

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS678602>

EDN: CXVKDL



Антропометрические показатели у пациентов с дилатацией миокарда ишемического генеза — носителей полиморфизмов rs231775 гена *CTLA4*

О.О. Кузнецова^{1,2}, С.Ю. Никулина¹, А.А. Чернова^{1,3}, В.Н. Максимов⁴¹ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия;² Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Красноярск, Россия;³ Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства, Красноярск, Россия;⁴ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Дилатация миокарда ишемического генеза (ДМИГ) развивается в результате ишемической болезни сердца и может привести к сердечной недостаточности с выраженным снижением сократимости сердца. Ранее мы доказали генетические факторы, ассоциированные с риском развития ДМИГ. В литературе мы не нашли информацию об ассоциации соматометрических показателей с ДМИГ.

Цель. Выявить антропометрические показатели, которые ассоциированы с ДМИГ у носителей полиморфизмов rs231775 гена *CTLA4*.

Материалы и методы. В настоящее исследование включены 113 пациентов с ДМИГ (103 мужчин и 10 женщин). Контрольная группа включала 101 здорового человека. При обследовании пациентов проведён сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, измерение антропометрических показателей, инструментальные методы исследования, в том числе диагностическое исследование коронарных артерий. Из венозной крови всех участников извлечена ДНК методом фенол-хлороформной экстракции для последующего генотипирования.

Результаты. Среди пациентов — носителей генотипа GG чаще встречается пикнический тип по сравнению с контрольной группой (64% против 9,7%, $\chi^2=55,557$; $p<0,001$). В группах пациентов с ДМИГ преобладал андроморфный тип телосложения по сравнению с группой контроля, где преимущественно встречается гинекоморфный и мезоморфный типы телосложения.

Заключение. Генотип GG полиморфизма rs231775 в гене *CTLA4* и пикнический тип телосложения, вероятно, ассоциированы с ДМИГ.

Ключевые слова: дилатация миокарда ишемического генеза; индекс формы тела; индекс округлости тела; индекс окружности талии; антропометрия; полиморфизм гена *CTLA4*.

Как цитировать:

Кузнецова О.О., Никулина С.Ю., Чернова А.А., Максимов В.Н. Антропометрические показатели у пациентов с дилатацией миокарда ишемического генеза, носителей полиморфизмов rs231775 гена *CTLA4* // CardioСоматика. 2025. Т. 16, № 2. С. 137–146. DOI: 10.17816/CS678602 EDN: CXVKDL

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS678602>

EDN: CXVKDL

Anthropometric Parameters in Patients With Ischemic Myocardial Dilation and *CTLA4* rs231775 Polymorphisms

Oksana O. Kuznetsova^{1,2}, Svetlana Yu. Nikulina¹, Anna A. Chernova^{1,3}, Vladimir N. Maximov⁴¹ Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;² Federal Center for Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk, Russia;³ Siberian Scientific and Clinical Center of Federal Medicobiological Agency, Krasnoyarsk, Russia;⁴ Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Ischemic myocardial dilation (IMD) develops as a result of coronary artery disease and may lead to heart failure with significantly reduced cardiac contractility. Previously we identified genetic factors associated with the risk of developing IMD. We found no data in available sources on the association between anthropometric characteristics and IMD.

AIM: The work aimed to identify anthropometric parameters associated with IMD in carriers of *CTLA4* rs231775 polymorphisms.

METHODS: The study included 113 patients with IMD (103 men and 10 women). The control group comprised 101 healthy individuals. Evaluation included history taking, physical examination, measurement of anthropometric parameters, and instrumental investigations including coronary artery assessment. DNA was extracted from venous blood samples using the phenol-chloroform method for subsequent genotyping.

RESULTS: Among patients carrying the GG genotype, the pyknic body type was significantly more frequent compared with controls (64% vs 9.7%; $\chi^2 = 55.557$; $p < 0.001$). In IMD groups, the andromorphic body type predominated, whereas the control group predominantly exhibited gynecomorphic and mesomorphic types.

CONCLUSION: The GG genotype of the rs231775 polymorphism in the *CTLA4* gene and the pyknic body type are likely associated with IMD.

Keywords: ischemic myocardial dilation; body shape index; body roundness index; waist circumference; anthropometry; *CTLA4* gene polymorphism.

To cite this article:

Kuznetsova OO, Nikulina SYu, Chernova AA, Maximov VN. Anthropometric Parameters in Patients With Ischemic Myocardial Dilation and *CTLA4* rs231775 Polymorphisms. *CardioSomatics*. 2025;16(2):137–146. DOI: 10.17816/CS678602 EDN: CXVKDL

ОБОСНОВАНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — одна из ведущих причин смертности и инвалидизации населения во всём мире. Среди них особое место занимают кардиомиопатии, в частности дилатация миокарда ишемического генеза (ДМИГ), которая характеризуется прогрессирующим расширением полостей сердца и снижением его сократительной способности [1]. Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении ССЗ, вопросы, связанные с выявлением предикторов развития ДМИГ, остаются актуальными. В последние годы всё большее внимание уделяется изучению роли генетических факторов, а также их взаимодействия с антропометрическими показателями в патогенезе этого заболевания.

ДМИГ развивается в результате ишемической болезни сердца (ИБС) и может привести к сердечной недостаточности (СН) с выраженным снижением сократимости сердца [1].

Хотя неоднократно доказано, что ожирение является независимым фактором риска развития СН [2], его прогностическая значимость при установленной СН, особенно у лиц со сниженной фракцией выброса (ФВ), не настолько характерна. У этой категории пациентов показан «парадокс ожирения и выживаемости». Согласно клиническим исследованиям у пациентов с СН, особенно со сниженной ФВ, избыточная масса тела или ожирение могут парадоксально ассоциироваться с лучшей выживаемостью по сравнению с пациентами с нормальной массой тела. Этот феномен противоречит общепринятому мнению о том, что ожирение — независимый фактор риска развития СН [3].

Традиционно связь между ожирением и исходами при СН основывалась на индексе массы тела (ИМТ), который имеет множество ограничений в качестве показателя ожирения. ИМТ не учитывает расположение жира в организме, его количество по отношению к мышцам, а также вес скелета, который может различаться в зависимости от пола, возраста и расы [4]. В связи с этим предложены альтернативные антропометрические показатели, такие как окружность талии, соотношение талии и бедер, ИМТ с поправкой на вес, индекс формы тела (ИФТ), индекс округлости тела (ИОкТ) и относительная масса жира. Эти индексы помогают лучше оценить ранжирование жира в организме и общей жировой массы [5]. Некоторые из этих показателей оказались лучшими предикторами возникновения СН в общей популяции, чем ИМТ [6]. Альтернативные антропометрические измерения у пациентов с СН не выявили признаков «парадокса ожирения и выживаемости». Вместо этого обнаружено, что ожирение связано с более высоким риском госпитализации по поводу СН [7]. Высокий ИОкТ был связан с повышенным риском СН в китайской популяции, и, если эти результаты будут

воспроизведены в других популяциях, исследования должны будут изучить, может ли снижение ИОкТ повлиять на риск возникновения СН [8].

Метаболический синдром и его ассоциации с антропометрическими индексами также активно исследуются. Например, С.Ю. Никулина и соавт. отмечают прогностическую значимость антропометрических показателей в отношении артериальной гипертензии, сахарного диабета и метаболического синдрома. ИОкТ и ИФТ обладают дискриминационной способностью в отношении гипертензии у взрослых мужчин и женщин из разных популяций [9].

Генетические факторы играют ключевую роль в развитии кардиоваскулярной патологии. Полиморфизмы одиночных нуклеотидов (SNP) позволяют глубже понять механизмы возникновения кардиомиопатий и стратифицировать группы высокого риска. Ранее мы доказали, что генетические факторы ассоциированы с риском развития ДМИГ [10].

Одно из перспективных направлений в этой области — исследование полиморфизмов генов, участвующих в регуляции иммунного ответа, таких как ген *CTLA4* (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4). Полиморфизм rs231775 гена *CTLA4*, расположенный в 1-м экзоне, может влиять на функциональную активность белка, что, в свою очередь, может быть связано с развитием различных иммуноопосредованных и сердечно-сосудистых патологий [10].

Этот полиморфизм (цитотоксический Т-лимфоцитарный ассоциированный антиген 4-CTLA4) в гене *CTLA4* связан с ингибированием активации Т-лимфоцитов. Исследования указывают на его потенциальную роль в модуляции иммунного ответа при кардиомиопатиях [10]. В одном из исследований [11] проверяли 4 кодирующих экзона и промотор гена *CTLA* на предмет генетической изменчивости. У пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) и у здоровых людей из контрольной группы подтверждено наличие известных SNP в промоторе и в экзоне 1. Отмечено, что аллельное распределение SNP-промотора не связано с распространённостью ДКМП. Эти данные показывают достоверно повышенную частоту генотипа G/G в экзоне 1 в двух независимых популяциях больных ДКМП по сравнению со здоровыми людьми, что указывает на участие полиморфизма в патогенезе ДКМП [11]. Однако данные о взаимном влиянии этого полиморфизма с антропометрическими параметрами на развитие ДМИГ остаются недостаточно изученными.

Проанализировав литературные данные, мы сделали вывод, что имеется много информации об ассоциации соматометрических показателей с кардиоваскулярными заболеваниями, а ассоциация с ДМИГ (в том числе у носителей полиморфизма гена *CTLA4*) не проверялась.

Цель исследования — определить соматометрические индексы, связанные с ДМИГ у носителей полиморфизмов rs231775 гена *CTLA4*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование обсервационное одноцентровое одномоментное выборочное контролируемое нерандомизированное.

Критерии соответствия

Критерии включения: возраст 18–60 лет, наличие диагноза ДМИГ, европеоидная раса, подписанное согласие пациента на проведение исследования.

Критерии не включения: наличие у обследуемого кардиомиопатии других видов, больные с неуточнённым диагнозом кардиомиопатии, проживание вне Восточно-Сибирского федерального округа, принадлежность пациента к иным расам, неспособность обследуемого выполнить необходимые условия, отказ от участия в исследовании.

Условия проведения

Исследование выполнялось на базе Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии г. Красноярск. В амбулаторно-поликлиническом отделении врачом-кардиологом проводился осмотр пациентов и в условиях диагностического отделения обследование пациентов. Коронароангиографию выполняли в отделении рентген-хирургических методов диагностики и лечения.

Продолжительность исследования

Исследование проводили с сентября 2018 г. по январь 2024 г.

Описание медицинского вмешательства

С целью уточнения диагноза всем пациентам проведён сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, измерение антропометрических показателей, электрокардиография, эхокардиография, коронароангиография, холтеровское мониторирование электрокардиограммы.

Диагноз ДМИГ определялся у пациентов, страдающих ИБС, в соответствии с общепринятыми международными стандартами [12], которые уточнены и расширены [13]. Ключевые критерии диагноза: наличие гемодинамически значимого поражения коронарных артерий, перенесённый инфаркт миокарда, аортокоронарное шунтирование или транскатетерная баллонная ангиопластика в анамнезе, хроническая СН II функционального класса и выше; увеличение объёма левого желудочка (ЛЖ) (индекс конечного диастолического объёма превышает 110 мл/м², индекс конечного систолического объёма — более 80 мл/м²), снижение ФВ ЛЖ до 35% и ниже, а также митральная недостаточность II степени и выше.

В исследовании у пациентов с ДМИГ и в контрольной группе применяли индекс Риса–Айзенка (рассчитываемый как длина тела × 100 / поперечный диаметр грудной клетки × 6) и индекс полового диморфизма (ИПД)

Д. Таннера (3 × диаметр плеча – межреберной диаметр таза). Согласно индексу Риса–Айзенка, используется 3 типа конституции: гиперстенический (пикнический), нормостенический и астенический [14]. При оценке ИПД использовали гинекоморфный, мезоморфный и андроморфный типы [14]. Индексы рассчитывали по стандартным формулам, представленным ранее в нашей работе [14].

При проведении молекулярно-генетического исследования из 4 мл венозной крови всех респондентов извлекали ДНК методом фенол-хлороформной экстракции с целью дальнейшего генетического анализа. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени реализована детекция генотипов полиморфизма rs231775 гена *CTLA4*. Анализ полиморфизма A49G в 1-м экзоне гена *CTLA4* выполняли с помощью ПЦР с последующим расщеплением ПЦР-продукта эндонуклеазой рестрикции PspEI («СибЭнзим», г. Новосибирск). Для амплификации нужного фрагмента ДНК длиной 153 п.н. использованы праймеры:

5'- AAGGC-TCAGC-TGAAC-CTGGT - 3' — прямой праймер;
5'- CTGCT-GAAAC-AAATG-AAACC-C - 3' — обратный праймер.

Анализ в подгруппах

В наше исследование включены 113 пациентов с ДМИГ [103 (89,2%) мужчин и 10 (10,8%) женщин]. Средний возраст пациентов, включённых в исследование, составил 56±5,7 года. В контрольную группу вошёл 101 здоровый доброволец, средний возраст 52,3±5,2 года.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (протокол №71/2016 от 28.09.2016).

Статистический анализ

По результатам проверки на нормальность по критерию Колмогорова–Смирнова все количественные показатели обследованных пациентов отличаются от закона нормального распределения ($p < 0,05$), поэтому представлены в виде медианы и квартилей.

Данные обрабатывали с использованием программного обеспечения SPSS версии 20.0. Для определения различий между группами и проверки соответствия распределения генотипов закону Харди–Вайнберга применяли критерий χ^2 . Связь генотипических характеристик с вероятностью развития заболевания оценивали с помощью расчёта отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Если ОШ равно 1, это указывает на отсутствие связи; значение ОШ больше 1 свидетельствует о положительной связи, ОШ меньше 1 — об отрицательной. Для определения генетического влияния на развитие кардиомиопатии задействован метод логистической регрессии. Статистическую значимость регрессионной модели оценивали с помощью критерия χ^2 Вальда. При уровне значимости $p < 0,05$ нулевую гипотезу

о незначимости модели отвергали. Адекватность модели исходным данным проверяли с использованием критерия Хосмера–Лемешева. Если $p > 0,05$, это подтверждало согласованность модели. Построение прогностической модели логистической регрессии выполняли методом включения Вальда.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В наше исследование включены 113 пациентов с ДМИГ [103 (89,2%) мужчин и 10 (10,8%) женщин]. Средний возраст участников составил $56 \pm 5,7$ года, при этом возрастной диапазон колебался от 37 до 68 лет. Контрольная группа включала 101 здорового человека, средний возраст $52,3 \pm 5,2$ года, возрастной диапазон — от 41 до 63 лет (86,1% — мужчины). Клинико-демографическая характеристика пациентов с ДМИГ представлена в табл. 1.

Основные результаты исследования

Мы выявили, что в группе респондентов с ДМИГ у носителей генотипа GG значимо выше соотношение талии и бёдер (ОТБ), соотношение талии и роста (ОТР), ИМТ, ИОжТ по сравнению с контрольной группой ($p = 0,000$), хотя podobные признаки отмечены и среди носителей генотипов AG и AA. Вероятно, этот факт свидетельствует о первостепенном влиянии антропометрических показателей, а не изучаемых полиморфизмов на развитие ДМИГ.

Распределение антропометрических показателей у носителей полиморфизма rs231775 гена *CTLA4* по генотипам представлено в табл. 2.

Согласно нашим предыдущим исследованиям, в группе пациентов с ДМИГ чаще встречается генотип GG полиморфизма rs231775 по сравнению с группой контроля — 26,4% против 17,3% ($p = 0,05$) [10].

Выполненный многофакторный анализ методом пошагового включения Вальда показал статистически

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с дилатацией миокарда ишемического генеза

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients with dilated cardiomyopathy

Заболевания	n	%
Гипертоническая болезнь, III стадия	113	100,0
ИБС, I функциональный класс	4	61,5
ИБС, II функциональный класс	31	47,7
ИБС, III функциональный класс	29	44,6
ИБС, IV функциональный класс	1	1,5
ИБС. Постинфарктный кардиосклероз	96	87,2
ПБЛНПГ	6	5,5
Умеренно сниженная ФВЛЖ	11	10,0
Сниженная ФВЛЖ	99	90,0
II функциональный класс ХСН	27	24,5
III функциональный класс ХСН	81	73,6
IV функциональный класс ХСН	2	1,8
Патология щитовидной железы	5	7,1
Ожирение	17	24,4
Сахарный диабет 2-го типа	48	68,5

Примечание. ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2. Антропометрические показатели у пациентов с дилатацией миокарда ишемического генеза и в контрольной группе, носителей различных вариантов генотипов полиморфизма rs231775 гена *CTLA4*

Table 2. Anthropometric parameters in patients with dilated cardiomyopathy and in the control group carrying different genotypes of the *CTLA4* gene rs231775 polymorphism

Данные антропометрии	Генотип AA			Генотип AG			Генотип GG		
	ДМИГ	Контроль	p	ДМИГ	Контроль	p	ДМИГ	Контроль	p
ОТБ	0,88 [0,86; 0,93]	0,84 [0,78; 0,86]	0,000	0,91 [0,87; 0,96]	0,76 [0,72; 0,83]	0,000	0,90 [0,86; 0,97]	0,83 [0,75; 0,87]	0,049
ОТР	0,57 [0,53; 0,62]	0,51 [0,48; 0,54]	0,000	0,58 [0,53; 0,62]	0,48 [0,42; 0,52]	0,000	0,60 [0,55; 0,68]	0,51 [0,47; 0,54]	0,00
ИОжТ	30,16 [27,71; 32,10]	28,55 [25,85; 32,08]	0,241	29,46 [26,63; 33,28]	28,03 [25,19; 31,43]	0,286	32,07 [29,28; 36,80]	28,99 [25,57; 33,38]	0,013
ИМТ	31,88 [27,04; 34,66]	22,33 [20,35; 27,04]	0,000	29,17 [24,86; 31,21]	22,79 [21,26; 26,53]	0,000	29,38 [27,11; 33,71]	22,98 [21,14; 27,92]	0,132
ИОжТ	4,75 [3,92; 5,89]	3,48 [3,01; 4,07]	0,000	4,98 [3,86; 5,93]	2,93 [2,04; 3,73]	0,000	5,46 [4,44; 7,41]	3,47 [2,90; 4,17]	0,002
ИФТ	0,06 [0,05; 0,07]	0,07 [0,06; 0,08]	0,604	0,06 [0,05; 0,07]	0,06 [0,05; 0,07]	0,209	0,06 [0,05; 0,07]	0,07 [0,06; 0,07]	0,177

Примечание. Дилатация миокарда ишемического генеза, ОТБ — соотношение талии к бедрам, ОТР — соотношение талии к росту, ИОжТ — индекс окружности талии, ИМТ — индекс массы тела, ИОжТ — индекс окружности тела, ИФТ — индекс формы тела. Полу жирным шрифтом выделены значения p , указывающие на значимость отличий между группами.

Таблица 3. Сводные данные по логистической регрессионной модели прогнозирования предполагаемых антропометрических предикторов в развитии дилатации миокарда ишемического генеза у носителей генотипа GG полиморфизма rs231775

Table 3. Summary data from the logistic regression model predicting potential anthropometric predictors of IMD development in carriers of the GG genotype of the rs231775 polymorphism

Параметры	В	SD	Вальд	p	ОШ	95% ДИ	
						Нижняя граница	Верхняя граница
ИОКТ	1,893	0,608	9,693	0,002	6,639	2,016	21,858
ИОЖТ	-0,261	0,087	8,981	0,003	0,770	0,649	0,914

Примечание. В — коэффициент в уравнении логистической регрессии, Вальд — значение критерия Вальда, ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, ИОКТ — индекс окружности тела, ИОЖТ — индекс окружности талии.

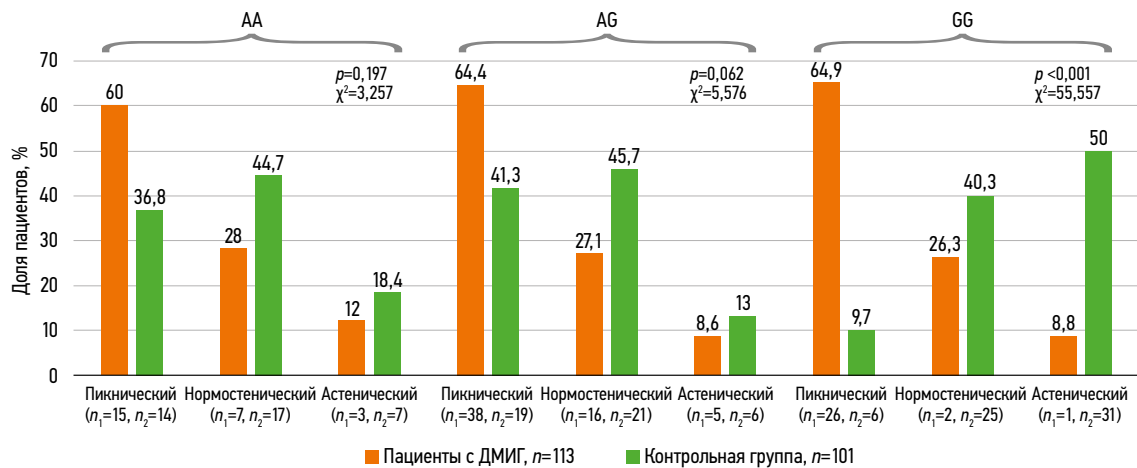


Рис. 1. Сравнение пациентов с дилатацией миокарда ишемического генеза и группы контроля по индексу Риса–Айзенка в зависимости от генотипов изучаемого полиморфизма. AA, AG, GG — варианты генотипов полиморфизма rs231775. ДМИГ — дилатация миокарда ишемического генеза, n_1 — количество пациентов в группе ДМИГ, n_2 — количество пациентов в контрольной группе.

Fig. 1. Comparison of patients with ischemic cardiomyopathy and the control group by Rees-Eysenck index depending on the genotypes of the studied polymorphism. AA, AG, GG — variants of polymorphism genotypes rs231775. ДМИГ — ischemic cardiomyopathy, n_1 — number of patients in the group of ДМИГ, n_2 — number of patients in the control group.

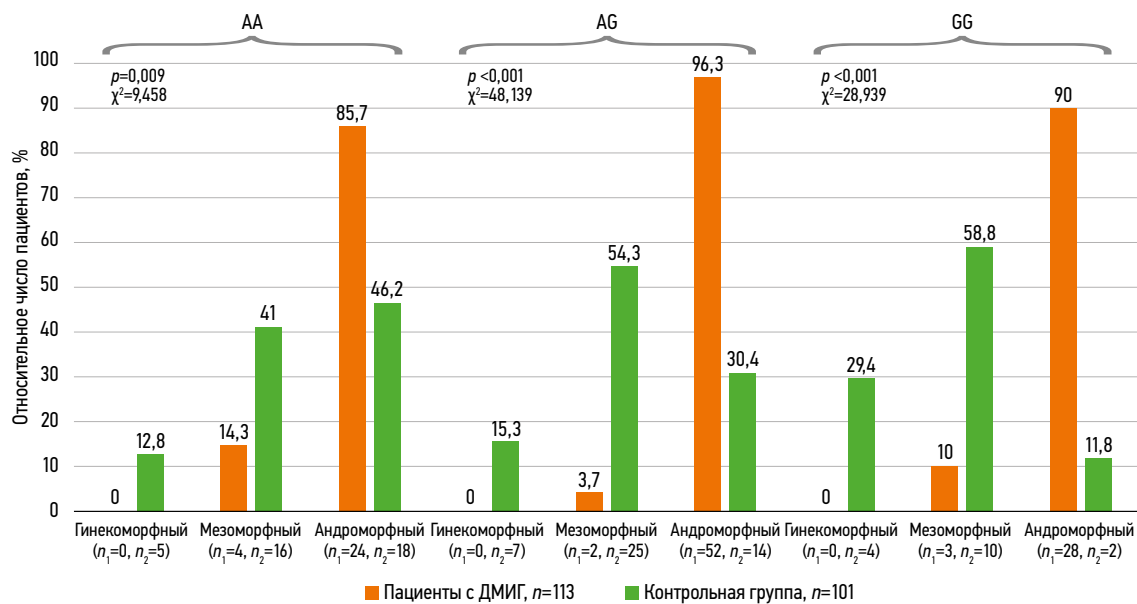


Рис. 2. Сравнение пациентов с ДМИГ и группы контроля по индексу полового диморфизма в зависимости от генотипов изучаемого полиморфизма. AA, AG, GG — варианты генотипов полиморфизма rs231775, ДМИГ — дилатация миокарда ишемического генеза, n_1 — число пациентов в группе ДМИГ, n_2 — число пациентов в контрольной группе.

Fig. 2. Sexual dimorphism index distribution in ischemic cardiomyopathy patients and controls across rs231775 genotypes. AA, AG, GG — variants of polymorphism genotypes rs231775. ДМИГ — ischemic cardiomyopathy, n_1 — number of patients in the group of ДМИГ, n_2 — number of patients in the control group.

значимую ассоциацию ДМИГ у носителей генотипа GG полиморфизма rs231775 с ИОкТ ($p=0,002$) и ИОжТ ($p=0,003$). Согласно модели, значение перечисленных индексов ассоциировано с ДМИГ (ОШ 6,639, 95% ДИ 2,016–21,858; ОШ 0,770, 95% ДИ 0,649–0,914 для ИОкТ и ИОжТ соответственно). Коэффициент детерминации модели R^2 0,610, вклад индексов ИОкТ и ИОжТ в модель развития ДМИГ 61,0%. Всего корректными можно считать 80,4% прогнозов. Критерий Хосмера–Лемешова 0,867 говорит о высокой прогностической значимости регрессионной модели.

В табл. 3 представлены данные, свидетельствующие об ассоциации предполагаемых антропометрических предикторов и ДМИГ у носителей гомозиготы по аллели G полиморфизма rs231775 методом включения Вальда, полученные с помощью логистического регрессионного анализа.

Пациенты — носители различных генотипов полиморфизма rs231775 оценены по индексу Риса–Айзенка и ИПД в сравнении с контрольной группой (рис. 1, 2).

Мы определили, что среди пациентов — носителей генотипа GG чаще встречается пикнический тип по сравнению с носителями GG в контрольной группе (64% против 9,7%, $\chi^2=55,557$; $p<0,001$). В группах пациентов с ДМИГ отмечено преобладание андроморфного типа телосложения по сравнению с группой контроля, где преобладает гинекоморфный и мезоморфный типы телосложения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

У пациентов с ДМИГ — носителей полиморфизма rs231775 гена *CTLA4* значимо больше показатели ОТБ, ОТР, ИМТ, ИОкТ по сравнению с группой контроля. У пациентов — носителей генотипа GG чаще встречается пикнический тип по сравнению с носителями GG в контрольной группе (64% против 9,7%, $\chi^2=55,557$; $p<0,001$). В группах пациентов с ДМИГ преобладал андроморфный тип телосложения по сравнению с группой контроля, где преимущественно встречается гинекоморфный и мезоморфный типы телосложения.

Исследование продемонстрировало значимую ассоциацию между антропометрическими показателями и развитием ДМИГ у носителей определённых генотипов полиморфизма rs231775 гена *CTLA4*. Это определяет необходимость комплексного подхода в оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний с учётом изучения генетики пациента и внешних физиологических параметров.

Антропометрические параметры, такие как ИМТ, окружность талии (ОТ), ОТБ, ОТР, ИОжТ и ИОкТ, оказались важными факторами, ассоциированными с ДМИГ. У пациентов с ДМИГ, особенно у носителей генотипа GG полиморфизма rs231775, эти показатели значительно отличались от аналогичных значений в контрольной группе. Это говорит о необходимости подробного анализа

антропометрических данных у пациентов с высоким риском ССЗ.

Логистический регрессионный анализ выявил ассоциацию между ИОкТ и ИОжТ и риском развития ДМИГ у носителей генотипа GG. Эти результаты подчёркивают потенциальную роль избыточного веса и ожирения в патогенезе ДМИГ, особенно у лиц с определёнными генетическими предрасположенностями.

Обсуждение основного результата исследования

Наши данные согласуются с современными представлениями о комплексном влиянии антропометрических и генетических факторов на развитие ССЗ. Как показали A. Carrion-Martinez и соавт. [15], нетрадиционные антропометрические показатели существенно улучшают стратификацию сердечно-сосудистого риска.

В ряде исследований [16] изучалась связь между показателями, связанными с ожирением и липидами, и метаболическим синдромом. Вопрос о том, могут ли эти условия предсказывать метаболический синдром, остаётся открытым. В одном из исследований пытались предсказать метаболический синдром по индексам, связанным с ожирением и липидами, у взрослых китайцев среднего и пожилого возраста. Результаты показали, что все индексы, связанные с ожирением и липидами, за исключением ИФТ, способны предсказать ССЗ. Липидные индексы оказались более эффективными в прогнозировании ССЗ по сравнению с индексами, связанными с ожирением [16]. ИОкТ и ИФТ обладают дискриминационной способностью в отношении гипертонии у взрослых женщин и мужчин из разных популяций. ОТР и ОТ обеспечили наилучшие показатели при оценке гипертонии, в то время как для ИОкТ значимых различий не обнаружено. ИОкТ оказался лучшим предиктором гипертонии по сравнению с ИФТ [17]. ИОкТ связан с ССЗ в нескольких исследованиях, однако его связь со смертностью от ССЗ и смертностью от всех причин у пациентов с гипертонией оставалась в значительной степени неизвестной. Результаты последних исследований подтверждают, что ИОкТ нелинейно связан со смертностью от ССЗ и смертностью от всех причин среди пациентов с гипертонией [18]. В испанском исследовании изучалась связь антропометрических показателей — как традиционных, так и новых — с субклиническим атеросклерозом сонных артерий. Большинство анализируемых антропометрических показателей достоверно выше у пациентов с субклиническим атеросклерозом сонных артерий. Только ИФТ значимо положительно связан с субклиническим атеросклерозом сонных артерий в многомерном анализе [19]. Установлена значимая связь между ИОкТ и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) у гипертоников, в то время как ИФТ не показал отличий. ИОкТ продемонстрировал потенциал для использования в качестве альтернативного показателя ожирения при оценке ГЛЖ [20].

Особый интерес представляет выявленная нами ассоциация ИОкТ с ДМИГ, что соответствует данным J. Wang и соавт. [8], продемонстрировавшим связь этого показателя с риском СН в китайской популяции.

Современные исследования подчёркивают важность комплексной оценки антропометрических параметров. В частности, J. Calderón-García и соавт. [17] показали, что ИОкТ обладает лучшей дискриминационной способностью в отношении гипертонии по сравнению с ИФТ. Наши результаты дополняют эти данные, демонстрируя значимую ассоциацию ИОкТ с ДМИГ, особенно у носителей генотипа GG полиморфизма rs231775 гена *CTLA4*.

В рамках работы проанализированы данные пациентов с ДМИГ и контрольной группы, что позволило оценить возможную ассоциацию различных генотипов изучаемого полиморфизма rs231775 гена *CTLA4* и антропометрических параметров и их возможную ассоциацию с развитием заболевания. Результаты исследования могут внести вклад в понимание патогенетических механизмов ДМИГ и способствовать разработке новых подходов к прогнозированию и профилактике этого состояния.

Наши данные также указывают на то, что повышение антропометрических индексов ОТБ, ОТР, ИМТ и ИОкТ может быть ассоциировано с ДМИГ независимо от носительства генотипов исследуемого полиморфизма.

Наряду с соматометрическими показателями генетический анализ имеет также важное прогностическое значение вероятности развития кардиоваскулярной патологии.

Так, согласно нашим данным, наличие генотипа GG полиморфизма rs231775 в гене *CTLA4* и пикнического типа телосложения ассоциировано с ДМИГ [10].

Перспективно изучение взаимосвязи антропометрических показателей с иммунными механизмами развития ДМИГ. Как показало наше исследование, сочетание генотипа GG полиморфизма rs231775 гена *CTLA4* (участвующего в регуляции иммунного ответа) с определёнными антропометрическими характеристиками существенно повышает риск ДМИГ. Это согласуется с современными представлениями о роли иммуновоспалительных механизмов в патогенезе ССЗ [10, 11].

Таким образом, полученные результаты подчёркивают необходимость комплексного подхода, учитывающего как генетические, так и антропометрические факторы риска ДМИГ. Дальнейшие исследования должны быть направлены на уточнение молекулярных механизмов выявленных ассоциаций и разработку интегральных шкал оценки риска, включающих как генетические маркёры, так и антропометрические показатели.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

К ограничениям исследования можно отнести одномоментный одноцентровой тип исследования, небольшой размер выборки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди пациентов — носителей генотипа GG чаще встречается пикнический тип телосложения по сравнению с носителями GG в контрольной группе. В группах пациентов с ДМИГ независимо от вида генотипа преобладал андроморфный тип телосложения по сравнению с группой контроля.

Наличие генотипа GG полиморфизма rs231775 в гене *CTLA4* и пикнического типа телосложения, вероятно, ассоциировано с ДМИГ.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на расширение выборки и включение большего количества генетических маркёров. Также следует уделить внимание динамическому мониторингу антропометрических показателей у пациентов с большой вероятностью ССЗ. Это даст возможность лучше разобраться во взаимосвязях генетики, укладе жизни и рисках развития ДМИГ.

Наше исследование подчёркивает необходимость системного подхода к оценке риска ССЗ, включая как генетические, так и антропометрические факторы. Полученные результаты открывают новые перспективы для разработки эффективных стратегий профилактики и лечения ДМИГ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. С.Ю. Никулина — формулирование идеи исследования, целей и задач, написание черновика рукописи, курирование исследования, контроль, лидерство и наставничество в процессе планирования и проведения исследования; О.О. Кузнецова — выполнение экспериментальной части или обзор научной литературы, написание черновика рукописи, итоговая подготовка рукописи; А.А. Чернова — лидерство и наставничество в процессе планирования и проведения исследования, выполнение экспериментальной части, написание черновика рукописи; В.Н. Максимов — проведение статистического анализа, разработка дизайна исследования, написание черновика рукописи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Этическая экспертиза. Исследование одобрено этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (протокол №71/2016 от 28.09.2016 г.).

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Все данные, полученные в настоящем исследовании, доступны в статье.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: S.Yu. Nikulina: conceptualization, writing—original draft, project administration, supervision; O.O. Kuznetsova: investigation,

writing—original draft, writing—review & editing; A.A. Chernova: supervision, investigation, writing—original draft; V.N. Maximov: formal analysis, methodology, writing—original draft. All authors confirm that their authorship meets the ICMJE criteria (the authors made substantial contributions to the conceptualization, investigation, and manuscript preparation, and reviewed and approved the final version prior to publication).

Ethics approval: The study was approved by the Ethics Committee of Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (Protocol No. 71/2016, dated September 28, 2016).

Funding sources: No funding.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests (personal, professional, or financial) related to for-profit, not-for-profit or financial third parties, whose interests may be affected

by the content of the article, and no other relationships, activities, or interests to disclose for the last three years.

Statement of originality: No previously published material (text, images, or data) was used in this work.

Data availability statement: All data generated during this study are available in this article.

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Provenance and peer review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved two external reviewers, a member of the editorial board, and the in-house scientific editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Federal State Statistics Service. Healthcare in Russia. 2021: statistical collection. Moscow; 2021. (In Russ.) Available from: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf> (Accessed: 10.02.2025).
2. Aune D, Sen A, Norat T, et al. Body mass index, abdominal fatness, and heart failure incidence and mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Circulation*. 2016;133(7):639–649. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016801 EDN: UOCUQD
3. Zhang J, Begley A, Jackson R, et al. Body mass index and all-cause mortality in heart failure patients with normal and reduced ventricular ejection fraction: a dose-response meta-analysis. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(2):119–132. doi: 10.1007/s00392-018-1302-7 EDN: OHFUAP
4. Heymsfield SB, Peterson CM, Thomas DM, et al. Why are there race/ethnic differences in adult body mass index-adiposity relationships? A quantitative critical review. *Obes Rev*. 2016;17(3):262–275. doi: 10.1111/obr.12358
5. Woolcott OO, Bergman RN. Relative fat mass (RFM) as a new estimator of whole-body fat percentage – A cross-sectional study in American adult individuals. *Sci Rep*. 2018;8(1):10980. doi: 10.1038/s41598-018-29362-1 EDN: YJRUJN
6. Suthahar N, Meems LMG, Withaar C, et al. Relative fat mass, a new index of adiposity, is strongly associated with incident heart failure: data from PREVEND. *Sci Rep*. 2022;12(1):147. doi: 10.1038/s41598-021-02409-6 EDN: CUNVEO
7. Butt JH, Petrie MC, Jhund PS, et al. Anthropometric measures and adverse outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: revisiting the obesity paradox. *Eur Heart J*. 2023;44(13):1136–1153. doi: 10.1093/eurheartj/ehad083 EDN: HRZIRK
8. Wang J, Wu M, Wu S, Tian Y. Relationship between body roundness index and the risk of heart failure in Chinese adults: the Kailuan cohort study. *ESC Heart Fail*. 2022;9(2):1328–1337. doi: 10.1002/ehf2.13820 EDN: PYUDNL
9. Rico-Martín S, Calderón-García JF, Sánchez-Rey P, et al. Effectiveness of body roundness index in predicting metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2020;21(7):e13023. doi: 10.1111/obr.13023 EDN: SECGUX
10. Nikulina SYu, Kuznetsova OO, Matyushin GV, et al. Prognostic model for the development of cardiomyopathies based on genetic predictors. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):5863. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5863 EDN SFVLQJ
11. Ruppert V, Meyer T, Struwe C, et al. Evidence for CTLA4 as a susceptibility gene for dilated cardiomyopathy. *Eur J Hum Genet*. 2010;18(6):694–699. doi: 10.1038/ejhg.2010.3 EDN: NZJZDJ
12. Felker GM, Shaw LK, O'Connor CM. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(2):210–218. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01738-7 EDN: BDMQAH
13. Alshibaya MM, Kovalenko OA, Dorofeev AV, et al. Surgical remodeling of the left ventricle in ischemic cardiomyopathy. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2005;(4):53–58. EDN: HRXFJN
14. Kuznetsova OO, Nikulina SYu, Chernova AA, et al. Anthropometric parameters as risk factors for dilated cardiomyopathy in carriers of rs1805124 and rs35068180 polymorphisms. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2024;29(10):6056. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6056 EDN: JJBZQR
15. Carrión-Martínez A, Buckley BJR, Orenes-Piñero E, et al. Anthropometric measures and risk of cardiovascular disease: is there an opportunity for non-traditional anthropometric assessment? A review. *Rev Cardiovasc Med*. 2022;23(12):414. doi: 10.31083/j.rcm2312414 EDN: RWIMCA
16. Tian T, Zhang J, Zhu Q, et al. Predicting value of five anthropometric measures in metabolic syndrome among Jiangsu Province, China. *BMC Public Health*. 2020;20(1):1317. doi: 10.1186/s12889-020-09423-9 EDN: WGQTPG
17. Calderón-García JF, Roncero-Martín R, Rico-Martín S, et al. Effectiveness of Body Roundness Index (BRI) and a Body Shape Index (ABSI) in Predicting Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(21):11607. doi: 10.3390/ijerph182111607 EDN: WCHRNPNP
18. Tao L, Miao L, Guo YJ, et al. Associations of body roundness index with cardiovascular and all-cause mortality: NHANES 2001–2018. *J Hum Hypertens*. 2024;38(2):120–127. doi: 10.1038/s41371-023-00864-4 EDN: MSBYDT
19. Costo-Muriel C, Calderón-García JF, Rico-Martín S, et al. Association of Subclinical Carotid Atherosclerosis Assessed by High-Resolution Ultrasound With Traditional and Novel Anthropometric Indices. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48(4):101574. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101574 EDN: UATAVC
20. Chang Y, Guo X, Li T, et al. A Body Shape Index and Body Roundness Index: Two New Body Indices to Identify Left Ventricular Hypertrophy among Rural Populations in Northeast China. *Heart Lung Circ*. 2016;25(4):358–364. doi: 10.1016/j.hlc.2015.08.009 EDN: WUOKNP

ОБ АВТОРАХ

*** Кузнецова Оксана Олеговна**, канд. мед. наук, доцент;
адрес: Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка,
д. 1;
ORCID: 0000-0003-2247-4242;
eLibrary SPIN: 1933-8057;
e-mail: isachenko102@inbox.ru

Никулина Светлана Юрьевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-6968-7627;
eLibrary SPIN: 1789-3359;
e-mail: nicoulina@mail.ru

Чернова Анна Александровна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-2977-1792;
eLibrary SPIN: 6094-7406;
e-mail: chernova-krsk@yandex.ru

Максимов Владимир Николаевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-7165-4496;
eLibrary SPIN: 9953-7867;
e-mail: medik11@mail.ru

AUTHORS' INFO

*** Oksana O. Kuznetsova**, MD, Cand. Sci. (Medicine),
Assistant Professor;
address: 1 Partizan Zheleznyak st, Krasnoyarsk, Russia, 660022;
ORCID: 0000-0003-2247-4242;
eLibrary SPIN: 1933-8057;
e-mail: isachenko102@inbox.ru

Svetlana Yu. Nikulina, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-6968-7627;
eLibrary SPIN: 1789-3359;
e-mail: nicoulina@mail.ru

Anna A. Chernova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-2977-1792;
eLibrary SPIN: 6094-7406;
e-mail: chernova-krsk@yandex.ru

Vladimir N. Maximov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-7165-4496;
eLibrary SPIN: 9953-7867;
e-mail: medik11@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author