

Роль полиморфизмов гена (*AGT*: с. 174C>T и *AGT*: с. 235T>C) у детей с ожирением и кардиометаболическими нарушениями

Н.В. Евдокимова^{1✉}, posohova.nina2014@yandex.ru, В.П. Новикова¹, Т.А. Нахимов¹, У.А. Нахимова¹, А.С. Бунтовская², А.Е. Трандина², О.А. Гаврюшева³, Р.И. Глушаков^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

³ Городская поликлиника №109, детское отделение №3; 192281, Россия, Санкт-Петербург, ул. Купчинская, д. 4, к. 2

Резюме

Введение. Ожирение относится к многофакторным заболеваниям, в развитии которых имеет значение сочетание внешних и наследственных факторов. Идентификация генетических маркеров ожирения, в том числе и их полиморфизмов, особенно у детей раннего и дошкольного возраста является важным направлением диагностики и профилактики заболевания.

Цель. Изучить распространенность однонуклеотидных полиморфизмов гена (*AGT*: с. 174C>T, *p.T174M* (*rs4762*) и *AGT*: с. 235T>C, *p.M235T* (*rs699*)) у детей с ожирением.

Материалы и методы. Тип исследования – случай-контроль: обследовано 180 детей в возрасте 5–17 лет. Группа «случай» состояла из 120 человек, страдающих ожирением, из них 60 в возрасте 5–10 лет и 60 – 11–17 лет. Группа «контроль» состояла из 60 человек, имеющих нормальную массу тела: из них 30 в возрасте 5–10 лет и 30 – 11–17 лет. Оценивались физическое развитие, состояние углеводного обмена, липидный статус, проводилось суточное мониторирование артериального давления, молекулярно-генетическое исследование, в частности изучались полиморфизмы гена (*AGT*: с. 174C>T, *p.T174M* (*rs4762*) и *AGT*: с. 235T>C, *p.M235T* (*rs699*)). Для оценки влияния полиморфизмов на развитие ожирения и ассоциированных с ним состояний были рассчитаны отношение шансов (ОШ) и их 95% доверительные интервалы (ДИ).

Результаты. Не установлена взаимосвязь полиморфного варианта гена *AGT*: с. 174C>T с ожирением и дислипидемией у детей 5–17 лет. Установлена ассоциация полиморфного варианта гена *AGT*: с. 235T>C с ожирением и дислипидемией у детей 5–17 лет (ОШ 3,1 [0,1; 3,9], $p = 0,000001$; ОШ 1,6 [0,9; 3,3], $p = 0,011$). Выявлена взаимосвязь обоих полиморфизмов с развитием артериальной гипертензии (АГ) при ожирении у детей и подростков (ОШ 1,2 [0,4; 2,7], $p = 0,000025$; ОШ 2,2 [0,5; 2,4], $p = 0,00002$).

Обсуждение. Многочисленные работы зарубежных авторов доказали наличие ассоциации полиморфизма гена *AGT*: с. 235T>C с развитием ожирения и связанными с ним коморбидными состояниями у взрослых. Отсутствует информация о влиянии полиморфизма *AGT*: с. 174C>T.

Заключение. Полиморфизмы генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы вносят свой вклад в развитие ожирения, дислипидемии и АГ в детском возрасте.

Ключевые слова: ожирение, генотипирование, полиморфизм генов, дети, ген *AGT*

Для цитирования: Евдокимов НВ, Новикова ВП, Нахимов ТА, Нахимова УА, Бунтовская АС, Трандина АЕ, Гаврюшева ОА, Глушаков РИ. Роль полиморфизмов гена (*AGT*: с. 174C>T и *AGT*: с. 235T>C) у детей с ожирением и кардиометаболическими нарушениями. *Медицинский совет*. 2024;18(19):116–124. <https://doi.org/10.21518/ms2024-387>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Role of angiotensinogen gene polymorphisms (*AGT*: с. 174C>T and *AGT*: с. 235T>C) in children with obesity and cardiometabolic disorders

Nina V. Evdokimova^{1✉}, posohova.nina2014@yandex.ru, Valeriya P. Novikova¹, Timofey A. Nakhimov¹, Ulyana A. Nakhimova¹, Alexandra S. Buntovskaya², Alexandra E. Trandina², Oksana A. Gavriushcheva³, Ruslan I. Glushakov^{1,2}

¹ St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

³ Children's City Polyclinic No. 109, Children's Department No. 3; 4/2, Kupchinskaya St., St Petersburg, 192281, Russia

Abstract

Introduction. Obesity is a multifactorial disease that arises through the joint actions of multiple genetic and environmental factors. Identification of genetic markers of obesity, including their polymorphisms, especially in children of early and preschool age is an important field of diagnosis and prevention of the disease.

Aim. To study the prevalence of single-nucleotide polymorphisms of the gene (*AGT*: с.174C>T, *p.T174M* (*rs4762*) and *AGT*: с.235T>C, *p.M235T* (*rs699*)) in children with obesity.

Materials and methods. A total of 180 children aged 5–17 years were examined in a clinical case-control study. The case group included 120 obese subjects, of whom 60 were aged 5–10 years old and 60 were aged 11–17 years old. The control group included 60 subjects with normal body weight, of whom 30 were aged 5–10 years old and 30 were aged 11–17 years old. The subjects underwent measurement of physical development, carbohydrate metabolism, and lipid status, as well as daily blood pressure monitoring, and molecular genetic testing, in particular, gene polymorphisms (*AGT*: *p.174C>T*, *p.T174M* (*rs4762*) and *AGT*: *p.235T>C*, *p.M235T* (*rs699*)). Odds ratios (OR) and their 95% confidence intervals (CI) were calculated to assess the impact of polymorphisms on the development of obesity and obesity-associated conditions.

Results. No association was established between the *AGT* gene polymorphism: *c.174C>T* and obesity and dyslipidemia in children aged 5–17 years old. We found an association between the *AGT* gene polymorphism *c.235T>C* and obesity and dyslipidemia in children aged 5–17 years old (OR 3.1 [0.1; 3.9], $p = 0.000001$; OR 1.6 [0.9; 3.3], $p = 0.011$). An association between both polymorphisms and the development of arterial hypertension (AH) in children and adolescents with obesity (OR 1.2 [0.4; 2.7], $p = 0.000025$; OR 2.2 [0.5; 2.4], $p = 0.00002$) was established.

Discussion. Numerous works performed by foreign authors demonstrated the association between the *AGT* gene polymorphism: *p.235T>C* and the development of obesity and related comorbid conditions in adults. There is no information on the effect of the *AGT* polymorphism: *p.174C>T*.

Conclusion. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) gene polymorphisms contribute to the development of obesity, dyslipidemia and hypertension in childhood.

Keywords: obesity, genotyping, gene polymorphism, children, *AGT* gene

For citation: Evdokimova NV, Novikova VP, Nakhimov TA, Nakhimova UA, Buntovskaya AS, Trandina AE, Gavriusheva OA, Glushakov RI. Role of angiotensinogen gene polymorphisms (*AGT*: *c.174C>T* and *AGT*: *c.235T>C*) in children with obesity and cardiometabolic disorders. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(19):116–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-387>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение – хроническое многофакторное заболевание. По результатам последних эпидемиологических исследований было выявлено, что количество детей с избыточной массой тела и ожирением в РФ имеет тенденцию к увеличению, преимущественно за счет детей раннего (1–3 года) и дошкольного возраста [1]. В связи с этим важным является не только своевременная диагностика, но и предупреждение развития этой патологии и связанных с ней осложнений и коморбидных состояний у данной категории пациентов. Недостаточная эффективность существующих методов лечения ожирения и профилактических мероприятий, направленных на борьбу с ним, привели к значительному прогрессу в понимании генетического вклада в его высокую распространенность во всех возрастных группах [2]. В последние годы активно изучается роль патологических однонуклеотидных замен (полиморфизмов) [3]. Идентифицировано более 1500 генетических полиморфизмов, связанных с ожирением, которые осуществляют свой вклад через различные патогенетические механизмы. Роль наследственных и средовых факторов в формировании ожирения и избыточной массы тела не изменяется в течение жизни [1, 4, 5]. Одной из малоизученных является ассоциация этого заболевания с вариантами генов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в детской популяции.

Известно, что РАС играет роль в формировании заболеваний сердечно-сосудистой системы, когнитивных изменений, дисфункциях слухового и зрительного анализаторов [6]. Кроме того, разные структурные звенья РАС вне зависимости от циркулирующей системы локально синтезируются в ткани различных органов, в том числе и в жировой ткани. Эти компоненты оказывают системный эффект, а также напрямую воздействуют на жировую ткань [7]. Эффекты действия РАС, а также вероятность развития заболевания,

зависят от экспрессии генов, которые регулируют данную систему. Одним из них является ген ангиотензиногена (*AGT*). Ген *AGT* локализован в 1 хромосоме (1q42.2), содержит 6 экзонов, кодирует сывороточный глобулин ангиотензиноген. Это предшественник сильнодействующего вазоконстриктора ангиотензина II (АТ II). Он экспрессируется в печени и расщепляется под действием ренина в ответ на снижение артериального давления. В гене выявлено более 40 нуклеотидных полиморфизмов [6]. К наиболее важным мутациям в данном гене относятся точечные нуклеотидные полиморфизмы, которые приводят к аминокислотным заменам в 174 и 235 кодонах гена – *T174M* и *M235T*. В результате этих замен происходит увеличение концентрации ангиотензиногена в плазме крови. Для обоих полиморфизмов установлены взаимосвязи с сердечно-сосудистой патологией (артериальной гипертензией, инфарктом миокарда, гипертрофией левого желудочка), хронической болезнью почек [8, 9]. Однако степень и достоверность ассоциаций варьирует. Практически отсутствуют исследования в этой области среди детского населения.

Цель – изучить распространенность однонуклеотидных полиморфизмов гена (*AGT*: *c.174C>T*, *p.T174M* (*rs4762*) и *AGT*: *c.235T>C*, *p.M235T* (*rs699*)) у детей с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Общий дизайн исследования

Проведено проспективное клиническо-лабораторное обследование 180 детей в возрасте 5–17 лет по общепринятой стандартной методике на базе ЛОГБУЗ г. Санкт-Петербурга, многопрофильной клиники «Скандинавия» и СПб ГБУЗ «Детская городская поликлиника 35» в период с июня 2022 г. по декабрь 2023 г. В основную группу включили 120 детей с ожирением (коэффициент стандартного отклонения индекса массы тела (SDS ИМТ) $\geq 2,0$), из них

60 человек в возрасте 5–10 лет и 60 – 11–17 лет. Контрольную группу составили 60 детей без ожирения (SDS IMT <1,0), из них по 30 пациентов в каждой возрастной группе. Ожирение и его степень диагностировали в соответствии с рекомендациями ВОЗ с помощью величины SDS IMT [10]. На момент включения в исследование у всех детей отсутствовали острые и тяжелые хронические заболевания.

Объем обследования

Молекулярно-генетическое исследование осуществлялось на базе отдела медико-биологических исследований научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия). Взятие образцов цельной крови у лиц, включенных в обследование, производилось в вакуумную систему типа «Vacuett» с 6% ЭДТА (Greiner Bio-one, Австрия). Выделение нуклеиновых кислот выполняли комплектом реагентов «ДНК-ЭКСПРЕСС-кровь» на основе лизирующего раствора (Литех, Россия). Исследование полиморфных вариантов гена (AGT: с. 174C>T, p.T174M (rs4762) и AGT: с. 235T>C, p.M235T (rs699)) выполняли наборами «SNP-ЭКСПРЕСС» методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (Литех, Россия), где амплифицируются параллельно две реакции с двумя аллель-специфичными праймерами, детектируется сигнал по каналу FAM. Генотипирование исследуемых образцов геномной ДНК проводилось в режиме реального времени на амплификаторе (RT-PCR) ДТ-Прайм (ДНК-Технология, Россия), результаты анализа формировались в 3 заключения: аллель1, гетерозигота, аллель2.

Инструментальное обследование дополнительно включало суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с помощью системы Кардиотехника-4000 АД (фирма ИНКАРТ, Санкт-Петербург, Россия). Ширина манжеты подбиралась в соответствии с окружностью плеча по общепринятым рекомендациям. Аппарат является автоматическим программируемым монитором для измерения артериального давления (АД) по осциллометрическому принципу.

Этические правила и нормы

В исследовании соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki) 1964 г., в редакции 2013 г. (изменения внесены на 64-й Генеральной ассамблее ВМАЮ, Бразилия) и с п. 5 ст. 24 «Права несовершеннолетних» Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. №5487-1 (с изменениями от 20 декабря 1999 г.). Все участники исследования, их родители были осведомлены о научной стороне проблемы и дали свое согласие на участие в работе.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка полученных в ходе исследования результатов проводилась с помощью программы Stattech v. 4.2.6 (Россия). Качественные признаки описывались с помощью абсолютных и относительных (%) показателей. Количественные представлены непараметрически: медианой, нижним и верхним квартилями в виде Me(Q1; Q2). Сравнения показателей выполнены с помощью U-теста Манна – Уитни. Использовался метод хи-квадрат, в случае неприменимости данного критерия

(наличие в ячейках таблицы сопряженности 2×2 , частоты <5), статистическая значимость (p) определялась по точному критерию Фишера. Значимым принимали уровень $p < 0,05$. Для вычисления 95% доверительного интервала (ДИ) при распределении частот генотипов изучаемых полиморфизмов использовали метод Уилсона. Силу ассоциации носительства определенных аллельных вариантов полиморфных генов с риском развития неблагоприятного исхода оценивали по значениям показателя отношения шансов (ОШ) и относительного риска (ОР) и их 95% ДИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Физическое развитие пациентов с ожирением по росту у 40% соответствовало средним значениям – 143,7 [137; 149,1] см, у 40% обследованных оценивалось как выше среднего – 156 [151; 159] см, у 20% – ниже среднего 135 [131; 137] см. Дети из контрольной группы имели средние показатели в 60% случаев – 142,5 [136; 148,7] см, 30% – высокие – 155 [152; 160] см и 10% – 134 [131; 136] см – низкие.

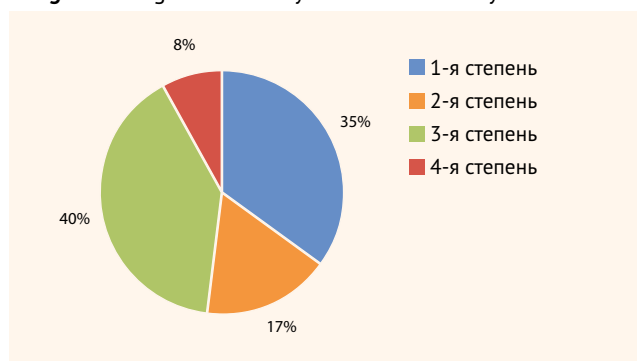
Распределение обследованных пациентов по массе тела в соответствии со степенью ожирения представлено на диаграммах (рис. 1, 2).

В группе контроля масса тела не выходила за пределы нормальных средних значений – 34,7 [30,7; 38,5] кг. У всех детей половое развитие по Таннеру соответствовало норме.

По результатам исследования состояния углеводного обмена у детей с ожирением выявлены нарушения в виде гипергликемии натощак – 6,25 [6,1; 6,4] ммоль/л у 14,1%,

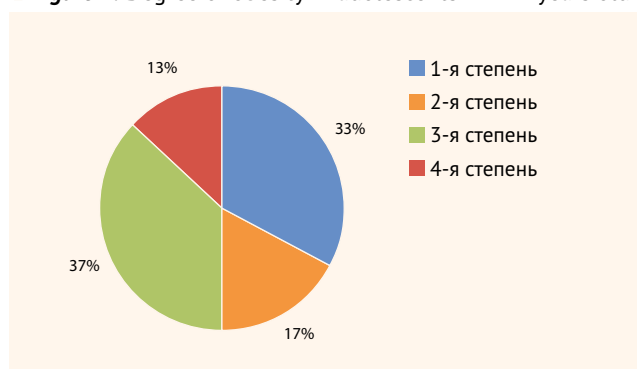
● **Рисунок 1.** Степень ожирения детей 5–10 лет

● **Figure 1.** Degree of obesity in children 5–10 years old



● **Рисунок 2.** Степень ожирения подростков 11–17 лет

● **Figure 2.** Degree of obesity in adolescents 11–17 years old



гиперинсулинемии – 21,4 [14; 29] мкМЕ/мл и инсулино-резистентности (индекс НОМА 3,7 [3,6; 3,9]) у 62,5%. Эти изменения встречались в 2,5 раза чаще у подростков. В контрольной группе все показатели были в пределах референсных значений.

Изучение липидного статуса проводилось с помощью оценки уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) в соответствии с рекомендованными критериями [10]. Результаты представлены в таблицах (табл. 1, 2).

В основной группе дислипидемия как одно из кардио-метаболических нарушений отмечалась у 39% пациентов допубертатного и пубертатного возраста, в группе контроля – у 6,6% соответственно. Изолированная гиперхолестеринемия (ГХ) у 41,6%, гипертриглицеридемия – у 10%. У детей из контрольной группы все показатели жирового обмена не отличались от нормальных значений.

По результатам СМАД у 48 детей и подростков с ожирением была выявлена артериальная гипертензия (АГ), которая также относится к кардиометаболическим осложнениям ожирения, из них у 25 – стабильная, у 23 – изолированная систолическая АГ.

Носительство патологического генотипа *TT* полиморфного маркера *AGT: 174C>T* было выше у детей без ожирения, однако различия не достигли статистически значимого уровня ($p = 0,32$). Частота встречаемости гетерозиготы генетического варианта *AGT: c. 174C>T* была в 2,4 раза выше в основной группе ($p = 0,001$) (рис. 3).

При анализе частот генотипов *CC*, *CT* и *TT* в изучаемых группах было показано, что ассоциацию с ожирением у детей имеет генотип *CC* ($p = 0,00002$). В контрольной

● **Таблица 1.** Состояние жирового обмена у детей 5–10 лет
● **Table 1.** State of fat metabolism in children 5–10 years old

Показатель	Уровень, ммоль/л	
	Основная группа (n = 60)	Контрольная группа (n = 30)
ОХС	5,2 [4,92; 5,8]*	4,9 [4,03; 5,3]
ТГ	1,21 [1,1; 1,5]	1,2 [0,75; 1,4]
ХС-ЛПНП	2,65 [2,29; 3,07]*	1,7 [1,2; 2,12]
ХС-ЛПВП	1,1 [0,92; 1,2]	1,22 [1,04; 1,38]*

Примечание. * Различия достигли статистически значимого уровня.

● **Таблица 2.** Состояние жирового обмена у подростков 11–17 лет
● **Table 2.** State of fat metabolism in adolescents 11–17 years old

Показатель	Уровень, ммоль/л	
	Основная группа (n = 60)	Контрольная группа (n = 30)
ОХС	5,4 [4,5; 5,6]*	5,02 [4,7; 5,47]
ТГ	1,48 [1,2; 1,8]*	1,14 [0,89; 1,62]
ХС-ЛПНП	2,7 [2,37; 3,2]*	1,74 [1,4; 2,04]
ХС-ЛПВП	0,95 [0,9; 1,2]	1,19 [1,05; 1,39]*

Примечание. * Различия достигли статистически значимого уровня.

группе более половины обследованных имели нормальный генотип *TT* ($p = 0,000012$) (рис. 4).

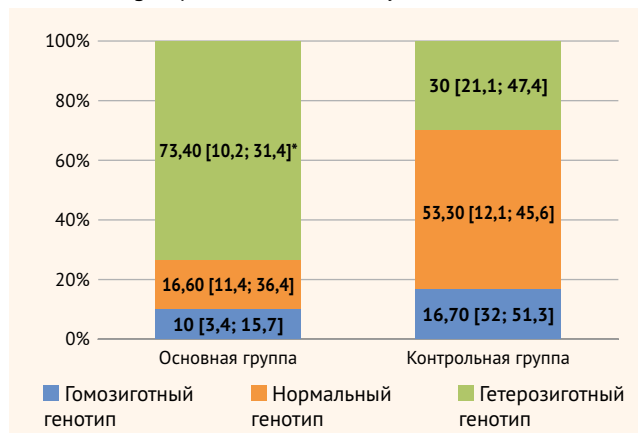
При анализе частот генотипов *CC*, *CT* и *TT* установлено, что ассоциацию с ожирением у детей 5–10 лет показывает гетерозиготный генотип *CT*. Шансы на его носительство у детей с ожирением в 2,5 раза выше по сравнению с детьми без ожирения, анализируемая взаимосвязь является статистически значимой (табл. 3).

Шансы носительства гомозиготного патологического генотипа *CC* у пациентов 5–10 лет, страдающих ожирением, в 2,4 раза выше по сравнению со здоровыми детьми, анализируемая взаимосвязь статистически значима (табл. 4).

Таким образом, генетический вариант *AGT: c. 235T>C* показывает достоверную ассоциацию с ожирением у детей 5–10 лет. По данным ранее проведенных исследований ассоциация данного полиморфизма установлена только у взрослых [11–13].

● **Рисунок 3.** Распределение частот (%) генотипов полиморфного варианта *AGT: c. 174C>T* с 95% ДИ в основной и контрольной группах у детей 5–10 лет

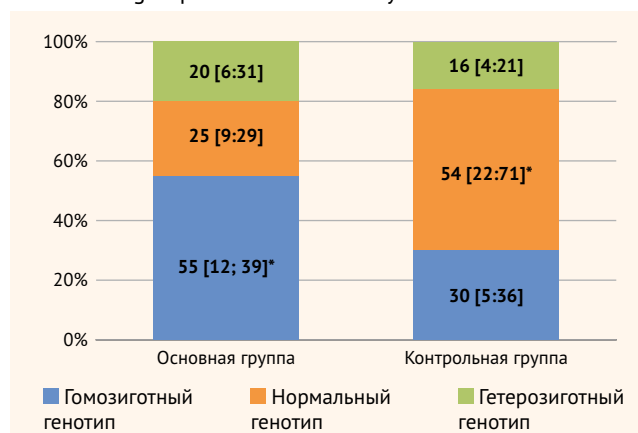
● **Figure 3.** Distribution of frequencies (%) of genotypes of polymorphic variant *AGT: c.174C>T* with 95% CI in the main and control groups in children 5–10 years old



Примечание. * Различия достигли статистически значимого уровня.

● **Рисунок 4.** Распределение частот (%) генотипов полиморфного варианта *AGT: c. 235T>C* с 95% ДИ в основной и контрольной группах у детей 5–10 лет

● **Figure 4.** Distribution of frequencies (%) of genotypes of polymorphic variant *AGT: c.235T>C* with 95% CI in the main and control groups in children 5–10 years old



Примечание. * Различия достигли статистически значимого уровня.

Патологический генотип *ТТ* полиморфного варианта *AGT: с. 174C>T* встречался чаще среди здоровых детей, однако различия не достигли статистически значимого уровня ($p = 0,67$). Частота встречаемости гетерозиготного генотипа полиморфизма *AGT: с. 174C>T* была в 1,8 раза выше в основной группе ($p = 0,0001$) (рис. 5).

Патологический генотип *СС* полиморфного варианта *AGT: с. 235T>C* отмечался у подростков с ожирением в 3,25 раза чаще ($p = 0,000012$). Частота встречаемости нормального гетерозиготного генотипа полиморфизма *AGT: с. 174C>T* была в 2,4 раза выше в контрольной группе ($p = 0,00011$) (рис. 6).

● **Таблица 3.** Взаимосвязь генотипов полиморфного варианта *AGT: с. 174C>T* с наличием ожирения у детей 5–10 лет

● **Table 3.** Relationship of *AGT: с. 174C>T* polymorphic variant genotypes with the presence of obesity in children 5–10 years old

Генотип / Аллель	ОШ [95%ДИ]	Уровень значимости, p
СС	1,91 [1,1; 3,7]	0,12
СТ	2,5 [0,34; 5,98]	0,0001
ТТ	1,3 [0,9; 2,3]	0,31
С-аллель (СС + СТ)	1,4 [0,7; 3,1]	0,005
Т-аллель (СТ + ТТ)	1,7 [1,1; 2,4]	0,24

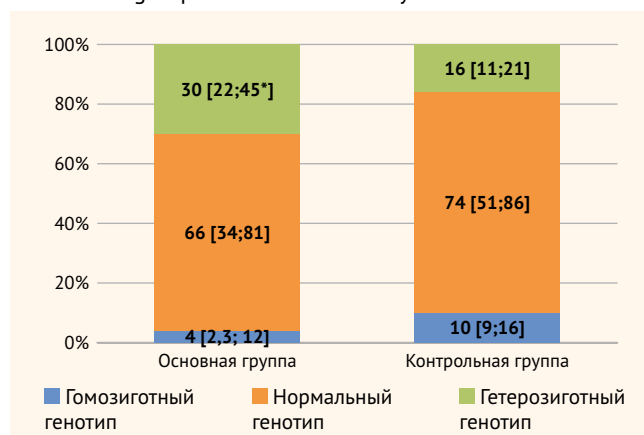
● **Таблица 5.** Взаимосвязь генотипов полиморфного варианта *AGT: с. 174C>T* с наличием ожирения у детей 11–17 лет

● **Table 5.** Relationship of genotypes of *AGT: с. 174C>T* polymorphic variant with the presence of obesity in children 11–17 years old

Генотип	ОШ [95%ДИ]	Р
СС	2,1 [1,7; 3,4]	0,33
СТ	1,7 [0,4; 2,8]	0,00001
ТТ	0,6 [0,3; 1,7]	0,41

● **Рисунок 5.** Распределение частот (%) генотипов полиморфного варианта *AGT: с. 174C>T* с 95% ДИ в основной и контрольной группах у детей 11–17 лет

● **Figure 5.** Distribution of frequencies (%) of genotypes of polymorphic variant *AGT: с. 174C>T* with 95% CI in the main and control groups in children 11–17 years old



Примечание. * Различия достигли статистически значимого уровня.

Ассоциация с ожирением установлена для детей 11–17 лет с гетерозиготным генотипом *СТ*. Шансы на его носительство у подростков с ожирением в 1,7 раза выше по сравнению с детьми без ожирения, анализируемая взаимосвязь была статистически значимой (табл. 5).

При анализе частот изучаемых генотипов показано, что ассоциация с ожирением выявлена для детей 11–17 лет с патологическим гомозиготным генотипом *СС*. Шансы на его носительство у подростков с ожирением в 3,1 раза выше по сравнению со здоровыми, анализируемая взаимосвязь является статистически значимой (табл. 6).

● **Таблица 4.** Взаимосвязь генотипов полиморфного варианта *AGT: с. 235T>C* с наличием ожирения у детей 5–10 лет

● **Table 4.** Relationship of *AGT: с. 235T>C* polymorphic variant genotypes with the presence of obesity in children 5–10 years old

Генотип	ОШ [95%ДИ]	Уровень значимости, p
ТТ	0,71 [0,1; 1,4]	0,36
СТ	1,1 [0,6; 1,77]	0,44
СС	2,4 [0,4; 4,4]	0,0001
С-аллель (СС + СТ)	1,2 [0,9; 2,2]	0,00001
Т-аллель (СТ + ТТ)	0,9 [0,7; 2,3]	0,00016

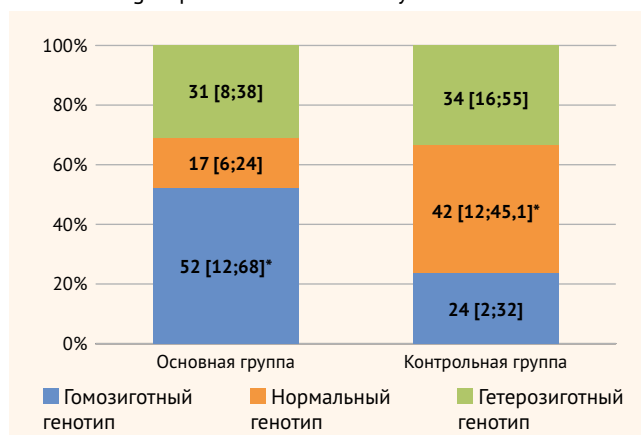
● **Таблица 6.** Взаимосвязь генотипов полиморфного варианта *AGT: с. 235T>C* с наличием ожирения у детей 11–17 лет

● **Table 6.** Relationship of genotypes of polymorphic variant *AGT: с. 235T>C* with the presence of obesity in children 11–17 years old

Генотип	ОШ [95%ДИ]	Р
СС	3,1 [0,1; 3,9]	0,000001
СТ	1,5 [0,9; 1,94]	0,21
ТТ	1,3 [1,1; 2,7]	0,31

● **Рисунок 6.** Распределение частот (%) генотипов полиморфного варианта *AGT: с. 235T>C* с 95% ДИ в основной и контрольной группах у детей 11–17 лет

● **Figure 6.** Distribution of frequencies (%) of genotypes of polymorphic variant *AGT: с. 235T>C* with 95% CI in the main and control groups in children 11–17 years old



Примечание. * Различия достигли статистически значимого уровня.

Таким образом, генетический вариант *AGT: с. 235T>C* показывает достоверную ассоциацию с ожирением у детей 11–17 лет. Ранее взаимосвязь с данным полиморфизмом установлена для взрослых пациентов [11–13].

В основной группе ($n = 120$) было проведено сравнение ряда показателей при различных генотипах исследуемых полиморфизмов гена *AGT*: 1) степень ожирения; 2) наличие дислипидемии; 3) наличие АГ.

Вне зависимости от возраста патологические генотипы полиморфизмов *AGT: с. 174C>T* и *AGT: с. 235T>C* имели дети и подростки с ожирением 3–4-й степени (табл. 7, 8).

Не выявлено взаимосвязи между наличием полиморфизма гена *AGT: с. 174C>T* и развитием дислипидемии у детей с ожирением (табл. 9).

Наличие полиморфизма гена *AGT: с. 235T>C* в 1,3 раза повышает риск развития дислипидемии у детей с ожирением. Шансы носительства патологического генотипа *CC* полиморфизма гена *AGT* у детей с ожирением в 1,6 раза выше по сравнению со здоровыми детьми (табл. 10).

Наличие полиморфизма гена *AGT: с. 174C>T* статистически значимо в 1,3 раза повышает риск развития АГ у детей с ожирением. Шансы носительства патологического

генотипа *TT* полиморфизма гена *AGT* у детей с ожирением в 1,2 раза выше по сравнению со здоровыми детьми, анализируемая взаимосвязь статистически значима (табл. 11).

Наличие полиморфизма гена *AGT: с. 174C>T* статистически значимо в 1,66 раза повышает риск развития АГ у детей с ожирением. Шансы носительства патологического генотипа *TT* полиморфизма гена *AGT* у детей с ожирением в 2,2 раза выше по сравнению с детьми без ожирения, анализируемая взаимосвязь статистически значима (табл. 12).

ОБСУЖДЕНИЕ

Многочисленные работы зарубежных авторов доказали наличие ассоциации полиморфизма гена *AGT: с. 235T>C, p.M235T (rs699)* с развитием некоторых заболеваний, в частности с ожирением и связанными с ним коморбидными состояниями [11–13]. Однако все исследования были проведены среди взрослого населения. Отсутствует информация о влиянии полиморфизма *AGT: с. 174C>T*. В доступных источниках литературы не удалось найти данных о состоянии этих вопросов в популяции детей и подростков.

● **Таблица 7.** Распределение детей с ожирением 5–17 лет по степеням в зависимости от наличия полиморфизма *AGT: с. 174C>T*

● **Table 7.** Distribution of children with obesity 5–17 years old by degrees depending on the presence of *AGT* polymorphism: *p.174C>T*

Степень ожирения	Генотип <i>TT</i> полиморфного варианта <i>AGT: с. 174C>T</i>		
	Абс.	%	95% ДИ
1-я	4	3,3	0,9; 5,5
2-я	3	2,5	0,8; 3,9
3-я	12*	10	0,2; 11,5
4-я	9*	7,5	0,4; 12

Примечание. * Статистическая значимость различий $p < 0,05$.

● **Таблица 8.** Распределение детей с ожирением 5–17 лет по степеням в зависимости от наличия полиморфизма *AGT: с. 235T>C*

● **Table 8.** Distribution of children with obesity 5–17 years old by degrees depending on the presence of *AGT* polymorphism: *c. 235T>C*

Степень ожирения	Генотип <i>CC</i> полиморфного варианта <i>AGT: с. 235T>C</i>		
	Абс.	%	95% ДИ
1-я	3	2,5	0,7; 4,3
2-я	5	4,1	0,4; 7,9
3-я	14*	11,6	0,98; 15,7
4-я	10*	8,3	0,2; 11,2

Примечание. * Статистическая значимость различий $p < 0,05$.

● **Таблица 9.** Взаимосвязь полиморфизма *AGT: с. 174C>T* и дислипидемии у детей 5–17 лет с ожирением

● **Table 9.** Relationship between *AGT: с.174C>T* polymorphism and dyslipidemia in obese children 5–17 years old

Патологический генотип полиморфизма <i>AGT: с. 174C>T</i>	ОР	95% ДИ	P	ОШ	95% ДИ	P
<i>TT</i>	1,35	0,2; 1,44	0,29	1,4	1,1; 1,8	0,3

● **Таблица 11.** Взаимосвязь полиморфизма *AGT: 174C>T* и АГ у детей 5–17 лет с ожирением

● **Table 11.** Relationship between *AGT: 174C>T* polymorphism and arterial hypertension in obese children 5–17 years old

Патологический генотип полиморфизма <i>AGT: с. 174C>T</i>	ОР	95% ДИ	P	ОШ	95% ДИ	P
<i>TT</i>	1,32	0,4; 2,7	0,0012	1,2	0,6; 2,1	0,000025

● **Таблица 10.** Взаимосвязь полиморфизма *AGT: с. 235T>C* и дислипидемии у детей 5–17 лет с ожирением

● **Table 10.** Relationship between *AGT: с. 235T>C* polymorphism and dyslipidemia in obese children 5–17 years old

Патологический генотип полиморфизма <i>AGT: с. 235T>C</i>	ОР	95% ДИ	P	ОШ	95% ДИ	P
<i>CC</i>	1,1	0,4; 2,0	0,0001	1,6	0,9; 3,3	0,0011

● **Таблица 12.** Взаимосвязь полиморфизма *AGT: с. 235T>C* и АГ у детей 5–17 лет с ожирением

● **Table 12.** Relationship between *AGT: с. 235T>C* polymorphism and arterial hypertension in obese children 5–17 years old

Патологический генотип полиморфизма <i>AGT: с. 235T>C</i>	ОР	95% ДИ	P	ОШ	95% ДИ	P
<i>CC</i>	1,66	0,5; 2,4	0,0031	2,2	0,7; 4,1	0,00002

T. Rankinen (Physical Activity Sciences Laboratory, Laval University, Ste-Foy, Quebec, Canada) et al. еще в 1999 г. исследовали ассоциацию массы жировой ткани с полиморфизмом с.235T>C. В исследовании приняло участие 522 человека европеоидной расы. Патологический гомозиготный генотип CC данного полиморфизма был ассоциирован с повышенным количеством жировой массы и обнаружен у 69% женщин ($p = 0,008$) [12]. W. Khamlaoui (Biochemistry Laboratory, LR12ES05 «Nutrition-Functional Foods and Vascular Health», Faculty of Medicine, University of Monastir, Tunisia) et al. в 2020 г. провели исследование типа «случай-контроль» («случай» – люди с избыточной массой тела / ожирением, 259 человек; «контроль» – люди с нормальной массой тела, без АГ и диабета, 302 человека). Оценивали связь полиморфизмов гена *AGT* и ожирения у населения Туниса. Полиморфизм с.235T>C наблюдался в 50,6% случаев в группе «случай» по сравнению с 18,5% в группе «контроль» ($p < 0,001$) [11].

Y. Takakura (Department of Internal Medicine, Fukuchiyama City Hospital, Fukuchiyama City) et al. в 2006 г. показали, что патологический гомозиготный генотип CC и частота носительства аллеля C полиморфизма гена *AGT*: с. 235T>C ассоциированы с висцеральным ожирением и увеличенным количеством жировой массы у женщин в Японии [13]. Наши результаты согласуются с наличием при ожирении полиморфизма *AGT*: с. 235T>C.

Согласно теории, связь ожирения с геном *AGT* объясняется действием ангиотензина II на жировую ткань: он стимулирует рост адипоцитов и нарушает их дифференцировку, способствует развитию субклинического воспаления и активации окислительного стресса в жировой ткани. При полиморфизмах гена *AGT* наблюдается увеличение интенсивности синтеза и секреции ангиотензиногена, следовательно, увеличение плазменной концентрации ангиотензина II, который и способствует увеличению размеров клеток жировой ткани и препятствует созреванию преадипоцитов. Избыток липидов не поступает в незрелые клетки и начинает откладываться в мышцах и других тканях, усиливая инсулинорезистентность и приводя к развитию висцерального ожирения [7, 14].

D. de Farias Lelis (Universidade Estadual de Montes Claros, Montes Claros, MG, Brasil) et al. в 2019 г. на основании исследования, включавшего 1567 взрослых людей (в том числе 1000 обследованных с ожирением), сделали вывод, что полиморфизм гена *AGT*: с. 235T>C не связан ни с ожирением, ни с дислипидемией [15]. По результатам вышеупомянутой работы зарубежных ученых не было установлено ассоциации между наличием полиморфного варианта гена *AGT*: с. 235T>C и АД [12]. Однако, согласно нашему исследованию, имеет место взаимосвязь полиморфизма гена *AGT* с. 235T>C и с дислипидемией, и с АГ при ожирении.

В последние годы при АГ активно изучается эффективность назначения антигипертензивных препаратов с учетом вклада полиморфизма генов. В работе Т.А. Мулеровой и др. у людей с полиморфным вариантом гена *AGT*: с. 235T>C наблюдались более выраженное снижение АД и лучшая переносимость терапии при использовании комбинации препаратов из группы ингибиторов

ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II [16]. Аналогичные данные представлены и другими отечественными исследователями [17].

Одним из актуальных вопросов при лечении ожирения и сопутствующих при этой патологии заболеваний, кроме диетотерапии, является организация режима физических нагрузок с учетом индивидуальных особенностей человека. Очевидно, что при решении этой проблемы должно быть учтено наличие полиморфизмов генов *PAC*. Имеются сведения, что полиморфный вариант гена *AGT*: с. 235T>C имеет ассоциацию со скоростно-силовыми качествами у спортсменов. Патологический генотип CC был обнаружен у 40% спортсменов-тяжелоатлетов. Также у них отмечалось улучшение выносливости при выполнении аэробных нагрузок (в частности, танцев) [18]. По результатам метаанализа, проведенного группой ученых в 2023 г., была выявлена высокая распространенность носительства аллели C варианта гена *AGT*: с. 235T>C среди профессиональных спортсменов, занимающихся силовыми видами спорта ($p < 0,05$). Однако необходимы новые и более масштабные исследования для подтверждения этих данных [19].

ВЫВОДЫ

Полиморфизмы генов *PAC* (*AGT*: с. 174C>T, *p.T174M* (*rs4762*) и *AGT*: с. 235T>C, *p.M235T* (*rs699*)) вносят свой вклад в развитие ожирения и ассоциированных с ним патологических состояний в детском возрасте:

1. У 10% детей и 4% подростков с ожирением выявлен полиморфизм гена *AGT*: с. 174C>T. У 55% пациентов 5–10 лет и у 52% больных 11–17 лет – полиморфизм гена *AGT*: с. 235T>C. Оба полиморфизма у 2,5% подростков.
2. Носителями гомозиготного патологического генотипа обоих полиморфизмов чаще являются дети вне зависимости от возраста с ожирением 3–4-й степени.
3. Не установлена взаимосвязь полиморфного варианта гена *AGT*: с. 174C>T с ожирением и дислипидемией у детей 5–17 лет.
4. Установлена ассоциация полиморфного варианта гена *AGT*: с. 235T>C с ожирением и дислипидемией у детей 5–17 лет.
5. Выявлена взаимосвязь обоих полиморфизмов с развитием АГ при ожирении у детей и подростков. В этом случае для лечения препаратами выбора являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II.
6. При носительстве полиморфизма гена *AGT*: с. 235T>C в гомозиготном состоянии при выборе физических нагрузок с целью снижения массы тела следует рассмотреть возможность включения аэробных занятий и силовых тренировок.
7. Необходимо продолжить изучение роли однонуклеотидных полиморфизмов при ожирении у детей в будущем. Это имеет важное прикладное значение для персонализированного прогноза и профилактики, особенно у детей раннего и дошкольного возраста.



Поступила / Received 01.08.2024
Поступила после рецензирования / Revised 26.08.2024
Принята в печать / Accepted 29.08.2024

Список литературы / References

1. Пересецкая ОВ, Козлова ЛВ, Ларионова ВИ. Значение исследования генетических маркеров в лечении и профилактике ожирения у детей и подростков. *Доктор.Ру*. 2024;23(3):67–72. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2024-23-3-67-72>.
Peresetskaya OV, Kozlova LV, Larionova VI. The Significance of Genetic Marker Studies in the Treatment and Prevention of Obesity in Children and Adolescents. *Doktor.Ru*. 2024;23(3):67–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2024-23-3-67-72>.
2. Евдокимова НВ, Шогирадзе ЛД, Покhleбкина АА, Петренко ЮВ, Михнина ЕА, Новикова ВП и др. Генетические детерминанты ожирения у девочек-подростков. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2024;69(2):65–71. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2024-69-2-65-71>.
Evdokimova NV, Shogiradze LD, Pokhlebkina AA, Petrenko YuV, Mikhkina EA, Novikova VP et al. Genetic determinants of obesity in adolescent girls. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2024;69(2):65–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2024-69-2-65-71>.
3. Fitch AK, Malhotra S, Conroy R. Differentiating monogenic and syndromic obesities from polygenic obesity: Assessment, diagnosis, and management. *Obes Pillars*. 2024;11:100110. <https://doi.org/10.1016/j.obpill.2024.100110>.
4. Firsova L, Evdokimova N, Shogiradze L, Pokhlebkina A, Petrenko Yu, Mikhkina E et al. Gene polymorphisms associated with obesity in adolescent girls. *BMI Paediatr Open*. 2024;8(55):A74. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2024-EPAC.166>.
5. Новикова ВП, Гурова ММ (ред.). *Мультидисциплинарные проблемы ожирения у детей*. СПб.: СпецЛит; 2018. 582 с. Режим доступа: <https://speclit.spbimage/catalog/978-5-299-01003-9/978-5-299-01003-9.pdf>.
6. Бебякова НА, Левицкий СН, Шабалина ИА, Командресова ТМ, Кудрявцев АВ. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и старение. *Экология человека*. 2023;30(8):571–587. <https://doi.org/10.17816/humeco516580>.
7. Шестакова МВ. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений. *Сахарный диабет*. 2010;13(3):14–19. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5481>.
Shestakova MV. The role of the tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of metabolic syndrome, diabetes mellitus and its vascular complications. *Diabetes Mellitus*. 2010;13(3):14–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5481>.
8. Zhao H, Zhao R, Hu S, Rong J. Gene polymorphism associated with angiotensinogen (M235T), endothelial lipase (584C/T) and susceptibility to coronary artery disease: a meta-analysis. *Biosci Rep*. 2020;40(7):BSR20201414. <https://doi.org/10.1042/BSR20201414>.
9. Павлова ОС, Огурцова СЭ, Денисевич ТЛ, Затолока НВ, Коробко ИЮ, Ливентсева ММ и др. Прогнозирование риска развития гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертензии с учетом полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. *Кардиология в Беларуси*. 2021;13(3):354–368. <https://doi.org/10.34883/PI.2021.13.3.002>.
Pavlova OS, Ogurtsova SE, Denisevich TL, Zatoloka NV, Korobko IYu, Liventseva MM et al. Predicting the Risk of Left Ventricular Hypertrophy in Arterial Hypertension Taking into Account the Polymorphism of the Genes of Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *Kardiologiya v Belarusi*. 2021;13(3):354–368. (In Russ.) <https://doi.org/10.34883/PI.2021.13.3.002>.
10. Петеркова ВА, Безлепкина ОБ, Болотова НВ, Богова ЕА, Васюкова ОВ, Гирш ЯВ и др. Клинические рекомендации «Ожирение у детей». *Проблемы эндокринологии*. 2021;67(5):67–83. <https://doi.org/10.14341/probl12802>.
Peterkova VA, Bezlepina OB, Bolotova NV, Bogova EA, Vasyukova OV, Girsh YaV et al. Clinical guidelines «Obesity in children». *Problemy Endocrinologii*. 2021;67(5):67–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12802>.
11. Khamlaoui W, Mehri S, Hammami S, Elosua R, Hammami M. Association of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion (ACE I/D) and angiotensinogen (AGT M235T) polymorphisms with the risk of obesity in a Tunisian population. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2020;21(2):1470320320907820. <https://doi.org/10.1177/1470320320907820>.
12. Rankinen T, Gagnon J, Perusse L, Rice T, Leon AS, Skinner JS et al. Body fat, resting and exercise blood pressure and the angiotensinogen M235T polymorphism: the heritage family study. *Obes Res*. 1999;7(5):423–430. <https://doi.org/10.1002/j.1550-8528.1999.tb00429.x>.
13. Takakura Y, Yoshida T, Yoshioka K, Umekawa T, Kogure A, Toda H et al. Angiotensinogen gene polymorphism (Met235Thr) influences visceral obesity and insulin resistance in obese Japanese women. *Metabolism*. 2006;55(6):819–824. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2006.02.008>.
14. Pahlavani M, Kalupahana NS, Ramalingam L, Moustaid-Moussa N. Regulation and Functions of the Renin-Angiotensin System in White and Brown Adipose Tissue. *Compr Physiol*. 2017;7(4):1137–1150. <https://doi.org/10.1002/cphy.c160031>.
15. Lelis DF, Pereira AC, Krieger JE, Mill JG, Santos SHS, Baldo MP. Polymorphisms of the renin-angiotensin system are not associated with overweight and obesity in a general adult population. *Arch Endocrinol Metab*. 2019;63(4):402–410. <https://doi.org/10.20945/2359-399700000155>.
16. Мулерова ТА, Цыганкова ДП, Чигисова АН, Огарков МЮ. Роль факторов риска и генетического полиморфизма в оценке эффективности комбинированной антигипертензивной терапии в малочисленной популяции шорцев. *Профилактическая медицина*. 2021;24(2):52–61. <https://doi.org/10.17116/profmed20212402152>.
Mulerova TA, Tsygankova DP, Chigisova AN, Ogarkov MYu. The role of risk factors and genetic polymorphism in assessing the effectiveness of combined antihypertensive therapy in a small population of shor people. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2021;24(2):52–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed20212402152>.
17. Морозова ТЕ, Сычев ДА, Ших НВ. Фармакогенетические подходы к прогнозированию эффективности и безопасности фармакотерапии артериальной гипертензии. *Лечащий врач*. 2016;3(7):77–81. <https://www.lvrach.ru/2016/03/15436425>.
Morozova TE, Sychev DA, Shikh NV. Pharmacogenetic approach for forecasting the efficacy and safety of pharmacotherapy of arterial hypertension. *Lechaschi Vrach*. 2016;3(7):77–81. (In Russ.) <https://www.lvrach.ru/2016/03/15436425>.
18. Zarebska A, Sawczyn S, Kaczmarczyk M, Ficek K, Maciejewska-Kartowska A, Sawczuk M et al. Association of rs699 (M235T) polymorphism in the AGT gene with power but not endurance athlete status. *J Strength Cond Res*. 2013;27(10):2898–2903. <https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e31828155b5>.
19. Ipekoglu G, Cetin T, Apaydin N, Calcali T, Senel E. The Role of AGT, AMPD1, HIF1α, IL-6 Gene Polymorphisms in the Athletes' Power Status: A Meta-Analysis. *J Hum Kinet*. 2023;89:77–87. <https://doi.org/10.5114/jhk/169262>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.В. Евдокимова, В.П. Новикова, Т.А. Нахимов
 Написание текста – Н.В. Евдокимова, О.А. Гавришова, В.П. Новикова, У.А. Нахимова
 Сбор и обработка материала – А.С. Бунтовская, А.Е. Трандина, Р.И. Глушаков, Н.В. Евдокимова
 Обзор литературы – Т.А. Нахимов, А.Е. Трандина, У.А. Нахимова, О.А. Гавришова
 Анализ материала – Р.И. Глушаков, У.А. Нахимова, А.С. Бунтовская
 Редактирование – Н.В. Евдокимова, Т.А. Нахимов, А.Е. Трандина
 Утверждение окончательного варианта статьи – Н.В. Евдокимова, В.П. Новикова

Contribution of authors:

Concept of the article – Nina V. Evdokimova, Valeriya P. Novikova, Timofey A. Nakhimov
 Text development – Nina V. Evdokimova, Oksana A. Gavriusheva, Valeriya P. Novikova, Ulyana A. Nakhimova
 Collection and processing of material – Alexandra S. Buntovskaya, Alexandra E. Trandina, Ruslan I. Glushakov, Nina V. Evdokimova
 Literature review – Timofey A. Nakhimov, Alexandra E. Trandina, Ulyana A. Nakhimova, Oksana A. Gavriusheva
 Material analysis – Ruslan I. Glushakov, Ulyana A. Nakhimova, Alexandra S. Buntovskaya
 Editing – Nina V. Evdokimova, Timofey A. Nakhimov, Alexandra E. Trandina
 Approval of the final version of the article – Nina V. Evdokimova, Valeriya P. Novikova

Информация об авторах:

Евдокимова Нина Викторовна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9812-6899>; posohova.nina2014@yandex.ru

Новикова Валерия Павловна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, заведующий лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>

Нахимов Тимофей Алексеевич, студент педиатрического факультета, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0009-0007-4669-6882>; tnahimov@yandex.ru

Нахимова Ульяна Алексеевна, студентка педиатрического факультета, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0009-0004-5388-4230>; uliananemchinovich@gmail.com

Бунтовская Александра Сергеевна, врач клинической лабораторной диагностики научно-исследовательской лаборатории клеточных технологий научно-исследовательского отдела медико-биологических исследований научно-исследовательского центра, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-5816-9736>; sandrarebel@mail.ru

Трандина Александра Евгеньевна, врач клинической лабораторной диагностики научно-исследовательской лаборатории тканевой инженерии научно-исследовательского отдела медико-биологических исследований научно-исследовательского центра, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-1875-1059>; sasha-trandina@rambler.ru

Гаврюшева Оксана Александровна, врач-педиатр, детский кардиолог, Городская поликлиника №109, детское отделение №3; 192281, Россия, Санкт-Петербург, ул. Купчинская, д. 4, к. 2; <https://orcid.org/0009-0006-9098-7719>; vip.gavryusheva@mail.ru

Глушаков Руслан Иванович, д.м.н., доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; руководитель научно-исследовательского отдела медико-биологических исследований научно-исследовательского центра, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-0161-5977>; glushakoffruslan@yandex.ru

Information about the authors:

Nina V. Evdokimova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Propaedeutics of Pediatric Diseases with a Course in General Child Care, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9812-6899>; posohova.nina2014@yandex.ru

Valeriya P. Novikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Pediatric Diseases with a Course in General Child Care, Head of the Laboratory of medical and Social Problems in Pediatrics, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>

Timofey A. Nakhimov, Student of the Faculty of Pediatrics, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-4669-6882>; tnahimov@yandex.ru

Ulyana A. Nakhimova, Student of the Faculty of Pediatrics, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-5388-4230>; uliananemchinovich@gmail.com

Alexandra S. Buntovskaya, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics at the Cell Technology Research Laboratory, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5816-9736>; sandrarebel@mail.ru

Alexandra E. Trandina, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics at the Tissue Engineering Research Laboratory, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1875-1059>; sasha-trandina@rambler.ru

Oksana A. Gavryusheva, Pediatrician, Pediatric Cardiologist, Children's City Polyclinic No. 109, Children's Department No. 3; 4/2, Kupchinskaya St., St Petersburg, 192281, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-9098-7719>; vip.gavryusheva@mail.ru

Ruslan I. Glushakov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pharmacology with a course in Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; Head of the Department of Biomedical Research at the Research Center, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0161-5977>; glushakoffruslan@yandex.ru