

ЧАСТОТА ГЕНОТИПІВ ТА АЛЕЛІВ ЗА -204A>C ПОЛІМОРФІЗМОМ ГЕНУ CYP7A1 У ОСІБ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

©В. Ф. Орловський, О. М. Чернацька, Н. В. Деміхова, О. В. Орловський, І. О. Форкерт

Сумський державний університет, м. Суми

РЕЗЮМЕ. Мета – дослідити частоту алелів та генотипів за -204A>C поліморфізмом гену CYP7A1 у осіб із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу.

Матеріал і методи. У I групи обстежених увійшли 198 пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та артеріальною гіпертензією III стадії, у II – 152 хворих на артеріальну гіпертензію III стадії, у III – 49 умовно здорових осіб. Для дослідження поліморфізму -204A>C промоторної ділянки гену CYP7A1 було використано молекулярно-генетичні методи (виділення ДНК із лейкоцитів периферійної крові, полімеразну ланцюгову реакцію, горизонтальний електрофорез). Дані було оброблено статистично за допомогою програм Microsoft Excel 2013 із використанням тесту χ^2 -квадрат (χ^2), критерію Стюдента (t), достовірності розходжень між показниками (p).

Результати. Після дослідження поліморфізму -204A>C промоторної ділянки гену CYP7A1 серед пацієнтів I групи генотип AA було констатовано у 119 осіб (60,1 %), AC – у 31 (15,7 %), CC – у 48 (24,2 %); II – у 112 (73,7 %), 10 (6,6 %), 30 (19,7 %); III – у 43 (87,76 %), 4 (8,16 %), 2 (4,08 %) відповідно. В осіб III групи частота алеля A склала 91,84 %, C – 8,16 %; в II – 76,97 % та 23,03 % ($p < 0,05$), в III – 67,93 % та 32,07 % ($p < 0,05$). Знайдено статистично значущі відмінності у розподілі генотипів у I та III групах ($\chi^2 = 14,023$; $p = 0,001$), II і III групах ($\chi^2 = 6,789$; $p = 0,034$).

Висновки. Після дослідження поліморфізму -204A>C промоторної ділянки гену CYP7A1 у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та артеріальною гіпертензією виявлено, що генотип CC у них зустрічався частіше на 4,5 %, ніж у хворих із артеріальною гіпертензією, та на 22,7 %, ніж у осіб групи контролю.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: цукровий діабет 2 типу; артеріальна гіпертензія; поліморфізм; CYP7A1.

Вступ. Доведено, що фермент холестерол 7 α -гідроксилаза (CYP7A1) асоціюється із зниженням рівня ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) у крові, оскільки він сприяє перетворенню холестеролу у жовчні кислоти, що призводить до компенсаторного збільшення активності рецепторів до ЛПНЩ, зв'язування ЛПНЩ із системного кровотоку та зниження їхнього рівня у крові [1]. Механізм підвищення рівня CYP7A1 у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу залишається не до кінця зрозумілим, причиною цього можуть бути дефекти гену, який кодує цей фермент [2]. За даними попередніх дослідників, саме поліморфізм -204A>C промоторної ділянки гену CYP7A1 асоційований із ЦД 2 типу [3].

Мета – дослідити частоту алелів та генотипів за -204A>C поліморфізмом гену CYP7A1 в осіб із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу.

Матеріал і методи дослідження. У дослідженні взяли участь 399 осіб. Основну (I) групу склали 198 пацієнтів із ЦД 2 типу та артеріальною гіпертензією (АГ) III стадії, групу порівняння (II) – 152 особи із АГ III стадії, групу контролю (III) – 49 умовно здорових добровольців. Пацієнти перебували на лікуванні у Сумській міській клінічній лікарні № 1 протягом 2009–2016 років. Середній вік хворих I групи склав (62,08 \pm 0,03) роки, II – (62,09 \pm 0,04) років, $t = 2,04$, $p < 0,05$; III – (62,5 \pm 0,12) років, $t = 3,39$, $p < 0,001$. Тривалість ЦД 2 типу становила (9,57 \pm 0,73) років, АГ в осіб I групи – (8,1 \pm 0,34) роки, II – (8,9 \pm 0,01) роки, $t = 2,36$, $p < 0,05$.

Для вивчення поліморфних варіантів гену CYP7A1 були використані молекулярно-генетичні методи, що включали виділення ДНК із лейкоцитів периферійної крові, полімеразну ланцюгову реакцію з наступним аналізом довжин рестрикційних фрагментів, горизонтальний електрофорез. Отримані дані було оброблено статистично за допомогою програм Microsoft Excel 2013 із використанням тесту χ^2 -квадрат (χ^2), критерію Стюдента (t), розраховували значення середнього арифметичного (M), похибки середнього арифметичного (m), достовірності розходжень між показниками (p).

Результати й обговорення. Після дослідження поліморфізму -204A>C промоторної ділянки гену CYP7A1 серед пацієнтів I групи генотип AA було констатовано у 119 осіб (60,1 %), AC – у 31 (15,7 %), CC – у 48 (24,2 %); III групи – у 43 осіб (87,76 %), 4 осіб (8,16 %), 2 осіб (4,08 %) ($\chi^2 = 14,023$; $p = 0,001$). Нами знайдено статистично значущі відмінності у розподілі генотипів у групах пацієнтів із АГ та ЦД 2 типу та практично здорових людей ($\chi^2 = 14,023$; $p = 0,001$).

Після дослідження поліморфізму -204A>C промоторної ділянки гену CYP7A1 виявлено, що серед пацієнтів II групи генотип AA було констатовано у 112 осіб (73,7 %), AC – у 10 осіб (6,6 %), CC – у 30 осіб (19,7 %). Мажорним виявився алель A (76,97 %), мінорним – C (23,03 %). Знайдено статистично значущі відмінності у розподілі генотипів у групах пацієнтів із АГ та практично здорових людей ($\chi^2 = 6,789$; $p = 0,034$). Дані наведені у таблиці 1.

Таблиця 1. Частота генотипів та алелів за -204A>C поліморфізмом CYP7A1 у обстежених осіб

Генотип	Групи					
	I (n=198)		III (n=49)		II (n=152)	
	п	%	п	%	п	%
AA	119	60,1	43	87,76	112	73,7
AC	31	15,7	4	8,16	10	6,6
CC	48	24,2	2	4,08	30	19,7
алель						
A		67,93		91,84		76,97
C		32,07		8,16		23,03
	$\chi^2=14,023$; $p=0,001$					
			$\chi^2=6,789$; $p=0,034$			

Примітка. χ^2 – хі-квадрат тест; p – рівень значущості.

Попередніми дослідниками встановлено, що частота алелів А та С в умовно здорових людей склала 60,1 % та 39,9 %, у осіб із АГ – 60,2 % та 39,8 % ($p>0,05$) [4]. У нашому дослідженні в умовно здорових осіб частота алеля А склала 91,84 %, С – 8,16 %; відповідно у осіб із АГ – 76,97 % та 23,03 % ($p<0,05$), у осіб із АГ та ЦД 2 типу – 67,93 % та 32,07 % ($p<0,05$). У нашому дослідженні частота генотипу СС у хворих на АГ була на 2,3 % меншою, ніж у попередніх дослідженнях, згідно з якими серед хворих на АГ генотип АА мали 28 % осіб, АС – 50 %, СС – 22 % ($\chi^2=0,52$, $p=0,47$) [5], на 4,5 % меншою, ніж у обстежених осіб із ЦД 2 типу та АГ.

Висновки. Після дослідження поліморфізму -204A>C промоторної ділянки гену CYP7A1 у

пацієнтів із ЦД 2 типу та АГ виявлено, що частота алеля С у них була вищою на 9,04 %, ніж у пацієнтів із АГ; на 23,91 % – ніж в умовно здорових осіб; генотип СС в осіб із коморбідною патологією також зустрічався частіше на 4,5 %, ніж у хворих із АГ; на 22,7 % – ніж у групі контролю.

Перспективи подальших досліджень полягають у розробці диференційованого підходу до лікування дисліпідемії у осіб із ЦД 2 типу та АГ залежно від поліморфізму -204A>C промоторної ділянки гену CYP7A1 після детального вивчення показників ліпідного спектра крові та їх особливостей для кожного із генотипів – АА, АС, СС.

ЛІТЕРАТУРА

- Li Q. The role of common variants of ABCB1 and CYP7A1 genes in serum lipid levels and lipid-lowering efficacy of statin treatment: a meta-analysis / Q. Li, J. Hong, J. Wu // *Journal of Clinical Lipidology*. – 2014. – № 8 (6). – P. 618–629.
- Espinoza-Jiménez A. Alternatively activated macrophages in types 1 and 2 diabetes / A. Espinoza-Jiménez, A. N. Peón, L. I. Terrazas // *Mediators Inflamm*. – 2012. – № 4. – P. 16–19.
- Kim S. K. Association between cytochrome P450 promoter polymorphisms and ischemic stroke

/ S. K. Kim, S. V. Yim, B. C. Lee // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2012. – № 3 (2). – P. 261–268.

4. Qiao Y. Association between cholesterol 7alpha-hydroxylase -204A/C gene polymorphism and endogenous hypertriglyceridemia in Chinese / Y. Qiao, R. Liu, H. Bai // *PubMed*. – 2007. – № 24 (4). – P. 432–436.

5. CYP7A1 genotypes and haplotypes associated with hypertension in an obese Han Chinese population / L. Fu, Y. Zhao, H. Wu [et al.] // *Hypertension Research*. – 2011. – № 34. – P. 722–727.

REFERENCES

- Li, Q., Hong, J., Wu, J. (2014). The role of common variants of ABCB1 and CYP7A1 genes in serum lipid levels and lipid-lowering efficacy of statin treatment: a meta-analysis. *Journal of Clinical Lipidology*, 8 (6), 618-629.
- Espinoza-Jiménez, A., Peón, A.N., Terrazas, L.I.

(2012). Alternatively activated macrophages in types 1 and 2 diabetes. *Mediators Inflamm*, 4, 16-19.

3. Kim, S.K., Yim, S.V., Lee, B.C. (2012). Association between cytochrome P450 promoter polymorphisms and ischemic stroke. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 3 (2), 261-268.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

4. Qiao, Y., Liu, R., Bai, H. (2007). Association between cholesterol 7alpha-hydroxylase -204A/C gene polymorphism and endogenous hypertriglyceridemia in Chinese. *PubMed*, 24 (4), 432-436.

5. Fu, L., Zhao, Y., Wu, H. (2011). CYP7A1 genotypes and haplotypes associated with hypertension in an obese Han Chinese population. *Hypertension Research*, 34, 722-727.

ЧАСТОТА ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ ПО -204A>C ПОЛИМОРФИЗМУ ГЕНА CYP7A1 У ЛИЦ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

©В. Ф. Орловский, О. Н. Чернацкая, Н. В. Демихова, А. В. Орловский, И. А. Форкерт

Сумской государственной университете, г. Сумы

РЕЗЮМЕ. Цель – исследовать частоту аллелей и генотипов по -204A>C полиморфизму гена CYP7A1 у лиц с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа.

Материалы и методы. В I группу обследованных вошли 198 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией III стадии, во II – 152 больных с артериальной гипертензией III стадии, в III – 49 условно здоровых лиц. Для исследования полиморфизма -204A>C промоторной области гена CYP7A1 были использованы молекулярно-генетические методы (выделение ДНК из лейкоцитов периферической крови, полимеразную цепную реакцию, горизонтальный электрофорез). Данные были обработаны статистически с помощью программ Microsoft Excel 2013 с использованием теста хи-квадрат (χ^2), критерия Стьюдента (t), достоверности различий между показателями (p).

Результаты. После исследования полиморфизма -204A>C промоторной области гена CYP7A1 среди пациентов I группы генотип AA был констатирован у 119 лиц (60,1 %), AC – у 31 (15,7 %), CC – у 48 (24,2 %); II – у 112 (73,7 %), 10 (6,6 %), 30 (19,7 %); III – у 43 (87,76 %), 4 (8,16 %), 2 (4,08 %) соответственно. У лиц III группы частота аллеля А составила 91,84 %, C – 8,16 %; II – 76,97 % и 23,03 % ($p < 0,05$), III – 67,93 % и 32,07 % ($p < 0,05$). Найдено статистически значимые различия в распределении генотипов в I и III группах ($\chi^2 = 14,023$; $p = 0,001$), II и III группах ($\chi^2 = 6,789$; $p = 0,034$).

Выводы. После исследования полиморфизма -204A>C промоторной области гена CYP7A1 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией генотип CC констатировано чаще на 4,5 %, чем у больных артериальной гипертензией, на 22,7 % – чем в группе контроля.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; артериальная гипертензия; полиморфизм; CYP7A1.

THE GENOTYPES AND ALLELES FREQUENCY OF -204A>C POLYMORPHISM OF CYP7A1 GENE FOR PERSONS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

©V. F. Orlovsky, O. N. Chernatskaya, N. V. Demikhova, A. V. Orlovsky, I. A. Forkert

Sumy State University

SUMMARY. The aim of our study was the definition of alleles and genotypes frequency of -204A>C polymorphism of CYP7A1 gene for patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus.

Materials and Methods. The I group consisted of 198 obtained patients with type 2 diabetes mellitus and III stage of arterial hypertension, the II includes 152 persons with III stage of arterial hypertension, the III includes 49 practically healthy people. Molecular and genetics methods such as DNA separation from peripheral blood leukocytes, polymerase chain reaction, horizontal electrophoresis were used for determination of -204A>C polymorphism of CYP7A1 promoter region. The results were statistically analyzed by Microsoft Excel 2013 programs with the help of the chi-square test (χ^2), the Student's test (t), the reliability of the differences between indicators (p).

Results. Among patients from the I group genotype AA was present in 119 persons (60.1 %), AC – 31 (15.7 %), CC – 48 (24.2%); the II group – 112 patients (73.7 %), AC – 10 (6.5 %), CC – 30 (19.7 %); the III group – 43 persons (87.76 %), AC – 4 (8.16 %), CC – 2 (4.08 %). The frequency of allele A was 91.84 %, C – 8.16 % for the I group; 76.97 % and 23.03 % for the II group ($p < 0.05$), 67.93 % and 32.07 % for the III group ($p < 0.05$). There are the statistically significant differences among genotypes between patients from the I and III groups ($\chi^2 = 14,023$; $p = 0.001$); II and III groups ($\chi^2 = 6.789$; $p = 0.034$).

Conclusions. After definition of -204A>C polymorphism of CYP7A1 promoter region for patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension, CC genotype was ascertained more often by 4.5 % than in patients with arterial hypertension, by 22.7 % than in the control group.

KEY WORDS: type 2 diabetes mellitus; arterial hypertension; CYP7A1; polymorphism.

Отримано 11.03.2017