

УДК 616.151.5 – 056. 7-07:618.3: 575.2

## **Vс11 ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА ГЛЮКОКОРТИКОЇДНОГО РЕЦЕПТОРА: АСОЦІАЦІЇ З АНТРОПОМЕТРИЧНИМИ ТА МЕТАБОЛІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ**

*Пристапа Л. Н. \*, Кмита В. В., Савченко О. В.  
Сумський державний університет  
Римського-Корсакова, 2, 40007, Суми, Україна  
(отримано 24.05.2013, надруковано 02.07.2013)*

Проведено аналіз результатів дослідження частоти одного із найбільш поширених поліморфізмів гена глюкокортикоїдного рецептора (ГР) Vс11 (rs41423247) у різних популяціях. Виявлено його роль у підвищенні чутливості до глюкокортикостероїдів (ГКС). Здійснено аналіз асоціації Vс11 поліморфізму із індексом маси тіла, коефіцієнтом централізації жиру, абдомінальним ожирінням, а також із метаболічними параметрами – рівнем глюкози та інсуліну крові, індексом НОМА, ліпідним профілем. Незважаючи на суперечливі дані літератури, Vс11 поліморфізм може бути предиктором ожиріння та метаболічного синдрому. Асоціація ожиріння із поліморфізмом генів залежить від екологічних, аліментарних, соціально-економічних факторів, неоднорідності популяції, відмінності між поколіннями, взаємодії з поліморфізмами інших генів. Таким чином, Vс11 поліморфізм гена ГР пов'язаний із зміною чутливості до ГКС і з фенотипічними ознаками та може бути однією із генетичних детермінант тілобудови та метаболічного статусу.

**Ключові слова:** ген глюкокортикоїдного рецептора, Vс11 поліморфізм, індекс маси тіла, метаболічні показники, чутливість до глюкокортикостероїдів.

\* [therapiasumdu@mail.ru](mailto:therapiasumdu@mail.ru)

Ген глюкокортикоїдного рецептора (ГР) людини (ядерний рецептор, підродина 3, група С, член 1 h-GR/NR3C1) представлений єдиною копією, яка знаходиться в 5-й хромосомі (локус 5q31.3). Ген складається з дев'яти екзонів, що кодують послідовність з 777 амінокислотних залишків [6, 12]. Згідно з даними Національного інституту здоров'я США, відомо 2571 одонуклеотидних поліморфізмів гена ГР, серед яких лише 161 має частоту виявлення мінорного алеля вищу 10%, а 127 - вищу 1% [3, 12, 17]. Описано кілька поліморфізмів гена, що кодує ГР, пов'язаних із зміною чутливості до глюкокортикостероїдів (ГКС), а також - з антропометричними і метаболічними параметрами [27, 20, 46]. Найбільш поширеним і вивченим є поліморфізм Vс11 (С647G, 2,3 кб/4,5 кб, rs41423247), частота G алеля якого складає більше 30% залежно від популяції [12].

Vс11 поліморфізм гена ГР описаний вперше Murray J.C. et al. в 1987 році [39]. Він пов'язаний із заміною цитозину на гуанін в 647-му положенні в 2-му інтроні. Даний поліморфізм пов'язаний з альтернативним сплайсингом мРНК (за наявності С алеля

утворюється мРНК розміром 2,3 кб, при заміні цитозину на гуанін – 4,5 кб) і утворенням різних ізоформ рецептора. Алель С є найбільш розповсюдженим й може вважатись алелем дикого типу [29, 39]. Проведено аналіз зразків ДНК людей з декількох різних популяцій, включаючи жителів Африки, Південної Америки, Азії, Близького Сходу та Європи. Висока частота алеля С спостерігалася в жителів Азії (32,8±8,7)%, а низька - в жителів Південної Америки (15,2±6,2)% [14].

Поліморфізм Vс11 (С647G) в промоторі гена NR3C1 пов'язаний зі зміною функції ГР [5, 7, 20, 37]. Встановлено асоціації Vс11 поліморфізму із активністю гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи (ГГНС), підвищенням ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцеридів [20, 40], із змінами індексу маси тіла (ІМТ), підвищенням коефіцієнту централізації жиру (КЦЖ), абдомінальним ожирінням [7, 20], інсулінорезистентністю (ІР) [40, 48], артеріальною гіпертензією [8, 24], ревматоїдним артритом [1], депресією [36,

42], хворобою Крона [19, 28], бронхіальною астмою [3, 44], зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини [41], ендотеліальною дисфункцією [43] та активністю запалення [25]. Визначення ВсІІ поліморфізму з використанням ядерних еритроцитів плоду є інформативним тестом для пренатальної діагностики гемофілії А [18].

Відомо, що глюкокортикоїдна активність необхідна для розвитку гіперінсулінемії і подальшого відкладення жиру, а надлишок ГКС пов'язаний з центральним його розподілом, зміною антропометричних показників і метаболічними розладами. У дослідженні Weaver J.U. et al. (1992) проведено вивчення взаємозв'язку алелів гена ГР за ВсІІ поліморфізмом з антропометричними показниками, секрецією інсуліну та ІР. Встановлено відсутність відмінності у частоті алельних варіантів гена ГР за ВсІІ поліморфізмом в осіб із ожирінням і з нормальною масою тіла (НМТ), але поліморфізм С647G мав істотний зв'язок з показниками вуглеводного обміну при ожирінні. Так, в осіб із ожирінням гомозиготних за мінорним алелем встановлено вищі рівні інсуліну та ІР за значенням НОМА порівняно з особами гомозиготними за основним алелем і гетерозиготами [48]. Автори пов'язують вплив ВсІІ поліморфізму із модуляцією транскрипційної активності генів, залучених в гомеостаз глюкози та інсуліну.

Встановлено, що особи гомозиготні (як батьки, так і їх діти) за алелем G частіше хворіли на гіпертонічну хворобу [8], а також мали тенденцію до ожиріння [13].

Дослідження Panarelli M. et al. (1998) не виявило ніякого зв'язку між G алелем та ІМТ, але показало підвищення шкірної вазоконстрикції в гомозиготних носіїв за G алелем після введення будесоніду, що передбачає збільшення *in vivo* чутливості до ГКС [26]. У дослідженні van Rossum E. et al. (2003) також носії G алеля за ВсІІ поліморфізмом мали гіперчутливість до ГКС [29]. На відміну від цього, експериментальні дослідження показали тенденцію до зниження чутливості до дексаметазону. Хоча ці результати не були статистично значущими, вони передбачають, що даний

поліморфізм може мати тканинносPECIFICНІ ефекти чутливості до ГКС.

У трьох дослідженнях в осіб середнього віку показано зв'язок між поліморфізмом ВсІІ і вісцеральним ожирінням [5, 7, 20], причому G алель був асоційований з більшим об'ємом вісцерального жиру незалежно від загальної жирової маси тіла [7]. Всупереч цим даним van Rossum et al. (2003) встановили, що ВсІІ поліморфізм в осіб старшого віку носіїв G алеля був нижчий ІМТ, що зумовлено меншою масою м'язової тканини, а відмінностей у кількості жирової тканини не виявлено. Це свідчить про те, що у старшому віці зниження ІМТ може бути зумовлено атрофією м'язів, яка закономірно відбувається у літніх людей, але більш виражена у носіїв G алеля порівняно із носіями С алеля [29, 47]. Отже, G алель пов'язаний з підвищеною чутливістю до ГКС, вісцеральним ожирінням в осіб середнього віку та зниженим ІМТ у літніх людей за рахунок більшої втрати м'язової маси під час процесу старіння.

Взаємозв'язок між генотипом G/G із підвищеним ІМТ, КЦЖ, сагітальним діаметром, вмістом лептину, кортизолу та рівнем систолічного артеріального тиску підтверджено також у дослідженні R. Rosmond (2000) [5].

У дослідженні Ukkola O. et al. (2001) проведено вивчення впливу ВсІІ поліморфізму гена ГР на метаболічні зміни та склад тіла у відповідь на перегодовування із визначенням загального об'єму жирової тканини за допомогою гідроденситометрії та черевного - за допомогою комп'ютерної томографії. Результати показали, що перегодовування викликало вагомніше збільшення маси тіла в осіб із С/С генотипом, ніж у гетерозигот G/С. Крім того, плазмові рівні загального холестерину і ЛПНЩ, систолічного артеріального тиску зростали вагомніше в носіїв С/С генотипу, ніж у носіїв С/Г генотипу. Генотип С/С був пов'язаний із більшою масою вісцерального жиру порівняно з генотипом С/Г [20]. Ці дані дозволяють припустити, що перегодовування викликає підвищення холестерину, ЛПНЩ, маси тіла та систолічного артеріального тиску в суб'єктах, які гомозиготні за С алелем, хоча в іншому

дослідженні Ukkola O. et al. (2001) доведено взаємозв'язок G алеля із вісцеральним ожирінням, генами ліпопротеїнази та адренергічних рецепторів [32].

У дослідженні Tremblay A. (2003) показано, що дівчата-підлітки з генотипом C/G мали вагомніше збільшення підшкірно-жирової клітковини порівняно з гомозиготами CC і GG протягом 12-річного періоду спостереження. Проте на початку дослідження, жінки гомозиготні за G алелем мали більше підшкірного жиру, ніж носії CC і CG генотипів [35]. Таким чином, гомозиготи за мінорним алелем жіночої статі вже мали вищу масу тіла в підлітковому віці, що пояснює відсутність більш вагомого збільшення підшкірно-жирової клітковини в них порівняно із гетерозиготами протягом тривалого спостереження.

У дослідженні Srivastava N. et al. (2011) вивчено асоціацію VcII поліморфізму GP із ожирінням, ліпідними та гормональними порушеннями у жителів північної Індії. Частота G/G генотипів і G алелів істотно не розрізнялися в осіб із ожирінням і без. У носіїв G алеля із ожирінням були вищими: КЦЖ ( $p = 0,004$ ), систолічний ( $p = 0,002$ ) та діастолічний ( $p = 0,007$ ) артеріальний тиск, рівні інсуліну ( $p = 0,046$ ) та глюкози в крові ( $p = 0,044$ ) порівняно із носіями C алеля із ожирінням. В осіб без ожиріння носіїв алеля G були також вищими діастолічний артеріальний тиск ( $p = 0,004$ ) і вміст глюкози в крові ( $p = 0,008$ ) [31]. Таким чином, у цьому дослідженні частота VcII поліморфізму (генотипів і алелів) істотно не розрізнялися в осіб із ожирінням і без ожиріння, але носії G алеля мали вищі рівні діастолічного артеріального тиску і глюкози в крові за наявності ожиріння і без нього.

Дослідження VcII поліморфізму гена GP показало достовірну відмінність у розподілі генотипів афроамериканських і білих жінок. Частота алельних варіантів гена GP в афроамериканських жінок становила: CC - 57%, CG - 39% і GG - 4%, а серед білих жінок: CC - 35%, CG - 46% і GG - 19%. ІМТ достовірно відрізнявся між двома етнічними групами та був вищим на  $3,13 \text{ кг/м}^2$  в афроамериканців. У групі афроамериканців ІМТ, КЦЖ, індекс НОМА, рівень ліпідів не показали статистично значущих зв'язків з

VcII поліморфізмом, хоча більше афроамериканців (52%), ніж білих (38%) мали підвищений артеріальний тиск [38]. Таким чином, афроамериканці мають вищий ІМТ, ніж білі жителі, що може бути пов'язане з наявністю G алелей VcII поліморфізму і підвищенням глюкокортикоїдної чутливості.

Згідно даних Cellini E. (2010), отриманих в італійській популяції, VcII поліморфізм гена GP може розглядатися в якості фактора ризику розвитку розладів харчової поведінки та ожиріння [23]. Вивчення асоціації поліморфізму VcII з масою тіла та IP було проведено у дослідженнях CODAM ( $n=543$ ) і Hoorn study ( $n=685$ ). Серед обстежених було 519 носіїв CC генотипу, 540 гетерозигот і 169 гомозигот за G алелем. Особи з GG генотипом мали більші ІМТ, обсяги талії і стегон порівняно з гомозиготами CC, і вищий індекс НОМА порівняно з гетерозиготами [10]. Таким чином, гомозиготи за G алелем мали більшу масу тіла, що сприяло зростанню індексу НОМА порівняно з носіями CG і CC генотипів. Проте в іншому дослідженні встановлено, що VcII поліморфізм не був пов'язаний з IP та гіперінсулінемією [4], а також - з функцією  $\beta$ -клітин [22].

Аналіз асоціації VcII поліморфізму з антропометричними та метаболічними параметрами представлений в таблиці 1.

У пацієнтів із хворобою Аддісона з генотипом GG встановлено вірогідно вищі ІМТ, окружність талії, індекс НОМА, рівні глюкози через 2 години після тесту толерантності до глюкози, а також загального холестерину і тригліцеридів порівняно з носіями CC і CG генотипів [11]. Отже, у гомозигот за G алелем частіше зустрічалось вісцеральне ожиріння, порушення толерантності до глюкози/цукровий діабет і дисліпідемії порівняно із пацієнтами з CC або CG генотипами. Отримані результати показують, що VcII поліморфізм може бути пов'язаним з різною чутливістю до ГКС при хворобі Аддісона і може сприяти, поряд з іншими факторами, збільшенню центрального ожиріння, порушенню метаболізму глюкози та виникненню дисліпідемії. Проте дослідження, проведене в Південній Африці,

показало, що GG-генотип за VcII поліморфізмом не був пов'язаний з жодним метаболічним параметром у пацієнтів із хворобою Аддісона, але частіше зустрічався у білих, ніж в інших етнічних групах [33]. VcII поліморфізм відіграє також важливу роль у розвитку ожиріння і при класичній формі дефіциту 21-гідроксилази [30].

Відомо, що ендо- та екзогенні ГКС впливають на ріст і розвиток плоду, а прийом їх під час вагітності може зменшити ризик перинатальної захворюваності, включаючи захворювання легенів у недоношених новонароджених. Зважаючи на те, що поліморфізм гена GP впливає на чутливість до ГКС, було досліджено

асоціацію між VcII поліморфізмом гена GP і гестаційним віком, масою тіла при народженні та перинатальною захворюваністю у недоношених дітей, народжених у терміні 28-35 тижнів вагітності з і без вживання дексаметазону під час вагітності. Поширеність VcII поліморфізму у недоношених дітей була така ж, як у здорового угорського населення. Тим не менш, виявлено, що поліморфізм VcII значною мірою пов'язаний з більш високою масою тіла при народженні з урахуванням гестаційного віку, але не був асоційований з перинатальними захворюваннями (некротичний ентероколіт, внутрішлуночкові крововиливи, відкрита

**Таблиця 1.** Взаємозв'язок VcII поліморфізму гена GP із антропометричними та метаболічними параметрами, артеріальним тиском (E.F.C. van Rossum, 2004 з доповненнями)

Посилання	Популяція	Асоціації з G алелем за VcII поліморфізмом
Weaver et al., 1992 [48]	56 жінок із ожирінням і 43 без ожиріння в менопаузі	У жінок гомозигот за G алелем із ожирінням -гіперінсулінемія та вища резистентність до інсуліну, але не при нормальній масі тіла, немає асоціації алелю G з ожирінням
Watt et al., 1992 [8]	864 дорослих (діти та їх батьки)	Гомозиготи за G алелем мали частіше артеріальну гіпертензію у групі дітей і батьків
Clement et al., 1996 [13]	80 осіб із ожирінням	Тенденція до зв'язку між маркером VcII і ожирінням (IMT > 27 кг/м <sup>2</sup> )
Panarelli et al., 1998 [26]	64 чоловіків у віці 18-40 років	Немає асоціації між G алелем із IMT, збільшення <i>in vivo</i> чутливості до будесоніду в осіб із генотипом GG
Vuemann et al., 1997 [7]	779 чоловіків і 73 жінок середнього віку	Генотип GG асоціює із підвищенням маси вісцерального жиру при нормальній масі тіла, але не із загальним ожирінням
Rosmond et al., 2000 [5]	262 чоловіків	Підвищення об'єму абдомінального жиру і рівня кортизолу в осіб із генотипом GG порівняно з генотипом CC
Ukkola et al., 2001 [20]	12 пар монозиготних близнюків чоловічої статі (у віці 21 років)	Особі із генотипом CC мали більшу масу тіла, об'єм вісцерального жиру і вищий рівень холестерину в крові у відповідь на перегодовування порівняно із генотипом CG
Ukkola et al., 2001 [32]	322 чоловіків і 420 жінок (у віці 42 років)	G алель пов'язаний із вісцеральним ожирінням
Tremblay et al., 2003 [35]	90 підлітків чоловічої статі та 83 дівчаток-підлітків	Жінки із генотипом CG мали більший приріст маси підшкірного жиру під час 12-річного періоду спостереження порівняно із генотипами CC та GG. У чоловіків відмінностей не виявлено
van Rossum et al., 2003 [29, 47]	197 літніх голландців, 1963 літніх чоловіків і жінок, 400 літніх чоловіків	G алель асоційований з гіперчутливістю до дексаметазону, низьким IMT і тенденцією до зниження м'язової маси, в той час як жирова маса не відрізнялася
Krishnamurthy et al., 2008 [36]	52 жінки із депресією та 29 здорових жінок у контролі	GG генотип частіше був у жінок із депресією, які мали вищий IMT, КЦЖ, а за вмістом інсуліну та кортизолу відмінностей не виявлено. Жінки в менопаузі і з депресією і з GG генотипом мали більш виражене вісцеральне ожиріння порівняно із носіями GC та CC генотипів
Srivastava et al., 2011 [31]	934 особи, з них 237 осіб із ожирінням	Носії алеля G із ожирінням мали вищі рівні артеріального тиску, інсуліну, глюкози, IP, ніж носії алеля C із ожирінням
Geelen et al., 2013 [10]	1228 осіб	Гомозиготи GG мали вищі IMT, обсяги талії і стегон порівняно із гомозиготами за основним алелем, а індекс НОМА був вищим у гомозигот GG порівняно з гетерозиготами

артеріальна протока, респіраторний дистрес-синдром, бронхолегенева дисплазія і сепсис) [9].

Дослідження ролі VcII поліморфізму в групі італійських пацієнтів із тяжким ожирінням (ІМТ –  $(45,9 \pm 0,9)$  кг/м<sup>2</sup>) та співставлення із метаболічними та антропометричними параметрами показало відсутність відмінностей, а лише тенденцію до більш високих показників систолічного і діастолічного артеріального тиску, загального холестерину та ЛПНЩ [45].

У чоловіків VcII поліморфізм був пов'язаний із вищим на 34% ризиком серцево-судинних захворювань [16], а в дослідженні *Otte C. et al.* (2010) доведено, що дана асоціація була частково опосередкована запаленням низької інтенсивності [25]. Існують також докази взаємозв'язку VcII поліморфізму із розвитком ендотеліальної дисфункції [43].

**Обговорення.** Метою нашого огляду був аналіз проведених досліджень із вивчення ролі VcII поліморфізму 2-го інтрону ГР, як одного із найпоширеніших та вивчених, у виникненні ожиріння, метаболічних розладів та артеріальної гіпертензії. Цей поліморфізм вперше описаний *Muntau* в 1987 році, як такий, що пов'язаний з чутливістю до ГКС [39]. На думку *van Rossum E.* у процесі еволюції відбувалися мутації, що мали на той час позитивний вплив і поступово ставали все більш частішими серед населення. Так, VcII поліморфізм був пов'язаний із накопиченням жиру та вищою виживаністю в умовах дефіциту харчування. Очевидно, що поліморфізм VcII виник давно, так як частота алелей в загальній популяції дуже висока. У теперішній час продовольчого достатку, зростання впливу психологічних стресів і недостатньої фізичної активності VcII поліморфізм опинився в не вигідному становищі, оскільки характерні для нього підвищена чутливість до ГКС, накопичення вісцерального жиру є чинниками ризику розвитку атеросклерозу, серцево-судинної патології [47]. Це підтверджено високим ризиком розвитку ішемічної хвороби серця і ожиріння в носіїв GG генотипу за VcII поліморфізмом [21, 31, 34].

Більшість фізіологічних функцій організму регулюється ГКС і їх відповідні рівні в плазмі підтримують показники гомеостазу. ГКС регулюють ліпогенез і глікогеногенез, модулюють експресію ряду гіпоталамічних нейропептидів, які впливають на апетит. Гіпофіз стимулює кору наднирників до продукції кортизолу, який, у свою чергу, регулює негативний зворотний зв'язок.

Глюкокортикоїдна активність має важливе значення для розвитку гіперінсулінемії і подальшого відкладення жиру з центральним його розподілом. З іншого боку відомо, що за наявності ожиріння посилюється продукція кортизолу. Оскільки ефекти ГКС опосередковуються через ГР, то різні поліморфізми в гені NR3C1 будуть пов'язані із зміненою глюкокортикоїдною чутливістю в загальній популяції, а також із ожирінням та іншими компонентами метаболічного синдрому. Так, поліморфізм VcII гена ГР з одного боку пов'язаний зі збільшенням глюкокортикоїдної чутливості, більш високими рівнями кортизолу та активністю ГНС, а з іншого - асоційований із накопиченням вісцерального жиру [7, 20, 40], що є чинником ризику розвитку метаболічних порушень, атеросклерозу, серцево-судинних захворювань [34, 31].

У ряді досліджень спостерігали чітку асоціацію GG генотипу за VcII поліморфізмом з ожирінням, але у деяких вона не підтверджена [31,45]. Так, *R. Rosmond et al.* (2000) повідомили, що G алель був пов'язаний зі збільшенням ІМТ, КЦЖ, сагітального діаметра. Інші дослідження також показали зв'язок між G-алелем і збільшенням маси вісцерального жиру [7, 32, 36], а в носіїв G алеля без ожиріння не виявлено більшого відкладення вісцерального жиру. В дослідженні *van Rossum E.* (2004) отримано протилежні результати - асоціацію VcII поліморфізму з низькою масою тіла. Це можна пояснити тим, що у літніх пацієнтів носіїв G алеля нижчий ІМТ зумовлений атрофією м'язів, що звично відбувається в такому віці, але більш виражено у носіїв G алеля [47]. Встановлений менший приріст маси тіла в осіб із GG генотипом протягом періоду спостереження порівняно з носіями мінорного алеля (CC, GC) у дослідженні *A. Tremblay* (2003) можна пояснити тим, що у них ще до початку дослідження було більше жирової тканини [35].

Ожиріння являє собою багатофакторне захворювання із значним генетичним компонентом [13]. Експериментальні моделі генетичного і експериментально викликаного ожиріння показали, що ГР відіграють важливу роль в етіології та розвитку ожиріння. VcII поліморфізм був пов'язаний з абдомінальним ожирінням та IP, хоча в деяких дослідженнях не виявлено значущих відмінностей у частоті генотипів за VcII поліморфізмом в осіб із ожирінням і без ожиріння [48]. Встановлено, що в

осіб із ожирінням носіїв GG генотипу були вищими рівні інсуліну, глюкози крові, а також - IP порівняно з носіями мінорного алеля (CC, GC) із ожирінням [31]. У дослідженні Weaver J.U. (1992) також показано, що у жінок із ожирінням, що не страждають на діабет, гомозиготних за G алелем були вищими рівні інсуліну натще та IP, ніж у жінок із НМТ [48]. Значно пізніше Geelen C.C. et al. (2013) доводять чітку асоціацію генотипу GG із високим ІМТ, КЦЖ та індексом НОМА [10]. Ці дослідження загалом дозволяють зробити припущення про те, що BclI поліморфізм пов'язаний із метаболізмом глюкози, внаслідок чого виявлено вищі концентрації глюкози, інсуліну та IP. Отже, зважаючи на доведену асоціацію поліморфізму BclI з даними показниками, можна думати про те, що BclI поліморфізм гена GP є чинником ризику розвитку діабету. З іншого боку, підвищення рівня глюкози, інсуліну та розвиток IP в носіїв G алеля за BclI поліморфізмом також можуть впливати на артеріальний тиск. Існують докази щодо асоціації BclI поліморфізму GP з розвитком гіпертензії. ГКС здатні посилювати затримання Na<sup>+</sup>, виведення K<sup>+</sup>, синтез ангіотензиногену, секрецію альдостерону, що викликає надмірне утримання Na<sup>+</sup> і води та призводить до артеріальної гіпертензії. У дослідженнях Watt G. et al. (1992) і Srivastava N. et al. (2011) доведено внесок BclI поліморфізму гена GP у підвищення артеріального тиску незалежно від маси тіла [8, 31]. У той же час не виявлено зв'язку з метаболізмом глюкози та інсуліну у носіїв GG генотипу за поліморфізмом BclI при НМТ, а тільки в осіб із ожирінням носіїв GG генотипу за поліморфізмом BclI були гіперінсулінемія та IP.

Хоча BclI поліморфізм гена GP має помірний зв'язок із ожирінням, тим не менш, ожиріння є багатофакторним захворюванням, у виникненні якого задіяне велика кількість генів із низькою пенетрантністю поряд з факторами навколишнього середовища. Таким чином, додаткові дослідження необхідні, щоб вивчити асоціації поліморфних варіантів інших генів, залучених в ліпідний і гормональний обмін.

Механізм впливу BclI поліморфізму гена GP може бути пов'язаний з прямим його впливом на експресію гена GP, а також з можливим впливом на транскрипційну активність генів-мішеней, задіяних в гомеостазі глюкози та інсуліну. Молекулярний механізм впливу поліморфізму BclI не з'ясований. Не виключена можливість того, що цей поліморфізм в інтроні

пов'язаний з іншими поліморфізмами в промоторній області гена GP або має безпосередній зв'язок із поліморфізмом в інших генах. Оскільки в більшості досліджень, поліморфізм BclI показує чіткий зв'язок з підвищеною чутливістю до ГКС, останній варіант є менш імовірним.

Отримані суперечливі дані щодо взаємозв'язків BclI поліморфізму з антропометричними даними. Можливим поясненням є те, що підвищена чутливість до ГКС у зв'язку з поліморфізмом BclI має різні наслідки протягом життя. Цілком імовірно, що на початку життя носії G алеля мають більше жирової тканини, особливо – вісцеральної, а у старшому віці найбільш виражений вплив спостерігається на м'язову масу - носії G алеля BclI мають нижчу м'язову масу

Отже, BclI поліморфізм може бути предиктором ожиріння та метаболічного синдрому. Однак добре відомо, що екологічні, аліментарні та соціально-економічні фактори також є важливими чинниками виникнення ожиріння та його ускладнень. Асоціації ожиріння з поліморфізмом генів залежать від багатьох додаткових факторів: неоднорідності популяції, відмінності між поколіннями, частоти поліморфізму, а також від взаємодії з поліморфізмами інших генів. Вплив поліморфізму може відрізнятися між расами у зв'язку із різними комбінаціями поліморфізмів генів, що створює труднощі інтерпретації результатів в неоднорідних популяціях. Ці фактори разом узяті могли би пояснити отримані різні, іноді суперечливі результати досліджень. Таким чином, BclI поліморфізм гена GP пов'язаний із зміною чутливості до ГКС і з фенотипічними ознаками, що частково пояснює генетичну детермінованість певної тілобудови та метаболічного статусу. Необхідні додаткові дослідження для кращого розуміння механізмів даних асоціацій на молекулярному рівні.

#### Список опрацьованої літератури:

1. Клиническое значение BclI-полиморфизма гена глюкокортикоидного рецептора у детей с ювенильным идиопатическим артритом / М.М. Костик, Д.Н. Баранов, А.А. Козырева [и др.] // Вопросы практ. педиатрии. – 2008. – № 6 (3). – С. 8–11.
2. Орловский М.А. Аллельный полиморфизм рецептора глюкокортикоидных гормонов NR3C1 (GR): от молекулярной биологии к

- клинике / М.А. Орловский // *Biopolymers and Cell*. – 2012. – № 5 (28). – С. 338–351.
3. Особенности течения бронхиальной астмы у детей с различными генотипами BCLII-полиморфизма гена глюкокортикоидного рецептора / М.В. Жданова, М.А. Богданова, А.Н. Войтович [и др.] // *Педиатрия*. – 2007. – № 4 (86). – С. 19–24.
  4. A common intron 2 polymorphism of the glucocorticoid receptor gene is associated with insulin resistance in men / A.A. Syed, C.G. Halpin, J.A. Irving [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2008. – Vol. 68. – № 6. – P. 879–884.
  5. A glucocorticoid receptor gene marker is associated with abdominal obesity, leptin, and dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis / R. Rosmond, Y.C. Chagnon, G. Holm [et al.] // *Obes. Res*. – 2000. – Vol. 8. – P. 211–218.
  6. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene, which decreases sensitivity to glucocorticoids in vivo, is associated with low insulin and cholesterol levels / D.E. Grobbee, F.H. de Jong, C.M. van Duyn [et al.] // *Diabetes*. – 2002. – Vol. 51. – P. 3128–3134.
  7. Abdominal visceral fat is associated with a BclII restriction fragment length polymorphism at the glucocorticoid receptor gene locus / B. Buemann, M.C. Vohl, M. Chagnon [et al.] // *Obes. Res*. – 1997 – Vol. 5. – № 3. – P. 186–192.
  8. Abnormalities of glucocorticoid metabolism and the renin-angiotensin system: a four-corners approach to the identification of genetic determinants of blood pressure / G.C. Watt, S.B. Harrap, C.J. Foy [et al.] // *J. Hypertens*. – 1992. – Vol. 10. – P. 473–482.
  9. Association between birth weight in preterm neonates and the BclII polymorphism of the glucocorticoid receptor gene / R. Bertalan, A. Patocs, B. Vasarhelyi [et al.] // *Mol. Biol. Rep*. – 2013. – Vol. 40. – № 2. – P. 1693–1699.
  10. BclII Glucocorticoid Receptor Polymorphism Is Associated With Greater Body Fatness: The Hoorn and CODAM Studies / C.C. Geelen, M.M. van Greevenbroek, E.F. van Rossum [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 2013. – Vol. 98. – № 3. – P. 595–599.
  11. BCLII polymorphism of the glucocorticoid receptor gene is associated with increased obesity, impaired glucose metabolism and dyslipidaemia in patients with Addison's disease / R. Giordano, S. Marzotti, R. Berardelli [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2012. – Vol. 77. – № 6. – P. 863–870.
  12. Bray P. Variations of the human glucocorticoid receptor gene (NR3C1): pathological and in vitro mutations and polymorphisms / P. Bray, R. Cotton // *Hum. Mutat*. – 2003 – Vol. 21. – P. 557–568.
  13. Candidate gene approach of familial morbid obesity: linkage analysis of the glucocorticoid receptor gene / K. Clément, A. Philippi, C. Jury [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*. – 1996. – Vol. 20. – № 6. – P. 507–512.
  14. Characterization of the BclII Polymorphism in the Glucocorticoid Receptor Gene / I. Fleury, P. Beaulieu, M. Primeau [et al.] // *Clinical. Chemistry*. – 2003. – Vol. 49. – № 9. – P. 1528–1531.
  15. Clinical features associated with glucocorticoid receptor polymorphisms / L. Manenschijn, E.L. van den Akker, S.W. Lamberts [et al.] // *Ann N. Y. Acad. Sci*. – 2009. – Vol. 1179. – P. 179–198.
  16. Endocrine research two common haplotypes of the glucocorticoid receptor gene are associated with increased susceptibility to cardiovascular disease in men with familial hypercholesterolemia / K.C.M.C. Koeijvoets, J.B. van der Net, E.F.C. van Rossum [et al.] // *Home*. – 2008. – Vol. 93. – № 12. – P. 4902–4908.
  17. Female pseudohermaphroditism caused by a novel homozygous missense mutation of the GR gene / B.B. Mendonca, M.V. Leite, M. de Castro [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 2002. – Vol. 87. – № 4. – P. 1805–1809.
  18. Fetal gender determination and BclII polymorphism using nucleated erythrocytes in maternal blood / J. Choe, D. Hwang, K.C. Kim [et al.] // *J. Histochem. Cytochem*. – 2005. – Vol. 53. – № 3. – P. 323–327.
  19. Genetic predictors of glucocorticoid response in pediatric patients with inflammatory bowel diseases / S. De Iudicibus, G. Stocco, S. Martellosi [et al.] //

- Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2003 – Vol. 59. – № 1. – P. 68–74.
20. Glucocorticoid receptor Bcl I variant is associated with an increased atherogenic profile in response to long-term overfeeding / O. Ukkola, R. Rosmond, A. Tremblay [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2001. – Vol. 157. – P. 221–224.
  21. Glucocorticoid Receptor Gene and Risk of Cardiovascular Disease / E.L.T. van den Akker, J.W. Koper, E.F.C. van Rossum [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 168. – № 1. – P. 33–39.
  22. Glucocorticoid receptor gene polymorphisms are associated with reduced first-phase glucose-stimulated insulin secretion and disposition index in women, but not in men / D.H. van Raalte, N. van Leeuwen, A.M. Simonis-Bik [et al.] // *Diabet. Med.* – 2012. – Vol. 29. – № 8. – P. 211–216.
  23. Glucocorticoid receptor gene polymorphisms in Italian patients with eating disorders and obesity / E. Cellini, G. Castellini, V. Ricca [et al.] // *Psychiatr. Genet.* – 2010. – Vol. 20. – № 6. – P. 282–288.
  24. Glucocorticoid receptor gene variant in the 3'untranslated region is associated with multiple measures of blood pressure / C.C. Chung, L. Shimmin, S. Natarajan [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94. – № 1. – P. 268–276.
  25. Glucocorticoid receptor gene, low-grade inflammation, and heart failure: the Heart and Soul Study / C. Otte, S. Wüst, S. Zhao [et al.] // *J. Clinical Endocrinology Metabolism*. – 2010. – Vol. 95. – № 6. – P. 2885–2891.
  26. Glucocorticoid receptor polymorphism, skin vasoconstriction, and other metabolic intermediate phenotypes in normal human subjects / M. Panarelli, C. Holloway, R. Fraser [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – Vol. 83. – P. 1846–1852.
  27. Glucocorticoid receptor variants: clinical implications / R. DeRijk, M. Schaaf, E. de Kloet // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2002. – Vol. 81. – P. 103–122.
  28. High resolution melting (HRM) analysis for the detection of ER22/23EK, BclI, and N363S polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene / P. Maltese, E. Canestrari, L. Palma [et al.] // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2009. – Vol. 113. – P. 269–274.
  29. Identification of the BclI polymorphism in the glucocorticoid receptor gene: association with sensitivity to glucocorticoids in vivo and body mass index / E.F. van Rossum, J.W. Koper, A.W. van den Beld [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2003. – Vol. 59. – № 5. – P. 585–592.
  30. Impact of glucocorticoid receptor gene polymorphisms on the metabolic profile of adult patients with the classical form of 21-hydroxylase deficiency / R.P. Moreira, L.G. Gomes, B.B. Mendonca [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7. – № 9. – P. 44893.
  31. Influence of Bcl-1 genepolymorphismofglucocorticoidreceptorgene (NR3C1, rs41423247) on blood pressure, glucose inNorthernIndians. Indian / N. Srivastava, J. Prakash, R. Lakhan [et al.] // *J. Clin. Biochem.* – 2011. – Vol. 26. - № 2. – P. 125–130.
  32. Interactions among the glucocorticoid receptor, lipoprotein lipase and adrenergic receptor genes and abdominal fat in the Quebec Family Study / O. Ukkola, L. Perusse, Y.C. Chagnon [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2001. – Vol. 25. – P. 1332–1339.
  33. Investigation of glucocorticoid receptor polymorphisms in relation to metabolic parameters in Addison's disease / I.L. Ross, N.S. Levitt, L. Van der Merwe [et al.] // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2008. – Vol. 111. – № 1–2. – P. 91–94.
  34. Lin R.C. High penetrance, overweight, and glucocorticoid receptor variant: case-control study / R.C. Lin, W.Y. Wang, B.J. Morris // *Br. Med. J.* – 1999. – Vol. 319. – P. 1337 – 1338.
  35. Long-term adiposity changes are related to a glucocorticoid receptor polymorphism in young females / A. Tremblay, L. Bouchard, C. Bouchard [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 3141 –3145.
  36. P.O.W.E.R. (Premenopausal, Osteoporosis Women, Alendronate, Depression) Study Group Glucocorticoid receptor gene polymorphisms in premenopausal women with major depression / P. Krishnamurthy, P. Romagni, S. Torvik [et al.] // *Horm Metab Res.* – 2008. – Vol. 40. – № 3. – P. 194–198.
  37. Panarelli M. The glucocorticoid receptor and hypertension / M. Panarelli, R. Fraser //

- Endocr. Res. – 1994. – Vol. 20. – P. 101–116.
38. Prevalence and cardiometabolic associations of the glucocorticoid receptor gene polymorphisms N363S and BclI in obese and non-obese black and white / E. Melcescu, M. Griswold, L. Xiang [et al.] // *Mississippians Hormones*. – 2012. – Vol. 11. – № 2. – P. 166–177.
  39. RFLP for the glucocorticoid receptor (GRL) located at 5q11–5q13 / J.C. Murray, R.F. Smith, H.A. Ardinger [et al.] // *Nucleic Acids Res.* – 1987. – Vol. 15. – P. 6765.
  40. Rosmond R. The glucocorticoid receptor gene and its association to metabolic syndrome / R. Rosmond // *Obes Res.* – 2002. – Vol. 10. – P. 1078–1086.
  41. Serum fasting cortisol in relation to bone, and the role of genetic variations in the glucocorticoid receptor / N.M. van Schoor, E. Dennison, P. Lips [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2007. – Vol. 67. – № 6. – P. 871–878.
  42. Single nucleotide polymorphisms of NR3C1 gene and recurrent depressive disorder in population of Poland / E. Gałecka, J. Szemraj, M. Bieńkiewicz [et al.] // *Clin. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 45. – № 1. – P. 1–7.
  43. Subjects homozygous for the BCL1 polymorphism of glucocorticoid receptor gene may have an increased risk for impaired endothelial function / K. Stamatelopoulos, K. Saltiki, E. Mantzou [et al.] // *Endocrine Abstracts*. – 2010. – Vol. 22. – P. 127.
  44. The BclI single nucleotide polymorphism of the human glucocorticoid receptor gene h-GR/NR3C1 promoter in patients with bronchial asthma: pilot study / T. Pietras, M. Panek, D. Tworek [et al.] // *Mol. Biol. Rep.* – 2011. – Vol. 38. – № 6. – P. 3953–3958.
  45. The relation between two polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and body mass index, blood pressure and cholesterol in obese patients / A.M. Di Blasio, E.F. van Rossum, S. Maestrini [et al.] // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2009. – Vol. 113. – № 3–5. – P. 269–274.
  46. Transcriptional control of the glucocorticoid receptor: Cp Gislands, epigenetics and more / J.D. Turner, S.R. Alt, L. Cao [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 80. – № 12. – P. 1860–1868.
  47. Van Rossum E. Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and their associations with metabolic parameters and body composition / E. Van Rossum, S. Lamberts // *Recent Prog. Horm. Res.* – 2004. – Vol. 59. – P. 333–357.
  48. Weaver J.U. An association between a BclI restriction fragment length polymorphism of the glucocorticoid receptor locus and hyperinsulinaemia in obese women / J.U. Weaver, G.A. Hitman, P.G. Kopelman // *J. Mol. Endocrinol.* – 1992. – Vol. 9. – № 3. – P. 295–300.

## **BclI POLYMORPHISMS OF GLUCOCORTICOID RECEPTOR GENE ASSOCIATIONS WITH ANTHROPOMETRIC AND METABOLIC CRITERIA**

*Prystupa L. N., Kmyta V. V., Savchenko O. V.*

*Sumy State University*

*2, Rymaskogo-Korsakova St., 40007, Sumy, Ukraine*

The article analyzes the research results concerning prevalence of one of the most wide-spread glucocorticoid receptor (GR) gene polymorphisms BclI (rs 41423247) in different populations. Its role in increasing sensitivity to glucocorticoids (GCC) is proved here. The article provides the analysis of BclI polymorphism associations with body mass index, abdominal obesity and fat centralization index as well as with metabolic criteria – blood glucose and insulin level, HOMA index, lipid profile. In spite of contradictory information from the literature sources, BclI polymorphism can serve as a predictor of obesity and metabolic syndrome. Whereas associating polymorphism to the above-mentioned criteria, depends on ecological, alimentary and socioeconomic factors, population inhomogeneity, generation differences and interactions with other gene polymorphisms. Therefore, BclI polymorphism of the GR gene is associated with the change of sensitivity to GCC and phenotypic characters. It can also be partially responsible for genetic determination of body constitution and metabolic state.

**Key words:** glucocorticoid receptor gene, Bcl1 polymorphism, body mass index, metabolic parameters, sensitivity to glucocorticoids.

### **ВсІІ ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО РЕЦЕПТОРА: АССОЦИАЦИИ С АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИМИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ**

*Приступа Л. Н., Кмита В. В., Савченко О. В.*

*Сумский государственный университет*

*ул. Римского-Корсакова, 2, 40007, Сумы, Украина*

Проведен анализ результатов исследования частоты одного из наиболее распространенного полиморфизма гена глюкокортикоидного рецептора (ГР) ВсІІ (rs41423247) в разных популяциях. Выявлено его роль в повышении чувствительности к глюкокортикостероидам (ГКС). Осуществлен анализ ассоциации ВсІІ полиморфизма с индексом массы тела, коэффициентом централизации жира, абдоминальным ожирением, а также с метаболическими параметрами – уровнем глюкозы и инсулина крови, индексом НОМА, липидным профилем. Несмотря на противоречивые данные литературы, ВсІІ полиморфизм может быть предиктором ожирения и метаболического синдрома. Ассоциация ожирения с полиморфизмом генов зависит от экологических, алиментарных, социально-экономических факторов, неоднородности популяции, различия между поколениями, взаимодействия с полиморфизмами других генов. Таким образом, ВсІІ полиморфизм гена ГР связан с изменением чувствительности к ГКС и с фенотипическими признаками, и может быть одной из генетических детерминант телосложения и метаболического статуса.

**Ключевые слова:** ген глюкокортикоидного рецептора, ВсІІ полиморфизм, индекс массы тела, метаболические показатели, чувствительность к глюкокортикостероидам.