

© М. Ю. Дельва

УДК 616. 831-005. 1-056. 5

М. Ю. Дельва

ОДНОНУКЛЕОТИДНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ +276 G/T ГЕНУ АДІПОНЕКТИНУ (ADIPOQ) ПРИ НЕЛАКУНАРНИХ ІНСУЛЬТАХ У ПАЦІЄНТІВ З РІЗНОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ЙОГО АСОЦІАЦІЇ З ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ НАСЛІДКАМИ ЗАХВОРЮВАННЯ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)

Дане дослідження є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» «Оптимізація та патогенетичне обґрунтування методів діагностики і лікування судинних та нейродегенеративних захворювань нервової системи з урахуванням клініко-гемодинамічних, гормональних, метаболічних, генетичних та імунно-запальних чинників», номер державної реєстрації 0111U006303.

Вступ. Останнім часом в науковій літературі з'явилися чисельні повідомлення про безпосередній та істотний вплив ожиріння, як окремого феномену, на перебіг ішемічних інсультів. Зокрема, за умов однакових нейровізуалізаційних морфометричних характеристик церебральних інфарктів у осіб з ожирінням (особливо виразно при абдомінальному ожирінні (АО)) інсульти мають більш важкий клінічний перебіг, повільніший регрес неврологічної симптоматики, більш частий розвиток різноманітних ускладнень і, як наслідок, триваліший термін госпіталізації [1]. Більше того, у відновному періоді ішемічних нелакунарних інсультів у пацієнтів з АО значно рідше спостерігається «повноцінний» регрес функціонального дефекту та порушених навиків самообслуговування [2].

Генетичний поліморфізм грає важливу роль як в схильності до певних захворювань, так і у важкості їх перебігу. Ожиріння, в тому числі і АО, є мультифакторіальним станом і за різними даними на 20-70% обумовлюється спадковістю. На теперішній час вісцеральна жирова тканина розглядається як активна гормонпродукуюча тканина з паракринними, аутокринними та ендокринними властивостями, що секретує більш ніж 50 адипокінів [6].

Серед останніх важливе місце займає адипонектин – специфічний для жирової тканини протеїн, що складається з 247 амінокислот [13]. Рівень адипонектину значно знижений у людей з ожирінням: існує зворотний зв'язок між його концентрацією в плазмі крові та загальною кількістю жирової тканини [20]. Вважається, що адипонектин властиві антиатерогенні, протизапальні та вазопротективні ефекти [3]. Крім того, в експериментах показано, що при ішемічних інсультах адипонектин має нейропротективний ефект, опосередкований через його властивість активувати фосфорилування ендотеліальної синтази оксиду азоту та, відповідно, збільшувати церебральний кровотік, тим самими зменшуючи об'єм

ішемічного ураження [11]. Нами в попередніх роботах продемонстровано, що у пацієнтів з АО II ст. спостерігається стійке зниження рівня адипонектину сироватки крові протягом гострого періоду нелакунарних інсультів в порівнянні з його базальними значеннями. Це може бути одним з факторів більш важкого клінічного перебігу та недостатнього функціонального відновлення при інсультах у пацієнтів цієї категорії.

Істотна частина (від 30% до 70%) варіабельності рівнів адипонектину крові є генетично обумовленою [4]. Ген адипонектину (ADIPOQ) має розмір 4592 пар нуклеотидів (п. н.), включає три екзони та два інтрони, знаходиться на довгому плечі 3-ї хромосоми в локусі 3q27 і експресується жировою тканиною [18]. В наш час виявлено декілька десятків однонуклеотидних поліморфізмів (ОНП) гену ADIPOQ, серед яких велику увагу дослідників привертає заміна гуаніну (G) на тимін (T) в другому інтроні (+276 G/T, rs1501299). В більшості публікацій показано, що +276 G алель асоціюється з достовірним зниженням рівня адипонектину крові [7, 9, 10].

Крім того, наявність +276 G алелю пов'язують з іншими патологічними станами, що асоціюються з АО в межах метаболічного синдрому та негативно впливають на органи-мішені (інсулінорезистентність, артеріальна гіпертензія) [8]. Зокрема мета-аналіз 27 проспективних досліджень з включенням більш ніж 8 тисяч пацієнтів з кардіоваскулярною патологією та майже 19 тисяч пацієнтів контрольної групи виявив, що наявність +276 T алелю гену ADIPOQ достовірно зменшує частоту виникнення кардіоваскулярних подій на 11% [19].

З іншого боку, існують суперечливі повідомлення про зв'язок поліморфізму +276 G/T гену ADIPOQ з ожирінням. Зокрема в польській та китайській популяціях G-алель достовірно рідше зустрічається в осіб з ожирінням у порівнянні з особами з нормальною масою тіла [5, 18]. В німецькій же популяції саме G-алель асоціюється з підвищеним індексом маси тіла (ІМТ) [12].

Таким чином, існує необхідність визначення частоти алелей та генотипів ОНП +276 G/T гену ADIPOQ в українській популяції осіб з різною масою тіла, що перенесли нелакунарні інсульти, а також виявлення можливих асоціацій цього ОНП зі ступенем відновлення постінсультних функціональних розладів.

Мета дослідження – вивчити розподілення ОНП +276 G/T гену ADIPOQ та визначити його асоціації з

функціональними наслідками нелакунарних інсультів у пацієнтів з різною масою тіла.

Об'єкт і методи дослідження. В дослідження включено 70 пацієнтів обох статей (33 пацієнти з нормальною масою тіла і 37 пацієнтів з АО II ст.) з нелакунарними (атеротромботичними та кардіо-емболічними) підтипами ішемічних гемісферальних інсультів, госпіталізованих в неврологічне відділення 1-ї МКЛ м. Полтави протягом 1-ї доби від початку захворювання.

Нелакунарний підтип інсульту був верифікований за допомогою методів нейровізуалізації.

Відомо, що особливості перебігу ішемічних інсультів та процеси постінсультного функціонального відновлення визначаються чисельними факторами, серед яких найбільш важливими є вік пацієнтів, клінічна важкість інсульту згідно шкали інсультів Американського Національного інституту здоров'я (NIHSS) при госпіталізації, розмір церебрального ураження, наявність попередніх інсультів та супутньої патології [16]. З метою максимальної можливої уніфікації вищенаведених станів були відібрані пацієнти з відносно однаковими показниками віку (від 56 до 65 років), клінічної важкості захворювання при госпіталізації (від 5 до 10 балів згідно шкали NIHSS), розмірів церебрального ураження (від 10 до 20 см³). Усі пацієнти не мали цукрового діабету та вираженої супутньої патології (онкологічні захворювання, судомний синдром, хвороби системи крові, виражені серцева, ниркова, печінкова або дихальна недостатність, прогресуюча стенокардія, гострий інфаркт міокарду, судинна деменція, тощо). Крім того, у пацієнтів в анамнезі не було епізодів гострої неврологічної симптоматики (згідно медичної документації), а дані нейровізуалізації заперечували наявність раніше перенесених ішемічних нелакунарних інсультів.

Об'єм інфарктів мозку обчислювали на T-2 магнітно-резонансних томографічних або комп'ютерно-томографічних зображеннях за формулою еліпсоїда.

Маса тіла пацієнтів вимірювалася механічними вагами при госпіталізації, а у тяжких хворих при покращенні їх стану. В деяких випадках вага встановлювалася зі слів родичів пацієнта. За допомогою сантиметрової стрічки вимірювали окружність талії (посередині відстані між краєм реберної дуги і гребенем стегнової кістки) та окружність стегон (на рівні великих відростків стегнових кісток). На основі антропометричних даних вираховували ІМТ – співвідношення маси тіла (в кілограмах (кг)) до квадрату зросту пацієнта (в метрах (м)). Характер розподілу підшкірної жирової клітковини визначали співвідношенням окружності талії до окружності стегон (ОТ/ОС). Нормальна маса тіла вважалася при значенні ІМТ-18,5-24,9 кг/м². АО II ст. фіксувалося при показниках ІМТ більше 35 кг/м² та при умові ОТ/ОС>0,9 у чоловіків та>0,85 у жінок [17].

В стаціонарі пацієнти отримували максимально уніфіковану фармакотерапію (антиагреганти при атеротромботичних інсультах, антикоагулянти при кардіоемболічних інсультах, а також гіпотензивні та метаболічні препарати, нейропротектори, тощо), лікувальну фізкультуру, масаж. Після виписки зі

стаціонару пацієнти приймали гіпотензивні та антиагрегантні препарати і продовжували реабілітаційні заходи в амбулаторних умовах (лікувальна фізкультура, логопедичні заняття, тощо).

З метою вивчення постінсультних функціональних дефектів визначали рівень функціональної незалежності за допомогою модифікованої шкали Ренкіна (МШР) та залежність в повсякденній життєвій активності за допомогою індексу активності повсякденного життя Бартел (ІБ). Дослідження показників МШР та ІБ проводили на момент виписки зі стаціонару та через 12 тижнів після розвитку інсульту. За значеннями показника МШР умовно розрізняли стани пацієнтів на: «стани, що не інвалідизують» (МШР≤2): незначна функціональна неспроможність, пацієнт може самостійно себе обслуговувати та «стани, що ведуть до інвалідизації» (МШР>2) – пацієнт потребує постійної сторонньої допомоги в повсякденному житті. За показниками ІБ пацієнтів розподіляли на два стани: зі значеннями ІБ ≥90 (незначні обмеження в самообслуговуванні, пацієнти не потребують сторонньої допомоги при виконанні побутових маніпуляцій) та зі значеннями ІБ <90 (пацієнти потребують сторонньої допомоги при прийомі їжі, при персональній гігієні, при одяганні, при ходьбі по сходах, тощо).

Молекулярно-генетичний аналіз зразків крові було здійснено в лабораторії ООО «Гентрис ЛТД» ліц. МОЗ України АГ №597065 м. Полтава. ДНК було виділено з лейкоцитів за допомогою іонообмінної смоли Челекс-100 [15]. Визначення алельного стану за одонуклеотидною заміною +276G/T (rs1501299) проводили з використанням полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), яку здійснювали на ампліфікаторі Терцик (ДНК-технологія, Росія), та наступною рестрикцією продуктів ампліфікації ендонуклеазою *BsmI* (MBI Fermentas, Литва). Для ампліфікації фрагмента гену *ADIPOQ*, що містить поліморфний сайт +276G/T використані олігонуклеотидні праймери – прямий, GGCCCTTTTCATCACAGACC та зворотний, AGATGCAGCAAAGCCAAAGT. Продукти рестрикції аналізували за допомогою електрофорезу в 2% агарозному гелі в 1xTBE. В якості маркера молекулярної маси була використана ДНК *pUC19*, гідролізована ендонуклеазою *MspI* (MBI Fermentas, Литва). Візуалізацію продуктів ампліфікації та рестрикції здійснювали шляхом фарбування геля бромистим етидієм і фотографуванням на транслюмінаторі в ультрафіолетовому світлі.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася з використанням пакету програм Statistika Excel. Перевірку статистичних гіпотез про рівність частот алелей в групах пацієнтів з різною масою тіла, рівність фактичних розподілень генотипів, а також фактичного та теоретичного ряду проводили за допомогою критерію χ^2 . Для кількісного аналізу частот розвитку постінсультного функціонального дефекту різної виразності в залежності від маси тіла розраховували показник «відношення шансів» (*odds ratio*). Достовірність різниці частоти функціональних наслідків різного ступеня в залежності від генотипу визначали за допомогою точного

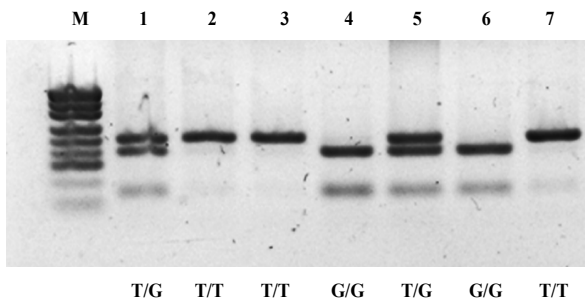


Рис. 1. Електрофореграма продуктів ПЛР послідовності ДНК, що генотипована за ОПН +276 G/T гену *ADIPOQ*: М – маркер молекулярної маси ДНК *pUC19*, що гідролізована ендонуклеазою *MspI*; 1-7 – ДНК пацієнтів з нелакунарними інсультами та з різними генотипами.

критерію Фішера. Значення $p < 0,05$ були прийняті як статистично достовірні.

Результати досліджень та їх обговорення. Наявність сайту рестрикції для ендонуклеази *BsmI* на фрагменті гену *ADIPOQ* в позиції +276G/T, на електрофореграмі проявляється у вигляді двох фрагментів ДНК розміром 148 та 48 п. н., що відповідає гомозиготному генотипу G/G (рис. 1).

Відсутність сайту рестрикції в позиції +276G/T фрагмента гену *ADIPOQ* для ендонуклеази *BsmI*, на електрофореграмі проявляється у вигляді одного фрагменту ДНК розміром 196 п. н., що відповідає гомозиготному генотипу T/T. Гетерозиготному генотипу G/T, на електрофореграмі відповідають три фрагменти ДНК розміром 196, 148 та 48 п. н.

Як видно з таблиці 1, у пацієнтів з нелакунарними інсультами мажорним алелем +276 G/T гену *ADIPOQ*, незалежно від вагової категорії, є G-алель. Розподілення генотипів в обох групах пацієнтів відповідає рівновазі Харді-Вайнберга і майже не відхиляється від неї. Однак при АО II ст., в порівнянні з нормальною масою тіла, достовірно частіше

зустрічається +276 T алель, що узгоджується з повідомленнями про істотну асоціацію T-алелю з ожирінням та надмірною масою тіла в польській популяції осіб з кардіоваскулярною патологією [5].

Таблиця 2 демонструє, що група пацієнтів з АО II ст. достовірно відрізняється підвищеною гетерозиготністю та гомозиготністю за T-алелем та, відповідно, зменшеною гомозиготністю за G-алелем. Можливо, ці генетичні особливості є відображенням загальної закономірності, характерної для всієї української популяції (T-алель загалом асоціюється з ожирінням), а можливо саме ці генотипи є факторами ризику розвитку нелакунарних інсультів у пацієнтів з різною масою тіла.

Таблиця 3 свідчить, що на момент виписки зі стаціонару спостерігається тільки тенденція до збільшення частоти випадків «вираженого» функціонального дефекту (МШР>2) в осіб з АО II ст. ($p < 0,05$). А через 12 тижнів після нелакунарних інсультів частота розвитку «вираженого» функціонального дефекту при АО II ст. достовірно збільшена в більш ніж в 3 рази в порівнянні з особами, що мають нормальну масу тіла (відношення шансів 3,12; 95% довірчий інтервал, 1,19-8,19, $p < 0,05$).

Крім того, у пацієнтів з нормальною масою тіла спостерігається деяка структуризація частоти розвитку «виражених» функціональних наслідків в залежності від генотипу: гетерозиготність +276 G/T гену *ADIPOQ* достовірно асоціюється з підвищеною частотою розвитку функціональних станів з МШР>2. Можливо ці особливості постінсультного відновлення в осіб з нормальною масою тіла при гетерозиготному ОПН +276 G/T гену *ADIPOQ* реалізуються через гіпоадипонектинемію, а можливо і через інші патофізіологічні механізми, асоційовані з цим генотипом.

А при АО II ст. не спостерігається будь-якої закономірності виникнення «виражених» функціональних наслідків в залежності від генотипу. Можливо цей факт можна пояснити тим, що при АО II ст. клінічні

Частоти алелей +276 G/T гену *ADIPOQ* у пацієнтів з нелакунарними інсультами

Група пацієнтів	Всього	Генотип			Частоти алелей	Статистика
		G/G	G/T	T/T		
АО II ст.	37	15	18	4	$p_G=0,65; p_T=0,35$	$\chi^2=4,25; df=1; \chi^2_{st}=3,84; p < 0,05$
нормальна маса тіла	33	22	10	1	$p_G=0,82; p_T=0,18$	

Примітка: n – кількість пацієнтів; p_G і p_T – частоти алелей T і G; χ^2 і χ^2_{st} – фактичне і порогове значення критерію; df – число ступенів свободи; p – рівень значущості.

Таблиця 1 ефекти ОПН +276 G/T гену *ADIPOQ* занадто малі, щоби бути визначеними: ліпотоксичність (в тому числі і гіпоадипонектинемія) виключають модулюючий вплив цього ОПН гену *ADIPOQ* на перебіг захворювання. Тобто, в умовах АО II ст. інші метаболічні чинники з сильнішими ефектами нівелюють вплив генетичної складової.

Співвідношення генотипів +276 G/T гену *ADIPOQ* у пацієнтів з нелакунарними інсультами

Групи пацієнтів	G/G		G/T		T/T		Статистика
	n	%	n	%	n	%	
АО II ст.	15	40	18	49	4	11	$\chi^2=15,68; df=2; \chi^2_{st}=5,99; p < 0,05$
нормальна маса тіла	22	67	10	30	1	3	

Примітка: n – кількість пацієнтів; χ^2 і χ^2_{st} – фактичне і порогове значення критерію; df – число ступенів свободи; p – рівень значущості.

Таблиця 2 З таблиці 4 видно, що у пацієнтів з АО II ст., по аналогії зі значеннями МШР, загалом через 12 тижнів після інсульту достовірно частіше спостерігаються «значимі» обмеження в самообслуговуванні згідно ІБ (відношення шансів 3,27; 95% довірчий інтервал, 1,24-8,66, $p < 0,05$). Крім того, в осіб з нормальною масою тіла гетерозиготний генотип +276 G/T гену *ADIPOQ*

Таблиця 3

Частота розвитку функціонального дефекту згідно МШР при різних генотипах +276 G/T гену ADIPOQ

	При виписці				Через 12 тижнів після інсульту			
	АО I-II ст.		нормальна маса		АО I-II ст.		нормальна маса	
	МШР ≤2	МШР >2	МШР ≤2	МШР >2	МШР ≤2	МШР >2	МШР ≤2	МШР >2
Всього	7	30	12	21	12	25	20	13
G/G	2	13	8	14	4	11	18	4
G/T	4	14	4	6	7	11	2*	8*
T/T	1	3	-	1	1	3	-	1

Примітка: * – достовірна різниця в порівнянні з загальногрупповою частотою згідно точного критерію Фішера (p<0,05).

Таблиця 4

Частота розвитку функціональної залежності згідно ІБ при різних генотипах+276 G/T гену ADIPOQ

	При виписці				Через 12 тижнів після інсульту			
	АО I-II ст.		нормальна маса		АО I-II ст.		нормальна маса	
	ІБ ≥90	ІБ <90	ІБ ≥90	ІБ <90	ІБ ≥90	ІБ <90	ІБ ≥90	ІБ <90
Всього	9	28	13	20	15	22	23	10
G/G	3	13	9	14	5	9	20	2
G/T	5	12	4	5	9	10	3*	7*
T/T	1	3	-	1	1	3	-	1

Примітка: * – достовірна різниця в порівнянні з загальногрупповою частотою згідно точного критерію Фішера (p<0,05).

достовірно асоціюється зі станами, коли ІБ<90 (p<0,05). Беручи до уваги результати функціонального відновлення за МШР в залежності від ОНП, ці спостереження є закономірними, так як значення МШР >2 та ІБ <90 в 90% випадків є специфічними [14].

Висновки.

1. При нелакунарних інсультах у пацієнтів з АО II ст. достовірно частіше зустрічається +276 T алель гену ADIPOQ (достовірно підвищена частота гетерозиготних станів та гомозиготних станів за T-алелем) в порівнянні з пацієнтами, що мають нормальну масу тіла.

2. У пацієнтів з нормальною масою тіла гетерозиготність +276 G/T гену ADIPOQ достовірно асоціюється з підвищеною частотою розвитку «інвалідизуючих» функціональних станів (МШР>2, ІБ<90) через 12 тижнів після інсульту.

3. При АО II ст. не спостерігається будь-якої закономірності виникнення «виражених» функціональних наслідків в залежності від ОНП +276 G/T гену ADIPOQ.

Перспективи подальших досліджень. Необхідно дослідити одонуклеотидний поліморфізм генів інших адипокінів у пацієнтів з різною масою тіла, що перенесли інсульт.

Література

- Литвиненко Н. В. Клініко-нейровізуалізаційні характеристики гострого періоду нелакунарних гемісферальних інсультів у осіб з ожирінням / Н. В. Литвиненко, М. Ю. Дельва, І. І. Дельва // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2011. – Т. 11, вип. 4 (36), ч. 1. – С. 55-58.
- Литвиненко Н. В. Динаміка функціонального відновлення при ішемічних нелакунарних інсультах в каротидному басейні у осіб з ожирінням / Н. В. Литвиненко, М. Ю. Дельва // Перспективи медицини та біології. – 2012. – Т. IV, №1. – С. 152-156.
- Arita Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity / Y. Arita, S. Kihara, N. Ouchi [et al.] // Biochemical and Biophysical Research Communication. – 1999. – V. 257(1). – P 79-83.
- Comuzzie AG. The genetic basis of plasma variation in adiponectin, a global endophenotype for obesity and the metabolic syndrome / AG. Comuzzie, T. Funahashi, G. Sonnenberg [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2001. – Vol. 86. – P. 4321– 4325.
- Gałuszka-Bilińska A. The +276 G/T and +45 G/T polymorphisms of the adiponectin gene and serum adiponectin levels in overweight or obese patients / A. Gałuszka-Bilińska, W. Grzeszcza // Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna. – 2007. – V. 7(6). – P. 300-307.
- Hajer R. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases / R. Hajer, T. van Haeften, F. Visseren // European Heart Journal. – 2009. – V. 29. – P. 2959–2971.
- Hivert MF. Common variants in the adiponectin gene (ADIPOQ) associated with plasma adiponectin levels, type 2 diabetes, and diabetes-related quantitative traits: the Framingham Offspring Study / MF. Hivert, AK. Manning, JB. McAteer [et al.] // Diabetes. – 2008. – V. 57(12). – P. 3353–3359.
- Iacobellis G. Left ventricular mass and +276 G/G single nucleotide polymorphism of the adiponectin gene in uncomplicated obesity / G. Iacobellis, A. Petrone, F. Leonetti [et al.] // Obesity. – 2006. – V. 14(3). – P. 368–372.
- Mackevics V. Adiponectin gene is associated with adiponectin levels but not with characteristics of the insulin resistance syndrome in healthy Caucasians European / V. Mackevics, IM. Heid, SA. Wagne [et al.] // Journal of Human Genetics. – 2006. – V. 14. – P. 349–356.
- Menzaghi C. Genetic influences of adiponectin on insulin resistance, type 2 diabetes, and cardiovascular disease / C. Menzaghi, V. Trischitta, A. Doria // Diabetes. – 2007. – V. 56(5). – P. 1198–1209.
- Nishimura M. Adiponectin prevents cerebral ischemic injury through endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanisms / M. Nishimura, Y. Izumiya, A. Higuchi [et al.] // Circulation. – 2008. – V. 117. – P. 216-223.

12. Stumvoll M. Association of the T-G polymorphism in adiponectin (exon 2) with obesity and insulin sensitivity / M. Stumvoll, O. Tschrirter, A. Fritsche [et al.] // *Diabetes*. – 2002. – V. 51. – P. 37-41.
13. Sun Y. Adiponectin, an unlocking adipocytokine / Y. Sun, K. Xun, C. Wang [et al.] // *Cardiovascular Therapeutics*. – 2009. – V. 27 (1). – P. 59-75.
14. Uyttenboogaart M. Optimizing cutoff scores for the Barthel index and the modified Rankin scale for defining outcome in acute stroke trials // M. Uyttenboogaart, RE. Stewart, P. Vroomen [et al.] // *Stroke*. – 2005. – V. 36. – P. 1984-1987.
15. Walsh PS. Chelex 100 as a medium for extraction of DNA for PCR-based typing from forensic material // PS. Walsh, DA. Metzger, R. Higuchi // *BioTechniques*. – 1991. – V. 10. – P. 506-513
16. Weimar C. Predicting functional outcome and survival after acute ischemic stroke / C. Weimar, A. Ziegler, IR. Konig [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2002. – V. 249 (7). – P. 888-895.
17. World Health Organization. Definition diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications / Report of a WHO consultation // Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva World Health Organization; (publ. no. WHO/NCD/NCS/99. 2).
18. Yang WS. Allele-specific differential expression of a common adiponectin gene polymorphism related to obesity / WS. Yang, PL. Tsou, WJ. Lee [et al.] // *Journal of Molecular Medicine*. – 2003. – V. 81. – P. 428-434.
19. Zhang H. Association between polymorphisms in the adiponectin gene and cardiovascular: a meta-analysis / H. Zhang, X. Mo, Y. Hao [et al.] // *BMC Medical Genetics*. – 2012. – V. 13. – P. 40.
20. Zhu W. Vascular effects of adiponectin: molecular mechanisms and potential therapeutic intervention / W. Zhu, K. Cheng, P. Vanhoutte [et al.] // *Clinical Science*. – 2008. – V. 114. – P. 361-374.

УДК 616. 831-005. 1-056. 5

ОДНОНУКЛЕОТИДНЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА АДИПОНЕКТИНА (ADIPOQ) ПРИ НЕЛАКУНАРНЫХ ИНСУЛЬТАХ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ЕГО АССОЦИИИ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ПОСЛЕДСТВИЯМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Дельва М. Ю.

Резюме. Нами изучено распределение однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) +276 G/T гена ADIPOQ и определены его ассоциации с функциональными последствиями нелакунарных инсультов у 33 пациентов с нормальной массой тела и у 37 пациентов с абдоминальным ожирением (АО) II ст. В исследование включены пациенты, имеющие относительно одинаковые показатели возраста (от 56 до 65 лет), клинической тяжести заболевания при госпитализации (от 5 до 10 баллов по шкале NIHSS), размеров церебрального инфаркта (от 10 до 20 см³), без сахарного диабета и выраженной сопутствующей патологии. При нелакунарных инсультах у пациентов с АО II ст. достоверно чаще встречается +276 T аллель гена ADIPOQ (достоверно повышена частота гетерозиготных состояний и гомозиготных состояний по T-аллелю) по сравнению с пациентами с нормальной массой тела. У пациентов с нормальной массой тела гетерозиготность +276 G/T гена ADIPOQ достоверно ассоциируется с повышенной частотой развития «инвалидизирующих» функциональных состояний (значения модифицированной шкалы Рэнкина более 2 баллов и значения индекса Бартелл менее 90 баллов) через 12 недель после инсульта. При АО II ст. не наблюдается какой-либо закономерности возникновения функциональных последствий различной степени выраженности в зависимости от ОНП +276 G/T гена ADIPOQ.

Ключевые слова: абдоминальное ожирение, нелакунарный инсульт, адипонектин, ген, однонуклеотидный полиморфизм.

УДК 616. 831-005. 1-056. 5

ОДНОНУКЛЕОТИДНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ +276 ГЕНУ АДІПОНЕКТИНУ (ADIPOQ) ПРИ НЕЛАКУНАРНИХ ІНСУЛЬТАХ У ПАЦІЄНТІВ З РІЗНОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ЙОГО АСОЦІАЦІЇ З ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ НАСЛІДКАМИ ЗАХВОРЮВАННЯ

Дельва М. Ю.

Резюме. Нами вивчено розподілення однонуклеотидного поліморфізму (ОНП) +276 G/T гену ADIPOQ та визначено його асоціації з функціональними наслідками нелакунарних інсультів у 33 пацієнтів з нормальною масою тіла та у 37 пацієнтів з абдоминальним ожирінням (АО) II ст. В дослідження було включено пацієнтів з відносно однаковими показниками віку (від 56 до 65 років), клінічної важкості захворювання при госпіталізації (від 5 до 10 балів згідно шкали NIHSS), розмірів церебрального ураження (від 10 до 20 см³), без цукрового діабету та вираженої супутньої патології. При нелакунарних інсультах у пацієнтів з АО II ст. достовірно частіше зустрічається +276 T алель гену ADIPOQ (достоверно підвищена частота гетерозиготних станів та гомозиготних станів за T-алелем) у порівнянні з пацієнтами з нормальною масою тіла. У пацієнтів з нормальною масою тіла гетерозиготність +276 G/T гену ADIPOQ достовірно асоціюється з підвищеною частотою розвитку «інвалідизуючих» функціональних станів (значення модифікованої шкали Ренкіна більше 2 балів і значення індексу Бартелл більше 90 балів) через 12 тижнів після інсульту. При АО II ст. не спостерігається будь-якої закономірності виникнення функціональних наслідків різного ступеня виразності в залежності від ОНП+276 G / T гену ADIPOQ.

Ключові слова: абдоминальне ожиріння, нелакунарний інсульт, адипонектин, ген, однонуклеотидний поліморфізм.

UDC 616. 831-005. 1-056. 5

Single Nucleotid Polymorphism of +276 G/T Adiponectin Gene (ADIPOQ) in Patients of Different Weight Categories with Non-Lacunar Strokes and its Associations with Functional Stroke Outcomes

Delva M. Yu.

Summary. We studied the single nucleotid polymorphisms (SNP) distribution of +276 G/T adiponectin gene (ADIPOQ) and determined its associations with functional outcomes after non-lacunar stroke in 33 patients with normal body weight and in 37 patients with abdominal obesity (AO) second class. In the study it has been involved patients of similar age (56 to 65 years), with the similar clinical disease severity on admission (5-10 points according to NIHSS scale), with relatively similar cerebral lesion volumes (from 10 to 20 cm³), without diabetes mellitus and severe co-morbidity. Abdominally obese patients II class with non-lacunar strokes have significantly more common 276 T allele of the ADIPOQ gene (significantly increased frequency of heterozygous condition and homozygous condition for the T allele) compared with patients with normal body weight. In patients with normal body weight heterozygosity of +276 G/T gene ADIPOQ was significantly associated with an increased rate of “disabling” functional states (values of modified Rankin scale more 2 points and values of Bartell index more 90 points) in 12 weeks after stroke. Whereas AO II class hasn't any patterns of functional outcome distribution depending on SNP +276 G/T gene ADIPOQ.

Key words: abdominal obesity, non-lacunar stroke, adiponectin, gene, single nucleotide polymorphism.

Стаття надійшла 5. 03. 2013 р.

Рецензент – проф. Литвиненко Н. В.