



## ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕННОГО ПОЛИМОРФИЗМА У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

С.К. АЛИКОВА<sup>\*\*\*</sup>, Н.М. БУРДУЛИ<sup>\*\*</sup>, Д.Я. ТАДТАЕВА<sup>\*\*\*</sup>, Л.Г. РАНИЮК<sup>\*\*\*</sup>, С.С. МАМИЕВА<sup>\*\*\*</sup>

<sup>\*</sup> ИБМИ ВНЦ РАН (Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра  
Российской академии наук), ул. Пушкинская, д. 40, г. Владикавказ, 362019, Россия

<sup>\*\*</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации, ул. Максима Горького, д. 83, г. Владикавказ, 362019, Россия

<sup>\*\*\*</sup> ФБУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в РСО-Алания,  
ул. Николаева, д. 26А, г. Владикавказ, 362021, Россия

**Аннотация.** Среди приоритетных проблем медицины метаболический синдром удерживает одно из лидирующих положений по причине высокой распространенности, наличию осложнений, ранней инвалидизации и преждевременной смертности. Научные исследования молекулярно-генетических факторов мс, поиск генов предрасположенности и анализ ассоциации их полиморфизмов с различными компонентами мс являются актуальными и своевременными. **Цель исследования** – изучить ассоциацию полиморфных маркеров G/T гена TCF7L2-2 (rs7903146), G/T гена TCF7L2-1 (rs 7903146), T/C гена CLOCK (rs1801260), C825T гена GNB3 (rs5443), C/G гена PER2 (rs934945) и TRP64ARG гена ADRB3 (rs4994) с метаболическим синдромом. **Материалы и методы исследования.** Проведено одноцентровое интервенционное поперечное одномоментное одновыборочное сравнительное исследование. Всем участникам исследования была проведена оценка антропометрических показателей по общепринятым методикам, индекс массы тела, Индекс НОМА-R, АД, ЧСС, исследование уровня глюкозы, инсулина и липидов крови. Полиморфизмы генов TCF7L2-2 (rs7903146), G/T гена TCF7L2-1 (rs 7903146), T/C гена CLOCK (rs1801260), C825T гена GNB3 (rs5443), C/G гена PER2 (rs934945) и Trp64Arg гена ADRB3 (rs4994) тестировали методом полимеразной цепной реакции. **Результаты и их обсуждение.** Обследованы 155 пациентов с метаболическим синдромом и 40 практически здоровых добровольцев (71 (36,4%) мужчин и 124 (63,6%) женщин). Средний возраст составил 45,3±8,2 лет. Показана сравнительно высокая частота встречаемости нескольких полиморфных вариантов соответствующих генов у больных метаболическим синдромом – генотипа G/T и генотипа T/T аллеля rs12255372 G/T гена TCF7L2-2 ( $p=0,016$ ), генотипа C/T C825T гена GNB3 (rs5443) ( $p<0,001$ ). Результаты исследования показали статистически значимое преобладание таких компонентов МС, как абдоминальное ожирение при наличии генотипа T/T rs7903146 G/T гена TCF7L2-1 ( $p=0,012$ ) и rs12255372 G/T гена TCF7L2-1 ( $p=0,011$ ), C/T rs5443 C825T гена GNB3 ( $p=0,02$ ); артериальной гипертензии при наличии генотипа T/T rs7903146 G/T гена TCF7L2-1 ( $p=0,036$ ), C/T rs5443 C825T гена GNB3 ( $p=0,04$ ), нарушений липидного обмена при наличии генотипа T/T C825T гена GNB3 ( $p=0,009$ ). **Заключение.** Полученные нами результаты демонстрируют взаимосвязь частоты ряда компонентов МС (абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, нарушения липидного обмена, нарушения углеводного обмена) с носительством полиморфизма гена транскрипционного фактора 7 (rs7903146 и rs12255372 G/T гена TCF7L2), гена, кодирующего гуанин нуклеотидсвязывающий белок бета-3 (rs5443 C825T гена GNB3), гена циркадного ритма 2 (rs934945 C/G гена PER2).

**Ключевые слова:** метаболический синдром, полиморфизм генов, TCF7L2-2, TCF7L2-1, CLOCK, GNB3, PER2, ADRB3.

## STUDY OF GENE POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME.

S.K. ALIKOVA<sup>\*\*\*</sup>, N.M. BURDULI<sup>\*\*</sup>, D.Y. TADTAEVA<sup>\*\*\*</sup>, L.G. RANUK<sup>\*\*\*</sup>, S.C. MAMIEVA<sup>\*\*\*</sup>

<sup>\*</sup> IBMI VNC RAS (Institute of Biomedical Research of Vladikavkaz Scientific Center  
Russian Academy of Sciences), Pushkinskaya str., 40, Vladikavkaz, 362019, Russia

<sup>\*\*</sup> North Ossetian State Medical Academy of the Ministry  
of Health of the Russian Federation, 83 Maxim Gorky str., Vladikavkaz, 362019, Russia

<sup>\*\*\*</sup> FBUZ Center of Hygiene and Epidemiology in RSO-Alania, Nikolaeva str., 26A, Vladikavkaz, 362021, Russia

**Abstract.** Among the priority problems of medicine, metabolic syndrome holds one of the leading positions due to its high prevalence, the presence of complications, early disability and premature mortality. Scientific studies of molecular genetic factors of metabolic syndrome, the search for predisposition genes and the

analysis of the association of their polymorphisms with various components of metabolic syndrome are relevant and timely. **The research purpose** is to study the association of polymorphic markers G/T of the TCF7L2-2 gene (rs7903146), G/T of the TCF7L2-1 gene (rs 7903146), T/C of the CLOCK gene (rs1801260), C825T of the GNB3 gene (rs5443), C/G of the PER2 gene (rs934945) and Trp64Arg of the ADRB3 gene (rs4994) with metabolic syndrome. **Materials and methods.** A single-center interventional cross-sectional single-sample comparative study was conducted. All participants of the study were evaluated by anthropometric indicators according to generally accepted methods, body mass index (BMI), HOMA-R index, blood pressure, heart rate, glucose, insulin and blood lipids. Polymorphisms of genes TCF7L2-2 (rs7903146), G/T of the TCF7L2-1 gene (rs 7903146), T/C of the CLOCK gene (rs1801260), C825T of the GNB3 gene (rs5443), C/G of the PER2 gene (rs934945) and Trp64Arg of the ADRB3 gene (rs4994) were tested by polymerase chain reaction. **Results and its discussion.** 155 patients with metabolic syndrome and 40 practically healthy volunteers (71 (36.4%) men and 124 (63.6%) women) were examined. The average age was  $45.3 \pm 8.2$  years. A relatively high frequency of occurrence of several polymorphic variants of the corresponding genes in patients with metabolic syndrome – genotype G/T and genotype T/T allele rs12255372 G/T of the TCF7L2-2 gene ( $p=0.016$ ), genotype C/T C825T of the GNB3 gene (rs5443) ( $p < 0.001$ ). The results of the study showed a statistically significant predominance of such components of metabolic syndrome as abdominal obesity in the presence of the genotype T/T rs7903146 G/T of the TCF7L2-1 gene ( $p=0.012$ ) and rs12255372 G/T of the TCF7L2-1 gene ( $p=0.011$ ), S/T rs5443 C825T of the GNB3 gene ( $p=0.02$ ); arterial hypertension in the presence of the genotype T/T rs7903146 G/T of the TCF7L2-1 gene ( $p=0.036$ ), S/T rs5443 C825T of the GNB3 gene ( $p=0.04$ ), lipid metabolism disorders in the presence of the genotype T/T C825T of the GNB3 gene ( $p=0.009$ ). **Conclusion.** The results demonstrate the relationship of the frequency of a number of metabolic syndrome components (abdominal obesity, hypertension, lipid metabolism disorders, carbohydrate metabolism disorders) with the carrier polymorphism of the transcription factor 7 gene (rs7903146 and rs12255372 G/T of the TCF7L2 gene), the gene encoding guanine nucleotide binding protein beta-3 (rs5443 C825T of the GNB3 gene), the circadian rhythm 2 (rs934945 C/G of the PER2 gene).

**Keywords:** Metabolic syndrome, gene polymorphism, TCF7L2-2, TCF7L2-1, CLOCK, GNB3, PER2, ADRB3.

**Обоснование.** Проблема *метаболического синдрома* (МС) как ключевого фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и фатальных осложнений является одной из приоритетных в современной фундаментальной и клинической медицине [3, 6, 15]. Наличие МС в 3–6 раз повышает риск развития, как *сахарного диабета* (СД) типа 2, так и *артериальной гипертензии* (АГ). Кроме того, стоит отметить устойчивую тенденцию роста распространенности мс, принимающего характер пандемии, как среди взрослых, так и среди молодежи и подростков. МС и отдельные его компоненты встречаются приблизительно у четверти населения земли [2, 3, 5].

Доказано, что в развитии и прогрессировании АГ, СД 2-го типа, ожирения существенная роль отводится инсулинорезистентности. Действительно, ранее данный синдром рассматривался в контексте приобретенных нарушений обмена веществ и неправильного образа жизни. В последние десятилетия пристальное внимание исследователи уделяют изучению молекулярно-генетических факторов МС, поиску генов предрасположенности и анализу ассоциации их полиморфизмов с различными компонентами синдрома. Выявлены этнические особенности предрасположенности к развитию метаболического синдрома, что подтверждает роль генетических факторов. Имеются сообщения об ассоциации МС с полиморфизмом некоторых генов, продукты которых контролируют адипогенез, воспалительный процесс, углеводный и липидный обмен [1, 4, 8, 14]. Однако вклад их в возникновение различных компонентов МС требует дальнейшего изучения.

Учитывая высокую распространенность заболевания, снижение качества жизни больного, повышенную смертность пациентов в результате осложнений и стоимость терапии заболеваний, ассоциированных с МС, задачи по прогнозированию и изучению генетических основ МС имеют медицинское и экономическое значение.

**Цель исследования** – изучить ассоциацию полиморфных маркеров G/T гена TCF7L2-2 (rs7903146), G/T гена TCF7L2-1 (rs 7903146), T/C гена CLOCK (rs1801260), C825T гена GNB3 (rs5443), C/G гена PER2 (rs934945) и Trp64Arg гена ADRB3 (rs4994) с МС.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проведено с января 2019 г по декабрь 2021 г. на базе Республиканской Клинической больницы скорой медицинской помощи (РКБ СМП), а также ГБУЗ Поликлиники №1 г. Владикавказа РСО-Алания.

Изучалась одна популяция.

**Критериями включения** в группу с МС были (согласно международным критериям IDF): наличие обязательного критерия – центрального (абдоминального) ожирения (окружность талии более 94 см для мужчин и более 80 см для женщин) и двух из дополнительных критериев (артериальная гипертензия  $\geq 140/90$  мм.рт.ст., повышение уровня триглицеридов  $\geq 1,7$  ммоль/л, снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности  $< 1,0$  ммоль/л у мужчин,  $< 1,2$  ммоль/л – у женщин; повышение уровня

холестерина липопротеинов низкой плотности  $>3,0$  ммоль/л; гипергликемия натощак  $\geq 6,1$  ммоль/л; нарушение толерантности к глюкозе – глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах  $\geq 7,8$  и  $\leq 11,1$  ммоль/л [7]. Включались пациенты обоего пола от 34 до 58 лет.

**Критерии исключения:** острые инфекционные заболевания, хронические заболевания в стадии декомпенсации, несоответствие возрасту, отказ от участия в исследовании.

Было проведено одноцентровое интервенционное поперечное одномоментное одновыборочное сравнительное исследование. Выборка формировалась из пациентов с МС (основная группа), обратившихся к терапевту поликлиники или стационара. Контрольную группу составили практически здоровые добровольцы, сопоставимые по полу и возрасту со значением индекса массы тела  $18,5$ – $24,9$  кг/м<sup>2</sup>.

Всем участникам исследования была проведена оценка антропометрических показателей по общепринятым методикам: роста, массы тела, окружности талии (ОТ) и бедер. При опросе фиксировались данные об образе жизни, характере питания, наследственности, сопутствующей патологии. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле Кеттле: масса тела (кг) / (рост(м))<sup>2</sup>. Наличие ожирения диагностировалось при ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> (рекомендации Всемирной организации здравоохранения, ВОЗ). АД и ЧСС измерялись после пятиминутного отдыха в положении сидя, дважды с помощью автоматического тонометра *B.Well PRO-30* (Швейцария). Исследование уровня глюкозы, инсулина и липидов крови натощак проводилось с помощью прибора «Сапфир-400» (Япония) с использованием диагностических наборов *Diasys* (Германия). Индекс *HOMA-R* (*homeostasis model assessment – insulinresistance*), отражающий печеночную ИР, рассчитывался по формуле *Matthews D.R.* и соавт. *HOMA* = инсулин плазмы натощак (мкЕд/мл)  $\times$  глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)/22,5.

Генотипирование для определения однонуклеотидного полиморфизма (SNP) *G/T* гена *TCF7L2-2* (*rs7903146*), *G/T* гена *TCF7L2-1* (*rs 7903146*), *T/C* гена *CLOCK* (*rs1801260*), *C825T* гена *GNB3* (*rs5443*), *C/G* гена *PER2* (*rs934945*) и *Trp64Arg* гена *ADRB3* (*rs4994*) проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с помощью аллель-специфичных праймеров фирмы *Qiagen* на программируемом амплификаторе роторного типа *Rotor-gene Q* (*Qiagen*, Германия). ДНК выделялась из цельной крови, амплификация выполнялась в конечном объеме 25 мкл реакционной смеси. Для амплификации использовался набор реагентов для проведения ПЦР-РВ фирмы «Синтол» (Россия) и аллель-специфичные праймеры с флуоресцентным зондом фирмы *Qiagen* (Германия).

Статистический анализ проводился с использованием программы *StatTech v. 2.4.8* (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (*Me*) и нижнего и верхнего квартилей (*Q1 – Q3*). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Проведение исследований одобрено Этическим комитетом ИБМИ ВНЦ РАН (протокол №7 от 12.02.2019 г.). Информированное согласие было получено у всех пациентов.

**Результаты и их обсуждение.** С целью оценки вклада полиморфизма генов в формирование МС все пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 155 (79,5%) пациентов с МС, 2-ю группу – 40 (20,5%) пациентов без МС (табл. 1). Средний возраст составил  $45,3 \pm 8,2$  лет. Среди обследованных было 71 (36,4%) мужчин и 124 (63,6%) женщин. Проанализирована частота компонентов метаболического синдрома – ожирение имелось у 134 (69,4%) пациентов, артериальная гипертензия – у 143 (74,1%) пациентов, дислипидемия – у 111 (57,5%) больных, нарушения углеводного обмена – у 71 (36,4%) пациента.

Частота распределения генотипов генов-кандидатов у больных МС и лиц контрольной группы представлена в табл. 1. Следует отметить сравнительно высокую частоту встречаемости нескольких полиморфных вариантов соответствующих генов у больных МС – генотипа *G/T* (42,6%) и генотипа *T/T* (10,3%) аллеля *rs12255372 G/T* гена *TCF7L2-2* ( $p=0,016$ , в 2 раза чаще, чем в контрольной группе), генотипа *C/T* (45,2%) и генотипа *T/T* (10,3%) аллеля *rs7903146 G/T* гена *TCF7L2-1* ( $p=0,03$ ). Также статистически значимые изменения по частоте отмечались при наличии генотипа *C/T* (48,4% в группе больных МС и 17,9% в контрольной группе) *C825T* гена *GNB3* (*rs5443*) ( $p<0,001$ ). При оценке частоты *T/C* гена *CLOCK* (*rs1801260*), *C/G* гена *PER2* (*rs934945*) и *Trp64Arg* гена *ADRB3* (*rs4994*) в контрольной и основной группах статистически значимых различий установить не удалось ( $p>0,05$ ).

Частота распределения генотипов генов-кандидатов у больных метаболическим синдромом и лиц контрольной группы

Полиморфные гены	Генотип	Группы		p
		Контрольная группа (n=40)	Больные МС (n=155)	
G/T гена <i>TCF7L2-2</i> (rs12255372)	Генотип G/T	9 (22,5)	66 (42,6)	0,016*
	Генотип G/G	29 (72,5)	73 (47,1)	
	Генотип T/T	2 (5,0)	16 (10,3)	
G/T гена <i>TCF7L2-1</i> (rs7903146)	Генотип C/T	8 (20,0)	70 (45,2)	0,003*
	Генотип C/C	30 (75,0)	69 (44,5)	
	Генотип T/T	2 (5,0)	16 (10,3)	
T/C гена <i>CLOCK</i> (rs1801260)	Генотип T/C	13 (34,2)	73 (47,4)	0,250
	Генотип T/T	23 (60,5)	70 (45,5)	
	Генотип C/C	2 (5,3)	11 (7,1)	
C825T гена <i>GNB3</i> (rs5443)	Генотип C/T	7 (17,9)	74 (48,4)	<0,001*
	Генотип C/C	28 (71,8)	59 (38,6)	
	Генотип T/T	4 (10,3)	20 (13,1)	
C/G гена <i>PER2</i> (rs934945)	Генотип G/A	11 (28,9)	51 (40,8)	0,176
	Генотип G/G	26 (68,4)	65 (52,0)	
	Генотип A/A	1 (2,6)	9 (7,2)	
Trp64Arg гена <i>ADRB3</i> (rs4994)	Генотип T/C	2 (5,0)	6 (3,9)	0,311
	Генотип T/T	35 (87,5)	144 (93,5)	
	Генотип C/C	3 (7,5)	4 (2,6)	

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

В табл. 2 представлен анализ компонентов МС в зависимости от различных генотипов G/T гена *TCF7L2*. Результаты показали статистически значимое преобладание таких компонентов МС, как абдоминальное ожирение при наличии генотипа T/T rs7903146 G/T гена *TCF7L2-1* ( $p=0,012$ ) и rs12255372 G/T гена *TCF7L2-1* ( $p=0,011$ ), а также артериальная гипертензия при наличии генотипа T/T rs7903146 G/T гена *TCF7L2-1* ( $p=0,036$ ). При сравнении других компонентов МС, нарушений липидного, углеводного обмена, СД в зависимости от G/T гена *TCF7L2-1* и *TCF7L2-2*, нам не удалось установить статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ).

Доказано, что транскрипционный фактор 7, подобный второму (*TCF7L2*), и расположенный на длинном плече хромосомы 10, влияет на липидный обмен: является эффектором сигнального пути *Wnt*, участвует в дифференцировке адипоцитов, регуляции адипокинов и функции бета-клеток поджелудочной железы [1]. Полиморфизмы *TCF7L2* были идентифицированы как один из наиболее важных генетических предикторов диабета 2 типа в исследованиях общегеномных ассоциаций [8]. Аллель (T) гена *TCF7L2* rs7903146 (C/T), расположенный в интроне 4 *TCF7L2*, был связан с повышенным риском развития диабета 2 типа и является наиболее распространенным вариантом предрасположенности к диабету 2 типа во всем мире [14,24]. Этот вариант связан с повышенной экспрессией мРНК *TCF7L2* в поджелудочной железе [9]. Он увеличивает риск развития диабета 2 типа, влияя на секрецию инсулина, увеличивая глюконеогенез и резистентность к инсулину [9]. В нашем исследовании было показано воздействие данных полиморфизмов на липидный обмен, углеводный обмен, артериальную гипертензию – выявлено значимое преобладание таких компонентов МС, как абдоминальное ожирение при наличии генотипа T/T rs7903146 G/T гена *TCF7L2-1* и rs12255372 G/T гена *TCF7L2-1*, а также артериальная гипертензия при наличии генотипа T/T rs7903146 G/T гена *TCF7L2-1*. При анализе лабораторно-инструментальных показателей у больных МС в зависимости от наличия полиморфизма G/T гена *TCF7L2-2* (rs12255372) были выявлены существенные различия в уровне общего холестерина, уровне триглицеридов, индексе *НОМА*, при этом наиболее высокий уровень данных показателей, отмечен при мутантном генотипе T/T.

Анализ компонентов метаболического синдрома в зависимости от *rs7903146* и *rs12255372* G/T гена *TCF7L2*

Компоненты МС	G/T гена <i>TCF7L2-1</i> ( <i>rs7903146</i> )			p	G/T гена <i>TCF7L2-2</i> ( <i>rs12255372</i> )			p
	Генотип C/T	Генотип C/C	Генотип T/T		Генотип G/T	Генотип G/G	Генотип T/T	
Абдоминальное ожирение	60(76,9)	59(60,2)	15 (88,2)	0,012*	57 (77,0)	61 (60,4)	16 (88,9)	0,011*
Артериальная гипертензия	63(80,8)	65(66,3)	15 (88,2)	0,036*	59 (79,7)	68 (67,3)	16 (88,9)	0,058
Нарушения липидного обмена	50(64,1)	52(53,1)	9 (52,9)	0,312	42 (56,8)	58 (57,4)	11 (61,1)	0,945
Нарушения углеводного обмена	28(35,9)	22(22,4)	4 (23,5)	0,130	24 (32,4)	25 (24,8)	5(27,8)	0,535
Сахарный диабет	9 (11,5)	7 (7,1)	1 (5,9)	0,537	7 (9,5)	8 (7,9)	2(11,1)	0,879

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Нами были проанализированы лабораторно-инструментальные показатели у больных метаболическим синдромом (табл. 3) в зависимости от наличия полиморфизма G/T гена *TCF7L2-2* (*rs12255372*). При анализе уровня биохимических показателей в зависимости от G/T гена *TCF7L2-2*, были выявлены существенные различия в уровне общего холестерина ( $p=0,046$ ), уровне триглицеридов ( $p=0,047$ ), индексе *НОМа* ( $p=0,02$ ), при этом наиболее высокий уровень данных показателей, которые в таблице представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, отмечен при мутантном генотипе T/T.

При анализе таких биохимических показателей, как ИМТ, объем талии, уровень систолического и диастолического АД, уровня ЛПВП, ЛПНП, глюкозы, инсулина в зависимости от G/T гена *TCF7L2-2* (*rs12255372*), нам не удалось выявить значимых различий ( $p > 0,05$ ).

Другим важным геном, участвующим в регуляции пищевого поведения, является *GNB3*, кодирующий гуанин-нуклеотидсвязывающий белок бета-3 (*GNB3*), бета-субъединицу G-белка и расположенный на хромосоме 12 (12p13.31). G-белки играют ключевую роль в молекулярной сигнализации, обеспечивая в организме передачу сигнала между рецепторами и эффекторными белками, увеличивая внутриклеточную концентрацию ионов кальция ( $Ca^{2+}$ ) [10]. Полиморфизм гена *GNB3* заключается в точечной замене оснований цитозина (C) на тимин (T) в 10-м экзоне. В результате альтернативного сплайсинга при носительстве аллеля T теряется 498-620 нуклеотидов в 9-м экзоне, и это приводит к укорочению синтезируемого белка, изменению его активности и нарушениям в передаче внутриклеточных сигналов. Полиморфизм *C825T* гена *GNB3* в целом ряде исследований был ассоциирован с увеличением частоты АГ. В частности, в исследовании *Danovitz M. et al.* [21] была подтверждена взаимосвязь между носительством аллеля T при ожирении и уровнем систолического артериального давления (АД). Носительство аллеля T при ожирении ассоциировалось с увеличением риска АГ в 1,5 раза. При этом носительство аллеля T также было ассоциировано с более высоким ИМТ [13].

В ряде исследований показано, что однонуклеотидный полиморфизм – замена оснований цитозин на тимин – *C825T* (*rs5443*) в 10-м экзоне, связан с гипертонической болезнью, кардиомиопатией, ожирением и ночной слепотой [10, 17, 22].

Результаты нашего исследования показали статистически значимое преобладание таких компонентов МС, как абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, нарушения липидного обмена при наличии генотипа C/T *rs5443* *C825T* гена *GNB3*. При анализе уровня биохимических показателей в зависимости от *C825T* гена *GNB3* (*rs5443*), были выявлены существенные различия в показателе ИМТ, уровне систолического и диастолического АД, индексе *НОМа*, при этом наиболее высокий уровень индекса *НОМа*, отмечен при мутантном генотипе T/T.

Хорошо известно, что около 10% всех клеток нашего организма работают в циркадном ритме. Этот ритм осуществляется благодаря деятельности генов часов. Они обнаружены практически во всех тканях и органах человеческого организма (*CLOCK*, *BMAIL*). Молекулярные исследования последнего десятилетия выявили прямую связь между генами часов и регуляцией метаболизма, включая гомеостаз глюкозы [17], синтез липидов [22], адипогенез [20]. Два основных гена циркадной системы (*Clock/Bmal*) участвуют в дневной регуляции уровня глюкозы и триглицеридов [18], а *Bmal I* регулирует синтез липидов и адипогенез [*Shimba S. Brain and muscle Arnt-like protein-1 (BMAL1), a component of the molecular clock, regulates adipogenesis.* Нами не выявлены статистически значимые различия компонентов метабо-

лического синдрома, а также лабораторно-инструментальных показателей в зависимости от наличия *T/C* гена *CLOCK* (*rs1801260*).

Таблица 3

**Основные показатели лабораторного и инструментального исследования пациентов в зависимости от наличия полиморфизма *G/T* гена *TCF7L2-2* (*rs12255372*)**

Компоненты МС	Категории	<i>G/T</i> гена <i>TCF7L2-2</i> ( <i>rs12255372</i> )			<i>p</i>
		Ме	$Q_1 - Q_3$	<i>n</i>	
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Генотип <i>G/T</i>	32,00	30,00 – 34,50	75	0,111
	Генотип <i>G/G</i>	31,00	24,25 – 34,00	102	
	Генотип <i>T/T</i>	31,00	29,25 – 32,75	18	
ОТ (см)	Генотип <i>G/T</i>	90,00	87,00 – 104,50	75	0,071
	Генотип <i>G/G</i>	87,00	80,00 – 96,00	102	
	Генотип <i>T/T</i>	95,00	87,25 – 98,00	18	
АД с (мм. рт. ст.)	Генотип <i>G/T</i>	160,00	150,00 – 170,00	75	0,075
	Генотип <i>G/G</i>	157,50	121,25 – 168,75	102	
	Генотип <i>T/T</i>	160,00	150,00 – 177,50	18	
АД д (мм. рт. ст.)	Генотип <i>G/T</i>	90,00	90,00 – 95,00	75	0,192
	Генотип <i>G/G</i>	90,00	80,00 – 100,00	102	
	Генотип <i>T/T</i>	90,00	90,00 – 100,00	18	
ХС (ммоль/л)	Генотип <i>G/T</i>	5,80	5,60 – 6,60	75	0,046*
	Генотип <i>G/G</i>	5,70	5,40 – 6,40	102	
	Генотип <i>T/T</i>	5,95	5,53 – 6,70	18	
ТГ (ммоль/л)	Генотип <i>G/T</i>	1,92	0,94 – 2,4	75	0,047*
	Генотип <i>G/G</i>	1,94	0,96 – 2,42	102	
	Генотип <i>T/T</i>	1,95	0,97 – 2,43	18	
ЛПВП (ммоль/л)	Генотип <i>G/T</i>	1,17	0,84 – 1,66	75	0,394
	Генотип <i>G/G</i>	1,18	0,8 – 1,71	102	
	Генотип <i>T/T</i>	1,19	0,86 – 1,66	18	
ЛПНП (ммоль/л)	Генотип <i>G/T</i>	2,90	2,70 – 3,40	75	0,696
	Генотип <i>G/G</i>	2,87	2,67 – 3,40	102	
	Генотип <i>T/T</i>	2,88	2,80 – 3,17	18	
Глюкоза (ммоль/л)	Генотип <i>G/T</i>	5,60	5,00 – 6,50	75	0,315
	Генотип <i>G/G</i>	5,60	5,20 – 6,40	102	
	Генотип <i>T/T</i>	6,05	5,40 – 6,57	18	
Инсулин (мкЕд/мл)	Генотип <i>G/T</i>	16,40	13,50 – 20,20	75	0,138
	Генотип <i>G/G</i>	16,20	14,62 – 18,40	102	
	Генотип <i>T/T</i>	18,45	16,20 – 21,82	18	
Индекс НОМа	Генотип <i>G/T</i> <sup>1</sup>	3,20	2,63 – 3,92	75	0,020* $p^{1-3} = 0,020$ $p^{2-3} = 0,020$
	Генотип <i>G/G</i> <sup>2</sup>	2,99	2,58 – 4,58	102	
	Генотип <i>T/T</i> <sup>3</sup>	4,66	3,50 – 5,54	18	

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

В табл. 4 представлен анализ компонентов МС в зависимости от различных генотипов *C825T* гена *GNB3* (*rs5443*) и *T/C* гена *CLOCK* (*rs1801260*). Результаты нашего исследования показали статистически значимое преобладание таких компонентов МС, как абдоминальное ожирение при наличии генотипа *C/T* *rs5443* *C825T* гена *GNB3* ( $p=0,02$ ), АГ при наличии генотипа *C/T* *rs5443* *C825T* гена *GNB3* ( $p=0,04$ ), а также нарушений липидного обмена при наличии генотипа *T/T* *C825T* гена *GNB3* ( $p=0,009$ ). При сравнении других компонентов МС, нарушений углеводного обмена, СД в зависимости от *rs5443* *C825T* гена *GNB3*, нам не удалось установить статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ).

Таблица 4

Анализ компонентов метаболического синдрома в зависимости от T/C гена CLOCK (rs1801260) и C825T гена GNB3 (rs5443)

Показатели	T/C гена CLOCK (rs1801260)			p	C825T гена GNB3 (rs5443)			p
	Генотип T/C	Генотип T/T	Генотип C/C		Генотип C/T <sup>1</sup>	Генотип C/C <sup>2</sup>	Генотип T/T <sup>3</sup>	
Абдоминальное ожирение	61 (71,8)	62 (67,4)	10 (76,9)	0,697	66 (82,5)	49 (57,0)	17 (70,8)	0,002* $p^{1-2} = 0,001$
АГ	69 (81,2)	62 (67,4)	11 (84,6)	0,075	69 (86,2)	55 (64,0)	17 (70,8)	0,004* $p^{1-2} = 0,003$
Нарушения липидного обмена	49 (57,6)	53 (57,6)	8 (61,5)	0,963	53 (66,2)	39 (45,3)	17 (70,8)	0,009* $p^{1-2} = 0,020$
Нарушения углеводного обмена	63 (74,1)	63 (68,5)	10 (76,9)	0,642	26 (32,5)	19 (22,1)	8 (33,3)	0,268
СД	7 (8,2)	9 (9,8)	1 (7,7)	0,925	10 (12,5)	3 (3,5)	3 (12,5)	0,084

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Также нами были проанализированы лабораторно-инструментальные показатели у больных МС (табл. 5) в зависимости от наличия полиморфизма C825T гена GNB3 (rs5443). При анализе уровня биохимических показателей в зависимости от C825T гена GNB3 (rs5443), были выявлены существенные различия в показателе ИМТ ( $p=0,037$ ), уровне систолического ( $p=0,002$ ) и диастолического ( $p=0,001$ ) АД, индексе НОМа ( $p=0,02$ ), при этом наиболее высокий уровень индекса НОМа, отмечен при мутантном генотипе T/T.

Таблица 5

Основные показатели лабораторного и инструментального исследования пациентов в зависимости от наличия полиморфизма C825T гена GNB3 (rs5443)

Показатели	Категории	C825T гена GNB3 (rs5443)			p
		Me	$Q_1 - Q_3$	n	
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Генотип C/T	32,00	30,00 – 34,00	81	0,037* $p_{\text{генотип C/C - генотип C/T}} = 0,042$
	Генотип C/C	31,00	24,00 – 33,50	87	
	Генотип T/T	32,50	30,75 – 35,00	24	
ОТ (см)	Генотип C/T	90,00	87,00 – 98,00	81	0,099
	Генотип C/C	88,00	79,50 – 98,00	87	
	Генотип T/T	88,50	86,50 – 105,75	24	
АД с (мм. рт. ст.)	Генотип C/T	160,00	150,00 – 175,00	81	0,002* $p_{\text{генотип C/C - генотип C/T}} = 0,002$
	Генотип C/C	150,00	120,00 – 165,00	87	
	Генотип T/T	160,00	148,75 – 180,00	24	
АД д (мм. рт. ст.)	Генотип C/T	90,00	90,00 – 100,00	81	0,001* $p_{\text{генотип C/C - генотип C/T}} < 0,001$
	Генотип C/C	90,00	80,00 – 92,50	87	
	Генотип T/T	90,00	90,00 – 100,00	24	
ХС (ммоль/л)	Генотип C/T	5,80	5,40 – 6,90	81	0,447
	Генотип C/C	5,70	5,40 – 6,40	87	
	Генотип T/T	5,70	5,40 – 6,63	24	
ТГ (ммоль/л)	Генотип C/T	1,94	0,95 – 2,4	81	0,555
	Генотип C/C	1,95	0,96 – 2,41	87	
	Генотип T/T	1,95	0,96 – 2,41	24	
ЛПВП (ммоль/л)	Генотип C/T	1,17	0,85 – 1,67	81	0,109
	Генотип C/C	1,18	0,8 – 1,7	87	
	Генотип T/T	1,17	0,85 – 1,67	24	

Продолжение таблицы 5

ЛПНП (ммоль/л)	Генотип C/T	3,14	2,70 – 3,40	81	0,052
	Генотип C/C	2,80	2,66 – 3,17	87	
	Генотип T/T	2,99	2,80 – 3,40	24	
Глюкоза (ммоль/л)	Генотип C/T	5,70	5,10 – 6,40	81	0,247
	Генотип C/C	5,50	5,10 – 6,20	87	
	Генотип T/T	5,80	5,40 – 6,53	24	
Инсулин (мкЕд/мл)	Генотип C/T	16,30	13,60 – 20,30	81	0,177
	Генотип C/C	16,20	14,75 – 18,30	87	
	Генотип T/T	17,90	15,20 – 21,25	24	
Индекс НОМа	Генотип C/T	3,41	2,66 – 4,64	81	0,020* $p_{\text{генотип C/C – генотип C/T}} = 0,037$
	Генотип C/C	3,00	2,46 – 3,92	87	
	Генотип T/T	3,80	2,83 – 4,29	24	

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

При анализе таких биохимических показателей, как объем талии, уровень холестерина, ЛПВП, ЛПНП, глюкозы, инсулина в зависимости от C825T гена GNB3 (rs5443), нам не удалось выявить значимых различий ( $p > 0,05$ ).

Таблица 6

Анализ компонентов метаболического синдрома в зависимости от Trp64Arg гена ADRB3 (rs4994)

Показатели	Trp64Arg гена ADRB3 (rs4994)			p
	Генотип T/C	Генотип T/T	Генотип C/C	
Абдоминальное ожирение	5 (62,5)	124 (70,1)	4 (57,1)	0,702
АГ	5 (62,5)	134 (75,7)	3 (42,9)	0,114
Нарушения липидного обмена	5 (62,5)	102 (57,6)	3 (42,9)	0,707
Нарушения углеводного обмена	1 (12,5)	50 (28,2)	3 (42,9)	0,423
СД	0 (0,0)	17 (9,6)	0 (0,0)	0,454

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Нами не выявлены статистически значимые различия компонентов метаболического синдрома (табл. 4), а также лабораторно-инструментальных показателей в зависимости от наличия T/C гена CLOCK (rs1801260) ( $p > 0,05$ ).

Ген ADRB3 является членом семейства адренергических рецепторов, который играет важную роль в регуляции энергетического гомеостаза и термогенеза в жировой ткани [21]. Исследования в нескольких популяциях показали, что носительство C-аллеля (т.е. CC+CT) связано с меньшей потерей веса после вмешательства в образ жизни по сравнению с пациентами с TT-генотипом [22]. Результаты нашего исследования не выявили какие-либо статистически значимые различия компонентов метаболического синдрома, а также лабораторно-инструментальных показателей в зависимости от наличия Trp64Arg гена ADRB3 (rs4994).

Проанализированные нами данные свидетельствуют о том (табл. 6), что какие-либо статистически значимые различия компонентов МС, а также лабораторно-инструментальных показателей в зависимости от наличия Trp64Arg гена ADRB3 (rs4994) нами не были выявлены ( $p > 0,05$ ).

Ген PER2 (rs934945) является членом семейства генов Period и экспрессируется в циркадном ритме в супрахиазматическом ядре, основном циркадном кардиостимуляторе в мозге млекопитающих. Гены этого семейства кодируют компоненты циркадных ритмов двигательной активности, обмена веществ и поведения. Этот ген регулируется гетеродимерами CLOCK/ARNTL, но затем подавляет эту регуляцию в цикле обратной связи, используя гетеродимеры PER/CRY для взаимодействия с CLOCK/ARNTL. Полиморфизмы в этом гене могут увеличить риск развития определенных видов рака и были связаны с нарушениями сна. Непосредственно и специфически подавляет проадипогенную активность PPAR $\gamma$ , блокируя рекрутирование PPAR $\gamma$  в целевые промоторы и тем самым ингибируя активацию транскрипции. Необходим для обмена жирных кислот и липидов, участвует также в регуляции уровня циркулирующего инсулина. Играет важную роль в поддержании сердечно-сосудистых функций посредством регуляции



выработки *NO* и сосудорасширяющих простагландинов в аорте [23]. При анализе уровня биохимических показателей в зависимости от *C/G* гена *PER2* (*rs934945*) в нашем исследовании были выявлены существенные различия только в показателе объема талии и уровне диастолического АД.

Таблица 7

Основные показатели лабораторного и инструментального исследования пациентов в зависимости от наличия полиморфизма *C/G* гена *PER2* (*rs934945*)

Показатели	Категории	<i>C/G</i> гена <i>PER2</i> ( <i>rs934945</i> )			<i>p</i>
		<i>Me</i>	<i>Q<sub>1</sub> – Q<sub>3</sub></i>	<i>n</i>	
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Генотип <i>G/A</i>	32,00	29,00 – 34,75	62	0,318
	Генотип <i>G/G</i>	31,00	24,00 – 34,00	91	
	Генотип <i>A/A</i>	31,50	29,25 – 33,75	10	
ОТ (см)	Генотип <i>G/A</i>	91,50	84,25 – 109,75	62	0,028*
	Генотип <i>G/G</i>	87,00	80,00 – 96,00	91	
	Генотип <i>A/A</i>	96,00	88,75 – 106,50	10	
АД с (мм. рт. ст.)	Генотип <i>G/A</i>	160,00	150,00 – 175,00	62	0,053
	Генотип <i>G/G</i>	150,00	122,50 – 165,00	91	
	Генотип <i>A/A</i>	170,00	152,50 – 180,00	10	
АД д (мм. рт. ст.)	Генотип <i>G/A</i>	90,00	90,00 – 100,00	62	0,027* <i>P</i> <sub>генотип <i>A/A</i> – генотип <i>G/G</i></sub> = 0,037
	Генотип <i>G/G</i>	90,00	80,00 – 95,00	91	
	Генотип <i>A/A</i>	100,00	91,25 – 100,00	10	
ХС (ммоль/л)	Генотип <i>G/A</i>	5,70	5,40 – 6,55	62	0,500
	Генотип <i>G/G</i>	5,80	5,50 – 6,50	91	
	Генотип <i>A/A</i>	5,85	5,40 – 6,65	10	
ТГ (ммоль/л)	Генотип <i>G/A</i>	1,94	0,95 – 2,4	62	0,645
	Генотип <i>G/G</i>	1,95	0,96 – 2,41	91	
	Генотип <i>A/A</i>	1,95	0,96 – 2,41	10	
ЛПВП (ммоль/л)	Генотип <i>G/A</i>	1,17	0,85 – 1,67	62	0,190
	Генотип <i>G/G</i>	1,18	0,8 – 1,7	91	
	Генотип <i>A/A</i>	1,17	0,85 – 1,67	10	
ЛПНП (ммоль/л)	Генотип <i>G/A</i>	2,90	2,70 – 3,40	62	0,560
	Генотип <i>G/G</i>	2,80	2,67 – 3,40	91	
	Генотип <i>A/A</i>	2,83	2,73 – 3,10	10	
Глюкоза (ммоль/л)	Генотип <i>G/A</i>	5,70	5,00 – 6,50	62	0,929
	Генотип <i>G/G</i>	5,60	5,20 – 6,45	91	
	Генотип <i>A/A</i>	5,75	5,50 – 6,28	10	
Инсулин (мкЕд/мл)	Генотип <i>G/A</i>	16,30	13,43 – 19,88	62	0,903
	Генотип <i>G/G</i>	16,30	15,20 – 18,95	91	
	Генотип <i>A/A</i>	16,30	15,47 – 18,60	10	
Индекс НОМа	Генотип <i>G/A</i>	3,00	2,51 – 4,08	62	0,872
	Генотип <i>G/G</i>	3,20	2,57 – 4,09	91	
	Генотип <i>A/A</i>	3,35	2,67 – 4,09	10	

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

В табл. 7 представлены лабораторно-инструментальные показатели у больных метаболическим синдромом в зависимости от наличия полиморфизма *C/G* гена *PER2* (*rs934945*). При анализе уровня биохимических показателей в зависимости от *C/G* гена *PER2* (*rs934945*), были выявлены существенные различия в показателе объема талии (ОТ) ( $p=0,028$ ), уровне диастолического АД ( $p=0,027$ ).

При анализе таких лабораторно-инструментальных показателей, как ИМТ, уровень холестерина, ЛПВП, ЛПНП, глюкозы, инсулина в зависимости от *C/G* гена *PER2* (*rs934945*), нам не удалось выявить значимых различий ( $p > 0,05$ ).

**Заключение.** При оценке генотипа у больных МС отмечена высокая частота встречаемости генотипа *G/T* и *T/T* аллеля *rs12255372* гена *TCF7L2-2*, генотипа *C/T* и *T/T* аллеля *rs7903146* гена *TCF7L2-1*, генотипа *C/T* *C825T* гена *GNB3*.

Полученные нами результаты демонстрируют взаимосвязь частоты ряда компонентов МС (абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, нарушения липидного обмена, нарушения углеводного обмена) с носительством полиморфизма гена транскрипционного фактора 7 (*7rs7903146* и *rs12255372 G/T* гена *TCF7L2*), гена, кодирующего гуанин нуклеотидсвязывающий белок бета-3 (*rs5443 C825T* гена *GNB3*), гена циркадного ритма 2 (*rs934945 C/G* гена *PER2*). Однако не все изучаемые нами полиморфные гены (именно *T/C* гена *CLOCK* (*rs1801260*), *Trp64Arg* гена *ADRB3* (*rs4994*)) показали достоверную связь с различными компонентами метаболического синдрома в исследуемой группе пациентов, возможно результаты в этой группе проявятся при большем количестве исследований.

Вышеизложенные результаты позволяют сделать вывод о необходимости дальнейшего изучения полиморфизма генов для определения прогностических возможностей, оптимизации терапевтического выбора и идентификации новых лекарственных мишеней.

### Литература

1. Анализ ассоциаций полиморфного маркера rs7903146 гена TCF7L2 с сахарным диабетом 2 типа в татарской этнической группе, проживающей в Башкортостане / Авзалетдинова Д.Ш. [и др.] // Сахарный диабет. 2016. Т. 19, № 2. С.119-124.
2. Гайбиева Ш.А. Современные представления о метаболическом синдроме (обзор литературы) // Достижения науки и образования. 2021. №8. С. 89–101.
3. Корнеева Е.В., Воевода М.И., Семаев С.Е. Клиническое значение полиморфизмов генов в развитии метаболического синдрома у молодого населения // Терапия. 2021. №9. С. 28–36.
4. Клёсов Р.А., Степанова О.И. Генетические биомодели метаболического синдрома // Биомедицина. 2018. №1. С. 50–58.
5. Кыткова О.Ю., Антонюк М.В., Кантур Т.А., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К. Распространенность и биомаркеры метаболического синдрома // Ожирение и метаболизм. 2021. Т. 18, №3. С. 302–312.
6. Лифшиц Г.И., Кох Н.В., Киреева В.В. Некоторые молекулярно-генетические механизмы формирования ожирения и метаболического синдрома // Фармакогенетика и фармакогеномика. 2017. №1. С. 5–9.
7. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019. Т.18, №1. С. 5–66.
8. Ротарь О.П., Колесова Е.П., Могучая Е.В., Бояринова М.А., Хромова Н.В. Генетические маркеры метаболического синдрома в российской популяции (по материалам исследования ЭССЕ – РФ) // Артериальная Гипертензия. 2019. Т. 25, №5. С. 467–477.
9. Chung K.Y., Rasmussen S.G.F., Liu T. Conformational changes in the G protein Gs induced by the  $\beta 2$  adrenergic receptor // Nature. 2011. № 477(7366). P. 611–615. DOI: 10.1038/nature10488.
10. Danoviz M.E., Pereira A.C., Mill J.G., Krieger J.E. Hypertension, Obesity and Gnb3 Gene Variants. Clin. Exp. Pharmacol // Physiol. 2006. № 33(3). P. 248–252. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2006.04353.x.
11. De Luis. Relation of Trp64Arg polymorphism of beta 3 adrenoreceptor gene with metabolic syndrome and insulinresistance in obese women // Nutr Hosp. 2017. Vol. 34(2). P. 383–388. DOI:10.20960/nh.384.
12. Ebrahimi-Mameghani M. TCF7L2-rs7903146 polymorphism modulates the effect of artichoke leaf extract supplementation on insulin resistance in metabolic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // J Integr Med. 2018. Vol. 16(5). P. 329–334. DOI:10.1016/j.joim.2018.05.006.
13. Groth S.W., Morrison-Beedy D. GNB3 and FTO Polymorphisms and Pregnancy Weight Gain in Black Women // Biological research for nursing. 2015. № 17 (4). P. 405–412. DOI:10.1177/1099800414561118.
14. Katsoulis K. TCF7L2 gene variants predispose to the development of type 2 diabetes mellitus among individuals with metabolic syndrome // Hormones (Athens). 2018. Vol.17(3). P. 359–365. DOI: 10.1007/s42000-018-0047-z.
15. Moore J.X., Chaudhary N., Akinyemiju T. Metabolic syndrome prevalence by race/ethnicity and sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–2012 // Prev Chronic Dis. 2017. №14. P. E24. DOI:10.5888/pcd14.160287.
16. Partch C.L., Green C.B., Takahashi J.S. Molecular architecture of the mammalian circadian clock // Trends Cell Biol. 2014. Vol. 24 (2). P. 90–99. DOI: 10.1016/j.tcb.2013.07.002.
17. Rudic R.D. BMAL1 and CLOCK, two essential components of the circadian clock, are involved in glucosehomeostasis // PLoS Biol. 2004. № 2. P. 377. DOI: 10.1371/journal.pbio.0020377.
18. Semplicini A., Grandi T., Sandonà C., Cattelan A., Ceolotto G. G-Protein  $\beta 3$ - Subunit Gene C825T Polymorphism and Cardiovascular Risk: An Updated Review // High Blood Press Cardiovasc Prev. 2015. № 22 (3). P. 225–232. DOI: 10.1007/s40292-015-0093-4.
19. Sheppard R., Hsich E., Damp J. GNB3 C825T Polymorphism and Myocardial Recovery in

Peripartum Cardiomyopathy: Results of the Multicenter IPAC Study // *Circulation Heart failure*. 2016. № 9 (3). P. e002683. DOI: 10.1161/circ.132.suppl\_3.18476.

20. Shimba S. Brain and muscle Arnt-like protein-1 (BMAL1), a component of the molecular clock, regulates adipogenesis // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005. № 102. P. 12071–12076. DOI:10.1073/pnas.0502383102.

21. Siffert W., Forster P., Jockel K.H. Worldwide ethnic distribution of the G protein beta3 subunit 825T allele and its association with obesity in Caucasian, Chinese, and Black African individuals // *J. Am. Soc. Nephrol*. 1999. № 10(9). P. 1921–1930. DOI: 10.1681/asn.v10i91921.

22. Turek F.W. Obesity and metabolic syndrome in circadian // *Clock mutant mice*. *Science*. 2005. №308. P.1043–1045. DOI: 10.1126/science.1108750.

23. Zafar U. Adrenergic receptor beta-3 rs4994 (T>C) and liver X receptor alpha rs12221497 (G>A) polymorphism in Pakistanis with metabolic syndrome // *Chin J Physiol*. 2019. Vol. 62(5). P. 196–202. DOI:10.4103/CJP.CJP\_45\_19.

24. Zhang Z. The role of transcription factor 7-like 2 in metabolic disorders // *Obes Rev*. 2021. Vol. 22(5). P. e13166. DOI: 10.1111/obr.13166.

## References

1. Avzaletdinova DSh. Analiz assotsiatsii polimorfnoogo markera rs7903146 gena TCF7L2 s sakharnym diabetom 2 tipa v tatarskoi etnicheskoi grupe, prozhivayushchei v Bashkortostane [Analysis of associations of polymorphic marker rs7903146 of the TCF7L2 gene with type 2 diabetes mellitus in the Tatar ethnic group living in Bashkortostan]. *Sakharnyi diabet*. 2016;19(2):119-24. Russian.

2. Gaibieva ShA. Sovremennyye predstavleniya o metabolicheskom sindrome (obzor literatury) [Modern ideas about metabolic syndrome (literature review)]. *Dostizheniya nauki i obrazovaniya*. 2021;8:89-101. Russian.

3. Korneeva EV, Voevoda MI, Semaev SE. Klinicheskoe znachenie polimorfizmov genov v razvitiy metabolicheskogo sindroma u molodogo naseleniya [The clinical significance of gene polymorphisms in the development of metabolic syndrome in the young population]. *Terapiya*. 2021;9:28-36. Russian.

4. Klesov RA, Stepanova OI. Geneticheskie biomodeli metabolicheskogo sindroma [Genetic biomodels of metabolic syndrome]. *Biomeditsina*. 2018;1:50-8. Russian.

5. Kytikova OYu, Antonyuk MV, Kantur TA, Novgorodtseva TP, Denisenko YuK. Rasprostranennost' i biomarkery metabolicheskogo sindroma [Prevalence and biomarkers of metabolic syndrome]. *Ozhirenie i metabolizm*. 2021;18(3):302-12. Russian.

6. Lifshits GI, Kokh NV, Kireeva VV. Nekotorye molekulyarno-geneticheskie mekhanizmy formirovaniya ozhireniya i metabolicheskogo sindroma [Some molecular genetic mechanisms of obesity and metabolic syndrome formation]. *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2017;1:5-9. Russian.

7. Oganov RG, Simanenkov VI, Bakulin IG. Comorbid pathology in clinical practice. Diagnostic and treatment algorithms [Comorbid pathology in clinical practice. Algorithms of diagnosis and treatment]. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5-66. Russian.

8. Rotar' OP. Geneticheskie markery metabolicheskogo sindroma v rossiiskoi populyatsii (po materialam issledovaniya ESSE – RF) [Genetic markers of metabolic syndrome in the Russian population (based on the materials of the ESSAY – RF study)]. *Arterial'naya Gipertenziya*. 2019;25(5):467-77. Russian.

9. Chung KY, Rasmussen SGF, Liu T, et al. Conformational changes in the G protein Gs induced by the  $\beta 2$  adrenergic receptor. *Nature*. 2011;477(7366):611-5. DOI: 10.1038/nature10488.

10. Danoviz ME, Pereira AC, Mill JG, Krieger JE. Hypertension, Obesity and Gnb3 Gene Variants. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. 2006;33(3):248-52. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2006.04353.x.

11. De Luis. Relation of Trp64Arg polymorphism of beta 3 adrenoreceptor gene with metabolic syndrome and insulinresistance in obese women. *Nutr Hosp*. 2017;34(2):383-8. DOI:10.20960/nh.384.

12. Ebrahimi-Mameghani M. TCF7L2-rs7903146 polymorphism modulates the effect of artichoke leaf extract supplementation on insulin resistance in metabolic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Integr Med*. 2018;16(5):329-34. DOI:10.1016/j.joim.2018.05.006.

13. Groth SW, Morrison-Beedy D. GNB3 and FTO Polymorphisms and Pregnancy Weight Gain in Black Women. *Biological research for nursing*. 2015;17 (4):405-12. DOI:10.1177/1099800414561118.

14. Katsoulis K. TCF7L2 gene variants predispose to the development of type 2 diabetes mellitus among individuals with metabolic syndrome. *Hormones (Athens)*. 2018;17(3):359-65. DOI: 10.1007/s42000-018-0047-z.

15. Moore JX, Chaudhary N, Akinyemiju T. Metabolic syndrome prevalence by race/ethnicity and sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–2012. *Prev Chronic Dis*. 2017;14: E24. DOI:10.5888/pcd14.160287.

16. Partch CL, Green CB, Takahashi JS. Molecular architecture of the mammalian circadian clock. *Trends Cell Biol*. 2014;24 (2):90-9. DOI: 10.1016/j.tcb.2013.07.002.

17. Rudic RD. BMAL1 and CLOCK, two essential components of the circadian clock, are involved in

glucosehomeostasis. PLoS Biol. 2004;2:377. DOI: 10.1371/journal.pbio.0020377.

18. Semplicini A, Grandi T, Sandonà C, Cattelan A, Ceolotto G. G-Protein  $\beta$ 3- Subunit Gene C825T Polymorphism and Cardiovascular Risk: An Updated Review. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2015;22 (3):225-32. DOI: 10.1007/s40292-015-0093-4.

19. Sheppard R, Hsieh E, Damp J. GNB3 C825T Polymorphism and Myocardial Recovery in Peripartum Cardiomyopathy: Results of the Multicenter IPAC Study. Circulation Heart failure. 2016; 9 (3): e002683. DOI: 10.1161/circ.132.suppl\_3.18476.

20. Shimba S. Brain and muscle Arnt-like protein-1 (BMAL1), a component of the molecular clock, regulates adipogenesis. Proc Natl Acad Sci USA. 2005; 102: 12071-6. DOI:10.1073/pnas.0502383102.

21. Siffert W, Forster P, Jockel KH, et al. Worldwide ethnic distribution of the G protein beta3 subunit 825T allele and its association with obesity in Caucasian, Chinese, and Black African individuals. J. Am. Soc. Nephrol. 1999; 10(9): 1921-30. DOI: 10.1681/asn.v1091921.

22. Turek FW. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. Science. 2005; 308:1043-5. DOI: 10.1126/science.1108750.

23. Zafar U. Adrenergic receptor beta-3 rs4994 (T>C) and liver X receptor alpha rs12221497 (G>A) polymorphism in Pakistanis with metabolic syndrome. Chin J Physiol. 2019;62(5):196-202. DOI:10.4103/CJP.CJP\_45\_19.

24. Zhang Z. The role of transcription factor 7-like 2 in metabolic disorders. Obes Rev. 2021;22(5): P.e13166. DOI: 10.1111/obr.13166.

---

**Библиографическая ссылка:**

Аликова С.К., Бурдули Н.М., Тадтаева Д.Я., Ранюк Л.Г., Мамиева С.Ч. Исследование генного полиморфизма у больных метаболическим синдромом // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №6. Публикация 1-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/1-1.pdf> (дата обращения: 02.11.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-1-1. EDN GYEIUO\*

**Bibliographic reference:**

Alikova SK, Burduli NM, Tadtava DY, Ranuk LG, Mamieva SC. Issledovanie gennogo polimorfizma u bol'nyh metabolicheskim sindromom [Study of gene polymorphism in patients with metabolic syndrome]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2022 [cited 2022 Nov 02];6 [about 12 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/1-1.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-1-1. EDN GYEIUO

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/e2022-6.pdf>

\*\*идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после выгрузки полной версии журнала в eLIBRARY