

Получена: 4 апреля 2019 / Принята: 6 мая 2019 / Опубликовано online: 30 августа 2019

УДК 577.171.55 - 126

ВЗАИМОСВЯЗЬ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Айжан Т. Шаханова¹, <http://orcid.org/0000-0001-8214-8575>

Нурлан Е. Аукенов², <http://orcid.org/0000-0002-3163-2997>

Алма У. Нуртазина³, <http://orcid.org/0000-0002-9737-4003>

Тунгышхан Е. Шаханов⁴, <http://orcid.org/0000-0002-8698-7541>

Дана К. Кожакметова⁵, <http://orcid.org/0000-0002-8367-1461>

¹ Кафедра пропедевтики внутренних болезней, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

² Управление науки и новых технологий департамента науки и человеческих ресурсов МЗ РК, г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

³ Департамент инноваций в науке и клинике, ⁴ Кафедра факультетской терапии,

⁵ Кафедра пропедевтики внутренних болезней НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

Резюме

Введение: Инсулинорезистентность, дислипидемия, абдоминальное ожирение и артериальная гипертензия являются факторами риска, совокупность которых называется метаболическим синдромом. Наличие метаболического синдрома повышает риск как развития сердечно-сосудистых заболеваний, так и фатальных осложнений у пациентов с имеющимися болезнями системы кровообращения. Взаимосвязи перечисленных факторов риска имеют высокую актуальность, и роль полиморфизма генов в этой взаимосвязи играет не последнюю роль.

Цель: Обзор литературы, посвященной молекулярно-генетическим основам развития инсулинорезистентности при метаболическом синдроме и артериальной гипертензии.

Материалы и методы: Поиск источников проводился в базах PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Scopus (<https://www.scopus.com/>), Ebscohost (<https://search.ebscohost.com/>), Medline (<https://www.nlm.nih.gov/>), The Cochrane Library (<http://www.cochranelibrary.com/>), SpringerLink (<https://link.springer.com/>), Web of Knowledge (Thomson Reuters) (<https://login.webofknowledge.com/>), Параграф Медицина (https://prg.kz/medicine_info), Science Direct (<https://www.sciencedirect.com/>). Глубина поиска с 1998 по 2019 годы. Критерии включения: отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях; мета-анализы и систематические обзоры; статьи на английском, русском языках. Критерии исключения: статьи, описывающие единичные случаи и серии случаев; материалы, опубликованные ранее 1998 года, материалы, не имеющие доказательной базы, резюме докладов, тезисы и газетные статьи. Из 98 литературных источников 56 англоязычных статей были отобраны в качестве аналитического материала для данной статьи.

Результаты: Обзор источников показал, что наличие какого-либо полиморфизма гена может не дать фенотипический признак, но генно-генные взаимодействия могут внести вклад в фенотипическое проявление этих генов.

Выводы: Детальное и более подробное исследование гипотезы о генно-генных взаимодействиях представляется полезным для выяснения этиологии распространенных социально значимых заболеваний, и может оказать потенциальное влияние на исследование генов, ответственных за сложные заболевания человека.

Ключевые слова: *инсулинорезистентность, метаболический синдром, артериальная гипертензия, полиморфизмы генов, симптоадренальная система, сердечно-сосудистые заболевания.*

Summary

INTERRELATION OF INSULIN RESISTANCE AND POLYMORPHISMS OF GENES IN LIPID METABOLISM GENES AND RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM. LITERATURE REVIEW

Aizhan T. Shakhanova¹, <http://orcid.org/0000-0001-8214-8575>

Nurlan E. Aukenov², <http://orcid.org/0000-0002-3163-2997>

Alma U. Nurtazina³, <http://orcid.org/0000-0002-9737-4003>

Tungyshkhan E. Shakhanov⁴, <http://orcid.org/0000-0002-8698-7541>

Dana K. Kozhakhmetova⁵, <http://orcid.org/0000-0002-8367-1461>

¹Department of Propaedeutics in internal diseases, NCJSC "Medical University of Semey", Semey, Republic of Kazakhstan;

²Department of Science and New Technologies of the Department of Science and Human Resources of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan;

³Department of Innovation in Science and Clinic, ⁴Department of Faculty Therapy, ⁵ Department of Propeaedeutics in internal diseases, NCJSC "Medical University of Semey", Semey City, Republic of Kazakhstan;

Introduction: Insulin resistance, dyslipidemia, abdominal obesity and arterial hypertension are risk factors, the combination of which is called metabolic syndrome, which increase the risk of developing cardiovascular disease and complications. The reason for the relationship of these risk factors is being studied and the role of gene polymorphisms in this plays not the last role.

The aim: A review of the literature on the molecular genetic basis for the development of insulin resistance in metabolic syndrome and arterial hypertension.

Materials and methods: Literature search was conducted in the databases PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Scopus (<https://www.scopus.com/>), Ebscohost (<https://search.ebscohost.com/>), Medline (<https://www.nlm.nih.gov/>), The Cocrane Library (<http://www.cochranelibrary.com/>), SpringerLink (<https://link.springer.com/>), Web of Knowledge (Thomson Reuters) (<https://login.webofknowledge.com/>), Paragraph Medicine (https://prg.kz/medicine_info), ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com/>). The depth of the search was from 1998 to 2019. The inclusion criteria were: reports on randomized and cohort studies conducted on large populations; Meta-analyzes and systematic reviews; Articles in English, Russian. Criteria for exclusion were: articles describing single cases and a series of cases; Articles published earlier in 1998; Materials that do not have an evidence base, summaries of reports, abstracts and newspaper articles. Out of 98 literary sources, 56 english articles were selected as analytical material for this article.

Results: A review of the sources showed that even the presence of any polymorphism of a gene may not give a phenotypic trait, here gene-gene interactions may play a role that can influence the phenotypic manifestation of these genes.

Conclusions: A detailed and accurate study of this interesting and important hypothesis should be useful for determining the etiology of common complex diseases and may have a potential impact on the study of genes responsible for complex human diseases.

Key words: *insulin resistance, metabolic syndrome, hypertension, polymorphisms of genes, renin-angiotensin-aldosterone system, cardiovascular diseases*

Түйіндеме

ИНСУЛИНРЕЗИСТЕНТТІЛІК ПЕН МАЙ АЛМАСУЫНЫҢ ЖӘНЕ РЕНИН – АНГИОТЕНЗИН – АЛЬДОСТЕРОН ЖҮЙЕСІНІҢ ГЕНДЕР ПОЛИМОРФИЗМДЕРІНІҢ ӨЗАРА БАЙЛАНЫСЫ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Айжан Т. Шаханова¹, <http://orcid.org/0000-0001-8214-8575>

Нурлан Е. Аукенов², <http://orcid.org/0000-0002-3163-2997>

Алма У. Нуртазина³, <http://orcid.org/0000-0002-9737-4003>

Тунгышхан Е. Шаханов⁴, <http://orcid.org/0000-0002-8698-7541>

Дана к. Кожаметова⁵, <http://orcid.org/0000-0002-8367-1461>

¹ Ішкі аурулар пропедевтика кафедрасы, КеАҚ «Семей медициналық университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы;

² ҚР ДМ Ғылым мен адами ресурстар департаментінің ғылым мен жаңа технологиялар басқармасы, Нұр-Сұлтан қ., Республика Қазақстан;

³ Ғылым мен клиникадағы инновация департаменті, ⁴ Факультеттік терапия кафедрасы, ⁵ Ішкі аурулар пропедевтика кафедрасы, КеАҚ «Семей медициналық университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы;

Кіріспе: Жиынтығы метаболизмдік синдром деп аталатын, жүрек-қан тамыр ауруларының және асқынуларының даму қаупін жоғарлататын қауіп факторларына инсулинрезистенттілік, дислипидемия, құрсақтық семіздік және артериялық гипертензия жатады. Осы қауіп факторларының өзара қарым-қатынас себептері зерттелуде және осы өзара қарым-қатынаста гендер полиморфизмдерінің рөлі соңғы орында емес.

Мақсаты: Метаболизмдік синдром мен артериялық гипертензия кезінде инсулинрезистенттілік дамуының молекулярлы – генетикалық негіздері бойынша әдебиеттерді іздестіру.

Мәліметтер мен әдістері: Әдебиеттерді іздестіру PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Scopus (<https://www.scopus.com/>), Ebscohost (<https://search.ebscohost.com/>), Medline (<https://www.nlm.nih.gov/>), The Cocrane Library (<http://www.cochranelibrary.com/>), SpringerLink (<https://link.springer.com/>), Web of Knowledge (Thomson Reuters) (<https://login.webofknowledge.com/>), Параграф Медицина (https://prg.kz/medicine_info), ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com/>) базаларында жүргізілді. Іздестіру тереңдігі 1998 мен 2019 жылдар аралығында жүргізілді. Әдебиетті қосу критерийлері: үлкен популяцияларда жүргізілген, рандомизирленген мен когортты зерттеулер туралы есептер; ағылшын, орыс тілдеріндегі мақалалар. Қосымша осы тақырыптағы мақалалардың жүйелі шолулар мен мета – анализдері кіргізілді. Әдебиетті кіргізу критерийлеріне жатты: жеке оқиға мен оқиғалар сериясын сипаттаған мақалалар, 1998 жылдан бұрын шыққан мақалалар, дәлелі базасы жоқ

материалдар, баяндамалардың резюмелері, тезистер және газет мақалалары. 98 әдебиеттік қайнардан ағылшын тіліндегі 56 мақала осы мақаланың анализдік материалы ретінде алынды.

Нәтижелері: Мақалаларды шолу барысы кез-келген ген полиморфизмінің болуы фенотиптік белгі бермеуі мүмкін, бұл жерде осы гендердің фенотиптік көріністеріне әсер ете алатын ген – ген өзара қарым-қатынасы маңызды.

Қорытынды: осы қызықты да, маңызды гипотезаны мұқият және нақты зерттеу кең тараған күрделі аурулардың себептерін анықтауда пайдалы болуы мүмкін және адамның күрделі ауруларына жауапты гендерді зерттеуде күшті әсер көрсетуі мүмкін.

Түйінді сөздер: *инсулинрезистенттілік, метаболизмдік синдром, артериялық гипертензиясы, гендер полиморфизмдері, ренин – ангиотензин – альдостерон жүйесі, жүрек – қан тамыр аурулары.*

Библиографическая ссылка:

Шаханова А.Т., Ауkenov Н.Е., Нуртазина А.У., Шаханов Т.Е., Кожахметова Д.К. Взаимосвязь инсулинорезистентности и полиморфизмов генов липидного обмена и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Обзор литературы // Наука и здравоохранение. 2019. 4 (Т.21). С. 50-59.

Shakhanova A.T., Aukenov N.E., Nurtazina A.U., Shakhanov T.E., Kozhakhmetova D.K. Interrelation of insulin resistance and polymorphisms of genes in lipid metabolism genes and renin-angiotensin-aldosterone system. Literature review. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 4, pp. 50-59.

Шаханова А.Т., Ауkenov Н.Е., Нуртазина А.У., Шаханов Т.Е., Кожахметова Д.К. Инсулинрезистенттілік пен май алмасуының және ренин – ангиотензин – альдостерон жүйесінің гендер полиморфизмдерінің өзара байланысы. Әдебиетке шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 4 (Т.21). Б. 50-59.

Введение

Инсулинорезистентность, дислипидемия, абдоминальное ожирение и артериальная гипертензия являются факторами риска, совокупность которых называется метаболическим синдромом. Наличие метаболического синдрома повышает риск как развития сердечно-сосудистых заболеваний, так и фатальных осложнений у пациентов с имеющимися болезнями системы кровообращения. Взаимосвязи перечисленных факторов риска имеют высокую актуальность, и роль полиморфизма генов в этой взаимосвязи играет не последнюю роль.

Как правило, избыток жира в организме чаще связывается с метаболическими нарушениями, чем с высоким уровнем мышечной массы. Жировая ткань в настоящее время рассматривается как ключевой орган, определяющий судьбу избыточных пищевых липидов, который может определить, будет ли поддерживаться гомеостаз организма (метаболически здоровое ожирение) или возникнет состояние воспаления или резистентности к инсулину с вредными последствиями сердечно-сосудистых заболеваний. Ожирение, особенно висцеральное ожирение, также вызывает различные структурные адаптации, изменения в структуре и функциях сердечно-сосудистой системы. Жировая ткань теперь может рассматриваться как эндокринный орган, организующий важные взаимодействия с жизненно важными органами и тканями, такими как мозг, печень, скелетные мышцы, сердце и кровеносные сосуды. Таким образом, для определения общего риска для здоровья пациента и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при избыточном весе и ожирении качество и функция жировой ткани столь же важны, как и её количество [3].

Rankinen T. с соавторами (2015) в своих исследованиях провел кластеризацию факторов риска ожирения, ИБС и ССЗ. Было показано, что существует генетический плейотропизм между характером жировых

отложений и распространенностью факторов риска ССЗ, т.е., один ген влияет на несколько фенотипических признаков [44]. Авторы предполагают, что для углубленного изучения риска ССЗ нужна кластеризация факторов с точки зрения оценки вариантов ДНК, генов, путей и мишеней их действий, и считают, что такие исследования, возможно, могли бы использовать основанные на GWA (Genome-Wide Association) данные для установления эффекта взаимодействия между геном и окружающей средой с помощью плейотропных локусов ССЗ.

Цель: Обзор литературы, посвященной молекулярно-генетическим основам развития инсулинорезистентности при метаболическом синдроме и артериальной гипертензии.

Материалы и методы: Поиск источников проводился в базах PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Scopus (<https://www.scopus.com/>), Ebscohost (<https://search.ebscohost.com/>), Medline (<http://www.nlm.nih.gov/>), The Cochrane Library (<http://www.cochranelibrary.com/>), SpringerLink (<https://link.springer.com/>), Web of Knowledge (Thomson Reuters) (<https://login.webofknowledge.com/>), Парграф Медицина (https://prg.kz/medicine_info), ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com/>). Глубина поиска составила 20 лет: с 1998 по 2019 годы.

Критерии включения: отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях; мета-анализы и систематические обзоры; статьи на английском, русском языках.

Критерии исключения: статьи, описывающие единичные случаи и серии случаев; материалы, опубликованные ранее 1998 года, материалы, не имеющие доказательной базы, резюме докладов, тезисы и газетные статьи.

Из 98 литературных источников 56 англоязычных статей были отобраны в качестве аналитического материала для данной статьи.

Результаты

Резистентность к инсулину – одно из основных метаболических нарушений при ожирении, она является ключевым фактором в этиологии целого ряда заболеваний, в первую очередь - сахарного диабета 2-го типа [47]. При ожирении вследствие хронического воспаления жировой ткани происходит сдвиг на гомеостатическом уровне, приводящий к ИР и нарушенному гомеостазу глюкозы.

Связывание инсулина с его рецептором в печени, скелетных мышцах и жировой ткани обычно приводит к активации каскада внутриклеточных сигнальных путей, которые приводят к тканеспецифическим ответам. В печени инсулин ингибирует выработку глюкозы, способствует усвоению глюкозы скелетными мышцами и подавляет липолиз в жировой ткани. Следовательно, ИР приводит к нарушениям, где инсулин подавляет производство глюкозы в печени, удаляет глюкозу в скелетных мышцах и ингибирует липолиз, что приводит к относительной гипергликемии и повышению уровня свободных жирных кислот в плазме [35].

Долгое время ИР тканей компенсируется гиперсекрецией инсулина, которая поддерживает нормогликемию. Но со временем гиперсекреции инсулина становится недостаточно, что приводит к предиабету, а позже и к сахарному диабету 2 типа [50].

Абдоминальное ожирение, вызывая избыточную продукцию воспалительных веществ, адипокинов, гормональных медиаторов, нарушает внутриклеточную передачу сигналов инсулина, тем самым приводя к нарушениям обмена веществ, таким как гипергликемия, дислипидемия и АГ [34]. *Muñoz* (2013) изучая влияние ожирения на молекулярные и биохимические реакции, которые запускают ИР, отмечает связь между ИР и некоторыми генами-кандидатами [34]. ИР часто сочетается с дислипидемией и гипертензией, так как инсулин играет значимую роль в процессе регулирования кровяного давления, действуя как сосудорасширяющее средство за счет высвобождения оксида азота из эндотелия сосудов, усиления канальцевой реабсорбции натрия, эндотелиального действия системы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). При ожирении же в ответ на гиперинсулинемию увеличивается симпатическая активация, и, как следствие, повышается активность ренин-ангиотензиновой системы (РААС), которая приводит к повышению артериального давления (АД) [34].

Panizzon (2015) в своем исследовании показал, что ожирение, ИР, нарушения липидного обмена и регуляция АД обусловлены наследственностью [39]. При этом он утверждает, что ИР и дислипидемия включают в себя подтвержденный генетический фактор по сравнению с АГ. Ожирение, по мнению *Panizzon* (2015) обусловлено как генетически, так и средовыми факторами.

Ген, кодирующий липопротеинлипазу (LPL)

Ген *LPL* кодирует липопротеинлипазу, которая гидролизует триглицериды в циркулирующем холестерине липопротеинов очень низкой плотности и хиломикронах, обеспечивая свободные жирные кислоты и моноацилглицерин для утилизации окружающими

тканями-мишенями, особенно скелетной мускулатурой, сердечной мышцей и жировой тканью.

Известно, что ИР связана с повышенным синтезом и сниженной абсорбцией холестерина, что приводит к дислипидемии. Ключевым ферментом в метаболизме липидов человека является липопротеинлипаза, которая регулирует обмен липопротеинов, богатых триглицеридами (хиломикроны и ЛПОНП), путем гидролиза их ядер в свободные жиры и моноацилглицерины. Варианты липопротеинлипазы являются важными детерминантами концентрации триглицеридов и ЛПВП, а высокий уровень триглицеридов в сочетании с низким уровнем ЛПВП приводят к склонности к развитию гипертензии, непереносимости глюкозы и абдоминальному ожирению, которые формируют МС [4].

Malczewska-Malec (2004), анализируя взаимосвязь факторов риска, связанных с избыточным весом/ожирением, ИР, липидной толерантностью, гипертензией, эндотелиальной функцией и полиморфизмом генов, пришел к выводу, что ген *LPL* имеет значимую связь с развитием избыточного веса у мужчин и инсулинорезистентности у женщин [26]. В результатах *Liu A.* (2004) показано, что при наличии полиморфизма X447 гена *LPL* наблюдается высокая концентрация триглицеридов и/или низкая концентрация ЛПВП, что связано с высоким систолическим АД и пульсовым давлением у пациентов с АГ [24]. Автор полагает, что дислипидемия может модифицировать полиморфизм гена *LPL* на уровне АД. Оценивая связь полиморфизма S447X и полиморфизма Hind III гена *LPL* с дислипидемией при МС у пациентов с АГ, *Liu A.* (2005) обнаружил достоверную связь между ними [25]. Он утверждает, что гаплотип *LPL H-X* является одним из защитных факторов дислипидемии при МС у пациентов с АГ. Этот гаплотип в значительной степени связан с низким уровнем триглицеридов и высоким уровнем ЛПВП.

Chen P. (2007) при изучении роли генов в развитии АГ обнаружил, что полиморфизмы гена *LPL* не только способствуют развитию АГ, но и также влияют на повышение уровня триглицеридов [8]. Функциональное исследование экспрессии *LPL* показало тенденцию низкой экспрессии *LPL* у пациентов с полиморфизмами гена *LPL* после приема жирной пищи, хотя данные не были статистически значимыми из-за небольшого размера выборки. *Jørgensen* в своем исследовании (2010) не обнаружил взаимосвязи между гиперинсулинемией и риском развития ИБС при разных полиморфизмах гена *LPL* [17].

Kraja и его соавторы (2011) в своем метаанализе показали, что определенные полиморфизмы гена *LPL* были значительно связаны с *MetS*, а также с бинарными признаками *HDL-C-BP*, *TG-BP*, *TG-GLUC*, *TG-HDL-C* и *WC-HDL-C* [20].

Yoon Shin Cho (2008) изучал роль полиморфизмов гена *LPL* в патогенезе СД 2 типа у корейцев, и пришел к выводу, что полиморфизм гена *LPL*, контролирующего уровень липидов в крови, может быть одним из важных генетических факторов в патогенезе заболевания в корейской популяции. Авторы также не исключают влияния факторов окружающей среды, таких как

ожирение, гипертензия, дислипидемия, уровень глюкозы и инсулина в крови, являющихся критическими в риске развития СД 2 типа [9].

Гипертриглицеридемия, один из широко распространенных симптомов дефицита и дисфункции липопротеинлипазы, может быть фактором риска развития дислипидемии, СД 2 типа, АГ, ИБС и болезни Альцгеймера. В своем обзоре Xie C. (2010) рассматривал молекулярную структуру, экспрессию и функции гена *LPL* на предмет связи с дислипидемией, СД 2 типа, АГ, ИБС и болезнью Альцгеймера [52]. Недостаточный синтез или дисфункция липопротеинлипазы снижает гидролиз хиломикрон и ЛПОНП, препятствует потреблению липидов и приводит к накоплению ЛП в плазме. Вызванная геном *LPL* дислипидемия и дисфункция антиоксидантного стресса может быть промежуточным процессом при развитии этих заболеваний. Xingbo Mo (2013), проверяя ассоциации полиморфизма в гене *LPL* с сывороточными концентрациями липидов и уровнями экспрессии генов в китайской популяции, обнаружил, что полиморфизм гена был значительно связан с триглицеридами и с ЛПВП только у курильщиков [31]. Carty C.L. (2014) в своем метаанализе выделили новый специфичный вариант *rs12721054/APOC1* и *rs10096633/LPL*, который был связан с тремя и более компонентами МС у афроамериканцев [7]. По его данным, варианты гена *LPL* были связаны с высокими шансами развития гипертриглицеридемии, повышенного уровня ЛПВП и глюкозы.

Muñoz A.M. (2012) провел анализ взаимосвязи полиморфизмов *HindIII* и *S447X* в гене *LPL* с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в мексиканских семьях и обнаружили, что аллель *T/T* полиморфизма *HindIII* был связан с диастолическим артериальным давлением, тогда как аллель *C/C* полиморфизма *S447X* был связан с систолическим артериальным давлением, с диастолическим артериальным давлением, СД 2 типа и с высоким уровнем общего холестерина. Эти данные свидетельствуют о том, что полиморфизмы *HindIII* и *S447X* гена *LPL* могут увеличить риск развития гипертензии и СД 2 типа в мексиканских семьях [32]. Во время исследования Xing H. (2015), в котором изучалась взаимосвязь полиморфизма гена *LPL* и мозгового кровоизлияния в китайской популяции, авторы пришли к выводу, что аллель *G* является защитным фактором от церебрального кровоизлияния [53]. В перекрестном исследовании Vishram J. (2016) обнаружил влияние двух полиморфизмов гена *LPL* на такие признаки МС, как высокий уровень триглицеридов/низкий уровень ЛПВП, но не был связан с окружностью талии, гипертензией и непереносимостью глюкозы [51]. Fischer S. (2017) в своем исследовании изучал вклад полиморфизмов генов в тяжесть течения и развитие осложнений у пациентов с МС и ИБС, перенесших ОКС. Автор утверждает, что *DD* аллель гена *LPL* был связан с тяжелым течением ИБС и с частыми коронарными поражениями типа ОКС [12].

Таким образом, полиморфизмы гена *LPL* влияя на обмен триглицеридов, хиломикрон, ЛПВП, ЛПОНП, вызывают дислипидемию, которая, в свою очередь,

приводит к развитию вначале ИР, дисфункции сердечно-сосудистой системы и далее к ССЗ, СД 2 типа, МС.

Гены РААС

Действия ангиотензиновых пептидов разнообразны и локально действуют на ткань РААС, присутствуя практически во всех тканях организма. Активная РААС имеет тесную связь с метаболическими заболеваниями (например, СД) и с его осложнениями. Гипергликемия, кортизолемиа, ожирение и гипертензия являются хорошо известными факторами риска метаболических заболеваний и все они стимулируют тканевую РААС [48]. Активная ткань РААС является основной причиной МС и СД 2 типа, а также является посредником большинства метаболических осложнений. Компоненты РААС вовлечены в комплекс развития ожирения через чувство сытости, расход энергии, а также рост и дифференциацию адипоцитов. Сочетание гиперхолестеринемии и гипертензии увеличивает риск ССЗ, а патогенез этих состояний в ряде случаев связан с РААС [6].

Как известно, гипертензия вызывается ангиотензином II через вазоконстрикцию и задержку натрия. Гипертензия, однако, также активирует ткани РААС посредством механического растяжения. A. Johnston (2010) в своем исследовании показал, что *in vitro* и *in vivo* цельная скелетная мышца, первичные миобласты и C2C12-производные миобласты и миотрубки дифференциально экспрессируют продукты РААС, включая ангиотензиноген, АПФ, ангиотензин II.

При изучении роли полиморфизмов генов РААС *AGT (M235T)*, *ACE (I/D)*, *AGTR1 (A1166C)* в качестве предикторов риска развития СД 2 типа и их совокупного взаимодействия на течение сахарного диабета Mehri S. (2010) выявил, что наличие носителей одного полиморфизма риска повышает шанс развития СД в 1,9 раз; у тех, у кого было два полиморфизма, шанс возрастал вчетверо; при наличии трех полиморфизмов этот риск становился в 26,2 раз выше чем у пациентов, которые не имели эти полиморфизмы генов РААС [28].

Обнаружено много исследований, где была описана связь между гипертензией и генами РААС. Учитывая, что гипертензия является фактором риска МС, Proscopciuc L. (2010) определял частоту полиморфизма *M235T* и *T174M* гена *AGT*, полиморфизма *I/D* гена *ACE* и полиморфизм *A1166C* гена *AGTR1* у пациентов с АГ с МС и оценивал взаимосвязь полиморфизмов центрального ожирения и дислипидемии [43]. По его результатам у пациентов с АГ, имеющих полиморфизм *TT235* риск развития МС повышается в 1,53 раза, у имеющих полиморфизм *MM174* в 1,78 раз, и у имеющих полиморфизм *DD* в 1,28 раз. Автор также оценил совокупное влияние полиморфизмов генов РААС, и обнаружил, что при наличии генотипов *TT235* и *MM174* в 8,15 раз повышается риск развития МС, при наличии *TT235* и *D/D* риск выше в 4,83 раза, и при генотипе *TT235* и *CC + AC* риск выше в 10,53 раза. Пациенты с АГ и МС при наличии генотипов *TT*, *D/D* или *CC* имели более высокий ИМТ по сравнению с пациентами с АГ без МС. Также у пациентов с АГ и МС при наличии генотипов *TT235*, *MM174*, *D/D* или *CC1166* были более высокие уровни триглицеридов, более низкие уровни

ЛПВП и большая окружность талии в сравнении с пациентами с АГ без МС. Исследование показало, что влияние полиморфизмов *T174M*, *I/D* и *A1166C* на развитие МС может зависеть от полиморфизма *M235T*. Среди пациентов с АГ и МС присутствие генотипов *TT235*, *MM174*, *DD* и *CC1166* может быть фактором риска центрального ожирения и дислипидемии.

Kalupahana N.S. (2012) описывает, что полиморфизмы генов РААС влияют на повышенную чувствительность к инсулину и защищают от ожирения, вызванного питанием с высоким содержанием жиров, и резистентности к инсулину [19]. При чрезмерной активности РААС при ожирении, возможно, что РААС является связующим звеном между ожирением и ИР.

Отдельное и/или совокупное влияние полиморфизмов генов РААС на разные биохимические процессы способствуют к развитию гипертензии, ожирению, ИР, дислипидемии, что в конце приводит к развитию МС.

Ген ангиотензиногена (AGT)

Yasue S. (2010) доказал, что полиморфизм гена *AGT* влияет на избыточную экспрессию ангиотензиногена в адипоцитах, что способствует увеличению веса [55]. Это исследование демонстрирует, что ангиотензиноген, производящийся из жировой ткани, существенно повышается у людей с ожирением, что может вносить значительный вклад в повышение уровня циркулирующего ангиотензиногена. Специфическая регуляция ангиотензиногена в жировой ткани позволяет по-новому взглянуть на клиническое значение РААС у человека с ожирением.

Pollex R. (2006) изучал распространенность МС и предполагаемые генетические предикторы у канадцев, и обнаружил, что полиморфизмы *T174M* и *M235T* гена *AGT* связаны с предрасположенностью к МС [42]. В исследовании *Mehri S.* (2010) было выявлено взаимодействие полиморфизмов генов РААС, таких как *AGT M235T*, *ACE I/D*, *AGTR1 A1166C* с СД 2 типа [28].

Влияние полиморфизма гена *AGT* требует дальнейшего изучения.

Ген рецептора ангиотензина II типа I (AGTR1)

Многие из непосредственных эффектов ангиотензина II (например, вазоконстрикция) реализуются через *AGTR1*. Стимуляция *AGTR1* также активирует мембраносвязанную *N* оксидазу, что приводит к повышенному образованию реактивных форм кислорода. Ряд авторов описывает, что почти во всех системах органов активация РААС связана с дегенерацией, ремоделированием и дисфункцией тканей, которые, вероятно, вторичны по отношению к образованию реактивных видов кислорода. Все это при хронической активации будет способствовать воспалению, атеросклерозу, тромбозу и фиброгенезу в сосудах [29, 56].

По мнению *Lastra-Lastra G.* роль РААС в развитии ИР и ССЗ, по-видимому, опосредована активацией 1 типа рецептора ангиотензина II и увеличением производства минералокортикоидов. И в экспериментальных, и в клинических исследованиях альдостерон вовлечен в развитие ИР, гипертензии, эндотелиальной дисфункции и фиброза сердечно-сосудистой ткани, ремоделирование, воспаление и окислительный стресс [21]. Существует множество

доказательств, связывающих альдостерон с дефектной внутриклеточной передачей сигналов инсулина, нарушенным гомеостазом глюкозы и системной резистентностью к инсулину не только в скелетных мышцах и печени, но и в сердечно-сосудистой ткани.

Abdollahi M. (2007) описал новый подход к количественной оценке транскрипционных гаплотипов гена *AGTR1* и изучил их связь с компонентами МС [1]. По его результатам, не было значительных различий в уровне мРНК для аллелей *rs5182: C>T*, но гаплотипы аллелей и мРНК, несущие *A1166C*, демонстрировали пониженную распространенность. Эффект был намного больше у гомозигот *CC*, чем у гетерозигот. Также было подтверждено, что промоторная область находится в отдельном блоке гаплотипа от 3'-области *AGTR1*, содержащей *rs5182: C>T* и *rs5186: A>C*. Ассоциации с признаками метаболического синдрома были наиболее сильными для 3'-блока в целом и для аллеля *C rs5186: A>C* конкретно. Все эффекты были гораздо более выраженными у гомозигот, возможно, отражая взаимное взаимодействие через петли обратной связи регуляции мРНК.

Miyana K. (2009) в своем исследовании обнаружил связь между полиморфизмом *A1166C* гена *AGTR1* и концентрацией адипонектина в плазме, описал корреляцию между потреблением жира и концентрациями адипонектина в плазме [30].

Paolo Palatini и соавторы (2009) при изучении влияния полиморфизма гена *AGTR1 (A1166C)* на частоту гипертензии и МС у молодых пациентов с АГ, обнаружили что этот полиморфизм является предиктором гипертензии и МС в европейской популяции [38]. Носители аллеля *C* имели повышенную вероятность развития стойкой гипертензии, а пациенты с генотипом *CC* имели на 60% повышенный риск по сравнению с пациентами с генотипом *AA*. Также носители аллеля *C* также имели повышенный риск МС, по крайней мере, частично объясняемый склонностью к увеличению веса, но возникновение гипертензии было связано не только с развитием МС. Авторы отмечают, что у пациентов с генотипом *CC* в начале исследования было обнаружено более высокое содержание глюкозы натощак, значительный подъем уровня триглицеридов, избыточный вес и другие клинические признаки ИР и МС. По своим результатам они дают представление о механизмах, связывающих ожирение, АГ и другие признаки МС, указывая на то, что полиморфизм гена *AGTR1* участвует в патогенезе этих клинических состояний. Предположительно, активация РААС в жировой ткани может являться связующим звеном между ожирением, АГ и МС [38]. Авторы предлагают рассматривать полиморфизм гена *AGTR1 (A1166C)* как возможный маркер тяжести и развития АГ.

Xu Y. и соавторы (2012) изучали связь между полиморфизмами генов РААС и дислипидемией у пациентов с СД 2 типа [54]. По их данным, полиморфизм гена *ACE (I/D)* был связан с СД 2 типа, тогда как полиморфизмы генов *AGTR1 (A1166C)* и *ACE2 (rs2285666)* играли меньшую роль в развитии СД 2 типа. *Pacholczyk M.* (2013), изучая ассоциации полиморфизмов гена АПФ *ACE (I / D)*, гена рецептора ангиотензина II типа I *AGTR1 (A1166C)* и

экстремального ожирения наряду с ожирением при СД 2 типа, а также их исследуя комбинированное воздействие генов у пациентов с экстремальным ожирением, обнаружил, что гомозиготность аллеля *II* у гена *ACE* может быть важным предиктором ожирения и СД 2 типа. Автор также установил, что взаимодействие между генами *ACE* и *AGTR1* может считаться предрасполагающим фактором для развития экстремального ожирения и ожирения при СД 2 типа [37], а наличие генотипа *II* у гена *ACE* вносит значительный вклад в ожирение у гомозигот аллеля *AA* гена *AGTR1* независимо от наличия СД 2 типа.

Полиморфизмы гена *AGTR1*, изменяя внутриклеточную передачу сигналов инсулина, могут привести к нарушению гомеостаза глюкозы, что, в свою очередь, приводит к ИР, а далее и к СД 2 типа.

Ген альдостерон-синтетазы (*CYP11B2*)

CYP11B2 контролирует белок – альдостерон-синтетазу, которая катализирует последнюю стадию синтеза альдостерона. При исследовании полиморфизма гена *CYP11B2* 344C/T с лиц *MC Russo P.* (2007) обнаружил, что аллель *C* увеличивает сердечно-сосудистый риск у мужчин по сравнению с женщинами в 1,5-2 раза [46].

По данным эпидемиологического исследования по синдрому резистентности к инсулину во Франции (2010) распространенность гипертензии была ниже у женщин с аллелем *C* полиморфизма -344 T>C гена *CYP11B2*, а риск развития гипертензии был ниже при аллеле *AA* полиморфизма 3097 G>A гена *CYP11B2* [5].

Также у мужчин наличие СД 2 типа было связано с обоими полиморфизмами: при аллеле *CC* у полиморфизма -344 T>C и при аллеле *AA* у полиморфизма 3097 G>A; а наличие *MC* было связано с полиморфизмом 3097 G>A при аллеле *AA*. По мнению авторов, полиморфизмы -344 T>C и 3097 G>A гена *CYP11B2* связаны с СД 2 типа, с гипертензией и с *MC* у европейцев.

Как известно, *РААС* влияет на чувствительность к инсулину, то есть, увеличивает выделение глюкозы из печени за счет усиления гликогенолиза и уменьшения глюконеогенеза. В исследовании *Chin-Fu Hsiao* (2012) полиморфизмы АПФ и гена *CYP11B2* были связаны с ИР у пациентов с АГ [16]. Изучая взаимосвязь чувствительности к соли и ожирения *Lee M.* (2015) пришел к выводу, что высокое употребление натрия увеличивает риск развития ожирения у детей при определенном полиморфизме генов, среди которых был полиморфизм гена *CYP11B2* [22]. При наличии определенных вариантов полиморфизмов генов автор рекомендует детям с ожирением для снижения веса и профилактики последующих осложнений ожирения уменьшить потребление натрия.

Оценивая влияние полиморфизмов генов в *РААС* на риск развития метаболического синдрома у чилийцев *S. Herrera* с соавторами (2016) пришли к выводу, что полиморфизмы генов *AGTR1*, *AGT*, *ACE* связаны с органическим метаболизмом, что влияет на антропометрические и биохимические характеристики изучаемой популяции и может быть предиктором кардиометаболических нарушений [15].

В то время *Ji L.-D.* и др. (2017) провели систематический поиск в каталоге GWAS и

идентифицировали все известные гены *РААС* и соответствующие заболевания/признаки для выяснения, действительно ли генетические полиморфизмы *РААС* связаны с гипертензией [18]. После обработки данных было обнаружено, что полиморфизмы в *REN*, *AGT*, *ACE2*, *CYP11B2*, *ATP6AP2* и *HSD11B2* не были связаны с каким-либо заболеванием или признаком. SNP в *ACE*, *AGTR1*, *AGTR2*, *MAS1*, *RENBP* и *NR3C2* были связаны с другими заболеваниями или признаками, но не показали прямой связи с гипертензией. Единственный SNP, связанный с признаком АД, систолическим АД, был *rs17367504*. Однако он расположен в интронной области *MTHFR* рядом со многими вероятными генами-кандидатами, включая *CLCN6*, *NPPA*, *NPPB* и *AGTRAP*. В своих выводах авторы отражают, что влияние полиморфизмов *РААС* могло быть переоценено в течение «эры кандидатов в гены» и предлагают во времена «точной медицины» пресмотреть варианты возможного вклада *РААС* в развитие гипертензии.

Изучалась также связь полиморфизма генов с *MC*, избыточным весом и ожирением, с влиянием перинатальных и социально-экономических факторов. *Muñoz A.M.* и соавторы (2017) отмечают, что результаты эпидемиологических исследований часто показывали различия по этническому признаку и значительные вариации в зависимости от социальных условий и условий окружающей среды [33]. В своем исследовании они оценивали связь полиморфизма 10 генов с *MC*, избыточным весом и склонностью к ожирению, также оценивали влияние, которое социально-экономические и перинатальные факторы могут оказать на эти ассоциации в группе молодых людей. Из 10 оцененных вариантов были обнаружены ассоциации с избыточным весом или его количественные изменения для четырех полиморфизмов: *AGT* и *IRS2* показали значительную связь с избыточной массой тела и с увеличением ИМТ, то время, как *UCP3* показал уменьшение окружности талии. Авторы обнаружили, что уровень образования родителей, семейный анамнез по ожирению, гипертензии, дислипидемии и небольшая продолжительность грудного вскармливания способствуют избыточному весу; однако никакого влияния этих социально-экономических и перинатальных факторов на ассоциации полиморфизмов генов, которые способствуют развитию риска избыточного веса и ожирению, обнаружено не было; в перспективе авторы предполагают изучить на большем размере выборки взаимодействие других факторов окружающей среды, таких как образ жизни и диета, в дополнение к большему количеству полиморфизмов в каждом гене. Это может помочь объяснить взаимосвязь между генотипом и фенотипом, что может иметь значение в клинике при разработке методов лечения или прогнозировании результатов.

Влияние полиморфизмов гена *AGT* на чувствительность к инсулину, на избыточный вес и ожирение требует дальнейшего изучения.

Ген β-2-адренергического рецептора (*ADRB2*)

Ген *ADRB2* кодирует β2-адренорецептор, который активируется адреналином и вызывает усиление гликогенолиза в мышцах, повышает секрецию инсулина, глюкагона, усиливает сокращение сердца, и, тем самым, влияет на липидный и углеводный обмен.

Rosmond R. и соавторы (2000) изучали влияние полиморфизмов гена *ADRB2* на сердечно-сосудистый риск у шведских мужчин, где полиморфизм *Arg16Gly* был значительно связан с преимущественно абдоминальным ожирением и повышенным систолическим АД, в то время как полиморфизм *Glu27Glu* был связан с повышенными уровнями лептина и триглицеридов, но не с другими измерениями, включая ожирение [45].

Gjesing A. (2007) в своем исследовании изучая полиморфизмы гена *ADRB2* на предмет связи с ожирением, АГ, СД 2 типа, не получил убедительных результатов [13]. Однако автор отмечает, что полиморфизмы гена *ADRB2* показали связь с систолическим АД и с МС, особенно у мужчин. В исследовании на корейских подростках Park H. (2008) выявил связь между полиморфизмами гена *ADRB2* с МС [40]. По его данным, этот полиморфизм ассоциировался с повышенной массой тела, тощаковым уровнем инсулина, индексом ИР и с высоким диастолическим АД.

Факторы окружающей среды (сидячий образ жизни, низкая физическая активность, неправильное питание), вкупе с сильным генетическим компонентом, играют важную роль в патогенезе СД 2 типа. Поэтому аспекты диеты, связанные с геномикой питания, могут играть заметную роль в развитии и профилактике ожирения и СД 2 типа. Steemburgo T. (2009) изучая несколько генов, отметили, что полиморфизм гена *ADRB2* влияет на липолиз и связан с ожирением [49].

В исследовании Pereira (2011) не был обнаружен синергический эффект между вариантами, расположенными в гене рецептора лептина (*LEPR*) и в гене *ADRB2* и риском развития избыточного веса/ожирения [41]. Тем не менее, автор утверждает, что модели, основанные на уменьшении размерности, подтвердили значительное взаимодействие исследуемых вариантов с ИМТ в качестве непрерывной переменной, а также с риском развития ожирения при ИМТ ≥ 27 кг/м² у мужчин. Все взаимодействия были обнаружены только у мужчин. Результаты исследований Pereira (2011) обеспечивают внешнюю валидацию для специфического мужского эффекта взаимодействия *ADRB2-LEPR* на риск избыточного веса/ожирения, но указывают, что величина эффекта, связанного с этими взаимодействиями, может быть меньше в изучаемой популяции. Автор предлагает сопоставить полиморфизм генов *ADRB2-LEPR* с физической активностью, образом жизни и питанием в разных популяциях.

При определении сильных генов-кандидатов, повышающих риск развития ожирения Lee S. (2011) обнаружил, что полиморфизм гена *ADRB2* в совокупности с курением и переядением сильно связан с ожирением, и шанс развития ожирения был в 11,7 раз выше у курящих по сравнению с некурящими [23].

Gok I. и соавторы (2014) определили распределение полиморфизмов *Arg16Gly* и *Gln27Glu* гена *ADRB2* у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне и не обнаружили никакой корреляции между полиморфизмом и синдромом обструктивного апноэ во сне. Однако распределение полиморфизмов *Arg16Gly*

по сравнению *Gln27Glu* больше способствовало ожирению у пациентов с ИМТ более 30 кг/м² [14].

Исследование Apalasy Y. (2015) обнаружило связь между полиморфизмом *Gln27Glu* гена *ADRB1* и развитием ожирения в малайзийской популяции [2]. Этот полиморфизм влиял на уровни ЛПВП и триглицеридов у мужского пола. El-Menyar (2016) обнаружил, что при монозиготным аллеле GG гена *ADRB1* у пациентов ОКС с тяжелым стенозом коронарной артерии случался чаще. Также у пациентов с СД 2 типа с аллелем GG гена *ADRB1* наблюдался повышенный риск значительного коронарного стеноза [11].

Ген *ADRB2* участвует во многих биохимических процессах, в связи с чем полиморфизмы а этом гене могут повлиять на липидный и углеводный обмен с последующим ростом риска развития ИР, СД 2 типа и ССЗ.

Обсуждение

Даже наличие какого-либо полиморфизма гена может не дать фенотипический признак, здесь могут играть роль генно-генные взаимодействия, которые могут влиять на фенотипическое проявление этих генов. De (2015) использовал генотипические данные 5 когортных исследований и провёл фильтрацию по полиморфизму генов и их взаимодействию с ИМТ [10]. Для статистической обработки использовался QMDR (количественное многофакторное уменьшение размерности) - непараметрический метод без генетической модели, который обнаруживает нелинейные взаимодействия, связанные с количественным признаком. Использование таких методов, как QMDR в сочетании с традиционным статистическим анализом, может распутать эту сложную сеть путем выявления взаимодействий генов с генами, которые играют ключевые роли в этиологии ожирения. По его утверждению, гены, участвующие в взаимодействии, потенциально связанном с ожирением, многофункциональны и соединяют различные биологические процессы и пути. Полученные результаты QMDR-анализа генотипических данных выявили новые взаимодействия между генетическими вариантами, которые тесно связаны с ИМТ. Авторы рекомендуют в будущем проводить дополнительные исследования, которые помогут понять взаимодействие генов с окружающей средой для получения полной картины сложной генетической архитектуры ожирения.

Последние годы ученые изучают не только влияние полиморфизма генов на развитие какого-либо заболевания, но и относительное влияние питания и генетической предрасположенности на развития заболевания. Потенциальные взаимодействия между факторами окружающей среды, включая потребление пищи и другие факторы образа жизни, добавляют еще один уровень сложности, который, вероятно, критически важен в патогенезе и прогрессировании распространенных полигенных заболеваний, связанных с питанием. McGillicuddy F. (2012) рассматривалось влияние избыточного питания вместе с полиморфизмом генов на развитие атеросклероза, ожирения, ИР, сердечно-сосудистых осложнений [27]. Автор поднимает вопрос о необходимости более точной идентификации чувствительных к питательным веществам генотипов и разработке подходов

«персонализированного питания», при котором потребление питательных веществ управляется и/или оптимизируется на основе генетического профиля индивидуума для снижения риска заболеваний и/или повышения эффективности рекомендаций по питанию/рекомендации.

Поскольку фенотипическое перекрытие является хорошим предиктором функциональной связи, лежащей в основе генов восприимчивости или молекулярных механизмов, эти результаты показывают, что в популяции может существовать один ген, связанный с множеством заболеваний, и это явление следует рассматривать, как сеть взаимосвязанных заболеваний или совокупность признаков одной болезни, а не список отдельных болезней [36]. Детальное исследование этой интересной и важной гипотезы представляется полезным для выяснения этиологии распространенных социально значимых заболеваний и потенциально может оказать влияние на исследование генов ответственности за развитие этих заболеваний.

Литература:

1. *Abdollahi M.R. u др.* Quantitated transcript haplotypes (QTH) of AGTR1, reduced abundance of mRNA haplotypes containing 1166C (rs5186:A>C), and relevance to metabolic syndrome traits // *Hum. Mutat.* 2007. Т. 28. № 4. С. 365–373.
2. *Apalatomy Y.D. u др.* Gender-dependent association of a β 2-adrenergic gene variant with obesity parameters in Malaysian Malays // *Asia-Pacific J. Public Heal.* 2015. Т. 27. № 2. С. NP154–NP165.
3. *Bastien M. u др.* Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity to Cardiovascular Disease // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2014. Т. 56. № 4. С. 369–381.
4. *Beisiegel U.* Lipoprotein metabolism // *Eur. Heart J.* 1998. Т. 19. № Abstract_Supplement. С. 1–688.
5. *Bellili N.M. u др.* Associations of the 344 T>C and the 3097 G>A polymorphisms of CYP11B2 gene with hypertension, type 2 diabetes, and metabolic syndrome in a French population // *Am. J. Hypertens.* 2010. Т. 23. № 6. С. 660–667.
6. *Borghi C., Urso R., Cicero A.F.* Renin–angiotensin system at the crossroad of hypertension and hypercholesterolemia // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2017. Т. 27. № 2. С. 115–120.
7. *Carty C.L. u др.* Analysis of Metabolic Syndrome Components in >15 000 African Americans Identifies Pleiotropic Variants Results from the Population Architecture Using Genomics and Epidemiology Study // *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2014. Т. 7 С. 505–513.
8. *Chen P. u др.* Lipoprotein lipase variants associated with an endophenotype of hypertension: hypertension combined with elevated triglycerides // *Hum. Mutat.* 2009. Т. 30. № 1. С. 49–55.
9. *Cho Y.S. u др.* Association of lipoprotein lipase (LPL) single nucleotide polymorphisms with type 2 diabetes mellitus // *Exp. Mol. Med.* 2008. Т. 40. № 5. С. 523.
10. *De R. u др.* Identifying gene-gene interactions that are highly associated with Body Mass Index using Quantitative Multifactor Dimensionality Reduction (QMDR) // *BioData Min.* 2015. Т. 8. № 1.
11. *El-Menyar A. u др.* Association of β -Adrenergic Receptor Gene Polymorphisms with Acute Coronary Syndrome and Cardiovascular Risk Factors in an Arab Population // *Angiology.* 2016. Т. 67. № 8.
12. *Fischer S.C.P.M. u др.* Association of Multiple Genetic Variants with the Extension and Severity of Coronary Artery Disease // *Arq. Bras. Cardiol.* 2017.
13. *Gjesing A.P. u др.* Studies of the associations between functional β 2- adrenergic receptor variants and obesity, hypertension and type 2 diabetes in 7,808 white subjects // *Diabetologia.* 2007. Т. 50. № 3. С. 563–568.
14. *Gok I. u др.* Roles of beta2-adrenergic receptor gene polymorphisms in a Turkish population with obstructive sleep apnea syndrome or obesity. // *Genet. Mol. Res.* 2014. Т. 13. № 4. С. 8511–8518.
15. *Herrera C.L. u др.* Association of polymorphisms within the Renin-Angiotensin System with metabolic syndrome in a cohort of Chilean subjects // *Arch Endocrinol Metab.* 2016. Т. 60. № 3. С. 190–8.
16. *Hsiao C.F. u др.* The effects of the renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms on insulin resistance in hypertensive families // *JRAAS - J. Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.* 2012. Т. 13. № 4. С. 446–454.
17. *Jeppesen J. u др.* Relationship between common lipoprotein lipase gene sequence variants, hyperinsulinemia, and risk of ischemic heart disease: A population-based study. // *Atherosclerosis.* 2010. Т. 211. № 2. С. 506–511.
18. *Ji L.D. u др.* Are genetic polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system associated with essential hypertension? Evidence from genome-wide association studies // *J. Hum. Hypertens.* 2017. Т. 31. № 11. С. 695–698.
19. *Kalupahana N.S., Moustaid-Moussa N.* The renin-angiotensin system: A link between obesity, inflammation and insulin resistance // *Obes. Rev.* 2012. Т. 13. № 2. С. 136–149.
20. *Kraja A.T. u др.* A bivariate genome-wide approach to metabolic syndrome: STAMPEED Consortium // *Diabetes.* 2011. Т. 60. № 4. С. 1329–1339.
21. *Lastra-Lastra G. u др.* Role of aldosterone and angiotensin II in insulin resistance: an update // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2009. Т. 71. № 1. С. 1–6.
22. *Lee M. u др.* Gender-based differences on the association between salt-sensitive genes and obesity in Korean children aged between 8 and 9 years // *PLoS One.* 2015. Т. 10. № 3. С. 1–13.
23. *Lee S. u др.* Interactive effects of main genotype, caloric intakes, and smoking status on risk of obesity // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2011. Т. 20. № 4. С. 563–571.
24. *Liu A. u др.* The S447X polymorphism of the lipoprotein lipase gene is associated with lipoprotein lipid and blood pressure levels in Chinese patients with essential hypertension // *J. Hypertens.* 2004. Т. 22. № 8. С. 1503–1509.
25. *Liu A.P. u др.* The association of S447X and Hind III polymorphism in the lipoprotein lipase gene with dyslipidemia of the metabolic syndrome in patients with essential hypertension // *Chinese J. Med. Genet.* 2005. Т. 22. № 2. С. 151–157.
26. *Malczewska-Malec M. u др.* Analysis of candidate genes in Polish families with obesity // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2004. Т. 42. № 5. С. 487–493.

27. *Mcgillicuddy F.C., Roche H.M.* Nutritional status, genetic susceptibility, and insulin resistance-important precedents to atherosclerosis // *Mol. Nutr. Food Res.* 2012. T. 56. № 7. С. 1173–1184.
28. *Mehri S. u др.* Genotypic interactions of renin-angiotensin system genes with diabetes type 2 in a Tunisian population // *Life Sci.* 2010. T. 87. № 1–2. С. 49–54.
29. *Mehta P.K., Griendling K.K.* Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system // *Am. J. Physiol. Physiol.* 2007. T. 292. № 1. С. C82–C97.
30. *Miyana K. u др.* C allele of angiotensin II type 1 receptor gene A1166C polymorphism affects plasma adiponectin concentrations in healthy young Japanese women // *Hypertens. Res.* 2009. T. 32. № 10. С. 901–905.
31. *Mo X. u др.* Association of lipoprotein lipase polymorphism rs2197089 with serum lipid concentrations and LPL gene expression // *J. Hum. Genet.* 2013. T. 58. № 3. С. 160–164.
32. *Muñoz-Barríos S. u др.* Association of the hindIII and S447X polymorphisms in LPL gene with hypertension and type 2 diabetes in Mexican families // *Dis. Markers.* 2012. T. 33. № 6. С. 313–320.
33. *Muñoz A.M. u др.* Examining for an association between candidate gene polymorphisms in the metabolic syndrome components on excess weight and adiposity measures in youth: A cross-sectional study // *Genes Nutr.* 2017. T. 12. № 1. С. 1–11.
34. *Muñoz A.M., Bedoya G., Velásquez C.* An approach to the etiology of metabolic syndrome // *Colomb. Med.* 2013. T. 44. № 1. С. 57–63.
35. *Olefsky J.M., Glass C.K.* Macrophages, Inflammation, and Insulin Resistance // *Annu. Rev. Physiol.* 2010. T. 72. № 1. С. 219–246.
36. *Oti M., Huynen M.A., Brunner H.G.* Phenome connections // *Trends Genet.* 2008. T. 24. № 3. С. 103–106.
37. *Pacholczyk M. u др.* Association of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type I receptor gene polymorphisms with extreme obesity in Polish individuals. // *DNA Cell Biol.* 2013. T. 32. № 8. С. 435–442.
38. *Palatini P. u др.* Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism predicts development of hypertension and metabolic syndrome // *Am. J. Hypertens.* 2009. T. 22. № 2. С. 208–214.
39. *Panizzon M.S. u др.* A new look at the genetic and environmental coherence of metabolic syndrome components. // *Obesity (Silver Spring).* 2015. T. 23. № 12. С. 2499–507.
40. *Park H.S., Shin E.S., Lee J.E.* Genotypes and haplotypes of beta2-adrenergic receptor and parameters of the metabolic syndrome in Korean adolescents. // *Metabolism.* 2008. T. 57. № 8. С. 1064–70.
41. *Pereira T.V., Mingroni-Netto R.C., Yamada Y.* ADRB2 and LEPR gene polymorphisms: Synergistic effects on the risk of obesity in Japanese // *Obesity.* 2011. T. 19. № 7. С. 1523–1527.
42. *Pollex R.L. u др.* Metabolic syndrome in aboriginal Canadians: Prevalence and genetic associations // *Atherosclerosis.* 2006. T. 184. № 1. С. 121–129.
43. *Procopciuc L.M. u др.* Renin angiotensin system polymorphisms in patients with metabolic syndrome (MetS). // *Eur. J. Intern. Med.* 2010. T. 21. № 5. С. 414–418.
44. *Rankinen T. u др.* Are There Genetic Paths Common to Obesity, Cardiovascular Disease Outcomes, and Cardiovascular Risk Factors? // *Circ. Res.* 2015. T. 116. № 5. С. 909–922.
45. *Rosmond R. u др.* Polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor gene (ADRB2) in relation to cardiovascular risk factors in men. // *J. Intern. Med.* 2000.
46. *Russo P. u др.* -344C/T Variant in the Promoter of the Aldosterone Synthase Gene (CYP11B2) Is Associated With Metabolic Syndrome in Men // *Am. J. Hypertens.* 2007. T. 20. № 2. С. 218–222.
47. *Schenk S., Saberi M., Olefsky J.M.* Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation // *J. Clin. Invest.* 2008. T. 118. № 9. С. 2992–3002.
48. *Skov J. u др.* Tissue renin-angiotensin systems: A unifying hypothesis of metabolic disease // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2014. T. 5. № FEB. С. 1–7.
49. *Steemburgo T., Azevedo M.J. d., Martínez J.A.* Interação entre gene e nutriente e sua associação à obesidade e ao diabetes melito // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2009. T. 53. № 2. С. 497–508.
50. *Stumvoll M., Goldstein B.J., Haeflén T.W. van.* Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy // *Lancet.* 2005. T. 365. № 9467. С. 1333–1346.
51. *Vishram J.K.K. u др.* Relationship Between Two Common Lipoprotein Lipase Variants and the Metabolic Syndrome and Its Individual Components // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2016. T. 14. № 9. С. 442–448.
52. *Xie C. u др.* The common biological basis for common complex diseases: Evidence from lipoprotein lipase gene // *Eur. J. Hum. Genet.* 2010. T. 18. № 1. С. 3–7.
53. *Xing H.X. u др.* Relationship between lipoprotein lipase gene polymorphism and hemorrhagic stroke in a Chinese population // *Int J Clin Exp Med.* 2015. T. 8. № 8. С. 13592–13597.
54. *Xu Y. u др.* Association of angiotensin I converting enzyme, angiotensin II type 1 receptor and angiotensin I converting enzyme 2 gene polymorphisms with the dyslipidemia in Type 2 diabetic patients of Chinese Han origin // *Doi.Org.* 2012. T. 35. № 4. С. 378–83.
55. *Yasue S. u др.* Adipose tissue-specific regulation of angiotensinogen in obese humans and mice: Impact of nutritional status and adipocyte hypertrophy // *Am. J. Hypertens.* 2010. T. 23. № 4. С. 425–431.
56. *Zhang G. u др.* Role of mitochondria in angiotensin II-induced reactive oxygen species and mitogen-activated protein kinase activation // *Cardiovasc. Res.* 2007. T. 76. № 2. С. 204–212.

Контактная информация:

Шаханова Айжан Тунгышхановна - докторант 3 года по специальности «Медицина» НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: 071400, Республика Казахстан, г. Семей, ул. Абая, 103.

E-mail: aizhanshat@mail.ru

Телефон: 8-747-6858115