

ПОЛИМОРФИЗМ 1166A>C ГЕНА *AGTR1* КАК МАРКЕР МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ПОПУЛЯЦИИ ЖИТЕЛЕЙ-СЕВЕРЯН



© И.Н. Безменова*, И.В. Аверьянова

Научно-исследовательский центр «Арктика» Дальневосточного отделения Российской академии наук, Магадан, Россия

Обоснование. В настоящее время дислипидемии принято рассматривать в качестве одного из значимых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что генетические полиморфизмы рецептора ангиотензина II типа I (*AGTR1*) являются генами-кандидатами для гипертонии, диабета, осложнений диабета и ожирения. Поскольку в настоящее время представленные в литературе результаты, демонстрирующие связь полиморфизма 1166A>C (rs5186) гена *AGTR1* с нарушениями углеводного и липидного обмена в популяциях жителей-северян, немногочисленны и противоречивы, наше исследование было направлено на попытку восполнить данный научный пробел.

Цель. Целью настоящего исследования явилось изучение полиморфизма 1166A>C (rs5186) гена *AGTR1* как маркера метаболических нарушений в популяции жителей-северян.

Материалы и методы. В исследованиях приняли участие мужчины-северяне из числа европеоидного населения Магаданской области в возрасте от 24 до 56 лет (средний возраст $43,7 \pm 1,4$ года). У испытуемых проводили определение однонуклеотидного полиморфизма гена *AGTR1* (rs5186) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием набора реагентов «SNP-Скрин» (производства «Синтол», Россия). Также анализировались показатели физического развития и сердечно-сосудистой системы, концентрации глюкозы, инсулина, гликированного гемоглобина, С-реактивного белка, общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности, холестерина липопротеидов низкой плотности. Стандартными методами были рассчитаны индекс инсулинорезистентности, коэффициент атерогенности.

Результаты. В протестированную выборку вошел 101 доброволец. По результатам генотипирования все обследуемые разделены на две группы: 1-я группа — жители-северяне с гомозиготным генотипом AA (n=55) и 2-я группа — носители полиморфного аллеля *AGTR1**C с генотипами AC и CC (n=46). В наших исследованиях установлено, что группа носителей аллельного варианта *AGTR1**C характеризовалась более неблагоприятными показателями липидограмм: значимо более высокими показателями общего холестерина ($5,77 \pm 0,11$, $p=0,045$), липопротеинов низкой плотности ($3,87 \pm 0,09$, $p=0,009$), а также триглицеридов ($1,43 \pm 0,06$, $p=0,035$) и коэффициента атерогенности ($3,61 \pm 0,10$, $p=0,001$) на фоне значимо более низких показателей липопротеинов высокой плотности ($1,30 \pm 0,03$, $p=0,008$). Тогда как для группы гомозигот AA, напротив, были характерны значимо более высокие показатели гликемии натощак ($5,74 \pm 0,14$, $p=0,006$) и гликированного гемоглобина ($5,74 \pm 0,09$, $p=0,001$), величины которых определяются как состояние преддиабета. Межгрупповых различий в антропометрических характеристиках и гемодинамических показателях сердечно-сосудистой системы выявлено не было.

Заключение. Исследование показало, что в популяции здоровых жителей-северян у носителей полиморфного варианта *AGTR1**C наблюдаются нарушения липидного профиля на фоне оптимизации показателей углеводного обмена с отсутствием влияния на показатели артериального давления и антропометрические характеристики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: углеводный обмен; липидный обмен, полиморфизм 1166A>C (rs5186) гена *AGTR1*; показатели физического развития; сердечно-сосудистая система.

1166A>C POLYMORPHISM OF THE *AGTR1* GENE AS A MARKER OF METABOLIC DISORDERS IN THE NORTH RESIDENTS

© Irina N. Bezmenova*, Inessa V. Averyanova

Scientific Research Center "Arktika", Far East Branch of the Russian Academy of Sciences, Magadan, Russia

BACKGROUND: dyslipidemia is currently considered to be one of cardiovascular risk factors. Angiotensin II receptor type I (*AGTR1*) genetic polymorphisms are known as candidate genes for hypertension, diabetes, as well as for diabetes and obesity complications. Until now, there are not much data on how 1166A>C (rs5186) polymorphism of the *AGTR1* gene correlates with Northerners' carbohydrate and lipid metabolism disorders. In addition, the data are contradictory. Following on from this, we see it is relevant to study the subject.

AIM: this research assessed variants of 1166A>C (rs5186) polymorphism of the *AGTR1* gene as a predictor of dyslipidemia, carbohydrate metabolism disorders, overweight, and hypertension.

MATERIALS AND METHODS: the North residents from Magadan Region, Caucasian by ethnicity, aged from 24 to 56 (average age 43.7 ± 1.4 yrs) participated in the survey. By real-time polymerase chain reaction we determined the single nucleotide polymorphism of the *AGTR1* (rs5186) gene. We also analyzed physical development and cardiovascular variables as well as the concentrations of glucose, insulin, glycosylated hemoglobin, C-reactive protein, total cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol, and low-density lipoprotein cholesterol. The insulin resistance index and the atherogenicity coefficient were calculated using standard methods.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



RESULTS: the examined subjects were one hundred and one volunteers. According to the results of genetic analysis, 55 people were assigned to the group of homozygotes for the wild type (AA) and 46 people were assigned to the group of the *AGTR1**C allele variant carriers (heterozygotes and homozygotes AC+CC). Our findings contributed to the evidence on more unfavorable lipid pictures showed by the *AGTR1**C allele variant carriers: significantly high values of total cholesterol ($5,77\pm 0,11$, $p=0.045$), low-density lipoproteins ($3,87\pm 0,09$, $p=0.009$), triglycerides ($1,43\pm 0,06$, $p=0.035$), and atherogenicity coefficient ($3,61\pm 0,10$, $p=0.001$), along with significantly low values of high-density lipoproteins ($1,30\pm 0,03$, $p=0.008$). The above indicators were observed as opposed to significantly high fasting glycemia ($5,74\pm 0,14$, $p=0.006$) and glycosylated hemoglobin ($5,74\pm 0,09$, $p=0.001$) exhibited by the AA homozygotes subjects whose indices could be defined as the state of prediabetes. No intergroup differences were found in anthropometric or cardiovascular variables.

CONCLUSION: thus, we could see impairments in the lipid pictures of the *AGTR1**C polymorphic variant carriers along with the optimization of carbohydrate metabolism and no effect on the blood pressure or anthropometric characteristics.

KEYWORDS: carbohydrate metabolism; lipid metabolism; genetic polymorphism; human angiotensin II type I receptor gene; physical development indicators; cardiovascular system.

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время дислипидемии принято рассматривать в качестве одного из значимых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Состояние дислипидемии связано с хроническим воспалением, что, в свою очередь, потенцирует развитие многих заболеваний, таких как сахарный диабет 2 типа, хронические заболевания почек, а также сердечно-сосудистые заболевания [2]. По статистике ВОЗ, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний занимает лидирующие позиции во всем мире, опережая смертность от онкологических и инфекционных патологий всех возрастных категорий, в том числе и молодого трудоспособного населения [3].

Учитывая роль генетической предрасположенности в развитии и прогрессировании данной патологии, в настоящее время применяется несколько исследовательских стратегий для раннего выявления и разработки методов профилактики и лечения в группах высокого риска, таких как, например, население северных регионов. Известно, что наиболее чувствительным показателем адаптационной резистентности у жителей Севера являются показатели эндокринно-метаболического гомеостаза [4]. При проживании в экстремальных экологических северных условиях в ответ на стрессовые факторы среды у северян наблюдается переключение энергетического обмена с углеводного типа на липидный. При этом меняются показатели липидного и углеводного обмена, гормонального статуса. Данные изменения находят свое отражение в увеличении степени напряженности в работе многих функциональных систем, что и позволяет относить жителей-северян к группе повышенного риска в отношении развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, дислипидемий и инсулинорезистентности [5].

Молекулярно-эпидемиологические исследования однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) генов-кандидатов стали эффективным способом изучения патогенеза мультифакториальной патологии, такой как артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) представляет собой сложный многоуровневый механизм, регулирующий сосудистый тонус, метаболический гомеостаз, водный и электролитный баланс [6]. Например, на сегодняшний день идентифицировано более 150 генов-кандидатов артериальной гипертен-

зии, и ген рецептора ангиотензина II типа I человека (*AGTR1*) является одним из них. Ген *AGTR1* экспрессируется в организме человека, кодирует рецептор ангиотензина II 1-го типа, локализован на хромосоме 3q21-25 и состоит из 5 экзонов, 4 из которых не транслируются и альтернативно сплайсируются. Полиморфизм 1166A>C (rs5186) в 3'-нетранслируемой области гена *AGTR1* может быть вовлечен в посттранскрипционную модификацию мРНК. Данный полиморфизм влияет на гипотензивную функцию антагонистов рецепторов ангиотензина II, изменяя чувствительность этих рецепторов [7]. Ряд исследований демонстрирует связь 1166A>C (rs5186) полиморфизма гена *AGTR1* с гипертензией, сужением сосудов и задержкой натрия в организме [8, 9].

Было установлено, что полиморфизмы гена *AGTR1* тесно связаны с развитием артериальной жесткости, действуя в комбинации с другими полиморфизмами генов или отдельно [10]. В литературе представлены данные об ассоциации полиморфизма данного гена с развитием сахарного диабета и его осложнений. Так, в исследованиях T.S. Ahluwalia и соавт., 2009 [11], и V.N. Shah и соавт., 2013 [12], показана ассоциация аллеля C (A1166C) гена *AGTR1* с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и генотипа CC с диабетической нефропатией у обследуемых Северной Индии. Однако другое исследование, проведенное P. Prasad и соавт., 2006 [13], не выявило ассоциаций у азиатских пациентов с СД2.

Вопрос вовлеченности полиморфизмов гена *AGTR1* в механизмы развития ожирения до сих пор остается открытым. Существует несколько предположений относительно его роли, включая экспрессию *AGTR1* в жировой ткани, его участие в производстве различных белков и молекул адипоцитами (простаглицлин, норэпинефрин, оксид азота). В исследованиях казахской популяции показана протективная роль генотипа AC гена *AGTR1* (1166A>C, rs5186) в отношении ожирения [14], в то время как в румынской популяции выявлена значимая связь генотипов CC и AC с ожирением [15]. Однако в других исследованиях подобной ассоциации не обнаружено [16]. Поскольку в настоящее время в литературе не представлено достаточно результатов, демонстрирующих связь полиморфизма 1166A>C (rs5186) гена *AGTR1* с нарушениями углеводного и липидного обменов в популяциях жителей-северян, наше исследование было направлено на попытку заполнить данный научный пробел.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования явилось изучение полиморфизма 1166A>C (rs5186) гена *AGTR1* как маркера метаболических нарушений в популяции жителей-северян.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проведено на базе НИЦ «Арктика» ДВО РАН г. Магадана.

Время исследования. Набор материала продолжался с октября 2021 г. по февраль 2022 г.

Исследуемые популяции

Произведено изучение одной популяции мужчин-северян преимущественно европеоидов проживающих или рожденных на территории Магаданской области.

Критерии включения: 1) мужской пол, 2) условно здоровые, относящиеся к 1–2 группам здоровья, 3) неродственные мужчины.

Критерии исключения: 1) наличие подтвержденных хронических или инфекционных заболеваний, 2) наличие жалоб на состояние здоровья в период исследования.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Исследуемая выборка сформирована сплошным методом из числа жителей-северян, удовлетворяющих критериям включения.

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое экспериментальное поперечное одновыборочное сравнительное исследование.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Антропометрическое обследование проводилось в утренние часы (8:00–10:00). Протокол исследования включал следующие измерения: длина тела (см), масса тела (кг), окружность груди (см), окружность талии (см), индекс массы тела (ИМТ, кг/м²) рассчитывали как отношение массы тела (кг) к росту (м) в квадрате. Общее содержание жира (в % от массы тела) в организме измеряли с использованием метода биоэлектрического сопротивления с помощью биоимпедансного анализатора «Диамант-АИСТ» (Россия). С помощью тонометра (Nessei DS-1862, Япония) измеряли показатели систолического (САД, мм рт. ст.) и диастолического (ДАД, мм рт. ст.) артериального давления, пульса (ЧСС, уд./мин). У испытуемых проводили забор венозной крови натощак из локтевой вены вакуумной системой с консервантом (ЭДТА) в лаборатории ООО «Юнилаб-Хабаровск» для оценки показателей липидного и углеводного обменов, а также для молекулярно-генетического исследования.

Методы

Критерии соответствия определены на основании анкетирования участников исследования.

Экстракция ДНК осуществлялась стандартным методом с применением фенол-хлороформа. Для определения однонуклеотидного полиморфизма (SNP) гена *AGTR1*

(rs5186) использовали набор реагентов «SNP-Скрин» (производства «Синтол», Россия) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Анализ глюкозы натощак определяли гексокиназным методом на биохимическом анализаторе AU 680 (Beckman Coulter, США). уровень инсулина определяли с использованием иммунохимического анализатора IMMULITE 2000XpI (Siemens, США) методом ферментативно-усиленной хемилюминесценции. Оценка инсулинорезистентности производилась на основе предложенной D.R Matthews. и соавт. (1985) формуле для расчета индекса HOMA-IR: (Инсулин (мкМе/мл) × Глюкоза (ммоль/л))/22,5 [17]. Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) определяли на автоматическом анализаторе D10 (Bio-Rad, США) с помощью референсного метода — жидкостной ионообменной хроматографии высокого давления. С-реактивный белок анализировали методом иммунотурбидиметрии на биохимическом анализаторе AU 680 (Beckman Coulter, США).

Содержание общего холестерина (ОХС, ммоль/л), триглицеридов (ТГ, ммоль/л), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП, ммоль/л) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП, ммоль/л) определялось колориметрическим фотометрическим методом с использованием AU 680 (Beckman Coulter, США). С использованием полученных показателей оценивали атерогенность липидного профиля на основе расчета коэффициента атерогенности (КА), который вычисляли по следующей формуле: $КА = (ОХС - ЛПВП) / ЛПВП$ [18]. Дислипидемию анализируемых характеристик определяли исходя из критериев Российских рекомендаций VII пересмотра 2020 г. [19] и на основе доклада экспертов NCEP [20].

Анализ в подгруппах

В зависимости от присутствия в генотипе респондентов полиморфного аллеля *AGTR1**C вся анализируемая выборка была разделена на 2 группы: 1-я группа — жители-северяне с гомозиготным генотипом AA (n=55) и 2-я группа — жители-северяне носителей полиморфного аллеля *AGTR1**C с генотипами AC и CC (n=46).

Статистический анализ

Для статистической обработки результатов использовали пакет программ Statistica 7.0. Для характеристики признаков рассчитывали среднюю арифметическую величину (M) и ошибку средней величины признака (m). Межгрупповые различия определяли с помощью t-критерия Стьюдента. При этом критический уровень статистической значимости (p) принимали равным 0,05. Частоты генотипов и аллелей рассчитывали с использованием онлайн-калькулятора равновесия Харди–Вайнберга, представленного на сайте medstatistic.ru. Сравнение частот генотипов осуществляли с применением критерия χ^2 (Пирсона) (при p>0,05 равновесие выполняется).

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом НИЦ «Арктика» ДВО РАН (протокол №002/021 от 26.11.2021 г.). Все пациенты перед включением в исследование были ознакомлены с целью, задачами и ходом исследования. До включения в исследование у всех участников было получено письменное

Таблица 1. Антропометрические и гемодинамические показатели жителей-северян в выделенных группах (M±m)

Table 1. Anthropometric and hemodynamic parameters of the northerners in the selected groups (M±m).

Исследуемые показатели	Группа 1 (AA)	Группа 2 (AC+CC)	Уровень значимости различий (p)
Средний возраст, лет	42,08±1,59	43,10±1,36	0,787
Масса тела, кг	85,0±1,3	84,5±1,2	0,781
Длина тела, см	178,0±0,8	177,3±0,6	0,489
Общее содержание жира в организме, %	20,8±0,7	20,7±0,6	0,943
ИМТ, кг/м ²	26,8±0,4	26,9±0,4	0,878
САД, мм рт.ст	128,6±1,5	130,6±1,4	0,311
ДАД, мм рт.ст.	81,3±1,1	82,9±0,9	0,082
ЧСС, уд./мин	67,1±1,1	69,5±0,9	0,809

Примечание. ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Note. BMI — body mass index, SBP — systolic blood pressure, DBP — diastolic blood pressure, HR — heart rate.

информированное согласие на участие в исследовании. В соответствии с законом о персональных данных данные были деперсонализованы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследованиях принял участие 101 доброволец в возрасте от 24 до 56 лет (средний возраст 43,7±1,4 года).

Проведенное SNP-тестирование 1166A>C (rs5186) полиморфизма гена *AGTR1* выявило наличие двух аллелей в популяции жителей-северян: *AGTR1**A и *AGTR1**C, частота которых составила 74,50 и 25,50% соответственно. Частота генотипов AA, AC и CC 1166A>C гена *AGTR1* составила 55, 39 и 6%. Уровень аллельного разнообразия по данному локусу равнялся 0,39.

Сравнительный анализ выделенных групп жителей-северян с учетом присутствия аллельного варианта *AGTR1**C не выявил статистически значимых различий ни по одному из изучаемых соматометрических показателей (табл. 1).

Установлено, что доля лиц, характеризующихся избыточной массой тела, исходя из показателей ИМТ, превышающих диапазон, равный 25 кг/м², практически одинакова и составила в 1-й группе 62%, а во 2-й группе — 61%. Также было установлено, что напряженность работы сердечно-сосудистой системы, индексируемая такими параметрами, как САД, ДАД и ЧСС, не зависит от присутствия в генотипе полиморфного аллеля *AGTR1**C и данные параметры значимо не отличались в двух исследуемых группах. Необходимо отметить, что в 1-й группе (жители-северяне с гомозиготным генотипом AA) частота встречаемости обследуемых с высоким нормальным артериальным давлением и артериальной гипертензией (АГ) по САД и ДАД составила 33 и 26%, а во 2-й группе (генотипы AC+CC) — 33 и 33% соответственно.

Далее нами были исследованы основные показатели углеводного и липидного обмена в выделенных группах, а также величины С-реактивного белка (полученные результаты представлены в таблице 2).

Таблица 2. Показатели липидного профиля, углеводного обмена и С-реактивного белка в выделенных группах жителей-северян (M±m)

Table 2. Parameters of lipid profile, carbohydrate metabolism and C-reactive protein in selected groups of northerners (M±m).

Исследуемые показатели	Группа 1 (AA)	Группа 2 (AC+CC)	Уровень значимости различий (p)
ОХС, ммоль/л	5,36±0,13	5,77±0,11	0,045
ЛПВП, ммоль/л	1,41±0,03	1,30±0,03	0,008
ЛПНП, ммоль/л	3,44±0,10	3,87±0,09	0,009
Триглицериды, ммоль/л	1,25±0,06	1,43±0,06	0,035
КА, усл. ед.	3,02±0,10	3,61±0,10	0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,74±0,14	5,36±0,04	0,006
Инсулин, мМе/мл	9,63±0,48	9,47±0,47	0,813
НОМА-IR, усл.ед.	2,56±0,14	2,28±0,12	0,043
HbA _{1c} , %	5,74±0,09	5,46±0,01	0,001
С-реактивный белок, мг/л	1,37±0,12	1,81±0,13	0,035

Примечание: ОХС — общий холестерин, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, КА — коэффициент атерогенности, НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Note. TC — total cholesterol, HDL — high-density lipoprotein, LDL — low-density lipoprotein, CA — atherogenic coefficient, HOMA-IR — insulin resistance index, HbA_{1c} — glycosylated hemoglobin.

Из приведенных данных видно, что средние значения общего холестерина, ЛПНП, ТГ, КА, а также С-реактивного белка были статистически значимо выше в группе носителей аллельного варианта *AGTR1*С* по сравнению с группой гомозигот АА. При этом необходимо отметить статистически значимо более низкие показатели ЛПВП, гликемии натощак, HbA_{1c} , а также HOMA-IR во второй группе лиц с генотипами АС+СС гена *AGTR1*.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Распределение частот генотипов 1166А>С (rs5186) гена *AGTR1* соответствует равновесию Харди–Вайнберга ($\chi^2=0,07$, $p>0,05$). Полученные нами данные по распределению частот аллелей гена *AGTR1* (rs5186) у жителей севера сопоставимы с мировыми данными, полученными для других популяций Европы. По данным проекта ALFA [7], в мировых популяциях частота минорного аллеля *AGTR1*С* варьирует от 7% у африканцев до 29,5% у европейцев.

Сопоставление с другими публикациями

Сравнительный анализ основных антропометрических показателей, а также их расчетных индексов обследуемых двух групп не выявил межгрупповых значимых отличий по всем анализируемым характеристикам. Необходимо отметить, что, исходя из средних групповых величин ИМТ, все обследуемые жители севера характеризовались избыточной массой тела с общим содержанием жира в организме в пределах 20,7–20,8%, что соответствует нормативному референсу для данного показателя. При этом необходимо подчеркнуть, что результаты нашего исследования демонстрируют отсутствие влияния аллельного варианта *AGTR1*С* на развитие избыточной массы тела, что согласуется с полученными данными для египетской популяции [16], но не согласуется с полученными данными других авторов, в которых указывается на более высокие величины ИМТ у гомозигот АА гена *AGTR1* [21], либо, напротив, что СС генотип *AGTR1* (rs5186) может быть фактором риска центрального ожирения [15].

Следует отметить и отсутствие значимых межгрупповых отличий относительно основных характеристик сердечно-сосудистой системы, но при этом необходимо указать на достаточные высокие величины соответствующих показателей, средние величины которых вплотную приближаются к диапазону высокого нормального артериального давления с достаточной долей лиц, превышающих данный предел (в группе 1 — 33% по САД и 26% по ДАД и в группе 2 — 33% по САД и 33% по ДАД). Известно, что РААС представляет собой важный регулятор артериального давления [8]. При этом ангиотензин II является одним из основных компонентов РААС, играющей центральную роль в поддержании артериального давления [22]. Ангиотензин II связывается рецептором и через него выполняет свои действия как мощный вазоконстриктор и стимулятор гипертонии. В большей части исследований доказана ассоциация генотипа СС гена *AGTR1* (rs5186) с предрасположенностью к артериальной АГ. Таким образом, *AGTR1* (rs5186) играет важную роль

в контроле артериального давления и участвует в патогенезе гипертонии [22]. Действительно, в исследованиях С.А. Бойцова [23] показано, что распространенность аллеля *AGTR1*С* (rs5186) среди пациентов с АГ была значимо выше, что позволило авторам исследования заключить, что генотип СС, как и носительство аллеля *AGTR1*С* (rs5186), может рассматриваться в качестве независимого фактора риска формирования АГ у молодых мужчин. Аналогичные выводы получены и в других работах [24]. Следует отметить, что результаты наших исследований здоровых жителей севера не показали существенного вклада аллельного варианта *AGTR1*С* (rs5186) в формирование напряжения в работе сердечно-сосудистой системы. При этом известно, что экстремальные условия Севера оказывают гипертензивный эффект на организм человека [25], поэтому мы можем предположить, что столь выраженное влияние экстремальных факторов нивелирует вклад генетической компоненты на гемодинамические показатели в данном случае.

Иная картина была выявлена при анализе липидного профиля обследуемых мужчин в зависимости от наличия полиморфизма *AGTR1*С* (rs5186) гена *AGTR1*. Известно, что риск развития дислипидемии зависит от различных факторов и может возникнуть из-за сложного синергетического взаимодействия между генетическим фоном и факторами окружающей среды [26]. В наших исследованиях показано, что группа носителей аллельного варианта *AGTR1*С* (генотипы АС+СС) характеризовалась более неблагоприятными показателями липидограмм. Так, в данной выборке были отмечены значимо более высокие показатели общего холестерина, ЛПНП, а также ТГ и КА, на фоне значимо более низких показателей ЛПВП. Также следует отметить, что в группе носителей полиморфного аллеля *AGTR1*С* (rs5186) (генотипы АС+СС) в сравнении с группой 1 (генотип АА) была выявлена более высокая частота встречаемости гиперхолестеринемии (68% против 47% соответственно), гипертриглицеридемии (30% против 20% соответственно), гипоальфахолестеринемии (18% против 10% соответственно), повышенных величин ЛПНП (78% против 57% соответственно) и КА (70% против 45% соответственно). В целом наши исследования согласуются с литературными данными, демонстрирующими связи аллельного варианта *AGTR1*С* (rs5186) (генотипы СС+АС) с более высоким уровнем ТГ и более низким уровнем холестерина ЛПВП [15], более высоким уровнем холестерина ЛПНП [27] и в целом более высокую частоту дислипидемий [28, 29].

Результаты наших исследования показали, что в группе мужчин — носителей полиморфного аллеля *AGTR1*С* (rs5186) гена *AGTR1* были отмечены значимо более низкие величины уровня глюкозы натощак, HbA_{1c} с величинами HOMA-IR, свидетельствующими об отсутствии инсулинорезистентности. Тогда как для группы гомозигот АА, напротив, были характерны значимо более высокие показатели гликемии натощак и HbA_{1c} , величины которых, исходя из критериев Классификации и диагностики сахарного диабета (2020), определяются как состояние преддиабета (уровень глюкозы натощак 5,6–6,9 ммоль/л или уровень HbA_{1c} 5,7–6,4%) [30]. При этом величины HOMA-IR в данной группе превосходят верхнюю точку нормативного диапазона, равную 2,5 усл. ед.,

и свидетельствуют о признаках инсулинорезистентности у обследуемых первой группы (генотип AA). Необходимо отметить отсутствие значимых межгрупповых отличий относительно показателей базальной инсулинемии. Литературные данные по вовлеченности полиморфизма 1166A>C гена *AGTR1* в развитие нарушений углеводного обмена и патогенеза СД2 типа многочисленны и противоречивы. Так, в исследованиях К. Higashirua [31], показано, что ген *AGTR1* может быть вовлечен в развитие нарушения углеводного обмена в части СД2 и инсулинорезистентности, тогда как другие исследователи не обнаружили подобной связи между полиморфизмом 1166A>C гена *AGTR1* и диабетом [32]. Хотя механизмы резистентности к инсулину до сих пор не до конца понятны, было высказано предположение, что существует тесная регуляция и функциональное взаимодействие между резистентностью к инсулину и сигнальными путями ангиотензина. Исследование J.A. Miller и соавт. показало, что нормотензивные индивидуумы с генотипом AA имеют более высокую скорость клубочковой фильтрации, чем обследуемые с генотипом AC или CC на исходном уровне, тогда как у лиц с генотипом AA отмечена большая чувствительность к инфузии ангиотензина II [33]. Поэтому авторы [33] предположили, что индивидуумы с генотипом AA более чувствительны к ангиотензину II, который вместе с повышенной активностью РААС притупляет чувствительность к инсулину. РААС стимулирует — задерживает гипергликемию, изменяет секрецию инсулина и снижает чувствительность к инсулину [34]. Исследования показали, что активированный ангиотензин II в скелетных мышцах, жировой ткани и поджелудочной железе влияет на метаболизм глюкозы, что впоследствии приводит к резистентности к инсулину [35]. Недавние исследования показали, что блокада РААС повышает чувствительность к инсулину и улучшает нарушенную из-за ангиотензина II передачу сигналов инсулина, тем самым активируя транспортер глюкозы посредством транслокации из компартмента внутриклеточной мембраны во фракцию плазматической мембраны [36].

C-реактивный белок (СРБ) является чувствительным индикатором воспаления, уровень которого резко повышается в ответ на воспалительные стимулы. Появление высокочувствительных методов измерения низких уровней СРБ в сыворотке привело к накоплению доказательств того, что умеренно повышенные уровни СРБ, предположительно отражающие воспаление низкой степени, являются независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [37]. В наших исследованиях установлено, что в группе носителей полиморфизма 1166A>C гена *AGTR1*, по сравнению с группой гомозигот AA, были зафиксированы статистически значимо более высокие величины СРБ.

Клиническая значимость результатов

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что полиморфизм 1166A>C (rs5186) гена *AGTR1* у здоровых жителей-северян приводит к изменению значений липидограммы и может служить фактором риска развития дислипидемии, но в отношении параметров углеводного обмена обладает протективным действием и приводит к их оптимизации.

Ограничения исследования

В настоящем исследовании представлены данные об влиянии генетического полиморфизма 1166A>C (rs5186) гена *AGTR1* на развитие дислипидемии и нарушения углеводного обмена. Однако эти показатели являются мультифакториальными, в детерминации которых, наряду с генетическими факторами, и существенную роль играют и факторы среды. Возможно, изменение метаболических показателей и особенности их нарушений в популяции жителей-северян связаны с изменением экспрессии генов под влиянием экстремальных условий Севера и типа питания.

Направления дальнейших исследований

В связи с вышесказанным представляется актуальным дальнейшее изучение функционирования генов под влиянием факторов среды (температурный режим, тип питания и пр.) для понимания молекулярно-физиологических механизмов эндокринно-метаболического гомеостаза и формирования нарушений здоровья населения Севера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что для лиц с генотипом AA характерен более благоприятный липидный профиль, проявляющийся значимо более низкими средними величинами ОХС и ЛПНП, КА и высокими значениями ЛПВП с более низкой частотой встречаемости дислипидемий по соответствующим показателям на фоне выявленной гипергликемии натощак, высокими значениями HbA_{1c} и выявленными признаками инсулинорезистентности. В целом показано, что повышение антиатерогенной защиты организма происходит за счет увеличения уровня ЛПВП и снижения уровня ЛПНП и ОХС, а также КА в группе гомозигот AA. Следует отметить, что наши результаты показали отсутствие взаимосвязи между полиморфизмом 1166A>C (rs5186) гена *AGTR1* и АГ и избыточной массой тела, выборки не различались по анализируемым показателям.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена за счёт бюджетного финансирования ФГБУН Научно-исследовательского центра «Арктика» Дальневосточного отделения Российской академии наук в рамках выполнения темы «Изучение межсистемных и внутрисистемных механизмов реакций в формировании функциональных адаптивных резервов организма человека «Северного типа» на разных этапах онтогенеза лиц, проживающих в дискомфортных и экстремальных условиях с определением интегральных информативных индексов здоровья» (рег. номер АААА-А21-121010690002-2).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Безменова И.Н. — получение, анализ данных, интерпретация результатов, написание статьи; Аверьянова И.В. — дизайн исследования, концепция исследования, получение и анализ данных, интерпретация результатов, написание статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Stein R, Ferrari F, Scolari F. Genetics, dyslipidemia, and cardiovascular disease: New insights. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(8):68. doi: <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1161-5>
- Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 2. *J Clin Lipidol*. 2015;9(6):S1-S122. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.09.002>.
- whogis.com [Интернет]. Сердечно-сосудистые заболевания. Информационный бюллетень ВОЗ. [whogis.com [Internet]. *Serdечно-sosudistye zabolevaniya. Informatsionnyi biulleten' VOZ*. (In Russ.)]. Доступно по: <http://www.whogis.com/mediacentre/factsheets/fs317/ru>. Ссылка активна на 20.03.2023.
- Бойко Е.Р., Максимов А.Л., Годовых Т.В., Бичкаева Ф.А. Основные аспекты метаболической адаптации человека на Севере. *Человек на Севере: системные механизмы адаптации*. — Магадан: СВНЦ ДВО РАН; 2007. [Boiko ER, Maksimov AL, Godovykh TV, Bichkaeva FA. *Osnovnye aspekty metabolicheskoi adaptatsii cheloveka na Severe. Chelovek na Severe: sistemye mekhanizmy adaptatsii*. Magadan: SVNTs DVO RAN; 2007. (In Russ.)].
- Аверьянова И.В. Распространенность и частота встречаемости компонентов метаболического синдрома у жителей северян. // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2022. — Т. 67 — №8. — С. 444-450. [Averyanova IV. Occurrence of metabolic syndrome components in northerners. *Russ Clin Lab Diagnostics*. 2022;67(8):444-450. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-8-444-450>
- Wray NR, Goddard ME, Visscher PM. Prediction of individual genetic risk to disease from genome-wide association studies. *Genome Res*. 2007;17(10):1520-1528. doi: <https://doi.org/10.1101/gr.6665407>
- The National Center for Biotechnology Information [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp> [cited 2023 Mar 23].
- Semianiv MM, Sydorchuk LP, Dzhuryak VS, et al. Association of AGTR1 (rs5186), VDR (rs2228570) genes polymorphism with blood pressure elevation in patients with essential arterial hypertension. *J Med Life*. 2021;14(6):782-789. doi: <https://doi.org/10.25122/jml-2021-0018>
- Мулера Т.А., Цыганкова Д.П., Огарков М.Ю. Связь полиморфных вариантов генов-кандидатов ACE, AGT, AGTR1, MTHFR и NOS3 с артериальной гипертензией в рамках метаболического синдрома в коренной малочисленной популяции шорцев // *Ожирение и метаболизм*. — 2021 — Т. 18. — №2. — С. 190-197. [Mulerova TA, Tsygankova DP, Ogarkov MYu. Polymorphic variants of ACE, AGT, AGTR1, MTHFR and NOS3 candidate genes connected with arterial hypertension as part of the metabolic syndrome among the shor people. *Obesity and metabolism*. 2021;18(2):190-197. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12295>
- Ou H, Liu D, Zhao G, et al. Association between AT1 receptor gene polymorphism and left ventricular hypertrophy and arterial stiffness in essential hypertension patients: a prospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022;22(1):571. doi: <https://doi.org/10.1186/s12872-022-03024-7>
- Ahluwalia TS, Ahuja M, Rai TS, et al. ACE variants interact with the RAS pathway to confer risk and protection against type 2 diabetic nephropathy. *DNA Cell Biol*. 2009;28(3):141-150. doi: <https://doi.org/10.1089/dna.2008.0810>
- Shah VN, Cheema BS, Sharma R, et al. ACAC β gene (rs2268388) and AGTR1 gene (rs5186) polymorphism and the risk of nephropathy in Asian Indian patients with type 2 diabetes. *Mol Cell Biochem*. 2013;372(1-2):191-198. doi: <https://doi.org/10.1007/s11010-012-1460-2>
- Prasad P, Tiwari AK, Kumar KP, et al. Chronic renal insufficiency among Asian Indians with type 2 diabetes: I. Role of RAAS gene polymorphisms. *BMC Med Genet*. 2006;7(1):42. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2350-7-42>
- Razbekova M, Issanov A, Chan MY, et al. Genetic factors associated with obesity risks in a Kazakhstani population. *BMJ Nutr Prev Health*. 2021;4(1):90-101. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjnp-2020-000139>
- Procopciuc LM, Sitar-Trut A, Pop D, et al. Renin angiotensin system polymorphisms in patients with metabolic syndrome (MetS). *Eur J Intern Med*. 2010;21(5):414-418. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2010.06.001>
- Abd El-Aziz TA, Mohamed RH, Rezk NA. 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;41(2):1027-1033. doi: <https://doi.org/10.1007/s11033-013-2947-y>
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-419. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00280883>.
- Климов А.Н., Никульчева Н.Г. *Обмен липидов и липопротеидов и его нарушение: руководство для врачей*. — СПб.: Питер Ком; 1999. [Klimov AN, Nikul'cheva NG. *Obmen lipidov i lipoproteidov i ego narushenie: rukovodstvo dlya vrachei*. Saint Petersburg: Piter Kom; 1999. (In Russ.)]
- Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. российский рекомендации, VII пересмотр // *Атеросклероз и дислипидемии*. — 2020 — Т. 1. — №38 — С. 7-40. [Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2020;1(38):7-40. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002>
- NCEP National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-3421. doi: <https://doi.org/10.1161/circ.106.25.3143>
- Abdollahi MR, Gaunt TR, Syddall HE, et al. Angiotensin II type I receptor gene polymorphism: anthropometric and metabolic syndrome traits. *J Med Genet*. 2005;42(5):396-401. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.2004.026716>
- 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):H1219-1230. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00796.2011>
- Бойцов С.А. Молекулярная организация генов ангиотензин-превращающего фермента и рецепторов 1-го типа ангиотензина II и состоянии регионарной гемодинамики при артериальной гипертензии 1-й степени у молодых мужчин // *Кардиология*. — 2003. — №5. — С. 37-41. [Boitsov SA. Molekulyarnaya organizatsiya genov angiotenzin-prevrashchayushchego fermenta i retseptorov 1-go tipa angiotenzina II i sostoyanie regionalnoi gemodinamiki pri arterial'noi gipertenzii 1-i stepeni u molodykh muzhchin. *Kardiologiya*. 2003;(5):37-41. (In Russ.)].
- Kretowski A, McFann K, Hokanson JE et al. Polymorphisms of the renin-angiotensin system genes predict progression of subclinical coronary atherosclerosis. *Diabetes*. 2007;56(3):863-871. doi: <https://doi.org/10.2337/db06-1321>
- Гридин Л.А. Особенности адаптационных реакций человека в условиях Крайнего Севера // *Здоровье населения и среда обитания*. — 2015. — Т. 4. — №253. — С. 4. [Gridin LA. Peculiarities of human adaptation reactions in the conditions of the Far North. *Public Health and Life Environment*. 2015;4(253):4. (In Russ.)].
- Abou Ziki MD, Mani A. Metabolic syndrome: genetic insights into disease pathogenesis. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27(2):162-171. doi: <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000276>
- Костюченко Г.И., Вьюн О. Г., Костюченко Л.А. Оценка эффективности гипотензивной терапии в группе пациентов молодого возраста в связи с полиморфизмом генов, ассоциированных с артериальной гипертензией // *Здоровье и образование в XXI веке*. — 2017. — Т. 19 — № 10. — С. 106-108. [Kostyuchenko GI, Vyun OG, Kostyuchenko LA. Evaluation of hypotensive therapy efficiency in the group of neanic AGE patients in connection with polymorphism of genes associated with arterial hypertension. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2017;19(10):106-108. (In Russ.)].
- Musso G, Saba F, Cassader M, et al. Angiotensin II type 1 receptor rs5186 gene variant predicts incident naflid and associated hypertension: role of dietary fat-induced pro-inflammatory cell activation. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(4):607-619. doi: <https://doi.org/10.14309/ajg.000000000000154>

29. Ding Y, Guo DX, Jing Y, et al. Association of PPAR α and AGTR1 polymorphisms with hypertriglyceridemia in Chinese population. *Biomed Environ Sci*. 2018;31(8):619-622. doi: <https://doi.org/10.3967/bes2018.084>.
30. Prasad P, Tiwari AK, Kumar KP, et al. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2020;43(S1):S14-S31. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>
31. Higashiura K, Ura N, Takada T et al. The effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and an angiotensin II receptor antagonist on insulin resistance in fructose-fed rats. *Am J Hypertens*. 2000;13(3):290-297. doi: [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(99\)00174-0](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(99)00174-0)
32. Savage DA, Feeny SA, Fogarty DG, Maxwell AP. Risk of developing diabetic nephropathy is not associated with synergism between the angiotensin II (type 1) receptor C1166 allele and poor glycaemic control. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(4):891-894. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/14.4.891>.
33. Miller JA, Thai K, Scholey JW. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism predicts response to losartan and angiotensin II. *Kidney Int*. 1999;56(6):2173-2180. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00770.x>
34. Skov J, Persson F, Frøkjaer J, Christiansen JS. Tissue Renin-Angiotensin systems: a unifying hypothesis of metabolic disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;(5):23. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00023>
35. Underwood PC, Adler GK. The renin angiotensin aldosterone system and insulin resistance in humans. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15(1):59-70. doi: <https://doi.org/10.1007/s11906-012-0323-2>
36. Shiuchi T, Iwai M, Li HS et al. Angiotensin II type-1 receptor blocker valsartan enhances insulin sensitivity in skeletal muscles of diabetic mice. *Hypertension*. 2004;43(5):1003-1010. doi: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000125142.41703.64>
37. Wirtz PH, von Känel R. Psychological stress, inflammation, and coronary heart disease. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(11):111. doi: <https://doi.org/10.1007/s11886-017-0919-x>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Безменова Ирина Николаевна**, к.б.н. [**Irina N. Bezmenova**, PhD in biology]; адрес: Россия, 685000, г. Магадан, проспект Карла Маркса, д. 24 [address: 24 Karl Marx Avenue, 685000 Magadan, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3251-5159>; Researcher ID: ABB-8682-2021; Scopus Author ID: 24171276000; eLibrary SPIN: 9123-7361; e-mail: lependina_bel@mail.ru

Аверьянова Инесса Владиславовна, д.б.н. [**Inessa V. Averyanova**, PhD in biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4511-6782>; ResearcherID: AAR-9371-2020; Scopus Author ID: 57009034300; eLibrary SPIN: 9402-0363; e-mail: Inessa1382@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Безменова И.Н., Аверьянова И.В. Полиморфизм 1166A>C гена *AGTR1* как маркер метаболических нарушений в популяции жителей-северян // Ожирение и метаболизм. — 2023. — Т. 20. — №4. — С. 330-337. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12986>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bezmenova IN, Averyanova IV. 1166A>C polymorphism of the *AGTR1* gene as a marker metabolic disorders in the North residents. *Obesity and metabolism*. 2023;20(4):330-337. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12986>