

© Коллектив авторов, 2015 г.
УДК [616-056.257:577.175.532]:575

Д. Л. Бровин, Е. А. Баженова,
Р. Э. Попов, О. Д. Беляева,
А. В. Березина, Т. Л. Каронова,
Н. А. Корельская, Т. Г. Иванова,
С. Н. Пчелина, Е. И. Баранова,
О. А. Беркович, Е. В. Шляхто

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ И ВСТРЕЧАЕМОСТЬ АЛЛЕЛЕЙ ГЕНА АЛЬДОСТЕРОН-СИНТАЗЫ У БОЛЬНЫХ АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр, Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время абдоминальное ожирение (АО) рассматривают как один из ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета 2-го типа [21, 22]. Установлено, что висцеральная жировая ткань, в том числе жировая ткань абдоминальной области, вырабатывает различные адипоцитокينات [5, 8] и компоненты локальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), активность которых у пациентов с АО повышена [1, 7].

Изменение активности компонентов РААС не только связано с увеличением массы жировой ткани и/или присоединением артериальной гипертензии (АГ), но и генетически детерминировано [11, 12, 17].

В настоящее время много исследований посвящено изучению полиморфизмов генов, оперирующих в РААС. Одним из таких полиморфизмов является С-344Т-(СУР11В2)-полиморфизм гена альдостерон-синтазы [3, 11].

По результатам ряда исследований, носительство -344Т-аллеля гена альдостерон-синтазы ассоциировано с АГ, увеличением активности компонентов РААС [4, 14]. Вместе с тем, по данным других авторов не выявлены ассоциации между С-344Т-полиморфизмом гена альдостерон-синтазы и увеличением активности РААС, риском развития сердечно-сосудистой патологии, тяжелой резистентной АГ [10, 18].

На сегодняшний день выполнено немного исследований, посвященных изучению С-344Т-полиморфизма гена альдостерон-синтазы у пациентов с АО и метаболическим синдромом, и их результаты противоречивы [6, 13, 19].

Таким образом, **целью** нашей работы было оценить распределение генотипов и встречаемость аллелей гена альдостерон-синтазы у больных АО.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 140 больных АО (IDF, 2005 г.) (90 женщин и 50 мужчин), жителей Санкт-Петербурга. Средний возраст больных АО составил $44,6 \pm 0,6$ года, окружность талии (ОТ) у мужчин была $111,2 \pm 1,7$ см, у женщин – $98,8 \pm 1,4$ см. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле Кетле: масса тела/рост² (кг/м²) [2]. При этом за нормальную массу тела принимали ИМТ $18,5 - 24,9$ кг/м², ИМТ $25,0 - 29,9$ кг/м² расценивали как избыточную массу тела, а за ожирение принимали показатель $ИМТ \geq 30$ кг/м².

Отягощенная по сердечно-сосудистой патологии наследственность была выявлена у 91 % пациентов с АО. Курили 36,6 % больных АО. Метаболический синдром (МС) (IDF, 2005) был верифицирован у 49,2 % пациентов с АО. Среди больных АО и МС у 77,6 % пациентов была выявлена АГ (при этом среди всех больных АО, как с метаболическим синдромом, так и без МС, АГ наблюдалась у 49,7 % пациентов), у 67,2 % была обнаружена гипертриглицеридемия, у 43,1 % – нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет 2-го типа, и у 62,1 % пациентов с АО и МС отмечался сниженный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). Группу сравнения составили 56 обследованных (38 женщин и 18 мужчин) без АО и АГ (средний возраст – $41,0 \pm 1,1$ года).

Активность ренина плазмы (АРП) и концентрацию альдостерона плазмы крови оценивали методом радиоиммунного анализа (*Immunotech*, Франция). Уровень инсулина сыворотки крови определяли с помощью метода иммуноферментного анализа (*DRG*, США). Липидный спектр сыворотки крови, уровень глюкозы плазмы крови оценивали на анализаторе «COBAS INTEGRA 400/700/800» (Германия). Для оценки уровня инсулинорезистентности использовалась малая модель гомеостаза (Homeostasis Model, НОМА) с вычислением индекса инсулинорезистентности НОМА-ИР [15]. Полиморфизм С-344Т-гена альдостерон-синтазы определяли методом полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом [9].

При статистической обработке использовали программы «SPSS 17.0RU» и программной системы «Statistika» для Windows (версия 5.5). Данные представлены как среднее \pm ошибка среднего ($M \pm m$). Анализ частотных характеристик качественных показателей проводился с помощью непараметрического метода Фишера. Для выявления связей между исследуемыми параметрами применялся корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции по Пирсону. Для описания от-

носительного риска развития заболевания рассчитывали отношение шансов (OR). Критерием статистической значимости полученных результатов считали общепринятую величину $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

АРП у больных АО была выше, чем у обследованных без АО ($3,0 \pm 0,4$ и $1,8 \pm 0,8$ нг/мл/час; $p = 0,007$). Уровень альдостерона плазмы крови ($169,1 \pm 15,0$ и $114,7 \pm 13,2$ пг/мл; $p > 0,05$) и соотношение «альдостерон/ренин» ($11,6 \pm 1,2$ и $21,5 \pm 4,8$; $p > 0,05$) у пациентов с АО и в группе сравнения не различались.

АРП была выше ($3,3 \pm 0,4$ и $1,7 \pm 0,2$ нг/мл/час; $p = 0,002$), а соотношение «альдостерон/ренин» ($10,5 \pm 1,5$ и $12,8 \pm 1,8$; $p > 0,05$) ниже у пациентов с АО и сопутствующей АГ, чем у больных АО без АГ. Уровень альдостерона плазмы крови в исследуемых группах пациентов не различался ($153,9 \pm 10,6$ и $166,7 \pm 13,3$ пг/мл; $p > 0,05$).

Распределение С-344С-, С-344Т-, Т-344Т-генотипов и встречаемость -344С- и -344Т-аллелей гена альдостерон-синтазы у больных АО и в общей популяции не различались (табл. 1).

У больных АО, носителей различных генотипов гена альдостерон-синтазы, ИМТ, ОТ, липидный спектр сыворотки крови, уровни глюкозы плазмы и инсулина сыворотки крови, АРП, уровень альдостерона плазмы крови и соотношение «альдостерон/ренин» не различались ($p > 0,05$) (табл. 2). При этом уровень артериального давления, как систолического (САД), так и диастолического (ДАД), был выше у носителей -344Т-аллеля гена альдостерон-синтазы, чем у носителей -344С-аллеля исследуемого гена (табл. 2). Были выявлены положительные корреляционные связи между уровнем САД и АРП ($r = 0,2$; $p = 0,003$), а также между уровнем ДАД и АРП ($r = 0,1$; $p = 0,003$) у больных АО.

Распределение генотипов и встречаемость аллелей гена альдостерон-синтазы была оценена в группе больных АО с сопутствующей АГ и без АГ. У больных АО с сопутствующей АГ встречаемость -344Т-аллеля была выше, а генотипа С-344С ниже, чем у пациентов с АО без сопутствующей артериальной гипертензии (табл. 3).

Распределение С-344С-, С-344Т- и Т-344Т-генотипов и встречаемость -344С- и -344Т-аллелей гена альдостерон-синтазы у пациентов с АО и МС и у пациентов с АО без метаболического синдрома не различалась ($p > 0,05$).

Учитывая выявленную нами связь между активностью РААС и уровнями САД и ДАД, а также большую встречаемость -344Т-аллеля гена альдостерон-синтазы у больных АО и сопутствующей АГ, чем у пациентов с АО без АГ, был рассчитан риск развития АГ у больных АО, носителей -344Т-аллеля гена альдостерон-синтазы. Было установлено, что риск

Таблица 1

Распределение С-344С-, С-344Т-, Т-344Т-генотипов и встречаемость -344С- и -344Т-аллелей гена альдостерон-синтазы у больных абдоминальным ожирением и в общей популяции

Генотип	Группа		P
	общая популяция (n = 126)	больные абдоминальным ожирением (n = 140)	
С-344С, %	16,7	10,5	>0,05
С-344Т, %	51,6	48,7	>0,05
Т-344Т, %	31,7	40,8	>0,05
Алели			
-344С	0,42	0,35	>0,05
-344Т	0,58	0,65	>0,05

развития АГ у этих пациентов увеличивается в 13,46 раза (OR = 13,46; 95 % CI 3,01-59,04; $p = 0,004$).

Одной из значимых причин АГ является генетически обусловленное увеличение активности фермента альдостерон-синтазы, в том числе ассоциированное с С-344Т-(СУР11В2)-полиморфизмом гена альдостерон-синтазы [14]. При этом носительство -344Т-аллеля и Т-344Т-генотипа данного гена связано с развитием АГ, гипертрофии левого желудочка и риском ишемического инсульта [16, 23, 24].

В нашем исследовании распределение Т-344С-, С-344С- и Т-344Т-генотипов и встречаемость -344Т- и -344С-аллелей гена альдостерон-синтазы во всех исследуемых группах не различались ($p > 0,05$). Однако была выявлена ассоциация между наличием АГ и носительством -344Т-аллеля гена альдостерон-синтазы: у больных АО с сопутствующей АГ -344Т-аллель гена альдостерон-синтазы встречался чаще, чем у пациентов с АО без АГ, что подтверждается данными ряда исследований [4, 24].

Таблица 2

Антропометрические параметры, уровни артериального давления, показатели липидного и углеводного обмена, активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных абдоминальным ожирением – носителей различных генотипов гена альдостерон-синтазы

Показатель	Генотип гена альдостерон-синтазы		P
	С-344С (n = 15)	Т-344Т + С-344Т (n = 132)	
Индекс массы тела, кг/м ²	31,8±1,2	32,1±0,8	>0,05
Окружность талии, см	101,7±3,2	102,5±2,8	>0,05
Систолическое АД, мм рт. ст.	124,4±4,8	133,6±2,9	0,04
Диастолическое АД, мм рт. ст.	78,8±2,6	84,1±1,2	0,04
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	1,3±0,1	1,3±0,1	>0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,5±0,2	1,7±0,2	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,3±0,3	5,6±0,2	>0,05
Инсулин, мМЕ/мл	6,2±1,7	4,0±0,2	>0,05
НОМА-ИР	25,1±5,9	18,0±1,0	>0,05
Активность ренина плазмы, нг/мл/час	2,6±0,9	2,8±0,5	>0,05
Уровень альдостерона, пг/мл	119,5±19,6	148,0±15,3	>0,05
Соотношение "альдостерон/ренин"	86,3±26,8	120,4±13,8	>0,05

Таблица 3

Распределение С-344С, С-344Т, Т-344Т-генотипов и встречаемость -344С- и -344Т-аллелей гена альдостерон-синтазы у больных абдоминальным ожирением с сопутствующей артериальной гипертензией и без артериальной гипертензии

Генотип	Больные абдоминальным ожирением		P
	артериальная гипертензия (+) (n=70)	артериальная гипертензия (-) (n=70)	
С-344С, %	2,9	15,2	0,008
С-344Т, %	51,4	43,5	>0,05
Т-344Т, %	45,7	40,6	>0,05
Аллели			
-344С	0,34	0,28	>0,05
-344Т	0,72	0,48	0,006

Вместе с тем было установлено, что у больных АО, носителей -344Т-аллеля исследуемого гена, уровни САД, и ДАД были выше, чем у носителей -344С-аллеля этого гена. При проведении математического анализа было выявлено, что у больных АО, носителей -344Т-аллеля гена альдостерон-синтазы, риск развития АГ увеличивается в 13,46 раза. В некоторых работах также выявили увеличение уровней САД и ДАД у носителей -344Т-аллеля данного гена [4]. Однако большинство авторов отмечают ассоциацию между носительством -344Т-аллеля гена альдостерон-синтазы и увеличением только САД [23, 24].

Таким образом, в нашем исследовании установлена непосредственная связь между носительством -344Т-аллеля гена альдостерон-синтазы и риском развития АГ у пациентов с АО, жителей Санкт-Петербурга.

ВЫВОДЫ

1. Распределение генотипов и встречаемость аллелей гена альдостерон-синтазы у больных абдоминальным ожирением и в общей популяции не различались.

2. У больных абдоминальным ожирением — носителей -344Т-аллеля гена альдостерон-синтазы — чаще встречалась артериальная гипертензия, чем у носителей С-344С- и С-344Т-генотипов этого гена.

3. Носительство -344Т-аллеля гена альдостерон-синтазы ассоциируется с увеличением риска развития артериальной гипертензии у больных абдоминальным ожирением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баженова Е. А., Беляева О. Д., Березина А. В. и др. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система у больных абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. — 2013. — Т. 19. — № 5. — С. 389 — 396.
2. Благодосклонная Я. В., Шляхто Е. В., Бабенко А. Ю. Эндокринология: учеб. для мед. вузов. — СПб.: СпецЛит, 2004. — 398 с.
3. Alvarez-Madrazo S. L., Mackenzie S. M., Davies E. et al. Common polymorphisms in the CYP11B1 and CYP11B2 genes:

evidence for a digenic influence on hypertension // Hypertension. — 2013. — Vol. 61 (1). — P. 232 — 239.

4. Barbato A., Russo P., Siani A. et al. Aldosterone synthase gene (CYP11B2) C-344T polymorphism, plasma aldosterone, renin activity and blood pressure in a multi-ethnic population // J. Hypertens. — 2004. — Vol. 22 (10). — P. 1895 — 1901.

5. Batra A., Siegmund B. Role of visceral fat. // Dig. Dis. — 2012. — Vol. 30. — № 1. — P. 70 — 74.

6. Belline N. M., Foucn L., Fumeron F. et al. Association of the -344 T>C and the 3097 G>A polymorphisms of CYP11B2 gene with hypertension, type 2 diabetes, and metabolic syndrome in French population // Am. J. Hypert. — 2010. — Vol. 23 (6). — P. 660 — 667.

7. Cassis L. A., Police S. B., Yiannikouris F., Thatcher S. E. Local Adipose Tissue Renin-Angiotensin System // Curr. Hypertens. — 2008. — Vol. 10. — № 2. — P. 93 — 98.

8. Fuentes E., Fuentes F., Vilahur G. et al. Mechanisms of Chronic State of Inflammation as Mediators That Link Obese Adipose Tissue and Metabolic Syndrome // Mediator Inflamm. — 2013. — Vol. 2013. — P. 11.

9. Gu D., Ge D., He J. et al. Haplotypic analyses of the aldosterone synthase gene CYP11B2 associated of stage-2 hypertension in northern Han Chinese // Clin. Genet. — 2004. — Vol. 66 (5). — P. 409 — 416.

10. Hlubocka Z., Jachymova M., Heller S. et al. Association of the -344T/C aldosterone synthase gene variant with essential hypertension // Physiol Res. — 2009. — Vol. 58 (6). — P. 785 — 792.

11. Ji L., Cai X., Zhang L. et al. Association between polymorphism in the renin-angiotensin-aldosterone system genes and essential hypertension in the Han Chinese Population // Plos. one. — 2013. — Vol. 28. — № 8 (8). — P. e72701.

12. Kim H. K., Lee H., Kwon J. T., Kim H. J. A polymorphism in AGT and AGTR1 gene is associated with lead-related high blood pressure // J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. — 2014. — № 16. — pii: 1470320313516174. [Epub ahead of print]

13. Kim Y. R., Kim S. H., Kang S. H. et al. Association of CYP11B2 polymorphisms with metabolic syndrome patients // Biomed. Rep. — 2014. — Vol. 2 (5). — P. 749 — 754.

14. Li Y., Yang P., Wu S. L. et al. Effect of CYP11B2 gene -344T/C polymorphism on renin-angiotensin-aldosterone system activity and blood pressure response to hydrochlorothiazide // Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi. — 2012. — Vol. 29 (1). — P. 68 — 71.

15. Matthews D., Hosker J., Rudeski D. et al. Homeostasis model assesment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in men // Diabetologia. — 1995. — Vol. 28. — № 7. — P. 412 — 419.

16. Munshi A., Sharma V., Kaul S. et al. Association of the -344C/T aldosterone synthase (CYP11B2) gene variant with hypertension and stroke // J. Neurol. Sci. — 2010. — Vol. 296 (1 — 2). — P. 34 — 38.

17. Pacholczyk M., Ferenc T., Kowalski J. et al. Association of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type I receptor gene polymorphisms with extreme obesity in Polish individuals // DNA Cell. Biol. — 2013. — Vol. 32 (8). — P. 435 — 444.

18. Payne J. R., Dhamrait S. S., Toor I. S. et al. The -344T>C promoter variant of the gene for aldosterone synthase (CYP11B2) is not associated with cardiovascular risk in a prospective study of UK healthy men // Atherosclerosis. — 2004. — Vol. 174 (1). — P. 81 — 86.

19. Russo P., Lauria F., Loguercio M. et al. -344C/T Variant in the promoter of the aldosterone synthase gene (CYP11B2) is associated with metabolic syndrome in men // Am. J. Hypert. — 2007. — Vol. 20 (2). — P. 218 — 222.

20. Saidi S., Mahjoub T., Almawi W. Y. Aldosterone synthase gene (CYP11B2) promoter polymorphism as a risk factor for ischaemic stroke in Tunisian Arabs // J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. — 2010. — Vol. 11 (3). — P. 180 — 186.

21. *Scharma A. M.* The Obese Patient with Diabetes Mellitus: from Research Targets to Treatment Options // *Am. J. Med.* — 2006. — Vol. 119. — № 5 (Suppl. 1). — P. S17–S23.

22. *Shields M., Tremblay V. S., Janssen I.* Abdominal Obesity and Cardiovascular disease Risk Factors within Body Mass Index Categories // *Health Reports.* — 2012. — Vol. 23. — № 2. — P. 7–15.

23. *Sookoian S., Gianotti T. F., Gonzales C. D. et al.* Association of the C-344T aldosterone synthase gene variant with essential hypertension: a meta-analysis // *J. Hypert.* — 2007. — Vol. 25 (1). — P. 5–13.

24. *Tiago A. D., Badenhorst D., Nkeh B. et al.* Impact of renin-angiotensin-aldosterone system gene variants on the severity of hypertension in patients with newly diagnosed hypertension // *Am. J. Hypertens.* — 2003. — Vol. 16 (12). — P. 1006–1010.

РЕЗЮМЕ

Д. Л. Бровин, Е. А. Баженова, Р. Э. Попов, О. Д. Беляева, А. В. Березина, Т. Л. Каронова, Н. А. Корельская, Т. Г. Иванова, С. Н. Пчелина, Е. И. Баранова, О. А. Беркович, Е. В. Шлякто

Распределение генотипов и встречаемость аллелей гена альдостерон-синтазы у больных абдоминальным ожирением

Обследованы 140 больных абдоминальным ожирением (АО) (IDF, 2005), жителей Санкт-Петербурга ($44,6 \pm 0,6$ года). У 49,2% пациентов с АО был выявлен метаболический синдром (МС) (IDF, 2005). Самым частым компонентом МС у больных АО была артериальная гипертензия (АГ). Распределение генотипов и встречаемость аллелей гена альдостерон-синтазы у больных АО и в группе сравнения (56 обследованных без АО, $41,0 \pm 1,1$ года) не различалось ($p > 0,05$). Уровни артериального давления (АД), как систолического, так и диастолического, были выше у носителей -344Т-аллеля гена альдостерон-синтазы. Активность ренина плазмы крови, уровень альдостерона плазмы крови, антропомет-

рические параметры, показатели липидного спектра сыворотки крови и углеводного обмена у пациентов с АО, носителей различных генотипов гена альдостерон-синтазы, не различались. Носительство -344Т-аллеля гена альдостерон-синтазы у больных АО ассоциировано с увеличением риска развития артериальной гипертензии.

Ключевые слова: абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, полиморфизм, альдостерон-синтаза.

SUMMARY

D. L. Brouin, E. A. Bazhenova, R. E. Popov, O. D. Belyaeva, A. V. Berezina, T. L. Karonova, N. A. Korelskaya, T. G. Ivanova, S. N. Pchelina, E. I. Baranova, O. A. Berkovich, E. V. Schlyakhto

Distribution of genotypes and alleles of the aldosterone-synthase gene in patients with abdominal obesity

We observed 140 patients with abdominal obesity (AO) (IDF, 2005), the residents of St. Petersburg (44.6 ± 0.6 years). Metabolic syndrome (MS) (IDF, 2005) was diagnosed in 49.2% of patients with AO. The most frequent component of MS in patients with AO was arterial hypertension (AH). The distribution of genotypes and -alleles of the aldosterone-synthase gene in patients with AO and in the comparison group (56 subjects without AO, 41.0 ± 1.1 years) didn't differ ($p > 0.05$). Levels of both systolic and diastolic blood pressure (BP) were higher in carriers of -344T allele of aldosterone-synthase gene. Plasma renin activity, plasma aldosterone and glucose levels, anthropometric parameters, serum blood lipids and carbohydrate metabolism indices in obese patients with different genotypes of aldosterone-synthase gene didn't differ. -344T allele of aldosterone-synthase gene in patients with AO is associated with the increased risk of AH.

Keywords: Abdominal obesity, arterial hypertension, renin-angiotensin-aldosterone system, polymorphism, aldosterone-synthase.

© Д. В. Васендин, С. В. Мичурина, И. Ю. Ищенко, 2015 г.
УДК [612.438:612.57]-092.4

**Д. В. Васендин, С. В. Мичурина,
И. Ю. Ищенко**

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ТИМУСЕ В АНАБОЛИЧЕ- СКОЙ ФАЗЕ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙ- СТВИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ

Сибирский государственный университет геосистем и технологий, г. Новосибирск; Новосибирский научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН

ВВЕДЕНИЕ

Тимус, являясь центральным органом лимфоидной (иммунной) системы и эндокринной железой одновременно, представляет собой, по-существу,

связующее звено между этими двумя органами системами, ответственными за осуществление процессов адаптации к различным факторам окружающей среды, в том числе и к такому, как высокая внешняя температура. Всестороннее изучение структурных основ и регуляторных механизмов регенерации биологических тканей обеспечивает теоретическое обоснование для разработки новых технологий стимуляции репаративных процессов, что увеличивает возможность направленного на восстановление органов и тканей воздействия.

Целью исследования было выявить и оценить особенности структурных изменений в тимусе крыс Вистар в восстановительном периоде после проведения экспериментальной гипертермии (ЭГ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В эксперименте использовались крысы-самцы Вистар, по 15 животных в каждую временную точку. Разогревание экспериментальных животных