

N.A. Korelskaya, S.N. Kozlova, O.D. Belyaeva, O.A. Berkovich

SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM RS9939609 OF FTO GENE AND C-REACTIVE PROTEIN LEVEL IN PATIENTS WITH ABDOMINAL OBESITY

Natalia Korelskaya – senior lecturer, the Department of Internal Diseases, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg; **e-mail: nkorelskaia@mail.ru.**

Svetlana Kozlova – professor, the Department of Internal Diseases, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg; **e-mail: senpolia58@yandex.ru.**

Olga Belyaeva – professor, the Department of Faculty Therapy with Endocrinology Course, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg; **e-mail: Olgad.bel@gmail.com.**

Olga Berkovich – professor, the Department of Faculty Therapy with Endocrinology Course, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg; **e-mail: oberkovich@mail.ru.**

Excess visceral fat (abdominal obesity) is associated with elevated levels of pro-inflammatory cytokines, including C-reactive protein (CRP), in the blood. We research the correlation between various alleles of single nucleotide polymorphism rs9939609 of the FTO gene and serum CRP levels in residents of St. Petersburg. Of 388 people studied, 292 were suffering from abdominal obesity. Patients with abdominal obesity appeared to have higher levels of CRP than healthy individuals. Moreover, AA-allele carriers had higher risk of abnormally elevated CRP.

Keywords: single nucleotide polymorphism; FTO gene; abdominal obesity; C-reactive protein.

Н.А. Корельская, С.Н. Козлова, О.Д. Беляева, О.А. Беркович

ОДНОНУКЛЕОТИДНЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ RS9939609 ГЕНА FTO И УРОВЕНЬ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА У БОЛЬНЫХ АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Наталья Аркадьевна Корельская – доцент кафедры внутренних болезней, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения России, г. Санкт-Петербург; **e-mail: nkorelskaia@mail.ru.**

Светлана Николаевна Козлова – профессор кафедры внутренних болезней, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения России, г. Санкт-Петербург; **e-mail: senpolia58@yandex.ru.**

Ольга Дмитриевна Беляева – профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии с клиникой, ФГБОУВО «ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург; **e-mail: Olgad.bel@gmail.com.**

Ольга Александровна Беркович – профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии с клиникой, ФГБОУВО «ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург; **e-mail: oberkovich@mail.ru.**

Известно, что при наличии избыточной жировой ткани в районе талии (абдоминальном ожирении) в крови повышается уровень провоспалительных цитокинов, в том числе С-реактивного белка (СРБ). В работе исследуется связь различных аллелей однонуклеотидного полиморфизма rs9939609 гена FTO и уровня СРБ в крови у жителей Санкт-Петербурга. В исследовании участвовали 388 человек, 292 из них страдали абдоминальным ожирением. Обнаружено, что у лиц с абдоминальным ожирением концентрация С-реактивного белка выше, чем у здоровых обследованных. Кроме того, у лиц с АА-генотипом больше риск превышения норм СРБ.

Ключевые слова: однонуклеотидный полиморфизм; ген FTO; абдоминальное ожирение; С-реактивный белок.

Введение

Воспаление – нормальная физиологическая реакция организма на множество разных факторов, однако длительный вялотекущий воспалительный процесс может быть вредным для организма. Наличие хронического воспаления повышает вероятность развития сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, астмы, ревматоидного артрита, диабета, болезни Альцгеймера и других [13].

Известно, что у людей с избыточным весом и абдоминальным ожирением (далее – АО) регистрируется повышение уровня воспалительных цитокинов, в том числе СРБ – одного из самых чувствительных и надежных маркеров воспаления, в том числе хронического [2].

Уровень СРБ является важным предиктором риска развития многих заболеваний. Так, в 2010 г. Emerging Risk Factors Collaboration выяснила, что увеличение концентрации СРБ на одно стандартное отклонение ассоциировано с увеличением риска сосудистых заболеваний на 60%. Повышенный уровень СРБ ассоциирован и с увеличением риска развития онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний, диабета [7].

Связь избыточной жировой массы и уровня СРБ является несомненной [2]. Однако до сих пор окончательно не выяснено, связана ли выраженность повышения концентрации СРБ только с объемом жировой ткани, или в этом задействованы и другие факторы. В пользу последнего предположения свидетельствует ряд работ, в которых показано, что повышение концентрации СРБ увеличивает риск развития сахарного диабета вне зависимости от развития ожирения [4].

Поскольку известно, что определенные генетические варианты, в том числе однонуклеотидные полиморфизмы (далее – ОНП) различных генов, могут повышать риск развития ожирения, не исключено, что эти генетические факторы могут влиять не только на накопление жировой ткани, но и на изменение метаболических процессов, связанных с ожирением.

Одним из самых изученных полиморфизмов является ОНП гена FTO

rs9939609. AA-аллель этого ОНП ассоциирован с увеличением жировой массы, повышенным риском развития диабета, дислипидемий, а также атеросклероза и сосудистых заболеваний [9; 11]. Возможно, аллельный вариант этого полиморфизма влияет не только на набор дополнительной жировой массы, но и на синтез и секрецию адипоцитами различных веществ, в том числе СРБ [6].

Цель нашего исследования – выяснить, существует ли связь между аллельным вариантом ОНП FTO rs9939609 и уровнем СРБ в крови как у пациентов с ожирением, так и у людей с нормальной массой тела в популяции жителей Санкт-Петербурга.

Материалы и методы

Работа проводилась на базе ГБОУ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ и ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ. Все участники исследования относились к европеоидной расе и проживали на территории Санкт-Петербурга. Перед включением в исследование пациенты подписывали информированное согласие на участие в нем.

В исследование включали пациентов от 30 до 55 лет (средний возраст пациентов $44,5 \pm 0,28$ лет). Из исследования исключали пациентов со вторичными формами ожирения (болезнь и синдром Иценко-Кушинга, гипотиреоз, генетически обусловленные синдромы с ожирением); такими сердечно-сосудистыми заболеваниями, как вторичные артериальные гипертензии; гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия 3 степени; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II–III стадии, II–IV ф.кл. (Национальные рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) по диагностике и лечению ХСН (третий переосмотр, 2009). Кроме того, исключали пациентов, имеющих в анамнезе пороки сердца, ишемическую болезнь сердца,

инфаркт миокарда, стенокардию напряжения, острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторные ишемические атаки, черепно-мозговые травмы, органические поражения головного мозга. Также не включали лиц с острыми воспалительными заболеваниями, текущим миокардитом, перикардитом, сахарным диабетом I и II типа, значимой патологией почек и печени, системными заболеваниями соединительной ткани, васкулитами, злокачественными новообразованиями и страдающих алкоголизмом или наркоманией.

Из включенных в исследование пациентов формировали две группы: в контрольную отбирали лиц без абдоминального ожирения, в группу сравнения – с абдоминальным ожирением. Всего было обследовано 388 чел., из них 108 мужчин. Абдоминальное ожирение (далее – АО) было зарегистрировано у 292 чел.

У всех участников измеряли рост, вес, окружность талии (далее – ОТ), окружность бедер (далее – ОБ). Окружность талии измеряли в положении стоя, точкой измерения являлась середина расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер. Для определения наличия абдоминального ожирения вычисляли соотношение ОТ/ОБ [12]. В группу пациентов с абдоминальным ожирением включали мужчин с соотношением ОТ/ОБ более 0,9 и женщин с соотношением более 0,8.

Также рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле, утвержденной Всемирной Организацией Здравоохранения [10].

$$\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \frac{\text{масса тела, кг}}{(\text{рост, см})^2}$$

Нормальным считался ИМТ в пределах от 18,5 до 24,9 кг/м². У пациентов с избыточной массой тела ИМТ равен 25–29,9 кг/м², ИМТ свыше 30 кг/м² считается признаком ожирения.

Количество С-реактивного белка измеряли в сыворотке крови. Забор крови проводили из локтевой вены после четырнадцатичасового голодания, в стандартную пластиковую пробирку без стабилизатора. С-реактивный белок определяли усиленным латексными частицами имму-

нотурбидиметрическим методом (высокочувствительный метод) с использованием набора «CRP (Latex) HS COBAS» («Roche Diagnostics», Швейцария).

Согласно рекомендациям ВНОК «Диагностика и коррекция липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» от 2012 г., повышенным уровнем СРБ считали его концентрацию в сыворотке крови более 2 мг/л.

Однонуклеотидный полиморфизм rs9939609 гена FTO определяли в геномной ДНК из лейкоцитов периферической крови. ДНК получали модифицированным методом фенольно-хлороформной экстракции по N. Blin и D.W. Stafford. Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Использовали коммерческие аллель-специфичные праймеры (Applied Biosystems, США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили в программе IBM SPSS Statistics («IBM Corporation», США). Нормальность распределения проверяли при помощи критерия Шапиро-Уилка, равенство дисперсий в группах – при помощи критерия Ливиня. Значимость различий в частоте аллелей и генотипов сравниваемых выборок определяли с использованием таблиц сопряженности и критерия χ^2 . Для определения значимости различий уровня СРБ в группах пациентов использовали критерий Стьюдента. Значимость связи полиморфизма rs9939609 и уровня СРБ определяли методом непараметрического дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса. В качестве апостериорного критерия после теста Краскела–Уоллиса использовали тест Манна–Уитни–Вилкоксона. Критическим уровнем значимости был принят $p = 0,05$. Численные данные представлены как средние \pm ошибка среднего.

Результаты и их обсуждение

Жировая ткань, помимо запаса питательных веществ, теплоизоляции и механической защиты, выполняет еще и эндокринную функцию. В ней продуцируются и выделяются в кровоток такие вещества, как половые стероиды, глюкокортикоиды, факторы комплемента и ряд

противовоспалительных и провоспалительных цитокинов. При накоплении избыточной жировой массы, особенно в районе живота, баланс синтезируемых жировой тканью веществ смещается в сторону провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухолей альфа (ФНО- α) и интерлейкина 6 (ИЛ-6) [3; 8]. Они, в свою очередь, стимулируют продукцию в печени СРБ [1; 5] – белка острой фазы воспаления.

В нашей работе повышенный уровень СРБ был выявлен у 215 (73,6%) из 292 больных АО. В группе сравнения повышенный уровень СРБ был обнаружен только у 17 человек (17,7%). Таким образом, повышенный уровень СРБ чаще встречался в группе лиц с АО, чем в группе без АО ($\chi^2=94$; $p<0,001$). Средние показатели концентрации СРБ в сыворотке крови также были достоверно выше в группе пациентов с АО ($7,2\pm 0,5$ мг/л и $1,2\pm 0,2$ мг/л, соответственно; $p<0,001$).

При этом в совокупной выборке у носителей генотипа АА rs9939609 гена FTO концентрация СРБ была выше, чем у носителей аллеля Т (АА – $7,5\pm 1,1$ мг/л; ТА – $5,5\pm 0,6$ мг/л; ТТ – $4,7\pm 0,5$ мг/л; $p=0,026$) (рис. 1). У носителей генотипа АА

rs9939609 гена FTO вероятность иметь повышенный уровень СРБ в 1,5 раза выше, чем у носителей аллеля Т (OR 1,5; 95% CI 0,9-2,46; $p=0,029$).

Однако при сравнении концентраций СРБ у носителей разных генотипов изучаемого гена в группах пациентов с АО и без него такой связи проследить не удалось (см. таблицу).

Представленные в научной литературе данные о непосредственной связи аллельного варианта и уровня СРБ также противоречивы. В некоторых работах даже после выравнивания групп по ИМТ и соотношению ОТ к ОБ сохранялась связь аллельного варианта с повышением уровня СРБ [6]. В других работах такой связи обнаружено не было, и авторы сделали вывод, что на подъем уровня СРБ влияет только накопление избыточной жировой массы [14]. В нашем исследовании в выборке жителей Санкт-Петербурга влияние аллеля А на концентрации СРБ в крови опосредовано, по-видимому, накоплением избыточной жировой массы в районе талии. Это может объясняться различными свойствами жировой ткани, расположенной в различных областях тела человека. При абдоминальном расположении жировой

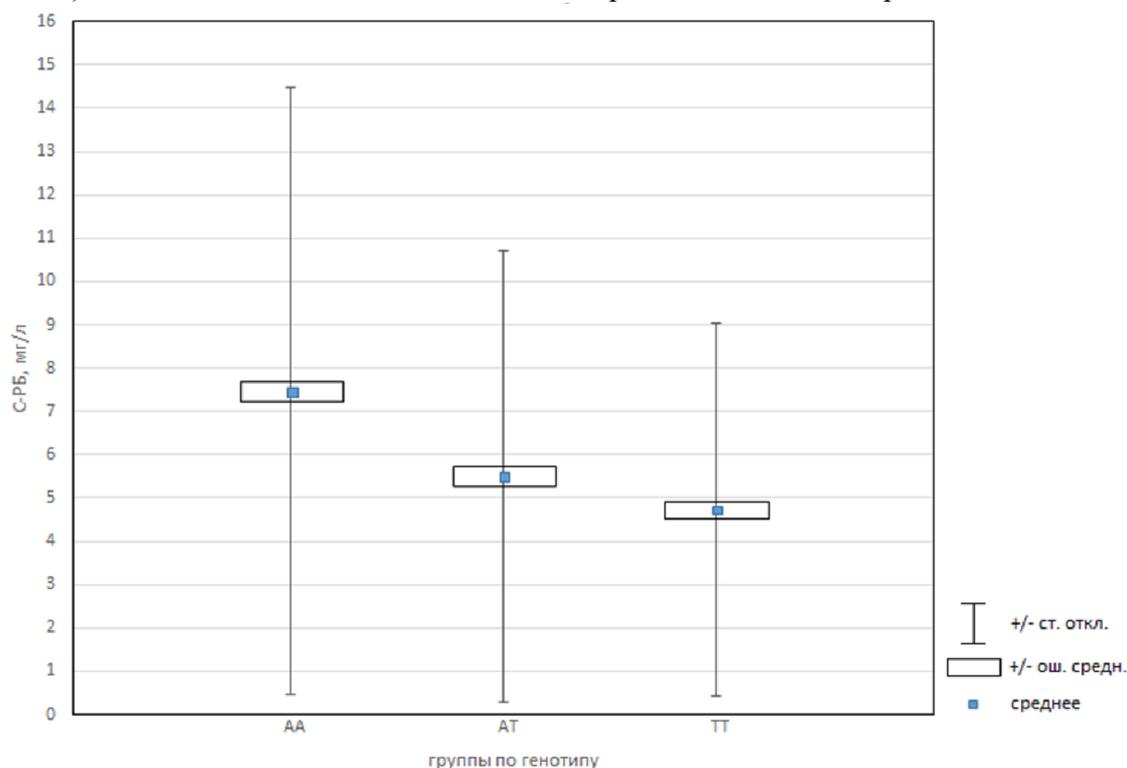


Рис. 1. Уровень С-реактивного белка в сыворотке крови у людей с разными генотипами rs9939609 гена FTO

Концентрация С-реактивного белка (мг/л) в крови у носителей генотипов ТТ, ТА, ТТ rs9939609 гена FTO в группах обследованных с абдоминальным ожирением и без него

Генотип	Группа	
	АО	Без АО (группа сравнения)
АА	8,4±1,2	1,5±1,0
ТА	7,3±0,9	1,1±0,3
ТТ	6,0±0,7	1,2±0,3
р	р=0,42	р=0,7

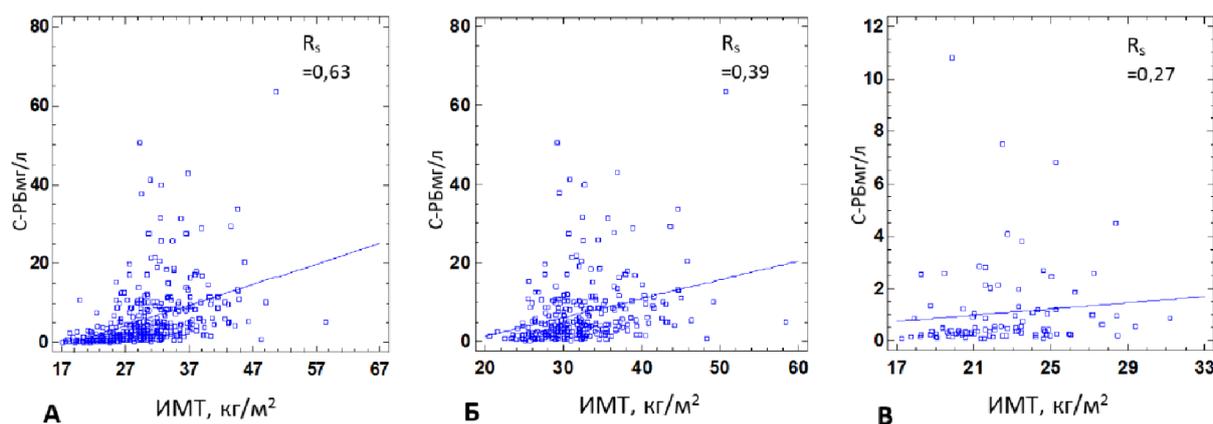


Рис. 2. Концентрация С-реактивного белка и индекс массы тела (результаты корреляционного анализа). А – в совокупной выборке обследованных; Б – у людей с абдоминальным ожирением; В – и без него

вая ткань сильнее инфильтрируется воспалительными клетками и производит больше провоспалительных цитокинов.

Мы обнаружили положительную концентрацию СРБ и индекса массы тела как в совокупной выборке, так и в группах лиц с АО и без него (рис. 2). При этом коэффициент корреляции этих параметров в группе пациентов с АО был выше, чем у людей с нормальным весом.

По-видимому, у людей с преимущественно абдоминальным расположением жировой ткани повышение массы тела ведет к более выраженному повышению концентрации СРБ. Эти данные дополнительно подтверждают гипотезу о том, что именно АО является самым опасным вариантом ожирения, серьезно повышая риск развития различных заболеваний.

Выводы

В популяции жителей Санкт-Петербурга у людей с абдоминальным ожирением концентрация СРБ в крови выше, чем у лиц из группы сравнения. Также в нашей работе был выявлен риск превышения норм СРБ в крови у носителей АА-

генотипа ОНП rs9939609 гена FTO. Мы предполагаем, что связь генотипа и уровня СРБ опосредована повышением ИМТ у лиц с АА-генотипом.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Anty R. [et al].* The inflammatory C-reactive protein is increased in both liver and adipose tissue in severely obese patients independently from metabolic syndrome, type 2 diabetes, and NASH // *Am J Gastroenterol.* 2006. Vol. 101. № 8. P. 1824–1833.
2. *Bi X, Loo Y.T., Ponnalagu S., Henry C.J.* Obesity is an independent determinant of elevated C-reactive protein in healthy women but not men // *Biomarkers.* 2019. Vol. 24. № 1. P. 64–69.
3. *Cawthorn W.P., Sethi J.K.* TNF-α and adipocyte biology // *FEBS Lett.* 2008. Vol. 582. № 1. P. 117–131.
4. *Duncan B.B. [et al].* Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: The atherosclerosis risk in communities study // *Diabetes.* 2003. Vol. 52. № 7. P. 1799–1805.
5. *Ellulu M.S. [et al].* Obesity & in-

flammation: The linking mechanism & the complications // Arch Med Sci. 2017. Vol. 13. № 4. P. 851–863.

6. Fisher E. [et al]. Association of the FTO rs9939609 single nucleotide polymorphism with C-reactive protein levels // Obesity. 2009. Vol. 17. № 2. P. 330–334.

7. Luan Y.Y., Yao Y.M. The clinical significance and potential role of C-reactive protein in chronic inflammatory and neurodegenerative diseases // Front Immunol. 2018.

8. Makki K., Froguel P., Wolowczuk I. Adipose Tissue in Obesity-Related Inflammation and Insulin Resistance: Cells, Cytokines, and Chemokines // ISRN Inflamm. 2013.

9. Mozafarizadeh M. [et al]. Evaluation of FTO rs9939609 and MC4R rs17782313 polymorphisms as prognostic biomarkers of obesity: A population-based cross-sectional study // Oman Med J. 2019. Vol. 34. № 1. P. 56–62.

10. Quetelet A. Sur l'homme et le développement de ses facultés: ou, Essai de physique sociale. 1835.

11. Schlauch K.A. [et al]. A Comprehensive Genome-Wide and Phenome-Wide Examination of BMI and Obesity in a Northern Nevada Cohort // G3 (Bethesda). 2020.

12. Vague J. The Degree of Masculine Differentiation of Obesities // Am J Clin Nutr. 1956. Vol. 4. № 1. P. 20–34. URL: <http://www.ajcn.org/content/4/1/20.abstract> (дата обращения: 21.02.2020).

13. Valavanidis A. Chronic inflammation as a risk factor in cardiovascular diseases and cancer. Recent advances in anti-inflammatory drugs and risk reduction // Pharmakeftiki. 2018. Vol. 30. № 1. P. 18–34.

14. Zimmermann E. [et al]. Influences of the common FTO rs9939609 variant on inflammatory markers throughout a broad range of body mass index // PLoS One. 2011. Vol. 6. № 1. P. e15958.