АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АНГИОТЕНЗИНОГЕНА (AGT, RS699) С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ЕЕ ФАКТОРАМИ РИСКА У ЖИТЕЛЕЙ ГОРНОЙ ШОРИИ

Мулерова Т.А.^{1,2}, Понасенко А.В.¹, Цепочкина А.В.¹, Кузьмина А.А.¹, Огарков М.Ю.^{1,2}

Цель. Изучить распространенность полиморфизма гена *AGT* и его ассоциации с риском развития артериальной гипертензии в этнических группах населения Горной Шории.

Материал и методы. Проведено клинико-эпидемиологическое исследование компактно проживающего населения в труднодоступных районах Горной Шории (п. Ортон, п. Усть-Кабырза) и поселке городского типа (п. Шерегеш). На основании поименных списков обследовано 1178 жителей указанных поселков. У 398 человек сплошным методом забрана кровь из кубитальной вены утром натощак для выполнения генотипирования. Выделение ДНК из крови проводилось методом фенол-хлороформной экстракции. Полиморфизм гена *AGT* (M235T, rs699) тестировали с помощью ПЦР.

Результаты. В целом в обеих этнических когортах распространенность генотипов гена *AGT* значимо не различалась. Однако среди мужчин были установлены национальные особенности в отношении генотипа C/C: в группе шорцев его частота (27,8%) была выше по сравнению с некоренными представителями (10,3%). В когорте шорцев у мужчин носителей генотипа T/C отношения шансов выявления нарушений углеводного обмена и артериальной гипертензии составили, соответственно, 2,45, 2,21; у женщин, носителей генотипа C/C риск развития дислипидемии оказался равен 3,37. Среди женщин некоренной национальности установлены ассоциации генотипа T/T с гиперхолестеринемией. Отношение шансов выявить повышенный уровень общего холестерина среди носителей гомозиготного аллеля T выше в 4,3 раза по сравнению с носителями генотипов T/C и C/C.

Заключение. Несмотря на отсутствие различий в распространенности генотипов гена *AGT*, выявлены различия ассоциативной связи с факторами риска артериальной гипертензии в зависимости от этнической принадлежности. В когорте шорцев генотип C/C ассоциировался с гипербетакхолестеринемией и дислипидемией, генотип T/C — с нарушениями углеводного обмена. В когорте некоренной национальности генотип T/T ассоциировался с дислипидемией.

Российский кардиологический журнал 2017, 10 (150): 85–92
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-10-85-92>

Ключевые слова: этнос, полиморфизм гена *AGT*, артериальная гипертензия.

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ²НГИУВ — филиал ФГБОУ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новокузнецк, Россия.

Мулерова Т.А.* — к.м.н., с.н.с. лаборатории эпидемиологии ССЗ, Понасенко А.В. — к.м.н., зав. лабораторией геномной медицины, Цепочкина А.В. — м.н.с. лаборатории геномной медицины, Кузьмина А.А. — м.н.с. лаборатории исследования гомеостаза, Огарков М.Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
mulerova-77@mail.ru

AG — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АО — абдоминальное ожирение, ГТГ — гипертриглицеридемия, ГХС — гиперхолестеринемия, ДЛП — дислипидемия, ОТ — окружность талии.

Рукопись получена 26.04.2017

Рецензия получена 10.05.2017

Принята к публикации 17.05.2017

ASSOCIATIONS OF THE ANGIOTENSIN GENE POLYMORPHISM (AGT, RS699) WITH SYSTEMIC HYPERTENSION AND ITS RISK FACTORS IN GORNAYA SHORIA INHABITANTS

Mulerova T.A.^{1,2}, Ponasenko A.V.¹, Tsepokina A.V.¹, Kuzmina A.A.¹, Ogarkov M.Yu.^{1,2}

Aim. To assess the prevalence of polymorphism of the gene *AGT* and its relation with systemic hypertension risk in the ethnicities of Gornaya Shoria (Mountain Shoriya).

Material and methods. A clinical-epidemiological study conducted, of compactly inhabiting people of uneasily reachable areas of Gornaya Shoria (settlements Orton, Ust-Kabyrza) and city-like settlement Sheregesh. Based on the name lists, 1178 inhabitants included from the settlements. In 398 persons, blood was collected from cubital vein, fasting, in the morning for genotyping. Extraction of DNA from the blood was done with phenol-chloroform method. Polymorphism of *AGT* (M235T, rs699) gene was tested with PCR.

Results. In general, in both ethnicities, the prevalence of *AGT* did not differ significantly. However, among men there was national specifics found for the C/C genotype: in the Shortsy group its prevalence (27,8%) was higher comparing to non-native inhabitants (10,3%). In Shortsy male cohort the carriers of T/C had odds ratio for glucose metabolism and arterial hypertension at 2,45 and 2,21, respectively; in females with C/C carriage the risk of dyslipidemia was 3,37. Among females of non-native nationality there were associations found for T/T genotype with

hypercholesterolemia. The odds ratio for higher cholesterol among homozygotes T-allele was 4,3 times higher comparing to T/C and C/C.

Conclusion. Regardless the absence of differences in genotypes prevalences of *AGT*, there were differences revealed of the association of risk factors of arterial hypertension according to ethnicity. In Shortsy cohort the C/C genotype was associated with hyperbetacholesterolemia and dyslipidemia, and genotype T/C — with glucose metabolism. In non-native cohort T/T genotype was associated with dyslipidemia.

Russ J Cardiol 2017, 10 (150): 85–92

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-10-85-92>

Key words: ethnicity, gene *AGT* polymorphism, arterial hypertension.

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo;

²NSIPI — branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health, Novokuznetsk, Russia.

В современной медицине активно изучается роль генетической регуляции и возможности передачи из поколения в поколение геномных маркеров, реализация эффектов которых опосредована образом жизни и влиянием окружающей среды. Перспективным является направление по изучению роли геномного наследования в развитии мультифакториальной патологии, к которой относится артериальная гипертензия (АГ). Наследственные факторы в развитии АГ могут играть значительную роль, поэтому в мировой практике научных исследований по фундаментальной медицине большое внимание уделяют молекулярно-генетическим методам анализа с идентификацией полиморфных участков с заменой одного нуклеотида на другой (однонуклеотидные замены, SNP — single nucleotide polymorphism) [1, 2]. Выявление генетических предикторов АГ могло бы способствовать созданию более совершенной системы профилактики данного заболевания.

Известно, что носительство отдельных аллелей полиморфных генов ренин-ангиотензиновой системы у человека ассоциируется с повышенным риском развития ряда мультифакториальных заболеваний, в том числе АГ [3-5]. Одним из значимых генов указанной системы является ген ангиотензиногена (*AGT*), который находится в локусе q42-43 первой хромосомы [6]. Ангиотензиноген вырабатывается в печени и является ранним предшественником ангиотензина II, играющего ключевую роль в регуляции артериального давления, почечной гемодинамики, водного и электролитного гомеостаза. В настоящее время описано несколько структурных полиморфизмов *AGT* среди которых функционально значимой является замена нуклеотида тимина (Т) на цитозин (С) в белок-кодирующем участке гена (с.803Т>С, rs699), что приводит к замене аминокислоты метионина на треонин в позиции 235 пептидной цепи ангиотензиногена (Met235Thr). За счет этой замены меняются свойства ангиотензиногена [7]. Проведенный мета-анализ исследований европейской популяции в количестве 45 267 человек показал, что уровень ангиотензиногена в плазме крови у представителей европеоидной расы выше на 11% при наличии аллеля Т в гомозиготном состоянии и на 5% в гетерозиготном, в отличие от лиц с полиморфизмом М235М *AGT*. У представителей монголоидной и негроидной рас такой закономерности ранее получено не было [8]. В другом исследовании показано, что носители минорного аллеля С rs699 *AGT* и лица с гомозиготным генотипом С/С наиболее предрасположены к АГ и заболеваниям, ассоциированным с атеросклерозом [9]. Однако результаты исследований отличаются противоречивостью выводов в зависимости от расовых и популяционных особенностей. В связи с этим, в нашем исследовании на примере коренного малочисленного народа юга Западной Сибири (шор-

цев) изучена распространенность полиморфных вариантов гена-кандидата АГ *AGT* и его ассоциации с данным заболеванием и факторами сердечно-сосудистого риска с учетом этнической принадлежности.

Цель исследования: изучить распределение частот аллелей варибельного сайта rs699 *AGT* (с.803Т>С) и определить наличие ассоциаций между носительством определенных генотипов и риском развития АГ в этнических группах населения Горной Шории.

Материал и методы

Проведено клинико-эпидемиологическое исследование компактно проживающего населения в труднодоступных районах Горной Шории (п. Ортон, п. Усть-Кабырза) и поселке городского типа (п. Шерегеш). Данные регионы среднегорья расположены на юге Западной Сибири. Предки шорцев занимались охотой, рыболовством, подсобным скотоводством, примитивным ручным земледелием, собирательством. В последние годы в связи с урбанизацией, изменением образа жизни и доступностью не характерных для отдельных территорий продуктов питания значительно изменились устоявшиеся традиции в социальном и пищевом поведении, что могло привести к срыву складывающихся веками на уровне генотипа популяции метаболических и адаптационных механизмов у народностей изолированного проживания.

Сплошным методом на основании поименных списков обследовано 1178 жителей указанных поселков, из них 720 человек — представители коренной национальности (шорцы), 458 человек — представители некоренной национальности (90% из них русские). Выборка состояла из взрослого населения, включая лиц 18 лет и старше, из них 33,5% — мужчины, 66,5% — женщины. Средний возраст мужчин составил $47,8 \pm 1,0$ лет у шорцев и $46,9 \pm 1,5$ лет у некоренных жителей ($p=0,595$); женщин — $48,5 \pm 0,7$ лет и $50,7 \pm 0,9$ лет ($p=0,054$), соответственно.

Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Осмотры специалистов (кардиолога, эндокринолога и терапевта) проходили в условиях экспедиции на базе сельских фельдшерско-акушерских пунктов. Измерение артериального давления (АД) проводилось по методике ВОЗ/РМОАГ (2010г). Диагноз АГ выставлялся в соответствии с рекомендациями ВНОК/РМОАГ (2010г): систолическое АД больше или равно 140 мм рт.ст., диастолическое АД больше или равно 90 мм рт.ст. Кроме этого, диагноз АГ устанавливался независимо от уровня АД на фоне приема антигипертензивных препаратов.

Антропометрическое исследование включало измерение роста, веса, окружности талии (ОТ). Рассчитывали индекс Кетле. Согласно классификации

ВОЗ (1997), ожирение определяли при ИК $30,0 \text{ кг/м}^2$ и более. Критериями абдоминального ожирения (АО) считали окружность талии (ОТ) выше 94 см у мужчин и свыше 80 см у женщин.

Кровь для биохимических исследований брали из кубитальной вены утром натощак; ее центрифугировали, сыворотку замораживали и хранили при отрицательной температуре. В лабораторию материал доставляли в контейнерах с жидким азотом, не допуская размораживания. Содержание общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) в сыворотке крови оценивали с помощью стандартных тест-систем фирмы Thermo Fisher Scientific (Финляндия). Повышение уровня липидов оценивали в соответствии с европейскими рекомендациями 2012 года. В группу респондентов с нарушениями углеводного обмена (УО) включали лиц с нарушенной гликемией натощак (глюкоза плазмы натощак $6,1\text{--}6,9 \text{ ммоль/л}$), лиц с нарушением толерантности к глюкозе (глюкоза плазмы натощак $<7,0 \text{ ммоль/л}$ и через 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста $\geq 7,8 \text{ ммоль/л}$ и $<11,1 \text{ ммоль/л}$), лиц с сахарным диабетом 2-го типа (глюкоза плазмы натощак $\geq 7,0 \text{ ммоль/л}$ или через 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста $\geq 11,1 \text{ ммоль/л}$ или случайного определения $\geq 11,1 \text{ ммоль/л}$).

У 398 человек сплошным методом забрана кровь из кубитальной вены в пробирки с антикоагулянтом К3ЕДТА утром натощак для выполнения генотипирования. В лабораторию материал доставляли в сумках-холодильниках. Выделение ДНК из крови проводилась методом фенол-хлороформной экстракции. Аллельные варианты гена *AGT* в варибельном сайте rs699 тестировали с помощью полимеразно-цепной реакции с учетом результатов в режиме реального времени (РТ-ПЦР). Генотипирование методом РТ-ПЦР осуществляли в 96-луночном формате TaqMan по протоколу производителя (Applied Biosystems, США) на амплификаторе RT-PCR ViiA7 (Applied Biosystems, США). Для контроля качества 10% случайно выбранных образцов были подвергнуты повторному генотипированию.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы "STATISTICA 6.1" (StatSoft Inc., США). Для характеристики признаков рассчитывали среднюю арифметическую величину (M) и ошибку средней (m), удельный вес вариантов. При оценке статистической значимости различий качественных показателей строились таблицы сопряженности с последующим расчетом критерия χ^2 Пирсона, при доле ожидаемых чисел в таблицах менее пяти использовался критерий Фишера. Относительный риск (OR — odds ratio) заболевания по конкретному генотипу вычисляли как отношение шансов (ОШ). Под-

считывали ОШ для оценки ассоциации между определенными генотипами и риском развития заболевания по стандартной формуле:

$$OR = a/b \times d/c,$$

где a и b — количество больных, имеющих и не имеющих мутантный генотип, соответственно, d и c — количество человек в контрольной группе, имеющих и не имеющих мутантный генотип. ОШ указан с 95% доверительным интервалом (ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Частоты генотипов rs699 *AGT* в обеих этнических группах Горной Шории находились в равновесии, согласно распределению Харди-Вайнберга: в когорте шорцев составили — Т/Т (35,8%), Т/С (44,6%), С/С (19,6%), в когорте некоренных представителей — Т/Т (25,8%, $p=0,060$), Т/С (47,7%, $p=0,596$), С/С (26,5%, $p=0,179$). У мужчин выявлена тенденция к меньшей распространенности часто встречаемого генотипа Т/Т среди коренного этноса (25,4%) по сравнению с некоренным (41,0%, $p=0,060$), тогда как частота гомозиготного генотипа по редкому аллелю С была выше среди первых: 27,8% против 10,3% ($p=0,024$). Распространенность гетерозиготного генотипа Т/С составила 46,8% среди шорцев и 48,7% среди некоренного населения ($p=0,836$). У женщин статистически значимых различий в зависимости от этнической принадлежности выявлено не было: частота генотипа Т/Т составила 26,1% среди шорцев против 32,1% среди некоренных представительниц ($p=0,393$); генотипа Т/С — 48,3% против 41,5% ($p=0,382$); генотипа С/С — 25,6% против 26,4% ($p=0,900$), соответственно.

Нами проанализированы возможные ассоциации генотипов *AGT* с АГ и факторами сердечно-сосудистого риска. В таблице 1 представлены результаты средних значений факторов риска и АД у носителей трех генотипов гена-кандидата АГ *AGT* в обеих национальных группах. Этнические особенности были установлены для ТГ, ИК и ОТ. Средние показатели ТГ и ОТ оказались выше среди обследованных всех генотипов данного гена среди некоренного населения по сравнению с коренным. Аналогичная закономерность получена и в отношении ИК среди лиц с генотипами Т/Т и С/С. Выявлены статистически значимые различия между генотипами Т/Т, Т/С и С/С для ХС-ЛНП, САД и ДАД среди коренного этноса. В когорте шорцев для носителей гомозиготного генотипа С/С характерен более высокий показатель ХС-ЛНП ($3,42 \pm 0,19 \text{ ммоль/л}$), чем для обследованных с гетерозиготным генотипом Т/С ($3,02 \pm 0,09 \text{ ммоль/л}$, $p=0,031$) и для лиц с гомозиготным генотипом Т/Т ($3,00 \pm 0,14 \text{ ммоль/л}$, $p=0,051$). У носителей минорного аллеля С в гомозиготном состоянии оказались более высокие значения САД и ДАД ($133,9 \pm 3,0 \text{ мм рт.ст.}$ и $83,1 \pm 1,4 \text{ мм рт.ст.}$) по сравнению с лицами,

Таблица 1

Средние значения факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и АД в зависимости от генотипов гена *AGT* в обеих этнических группах

Признаки	Генотипы	Некоренные жители n=92		Коренные жители n=306		P (между этносами)			
		Средние значения (M±m)	P (между генотипами)	Средние значения (M±m)	P (между генотипами)				
ОХС, ммоль/л	T/T	5,37±0,21	0,101	0,129	5,33±0,16	0,206	0,788	0,886	
	T/C	4,91±0,19	0,838		5,10±0,10			0,327	0,369
	C/C	4,84±0,25			5,27±0,14				0,187
ТГ, ммоль/л	T/T	1,98±0,20	0,819	0,351	1,29±0,15	0,803	0,926	0,012	
	T/C	1,90±0,20	0,243		1,33±0,09			0,719	0,005
	C/C	2,40±0,55			1,27±0,10				0,001
ХС-ЛНП, ммоль/л	T/T	3,02±0,21	0,121	0,632	3,00±0,14	0,934	0,051	0,944	
	T/C	2,58±0,18	0,462		3,02±0,09			0,031	0,070
	C/C	2,85±0,33			3,42±0,19				0,299
ХС-ЛВП, ммоль/л	T/T	1,27±0,15	0,965	0,712	1,50±0,07	0,051	0,571	0,133	
	T/C	1,26±0,09	0,737		1,35±0,04			0,190	0,362
	C/C	1,19±0,17			1,45±0,06				0,151
ИК, кг/м ²	T/T	28,40±1,11	0,103	0,746	24,63±0,66	0,476	0,662	0,003	
	T/C	24,95±1,77	0,093		24,10±0,36			0,224	0,461
	C/C	29,25±1,53			25,00±0,71				0,012
ОТ, см	T/T	90,42±2,84	0,148	0,984	82,16±1,71	0,301	0,642	0,012	
	T/C	85,15±2,46	0,238		80,32±0,91			0,609	0,026
	C/C	90,33±3,01			81,22±1,48				0,009
Глюкоза, ммоль/л	T/T	5,27±0,16	0,425	0,074	5,25±0,14	0,193	0,352	0,942	
	T/C	5,47±0,18	0,224		5,48±0,11			0,787	0,951
	C/C	5,85±0,30			5,44±0,13				0,203
САД, мм рт.ст.	T/T	133,2±3,3	0,502	0,891	125,5±2,4	0,071	0,029	0,075	
	T/C	130,1±3,2	0,679		131,7±2,0			0,498	0,703
	C/C	132,4±4,7			133,9±3,0				0,821
ДАД, мм рт.ст.	T/T	83,1±1,8	0,481	0,649	79,3±1,3	0,437	0,049	0,113	
	T/C	81,1±2,0	0,292		80,6±1,0			0,142	0,798
	C/C	84,6±2,2			83,1±1,4				0,634

Сокращения: ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ИК — индекс Кетле, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление.

имеющими гомозиготный генотип Т/Т (125,5±2,4 мм рт.ст., p=0,029 и 79,3±1,3 мм рт.ст., p=0,049), соответственно.

Установлены этнически обусловленные особенности распределения частот встречаемости аллелей гена-кандидата *AGT* среди лиц с гипертриглицеридемией (ГТГ), гипербетакхолестеринемией и в целом дислипидемией (ДЛП). Частота гомозиготного генотипа Т/Т в группе шорцев с перечисленными нарушениями липидного обмена была ниже, чем в группе некоренных представителей: 17,3% и 40,0% (p=0,015); 23,7% и 50,0% (p=0,017); 25,5% и 42,1% (p=0,015), соответственно. В таблице 2 представлены результаты ассоциации гена *AGT* с факторами сердечно-сосудистого риска.

В когорте коренного этноса частота гомозиготного генотипа С/С у пациентов с гипербетакхолесте-

ринемией составила 33,0%, у обследованных с целевым уровнем ХС-ЛНП — 21,0% (p=0,047). Отношение шансов выявить данное нарушение липидного обмена среди носителей минорного аллеля С в гомозиготном состоянии выше в 1,85 раза по сравнению с носителями генотипов Т/С и Т/Т (ОШ =1,85; 95% ДИ (1,00-3,41), p=0,047). Частота гетерозиготного генотипа Т/С у лиц с повышенным показателем ХС-ЛНП была установлена в 43,3% случаев, в контроле — в 52,9% случаев (ОШ =0,68; 95% ДИ (0,40-1,16), p=0,158). Частота гомозиготного генотипа Т/Т у обследованных с гипербетакхолестеринемией составила 23,7%, в контроле — 26,1% (ОШ =0,88; 95% ДИ (0,47-1,64), p=0,693). В когорте некоренного этноса ассоциации между полиморфизмом гена *AGT* и данным нарушением липидного обмена установлено не было. Распространенность генотипа Т/Т у лиц

Таблица 2

Ассоциации гена-кандидата АГ *AGT* (rs699) с факторами сердечно-сосудистого риска

Генотипы	Некоренные жители					Коренные жители					P (между этносами)
	ФР+ (%)	ФР- (%)	P	ОШ	95% ДИ	ФР+ (%)	ФР- (%)	P	ОШ	95% ДИ	
Гиперхолестеринемия											
Т/Т	40,9	27,8	0,221	1,80	0,70-4,63	27,2	24,1	0,545	1,18	0,69-1,99	0,078
Т/С	40,9	50,0	0,416	0,69	0,28-1,68	43,8	51,1	0,211	0,75	0,47-1,18	0,729
С/С	18,2	22,2	0,653	0,78	0,26-2,33	29,0	24,8	0,419	1,24	0,74-2,08	0,150
Гипертриглицеридемия											
Т/Т	40,0	29,3	0,310	1,61	0,64-4,06	17,3	27,6	0,125	0,55	0,25-1,19	0,015
Т/С	40,0	48,8	0,427	0,70	0,29-1,69	50,0	46,5	0,647	1,15	0,63-2,09	0,340
С/С	20,0	21,9	0,829	0,89	0,30-2,59	32,7	25,9	0,319	1,39	0,73-2,65	0,175
Гипербетахолестеринемия											
Т/Т	50,0	36,3	0,372	1,75	0,51-6,01	23,7	26,1	0,693	0,88	0,47-1,64	0,017
Т/С	35,0	45,5	0,491	0,65	0,19-2,24	43,3	52,9	0,158	0,68	0,40-1,16	0,493
С/С	15,0	18,2	0,556	0,79	0,15-4,08	33,0	21,0	0,047	1,85	1,00-3,41	0,087
Гипоальфахолестеринемия											
Т/Т	46,7	37,5	0,571	1,46	0,39-5,40	21,7	26,5	0,511	0,77	0,35-1,68	0,062
Т/С	33,3	45,8	0,333	0,59	0,15-2,26	52,2	48,8	0,685	1,14	0,60-2,20	0,166
С/С	20,0	16,7	0,556	1,25	0,24-6,57	26,1	24,7	0,847	1,08	0,51-2,27	0,461
Дислипидемия											
Т/Т	42,1	17,4	0,030	4,18	1,28-13,7	25,5	26,0	0,922	0,97	0,56-1,70	0,015
Т/С	38,6	60,9	0,070	0,40	0,15-1,09	42,9	55,2	0,047	0,61	0,37-0,99	0,566
С/С	19,3	21,7	0,514	0,86	0,26-2,83	31,6	18,8	0,020	2,00	1,10-3,63	0,070
Ожирение											
Т/Т	33,3	37,1	0,724	0,85	0,34-2,12	29,6	25,2	0,541	1,25	0,62-2,52	0,730
Т/С	40,0	46,8	0,540	0,76	0,31-1,84	40,9	48,9	0,329	0,72	0,38-1,39	0,938
С/С	26,7	16,1	0,232	1,89	0,66-5,43	29,5	25,9	0,617	1,20	0,59-2,42	0,787
Абдоминальное ожирение											
Т/Т	40,5	32,0	0,398	1,44	0,61-3,40	26,7	25,5	0,817	1,07	0,61-1,88	0,116
Т/С	35,7	52,0	0,117	0,51	0,22-1,19	46,5	48,2	0,793	0,94	0,57-1,54	0,247
С/С	23,8	16,0	0,347	1,64	0,58-4,63	26,7	26,3	0,946	1,02	0,58-1,79	0,722
Нарушения углеводного обмена											
Т/Т	28,0	40,0	0,301	0,58	0,21-1,63	19,1	26,6	0,211	0,65	0,33-1,28	0,355
Т/С	52,0	41,8	0,396	1,51	0,58-3,90	60,3	43,9	0,019	1,93	1,11-3,38	0,472
С/С	20,0	18,2	0,847	1,13	0,34-3,72	20,6	29,5	0,154	0,62	0,32-1,20	0,950

с повышенным уровнем ХС-ЛНП составила 50,0%, у обследованных без гипербетахолестеринемии — 36,3% (ОШ =1,75; 95% ДИ (0,51-6,01), $p=0,372$), генотипа Т/С — 35,0% против 45,5% (ОШ =0,65; 95% ДИ (0,19-2,24), $p=0,491$), генотипа С/С — 15,0% против 18,2% (ОШ =0,79; 95% ДИ (0,15-4,08), $p=0,556$), соответственно.

У шорцев среди пациентов с ДЛП преобладал генотип С/С в локусе rs699 гена *AGT* по сравнению с лицами без нарушения липидного обмена: 31,6% против 18,8% (ОШ =2,00; 95% ДИ (1,10-3,63), $p=0,020$). Напротив, среди носителей гетерозиготного генотипа Т/С выявлено снижение риска развития ДЛП: 42,9% против 55,2% (ОШ =0,61; 95% ДИ (0,37-0,99), $p=0,047$). Распространенность генотипа Т/Т у обследованных с нарушениями липидного обмена составила 25,5%, в контроле — 26,0% (ОШ =0,97; 95%

ДИ (0,56-1,70), $p=0,922$). У представителей некоренной национальности получены другие результаты: гомозиготный генотип Т/Т ассоциировался с ДЛП. Среди респондентов с нарушениями липидного обмена статистически значимо преобладал генотип Т/Т в локусе rs699 гена *AGT* по сравнению с лицами без них: 42,1% против 17,4% (ОШ =4,18; 95% ДИ (1,28-13,68), $p=0,030$). Частота генотипа Т/С у обследованных с ДЛП составила 38,6%, в группе контроля — 60,9% (ОШ =0,40; 95% ДИ (0,15-1,09), $p=0,070$), генотипа С/С — 19,3% против 21,7% (ОШ =0,86; 95% ДИ (0,26-2,83), $p=0,514$), соответственно.

В когорте коренной национальности доля обследованных с гетерозиготным генотипом Т/С у больных с нарушениями углеводного обмена была выше по сравнению с лицами без него и составила 60,3% против 43,9% ($p=0,019$). Отношение шансов выявить

данное метаболическое нарушение среди носителей генотипа Т/С увеличивалось в 1,93 раза по сравнению с носителями генотипов Т/Т и С/С (ОШ =1,93; 95% ДИ (1,11-3,38), $p=0,019$). Распространенность гомозиготного генотипа Т/Т у лиц с повышенным уровнем глюкозы была установлена в 19,1% случаев, в контроле — в 26,6% случаев (ОШ =0,65; 95% ДИ (0,33-1,28), $p=0,211$). Частота гомозиготного генотипа С/С у первой группы составила 20,6%, второй — 29,5% (ОШ =0,62; 95% ДИ (0,32-1,20), $p=0,154$). В когорте некоренного этноса ассоциации между полиморфизмом гена *AGT* и данным метаболическим нарушением установлено не было. Распространенность генотипа Т/Т у лиц с повышенным уровнем глюкозы составила 28,0%, у обследованных с целевым уровнем — 40,0% (ОШ =0,58; 95% ДИ (0,21-1,63), $p=0,301$), генотипа Т/С — 52,0% против 41,8% (ОШ =1,51; 95% ДИ (0,58-3,90), $p=0,396$), генотипа С/С — 20,0% против 18,2% (ОШ =1,13; 95% ДИ (0,34-3,72), $p=0,847$), соответственно.

Взаимосвязи между полиморфизмом гена *AGT* и АГ в обеих этнических группах выявлено не было. В группе шорцев распространённость гомозиготного генотипа Т/Т у больных АГ составила 22,2%, у лиц без данного заболевания — 28,0% (ОШ =0,73; 95% ДИ (0,43-1,26), $p=0,258$), гетерозиготного генотипа Т/С — 48,7% и 47,1% (ОШ =1,07; 95% ДИ (0,67-1,69), $p=0,782$), гомозиготного генотипа С/С — 29,1% и 24,9% (ОШ =1,24; 95% ДИ (0,74-2,08), $p=0,419$); в группе некоренной национальности — 35,5% и 36,1% (ОШ =0,98; 95% ДИ (0,40-2,40), $p=0,956$), 41,9% и 45,9% (ОШ =0,85; 95% ДИ (0,36-2,04), $p=0,718$), 22,6% и 18,0% (ОШ =1,33; 95% ДИ (0,46-3,85), $p=0,603$), соответственно.

При разделении обеих этнических групп по половому признаку были получены следующие ассоциации с факторами сердечно-сосудистого риска. В когорте шорцев среди мужчин выявлена тенденция взаимосвязи гетерозиготного генотипа Т/С с нарушениями углеводного обмена: частота данного генотипа у пациентов с указанными метаболическими изменениями составила 62,5%, в группе контроля — 40,5% (ОШ =2,45; 95% ДИ (1,02-6,21), $p=0,054$). Среди женщин коренной национальности установлено повышение шанса развития ДЛП у носителей гомозиготного генотипа С/С в 3,4 раза по сравнению с носителями двух других генотипов: 32,0% против 12,2% (ОШ =3,37; 95% ДИ (1,33-8,58), $p=0,008$) и снижение риска развития липидных нарушений у лиц с гетерозиготным генотипом Т/С: 41,6% против 65,3% (ОШ =0,37; 95% ДИ (0,19-0,75), $p=0,005$). В когорте некоренного этноса среди мужчин частота генотипа Т/С у пациентов с ДЛП ниже (39,1%), чем у обследованных без нее (77,8%) (ОШ =0,18; 95% ДИ (0,03-1,09), $p=0,049$). Среди женщин некоренной национальности установлены ассоциации генотипа

Т/Т с гиперхолестеринемией (ГХС). Отношение шансов выявить повышенный уровень ОХС среди носителей гомозиготного аллеля Т выше в 4,3 раза по сравнению с носителями генотипов Т/С и С/С. Частота генотипа Т/Т у пациентов с ГХС составила 44,8%, у лиц без нее — 15,8% (ОШ =4,33; 95% ДИ (1,03-18,18), $p=0,036$). Риск развития АО ниже среди респондентов с гетерозиготным генотипом Т/С, чем среди обследованных с двумя другими генотипами: 30,0% против 56,5% (ОШ =0,33; 95% ДИ (0,11-0,99), $p=0,052$). Кроме этого, для женщин были установлены этнические особенности распространенности аллельных вариантов гена-кандидата АГ *AGT*. Частота встречаемости гомозиготного генотипа Т/Т при наличии ГТГ и гипербетакхолестеринемии оказалась ниже среди представительниц коренного этноса по сравнению с некоренным: 13,8% против 41,7% ($p=0,022$) и 22,7% против 54,6% ($p=0,028$), соответственно.

В зависимости от половых особенностей были установлены ассоциации вариантных аллелей гена *AGT* с АГ. Так, среди мужчин-шорцев с данным заболеванием статистически значимо преобладал гетерозиготный генотип Т/С *rs699 AGT* по сравнению с лицами без АГ: 60,5% против 40,9% (ОШ =2,21; 95% ДИ (1,02-4,82), $p=0,043$). Напротив, среди носителей гомозиготного генотипа Т/Т выявлено снижение риска развития АГ: 10,5% против 31,8% (ОШ =0,25; 95% ДИ (0,08-0,78), $p=0,008$). Частота генотипа С/С у обследованных с повышенным уровнем АД составила 29,0%, в контроле — 27,3% (ОШ =1,09; 95% ДИ (0,47-2,53), $p=0,847$). Кроме этого, для мужчин были установлены этнические особенности распределения аллельных вариантов данного гена. Распространенность гомозиготного генотипа Т/Т при наличии АГ оказалась ниже среди представителей коренного этноса по сравнению с некоренным: 10,5% против 40,0% ($p=0,047$).

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлены отличия в распределении частот встречаемости генотипов сайта *rs699 AGT* среди больных с нарушениями углеводного обмена и АГ и лицами без перечисленных заболеваний у мужчин коренной национальности; среди пациентов с ДЛП и обследованными без нарушений липидного обмена у женщин коренного этноса; среди больных с ГХС и участниками с целевым уровнем ОХС у женщин некоренного этноса.

Обсуждение

Представители коренных народов отличаются как физиологическими механизмами адаптации, так и морфофункциональными особенностями. Многовековое проживание в привычных условиях среды обитания определило не только их внешний облик и культурологические черты, но и особенности жиз-

недеятельности организма. Урбанизация, изменение образа жизни и доступность не характерных для отдельных территорий продуктов питания зачастую негативно влияют на устоявшиеся традиции в социальном и пищевом поведении, что приводит к срыву складывающихся веками метаболических и адаптационных механизмов у народностей изолированного проживания. Установление генетических предикторов формирования АГ и её факторов риска, на примере коренного населения Горной Шории (шорцев), дает возможность понять роль наследственной составляющей в совокупности с влиянием окружающей среды и, соответственно, развить одно из направлений персонифицированной медицины.

При обследовании населения Горной Шории установлена ассоциация гетерозиготного генотипа Т/С гена *AGT* с АГ у мужчин коренной этнической группы. В когорте шорцев генотипы С/С и Т/С коррелируют с различными метаболическими проявлениями (нарушениями липидного и углеводного обменов), в когорте некоренной национальности аналогичную корреляцию демонстрирует генотип Т/Т. Взаимосвязь генотипа С/С с различными метаболическими нарушениями (ожирением и дислипидемией) демонстрируют исследования других популяций [10–12].

Вместе с тем, изучение пациентов юга Индии продемонстрировало взаимосвязь варианта М235Т с повышенным уровнем АД среди женщин [13]. Исследованиями, проведенными Муженя Д. В., и др. (2010) выявлена аналогичная взаимосвязь полиморфизма *AGT* с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний у жителей Республики Адыгея. У 84,0% обследованных кардиологических больных и 63,6% лиц с наследственной отягощенностью по АГ обнаружена гетерозиготная Met235Thr аллель. Все больные, гетерозиготные по 235 позиции аминокислоты, имели различные варианты ишемической болезни сердца (от нарушений ритма до инфаркта миокарда), сопровождавшиеся повышенным уровнем АД [14]. В работе Hu DC, et al. (2014) установлены схожие закономерности: именно гетерозиготный генотип ТС взаимосвязан с АГ [15].

Литература

1. Fernández-Rhodes L, Hodonsky CJ, Graff M, et al. Comparison of 2 models for gene-environment interactions: an example of simulated gene-medication interactions on systolic blood pressure in family-based data. *BMC Proc* 2016; 10 (Suppl 7): 371-77.
2. Ioannidis JP. Genetic associations: false or true? *Trends Mol Med* 2003; 9 (4): 135-38.
3. Harrap S, Scurrah K, Lamantia A, et al. OS 08-04 Epistatic and sex-dependent association analyses of genes of the renin-angiotensin-aldosterone system and blood pressure in families. *J Hypertens* 2016; 34 (Suppl 1): e68-e69.
4. Bonfim-Silva R, Guimarães LO, Souza Santos J, et al. Case-control association study of polymorphisms in the angiotensinogen and angiotensin-converting enzyme genes and coronary artery disease and systemic artery hypertension in African-Brazilians and Caucasian-Brazilians. *J Genet* 2016; 95 (1): 63-9.
5. Tabei SM, Nariman A, Daliri K, et al. Simple renal cysts and hypertension are associated with angiotensinogen (AGT) gene variant in Shiraz population (Iran). *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2015; 16 (2): 409-14.
6. Dickson ME, Sigmund CD. Genetic basis of hypertension: revisiting angiotensinogen. *Hypertension* 2007; 48: 14-20.
7. Wang QS, Li YG, Chen XD, et al. Angiotensinogen polymorphisms and acquired atrial fibrillation in Chinese. *J Electrocardiol* 2010; 43 (4): 373-77.
8. Sethi AA, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Angiotensinogen gene polymorphism, plasma angiotensinogen, and risk of hypertension and ischemic heart disease: a metaanalysis. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 2003; 7 (23): 1269-75.
9. Skvortsova VI, Limborskaya SA, Slominskiy PA. Genetic aspects of ischemic stroke. *Russian Medical Journal* 2006; 5: 28-31. (in Russ.) Скворцова В. И., Лимборская С. А., Сломинский П. А. Генетические аспекты ишемического инсульта. *Российский медицинский журнал* 2006; 5: 28-31.
10. Procopciuc LM, Sitar-Taut A, Pop D, et al. Renin angiotensin system polymorphisms in patients with metabolic syndrome (MetS). *Eur J Intern Med* 2010; 21 (5): 414-18.
11. Thomas GN, Tomlinson B, Chan JC, et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms, blood pressure, dyslipidemia, and diabetes in Hong Kong Chinese: a significant association of the ACE insertion/deletion polymorphism with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24 (2): 356-61.
12. Fernández-Arcás N, Dieguez-Lucena JL, Muñoz-Morán E, et al. Both all els of the M235T polymorphism of the angiotensinogen gene can be a risk factor for myocardial infarction *Clin Genet* 2001; 60 (1): 52-7.

Мета-анализ данных китайской этнической группы выявил клинически значимую ассоциацию АГ с генотипом С/С гена *AGT* (OR = 1,54; p=0,002) [16, 17]. Установлена корреляция генотипа СС с данным заболеванием в популяции Саудовской Аравии [18]. У народов Монголии получена противоположная взаимосвязь генотипа Т/Т с риском развития АГ [19].

В европейской популяции М235Т полиморфизм *AGT* определяет прогноз течения и лечения АГ и ее осложнений менее благоприятным [20]. Результаты работы Kolovou V, et al. (2015) продемонстрировали значительные различия в распределении генотипов и аллелей варианта М235Т между гипертониками и нормотониками [21]. В то же время, при обследовании популяции европейского происхождения из Новой Зеландии было обнаружено, что данная мутация является независимым фактором, не связанным с риском развития АГ. Не выявлена корреляция между данным полиморфизмом и повышенным уровнем АД у американских негров [22]. Исследования Amrani A, et al. (2015) и Meroufel DN, et al. (2014) также не установили ассоциации гена *AGT* и АГ [23, 24].

Заключение

Анализ распространенности генотипов гена *AGT* установил этнические особенности в отношении генотипа С/С среди мужчин: в группе шорцев его частота была выше по сравнению с некоренными представителями.

Определены половые особенности: генотип Т/С взаимосвязан с нарушениями углеводного обмена и АГ у мужчин-шорцев, генотип С/С — с ДЛП у женщин-шорцев, генотип Т/Т — с ГХС у женщин некоренного этноса.

В когорте шорцев генотип С/С ассоциировался с гипербетохолестеринемией и ДЛП, генотип Т/С — с нарушениями углеводного обмена.

В когорте некоренной национальности генотип Т/Т ассоциировался с ДЛП.

13. Dhanachandra Singh Kh, Jajodia A, Kaur H, et al. Gender specific association of RAS gene polymorphism with essential hypertension: a case-control study. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 538-53.
14. Muzhenya DV, Ashkanova TM, Kalakutok KB, et al. Met235Thr association of polymorphism of a angiotensinogen gene (AGT) and A1166C allele of the receptor of I type of angiotensinogen-2 (AGT2 RI) with cardiovascular diseases of the population of the Republic of Adyghya. *Bulletin of the Adyge State university*. 2010; 3 (67): 125-34. (In Russ.) Муженя Д. В., Ашканова Т. М., Калакуток К. Б. и др. Ассоциация Met235Thr полиморфизма гена ангиотензиногена (AGT) и A1166C аллели гена рецептора I типа ангиотензиногена-2 (AGT2R1) с сердечно-сосудистыми заболеваниями у жителей Республики Адыгея. *Вестник Адыгейского государственного университета* 2010; 3 (67): 125-34.
15. Hu DC, Zhao XL, Shao JC, et al. Interaction of six candidate genes in essential hypertension. *Genet Mol Res* 2014; 13 (4): 8385-95.
16. Ji LD, Zhang LN, Shen P, et al. Association of angiotensinogen gene M235T and angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphisms with essential hypertension in Han Chinese population: a meta-analysis 2010; 3 (28): 419-28.
17. Li H, Du Z, Zhang L, et al. The relationship between angiotensinogen gene polymorphisms and essential hypertension in a Northern Han Chinese population. *Angiology* 2014; 65 (7): 614-19.
18. Al-Najai M, Muiya P, Tahir AI, et al. Association of the angiotensinogen gene polymorphism with atherosclerosis and its risk traits in the Saudi population. *BMC Cardiovasc Disord* 2013; 13: 17.
19. Gui-yan W, Yan-hua W, Qun X, et al. Associations between RAS Gene polymorphisms, environmental factors and hypertension in Mongolian people. *Eur J Epidemiol* 2006; 21 (4): 287-92.
20. Sethi AA, Nordestgaard BG, Grønholdt ML, et al. Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease. *Hypertension* 2003; 41 (6): 1202-11.
21. Kolovou V, Lagou E, Mihas C, et al. Angiotensinogen (AGT) M235T, AGT T174M and Angiotensin-1-Converting Enzyme (ACE) I/D Gene Polymorphisms in Essential Hypertension: Effects on Ramipril Efficacy. *Open Cardiovasc Med J* 2015; 9: 118-26.
22. Rotimi C, Puras A, Cooper R, et al. Polymorphisms of renin-angiotensin genes among Nigerians, Jamaicans, and African Americans. *Hypertension* 1996; 27 (3 Pt 2): 558-63.
23. Amrani A, Baba Hamed MB, Mesli Talebbendiab F. Association study between some renin-angiotensin system gene variants and essential hypertension in a sample of Algerian population: case control study. *Ann Biol Clin* 2015; 73 (5): 557-63.
24. Meroufel DN, Médiène-Benchekor S, Dumont J, et al. A study on the polymorphisms of the renin-angiotensin system pathway genes for their effect on blood pressure levels in males from Algeria. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2014; 15 (1): 1-6.