

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ОЖИРЕНИЕМ



© А.Р. Богданов^{1,2}, С.А. Дербенева^{1*}, О.О. Черняк¹, А.А. Богданова³, К.М. Гаппарова¹, О.Н. Григорьян¹

¹ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва, Россия

²ФГБОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова", Москва, Россия

³Городская клиническая больница №1 Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия

Обоснование. Изучение молекулярно-генетических маркеров и патогенетических механизмов нейрогормональной активации, а также их значения в формировании сердечной недостаточности при ожирении является актуальной проблемой современной медицины, решение которой позволит осуществлять эффективную профилактику сердечно-сосудистых осложнений, оптимизировать лечение и улучшить прогноз пациентов с ожирением.

Цель. Поиск генетических маркеров, предположительно вовлеченных в патогенез вторичной диастолической сердечной недостаточности (ДСН) у больных с ожирением.

Методы. Проводилась диагностика методом полимеразной цепной реакции цельной крови 104 больных ожирением, которые были разделены на 2 группы в зависимости от наличия диастолической сердечной недостаточности. Анализировались следующие гены-кандидаты: ген ангиотензиногена *AGT* (C521T и T704C), ген рецептора ангиотензина II первого типа *AGTR1* (A1166C), ген рецептора ангиотензина II второго типа *AGTR2* (G1675A), ген альдостеронсинтазы *CYP11B2* (C(-344)T).

Результаты. Показано, что развитие вторичной ДСН у лиц с ожирением обоих полов ассоциируется с мутацией гена альдостеронсинтазы *CYP11B2*, а именно с заменой аллеля С в положении -344 на аллель Т и наличием генотипа Т/Т. Относительный риск развития заболевания при генотипе Т/Т повышен в 5,93 раза у мужчин ($p=0,008$) и в 4,57 раза у женщин ($p=0,014$). Для мужчин имеет значение мутация гена ангиотензиногена *AGT*, а именно замена аллеля С в положении 521 на аллель Т. При этом относительный риск развития ДСН при генотипе Т/Т повышен в 4,26 раза ($p=0,039$). Мутации генов рецептора ангиотензина II первого типа *AGTR1* (A1166C) и рецептора ангиотензина II второго типа *AGTR2* (G1675A) не ассоциированы с развитием ДСН у больных с ожирением.

Заключение. Представленные данные могут быть использованы при стратификации риска развития вторичной сердечной недостаточности у лиц с ожирением.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сердечная недостаточность, ожирение, генетические полиморфизмы, ген ангиотензиногена *AGT*, ген рецептора ангиотензина II первого типа *AGTR1*, ген рецептора ангиотензина II второго типа *AGTR2*, ген альдостеронсинтазы *CYP11B2*.

GENETIC PREDICTORS OF CHRONIC HEART FAILURE IN OBESE PATIENTS

© Alfred R. Bogdanov^{1,2}, Svetlana A. Derbeneva^{1*}, Olga O. Cherniak¹, Alexandra A. Bogdanova³, Kamilat M. Gapparova¹, Olga N. Grigorian¹

¹Federal Research Centre of nutrition, biotechnology and food safety, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³First Graduate Hospital named after NI Pirogov, Moscow, Russia

Background: the study of molecular genetic markers and pathogenetic mechanisms of neurohormonal activation, as well as their importance in the formation of heart failure in obesity, is an urgent problem of modern medicine, the solution of which will allow effective prevention of cardiovascular complications, optimize treatment and improve the prognosis of obese patients.

Aims: search for genetic markers presumably involved in the pathogenesis of secondary diastolic heart failure in patients with obesity.

Materials and methods: PCR-diagnostics of whole blood of 104 patients with obesity was carried out, which were divided into 2 groups, depending on the presence of diastolic heart failure. The following candidate genes were analyzed: angiotensinogen *AGT* gene (C521T and T704C), angiotensin II receptor gene of the first type *AGTR1* (A1166C), angiotensin II receptor gene of the second type *AGTR2* (G1675A), aldosterone synthase gene *CYP11B2* (C (-344) T).

Results: It is shown that the development of secondary diastolic heart failure in obese individuals of both sexes is associated with the mutation of the aldosterone synthase gene *CYP11B2*, namely, with the replacement of the C allele at the -344 position by the T allele and the presence of the T / T genotype. The relative risk of developing the disease with the T / T genotype was 5.93 times higher in men ($p = 0.008$) and 4.57 times in women ($p = 0.014$). For men, the mutation of the angiotensinogen *AGT* gene, namely the replacement of the allele C at position 521 by the T allele, is important. At the same time, the relative risk of development of SDS in the T / T genotype is increased by 4.26 times ($p = 0.039$). Mutations of the genes of the angio-



tensin II receptor of the first type *AGTR1* (A1166C) and the angiotensin II receptor of the second type *AGTR2* (G1675A) are not associated with the development of diastolic heart failure in obese patients.

Conclusions: The data presented can be used to stratify the risk of secondary heart failure in obese individuals.

KEYWORDS: heart failure, obesity, genetic polymorphisms, the angiotensinogen *AGT* gene, the first type, *AGTH1* angiotensin II receptor gene, the second type *AGTR2* angiotensin II receptor gene, the aldosterone synthase gene *CYP11B2*.

ОБОСНОВАНИЕ

Ожирение – огромная медицинская, социальная и экономическая проблема, затрагивающая большинство стран мира, включая Россию [1, 2].

Ожирение характеризуется рядом структурных изменений сердца – расширением границ сердца, увеличением массы и концентрической гипертрофией миокарда левого желудочка, гипертрофией и дилатацией правого желудочка, дилатацией предсердий. Эти изменения в ряде случаев предшествуют развитию хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ), которую также называют диастолической сердечной недостаточностью (ДСН). Присоединение ДСН вызывает у больных ожирением еще большее снижение толерантности к физической нагрузке, гиподинамию, задержку жидкости, нарушения метаболических процессов и в итоге приводит к прогрессированию самого ожирения [3].

В то же время очевидно, что далеко не у всех больных ожирением формируется клинически манифестная ДСН. В реализации влияния ожирения на морфофункциональное состояние сердца может иметь значение и генетический фактор.

Ведущей концепцией развития сердечной недостаточности является избыточная активация нейрогормональных систем, прежде всего ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпато-адреналовой [4]. Важную роль в патогенезе фиброза и апоптоза миокарда напрямую или через каскад сигнальных посредников играют ангиотензин II (АТII), ренин и альдостерон. Так, АТII, образующийся в миокарде под влиянием тканевой РААС, повышает проницаемость эндотелия коронарных артерий, облегчая диффузию ростовых факторов к месту их действия, регулирует процессы апоптоза, активирует митогены и факторы роста, участвующие в процессах ремоделирования сердца, стимулирует продукцию цитокинов и других нейрогормонов (альдостерона, вазопрессина, эндотелина) [5].

Не меньшее значение в регуляции тканевых процессов миокарда имеет альдостерон, гиперактивация которого лежит в основе двух главных патогенетических паттернов. Во-первых, это один из механизмов атерогенеза – за счет развития дисфункции эндотелия, снижения биодоступности оксида азота, системного воспаления, гиперкоагуляции (стимуляция ингибитора активатора плазминогена) [6]. Во-вторых, механизм прогрессирующего фиброза миокарда (снижение плазменного уровня N-концевого пептида коллагена III типа, активации профибротического цитокина TGF-beta) и формирования ригидной стенки ЛЖ с другой. Такое сочетание нарушенного кровоснабжения миокарда и процессов фиброза миокардиального матрикса является основой для развития патологического ремоделирования сердца с исходом в хроническую сердечную недостаточность (ХСН).

Известно, что в геноме человека выявляются многочисленные полиморфные варианты ДНК, при которых у разных людей в определенном положении находятся разные нуклеотиды. Данные изменения также являются мутациями, однако поскольку они расположены в участках, не кодирующих белки, либо не нарушают аминокислотную структуру белков, их принято называть однонуклеотидными полиморфизмами, или SNP. На сегодняшний день в геноме человека обнаружено более 1 млн SNP. SNP могут изменять регуляторные участки генов, таким образом определяя количество соответствующего белка, или могут оказаться сцепленными с другими функционально значимыми мутациями, которые пока неизвестны. Для определения молекулярно-генетических факторов, которые, в свою очередь, будут определять вклад в то или иное мультифакториальное заболевание, анализируют SNP, расположенные внутри или вблизи генов с наибольшим вкладом в патогенез заболевания.

Знание роли генетических факторов в развитии и прогрессировании ХСН позволяет по-новому взглянуть на вопросы этиологии и патогенеза, оценить перспективы и эффективность лечения данного заболевания и в итоге обеспечить улучшение качества жизни и выживаемость данной категории больных [7, 8].

На сегодняшний день можно выделить группы так называемых генов-кандидатов, продукты которых могут быть прямо или косвенно вовлечены в развитие ХСН [9–11]. Анализ ассоциации гена с заболеванием и последующая оценка индивидуального генетического риска имеют важное клиническое значение в лечении данной патологии и ее осложнений в зависимости от наследственной предрасположенности конкретного пациента.

На основании вышеизложенного становится очевидным, что изучение генетических маркеров и их значения в формировании сердечной недостаточности при ожирении является актуальной проблемой современной медицины, решение которой позволит осуществлять эффективную профилактику сердечно-сосудистых осложнений, оптимизировать лечение и улучшить прогноз пациентов с ожирением.

ЦЕЛЬ

Поиск генетических маркеров, предположительно вовлеченных в патогенез вторичной ДСН у больных ожирением.

МЕТОДЫ

Исследование проведено в клинике ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Для генетического исследования были отобраны образцы биоматериалов (цельная кровь) 104 больных ожирением, русских, проживающих на территории г. Москвы.

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп больных

Показатели	Исследуемые группы больных (M±m)		Норма
	ДСН-	ДСН+	
Число больных	50	54	-
Средний возраст, лет	54,9±11,0	61,1±9,9	-
ИМТ, кг/м ²	53,2±4,7	53,3±5,0	19–24,4
ШОКС, баллы	4,1±2,1	9,4±2,5*	0
Тест с 6-МХ, м	383,1±45,8	181,5±32,2*	>550
ММЛЖ, г	263,5±12,6	270,0±13,3	90–150
ИММЛЖ, г/м ²	116,0±4,7	117,4±4,6	100–128
ФВ ЛЖ, %	58,9±6,6	57,5±6,1	55–75
ФУ ЛЖ, %	25,8±4,5	24,1±3,9	20–35
СрдЛА, мм рт.ст.	20,5±3,4	36,8±9,5*	<20
СисДЛА, мм рт.ст.	29,2±4,4	41,4±2,7*	<30
NT-proBNP, пг/мл	350,0±66,2	790±53,3	<400

Критерии включения больных в исследование.

- Для всех больных – индекс массы тела более 45 кг/м².
- Для больных, включенных в группу с ДСН:
 - наличие клинических признаков ДСН II–III функционального класса по классификации New York Heart Association (одышка при физической нагрузке, результаты теста с 6-МХ менее 550 м, ортопноэ или сухой кашель в горизонтальном положении тела или застойные влажные хрипы в нижних отделах легких);
 - нормальная систолическая функция ЛЖ по данным эхоКГ (фракция выброса (ФВ) ЛЖ более 45–50%, ДС 20–35%, индекс конечного диастолического объема (КДО) ЛЖ меньше 102 мл/м²);
 - признаки диастолической дисфункции ЛЖ по I типу (отношение пиков Е/А менее 1,0, время изоволюмического сокращения (ВИВР) ЛЖ более 100 мс, время замедления раннего диастолического наполнения (ВЗЕ) более 200 мс) или по II типу (Е/А более 1,6, ВИВР ЛЖ менее 80 мс, ВЗЕ менее 150 мс);
 - уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови более 400 пг/мл.

Пациентам проводили комплекс антропометрических измерений и вычисляли индекс массы тела (ИМТ). Оценивали выраженность сердечной недостаточности (СН) по шкале оценки клинического статуса (ШОКС). Всем больным были проведены ЭКГ, трансторакальная эхокардиография (эхоКГ), проба с 6-минутной ходьбой (6-МХ) и определялось содержание NT-proBNP в плазме крови.

Уровень NT-proBNP измеряли с помощью иммуноферментного анализа (ELISA – enzym-linked immunosorbent assay). Для учета результатов и построения калибровочной кривой использовался вертикальный спектрофотометр Sunrise фирмы «TECAN» (Австрия) с прилагаемым программным обеспечением. Тест-система позволяет определять концентрацию NT-proBNP в сыворотке и в гепаринизированной плазме. Исходили из того, что при уровне >125 пг/мл СН вполне вероятно, что отражает наличие или развитие нарушений насосной функции сердца.

Диагноз ожирения ставили на основании значения ИМТ. Диагноз ДСН выставляли в случае сочетания клинических симптомов СН, признаков диастолической дисфункции миокарда ЛЖ по данным эхоКГ и повышения уровня NT-proBNP в плазме крови, что отражено в таблице 1.

В соответствии с критериями отбора были сформированы 2 группы больных: 1 группа – ожирение III степени (О III) – 50 пациентов с ожирением без ДСН («ДСН-»); 2 группа – ожирение III степени + ДСН (О III + ДСН) – 54 пациента с ожирением в сочетании с ДСН («ДСН+»).

Геномную ДНК пациентов использовали для амплификации фрагментов ДНК, содержащих полиморфные маркеры генов-кандидатов, предположительно вовлеченных в патогенез СН при ожирении.

Анализ нуклеотидных последовательностей осуществляли с помощью системы NCBI в сети Интернет (www.ncbi.nlm.nih.gov). Использовали следующие разделы: MapView (построение генетической карты), dbSNP (информация о полиморфных маркерах). Для подбора праймеров и рестриктаз использовали пакет программ InvitrogenVector NTI Advance 10 (версия Education).

Анализировались следующие гены-кандидаты:

- ген ангиотензиногена *AGT*, выявление мутации C521T и T704C;
- ген рецептора ангиотензина II первого типа (*AGTR1*), выявление мутации A1166C (регуляторная область гена);
- ген рецептора ангиотензина II второго типа (*AGTR2*), выявление мутации G1675A (регуляторная область гена);
- ген альдостеронсинтазы (*CYP11B2*), выявление мутации C(-344)T (регуляторная область гена).

Ген *AGT* кодирует белок ангиотензиноген, сывороточный глобулин, вырабатываемый клетками печени, из которого под действием ренина образуется ангиотензин I. Участок ДНК гена *AGT*, в котором происходит замена цитозина (C) на тимин (T) в позиции 521, называется генетическим маркером C521T. В результате такой замены в белке ангиотензиногене в позиции 174 аминокислотной последовательности аминокислота триптофан заме-

щается на метионин (Thr174Met). Возможные генотипы: C/C, C/T, T/T.

Частота встречаемости Т-аллеля в европейской популяции составляет 10–15% [8, 12]. Ген *AGT* кодирует белок ангиотензиноген – сывороточный глобулин альфа-глобулиновой фракции, вырабатываемый в основном клетками печени, из которого под действием ренина образуется ангиотензин I. Существует около 15 различных аллельных вариантов гена *AGT*. Наибольшая ассоциация с развитием гипертонии показана для замены цитозина (С) на тимин (Т) в позиции 521 последовательности ДНК гена *AGT*. Данный участок называется генетическим маркером C521T. В результате такой замены в белке ангиотензиногене в позиции 174 аминокислотной последовательности происходит замещение аминокислоты триптофана на метионин (Thr174Met). Генотип C/C встречается у 83%, C/T – у 14%, T/T – у 3% населения России. При исследовании распределения генотипов в группе пациентов старше 45 лет с артериальной гипертонией выявлено увеличение частоты встречаемости генотипа C/T примерно в 5 раз по сравнению с контрольной группой, не имеющей в анамнезе сердечно-сосудистых патологий. Также наличие в генотипе аллеля Т существенно повышает риск развития ишемической болезни сердца [13].

Участок ДНК гена *AGT*, в котором тимин (Т) заменяется на цитозин (С) в позиции 704, называется генетическим маркером T704C. В результате такой замены в белке ангиотензиногене в позиции 235 аминокислотной последовательности происходит замещение аминокислоты метионина на триптофан (Met235Thr). Возможные генотипы: T/T, T/C, C/C.

Частота встречаемости С-аллеля в европейской популяции составляет 41%, он наиболее распространен в африканской популяции (87%). Из-за этого у людей с генотипом C/C в плазме увеличивается концентрация ангиотензиногена на 10-20% по сравнению с генотипом T/T [14].

Ген *AGTR1* кодирует белок-рецептор к ангиотензину II 1-го типа. Участок в регуляторной области последовательности ДНК гена *AGTR1*, в котором аденин (А) заменяется на цитозин (С) в позиции 1166, называется генетическим маркером A1166C. В результате такой замены изменяется характер регуляции экспрессии гена. Возможные генотипы: A/A, A/C, C/C.

Частота встречаемости С-аллеля в европейской популяции составляет 27%. Ангиотензин II взаимодействует с двумя клеточными рецепторами ангиотензина 1-го и 2-го типов, кодируемых соответственно генами *AGTR1* и *AGTR2*. Рецепторы 1-го типа в большей степени отвечают за реакцию сердечно-сосудистой системы на действие ангиотензина II. Многочисленные исследования показали, что частота генотипов A/C и C/C по маркеру A1166C гена *AGTR1* достоверно выше в группах пациентов, страдающих гипертонией, чем в контрольной группе здоровых людей. Причиной усиления экспрессии гена *AGTR1* в результате замены аденина (А) на цитозин (С) в позиции 1166 в регуляторной области является изменение характера регуляции трансляции гена с помощью микроРНК miR155 [14]. МикроРНК представляют собой некодирующие молекулы РНК, регулирующие экспрессию генов путем комплементарного связывания с нетранслируемыми участками мРНК-мишени. МикроРНК

miR155 негативно регулирует экспрессию гена *AGTR1*, но связываться она может только с мРНК, синтезируемой с аллеля А, поэтому при замене основания А на С нарушается регуляция трансляции и белка синтезируется больше. Это и является причиной ассоциации аллеля С с артериальной гипертонией [15].

Ген *AGTR2* кодирует белок-рецептор к ангиотензину II 2-го типа. Участок в регуляторной области последовательности ДНК гена *AGTR2*, в котором гуанин (G) заменяется на аденин (А) в позиции 1675, называется генетическим маркером G1675A. В результате такого замещения меняется характер регуляции экспрессии гена. Возможные генотипы: G/G, G/A, A/A.

Частота встречаемости аллеля А в европейской популяции составляет 56% [16]. Сердечно-сосудистые эффекты ангиотензина II, опосредованные AT2-рецепторами, противоположны эффектам, обусловленным AT1-рецепторами. То есть под действием ангиотензина II AT1 рецепторы отвечают за повышение кровяного давления, а рецепторы AT2 – за его снижение. Наибольшее количество AT2-рецепторов обнаружено в тканях плода, в постнатальном периоде их количество снижается. У взрослых они экспрессируются в основном в клетках сердца, сосудов, надпочечников, почек, репродуктивных органов. Данные рецепторы также участвуют в регуляции программированной клеточной гибели (апоптозе), процессах пролиферации и дифференцировки клеток и играют важную роль в развитии организма и его патофизиологии [17].

Участок в регуляторной области последовательности ДНК гена *AGTR2*, в котором гуанин (G) заменяется на аденин (А) в позиции 1675, называется генетическим маркером G1675A. В результате такого замещения меняется характер регуляции экспрессии гена. Аллель G ассоциирован с активацией транскрипции и увеличением на поверхности клетки количества рецепторов ангиотензина II 2-го типа.

При изучении ассоциации полиморфизма гена *AGTR2* по маркеру G1675A было выявлено увеличение чувствительности к ангиотензину II у носителей аллеля А. Генотипы A/A и G/A ассоциированы с повышением риска гипертонии, а также с осложнениями беременности и ишемической болезнью сердца.

Поскольку ген *AGTR2* расположен на X-хромосоме, частоты распределения генотипов сильно зависят от пола.

Ген *CYP11B2* кодирует второй полипептид цитохрома P450 семейства 11 подсемейства В (cytochromeP450, subfamilyXIB, polypeptide 2; *CYP11B2*), альтернативное название – альдостеронсинтаза (англ. aldosteronesynthase), катализирует последнюю стадию синтеза гормона альдостерона из дезоксикортикостерона. Участок ДНК в регуляторной области гена *CYP11B2*, в которой происходит замена цитозина (С) в позиции -344 на тимин (Т), обозначается как генетический маркер C(-344)T. Возможные генотипы: C/C, C/T, T/T. Частота встречаемости в популяции: аллель С встречается у русских с частотой 45%.

Известно несколько однонуклеотидных полиморфизмов в гене альдостеронсинтазы. Наиболее полно исследован полиморфизм, проявляющийся в замене цитозина на тимин в -344-м положении нуклеотидной последовательности, в регуляторной области гена. Этот участок является сайтом связывания стероидогенного фактора транскрипции SF-1, регулятора экспрессии гена альдо-

Таблица 2. Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов-регуляторов РААС у мужчин с ожирением и ДСН. Мультипликативная модель наследования (тест хи-квадрат, df=1)

	ДСН-	ДСН+	χ^2	p	OR	
					знач.	95% CI
AGT_521_C>T						
Аллель С	0,65	0,885	3,66	0,04	0,24	0,05-1,10
Аллель Т	0,35	0,115			4,13	0,91-18,76
Генотип С/С	0,40	0,77	3,74	0,039	0,20	0,03-1,22
Генотип С/Т	0,50	0,23			3,33	0,56-19,95
Генотип Т/Т	0,10	0,00			4,26	0,16-116,34
AGT_704_T>C						
Аллель Т	0,45	0,393	0,16	0,69	1,26	0,40-4,04
Аллель С	0,55	0,607			0,79	0,25-2,53
Генотип Т/Т	0,20	0,07	0,98	0,61	3,25	0,25-41,91
Генотип Т/С	0,50	0,64			0,56	0,11-2,90
Генотип С/С	0,30	0,29			1,07	0,18-6,36
AGTR1_1166_A>C						
Аллель А	0,85	0,857	0,00	0,94	0,94	0,19-4,78
Аллель С	0,15	0,143			1,06	0,21-5,35
Генотип А/А	0,80	0,71	2,42	0,30	1,60	0,23-11,08
Генотип А/С	0,10	0,29			0,28	0,03-2,97
Генотип С/С	0,10	0,00			4,58	0,17-124,59
AGTR2_1675_G>A						
Аллель G	0,273	0,393	0,79	0,37	0,58	0,17-1,94
Аллель А	0,272	0,607			1,73	0,52-5,77
Генотип G/G	0,27	0,29	2,89	0,24	0,94	0,16-5,46
Генотип G/A	0,00	0,21			0,14	0,01-3,09
Генотип А/А	0,73	0,50			2,67	0,49-14,46
CYP11B2_-344_C>T						
Аллель С	0,225	0,591	3,56	0,001	0,51	0,18-1,47
Аллель Т	0,775	0,409			1,95	0,68-5,62
Генотип С/С	0,10	0,36	5,94	0,008	0,31	0,05-1,75
Генотип С/Т	0,55	0,46			4,47	0,33-6,43
Генотип Т/Т	0,40	0,18			5,93	0,32-11,74

стеронсинтазы. Согласно последним исследованиям, аллель Т приводит к усилению продукции альдостерона, что, в свою очередь, связано с артериальной гипертензией, а также фиброзом и гипертрофией миокарда и риском гипертензивных осложнений беременности [18]. Кроме того, гиперпродукция альдостерона способствует усилению экспрессии ингибитора активатора плазминогена-1, что влечет за собой развитие эндотелиальной дисфункции – причины кардиоваскулярных осложнений у пациентов с хронической болезнью почек [19].

Статистическая обработка проводилась с помощью программного обеспечения пакета Statistica 10,0 с использованием описательной статистики, непараметрических методов анализа (Mann-Whitney U, Wilcoxon), рангового корреляционного анализа (Spearman), однофакторного дисперсионного анализа.

Для сравнения частот аллелей и генотипов исследуемых полиморфизмов использовали метод χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность, при этом прибегали к построению «сетки 3x2». Распределение аллелей и генотипов соответствовало закону Харди-Вайнберга. Для описания относительного риска развития заболевания рассчитывали отношение шансов (OR). Как положительную ассоциацию ("предрасположенность") аллеля или генотипа с заболеванием считали $OR > 1$, как отрицательную – $OR < 1$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты анализа частоты распределения частот аллелей и генотипов генов-регуляторов РААС у мужчин с ожирением и ДСН представлены в таблице 2.

Таблица 3 Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов-кандидатов у женщин с ожирением и ДСН. Мультипликативная модель наследования (тест хи-квадрат, df=1)

	«ДСН-»	«ДСН+»	χ^2	p	OR	
					знач.	95% CI
AGT_521_C>T						
Аллель С	0,775	0,75	0,05	0,82	1,15	0,35-3,76
Аллель Т	0,225	0,25			0,87	0,27-2,85
Генотип С/С	0,60	0,58	0,05	0,82	1,07	0,25-4,59
Генотип С/Т	0,35	0,33			1,08	0,24-4,88
Генотип Т/Т	0,05	0,08			0,58	0,03-10,21
AGT_704_T>C						
Аллель Т	0,45	0,5	0,14	0,71	0,82	0,29-2,32
Аллель С	0,55	0,5			1,22	0,43-3,47
Генотип Т/Т	0,25	0,36	0,64	0,72	0,58	0,12-2,87
Генотип Т/С	0,40	0,27			1,78	0,36-8,81
Генотип С/С	0,35	0,36			0,94	0,20-4,37
AGTR1_1166_A>C						
Аллель А	0,725	0,864	1,56	0,21	0,42	0,10-1,69
Аллель С	0,275	0,136			2,4	0,59-9,76
Генотип А/А	0,45	0,73	2,20	0,33	0,31	0,06-1,51
Генотип А/С	0,55	0,27			3,26	0,66-16,03
Генотип С/С	0,00	0,00			0,56	0,01-30,20
AGTR2_1675_G>A						
Аллель G	0,5	0,363	1,05	0,31	0,57	0,19-1,68
Аллель А	0,5	364			1,75	0,60-5,14
Генотип G/G	0,21	0,45	2,06	0,36	0,32	0,06-1,62
Генотип G/A	0,58	0,36			2,41	0,52-11,10
Генотип A/A	0,21	0,18			1,20	0,18-7,93
CYP11B2_-344_C>T						
Аллель С	0,25	0,536	3,86	0,023	0,58	0,18-1,85
Аллель Т	0,75	0,464			1,73	0,54-5,54
Генотип С/С	0,10	0,29	4,24	0,014	0,28	0,03-2,97
Генотип С/Т	0,45	0,50			2,50	0,29-7,75
Генотип Т/Т	0,45	0,21			4,57	0,24-10,09

Было установлено, что у мужчин с ожирением и ДСН достоверно чаще встречается аллель TC521T гена *AGT* 521(C>T), кодирующий синтез и активность ангиотензиногена. При сравнении групп «ДСН+» и «ДСН-» по распределению частот генотипов оказалось, что в первой группе достоверно чаще преобладал генотип Т/Т (p=0,039). При этом относительный риск (ОР) развития заболевания при данном генотипе повышен более чем в 4 раза (ОР=4,26, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,16–116,34).

Важным результатом является то, что достоверные различия между группами были получены и в распределении аллелей и генотипов гена альдостеронсинтазы – *CYP11B2*.

Было установлено, что у мужчин с ожирением и ДСН достоверно чаще встречается аллель Т гена *CYP11B2* -344_C>T, кодирующего синтез и активность альдосте-

ронсинтазы. При сравнении групп «ДСН+» и «ДСН-» по распределению частот генотипов показано, что в первой группе достоверно чаще преобладал генотип Т/Т (p=0,008). При этом ОР развития заболевания при данном генотипе повышен в 5,93 раза (ОР=5,93, 95% ДИ 0,32–11,74). Эти данные свидетельствуют о том, что полиморфные маркеры С521Т гена *AGT* и С-344Т гена *CYP11B2* ассоциированы с развитием ДСН у мужчин, страдающих ожирением.

Анализ частот распределения генов рецепторов к ангиотензину II 1-го типа (*AGTR1_1166_A>C*) и 2-го типа (*AGTR2_1675_G>A*) показал отсутствие различий между сравниваемыми группами больных.

Результаты анализа частоты распределения частот аллелей и генотипов генов-регуляторов РААС у женщин с ожирением и ДСН представлены в таблице 3.

Как видно из представленных данных, у женщин с ожирением и ДСН достоверно чаще встречается аллель Т гена альдостеронсинтазы *CYP11B2*. При сравнении групп «ДСН+» и «ДСН-» по распределению частот генотипов было показано, что в первой группе достоверно чаще преобладал генотип Т/Т ($p=0,014$); относительный риск развития ДСН при данном генотипе повышен в 4,57 раза (ОР=5,93, 95% ДИ 0,24–10,09). Данных за ассоциацию всех остальных генетических маркеров у женщин с ДСН получено не было.

Таким образом, исследование генетических маркеров РААС у больных с ожирением свидетельствует в пользу того, что развитие ДСН ассоциировано у обоих полов с генетической мутацией гена альдостеронсинтазы *CYP11B2*, а именно с заменой аллеля С в положении -344 на аллель Т. У мужчин развитие ДСН ассоциировано, кроме того, с генетической мутацией гена ангиотензиногена *AGT*, а именно с заменой аллеля С в положении 521 на аллель Т гена 521.

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы.

1. Развитие вторичной ДСН у лиц с ожирением обоих полов ассоциируется с мутацией гена альдостеронсинтазы *CYP11B2*, а именно с заменой аллеля С в положении -344 на аллель Т и наличием генотипа Т/Т, что подтверждает данные о значении гиперальдостеронизма в патогенезе заболевания. Относительный

риск развития заболевания при генотипе Т/Т повышен в 5,93 раза у мужчин ($p=0,008$) и в 4,57 раза у женщин ($p=0,014$).

2. Для мужчин имеет значение мутация гена ангиотензиногена *AGT*, а именно замена аллеля С в положении 521 на аллель Т. При этом относительный риск развития ДСН при генотипе Т/Т повышен в 4,26 раза ($p=0,039$).
3. Мутации генов рецептора ангиотензина II первого типа *AGTR1* (A1166C) и рецептора ангиотензина II второго типа *AGTR2* (G1675A) не ассоциированы с развитием ДСН у больных ожирением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные могут быть использованы при стратификации риска развития вторичной сердечной недостаточности у лиц с ожирением.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ.

Источник финансирования. Федеральный бюджет, государственное задание – тема НИР ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» 0529-2016-0043: «Исследование пищевого статуса и разработка диетотерапии больных, перенесших трансплантацию сердца».

Конфликт интересов. Отсутствует

Благодарности. Директору ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» Никитюку Д.Б., научному руководителю ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» Тутельяну В.А. за помощь в организации исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Залетова Т.С. Патопфизиология ожирения и ассоциированной с ним сердечно-сосудистой патологии // Вопросы диетологии. – 2014. – Т.4. – №1. – С.29-33. [Zaletova TS. Pathophysiology of obesity and associated cardiovascular pathology. *Voprosy dietologii*. 2014;4(1):29-33. (In Russ.)]
2. Погожева А.В., Батурич А.К., Егоренкова Н.Е., и др. Оценка факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и женщин / Сборник тезисов Научно-практической конференции с международным участием «Профилактика 2015»; Москва, 11 июня 2015 г. - Кардиоваскулярная терапия и профилактика; Специальный выпуск. 2015;14 (Июнь) — М.: Силицей-Полиграф, 2015. — С.14b–15a. [Pogozheva AV, Baturin AK, Egorenkova NE, et al. Otsenka faktorov riska serdechno-sosudistykh zabolevaniy u muzhchin i zhenshchin. In: Proceedings of the scientific and practical conference with the international participation «Prevention 2015». - *Kardiovaskulârnââ terapiâ i profilaktika*; Special release. 2015;14 (June); Moscow, 15-16 June 2015. Moscow: Silicea-Poligraf; 2015. P.14b–15a. (In Russ.)]
3. Лапик И.А., Гаппарова К.М., Чехонина Ю.Г., и др. Современные тенденции развития нутригеномики ожирения // Вопросы питания. – 2016. – Т.85. – №6. – С.6-13. [Lapik IA, Gapparova KM, Chekhonina YuG, et al. Current trends in nutrigenomics of obesity. *Voprosy pitaniâ*. 2016; 85(6):6-13. (In Russ.)]
4. Березикова Е.Н. Клинико-генетические и нейрогормональные механизмы развития ишемического ремоделирования, апоптоза миокарда и сердечной недостаточности: инновационная стратегия персонализированной диагностики, профилактики и лечения. Диссертация на соискание степени доктора мед. наук. – Томск; 2014. [Berezikova EN. Kliniko-geneticheskie i neirogormonal'nye mekhanizmy razvitiya ishemičeskogo remodelirovaniya, apoptoza miokarda i serdechnoi nedostatochnosti: innovatsionnaya strategiya personalizirovannoi diagnostiki, profilaktiki i lecheniya. [dissertation] Tomsk; 2014. (In Russ.)] Доступно по: <http://docplayer.ru/43228271-Berezikova-ekaterina-nikolaevna.html>. Ссылка активна на 07.04.2019.
5. Арутюнов Г.П. Терапия ХСН. Всегда ли детерминирован выбор первого препарата? // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т.14. – №2. – С.137-142. [Arutyunov GP. Terapiya KhSN. Vsegda li determinirovan vybor pervogo preparata? *Russkij medicinskij žurnal*. 2006;14(2):137-142. (In Russ.)]
6. Vogt B, Bochud M, Burnier M. The Association of Aldosterone With Obesity-Related Hypertension and the Metabolic Syndrome. *Semin Nephrol*. 2007;27(5):529-537. doi: 10.1016/j.semnephrol.2007.07.009
7. Ruano M, Silvestre V, Castro R, et al. Morbid Obesity, Hypertensive Disease and the Renin-Angiotensin-Aldosterone Axis. *Obes Surg*. 2005;15(5):670-676. doi: 10.1381/0960892053923734
8. Li X, Li Q, Wang Y, et al. AGT gene polymorphisms (M235T, T174M) are associated with coronary heart disease in a Chinese population. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst*. 2013;14(4):354-359. doi: 10.1177/1470320312452029
9. Мартынович Т.В., Акимова Н.С., Федотов Э.А., Шварц Ю.Г. Анализ генетических факторов у больных хронической сердечной недостаточностью // Международный медицинский журнал. – 2014. – Т.20. – №1. – С.21-29. [Martynovich TV, Akimova NS, Fedotov EA, Shvarts YuG. Analysis of genetic factors in patients with chronic heart failure. *Meždunarodnyj medicinskij žurnal*. 2014;20(1):21–29. (In Russ.)]
10. Куба А.А., Никонова Ю.М., Феликсова О.М., и др. Ассоциация генетического полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота с сердечно-сосудистой патологией // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. [Kuba AA, Nikonova JM, Feliksova OM et al. Association of the polymorphism of endothelial nitric oxide synthase and cardiovascular diseases. *Modern problems of science and education*. 2015;(3). (In Russ.)] doi: 10.17513/spno.2015.3
11. Муженя Д.В., Ашканова Т.М., Калакуток К.Б., и др. Ассоциация Met235Thr полиморфизма гена ангиотензиногена (AGT) и A1166C аллели гена рецептора I типа ангиотензиногена-2 (AGT2R1) с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) у жителей Республики Адыгея // Вестник Адыгейского государственного университета. – 2011. – №2. [Muzhenya DV, Ashkanova TM,

- Kalakutok KB, et al. Association Met-235Thr of AGT gene polymorphism and A1166C alleles of a receptor gene of type I angiotensinogen-2 (AGT2R1) with cardiovascular diseases at inhabitants of the Adygheya Republic. *Vestnik Adygejskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2011;2. (In Russ.)
12. Mustafina OE, Nasibullin TR, Khusnutdinova EK. Association of the T174M polymorphism of the angiotensinogen gene with essential hypertension in Russians and Tatars from Bashkortostan. *Mol Biol (Mosk)*. 2002;36(4):599-604. doi: 10.1023/A:1019835923458 PMID: 12173461
 13. Pei Y, Scholey J, Thai K, Suzuki M, Cattran D. Association of angiotensinogen gene T235 variant with progression of immunoglobulin A nephropathy in Caucasian patients. *J Clin Invest*. 1997;100(4):814-820. doi: 10.1172/JCI119596
 14. Schelleman H, Klungel OH, Witteman JCM, et al. Angiotensinogen M235T polymorphism and the risk of myocardial infarction and stroke among hypertensive patients on ACE-inhibitors or β -blockers. *Eur J Hum Genet*. 2007;15(4):478-484. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201789
 15. Kobashi G, Hata A, Ohta K, et al. A1166C variant of angiotensin II type 1 receptor gene is associated with severe hypertension in pregnancy independently of T235 variant of angiotensinogen gene. *J Hum Genet*. 2004;49(4):182-186. doi: 10.1007/s10038-004-0129-4
 16. Kuznetsova T, Staessen JA, Brand E, et al. Sodium excretion as a modulator of genetic associations with cardiovascular phenotypes in the European Project on Genes in Hypertension. *J Hypertens*. 2006;24(2):235-242. doi: 10.1097/01.hjh.0000194115.89356.bd
 17. Yamada T, Horiuchi M, Dzau VJ. Angiotensin II type 2 receptor mediates programmed cell death. *Proc Natl Acad Sci*. 1996;93(1):156-160. doi: 10.1073/pnas.93.1.156
 18. Casiglia E, Tikhonoff V, Mazza A, et al. C-344T polymorphism of the aldosterone synthase gene and blood pressure in the elderly: A population-based study. *J Hypertens*. 2005. doi: 10.1097/01.hjh.0000183119.92455.a7
 19. Paillard F, Chansel D, Brand E, et al. Genotype-Phenotype Relationships for the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in a Normal Population. *Hypertension*. 1999;34(3):423-429. doi: 10.1161/01.HYP.34.3.423

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Дербенева Светлана Анатольевна**, к.м.н. [**Svetlana A. Derbeneva**, MD, PhD]; адрес: Россия, 109240, г. Москва, Устьинский пр-д, д. 2/14 [address: 2/14 Ustyinsky Drive, 109240 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1876-1230>; eLibrary SPIN: 7063-8324; e-mail: sderbeneva@yandex.ru.

Богданов Альфред Равилевич, д.м.н. [Alfred R. Bogdanov, MD, ScD]; eLibrary SPIN: 6265-8131; e-mail: bogdanov.ar@mail.ru

Черняк Ольга Олеговна, кандидат биологических наук [Olga O. Cherniak, MD, PhD in biology]; eLibrary SPIN: 7496-8318; e-mail: klinikakashir@yandex.ru

Богданова Александра Андреевна, к.м.н. [Alexandra A. Bogdanova, MD, PhD]; eLibrary SPIN: 6265-8131; e-mail: alex.golubeva@gmail.com

Гаппарова Камилат Минкаилловна, к.м.н. [Kamilat M. Gapparova, MD, PhD]; eLibrary SPIN: 3394-4039; e-mail: kgapparova@mail.ru

Григорьян Ольга Николаевна, к.м.н. [Olga N. Grigorian, MD, PhD]; eLibrary SPIN-код: 2713-6984; e-mail: olgrigorian@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Дербенева С.А., Богданов А.Р., Черняк О.О., Богданова А.А., Гаппарова К.М., Григорьян О.Н. Генетические предикторы хронической сердечной недостаточности у больных ожирением // Ожирение и метаболизм. — 2019. — Т.16. — №1. — С. 39-46. doi: 10.14341/omet9667

TO CITE THIS ARTICLE:

Derbeneva SA, Bogdanov AR, Cherniak OO, Bogdanov AA, Gapparov KM, Grigorian ON. Genetic predictors of chronic heart failure in obese patients. *Obesity and metabolism*. 2019;16(1):39-46. doi: 10.14341/omet9667