоциирует с гипертриглицеридемией. При этом носители гомозиготы аллеля А в большей степени подвержены риску накопления жировой массы, чем носители гомозиготы по аллелю Т.

Выводы

1. Результаты исследования достоверно подтверждают, что полиморфизм АТ в локусе гена FTO является одним из факторов генетической предрасположенности к ожирению: в I группе – 65,4%; во II группе – 51,9%; в III группе – 39,3%.

2. Выявлена ассоциация показателей жирового обмена ОХ и ТГ с гетерозиготным генотипом АТ гена

FTO и причастность его к развитию нарушений жирового обмена. Следовательно, гетерозиготный мутантный генотип АТ можно рассматривать как один из предикторов ожирения у лиц СД2 с ожирением в Азербайджанской популяции.

3. Полиморфизм АТ в локусе гена FTO Аллель А способствует скоплению абдоминального жира. Нуклеотид Аденин гена FTO влияет на гипоталамический центр пищевого поведения, тем самым способствуя повышению аппетита и увеличению потребления пищи.

Перспективы дальнейших исследований. Планируется дальнейшая разработка методов профилактического подхода к прогрессированию СД2 и его осложнений и разрешению проблем экономического бремени этого социально-значимого заболевания в Азербайджанской Республике.

Литература

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. The Lancet. 2014;384(9945):766–81. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60460-8)
2. Bochkov NP, Puzyrev VP, Smirnihina SA. Klinicheskaja genetika. Uchebnik. Moskva: «Geotar Media»; 2011. s. 31–5. [in Russian].
3. Snyder EE, Walts B, Pérusse L, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Rankinen T, et al. The human obesity gene map the 2013 update. Obes. Res. 2004;12:369–439.
4. Potapov VA. Poisk geneticheskikh markerov, opredel'jajushhixh predraspolozhennost' k saharnomu diabetu tipa 2 [avtoreferat]. Moskva, 2010. 24 s. [in Russian].
5. Ahmedova ZG. Sovremennyy vzgljad na saharnyj diabet (nekotorye geneticheskie aspekty diagnostiki i lechenija). Baku: Adiloğ; 2014. 596 s. [in Russian].
6. Bochkov NP, Puzyrev VP, Smirnihina SA. Klinicheskaja genetika. M.: GEOTAR-MEDIA; 2011. 592 s. [in Russian].
7. Demidova TJu. Jetiopatogeneticheskaja rol' insulinoerezistentnosti v razvitii metabolicheskixh i sosudistyxh narushenij pri saharnom diabete tipa 2. Farmateka. 2010;16:18–24. [in Russian].
8. Nasibulina SJe. Associacija polimorfizma gena FTO s izbytochnoj massoj tela v rossijskoj populjacii. Kazanskij medicinskij zhurnal. 2012;5(93):823–6. [in Russian].
9. Rampersaud E, Mitchell BD, Pollin TI, Fu M, Shen H, O'Connell JR, et al. Physical activity and the association of common FTO gene variants with body mass index and obesity. Arch Intern Med. 2008 Sep 8;168(16):1791–7.
10. Garbuzova MA. Rol' geneticheskixh markerov v formirovanii klasternyxh osobennostej metabolicheskogo sindroma [avtoreferat]. M.: 2010. 26 s. [in Russian].

АССОЦІАЦІЯ ПОЛІМОРФІЗМА ГЕНА FTO (*FAT MASS AND OBESITY ASSOCIATED*) З ДЕЯКИМИ ПОКАЗНИКАМИ ЖИРОВОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТИПУ 2 АЗЕРБАЙДЖАНСЬКОЇ ПОПУЛЯЦІЇ

Фараджева С. С.

Резюме. Нами проведено дослідження асоціації поліморфних варіантів гена, асоційованого з жировою масою (FTO), які проживають в різних географічних регіонах Азербайджанської Республіки. Відзначено переважання мутантного варіанта в гетерозиготній формі (АТ) гена FTO. Незважаючи на те, що в результаті наших досліджень не вдалося встановити етнічні відмінності поліморфізму гена FTO в азербайджанській популяції, проте чітко простежувалася асоціація мутантного варіанта в гетерозиготній формі (АТ) гена FTO з розвитком ЦД 2 і ожиріння.

Ключові слова: ЦД 2, жировий обмін, поліморфізм гена FTO.

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА FTO (*FAT MASS AND OBESITY ASSOCIATED*) С НЕКОТОРЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ЖИРОВОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Фараджева С. С.

Резюме. Нами проведено исследование ассоциации полиморфных вариантов гена, ассоциированного с жировой массой (FTO) проживающих в различных географических регионах Азербайджанской Республики. Отмечено преобладание мутантного варианта в гетерозиготной форме (АТ) гена FTO. Несмотря на то, что в результате наших исследований не удалось установить этнические различия полиморфизма гена FTO в азербайджанской популяции, однако отчетливо прослеживалась ассоциация мутантного варианта в гетерозиготной форме (АТ) гена FTO с развитием СД 2 и ожирения.

Ключевые слова: СД 2, жировой обмен, полиморфизм гена FTO.

ASSOCIATION OF FTO GENE POLYMORPHISM (*FAT MASS AND OBESITY ASSOCIATED*) WITH SOME INDICATORS OF FAT METABOLISM IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES IN THE AZERBAIJANI POPULATION

Faradjeva S. S.

Abstract. *Goal.* To assess some clinical and genetic aspects of fat metabolism disorders, depending on the carrier of genetic polymorphisms of the gene associated with fat mass FTO in patients with DM2 of the Azerbaijani population living in different regions of the country.

Methods. 81 patients with DM2, citizens of the Republic of Azerbaijan, who were on outpatient or inpatient treatment in endocrinological, cardiological, nephrological departments were examined. The age of the patients in the sample was 54.7±8.8 years, the duration of the disease SD2 – 5.6±3.2 years, body mass index (BMI) – 32.5±5.7 kg/m². Diagnosis of DM2 was carried out according to the WHO classification (1999-2006).

The design of the study involved genetic typing and clinical and laboratory examination of 81 patients with DM2 living in different regions of Azerbaijan.

The percentage distribution of genotypes of the FTO gene was calculated by the formula: $F=n/N$; where: N – the number of examined patients; n – the number of genotypes. The distribution of genotypes is calculated in %.

The parameters of lipid metabolism included determination of total cholesterol (OH) and triglycerides (TG) in blood plasma using the cholesterol liquicolor test kit by CHOD–PAP and the TRIGLYCERIDES liquicolormono test kit by GPO–PAP of Human (Germany).

Results. It was revealed that in Azerbaijan, patients with diabetes suffer from obesity and overweight. In this regard, it is necessary to determine the polymorphism of the gene associated with fat mass (FTO) and the Association of genotypes with indicators of fat metabolism. Pathology of hypothalamic structures responsible for eating disorders leads to the use of hypercaloric food and then a natural increase in body weight. The frequency of occurrence of single-nucleotide genetic polymorphism in groups was assessed, as well as the risk stratification of clinical (phenotypically manifested) metabolic SD2-associated disorders in patients with SD2 in the population belonging to different regional groups. The at genotype in all groups of people living in different geographical regions with different climatic conditions has the highest incidence: group I – 65.4%; group II – 51.9%; group III – 39.3%.

The results of the study reliably confirm that at polymorphism in the locus of the FTO gene is one of the factors of genetic predisposition to obesity: in group I – 65.4%; in group II – 51.9%; in group III – 39.3%. The Association of indicators of fat metabolism OH and TG with heterozygous genotype at gene FTO and its involvement in the development of disorders of fat metabolism. Therefore, heterozygous mutant at genotype can be considered as one of the predictors of obesity in obese SD2 individuals in the Azerbaijani population.

Conclusion. Polymorphism at the locus of the FTO allele a gene contributes to the accumulation of abdominal fat. The nucleotide Adenine of the FTO gene affects the hypothalamic center of eating behavior, thereby contributing to increased appetite and increased food intake.

Key words: type 2 diabetes, fat metabolism, fto gene polymorphism.

*Рецензент – проф. Бобирьова Л. Є.
Стаття надійшла 30.09.2019 року*