

УДК 612.461.25: 616.379-008.64

https://doi.org/10.33619/2414-2948/71/24

**АНАЛИЗ СВЯЗИ I/D ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА  
АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА С ОБМЕНОМ МОЧЕВОЙ  
КИСЛОТЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА  
(ЖИТЕЛЕЙ ЧУВАШИИ)**

©**Мадьянов И. В.**, SPIN-код: 5497-8671, ORCID: 0000-0001-8750-2799, д-р мед. наук,  
Институт усовершенствования врачей Чувашской Республики,  
г. Чебоксары, Россия, igo-madyanov@yandex.ru

©**Ященко И. А.**, канд. мед. наук, Институт усовершенствования врачей Чувашской  
Республики, г. Чебоксары, Россия, yaschenko\_i@mail.ru

©**Хабарова О. Ю.**, канд. мед. наук, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,  
г. Санкт-Петербург, Россия, habolga@yandex.ru

©**Опалинская И. В.**, канд. мед. наук, Чувашский государственный университет  
им. И.Н. Ульянова, г. Чебоксары, Россия, opalinskaya\_irina@mail.ru

**ANALYSIS OF I/D RELATIONSHIP OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME GENE  
POLYMORPHISM WITH URIC ACID EXCHANGE IN PATIENTS WITH TYPE 2  
DIABETES MELLITUS (CHUVASHIA POPULATION)**

©**Madyanov I.**, SPIN-code: 5497-8671, ORCID: 0000-0001-8750-2799, Dr.habil., Chuvash  
Republic Postgraduate Doctors Training Institute of HealthCare Ministry,  
Cheboksary, Russia, igo-madyanov@yandex.run

©**Yashchenko I.**, M.D., Chuvash Republic Postgraduate Doctors Training Institute of HealthCare  
Ministry, Cheboksary, Russia, yaschenko\_i@mail.ru

©**Khabarova O.**, M.D., Military medical academy of S.M. Kirov,  
St. Petersburg, Russia, habolga@yandex.ru

©**Opalinskaya I.**, M.D., Chuvash State University named after I.N. Ulyanov,  
Cheboksary, Russia, opalinskaya\_irina@mail.ru

*Аннотация.* Известно, что нарушения обмена мочевой кислоты (МК), в частности гиперурикемия (ГУ), связаны с сосудистыми осложнениями сахарного диабета 2 типа (СД 2). Ранее авторами у больных СД 2, проживающих в Чувашии, была установлена связь I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) с поражением сосудов. Представляло интерес выяснить, как связаны между собой I/D полиморфизмом гена АПФ и нарушения обмена МК у больных СД 2 (жителей Чувашии). Методом полимеразной реакции I/D полиморфизм гена АПФ определен у 104 больных СД 2, у 46 из которых был углубленно изучен обмен МК. Спектрофотометрическим методом определяли МК в крови и в суточной моче, вычисляли общий и фракционный ренальные клиренсы МК. Достоверных различий параметров обмена МК в зависимости от I/D полиморфизма не выявлено. Установлена устойчивая тенденция к снижению ренального клиренса МК при генотипе DD. У больных с генотипом DD в сравнении с носителями аллеля I (генотипы ID и DD) зафиксированы более низкое среднее значение клиренса МК (M 10,0, Me 8,4 мл/мин против M 12,4, Me 11,7 мл/мин; Z=1,1, p=0,28) и более высокая распространенность его низких (< 9 мл/мин) значений: 60% (9 из 15) против 34,6% (9 из 26) ( $\chi^2=2,18$ , p=0,14). Следует полагать, что при увеличении числа обследованных больных связь DD генотипа со сниженным клиренсом МК приобретет статистическую значимость. При генотипе DD, по данным многих авторов,

регистрируется максимальная активность АПФ. Авторы предполагают, что повышение активности АПФ способствует снижению транзита МК через почки при генотипе DD.

*Abstract.* It is known that metabolic disorders of uric acid (UA), in particular hyperuricemia (HU), are associated with vascular complications of type 2 diabetes mellitus (DM 2). Previously, the authors established a relationship between the I/D polymorphism of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene and vascular lesions in patients with DM 2 living in Chuvashia. It was of interest to find out how the I/D polymorphism of the ACE gene and metabolic disorders of MC in patients with diabetes mellitus 2 (residents of Chuvashia) are related. ACE gene polymorphism was determined by the I/D polymerase reaction method in 104 patients with diabetes mellitus 2, in 46 of whom UA metabolism was studied in depth. The UA was determined spectrophotometrically in the blood and in daily urine, and the total and fractional renal clearance of the UA was calculated. There were no significant differences in the parameters of UA metabolism depending on the I/D polymorphism. A steady tendency towards a decrease in renal UA clearance was established in the DD genotype. In patients with the DD genotype in comparison with carriers of the I allele (genotypes ID and DD), a lower mean value of UA clearance was recorded (M 10.0, Me 8.4 ml/min versus M 12.4, Me 11.7 ml/min;  $Z=1.1$ ,  $p=0.28$ ) and a higher prevalence of its low ( $<9$  ml/min) values: 60% (9 out of 15) versus 34.6% (9 out of 26) ( $\chi^2=2$ , 18,  $p=0.14$ ). It should be assumed that with an increase in the number of examined patients, the relationship of the DD genotype with a reduced UA clearance will acquire statistical significance. With the DD genotype, according to many authors, the maximum ACE activity is rectified. The authors suggest that an increase in ACE activity contributes to a decrease in UA transit through the kidneys in the DD genotype.

*Ключевые слова:* мочевая кислота, гиперурикемия, сахарный диабет 2 типа, генетика, I/D полиморфизм гена АПФ, чувашаи.

*Keywords:* uric acid, hyperuricemia, type 2 diabetes mellitus, genetics, I/D polymorphism of ACE gene, Chuvash.

Известно, что нарушения обмена мочевой кислоты (МК), в частности гиперурикемия (ГУ), не только обнаруживают ассоциацию с сосудистыми осложнениями сахарного диабета 2 типа (СД 2), но и принимают участие в их формировании [1, 2]. Вместе с тем есть данные о связи сосудистых осложнений при СД 2 с таким генетическим маркером, как I/D полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Эта связь, как показано во многих исследованиях, варьирует в зависимости от этнической принадлежности и/или территория проживания обследованных.

Ранее нами в рамках совместных исследований с Институтом молекулярной генетики РАН и Институтом диабета Эндокринологического научного центра у жителей Чувашии, болеющих СД 2, была установлена четкая связь I/D полиморфизма гена АПФ с макроваскулярными (ишемическая болезнь сердца [3], поражение сосудов нижних конечностей [4]) и микроваскулярными (диабетические нефропатия, ретинопатия [5] и нейропатия [6]) поздними осложнениями диабета. Давно доказанным также считается факт наличия у жителей Чувашии тесной связи ГУ с СД 2 и его факторами риска [7]

Учитывая, что у жителей Чувашии и нарушения обмена МК, и I/D полиморфизм гена АПФ имеют отношение к развитию СД 2 и его поздних осложнений, представляло интерес изучить у больных данного региона связь этих метаболических и генетических показателей

между собой. Целью исследования явилось изучение у больных СД 2 (жителей Чувашии) связи нарушений обмена МК с I/D полиморфизмом гена АПФ.

### Материалы и методы исследования

В открытом неконтролируемом нерандомизированном одномоментном исследовании у 104 больных СД 2 типа, проходившим лечение в эндокринологическом стационаре города Чебоксары, определен I/D полиморфизм гена АПФ. Выборка пациентов формировалась случайным образом — по мере поступления в стационар. Исследованием охвачено 35 мужчин и 69 женщин, средний возраст — 57,4±1,1 года (здесь и далее: М±m), средний «стаж» диабета — 15,95±0,7 года. Все обследованные являлись строго жителями Чувашии и не были связаны между собой узлами родства.

Для определения полиморфизма типа I/D гена АПФ применяли метод амплификации, который проводили в условиях Института молекулярной генетики РАН с помощью полимеразной цепной реакции с использованием соответствующих праймеров [4].

Из показателей мочекишечного обмена, согласно ранее опубликованным нами рекомендациям [8], у 46 обследованных в динамике стационарного лечения (в среднем в течение 14 дней) исследовали спектрофотометрическим методом содержание мочевой кислоты в сыворотке крови (МКк) и суточной моче (МКм), вычисляли ренальный клиренс МК (Кмк). Определяли скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по клиренсу эндогенно креатинина и, сопоставляя СКФ и Кмк, оценивали фракционный ренальный клиренс МК (фКмк).

При статистической обработке полученных результатов использовали пакет программ STATISTICA (StatSoftInc., США, версия 6.0). Количественные параметры представляли в виде средней (М), медианы (Ме). При сравнении средних значений использовали непараметрический критерий Манна-Уинти (Z). Для суждения о направленности и выраженности изменения признака в процессе наблюдения вычисляли их интегральные показатели динамики (ИПД) по формуле, предложенной нами [9]. В качестве порогового уровня статистической значимости принимали значение  $p=0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В Таблице отражены средние значения (М, Ме) параметров обмена МК в зависимости от генотипов и аллельных вариантов гена АПФ.

Таблица

ПОКАЗАТЕЛИ ОБМЕНА МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ У БОЛЬНЫХ СД 2  
 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ ГЕНА АПФ, М (Ме)

Показатель, ед. измерения	Генотип			Аллель	
	II, n=7	ID, n=21	DD, n=18	I, n=45	D, n=57
МКк, мкмоль/л	380 (363)	345 (330)	344 (320)	354 (341)	345 (330)
МКм, ммоль/сут	5,3 (4,4)	6,3 (4,5)	4,64 (4,0)	6,1 (4,5)	5,6 (4,4)
Кмк, мл/мин	10,9 (9,2)	12,8 (11,7)	10,0 (8,4)	12,4 (11,7)	11,6 (9,9)
фКмк, %СКФ	18,1 (20,9)	19,3 (16,8)	18,1 (18,4)	19,1 (16,8)	18,8 (16,9)
ИПД МКк, мкмоль/л	-43 (-43)	-67 (-67)	-83 (-82)	-64 (-59)	-74 (-67)
ИПД МКм, ммоль/сут	-6,9 (-2,6)	-3,7 (-3,1)	-1,56 (-2)	-4,3(-2,6)	-2,8 (-2,4)

Как видно из данных Таблицы, ощутимых различий по показателям обмена МК между группами, разделенных в зависимости от генотипа и аллельного варианта гена АПФ, не отмечено.

Тем не менее, при этом обращает внимание устойчивая тенденция к снижению ренального клиренса МК при генотипе DD. У больных с данным генотипом по сравнению с носителями аллеля I (генотипы ID и DD) зафиксированы более низкое среднее значение клиренса МК (M 10,0, Me 8,4 мл/мин против M 12,4, Me 11,7 мл/мин;  $Z=1,1$ ,  $p=0,28$ ) и более высокая распространенность его низких ( $< 9$  мл/мин) значений: 60% (9 из 15) против 34,6% (9 из 26) ( $\chi^2=2,18$ ,  $p=0,14$ ). Следует полагать, что при увеличении числа обследованных больных связь DD генотипа со сниженным клиренсом МК приобретет статистическую значимость.

В этой связи заметим, что в литературе встречаются многочисленные указания на наличие связи между генотипами гена АПФ и концентрацией тканевого АПФ [10]. Установлено, что самая высокая активность фермента выявляется у гомозигот с генотипом DD, самая низкая — у гомозигот с II, и промежуточная — у гетерозигот с генотипом ID. Причем эта закономерность, судя по всему, справедлива как для здоровых лиц [11], так и больных СД 2 [12]. При этом во многих исследованиях указывается на «нефротоксичность» высокой активности тканевого АПФ и связь DD генотипа с поражением почек.

Если эту зависимость экстраполировать на жителей Чувашии (что выглядит вполне логичным), то можно высказать предположение, согласно которому низкие значения ренального клиренса МК у больных СД 2 с генотипом DD в определенной мере обусловлены высокой активностью АПФ, присущей носителям этого генотипа. Это предположение выглядит заманчивым, потому что открывает возможность для дифференцированного (с учетом генотипа гена АПФ) назначения лекарственных средств (например, ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов к ангиотензину II) с целью получения дополнительного позитивного эффекта путем влияния на ренальный клиренс МК. То есть, при прочих равных условиях следуют ожидать, что назначение при генотипе DD препаратов, снижающих активность или эффекты АПФ, будет более оправданным, например, при исходно сниженном ренальном клиренсе МК, что часто имеет место, как было показано нами ранее [1], у больных СД 2 при ГУ.

#### *Заключение*

Таким образом, связь нарушений обмена МК с I/D полиморфизмом гена АПФ при СД 2 типа у жителей Чувашии выглядит не совсем убедительной. То есть, ранее установленные при СД 2 связи сосудистых осложнений с I/D полиморфизмом гена АПФ и нарушениями обмена МК (в частности, с ГУ), вероятно, реализуются через разные механизмы.

Вместе с тем, учитывая устойчивую тенденцию к снижению ренального клиренса МК при генотипе DD, нельзя исключить отрицательное влияние высокой активности тканевого АПФ на процесс выведения МК почками. Исследования в этом направлении требуют дальнейшего продолжения.

#### *Список литературы:*

1. Мадянов И. В., Балаболкин М. И., Марков Д. С., Маркова Т. Н. Основные причины гиперурикемии при сахарном диабете // Терапевтический архив. 2000. №2. С. 55-58.
2. Мадянов И. В. Мочевая кислота и сахарный диабет. Промежуточные итоги многолетних исследований // Здоровоохранение Чувашии. 2017. №2. С. 59-64.
3. Опалинская И. В. Сердечно-сосудистая патология у больных сахарным диабетом 2 типа (жителей Чувашии) и ее связь с полиморфизмом гена ангиотензинпревращающего фермента: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ижевск, 2001.

4. Miloserdova O. V., Slominskiĭ P. A., Mauianov I. V., Markov D. S., Balabolkin M. I., Limborskaia S. A. Association between insertion-deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and development of angiopathies in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus from the Chuvash Republic // *Genetika*. 2001. V. 37. №1. P. 112-116. PMID: 11234416
5. Ященко И. А. Связь I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента с диабетической нефропатией у больных сахарным диабетом 2-го типа (жителей Чувашии): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2004.
6. Хабарова О. Ю. Связь этнических и генетических (I/D полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента) факторов с течением сахарного диабета типа 2 (на примере обследования жителей Чувашии): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2007.
7. Мадянов И. В., Балаболкин М. И., Саперов В. Н., Марков Д. С., Орешников Е. В., Григорьев А. А., Маркова Т. Н. Гиперурикемия как фактор риска некоторых неинфекционных заболеваний жителей Чувашии // *Терапевтический архив*. 1997. №6. С. 49-51.
8. Мадянов И. В., Зайцев А. И., Григорьев А. А., Марков Д. С. Лабораторный анализ важнейших показателей пуринового (Методические рекомендации). Чебоксары. 1998. 28 с.
9. Мадянов И. В., Саперов В. Н., Григорьев А. А., Марков Д. С., Григорьев В. Л. Интегральный показатель для оценки динамики клинико-лабораторных показателей в медицине // *Вестник Чувашского университета*. 1995. №2. С. 81-86.
10. Rahimi Z. ACE insertion/deletion (I/D) polymorphism and diabetic nephropathy // *Journal of nephropathology*. 2012. V. 1. №3. P. 143. <https://doi.org/10.5812/nephropathol.8109>
11. Suehiro T., Morita T., Inoue M., Kumon Y., Ikeda Y., Hashimoto K. Increased amount of the angiotensin-converting enzyme (ACE) mRNA originating from the ACE allele with deletion // *Human genetics*. 2004. V. 115. №2. P. 91-96. <https://doi.org/10.1007/s00439-004-1136-4>
12. Wong T. Y., Chan J. C., Poon E., Li P. K. Lack of association of angiotensin-converting enzyme (DD/II) and angiotensinogen M235T gene polymorphism with renal function among Chinese patients with type II diabetes // *American journal of kidney diseases*. 1999. V. 33. №6. P. 1064-1070. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(99\)70143-5](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(99)70143-5)

#### References:

1. Madyanov, I. V., Balabolkin, M. I., Markov, D. S., & Markova, T. N. (2000). Main Causes of Huperuricemia in Diabetes Mellitus. *Terapevticheskiĭ arkhiv*, 72(2), 55-58. (in Russian)
2. Madyanov, I. V. (2017). Mochevaya kislota i sakharnyi diabet. Promezhutochnye itogi mnogoletnikh issledovaniĭ. *Zdravookhranenie Chuvashii*, (2), 59-64. (in Russian).
3. Opalinskaya, I. V. (2001). Serdechno-sosudistaya patologiya u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa (zhitelei Chuvashii) i ee svyaz' s polimorfizmom gena angiotenzinprevrayushchego fermenta: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Izhevsk. (in Russian).
4. Miloserdova, O. V., Slominskiĭ, P. A., Mauianov, I. V., Markov, D. S., Balabolkin, M. I., & Limborskaia, S. A. (2001). Association between insertion-deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and development of angiopathies in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus from the Chuvash Republic. *Genetika*, 37(1), 112-116. (in Russian). PMID: 11234416
5. Yashchenko, I. A. (2004). Svyaz' I/D polimorfizma gena angiotenzinprevrashchayushchego fermenta s diabeticheskoi nefropatiei u bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa (zhitelei Chuvashii): Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. St. Petersburg. (in Russian).
6. Khabarova, O. Yu. (2007). Svyaz' etnicheskikh i geneticheskikh (I/D polimorfizm gena

агиотензинпревращающего фермента) факторов с течением сахарного диабета типа 2 (на примере обследованной жителями Чувашии): Автoref. дис. ... канд. мед. наук. St. Petersburg. (in Russian).

7. Madyanov, I. V., Balabolkin, M. I., Saperov, V. N., Markov, D. S., Oreshnikov, E. V., Grigor'ev, A. A., & Markova, T. N. (1997). Giperurikemiya kak faktor riska nekotorykh neinfektsionnykh zabolevaniy zhitelei Chuvashii. *Terapevticheskii arkhiv*, (6), 49-51. (in Russian).

8. Madyanov, I. V., Zaitsev, A. I., Grigor'ev, A. A. & Markov, D. S. (1998). Laboratornyi analiz vazhneishikh pokazatelei purinovogo (Metodicheskie rekomendatsii). Cheboksary. (in Russian).

9. Madyanov, I. V., Saperov, V. N., Grigor'ev, A. A., Markov, D. S., & Grigor'ev, V. L. (1995). Integral'nyi pokazatel' dlya otsenki dinamiki kliniko-laboratornykh pokazatelei v meditsine. *Vestnik Chuvashskogo universiteta*, (2), 81-86. (in Russian).

10. Rahimi, Z. (2012). ACE insertion/deletion (I/D) polymorphism and diabetic nephropathy. *Journal of nephropathology*, 1(3), 143. <https://doi.org/10.5812/nephropathol.8109>

11. Suehiro, T., Morita, T., Inoue, M., Kumon, Y., Ikeda, Y., & Hashimoto, K. (2004). Increased amount of the angiotensin-converting enzyme (ACE) mRNA originating from the ACE allele with deletion. *Human genetics*, 115(2), 91-96. <https://doi.org/10.1007/s00439-004-1136-4>

12. Wong, T. Y., Chan, J. C., Poon, E., & Li, P. K. (1999). Lack of association of angiotensin-converting enzyme (DD/II) and angiotensinogen M235T gene polymorphism with renal function among Chinese patients with type II diabetes. *American journal of kidney diseases*, 33(6), 1064-1070. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(99\)70143-5](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(99)70143-5)

Работа поступила  
в редакцию 16.09.2021 г.

Принята к публикации  
20.09.2021 г.

Ссылка для цитирования:

Мадьянов И. В., Ященко И. А., Хабарова О. Ю., Опалинская И. В. Анализ связи I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента с обменом мочевой кислоты у больных сахарным диабетом 2 типа (жителей Чувашии) // Бюллетень науки и практики. 2021. Т. 7. №10. С. 225-230. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/71/24>

Cite as (APA):

Madyanov, I., Yashchenko, I., Khabarova, O., & Opalinskaya, I. (2021). Analysis of I/D Relationship of Angiotensin-converting Enzyme Gene Polymorphism With Uric Acid Exchange in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (Chuvashia Population). *Bulletin of Science and Practice*, 7(10), 225-230. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/71/24>