

личение расходов на лекарственное обеспечение противоастматическими препаратами. Так, в 2010 г. в рамках программы обеспечения необходимыми лекарственными средствами по данной нозологии в РТ был выписан и обслужен 81 121 рецепт, в 2011 г. — 87 087, отпущено лекарственных препаратов в 2010 г. на общую сумму 60 310,5 тыс. руб., в 2011 г. — на 66 712,53 тыс. руб. Также в 2010–2011 гг. выросло количество пациентов, находящихся на льготном обеспечении: с 8752 до 9266 человек (на 5,87%). При отказе от набора социальных услуг расходы на фармакотерапию ложатся на самого больного. По данным Министерства здравоохранения РТ, ориентировочная стоимость лечения одного больного с диагнозом БА в год составляет до 28 088 рублей [2].

Значителен рост количества пациентов, находящихся на льготном обеспечении, в рамках региональной программы: с 13 695 в 2010 г. до 24 143 человек в 2011 г. (на 76,29%). Соответственно снижается стоимость отпущенных медикаментов в расчёте на одного больного. В 2010 г. за счёт средств бюджета РТ обслужено 80 356 рецептов на сумму 59 012,21 тыс. руб., в 2011 г. — 78 092 рецепта на общую сумму 62 668,13 тыс. руб.

Если лекарственное обеспечение граждан в амбулаторных условиях в рамках вышеуказанных программ является мерой социальной поддержки, то в условиях стационара относится к медицинской помощи. Изменение перечня лекарственных препаратов при оказании медицинской помощи в лечебно-профилактических учреждениях с 1 января 2012 г. связано с вступлением в силу Федерального закона №323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Ранее руководством при проведении фармакотерапии служил Республиканский формулярный список, в настоящее время — перечень жизненно необходимых и важнейших

лекарственных препаратов. Этот перечень не содержит фенотерола, флутиказона, теофиллина, присутствовавших в формулярном списке, но при этом дополнен препаратами новых фармакотерапевтических групп (такими, как кромоглициевая кислота, зафирлукаст).

ВЫВОД

Изменения в законодательстве, касающиеся системы лекарственного обеспечения населения и стационарных медицинских организаций, в том числе возможный переход к системе лекарственного страхования, требуют поиска научно обоснованных решений проблем системы лекарственного обеспечения больных БА на региональном уровне.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / Под ред. А.Г. Чучалина — М.: Атмосфера, 2007. — 104 с.
2. Организация и проведение мероприятий по обеспечению отдельных категорий граждан набором социальных услуг на 2012 год. — http://minzdrav.tatarstan.ru/doklad.htm?pub_id=91610 (дата обращения: 27.05.2012).
3. Практическая фармакоэкономика. Бронхопультмонология / Под ред. Р.И. Ягудиной — М.: Ремедиум, 2010. — 144 с.
4. Чучалин А.Г., Емельянов А.В., Айсанов З.Р. и др. Информационное письмо-обращение экспертов Российского респираторного общества к врачам первичного звена и специалистам в области пульмонологии // Пульмонология. — 2011. — №5. — С. 119.
5. Юргель Н.В., Тельнова Е.А. ДЛО — ОНЛС, «7 нозологий», а что дальше? // Вестн. Росздравнадзора. — 2008. — №5. — С. 4–21.
6. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2011. — <http://www.ginasthma.org/guidelines-gina-report-global-strategy-for-asthma.html> (дата обращения: 21.05.2012).

УДК 575.822: 613.25: 616-056.52-056.7: 616.153.915 (470)

Н04

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *FTO* С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

*Эмилия Сергеевна Насибулина**, *Роза Рустямовна Шагимарданова*,
Алёна Владимировна Борисова, *Ильдус Ильясович Ахметов*

Казанский государственный медицинский университет

Реферат

Цель. Выявление ассоциации Т/А (rs9939609) полиморфизма первого интрона гена *FTO* (fat mass and obesity associated) с избыточной массой тела в российской популяции.

Методы. В исследовании приняли участие 107 человек (48 женщин и 59 мужчин) с избыточной массой тела: индексом массы тела от 25,0 до 29,9 кг/м² либо ожирением (индексом массы тела ≥ 30 кг/м²). Контрольная группа (индекс массы тела до 24,9 кг/м²) состояла из 453 человек (323 женщины и 130 мужчин). Анализ Т/А (rs9939609) полиморфизма гена *FTO* осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции и рестрикционного анализа.

Результаты. Частота аллеля А гена *FTO* в группе лиц с избыточной массой тела либо ожирением составила 45,3%, что статистически значимо выше, чем в контрольной выборке (33,4%, $p=0,0015$). Распределение генотипов Т/А полиморфизма гена *FTO* (ТТ — 32,7%, ТА — 43,9%, АА — 23,4%) в группе лиц с избыточной массой тела или

ожирением значимо отличалось от распределения генотипов в контрольной выборке (ТТ — 44,6%, ТА — 43,9%, АА — 11,5%; $p=0,0028$). Наличие генотипа АА гена *FTO* повышало риск развития ожирения в 2,4 раза.

Вывод. Результаты настоящего исследования свидетельствуют об ассоциации Т/А полиморфизма гена *FTO* с риском развития ожирения, что согласуется с данными других исследований.

Ключевые слова: полиморфизм, ген, *FTO*, избыточная масса тела, ожирение, наследственная предрасположенность, индекс массы тела.

THE ASSOCIATION OF THE *FTO* GENE POLYMORPHISM WITH OVERWEIGHT IN RUSSIAN POPULATION

E.S. Nasibulina, R.R. Shagimardanova, A.V. Borisova, I.I. Ahmetov. Kazan State Medical University, Kazan, Russia. **Aim.** To investigate the association of the first intron of *FTO* (fat mass and obesity associated) gene T/A (rs9939609) polymorphism and overweight in Russian population. **Methods.** 107 (females 48, males 59) overweight (body mass index 25.0–29.9 kg/m²) subjects or subjects with obesity (body mass index ≥ 30 kg/m²) were included. The control group (body mass index ≤ 24.9 kg/m²) consisted of 453 subjects (females 323, males 130). Genotyping for the T/A (rs9939609) polymorphism of the *FTO* gene was performed by polymerase chain reaction (PCR) and restriction enzyme digestion. **Results.** The frequency of the *FTO* A allele in subjects with overweight or obesity was significantly higher compared to controls (45.3% vs. 33.4%; $p=0.0015$). The genotype distribution of the *FTO* gene T/A polymorphism (ТТ — 32.7%, ТА — 43.9%, АА — 23.4%) in a group of subjects with overweight or obesity was significantly different compared with controls (ТТ — 44.6%, ТА — 43.9%, АА — 11.5%; $p=0.0028$). The relative risk of being overweight or obese was 2.4 for subjects with the *FTO* AA genotype. **Conclusions.** The results of the presented study suggest an association of the *FTO* gene T/A polymorphism with the risk of obesity, which is consistent with the data of numerous studies. **Keywords:** polymorphism, gene, *FTO*, overweight, obesity, hereditary predisposition, body mass index.

По последним оценкам Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), избыточную массу тела в современном мире имеют приблизительно 1,5 млрд взрослых людей, а 350 млн подвержены ожирению, то есть можно говорить об эпидемическом характере распространённости ожирения [2]. Предполагают, что 58% взрослого населения всего Земного шара к 2030 г. будут страдать ожирением и избыточной массой тела [11]. Установлено, что самый значительный рост индекса массы тела (ИМТ) за последние 28 лет продемонстрировали жители США, за ними следуют Новая Зеландия и Австралия (среди женщин), а также Великобритания (среди мужчин). По последним данным, европейские мужчины больше всего страдают ожирением в Чехии и Ирландии, а одни из самых полных женщин в Европе живут в России (средний ИМТ здесь составляет 27,2 кг/м²) и Молдавии (средний ИМТ 27,1 кг/м²) [7]. Всё взрослое население с ИМТ более 25 кг/м² имеет высокий риск развития таких заболеваний, как артериальная гипертензия, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, остеоартроз и др. Ожирение — одна из важных причин ранней смертности населения. По оценке ВОЗ, ежегодно, по меньшей мере, 2,8 млн взрослых умирают по причине избыточной массы тела или ожирения.

Установлено, что масса тела и склонность к ожирению обусловлены не только средовым воздействием (уровень физической активности, особенности питания и др.), но и генетическими факторами, оказывающими влияние на варьирование ИМТ в пределах 65–80% [12]. Известны мутации некоторых генов, обуславливающие повышение ИМТ и развитие тяжёлых форм моногенного ожирения [6]. Следует отметить, что чаще всего предрасположенность к ожирению носит полигенный характер, когда неблагоприятные средовые факторы при наличии множества аллелей [вариантов генов и других последовательностей дезоксирибонуклеиновой кислоты

(ДНК)] риска ожирения приводят к развитию заболевания. Известны десятки полиморфизмов (вариабельных участков) генов, ассоциированных с предрасположенностью к ожирению [14]. Так, с развитием высокопроизводительных технологий генотипирования была установлена ассоциация полиморфизма Т/А (rs9939609) гена *FTO* (fat mass and obesity associated) с ожирением и ИМТ [9].

Исследования, проведённые на мышах, показали, что белок *FTO* вовлечён в энергетический обмен [8] и влияет на метаболизм в целом [4]. Ген *FTO* экспрессируется повсеместно в организме взрослого человека и плода [9]. В исследованиях на мышах выявлено, что продукт экспрессии гена *FTO* локализуется преимущественно в мозге, особенно в гипоталамусе, ответственном за энергетический обмен. Уровень экспрессии гена *FTO* в аркообразном ядре регулируется посредством процессов, ответственных за чувства насыщения и голода.

Первые исследования показали сильную ассоциацию между аллелями первого интрона гена *FTO* и ожирением как у детей, так и у взрослых [5]. Наиболее распространённый полиморфизм Т/А (rs9939609) гена *FTO* был неоднократно изучен и показал свою значимость в большинстве независимых работ. Установлено, что аллель А гена *FTO* (частота в европейской популяции 39%) ассоциирован с повышенным ИМТ [9]. Гомозиготы по аллелю А (носители генотипа АА) имеют повышенный риск избыточной массы тела или ожирения по сравнению с носителями генотипа ТТ (37% населения). 16% населения, имеющие генотип АА, в среднем весят на 3 кг больше, чем носители генотипа ТТ. Эта ассоциация выявлена у людей старше 7 лет и отражает характерное увеличение жировой массы [9].

Цель настоящего исследования заключалась в выявлении ассоциации полиморфизма Т/А гена *FTO* с избыточной массой тела в российской популяции.

В исследовании приняли участие 107 человек (48 женщин в возрасте $27,5 \pm 1,7$ года и 59 мужчин $26,9 \pm 1,5$ года) с избыточной массой тела (ИМТ от 25,0 до 29,9 кг/м²) либо ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²). Контрольная группа (ИМТ до 24,9 кг/м²) состояла из 453 человек (323 женщин в возрасте $20,0 \pm 2,6$ года и 130 мужчин $19,7 \pm 2,3$ года). Все участники исследования относились к европеоидной расе и проживали на территории Казани и Москвы.

Испытуемые были предупреждены об условиях эксперимента и дали письменное соглашение на добровольное участие в нём. Эксперимент был одобрен Этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета.

Массу тела испытуемых измеряли с точностью до 0,1 кг с помощью напольных весов. Для измерения роста использовали фиксированный ростомер, калиброванный в сантиметрах. ИМТ определяли как массу тела, делённую на рост в квадрате (кг/м²). Испытуемые с ИМТ от 25,0 кг/м² и выше составили опытную группу, с ИМТ менее 25,0 кг/м² – контрольную.

Материалом для генетического анализа служили эпителиальные клетки ротовой полости, получаемые с помощью соскоба универсальным одноразовым зондом. ДНК выделяли сорбентным способом (в соответствии с прилагаемой инструкцией по применению к комплексу «Проба-ГС», «ДНК-технология»).

Полиморфизм Т/А гена *FTO* определяли методом полимеразной цепной реакции с использованием двухпраймерной системы [прямой праймер – 5'-AACTGGCTCTTGAATGAAATAGGATT CAGA-3', обратный праймер – 5'-AGAGTAACA GAGACTATCCAAGTGCAGTAC-3' («ЛИТЕХ»)]. Рестриктию ампликонов длиной 182 пары оснований проводили с использованием фермента *Zm I* («Сибэнзим»). Анализ длин рестрикционных продуктов выполняли электрофоретическим разделением в 8% полиакриламидном геле с последующей окраской бромистым этидием и визуализацией в проходящем ультрафиолетовом свете при помощи трансиллюминатора «ETS VilberLourmat» (Франция).

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартного пакета «GraphPad InStat». Значимость различий в частоте аллелей и генотипов сравниваемых выборок определяли с использованием критерия χ^2 . Для оценки связи генотипа с развитием избыточной массы тела рассчитывали отношение шансов. Как фактор риска рассматривали отношение шансов >1 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

При анализе распределения частот генотипов и аллелей по полиморфизму Т/А гена *FTO* в контрольной группе ($n=453$) были получены следующие результаты. Частота аллеля А в совокупной выборке составила 33,4%, при этом она значимо не различалась между выборками мужчин и женщин ($p > 0,05$). Наблюдаемое распределение генотипов ТТ (44,6%), ТА (43,9%) и АА (11,5%) в

контрольной выборке подчинялось равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2=0,02219$, $p=0,989$).

Частота аллеля А в группе людей с избыточной массой тела либо ожирением составила 45,3%, что значимо выше, чем в контрольной выборке ($p=0,0015$). Распределение генотипов Т/А полиморфизма гена *FTO* (ТТ – 32,7%, ТА – 43,9%, АА – 23,4%) в группе испытуемых с ИМТ ≥ 25 кг/м² подчинялось равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2=0,6858$, $p=0,7097$) и значимо отличалось от распределения генотипов в контрольной выборке ($p=0,0028$). Наличие генотипа АА гена *FTO* повышало риск развития ожирения в 2,4 раза (отношение шансов 2,4, 95% доверительный интервал 1,38–4,0, $p=0,0027$).

Результаты настоящего исследования демонстрируют ассоциацию между Т/А полиморфизмом гена *FTO* и ИМТ в российской популяции. Были обнаружены значимые различия в частотах аллеля А и генотипах по *FTO* в контрольной выборке и в группе лиц с избыточной массой тела или ожирением. Обнаруженная ассоциация полиморфизма гена *FTO* с риском развития ожирения обусловлена природой белка *FTO*. Как известно, *FTO* принадлежит к семейству AlkВ-протеинов Fe²⁺-2-оксoglутарат-зависимых окислительных ДНК/РНК деметилаз. Белок *FTO* осуществляет деметилирование, преимущественно 3-метилтимина и 3-метилурацила в ДНК и РНК соответственно [10]. Белки этого суперсемейства катализируют различные окислительные реакции, 2-оксoglутарат оксигеназы вовлечены в процессы ДНК-репарации, метаболизма жирных кислот и посттрансляционной модификации белков [13].

Установлено, что замена нуклеотида Т на А (rs9939609) в первом интроне гена *FTO* ассоциируется с повышенной экспрессией гена [3]. Повидимому, высокая экспрессия гена *FTO* приводит к увеличению потребления пищи, а соответственно к увеличению жировой массы. Следует отметить, что полученные данные согласуются с результатами предыдущих исследований, проведённых на российской и других европейских популяциях [1, 15].

ВЫВОД

Результаты настоящего исследования свидетельствуют об ассоциации полиморфизма Т/А гена *FTO* с риском развития ожирения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Завьялова Л.Г., Денисова Д.В., Симонова Г.И. и др. Ассоциации полиморфизмов генов *FTO* и *TCF7L2* с кардиометаболическими параметрами у подростков Сибири // Бюлл. СО РАМН. – 2011. – Т. 31, №5. – С. 5–13.
2. Центр СМИ ВОЗ. Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень №311. Май 2012 г. – <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/index.html> (дата обращения: 25.07.12).
3. Berulava T., Horsthemke B. The obesity-associated SNPs in intron 1 of the *FTO* gene affect primary transcript levels //

Eur. J. Hum. Genet. — 2010. — Vol. 18. — P. 1054–1056.

4. Church C., Lee S., Bagg E.A. et al. A mouse model for the metabolic effects of the human fat mass and obesity associated *FTO* gene // PLoS Genet. — 2009. — Vol. 5. — P. 1000599.

5. Dina C., Meyre D., Gallina S. et al. Variation in *FTO* contributes to childhood obesity and severe adult obesity // Nat. Genet. — 2007. — Vol. 39. — P. 724–726.

6. Farooqi I.S. Monogenic human obesity syndromes // Prog. Brain Res. — 2006. — Vol. 153. — P. 119–125.

7. Finucane M.M., Stevens G.A., Cowan M.J. et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants // Lancet. — 2011. — Vol. 377. — P. 557–567.

8. Fischer J., Koch L., Emmerling C. et al. Inactivation of the *Fto* gene protects from obesity // Nature. — 2009. — Vol. 458. — P. 894–898.

9. Frayling T.M., Timpson N.J., Weedon M.N. et al. A common variant in the *FTO* gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult

obesity // Science. — 2007. — Vol. 316. — P. 889–894.

10. Jia G., Yang C.G., Yang S. et al. Oxidative demethylation of 3-methylthymine and 3-methyluracil in single-stranded DNA and RNA by mouse and human *FTO* // FEBS Lett. — 2008. — Vol. 582. — P. 3313–3319.

11. Kelly T., Yang W., Chen C.S. et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030 // Int. J. Obes. — 2008. — Vol. 32. — P. 1431–1437.

12. Malis C., Rasmussen E.L., Poulsen P. et al. Total and regional fat distribution is strongly influenced by genetic factors in young and elderly twins // Obes. Res. — 2005. — Vol. 13. — P. 2139–2145.

13. Ozer A., Bruick R. Non-heme dioxygenases: cellular sensors and regulators jelly rolled into one? // Nat. Chem. Biol. — 2007. — Vol. 3. — P. 144–153.

14. Rankinen T., Zuberi A., Chagnon Y.C. et al. The human obesity gene map: the 2005 update // Obesity (Silver Spring). — 2006. — Vol. 14. — P. 529–644.

15. Sentinelli F., Incani M., Coccia F. et al. Association of *FTO* polymorphisms with early age of obesity in obese Italian subjects // Exp. Diabetes Res. — 2012. — Vol. 2012. — P. 872176.

УДК 614.1: 614.253.89: 616.12-008.331-055.2-055.2-079.5

Н05

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, ГИПЕРТЕНЗИИ БЕЛОГО ХАЛАТА И МАСКИРОВАННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ СРЕДИ РАБОТАЮЩИХ ЖЕНЩИН

Елена Юрьевна Кальчева^{1*}, Владимир Николаевич Ослопов², Оксана Валерьевна Захарова²

¹Городская поликлиника №10, г. Казань,

²Казанский государственный медицинский университет

Реферат

Цель. Изучение распространённости артериальной гипертензии, гипертензии белого халата (изолированной клинической гипертензии) и маскированной артериальной гипертензии (изолированной амбулаторной гипертензии) среди работающих женщин г. Казани, оценка факторов сердечно-сосудистого риска при этих состояниях.

Методы. Когорта исследуемых состояла из 108 человек. Обследование, проводимое на рабочем месте, включало анкетирование, измерение артериального давления, антропометрию, определение концентрации глюкозы крови натощак и липидного профиля. Оценку артериального давления в повседневных условиях проводили с помощью суточного мониторирования артериального давления или домашнего его измерения в течение 4 дней.

Результаты. Распространённость артериальной гипертензии составила 31,6%, гипертензии белого халата — 4,6%, маскированной артериальной гипертензии — 13,9%. Среди пациенток с гипертензией белого халата и маскированной артериальной гипертензией чаще встречались лица с двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска, причём распределение по количеству факторов риска в этих группах было сходным с группой пациенток с артериальной гипертензией.

Вывод. Среди работающих женщин распространённость артериальной гипертензии следует признать высокой, маскированной артериальной гипертензии — достаточно высокой, гипертензии белого халата — ниже ожидаемой.

Ключевые слова: гипертензия белого халата, маскированная артериальная гипертензия, факторы риска, эпидемиология, женщины.

PREVALENCE OF SUSTAINED ARTERIAL HYPERTENSION, WHITE COAT HYPERTENSION AND MASKED HYPERTENSION AMONG WORKING WOMEN E.Y. Kalcheva¹, V.N. Osloпов², O.V. Zakharova². ¹Municipal Outpatient Clinic №10, Kazan, Russia, ²Kazan State Medical University, Kazan, Russia. **Aim.** The prevalence of sustained arterial hypertension, white coat hypertension (isolated clinical arterial hypertension) and masked hypertension (isolated ambulatory arterial hypertension) among employed women of Kazan was studied. Cardiovascular risk factors in these conditions were evaluated.

Methods. The study cohort included 108 patients. The examination was conducted at the jobsite and included questionnaires, blood pressure measurements, anthropometry, fasting glucose level and lipid profile examination. Assessment of blood pressure in everyday conditions was performed by 24-hour monitoring of blood pressure or home blood pressure measurements over 4 days. **Results.** The prevalence of sustained hypertension in the study cohort was 31.6%, white-coat hypertension — 4.6%, masked hypertension — 13.9%. Among patients with white coat hypertension and masked hypertension most of the patients had two or more cardiovascular risk factors; the distribution of risk factors number in these groups was similar to a group of patients with sustained hypertension. **Conclusion.** Among the employed women the prevalence of sustained arterial hypertension was high, the prevalence of masked hypertension was quite high, the prevalence of white coat hypertension was lower than expected. **Keywords:** white coat hypertension, masked hypertension, risk factors, epidemiology, females.