

Роль полиморфизма генов компонентов ренин-ангиотензиновой системы в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, избыточной массы тела и ожирения у жителей Республики Адыгея

Д. В. Муженя¹, А. Р. Тугуз², С. П. Лысенков¹,
Р. А. Тхакушинов¹, Р. Ш. Ожева³

¹ Майкопский технологический университет, медицинский институт,
Российская Федерация, Республика Адыгея, 385000, Майкоп, ул. Первомайская, 191

² Адыгейский государственный университет, НИИ комплексных проблем
Российская Федерация, Республика Адыгея, 385000, Майкоп, ул. Первомайская, 208

³ Республиканская детская клиническая больница,
Российская Федерация, Республика Адыгея, 385000, Майкоп, ул. Гагарина, 6

Для цитирования: Муженя Д. В., Тугуз А. Р., Лысенков С. П., Тхакушинов Р. А., Ожева Р. Ш. Роль полиморфизма генов компонентов ренин-ангиотензиновой системы в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, избыточной массы тела и ожирения у жителей Республики Адыгея // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2018. Т. 13. Вып. 4. С. 344–354. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2018.402>

Исследован полиморфизм генов AGT (*Met235Thr*; *rs699*), ACE (*Ins/Del*; *rs4646994*) и AGTR1 (*A1166C*; *rs5186*), ассоциированных как с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), так и ожирения у жителей Республики Адыгея. Использован SNP-метод (*single nucleotide polymorphism*) с аллель-специфическими праймерами на тест-системах «SNP-экспресс» НПФ «Литех» с электрофоретической детекцией результатов. Распределение частот и ассоциации мутаций AGT, ACE, AGTR1 генов проанализировано в контрольной группе (доноры, $n = 143$) юношей и девушек в возрасте $22,32 \pm 5,4$ лет без наследственной отягощенности и клинических проявлений ССЗ, а также у больных ($n = 46$; $44,26 \pm 12,2$ лет) — пациентов кардиологического отделения Адыгейской республиканской клинической больницы. Экспериментальные данные проанализированы статистическими методами в программе SPSS Statistics 17.0. В группе больных с верифицированными диагнозами болезней сердечно-сосудистой системы (БСС) статистически значимо повышена частота мутантного 1166C локуса ($p = 0,00003$; OR = 3,77 (2,22–6,38)) и патологического гомозиготного генотипа C1166C ($p = 0,00002$; OR = 10,36 (4,69–26,22)) гена AGTR1. У жителей Республики Адыгея не выявлено достоверных различий по распределению *Met235Thr* (AGT) и *Ins/Del* (ACE) аллелей в обследованных группах доноров и больных, а также корреляционных связей между частотами *Met235Thr*, *Ins/Del*, A1166C полиморфизмами и ожирением. Минорный 1166C полиморфизм гена AGTR1 ассоциирован с ССЗ и может быть использован в качестве информативного предиктора ССЗ для формирования групп риска, особенно среди лиц молодого возраста. Отсутствие ассоциации между *Met235Thr*, *Ins/Del* и A1166C аллельными вариантами генов и ожирением свидетельствует о необходимости анализа других полиморфизмов AGT, ACE и AGTR1 генов.

Ключевые слова: ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, полиморфизм генов, ренин-ангиотензиновая система, молекулярно-генетические маркеры.

Введение

По данным ВОЗ, среди основных причин повышения заболеваемости и смертности населения многих стран в XXI в. доминируют неинфекционные заболевания (НИЗ). Эпидемиологические аспекты перехода от инфекционных к неинфекционным заболеваниям связаны с болезнями системы кровообращения (БСК), злокачественными новообразованиями (ЗНО), хроническими воспалительными заболеваниями легких (ХВЗЛ), патологией эндокринной системы и др. органов [1].

Ежегодные потери от НИЗ составляют более 36 миллионов человек (63 % случаев), из которых 14 миллионов умирают преждевременно (до 50 лет). По прогнозам экспертов ВОЗ, при сохранении существующих тенденций к 2030 г. НИЗ, принимающие характер эпидемий, будут ежегодно уносить 52 миллиона жизней. Необходимо также отметить, что в последние годы неинфекционные заболевания имеют тенденцию к росту не только среди взрослого населения, но и лиц молодого возраста. Экономический ущерб только от БСК, ЗНО, ХВЗЛ, патологии эндокринной системы и других НИЗ в России составляет около 1 трлн рублей в год или около 3 % ВВП страны [1–4].

В соответствии с последними отчетами ВОЗ, основными факторами риска развития НИЗ в глобальном масштабе являются повышенное АД (более 18 % от всех случаев), ожирение, гипергликемия и гиперлипидемия. В России распространенность артериальной гипертензии (АГ) повышается с возрастом и составляет 33,3 % у 20–29-летних, 42,2 % — у 30–39-летних, 44,6 % — у 40–49-летних, 52,4 % — после 50 лет [1; 5].

Артериальная гипертензия достаточно часто ассоциируется с ожирением, избыточной массой тела, которые вовлечены в разные патологические состояния. В отчете ВОЗ за 2016 г. отмечается, что более 1,9 млрд взрослых (старше 18 лет) и 41 млн детей в возрасте до 5 лет страдают избыточной массой тела и ожирением. Всего с 1980 по 2014 г. этот показатель вырос более чем в два раза [1].

Связь ожирения с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) обусловлена тем, что жировая ткань вносит существенный вклад в нарушение функций миокарда и морфо-физиологических свойств сосудов, так как является источником триглицеридов, жирных кислот и атерогенных фракций холестерина. В ней активно синтезируются все компоненты ренин-ангиотензиновой системы (РАС): ренин, ангиотензин, ангиотензин-превращающий фермент (АСЕ). РАС вовлечена не только в поддержании гемодинамики, но также играет ключевую роль в регуляции метаболических процессов организма. Таким образом, накопление жировой массы является многофакторным процессом, в котором сама жировая ткань выступает в роли эндокринного и иммунного органа [6; 7].

Однако концепции развития ССЗ и ожирения под влиянием факторов риска, установленных ВОЗ, не дают полного представления о триггерных механизмах возникновения патологии и роли наследственности. Согласно современным данным, немаловажную роль в развитии заболеваний могут играть мутации — однонуклеотидные замены или полиморфизм (*SNP* — *single nucleotide polymorphism*) в ДНК, влияющие на регуляцию экспрессии соответствующих генов и структуры синтезируемых белковых продуктов. Одним из перспективных направлений в современной медицине может стать изучение *SNP* генов, регулирующих активность РАС в реализации патологических программ [8–10].

Выявление ранних и информативных молекулярных предикторов — полиморфизма маркерных генов, ассоциированных как с риском развития ССЗ, так и с избыточной массой тела, повысит эффективность донозологической диагностики патологических состояний, особенно среди лиц молодого возраста.

Цель: исследование полиморфизма генов *AGT* (*Met235Thr*; *rs699*), *ACE* (*Ins/Del*; *rs4646994*) и *AGTR1* (*A1166C*; *rs5186*), ассоциированных и с риском развития ССЗ, и с ожирением у жителей Республики Адыгея.

Материалы и методы

Контрольная группа (доноры, $n = 143$) состояла из юношей и девушек в возрасте $22,32 \pm 5,4$ лет, без наследственной отягощенности и клинических проявлений ССЗ, что подтверждено данными неинвазивных инструментальных исследований в условиях ЛПУ г. Майкопа (Республика Адыгея).

В исследование включены пациенты с ССЗ ($n = 46$), лечившиеся в отделениях кардиологии, нейрохирургии и хирургии сосудов Адыгейской республиканской клинической больницы (АРКБ) в возрасте $44,26 \pm 12,2$ лет с клиническими диагнозами ожирение (I–III степени по методике Кетле — отношение массы тела в кг к квадрату роста в м); нарушение липидного обмена разных форм (гиперхолестеринемия, триглицеридемия, дисбаланс ЛПВП и ЛПНП); ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ), ишемический инсульт (ИИ); другие ССЗ, развившиеся на фоне атеросклеротических изменений брахиоцефальных артерий, периферических сосудов нижних конечностей. Диагнозы подтверждены данными стандартных биохимических показателей крови, неинвазивными скрининговыми и углубленными инструментальными исследованиями: ЭКГ, мониторинг ЭКГ по Холтеру, нагрузочные пробы (велоэргометрия), ультразвуковая доплерометрия нижних конечностей, ультразвуковое триплексное сканирование сосудов нижних конечностей и брахиоцефальных артерий, эхокардиография (эхо-КГ) в условиях структурных подразделений АРКБ врачом-кардиологом высшей квалификационной категории Т. М. Ашкановой.

Возрастные отличия между группой больных (37–60 лет) и контролем, были обусловлены тем, что в большинстве случаев манифестация функциональных отклонений в работе сердечно-сосудистой системы развивается в более позднем возрасте.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинской декларации и с письменного информированного согласия всех участников эксперимента.

Полиморфизм генов ангиотензиногена (*AGT*), ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*) и рецептора 1 типа ангиотензина-2 (*AGTR1*) исследованы *SNP*-методом на тест-системах «*SNP-экспресс*» НПФ «Литех» с электрофоретической детекцией результатов. Образцы геномной ДНК доноров и больных выделены из стабилизированной ЭДТА цельной периферической крови реагентом «ДНК-экспресс-кровь» (НПФ «Литех») с последующей амплификацией в программируемом термостате «Терцик» (ООО «ДНК-Технология») и использованием двухпраймерной системы НПФ «Литех» (табл. 1).

Качество образцов геномной ДНК тестируется на спектрофотометре «*Nano-Drop 2000c*» (*Termo Scientific, USA*). Результаты исследований визуализированы

УФ-облучением (310 нм) в трансиллюминаторе «Gel Doc» («BioRad») с программным обеспечением «Quantity One» («BioRad»). Анализ литературных данных по нуклеотидным последовательностям AGT, ACE и AGTR1 осуществляли с помощью баз данных в сети Интернет: HuGENE (www.hugenavigator.com), NCBI (www.ncbi.nlm.nih.gov), Ensembl (www.ensembl.org), Gencards (www.genecards.org).

Таблица 1. Список праймеров, использованных в эксперименте

Мутация	Аллели	Символ аллеля	Праймер
ACE	Alu Deletion	D	5'-atacagtcactttt "no 285 bp Alu" atgtggttt-3'
	Alu Insertion	I	5'-atacagtcactttt "285 bp Alu0Φ atgtggttt-3'
AGT	M	C	5'-gaagactggctgctccctga C gggagccagtgtggacagca-3'
	T	T	5'-gaagactggctgctccctga T gggagccagtgtggacagca-3'
AGTR1	A	A	5'-cacttcactaccaaatagagc A ttagctacttttcagaattg-3'
	C	C	5'-cacttcactaccaaatagagc C ttagctacttttcagaattg-3'

Статистически значимые различия ($p < 0,05$) в обследованных группах вычислены с использованием непараметрического метода Фишера χ^2 для таблиц сопряженности 2×2 с поправкой Йейтса на непрерывность и расчетом отношения шансов (odds-ratio или OR), 95 % доверительного интервала (95 % CI). Корреляционный анализ проводили непараметрическим методом Спирмена в программе SPSS Statistics 17.0.

Результаты и обсуждение

Согласно современным данным, представленным в электронных информационных системах HuGENE, Ensembl, Gencards, одними из наиболее информативных маркеров ранней диагностики функциональных нарушений в работе сердечно-сосудистой системы, являются полиморфизмы Met235Thr, Ins/Del и A1166C генов AGT, ACE, а также AGTR1, так как их белковые продукты играют ключевую роль в регуляции системного артериального давления и сосудистого тонуса, через которые опосредуются все основные физиологические механизмы поддержания гомеостаза организма. Модификации гена в результате точечных мутаций (SNP-полиморфизма) могут привести к нарушениям в экспрессии, структуре синтезируемого белка и, как следствие, к изменению функциональной активности/оказываемого эффекта [9; 14–16].

Распределение аллельных вариантов и генотипов AGT, ACE и AGTR1 в общих выборках доноров и обследованных больных, независимо от их этнической и гендерной принадлежности, представлены в табл. 2.

Из трех типированных SNP (rs699, rs4646994, rs5186) генов системы PAC, достоверные различия в распределении частот полиморфизмов генов между донорами и больными с ССЗ выявлены только по AGTR1 (см. табл. 2). Следует подчер-

кнута, что в группе больных с верифицированными диагнозами БСК статистически значимо повышена частота мутантного 1166С локуса и патологического гомозиготного генотипа С1166С гена *AGTR1*. Риск развития ССЗ у носителей 1166С аллеля возрастает в 3,77 раз, а в случае с гомозиготным «мутантным» СС генотипом — в 10,36 раз (см. табл. 2), что подтверждает ассоциированность исследуемого 1166С полиморфизма и С1166С генотипа с повышенным риском развития БСК.

Таблица 2. Частота полиморфизма анализируемых генов у доноров и больных ССЗ

Контингент обследованных	Аллели		Генотипы			p OR (95 % CI)
<i>AGT</i> — <i>Met235Thr</i>	M235	235T	M235M	M235T	T235T	(rs699)
Больные (n = 46)	0,467	0,553	0,240	0,457	0,303	$p^1 > 0,05$ $p^2 > 0,05$
Контрольная группа (n = 140)	0,543	0,457	0,314	0,457	0,229	
<i>AGT2R1</i> — A1166C	A1166	1166C	A1166A	A1166C	C1166C	(rs5186)
Больные (n = 39)	0,500	0,500	0,410	0,179	0,410	$p^1 = 0,00003$ $OR^1 = 3,77$ (2,22–6,38) $p^2 = 0,00002^2$ $OR^2 = 10,36$ (4,69–26,22)
Контрольная группа (n = 143)	0,790	0,210	0,643	0,294	0,063	
<i>ACE</i> — <i>Ins/Del</i>	I	D	II	I/D	DD	(rs 4646994)
Больные (n = 30)	0,317	0,683	0,167	0,300	0,533	$p^1 > 0,05$ $p^2 > 0,05$
Контрольная группа (n = 65)	0,231	0,769	0,108	0,246	0,646	

Достоверность различий между контрольной группой и больными ССЗ (p^1 — аллели; p^2 — генотипы); OR^1 — относительный риск для аллелей, OR^2 — относительный риск для генотипов

Данный факт находит подтверждение в литературе [16–19], в которой аналогично нашим результатам показано, что С1166С генотип и 1166С аллель ассоциированы с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. По мнению С. Bonpardeaux и соавт. [20], это связано с тем, что A1166C SNP (rs5186) гена *AGTR1*, обусловленный нуклеотидной заменой в 1166 позиции аденина на цитозин (A > C), оказывает существенное влияние на экспрессию гена с последующим изменением функциональной активности рецептора и, как следствие, приводит к модификации в регуляции сосудистого тонуса, пролиферации эндотелия, окклюзии просвета сосуда.

Исследованиями, проведенными З.Н. Калакуток в Республике Адыгея (2000–2002 гг.), установлено, что 1166С аллель является прогностически неблагоприятным фактором риска развития эссенциальной гипертензии у жителей РА. В отли-

чие от результатов, полученных З. Н. Калакуток, нами доказана ассоциация с различными формами сердечно-сосудистых заболеваний. Данный факт подтверждает перспективность использования 1166С полиморфизма гена *AGTR1* в качестве информативного маркера ранней диагностики ССЗ и формирования групп риска среди лиц молодого возраста — носителей данного минорного аллеля [16–21].

Другим немаловажным направлением является исследование роли полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в развитии ожирения. Согласно современным данным, в жировой ткани РААС представлена ангиотензиногеном, ренином, альдостероном, а также их рецепторами и дополнительными факторами внутриклеточной сигнализации. Е. А. Трошина и соавт. [7] отмечают, что локально секретируемый и циркулирующий в системном кровотоке *AGT* может оказывать ауто- и паракринное влияние на регуляцию деятельности адипоцитов, увеличивая их количество за счет гипертрофии и дифференцировки из фибробластов. Напротив, снижение массы тела может приводить к уменьшению активности как системной, так и локальной РААС, что, в свою очередь, положительно отражается на показателях среднесуточного артериального давления [7].

Кроме того, P. Strauzzullo, F. Galletti (2004) установили, что ангиотензин играет важную роль в метаболизме липидов путем ингибирования липолиза и углеводного обмена, а также существенно снижает действие инсулина. Ряд исследователей предполагают, что полиморфизм *Met235Thr*, *Ins/Del* и *A1166C* генов РААС могут играть существенную роль не только в развитии ССЗ, но и ожирения [19; 23–27].

Для подтверждения возможной ассоциации *AGT*, *ACE* и *AGTR1* с развитием ожирения и использования их в качестве информативных маркеров нарушения метаболизма нами проведен корреляционный анализ связи исследуемых полиморфизмов генов *rs699*, *rs5186*, *rs4646994* среди больных ССЗ с ожирением (табл. 3).

Таблица 3. Корреляционная связь между генотипами и ожирением

Ожирение	<i>AGT</i>	<i>AGTR</i>	<i>ACE</i>
Коэффициент корреляции	–0,263	0,248	0,145
Значение (2-сторон.) (p^*)	0,081	0,076	0,082

Согласно полученным данным, у жителей Республики Адыгея экспериментально нами не выявлены корреляционные связи между частотами анализируемых *Met235Thr*, *Ins/Del* и *A1166C* полиморфизмов генов системы РАС и ожирением, что не подтверждает ассоциацию исследованных аллелей с развитием избыточной массы тела и не согласуется с выводами цитируемых авторов [19; 23–27].

А. Tounian и соавт. [28] также не установили ассоциацию *Met235Thr*, *Ins/Del* и *A1166C* полиморфизмов генов с верифицированным диагнозом ожирения у детей 8–14 лет ($n = 232$), но отмечают, что положительные результаты, полученные другими исследователями, скорее всего, связаны с генной или фенотипической экспрессией мутаций, которые реализуются в более старшем возрасте под влиянием таких неблагоприятных дополнительных факторов как табакокурение, алкоголь, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия и др., отсутствующих у детей [28].

Заключение. Экспериментально установлено, что наибольшей прогностической значимостью из проанализированных полиморфизмов *rs699*, *rs4646994* и *rs5186 AGT*, *ACE* и *AGTR1* генов у жителей Республики Адыгея с риском развития ССЗ обладают 1166С аллель и гомозиготный С1166С генотип *AGTR1*, особенно у лиц молодого возраста. С учетом полученных результатов об ассоциации *rs5186* ($p < 0,001$) с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний он может быть рекомендован как универсальный маркер при диагностики не только эссенциальной гипертензии, но других форм ССЗ. Следует также отметить, что для подтверждения роли РААС в регуляции метаболизма, предложенного Е. А. Трошиной и соавт. [7], необходим анализ других полиморфизмов *AGT*, *ACE* и *AGTR1* генов с учетом возраста, гендерной принадлежности, а также этнических особенностей, так как фенотипические проявления одних и тех же генетических систем в различных популяциях существенно варьируют. Также не установлена ассоциация *Met235Thr*, *Ins/Del* и *A1166C* с ожирением у больных с ССЗ и лиц молодого возраста.

Литература

1. World health organization. The top 10 causes of death. URL: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (accessed: 07.11.2018).
2. Сабанова З.Х., Эльгаров А.А. Хронические неинфекционные заболевания среди сельских школьников — эпидемиология, направления профилактики. // Профилактическая медицина (Профилактика заболеваний и укрепление здоровья). 2011. № 1. С. 66.
3. Сабирзянов В. П. Тенденции и закономерности неинфекционной заболеваемости взрослого населения республики Татарстан // Перспективы развития современной медицины. Сб. науч. тр. по итогам междунар. науч.-практ. конф. (Воронеж, 8 дек. 2015 г.). Воронеж, 2015. С. 206.
4. Гребенюк А. Ю., Каминский И. П., Кистенев Ю. В., Огородова Л. М., Патрушев М. В., Псахье С. Г. и др. Прогноз научно-технологического развития России: 2030. Медицина и здравоохранение. М.: Мин-во образования и науки РФ, Нац. исслед. ун-т «Высшая школа экономики», 2014. 48 с.
5. Картелишев А. В., Румянцев А. Г., Смирнова Н. С. Ожирение у детей и подростков. Причины и современные технологии терапии и профилактики. М.: Медпрактика-М, 2015. 280с.
6. Дедов И. И., Трошина Е. А. Жировая ткань и ее функция // Морбидное ожирение / под ред. И. И. Дедова. М.: Мед. информ. агентство, 2014. 600 с.
7. Трошина Е. А., Покусеева В. Н., Андреева Е. Н. Ожирение у женщин. М.: МИА, 2017. 272 с.
8. Шальнова С. А., Деев А. Д. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы ОСКАР // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006. № 6. С. 58–63.
9. Пузырев В. П., Фрейдин М. Б., Кучер А. Н. Генетическое разнообразие народонаселения и болезни человека. Томск: Печатная мануфактура, 2007. 320 с.
10. Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. Стратегии профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. // Клиническая медицина. 2012. № 4. С. 4–7.
11. HuGENavigator. URL: <https://phgkb.cdc.gov/HuGENavigator/searchSummary.do> (accessed: 05.11.2017).
12. Ensembl. URL: <http://www.ensembl.org/index.html> (accessed: 12.11.2017).
13. Gencards. URL: <http://www.genecards.org> (accessed: 08.11.2017).
14. Карнов Ю. А. Ренин-ангиотензиновая система сосудистой стенки как мишень для терапевтических вмешательств. // Кардиология. 2003. № 5. С. 97–101.
15. Муженя Д. В. Патофизиологическая роль и прогностическая значимость M235T полиморфизма гена ангиотензиногена (AGT) при болезнях сердечного континуума (БСК). // Вестник АГУ. Сер. Естественно-математических и технических наук. 2012. №1 (93). С. 66–79.
16. Затеишиков Д. А., Минушкина Л. О., Баринов В. Г., Цимбалова Т. Е., Кудряшова О. Ю., Чистяков Д. А. и др. Изучение антикоагулянтных свойств эндотелия с помощью стандартного веноок-

- ключивного теста. // Грацианский бюллетень эксперимент. биологии и медицин. 2007. № 12. С. 605–608.
17. Целуйко В. И., Попова Е. И. Генетические аспекты инфаркта миокарда. // Сердце и судины. 2008. № 1. С. 47–53.
 18. Мулерова Т. А., Понасенко А. В., Цепкина А. В., Огарков М. Ю. Полиморфизм A1166C гена рецептора 1 типа к ангиотензиногену (AGTR1) среди коренных и некоренных жителей Горной Шории. // Современные проблемы науки и образования (Электронный журнал). 2017. № 3. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26436> (дата обращения: 14.11.2017).
 19. Зотова Т. Ю., Кубанова А. П., Азова М. М., Аит А. А. Особенности клинического течения артериальной гипертензии в зависимости от полиморфного варианта гена AGTR1 // Клиническая медицина. 2017. № 5. С. 404–407.
 20. Bonmardeaux A., Davies E., Jeunemaitre X., Fery I., Charru A., Clauser E. et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. // Hypertension. 1994. № 24. P. 63–69.
 21. Калакуток З. Н. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и риск развития эссенциальной гипертензии у адыгов и русских: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Майкоп, 2002. 24 с.
 22. Strauzzullo P. Impact of the rennin-angiotensin system on lipid and carbohydrate metabolism. // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2004. No. 13. P. 325–333.
 23. Palatini P., Ceolotto G., Dorigatti F., Mos L., Santonastaso M., Bratti P. et al. Angiotensin II Type 1 Receptor Gene Polymorphism Predicts Development of Hypertension and Metabolic Syndrome // Am. J. Hypertens. 2009. No. 22 (2). P. 208–214.
 24. Procopciuc L., Sitar-Tăut, A., Pop D., Sitar-Tăut D. A., Olteanu I., Zdrenghea D. Renin angiotensin system polymorphisms in patients with metabolic syndrome (MetS) // Eur. J. Intern. Med. 2010. No. 5. P. 414–418.
 25. Pacholczyk M., Ferenc T., Kowalski J., Ponikowska I. Association of Angiotensin-Converting Enzyme and Angiotensin II Type I Receptor Gene Polymorphisms with Extreme Obesity in Polish Individuals // DNA and Cell Biology. 2013. No. 32(8). P. 435–442.
 26. Abd El-Aziz T. A., Mohamed R. H., Rezk N. A. Association of angiotensin II Type I and type II Receptor genes polymorphisms with the presence of premature coronary disease and metabolic syndrome // Mol. Biol. Rep. 2014. No. 41. P. 1027–1033.
 27. Zotova T. Y., Kubanova A. P., Aissa A. A., Gigani O. O., Frolov V. A. Analysis of Polymorphism of Angiotensin System Genes (ACE, AGTR1, and AGT) and Gene ITGB3 in Patients with Arterial Hypertension in Combination with Metabolic Syndrome // Bull. Exp. Biol. Med. 2016. No. 161. P. 328–334.
 28. Tounian A., Aggoun Y., Lacorte J., Tounian P. Influence of polymorphisms in candidate genes on early vascular alterations in obese children // Archives of Cardiovascular Diseases. 2010. No. 1. P. 10–18.

Статья поступила в редакцию 19 декабря 2017 г.

Статья рекомендована в печать 27 августа 2018 г.

Контактная информация:

Муженя Дмитрий Витальевич — канд. биол. наук, доц.; dmuzhenya@mail.ru

Тугуз Аминат Рамазановна — д-р биол. наук; lab_genetic@mail.ru

Лысенков Сергей Петрович — д-р мед. наук, проф.; sergey-prof@mail.ru

Тхакушинов Рустем Аскарбиевич — rustem.01@yandex.ru

Ожева Разиет Шумафовна — ozheva_roza@mail.ru

Role of gene polymorphism of the renin-angiotensin system components in development of cardiovascular diseases, excess body weight and obesity in inhabitants of the Adyghea Republic

D. V. Muzhenya¹, A. R. Tuguz², S. P. Lysenkov¹,
R. A. Thakushinov¹, R. S. Ozheva³

¹ Maikop Technological University, Medical Institute,
191, ul. Pervomaiskaya, Maikop, 385000, Republic of Adyghea, Russian Federation

² Adyghe State University, Research Institute of Complex Problems
208, ul. Pervomaiskaya, Maikop, 385000, Republic of Adyghea, Russian Federation

³ Republican Children's Clinical Hospital,
6, ul. Gagarina, Maikop, 385000, Republic of Adyghea, Russian Federation

For citation: Muzhenya D.V., Tuguz A.R., Lysenkov S.P., Thakushinov R.A., Ozheva R.S. Role of gene polymorphism of the renin-angiotensin system components in development of cardiovascular diseases, excess body weight and obesity in inhabitants of the Adyghea Republic. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*, 2018, vol. 13, issue 4, pp. 344–354. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2018.402> (In Russian)

The aim of the study was to study the polymorphisms of the *AGT* (*Met235Thr*; *rs699*), *ACE* (*Ins/Del*; *rs4646994*) and *AGTR1* (*A1166C*; *rs5186*) genes associated with both CVD risk and obesity in the Republic of Adyghea. Materials and methods. Polymorphisms (*rs699*, *rs4646994*, *rs5186*) are investigated by the single nucleotide polymorphism method (SNP) using allele-specific primers in the SNP-express test systems of NPF Liteh with electrophoretic detection of results. Distribution of frequencies and associations of *AGT*, *ACE*, *AGTR1* gene mutations has been analyzed in control group (donors, $n = 143$) of young men and girls at the age of 22.32 ± 5.4 years without hereditary burden and clinical manifestations of cardiovascular disease, as well as at patients ($n = 46$; 54.26 ± 12.2 years) of the Cardiological Department of the Adyghe Republican Clinical Hospital. Experimental data have been analysed by statistical methods using the SPSS Statistics 17.0 program. Results. A group of patients with the verified diagnoses of heart continuum diseases (DWC), show a statistically significantly increased frequency of mutant 1166C locus ($p = 0.00003$; $OR = 3.77$ (2.22–6.38)) and pathological homozygous C1166C genotype ($p = 0.00002$; $OR = 10.36$ (4.69–26.22)) of *AGTR1* gene. No reliable distinctions have been revealed in a distribution of *Met235Thr* (*AGT*), and *Ins/Del* (*ACE*) alleles in the examined groups of donors and patients at inhabitants of Adyghea Republic, as well as no correlation relationships have been identified between frequencies of *Met235Thr*, *Ins/Del*, and A1166C polymorphisms and obesity. Minor 1166C polymorphism of the *AGTR1* gene is associated with heart continuum diseases and can be used as an informative predictor of cardiovascular diseases for the formation of risk groups, especially among persons of young age. The absence of associations between *Met235Thr*, *Ins/Del* and A1166C allelic variants of genes and dyslipidemia points to need of the analysis of some other *AGT*, *ACE* and *AGTR1* gene polymorphisms obtained as a result of research in the Adyghea Republic.

Keywords: obesity, cardiovascular diseases, gene polymorphisms, renin-angiotensin system, molecular genetic markers.

References

1. World health organization. *The top 10 causes of death*. Available at: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (accessed: 07.11.2018).
2. Sabanova Z.K., Elgarov A.A. Khronicheskie neinfektsionnye zabolovaniia sredi sel'skikh shkol'nikov — epidemiologiia, napravleniia profilaktiki [Chronic non-infectious diseases among rural schoolchildren — epidemiology, areas of prevention]. *Profilakticheskaia meditsina (Profilaktika)*

- zabolevanii i ukreplenie zdorov'ia) [*Preventive Medicine (Prevention of Disease and Health Promotion)*], 2011, no. 1, p. 66. (In Russian)
3. Sabirzyanov V. P. Tendentsii i zakonomernosti neinfektsionnoi zabolevaemosti vzroslogo naseleniia respublikii Tatarstan [Tendencies and patterns of non-infectious morbidity in the adult population of the Republic of Tatarstan]. *Perspektivy razvitiia sovremennoi meditsiny. Sbornik nauchnykh trudov po itogam mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii* [Prospects for the development of modern medicine. Collection of proceedings on the results of an international scientific and practical conference. (Voronezh, 8 Dec., 2015)]. Voronezh, 2015, p. 206. (In Russian)
 4. Grebenyuk A. Y., Kaminsky I. P., Kistenev Y. V., Ogorodova L. M., Patrushev M. V., Psakhie S. G. et al. *Prognoz nauchno-tehnologicheskogo razvitiia Rossii: 2030. Meditsina i zdavoookhranenie* [Forecast of scientific and technological development of Russia: 2030. Medicine and health]. Moscow, Ministerstvo obrazovaniia i nauki Rossiiskoi Federatsii, Natsionalnyi issledovatel'skii universitet «Vysshiaia shkola ekonomiki», 2014. 48 p. (In Russian)
 5. Kartelishev A. V., Rummyantsev A. G., Smirnova N. S. *Ozhirenie u detei i podrostkov. Prichiny i sovremennye tekhnologii terapii i profilaktiki* [Obesity in children and adolescents. Causes and modern technologies of therapy and prevention]. Moscow, Medpraktika-M Publ., 2015, 280 p. (In Russian)
 6. Dedov I. I., Troshina E. A. *Zhirovaia tkan' i ee funktsiia* [Adipose tissue and its function]. Ed. by I. I. Dedov. *Morbidnoe ozhirenie* [Morbid obesity]. Moscow, Medical information agency Publ., 2014, 600 p. (In Russian)
 7. Troshina E. A., Pokusaeva V. N., Andreeva E. N. *Ozhirenie u zhenshchin* [Obesity in women]. Moscow, Medical information agency Publ., 2017, 272 p. (In Russian)
 8. Shalnova S. A., Deev A. D. *Kharakteristika patsientov vysokogo riska. Rezul'taty epidemiologicheskoi chasti nauchno-obrazovatel'noi programmy OSKAR* [Characteristics of patients at high risk. The results of the epidemiological part of the scientific and educational program OSCAR]. *Kardiovaskuliarnaiia terapiia i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention], 2006, no. 6, pp. 58–63. (In Russian).
 9. Puzryev V. P., Freidin M. B., Kucher A. N. *Geneticheskoe raznoobrazie narodonaseleniia i bolezni cheloveka* [Genetic diversity of population and human diseases]. Tomsk, Pechatnaia manufaktura Publ., 2007, 320 p. (In Russian)
 10. Oganov R. G., Maslennikova G. Y. *Strategii profilaktiki serdechno-sosudistykh zabolevanii v Rossiiskoi Federatsii* [Strategies for preventing cardiovascular diseases in the Russian Federation]. *Klinicheskaiia meditsina* [Clinical medicine], 2012, no. 4, pp. 4–7. (In Russian)
 11. HuGENavigator. Available at: <https://phgkb.cdc.gov/HuGENavigator/searchSummary.do> (accessed: 05.11.2017).
 12. Ensembl. Available at: <http://www.ensembl.org/index.html> (accessed: 12.11.2017).
 13. Gencards. Available at: <http://www.genecards.org> (accessed: 08.1.2017).
 14. Karpov Y. A. *Renin-angiotenzinovaia sistema sosudistoi stenki kak mishaen' dlia terapevticheskikh vmeshatel'stv* [Renin-angiotensin system of the vascular wall as a target for therapeutic interventions]. *Kardiologiia* [Cardiology], 2003, no. 5, pp. 97–101. (In Russian)
 15. Muzhenya D. V. *Patofiziologicheskaiia rol' i prognosticheskaiia znachimost' M235T polimorfizma gena angiotenzinogena (AGT) pri bolezniakh serdechnogo kontinuum (BSK)* [Pathophysiological role and prognostic significance of M235T polymorphism of the angiotensinogen gene (AGT) in diseases of the cardiac continuum (DCC)]. *Vestnik AGU. Ser. Estestvenno-matematicheskikh i tekhnicheskikh nauk* [Bulletin of the ASU. Ser. Natural-mathematical and technical sciences], 2012, no. 1 (93), pp. 66–79. (In Russian)
 16. Zateyshikov D. A., Minushkina L. O., Barinov V. G., Tsymbalova T. E., Kudryashova O. Y., Chistyakov D. A. et al. *Izuchenie antikoagulantnykh svoistv endotelii s pomoshch'iu standartnogo venookkliuzivnogo testa* [A study of the anticoagulant properties of the endothelium by means of a standard venoocclusive test]. *Gratsianskii Biulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny* [The Gratian Bulletin of Experimental Biology and Medicine], 2007, no. 12, pp. 605–608. (In Russian)
 17. Tseluyko V. I., Popova E. I. *Geneticheskie aspekty infarkta miokarda* [Genetic aspects of myocardial infarction]. *Serdtsie i sudini* [Heart disease], 2008, no. 1, pp. 47–53. (In Russian)
 18. Mulerova T. A., Ponasenko A. V., Tsepokina A. V., Ogarkov M. Y. *Polimorfizm A1166S gena retseptora 1 tipa k angiotenzinogenu (AGTR1) sredi korennykh i nekorennykh zhitelei Gornoi Shorii* [Polymorphism of the A1166C gene of the receptor of type 1 to angiotensinogen (AGTR1) among the indigenous and non-indigenous inhabitants of mountain Shoria]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia (Elektronnyi zhurnal)* [Modern problems of science and education (Electronic Journal)], 2017, no. 3. Available at: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26436> (accessed: 14.11.2017). (In Russian)

19. Zotova T. Y., Kubanova A. P., Azova M. M., Ait A. A. Osobennosti klinicheskogo techeniya arterial'noi gipertenzii v zavisimosti ot polimorfno go varianta gena AGTR1 [Features of the clinical course of arterial hypertension, depending on the polymorphic version of the gene AGTR1]. *Klinicheskaya meditsina [Clinical medicine]*, 2017, no. 5, pp. 404–407. (In Russian)
20. Bonnardeaux A., Davies E., Jeunemaitre X., Fery I., Charru A., Clauser E. et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. *Hypertension*, 1994, no. 24, pp. 63–69.
21. Kalakutok Z. N. *Polimorfizm genov renin-angiotenzin-al'dosteronovoi sistemy i risk razvitiia essentsial'noi gipertonii u adygov i russkikh*. Authoref. dis. kand. med. [Polymorphism of the genes of the renin-angiotensin-aldosterone system and the risk of developing essential hypertension in adygs and Russians. Thesis of PhD]. Maikop, 2002, 24p. (In Russian)
22. Strauzzullo P. Impact of the rennin-angiotensin system on lipid and carbohydrate metabolism. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*, 2004, no. 13, pp. 325–333.
23. Palatini P., Ceolotto G., Dorigatti F., Mos L., Santonastaso M., Bratti P. et al. Angiotensin II Type 1 Receptor Gene Polymorphism Predicts Development of Hypertension and Metabolic Syndrome. *Am. J. Hypertens*, 2009, no. 22, vol. 2, pp. 208–214.
24. Procopciuc L., Sitar-Tăut, A., Pop D., Sitar-Tăut D. A., Olteanu I., Zdrengea D. Renin angiotensin system polymorphisms in patients with metabolic syndrome (MetS). *Eur. J. Intern. Med.*, 2010, no. 5, pp. 414–418.
25. Pacholczyk M., Ferenc T., Kowalski J., Ponikowska I. Association of Angiotensin-Converting Enzyme and Angiotensin II Type I Receptor Gene Polymorphisms with Extreme Obesity in Polish Individuals. *DNA and Cell Biology*, 2013, no. 32, vol. 8, pp. 435–442.
26. Abd El-Aziz T. A., Mohamed R. H., Rezk N. A. Association of angiotensin II type I and type II receptor genes polymorphisms with the presence of premature coronary disease and metabolic syndrome. *Mol. Biol. Rep.*, 2014, no. 41, pp. 1027–1033.
27. Zotova T. Y., Kubanova A. P., Aissa A. A., Gigani O. O., Frolov V. A. Analysis of Polymorphism of Angiotensin System Genes (ACE, AGTR1, and AGT) and Gene ITGB3 in Patients with Arterial Hypertension in Combination with Metabolic Syndrome. *Bull. Exp Biol Med.*, 2016, no. 161, pp. 328–334.
28. Tounian, A., Aggoun Y., Lacorte J., Tounian P. Influence of polymorphisms in candidate genes on early vascular alterations in obese children. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 2010, no. 1, pp. 10–18.

Received: December 19, 2017

Accepted: August 27, 2018

Author's information:

Dmitriy V. Muzhenya — PhD, Associate Professor; dmuzhenya@mail.ru

Aminat R. Tuguz — Dr. Sci. in Biology; lab_genetic@mail.ru

Sergey P. Lysenkov — MD, Professor; sergey-prof@mail.ru

Rustem A. Takushinov — rustem.01@yandex.ru

Raziet Sh. Ozheva — ozheva_roza@mail.ru