

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:616-056.52

## Факторы кардиометаболического риска и генетические полиморфизмы ренин-ангиотензиновой системы при различных метаболических фенотипах у лиц молодого возраста

В. С. Чулков, Е. С. Гаврилова, Вл. С. Чулков,  
Е. Д. Панкова, С. А. Мартынов, В. И. Манжос

Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования «Южно-Уральский  
государственный медицинский университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия

### Контактная информация:

Чулков Василий Сергеевич,  
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ»  
Минздрава России,  
ул. Воровского, д. 64, Челябинск,  
Россия, 454092.  
E-mail: vschulkov@rambler.ru

*Статья поступила в редакцию  
06.02.22 и принята к печати 24.03.22.*

### Резюме

Возросшая распространенность ожирения и связанных с ним кардиометаболических заболеваний продолжает привлекать внимание во всем мире. Именно роль ренин-ангиотензиновой системы может быть связующим звеном между ожирением, с одной стороны, и сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями — с другой. **Цель исследования** — провести комплексную оценку кардиометаболических факторов риска и полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы при различных метаболических фенотипах среди молодых людей. **Материалы и методы.** Общая выборка составила 251 человека, разделенных на четыре группы: группа 1 — метаболически здоровые лица с нормальным индексом массы тела (ИМТ) ( $n = 62$ ); группа 2 — метаболически нездоровые лица с нормальным ИМТ ( $n = 57$ ); группа 3 — лица с метаболически здоровой избыточной массой тела /ожирением ( $n = 16$ ); группа 4 — лица с метаболически нездоровой избыточной массой тела/ожирением ( $n = 116$ ). Все участники ответили на специально разработанную анкету. Были оценены антропометрические, клинические и биохимические параметры, полиморфизм A1166C гена рецептора ангиотензина II типа 1 (rs5186), полиморфизм M235T гена ангиотензиногена (rs699), полиморфизм T174M гена ангиотензиногена (rs4762), I/D полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента (rs4340). Наиболее выраженные нарушения углеводного и липидного обмена на фоне более высоких уровней лептина и низких концентраций адипонектина в сыворотке крови были также выявлены у лиц молодого возраста с метаболически нездоровой избыточной массой тела/ожирением. **Результаты.** У лиц молодого возраста с метаболически нездоровой избыточной массой тела/ожирением выявлена более высокая частота сочетания ожирения с артериальной гипертензией в сочетании с более высокой частотой «мутантного» аллеля T гена ангиотензиногена AGTM235T. Наиболее выраженные нарушения углеводного и липидного обмена на фоне более высоких уровней лептина и низких концентраций адипонектина в сыворотке крови были также выявлены у лиц молодого возраста с метаболически нездоровой избыточной массой тела/ожирением.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ренин-ангиотензиновая система, генные полиморфизмы, метаболические фенотипы, ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия, адипокины

Для цитирования: Чулков В. С., Гаврилова Е. С., Чулков Вл. С., Панкова Е. Д., Мартынов С. А., Манжос В. И. Факторы кардиометаболического риска и генетические полиморфизмы ренин-ангиотензиновой системы при различных метаболических фенотипах у лиц молодого возраста. *Артериальная гипертензия*. 2022; 28(1):58–66. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-1-58-66

## Cardiometabolic risk factors and renin-angiotensin system polymorphisms in young individuals with various metabolic phenotypes

V. S. Chulkov, E. S. Gavrilova, Vl. S. Chulkov,  
E. D. Pankova, S. A. Martynov, V. I. Manzhos  
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

**Corresponding author:**  
Vasily S. Chulkov,  
South Ural State Medical University,  
64 Borovskogo street, Chelyabinsk,  
454092 Russia.  
E-mail: vschulkov@rambler.ru

Received 06 February 2022;  
accepted 24 March 2022.

### Abstract

**Background.** The increased prevalence of obesity and associated cardiometabolic diseases attract attention worldwide. Renin-angiotensin system can link obesity and cardiovascular and metabolic diseases. **Objective.** To access a comprehensive assessment of cardiometabolic risk factors and gene polymorphisms of the renin-angiotensin system in metabolic phenotypes among young individuals. **Design and methods.** The sample consisted of 251 individuals, who were divided into four groups: group 1 — metabolically healthy individuals with normal body mass index (BMI) (n = 62); group 2 — metabolically unhealthy individuals with normal BMI (n = 57); group 3 — metabolically healthy overweight/obese individuals (n = 16); group 4 — metabolically unhealthy overweight/obese individuals (n = 116). All participants answered a questionnaire designed for this study. Anthropometric, clinical and biochemical parameters were assessed. The following polymorphisms were evaluated: A1166C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene (rs5186), M235T polymorphism of the angiotensinogen gene (rs699), T174M polymorphism of the angiotensinogen gene (rs4762), I/D polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene (rs4340). **Results.** In young individuals with metabolically unhealthy overweight/obesity, a higher frequency of coexistent abdominal obesity and hypertension was found in combination with a higher frequency of the allele T of AGT 235M/T. The greater differences in carbohydrate and lipid metabolism in combination with a higher serum levels of leptin and low serum concentrations of adiponectin were also found in young individuals with metabolically unhealthy overweight/obesity.

**Key words:** hypertension, renin-angiotensin system, gene polymorphisms, metabolic phenotypes, obesity, insulin resistance, dyslipidemia, adipokines

For citation: Chulkov VS, Gavrilova ES, Chulkov VIS, Pankova ED, Martynov SA, Manzhos VI. Cardiometabolic risk factors and renin-angiotensin system polymorphisms in young individuals with various metabolic phenotypes. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2022; 28(1):58–66. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-1-58-66

## Введение

Распространенность избыточной массы тела, ожирения и связанных с ними кардиометаболических заболеваний растет во всем мире и остается современной пандемией [1]. Согласно последним данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с 1975 года частота ожирения выросла почти втрое, и в 2016 году примерно 2 миллиарда взрослых во всем мире характеризовались наличием избыточной массы тела или ожирения [2]. Такие патофизиологические механизмы, как резистентность к инсулину, воспаление и высокий уровень атерогенных липидов в плазме крови при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), связаны с увеличением накопления жировой массы и ожирением. Кроме того, ожирение вызывает ряд изменений в структуре и функции сердца, способствуя развитию сердечно-сосудистых осложнений, таких как сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда [3, 4]. На протяжении многих десятилетий ренин-ангиотензиновая система (РАС) признается ведущей в регуляции артериального давления (АД) и патогенезе многих ССЗ. По мнению некоторых авторов, именно РАС представляет собой возможную связь между ожирением и ССЗ [5, 6]. Действительно, повышенное содержание некоторых компонентов РАС было связано с ССЗ и ожирением, например, экспрессия генов РАС повышается в висцеральной жировой ткани людей с ожирением, а выработка ангиотензина II (АТII) также увеличивается при ожирении [7, 8]. Этот пептид стимулирует пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов и вызывает гипертрофию кардиомиоцитов, дисфункцию эндотелия и сужение сосудов, что приводит к ремоделированию сердца и сосудов [9]. Соответственно, повышенная активность ангиотензинпревращающего фермента связана с повышением уровня АТII, который обуславливает большинство негативных эффектов вазоконстрикторных компонентов РАС [10]. Уровни компонентов РАС в крови в основном регулируются балансом воды и натрия, но также зависят от генных полиморфизмов. Генетические полиморфизмы компонентов РАС были связаны с некоторыми ССЗ и метаболическими заболеваниями, такими как артериальная гипертензия (АГ) и метаболический синдром [11, 12]. Среди них наибольшее количество исследований посвящено изучению ассоциаций полиморфными вариантами генов ангиотензинпревращающего фермента (ACE), ангиотензиногена (AGT) и рецептора 1-го типа к АТII (AGTR1). Однако, несмотря на то, что некоторые авторы изучали этот вопрос в последние годы, нет единого мнения о влиянии некоторых полиморфизмов РАС при избыточной массе тела и ожи-

рении [13]. Представляется актуальным изучение полиморфизмов РАС и их ассоциации с факторами кардиометаболического риска при различных метаболических фенотипах у лиц молодого возраста.

**Цель исследования** — провести комплексную оценку кардиометаболических факторов риска и полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы при различных метаболических фенотипах среди молодых людей.

## Материалы и методы

Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом, протокол № 11 от 09.11.2013 г., с изменениями от 22.02.2019 г. (протокол № 7). Все участники дали письменное информированное согласие.

Тип исследования: проспективное кросс-секционное исследование.

Критерии включения: молодой возраст (18–44 лет); информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: тяжелая соматическая патология в стадии обострения или декомпенсации, сахарный диабет, системные заболевания соединительной ткани, беременность и период лактации.

Общая выборка составила 251 человек, в число которых вошли молодые люди и сотрудники больницы, обратившиеся к участковому терапевту или кардиологу ГАУЗ «Городская клиническая больница № 11 г. Челябинска» по разным причинам за период 2013–2016 гг.

Все участники заполнили специально разработанную анкету. Проводился общий осмотр, измерялись АД, окружность талии (ОТ), масса тела и рост. Для оценки сыровоточных показателей и молекулярного анализа проводился забор крови путем венопункции.

Выборка была распределена на четыре группы в зависимости от величины индекса массы тела (ИМТ) и критериев метаболического статуса. В качестве пороговых значений принималось отклонение четырех из пяти перечисленных показателей: общий холестерин (ОХС)  $\geq 5,0$  ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП)  $\geq 3,0$  ммоль/л при отсутствии лечения, холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП)  $\leq 1,2$  ммоль/л у женщин и  $\leq 1,0$  ммоль/л у мужчин, триглицериды (ТГ)  $\geq 1,7$  ммоль/л, индекс HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance)  $\geq 2,8$  [14]. В соответствии с вышеуказанными критериями, исследуемые респонденты были разделены на 4 группы: группа 1 — метаболически здоровые лица с нормальным ИМТ ( $n = 62$ ); группа 2 — ме-

таболически нездоровые лица с нормальным ИМТ ( $n = 57$ ); группа 3 — лица с метаболически здоровой избыточной массой тела/ожирением ( $n = 16$ ); группа 4 — лица с метаболически нездоровой избыточной массой тела/ожирением ( $n = 116$ ). Антропометрические характеристики, включая массу тела, рост и ОТ, определяли стандартными методами. Рост измеряли в метрах с помощью ростомера. Масса тела измерялась с помощью стандартных весов. Во время измерения люди были босиком и одеты только в легкую одежду. ОТ измеряли стандартными методами, предложенными ВОЗ, посередине между краем последнего ребра и подвздошным гребнем подвздошной кости. ИМТ рассчитывали путем деления массы тела (кг) на квадрат роста ( $m^2$ ). АД измеряли после 5-минутного отдыха в положении полусидя с помощью автоматического тонометра B. Well WA-55 (Великобритания). АД определяли не менее 3 раз на правом плече, в анализе использовали среднее значение.

Образцы крови были взяты после 12 часов голодания. Анализ всех образцов крови был проведен в лаборатории ГАУЗ «Городская клиническая больница № 11 г. Челябинска» в день сбора крови с использованием автоматического анализатора Sapphire 400 (Hirose Electronics, Япония). Определяли уровни ОХС, ХС ЛПВП, ТГ энзиматическим методом с использованием стандартных наборов «Ольвекс-Диагностикум» (Россия). Концентрацию ХС ЛПНП рассчитывали по формуле Фридвальда:  $ХС\ ЛПНП\ (ммоль/л) = ОХС - (ТГ / 2,2 + ХС\ ЛПВП) (ммоль/л)$ . Глюкозу крови натощак измеряли ферментативным колориметрическим методом (набор реагентов «Вектор-Бест»). Инсулин сыворотки крови определяли иммуноферментным анализом на иммуноферментном анализаторе Analette Biochem (НТИ, США) с использованием тест-системы Monobind (США). Индекс НОМА-IR рассчитывался по формуле:  $НОМА-IR = \text{инсулин натощак} (мкЕд/мл) \times \text{глюкоза натощак} (ммоль/л) / 22,5$ .

Уровни лептина и общего циркулирующего адипонектина в сыворотке измеряли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа для количественного определения лептина (Diagnostics Biochem Canada Inc, Канада) и адипонектина человека (AssayPro, США).

Геномную ДНК извлекали из лейкоцитов периферической крови, стабилизированной ЭДТА с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» и анализировали на ПЦР-анализаторе «Терцик» («ДНК-технология», Россия). Были изучены полиморфизм A1166C гена рецептора АТII типа 1 (rs5186), полиморфизм M235T гена ангиотензиногена (rs699), полиморфизм T174M гена ангиотензиногена (rs4762),

I/D полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента (rs4340).

Статистический пакет MedCalc (Version 20.015; MedCalc, 2021, Бельгия) был использован для выполнения статистического анализа. Непрерывные переменные были описаны как среднее  $\pm$  стандартное отклонение при нормальном распределении и как медиана и интерквартильный размах — при распределении, отличном от нормального. Дихотомические переменные были представлены в виде частот и процентов. Тест Шапиро–Уилка был применен для оценки нормальности распределения. Применялись критерии Стьюдента, U-критерий Манна–Уитни, Краскелла–Уоллиса, хи-квадрат Пирсона, точный тест Фишера. Уровень статистической значимости был выбран  $p < 0,05$ .

### Результаты

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Пациенты в группе метаболически нездорового ожирения (группа 4) оказались старше по сравнению с другими группами при отсутствии значимых половых различий. У каждого второго молодого пациента в группах с ожирением (группы 2 и 4) выявлялась АГ. В группах метаболически нездорового ожирения чаще отмечалось табакокурение и выявлялись нарушения углеводного обмена по сравнению с другими группами. Дислипидемия выявлялась чаще в группах метаболически нездорового фенотипа (у каждого второго в группе 2 и практически у всех лиц в группе 4). Следует подчеркнуть, что ни один из включенных пациентов не принимал ни антигипертензивные препараты, ни препараты, влияющие на липидный и углеводный обмен, в постоянном режиме.

Наиболее значимые метаболические изменения (таблица 2) были обнаружены при метаболически нездоровой избыточной массе тела/ожирении (группа 4): более высокие показатели глюкозы сыворотки крови натощак, иммунореактивного инсулина и индекса НОМА-IR на фоне более высоких значений ОХС, ХС ЛПНП и ТГ в сочетании с более низкими значениями ХС ЛПВП.

Величины сывороточных адипокинов сыворотки крови представлены на рисунках 1 и 2. Наиболее высокие значения лептина и более низкие значения адипонектина оказались в группе 4 в сравнении с другими группами. При этом следует отметить, что во всех группах уровни лептина были значимо выше у женщин по сравнению с мужчинами во всех группах, а уровни адипонектина — ниже у мужчин только в группах 3 и 4. Соотношение адипонектин/лептин было значительно ниже у лиц с метаболически нездоровой избыточной массой тела/ожирением.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ФАКТОРЫ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО РИСКА  
В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

| Параметр                              |         | Группа 1<br>n = 62 | Группа 2<br>n = 57 | Группа 3<br>n = 16 | Группа 4<br>n = 116 | р-значение                                                  |
|---------------------------------------|---------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------|
| Возраст, годы                         |         | 25;<br>22–31       | 28;<br>23–38       | 30;<br>24–36       | 36;<br>29–41        | $p_{4-1,2} < 0,001$<br>$p_{3-4} = 0,001$                    |
| Женщины, % (n)                        |         | 61,3 (38)          | 52,6 (30)          | 31,3 (5)           | 47,4 (55)           | $p > 0,05$                                                  |
| Мужчины, % (n)                        |         | 38,7 (24)          | 47,4 (27)          | 68,7 (11)          | 52,6 (61)           | $p > 0,05$                                                  |
| Избыточная масса тела, % (n)          |         | 0                  | 0                  | 68,7 (11)          | 51,7 (60)           | $p_{3,4-1,2} < 0,001$                                       |
| Абдоминальное ожирение, % (n)         |         | 0                  | 0                  | 31,3 (5)           | 48,3 (56)           | $p_{3,4-1,2} < 0,001$                                       |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                |         | 21,4 ± 2,2         | 22,7 ± 1,8         | 28,4 ± 2,7         | 31,0 ± 4,9          | $p_{3,4-1,2} < 0,001$                                       |
| ОТ, см                                | мужчины | 79,9 ± 8,0         | 84,9 ± 6,5         | 98,9 ± 6,3         | 101,6 ± 8,0         | $p_{3,4-1,2} < 0,001$                                       |
|                                       | женщины | 72,3 ± 8,3         | 73,3 ± 7,3         | 92,6 ± 8,0         | 98,1 ± 13,5         | $p_{3,4-1,2} < 0,001$                                       |
| Систолическое АД,<br>мм рт. ст.       |         | 118;<br>106–122    | 120;<br>110–124    | 123;<br>119–128    | 126;<br>120–130     | $p_{4-1,2} < 0,001$                                         |
| Диастолическое АД,<br>мм рт. ст.      |         | 78;<br>70–80       | 80;<br>70–82       | 80;<br>70–83       | 82;<br>70–84        | $p > 0,05$                                                  |
| АГ, % (n)                             |         | 16,1 (10)          | 31,6 (18)          | 50 (8)             | 49,1 (57)           | $p_{1-4} < 0,001$<br>$p_{2-4} = 0,029$<br>$p_{1-3} = 0,004$ |
| Курение, % (n)                        |         | 9,7 (6)            | 7,0 (4)            | 18,8 (3)           | 29,3 (34)           | $p_{1-4} = 0,003$<br>$p_{2-4} < 0,001$                      |
| Наследственность по ранним ССЗ, % (n) |         | 35,5 (22)          | 36,8 (21)          | 43,8 (7)           | 37,9 (44)           | $p > 0,05$                                                  |
| Дислипидемия, % (n)                   |         | 12,9 (8)           | 57,9 (33)          | 18,8 (3)           | 81,9 (95)           | $p_{4-1,2,3} < 0,001$<br>$p_{2-1,3} < 0,001$                |
| Нарушение углеводного обмена, % (n)   |         | 1,6 (1)            | 1,8 (1)            | 0 (0)              | 15,5 (18)           | $p_{1-4} = 0,004$<br>$p_{2-4} = 0,004$                      |

**Примечание:** ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; АД — артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания. Данные в тексте представлены в виде  $M \pm SD$  (среднее и стандартное отклонение) при нормальном распределении и как Me; Q25–75 % (медиана и интерквартильный размах) — при отличном от нормального распределения.

рении (0,2; 0,1–0,7 против 0,9; 0,6–2,0 в группе 1, 0,6; 0,4–1,8 в группе 2, 1,1; 0,2–3,1,  $p_{4-1,2,3} < 0,05$ ), причем наиболее низкое соотношение отмечалось у женщин во всех группах.

Исследование изучаемых генетических полиморфизмов было выполнено у 59 пациентов в группе 1, у 49 пациентов в группе 2, у 13 пациентов в группе 3 и у 64 пациентов в группе 4 (табл. 3).

Среди лиц с метаболически нездоровым ожирением выявлена более высокая частота «мутантного» Т-аллеля гена ангиотензиногена AGTM235T (rs699) по сравнению с группой 1 (отношение шансов (ОШ) 2,6; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,3–5,4;  $p = 0,009$ ), группой 2 (ОШ 3,9; 95 % ДИ 1,8–8,7;  $p < 0,001$ ) и группой 3 (ОШ 4,0; 95 % ДИ 1,1–14,4;  $p = 0,034$ ).

Различий в частоте «мутантных» аллелей и генотипов полиморфизмов генов AGTR1 1166 A/C, AGT 174T/M и ACE I/D в исследуемых группах не обнаружено.

### Обсуждение

Инсулинорезистентность является ключевым компонентом кардиометаболических нарушений, объединяющих АГ, ожирение и нарушения углеводного обмена, что также тесно взаимосвязано с ренин-ангиотензиновой системой. Первые наблюдения, связанные с этим фактом, относятся к исследованиям конца девяностых — начала двухтысячных годов, в которых было показано, что блокада РАС с использованием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов ангиотензино-

Таблица 2

## ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

| Параметр         | Группа 1<br>n = 62 | Группа 2<br>n = 57 | Группа 3<br>n = 16 | Группа 4<br>n = 116 | р-значение                              |
|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|-----------------------------------------|
| Глюкоза, ммоль/л | 5,2 ± 0,4          | 5,1 ± 0,5          | 5,3 ± 0,6          | 5,5 ± 0,6           | $p_{4-1,2} < 0,001$<br>$p_{4-3} = 0,02$ |
| Инсулин, мкЕд/мл | 7,7;<br>6,5–9,4    | 19,5;<br>12,6–46,3 | 7,9;<br>5,6–9,9    | 16,1;<br>10,5–30,0  | $p_{3,4-1,2} < 0,001$                   |
| Индекс НОМА-IR   | 1,6;<br>1,4–2,0    | 4,2;<br>2,9–10,5   | 1,8;<br>1,0–2,4    | 3,5;<br>2,1–5,9     | $p_{3,4-1,2} < 0,001$                   |
| ОХ, ммоль/л      | 4,4 ± 0,6          | 5,2 ± 1,1          | 4,6 ± 0,6          | 5,6 ± 1,1           | $p_{3,4-1,2} < 0,001$                   |
| ХС ЛПНП, ммоль/л | 2,1 ± 0,6          | 2,8 ± 1,1          | 2,1 ± 0,6          | 3,5 ± 0,6           | $p_{4-1,2,3} < 0,001$                   |
| ХС ЛПВП, ммоль/л | 2,0 ± 0,5          | 1,9 ± 0,7          | 2,1 ± 0,9          | 1,3 ± 0,5           | $p_{4-1,2,3} < 0,001$                   |
| ТГ, ммоль/л      | 0,6;<br>0,5–1,0    | 0,9;<br>0,6–1,1    | 0,8;<br>0,7–1,0    | 1,4;<br>0,9–2,1     | $p_{4-1,2,3} < 0,001$                   |

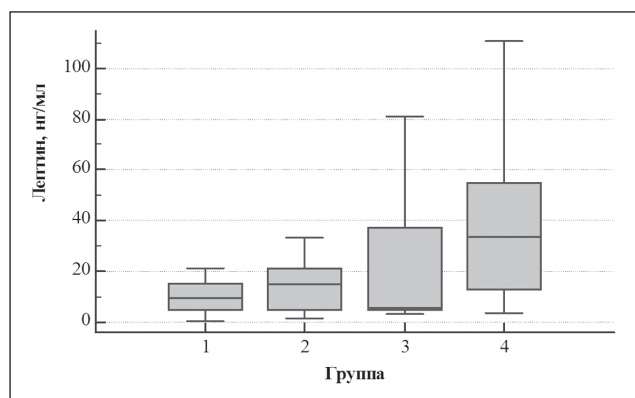
**Примечание:** НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance); ОХ — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды. Данные в тексте представлены в виде  $M \pm SD$  (среднее и стандартное отклонение) при нормальном распределении и как Me; Q25–75% (медиана и интерквартильный размах) — при отличном от нормального распределения.

Таблица 3

ЧАСТОТА ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ ПОЛИМОРФИЗМОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ  
В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

| Гены                                   | Аллели, генотипы | Группа 1<br>(n = 59) | Группа 2<br>(n = 49) | Группа 3<br>(n = 13) | Группа 4<br>(n = 64) | р-значение                                                  |
|----------------------------------------|------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------|
| A1166C<br>ATR1<br>(rs5186),<br>абс (%) | C/C              | 7 (11,9)             | 6 (12,2)             | 4 (30,8)             | 28 (43,8)            | $p > 0,05$                                                  |
|                                        | A/C              | 18 (30,5)            | 17 (34,7)            | 0 (0)                | 3 (4,7)              | $p > 0,05$                                                  |
|                                        | A/A              | 24 (40,7)            | 26 (53,1)            | 9 (69,2)             | 33 (51,6)            | $p > 0,05$                                                  |
|                                        | C-аллель         | 25 (51,0)            | 23 (46,9)            | 4 (30,8)             | 31 (48,4)            | $p > 0,05$                                                  |
|                                        | A-аллель         | 42 (71,2)            | 43 (87,8)            | 9 (69,2)             | 36 (56,3)            | $p_{2-4} < 0,001$                                           |
| T174M<br>AGT<br>(rs4762),<br>абс (%)   | M/M              | 1 (1,7)              | 1 (2,0)              | 0 (0)                | 1 (1,6)              | $p > 0,05$                                                  |
|                                        | T/M              | 18 (30,5)            | 14 (28,6)            | 3 (23,1)             | 28 (43,8)            | $p > 0,05$                                                  |
|                                        | T/T              | 40 (67,8)            | 34 (69,4)            | 10 (76,9)            | 35 (54,7)            | $p > 0,05$                                                  |
|                                        | M-аллель         | 19 (32,2)            | 15 (30,6)            | 3 (23,1)             | 29 (45,3)            | $p > 0,05$                                                  |
|                                        | T-аллель         | 58 (98,3)            | 48 (98,0)            | 13 (100)             | 63 (98,4)            | $p > 0,05$                                                  |
| M235T AGT<br>(rs699),<br>абс (%)       | T/T              | 9 (15,3)             | 11 (22,4)            | 2 (15,4)             | 8 (12,5)             | $p > 0,05$                                                  |
|                                        | M/T              | 22 (37,3)            | 14 (28,6)            | 8 (61,5)             | 39 (60,9)            | $p_{1-4} = 0,009$<br>$p_{2-4} < 0,001$<br>$p_{2-3} = 0,008$ |
|                                        | M/M              | 28 (47,5)            | 24 (49,0)            | 3 (23,1)             | 17 (26,6)            | $p_{1-4} = 0,017$                                           |
|                                        | T-аллель         | 31 (52,5)            | 25 (51,0)            | 10 (76,9)            | 47 (73,4)            | $p_{1-4} = 0,049$<br>$p_{2-4} = 0,04$<br>$p_{1,2-3} = 0,03$ |
|                                        | M-аллель         | 50 (84,7)            | 38 (77,6)            | 11 (84,6)            | 56 (87,5)            | $p > 0,05$                                                  |
| I/D ACE<br>(rs4340),<br>абс (%)        | D/D              | 14 (23,7)            | 14 (28,6)            | 6 (46,2)             | 22 (34,4)            | $p > 0,05$                                                  |
|                                        | I/D              | 2 (3,4)              | 1 (2,0)              | 0 (0)                | 2 (3,2)              | $p > 0,05$                                                  |
|                                        | I/I              | 43 (72,9)            | 34 (69,4)            | 7 (53,8)             | 40 (62,5)            | $p > 0,05$                                                  |
|                                        | I-аллель         | 45 (76,3)            | 35 (71,4)            | 7 (53,8)             | 42 (65,6)            | $p > 0,05$                                                  |
|                                        | D-аллель         | 16 (27,1)            | 15 (30,6)            | 6 (46,2)             | 24 (37,5)            | $p > 0,05$                                                  |

**Рисунок 1. Концентрация лептина сыворотки крови у молодых лиц в исследуемых группах**



**Примечание:** Данные на рисунке представлены в виде медианы и интерквартильного размаха с указанием 95% доверительного интервала.

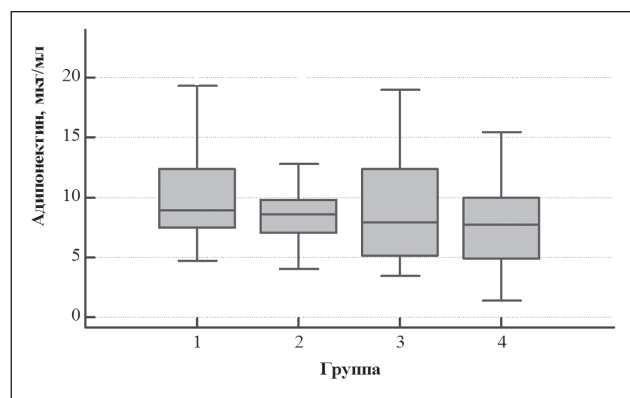
вых рецепторов уменьшает вероятность развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов высокого риска [15, 16].

Из-за сложных и многофакторных характеристик, лежащих в основе развития метаболических нарушений, трудно оценить независимый вклад генетических вариантов на механизмы развития кардиометаболических нарушений в контексте их ассоциации. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению ассоциации полиморфизмов генов PАС при АГ, не существует единого мнения о влиянии ряда полиморфизмов PАС при избыточной массе тела и ожирении. Так, в исследовании G. N. Thomas и соавторов (2001) была обнаружена ассоциация D-аллеля полиморфизма ACE I/D с АГ и ожирением у лиц мужского пола [12]. В другом исследовании наличие данного аллеля в ассоциации с гомозиготными полиморфизмами генов рецептора 1-го типа АГП являлось предвестниками морбидного ожирения и сахарного диабета 2-го типа [17]. Кроме того, генотип T/T полиморфизма гена AGT M235T имел положительные ассоциации с висцеральным ожирением и уровнем инсулина у тучных японских женщин [18]. Однако в других исследованиях данные ассоциации обнаружены не были [19, 20].

В нашем исследовании была обнаружена ассоциация «мутантного» T-аллеля гена ангиотензиногена AGTM235T (rs699) с метаболически нездоровой избыточной массой тела/ожирением, причем шанс выявления данного полиморфизма был в 2,6–4 раза выше по сравнению с другими группами.

Важным ограничением результатов, полученных в данном исследовании, является небольшой размер выборки. Кроме того, разделение на группы по величине ИМТ не позволяет учитывать случаи

**Рисунок 2. Концентрация адипонектина сыворотки крови у молодых лиц в исследуемых группах**



**Примечание:** Данные на рисунке представлены в виде медианы и интерквартильного размаха с указанием 95% доверительного интервала.

абдоминального ожирения в группах с нормальным индексом, несмотря на то, что у преобладающего большинства пациентов в группах без ожирения были нормальные величины ОТ, независимо от пола. В данном случае считаем возможным использование других прямых или косвенных методов оценки висцерального ожирения (индекс висцерального ожирения, биоимпедансометрия, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия и так далее). Кроме того, не учитывался ряд внешних факторов окружающей среды (например, диета с высоким содержанием жиров) и поведенческих факторов (например, уровень физической активности), которые могли вносить вклад в формирование метаболических нарушений. Небольшое количество лиц с метаболически здоровой избыточной массой тела /ожирением в группе 3 ввиду более редкой встречаемости не позволило набрать достаточную для статистического анализа выборку. Следовательно, необходимы дальнейшие исследования, которые будут охватывать более широкую когорту, чтобы подтвердить или опровергнуть полученные нами результаты. Сложные взаимодействия и механизмы влияния PАС во взаимосвязи с инсулинорезистентностью затрудняют полное понимание биологических процессов, лежащих в основе ассоциаций, описанных разными авторами. В нашем исследовании было показано, что изученные генетические полиморфизмы могут быть предрасполагающими факторами к развитию кардиометаболических нарушений.

## Выводы

1. У лиц молодого возраста с метаболически нездоровой избыточной массой тела/ожирением выявлена более высокая частота сочетания абдоми-

нального ожирения с АГ в сравнении с таковыми с нормальной массой тела.

2. Наиболее выраженные нарушения углеводного и липидного обмена на фоне более высоких уровней лептина и низких концентраций адипонектина в сыворотке крови выявлены у лиц молодого возраста с метаболическим нездоровой избыточной массой тела/ожирением.

3. Более высокая частота аллеля Т гена ангиотензиногена AGTM235T обнаружена у лиц молодого возраста с метаболическим нездоровой избыточной массой тела/ожирением по сравнению с лицами с нормальной массой тела.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

1. Hruby A, Hu FB. The epidemiology of obesity: a big picture. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(7):673–689. doi:10.1007/s40273-014-0243-x
2. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight. Geneva: WHO; 2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [cited 2022 Jan 31].
3. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006;113(6):898–918. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.171016
4. Чулков В. С., Ленец Е. А., Чулков В. С., Гаврилова Е. С., Минина Е. Е., Жданова О. В. Гендерные особенности патогенеза, профилактики и лечения метаболического синдрома. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(4):371–382. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-371-382 [Chulkov VS, Lenets EA, Chulkov VS, Gavrilova ES, Minina EE, Zhdanova OV. Gender characteristics of the pathogenesis, prevention and treatment of metabolic syndrome. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(4):371–382. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-371-382. In Russian].
5. Cabandugama PK, Gardner MJ, Sowers JR. The renin-angiotensin-aldosterone system in obesity and hypertension: roles in the cardiorenal metabolic syndrome. *Med Clin North Am*. 2017;101(1):129–137. doi:10.1016/j.mcna.2016.08.009
6. Lastra G, Sowers JR. Obesity and cardiovascular disease: role of adipose tissue, inflammation, and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2013;15(2):49–57. doi:10.1515/hmbci-2013-0025
7. Thethi T, Kamiyama M, Kobori H. The link between the renin-angiotensin aldosterone system and renal injury in obesity and the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2012;14(2):160–169. doi:10.1007/s11906-012-0245-z
8. Pinheiro TA, Barcala-Jorge AS, Andrade JMO, Pinheiro TA, Ferreira ECN, Crespo TS et al. Obesity and malnutrition similarly alter the renin-angiotensin system and inflammation in mice and human adipose. *J Nutr Biochem*. 2017;48:74–82. doi:10.1016/j.jnutbio.2017.06.008
9. Szczepanska-Sadowska E, Rossi NF. Editorial: new trends in the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular disease. *Front Pharmacol*. 2021;12:790439. doi:10.3389/fphar.2021.790439
10. Te Riet L, van Esch JH, Roks AJ, van den Meiracker AH, Danser AH. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. *Circ Res*. 2015;116(6):960–975. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303587
11. Wu CK, Lee JK, Lin LY, Huang YT, Hwang JJ, Lin CL et al. Renin-angiotensin system genes polymorphisms and long-term prognosis in Taiwanese patients with hypertension and coronary artery disease. *Acta Cardiol Sin*. 2013;29(1):28–36.
12. Ji LD, Li JY, Yao BB, Cai XB, Shen QJ, Xu J. Are genetic polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system associated with essential hypertension? Evidence from genome-wide association studies. *J Hum Hypertens*. 2017;31(11):695–698. doi:10.1038/jhh.2017.29
13. Lelis DF, Pereira AC, Krieger JE, Mill JG, Santos SHS, Baldo MP. Polymorphisms of the renin-angiotensin system are not associated with overweight and obesity in a general adult population. *Arch Endocrinol Metab*. 2019;63(4):402–410. doi:10.20945/2359-3997000000155
14. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;1(38):7–42. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002 [Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. *J Atheroscler Dyslipidem*. 2020;1(38):7–42. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002. In Russian].
15. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugs JJ, Fox K, Mourad JJ et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J*. 2012;33(16):2088–2097. doi:10.1093/eurheartj/ehs075
16. Putnam K, Shoemaker R, Yiannikouris F, Cassis LA. The renin angiotensin system: a target of and contributor to dyslipidemias, altered glucose homeostasis, and hypertension of the metabolic syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;302(6):H1219–30. doi:10.1152/ajpheart.00796.2011
17. Pacholczyk M, Ferenc T, Kowalski J, Adamczyk P, Chojnowski J, Ponikowska I. Association of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type I receptor gene polymorphisms with extreme obesity in Polish individuals. *DNA Cell Biol*. 2013;32(8):435–442. doi:10.1089/dna.2013.2014
18. Takakura Y, Yoshida T, Yoshioka K, Umekawa T, Kogure A, Toda H et al. Angiotensinogen gene polymorphism (Met235Thr) influences visceral obesity and insulin resistance in obese Japanese women. *Metabolism*. 2006;55(6):819–824. doi:10.1016/j.metabol.2006.02.008
19. Pan YH, Wang M, Huang YM, Wang YH, Chen YL, Geng LJ et al. ACE gene I/D polymorphism and obesity in 1,574 patients with type 2 diabetes mellitus. *Dis Markers*. 2016;2016:7420540. doi:10.1155/2016/7420540
20. Motawi TK, Shaker OG, Shahin NN, Ahmed NM. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism association with obesity and some related disorders in Egyptian females: a case-control observational study. *Nutr Metab (Lond)*. 2016;13:68. doi:10.1186/s12986-016-0127-5

### Информация об авторах

Чулков Василий Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-0952-6856;

Гаврилова Елена Сергеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7137-6935;

Чулков Владислав Сергеевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1948-8523;

Панкова Екатерина Дмитриевна — аспирант кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-6301-7630;

Мартынов Сергей Александрович — соискатель кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-2336-6411;

Манжос Владислав Игоревич — студент 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-6580-3857.

#### Author information

Vasily S. Chulkov, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy, South Ural State Medical University, ORCID: 0000-0002-0952-6856;

Elena S. Gavrilova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Outpatient Therapy and Clinical Pharmacology, South Ural State Medical University, ORCID: 0000-0001-7137-6935;

Vladislav S. Chulkov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapy, South Ural State Medical University, ORCID: 0000-0002-1948-8523;

Ekaterina D. Pankova, MD, Post-graduate Student, Department of Therapy, South Ural State Medical University, ORCID: 0000-0002-6301-7630;

Sergey A. Martynov, MD, Department of Therapy, South Ural State Medical University, ORCID: 0000-0003-2336-6411;

Vladislav I. Manzhos, 5<sup>th</sup> year Student, Faculty of Medicine, South Ural State Medical University, ORCID: 0000-0001-6580-3857.