

И.В. Рычкова¹, О.А. Притуло², К.Д. Малый²

Встречаемость аллелей и генотипов полиморфных генов лептина G(-2548)A, адипонектина G(276)T и рецептора адипонектина A(+219)T у больных псориазом, страдающих алиментарным ожирением

¹Клинический кожно-венерологический диспансер, Симферополь

²Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь

Резюме. Исследована встречаемость аллелей и генотипов G(-2548)A (rs7799039) гена лептина, G(276)T (rs1501299) адипонектина и A(+219)T (rs11061971) рецептора адипонектина-2 у больных псориазом, страдающих абдоминальным ожирением. Установлено, что частота аллеля A промоторной области полиморфизма G(-2548)A гена лептина у 99/226 (43,8%) пациентов с индексом массы тела ≥ 30 кг/м² была выше, чем у 69/228 (30,3%) пациентов с индексом массы тела < 30 кг/м² (OR=1,8; 95% CI: 1,2–2,69; Se=0,44, Sp=0,7; p<0,05). У 54/226 (23,9%) пациентов с индексом массы тела ≥ 30 кг/м² выявлена более высокая встречаемость аллеля T полиморфизма G(276)T гена адипонектина, чем у 79/228 (35%) пациентов с индексом массы тела < 30 кг/м² (OR=1,69; 95% CI: 1,12–2,54; Se=0,41; Sp=0,44; p<0,05). Анализ распределения генотипов данного полиморфизма выявил повышение частоты генотипа AA среди пациентов, страдающих псориазом, с индексом массы тела ≥ 30 кг/м² в сравнении с больными псориазом с индексом массы тела < 30 кг/м²: 42/113 (37,2%) и 15/114 (13,2%) соответственно (OR=3,9; 95% CI: 1,92–8,02; Se=0,74, Sp=0,58; p<0,05). При этом частота аллеля A полиморфизма A(+219)T гена рецептора адипонектина у 147/226 (65,1%) пациентов с индексом массы тела ≥ 30 кг/м² была выше, чем у 103/228 (45,2%) пациентов с индексом массы тела < 30 кг/м² (OR=2,26; 95% CI: 1,55–3,3; Se=0,41; Sp=0,39; p<0,05). Таким образом, выявлена ассоциация между развитием абдоминального ожирения у больных псориазом и аллелем A полиморфизма G(-2548)A гена лептина, аллелем A(+219)T гена рецептора адипонектина-2. Генетическое тестирование изучаемых полиморфных генов у больных псориазом при дебюте заболевания позволит прогнозировать развитие ожирения, что необходимо учитывать при выборе тактики лечения таких пациентов.

Ключевые слова: псориаз, метаболический синдром, абдоминальное ожирение, генетическая предрасположенность, лептин, адипонектин, аллель, полиморфизм генов.

Введение. Псориаз – хроническое иммуновоспалительное заболевание кожи мультифакториальной природы с доминирующим значением генетических факторов, поражающее 2–3% взрослого населения планеты [8]. К особенностям течения псориаза на современном этапе можно отнести более тяжелое течения дерматоза, частую инвалидизацию больных, снижение качества жизни, недостаточную эффективность терапевтических мероприятий.

Воздействие внешних и/или внутренних триггеров на фоне определенных генетических нарушений во врожденном и адаптивном иммунитете приводит к манифестации псориаза. Доля генетической составляющей в развитии заболевания составляет 60–70%, а средовой – 30–40% [2]. Результаты генетических исследований позволяют рассматривать псориаз как полигенное заболевание, при котором один и тот же фенотип может быть ассоциирован с различными генетическими вариантами [9].

Больные псориазом имеют более высокий риск развития метаболического синдрома (МС) и возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, что приводит к уменьшению продолжительности жизни.

МС – это комплекс клинических, гормональных и метаболических нарушений. Компонентами МС являются абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, жировой гепатоз, сахарный диабет и дислипидемия [1, 6].

Установлено, что хроническое субклиническое системное воспаление играет такую же значимую роль в нарушениях обмена веществ, как и при псориазе. В основе патогенеза псориаза, атеросклероза и абдоминального ожирения лежит дисбаланс цитокинов Т-хелперов 1-го и 17-го типа. Жировая ткань является активным эндокринным органом, секретирующим различные медиаторы воспаления, включающие гормоноподобные молекулы – адипокины – и некоторые провоспалительные цитокины – интерлейкин (IL)-1 β , IL-6 и фактор некроза опухоли α (TNF- α) [1, 6].

Лептин – пептидный гормон жировой ткани, обладающий провоспалительными свойствами и являющийся одним из ведущих факторов в формировании инсулинорезистентности. Он может играть значимую роль в развитии абдоминального ожирения и более тяжелом течении псориаза.

Адипонектин – противовоспалительный полипептид, секретируемый адипоцитами и действующий как инсулин-сенсibiliзирующий гормон. Обнаружена ассоциация между снижением уровня адипонектина в сыворотке крови и нарастанием массы тела, а также ускорением развития атеросклероза. У больных псориазом с МС уровень адипонектина ниже, чем у больных псориазом без метаболических нарушений [3, 10].

Ранее МС рассматривался с позиции приобретенных нарушений обмена веществ. В последнее десятилетие получены данные о наследуемом характере развития ожирения, сахарного диабета, артериальной гипертензии. В связи с этим можно предположить наличие общих генетических детерминант у псориаза и абдоминального ожирения [4, 5, 7, 11].

Цель исследования. Изучить встречаемость аллелей и генотипов полиморфизмов G(-2548)A (rs7799039) гена лептина, G(276)T (rs1501299) адипонектина и A(+219)T (rs11061971) рецептора адипонектина-2 у больных псориазом, страдающих абдоминальным ожирением, и пациентов, не имеющих метаболических нарушений.

Материалы и методы. Обследованы 227 больных псориазом: 114 пациентов с индексом массы тела (ИМТ) <30 кг/м² (средний возраст – 44,5±8,7 года, 67/114 (58,8%) мужчин и 47/114 (41,2%) женщин); 113 пациентов с ИМТ ≥30 кг/м² (средний возраст – 46,1±6,9 года, 70/113 (61,9%) мужчин и 43/113 (38,1%) женщины). В качестве контроля обследовали 100 условно здоровых лиц с ИМТ <30 кг/м² (средний возраст – 42,1±7,4 года, 59/100 (59%) мужчин и 41/100 (41%) женщина). Источником дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) были лейкоциты периферической крови.

Молекулярно-генетическое исследование выполнено на базе Центра коллективного пользования научным оборудованием «Молекулярная биология» Медицинской академии им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение) Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского. ДНК выделяли с помощью фенол-хлороформной методики. Однонуклеотидные полиморфизмы исследуемых маркеров определяли, используя методику аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) с флуоресцентными зондами. Синтез праймеров и зондов осуществлен в научно-производственной компании «Синтол» (Москва), их последовательности представлены в таблице 1. Определение генных полиморфизмов выполняли с помощью аллель-специфической ПЦР в реальном времени на приборе «CFX-96» фирмы «BioRad Laboratories» (Соединенные Штаты Америки). Реакция проводилась в объеме 25 мкл, режим амплификации: 1×95°/5 с, 45×(95°/15 с – 58°/50 с).

Результаты и их обсуждение. Встречаемость генотипов AA, AG и GG полиморфизма G(-2548)A гена лептина у больных псориазом в целом (32/227 (14,1%), 104/227 (45,8%) и 91/227 (40,1%) соответственно) и

здоровых людей (17/100 (17%), 52/100 (52%) и 31/100 (31%) соответственно) не имела статистически значимых различий. Анализ распределения генотипов данного полиморфизма среди больных псориазом выявил повышение частоты генотипа AA среди пациентов с ИМТ ≥30 кг/м² в сравнении с больными с ИМТ <30 кг/м² (22/113 (19,5%) и 10/114 (8,8%) соответственно) (OR=2,51, 95% CI: 1,07–6,04, Se=0,69, Sp=0,53; p<0,05). Частота аллеля А у пациентов с ИМТ ≥30 кг/м² была выше, чем у пациентов с ИМТ <30 кг/м² (100/226 (44,2%) и 68/228 (29,8%) соответственно) (OR=1,87, 95% CI: 1,25–2,80, Se=0,60, Sp=0,56; p<0,05), таблица 2.

Частота генотипов GG, GT и TT полиморфизма G(+276)T гена адипонектина у больных псориазом в целом (110/227 (48,5%), 101/227 (44,1%) и 16/227 (7,5%) соответственно) и здоровых людей (43/100 (43%), 48/100 (48%) и 9/100 (9%) соответственно) не имела статистически значимых различий. Анализ распределения генотипов данного полиморфизма выявил снижение частоты генотипа TT среди пациентов, страдающих псориазом, с ИМТ ≥30 кг/м² в сравнении с больными псориазом с ИМТ <30 кг/м² (1/113 (0,9%) и 16/114 (14%) соответственно) (OR=0,06, 95% CI: 0,01–0,4, Se=0,06, Sp=0,47; p<0,05). Частота аллеля Т у пациентов с ИМТ ≥30 кг/м² была ниже, чем у пациентов с ИМТ <30 кг/м² (55/226 (24,3%) и 79/228 (34,6%) соответственно) (OR=0,61, 95% CI: 0,4–0,93, Se=0,41, Sp=0,47; p<0,05), таблица 3.

Таблица 1

Последовательность праймеров и зондов к генным полиморфизмам

Ген	Полиморфизм	Праймеры и зонды
Лептин	G(-2548)A	Праймеры
		F 5'-cctgtaatttccatgagaac-3'
		R 5'-tgcaacatctcagcacttag-3'
		Зонды
		5'-FAM-cgtgcccgcagagg-ttgccgtgatcggcacg-BHQ1
5'-R6G-cgtgcccgcagagggttcact-gatcggcacg-BHQ		
Адипонектин	G(276)T	Праймеры
		F 5'caggaagaatgttctg
		R 5'agaggaatcagaatgaa
		Зонды
		5' FAM-atataaactatgatgaagcattcattattaactaa-BHQ
5' R6G-atataaactatgatgaatcatttattaactaa-BHQ		
Рецептор адипонектина R2	A(219)T	Праймеры
		F 5'acgaagaggtgataatga
		R 5'atagtagtagtagtagtagtagtag
		Зонды
		5' FAM -aatgtggaggaagt-gcagagg-BHQ
5' R6G -aatgtggaggaagt-gcagagg-BHQ		

Таблица 2

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма G(-2548)A гена лептина у больных псориазом, страдающих ожирением, пациентов, не имеющих ожирения, и здоровых лиц

Группа	Частота генотипов, абс. (%)				Частота аллелей, абс. (%)		
	AA	AG	GG	Всего:	A	G	Всего:
Больные псориазом с ИМТ <30 кг/м ²	10 (8,8)*	48 (42,2)	56 (49,1)*	114 (100)	68 (29,8)*	160 (70,2)	228 (100)
Больные псориазом с ИМТ ≥30 кг/м ²	22 (19,5)*	56 (49,6)	35 (31)*	113 (100)	100 (44,2)*	126 (55,8)	226 (100)
Больные псориазом всего	32 (14,1)	104 (45,8)	91 (40,1)	227 (100)	168 (37)	286 (63)	454 (100)
Здоровые лица	17 (17)	52 (52)	31 (31)	100 (100)	87 (43,5)	113 (56,5)	200 (100)

Примечание: * – различия между больными псориазом, страдающими ожирением и не имеющими его, p<0,05.

Таблица 3

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма G(+276)T гена адипонектина у больных псориазом, страдающих ожирением, пациентов, не имеющих ожирения, и здоровых лиц

Группа	Частота генотипов, абс. (%)				Частота аллелей, абс. (%)		
	GG	GT	TT	Всего:	G	T	Всего:
Больные псориазом с ИМТ <30 кг/м ²	51 (44,7)	47 (41,2)	16 (14)*	114 (100)	149 (65,4)	79 (34,6)*	228 (100)
Больные псориазом с ИМТ ≥30 кг/м ²	59 (52,2)	53 (46,9)	1 (0,9)*	113 (100)	171 (75,7)	55 (24,3)*	226 (100)
Больные псориазом всего	110 (48,5)	100 (44,1)	17 (7,5)	227 (100)	321 (70,7)	133 (29,3)	454 (100)
Здоровые лица	43 (43)	48 (48)	9 (9)	100 (100)	134 (67)	66 (33)	200 (100)

Примечание: * – различия между больными псориазом, страдающими ожирением, и пациентами, не имеющими ожирения, p<0,05.

Встречаемость генотипов AA, AT и TT полиморфизма A(+219)T гена рецептора адипонектина-2 у больных псориазом в целом (57/227 (25,1%), 79/227 (34,8%) и 91/227 (40,1%) соответственно) и здоровых людей (28/100 (28%), 24/100 (24%), 48/100 (48%) соответственно) не имела статистически значимых различий. Анализ распределения генотипов данного полиморфизма выявил повышение частоты генотипа AA среди пациентов, страдающих псориазом, с ИМТ ≥30 кг/м² в сравнении с больными псориазом с ИМТ <30 кг/м² (42/113 (37,2%) и 15/114 (13,2%) соответственно) (OR=3,9, 95% CI: 1,92–8,02, Se=0,74, Sp=0,58;

p<0,05). Частота аллеля A у пациентов с ИМТ ≥30 кг/м² была выше, чем у пациентов с ИМТ <30 кг/м² (127/226 (56,2%) и 66/228 (28,9%) соответственно) (OR=3,15, 95% CI: 2,10–4,74, Se=0,66, Sp=0,62; p<0,05), таблица 4.

Таким образом, полученные нами данные показывают, что полиморфные гены вовлечены в развитие абдоминального ожирения у больных псориазом. Генетическое исследование изучаемых полиморфизмов у больных псориазом при дебюте заболевания позволит прогнозировать развитие ожирения, что необходимо учитывать при выборе тактики ведения таких пациентов.

Таблица 4

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма A(+219)T гена рецептора адипонектина-2 у больных псориазом, страдающих ожирением, пациентов, не имеющих ожирения, и здоровых лиц

Группа	Частота генотипов, абс. (%)				Частота аллелей, абс. (%)		
	AA	AT	TT	Всего:	A	T	Всего:
Больные псориазом с ИМТ <30 кг/м ²	15 (13,2)*	36 (31,6)	63 (55,3)	114 (100)	66 (28,9)*	162 (71,1)	228 (100)
Больные псориазом с ИМТ ≥30 кг/м ²	42 (37,2)*	43 (38,1)	28 (24,8)	113 (100)	127 (56,2)*	99 (43,8)	226 (100)
Больные псориазом всего	57 (25,1)	79 (34,8)	91 (40,1)	227 (100)	193 (42,5)	261 (57,5)	454 (100)
Здоровые лица	28 (28)	24 (24)	48 (48)	100 (100)	80 (40)	120 (60)	200 (100)

Примечание: * – различия между больными псориазом, страдающими ожирением, и пациентами, не имеющими ожирения, p<0,05.

Выводы

1. Выявлена ассоциация между развитием абдоминального ожирения у пациентов, страдающих псориазом, и носительством генотипа АА, а также аллеля А полиморфизма G(-2548)A гена лептина.
2. Обнаружена протекторная роль генотипа ТТ и аллеля Т полиморфного гена G(+276)T адипонектина в отношении риска развития абдоминального ожирения у больных псориазом.
3. Генотип АА и аллель А гена рецептора адипонектина-2 A(+219)T ассоциирован с риском развития абдоминального ожирения у пациентов, страдающих псориазом.

Литература

1. Абдельлатиф, А.М. Метаболический синдром и его влияние на сердечно-сосудистые осложнения у больных, перенесших острый коронарный синдром / А.М. Абдельлатиф [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1–1. – С. 1346.
2. Довжанский, С.И. Генетические и иммунные факторы в патогенезе псориаза / С.И. Довжанский // Росс. журн. кожн. и венер. болезней. – 2006. – № 1. – С. 14–19.
3. Киселева, Е.П. Новые представления о противоинфекционном иммунитете / Е.П. Киселева // Инфекция и иммунитет. – 2011. – № 1 (1). – С. 9–14.

4. Кузьмина-Крутицкая, С.Р. Метаболический синдром у женщин: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.Р. Кузьмина-Крутицкая. – СПб., 2011. – 17 с.
5. Махрова, И.А. Наследственная предрасположенность к метаболическому синдрому: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.А. Махрова. – СПб., 2011. – 17 с.
6. Batya, B. Psoriasis and Systemic Inflammatory Diseases: Potential Mechanistic Links between Skin Disease and Co-Morbid Conditions / B. Batya [et al.] // Journal of Investigative Dermatology. – 2010. – Vol. 130 (7). – P. 1785–1796.
7. Garsia-Rodriguez, S. Increased gene expression of Toll-like receptor 4 on peripheral blood mononuclear cells in patients with psoriasis / S. Garsia-Rodriguez // JEADV. – 2013. – Vol. 27 (5). – P. 242–250.
8. Kim, W.B. Diagnosis and management of psoriasis / W.B. Kim [et al.] // Can Fam Physician. – 2017. – Vol. 63 (4). – P. 278–285.
9. Piruzian, E. Integrated network analysis of transcriptomic and proteomic data in psoriasis / E. Piruzian [et al.] // BMC Syst. Biol. – 2010. – № 4. – P. 41.
10. Rasouli, N. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity / N. Rasouli [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – № 93. – P. 64–73.
11. Sterry, W. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications / W. Sterry // BAD. – 2007. – Vol. 157 (4). – P. 649–655.

I.V. Rychkova, O.A. Pritulo, K.D. Malyi

The incidence of alleles and genotypes of polymorphic genes leptin G(-2548) A, adiponectin G(276) T and receptor adiponectin A(+219) T in patients with psoriasis alimentary obesity

Abstract. Investigated prevalence of alleles and genotypes G(-2548)A (rs7799039) gene leptin and G(276)T (rs1501299) of the adiponectin and A(+219)T (rs11061971) adiponectin receptor 2 in patients with psoriasis with abdominal obesity. The frequency of the allele A of the promoter region of the G(-2548) A polypeptide leptin gene in 99/226 (43,8%) patients with a body mass index ≥ 30 kg / m² was found to be higher than in 69/228 (30,3%) patients with a body mass index < 30 kg/m² (OR=1,8; 95% CI: 1,2–2,69; Se=0,44; Sp=0,7; p<0,05). In 54/226 (23,9%) patients with a body mass index ≥ 30 kg/m², a higher incidence of the T allele of the G (276) T adiponectin gene was detected than in 79/228 (35%) patients with a body mass index < 30 kg/m² (OR=1,69; 95% CI: 1,12–2,54; Se=0,41; Sp=0,44; p <0,05). An analysis of the distribution of the genotypes of this polymorphism revealed an increase in the frequency of the AA genotype among patients suffering from psoriasis, with a body mass index of ≥ 30 kg/m² in comparison with patients with psoriasis with a body mass index of < 30 kg/m² 42/113 (37,2%) and 15/114 (13,2%), respectively (OR=3,9; 95% CI: 1,92–8,02; Se=0,74; Sp=0,58; p<0,05). The frequency of the A allele of the A (+219) T polymorphism of the adiponectin receptor gene was higher in 147/226 (65,1%) patients with a body mass index ≥ 30 kg/m² than in 103/228 (45,2%) patients with a body mass index of < 30 kg/m² (OR=2,26; 95% CI: 1,55–3,3; Se=0,41; Sp=0,39; p <0,05). Thus, an association was found between the development of abdominal obesity in patients with psoriasis and the A allele of the G (-2548) A polymorphism of the leptin gene, the AA (+219) T allele of the adiponectin-2 receptor gene. Genetic testing of the studied polymorphic genes in patients with psoriasis at the onset of the disease will make it possible to predict the development of obesity, which must be considered when choosing the tactics of treating such patients.

Key words: psoriasis, metabolic syndrome, abdominal obesity, genetic predisposition, leptin, adiponectin, allele, gene polymorphism.

Контактный телефон: +7-978-791-31-59; e-mail: zkissskaz@mail.ru