

# Этногенетические аспекты ожирения и нарушений углеводного обмена как факторов риска артериальной гипертензии

Т.А. Мулерова<sup>1,2</sup>, Д.П. Цыганкова<sup>1</sup>, Е.Н. Воропаева<sup>3</sup>, В.Н. Максимов<sup>3</sup>, М.Ю. Огарков<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. 650002, Россия, Кемерово, Сосновый б-р, д. 6;

<sup>2</sup>ГБОУ ДПО Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Минздрава России. 654005, Россия, Новокузнецк, пр-т Строителей, д. 5;

<sup>3</sup>ФГБНУ НИИ терапии и профилактической медицины. 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1

**Цель** – изучить ассоциации генов-кандидатов артериальной гипертензии (АГ): ACE, ADRA2B, ADRB1, MTHFR и eNOS – с ожирением и нарушениями углеводного обмена с учетом этнической принадлежности.

**Материал и методы.** Проведено клинико-эпидемиологическое исследование компактно проживающего населения в труднодоступных районах Горной Шории (п. Ортон, п. Усть-Кабурза, п. Шерегеш Кемеровской области). Сплошным методом обследованы 1178 жителей указанных поселков, выборка состояла из взрослого населения (18 лет и старше).

**Результаты.** В группе респондентов коренной национальности средние величины индекса Кетле, окружности талии и глюкозы крови натощак в зависимости от полиморфизма генов-кандидатов АГ – ACE, ADRA2B, ADRB1, MTHFR и eNOS – оказались ниже, чем в группе обследованных некоренного этноса. В популяции шорцев была выявлена статистически значимая взаимосвязь индекса Кетле с генотипами гена ACE, в популяции некоренных представителей – с генотипами гена ADRA2B. В группе коренного этноса выявлена взаимосвязь окружности талии с полиморфизмом гена ACE. Независимо от национальной принадлежности выявлена ассоциативная связь данного показателя с полиморфизмом гена ADRA2B. Уровень глюкозы плазмы в популяции некоренного этноса был взаимосвязан с генотипами гена ADRA2B.

**Заключение.** Метаболические нарушения были выявлены реже в коренной этнической группе по сравнению с представителями некоренной национальности. В группе шорцев генотипы DD генов ACE и ADRA2B ассоциировались с ожирением, генотип 4a/4a гена eNOS – с абдоминальным ожирением. В группе некоренного этноса генотип CC гена MTHFR ассоциировался с абдоминальным ожирением, генотипы II гена ACE и DD гена ADRA2B – с нарушениями углеводного обмена.

**Ключевые слова:** этнос, факторы риска, гены-кандидаты, ассоциации, I/D-полиморфизм, ген эндотелиальной синтетазы.

✉mulerova-77@mail.ru

**Для цитирования:** Мулерова Т.А., Цыганкова Д.П., Воропаева Е.Н. и др. Этногенетические аспекты ожирения и нарушений углеводного обмена как факторов риска артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2016; 13 (3): 48–57.

## Ethnogenetic aspects of obesity and disorders of carbohydrate metabolism as a risk factor of arterial hypertension

T.A. Mulerova<sup>1,2</sup>, D.P. Tsygankova<sup>1</sup>, E.N. Voropaeva<sup>3</sup>, V.N. Maksimov<sup>3</sup>, M.Yu. Ogarkov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 650002, Russian Federation, Kemerovo, Sosnovii b-r, d. 6;

<sup>2</sup>Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 654005, Russian Federation, Novokuznetsk, pr-t Stroitelei, d. 5;

<sup>3</sup>Institution of Internal and Preventive Medicine. 630089, Russian Federation, Novosibirsk, ul. Borisa Bogatkova, d. 175/1

**Objective** – to explore the association of candidate genes of arterial hypertension ACE, ADRA2B, ADRB1, MTHFR and eNOS with obesity and impaired glucose metabolism based on ethnicity.

**Materials and methods.** Clinical and epidemiological study of compactly living population in the remote areas of the Mountain Shoria (Orton, Ust-Kabyrza, Sheregesh settlements, Kemerovo region). 1178 residents of these settlements were surveyed with the help of continuous sampling method; the sample consisted of adults (18 years and older).

**Results.** In the group of respondents of the indigenous nationality averages Quetelet index, waist circumference and fasting blood glucose, depending on the polymorphism of candidate genes of arterial hypertension ACE, ADRA2B, ADRB1, MTHFR and eNOS were lower than in non-indigenous ethnic group surveyed. In a population of Shor was found a statistically significant relationship with the body mass index of ACE gene genotypes in a population of non-indigenous representatives – with genotypes of ADRA2B gene. In the group of indigenous ethnic group revealed the relationship from ACE gene polymorphism. Regardless of nationality, found associative connection of the indicator polymorphism of ADRA2B gene. The level of plasma glucose levels in a population of non-indigenous ethnic group was correlated with genotypes of ADRA2B gene.

**Conclusion.** Metabolic abnormalities were detected less frequently in indigenous ethnic group compared with the non-indigenous. In Shor group ACE DD genotype and ADRA2B genes associated with obesity, the genotype 4a/4a eNOS gene – with abdominal obesity. In the group of non-indigenous ethnic group CC genotype of the MTHFR gene was associated with abdominal obesity, II genotype of ACE gene and DD ADRA2B gene – with impaired carbohydrate metabolism.

**Key words:** ethnicity, risk factors, candidate genes, association, I/D polymorphism, endothelial synthase gene.

✉mulerova-77@mail.ru

**For citation:** Mulerova T.A., Tsygankova D.P., Voropaeva E.N. et al. Ethnogenetic aspects of obesity and disorders of carbohydrate metabolism as a risk factor of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2016; 13 (3): 48–57.

### Введение

Важнейшее место в изучении артериальной гипертензии (АГ) в настоящее время отводится эпидемиологическим исследованиям, позволяющим определить распространенность факторов риска. Ожирение и нарушения углеводного обмена относятся к факторам, способствующим развитию данного заболевания, и рассматриваются как медико-социальная и экономическая проблема современного общества [1, 2].

Известно, что наличие ожирения не только предшествует развитию остальных симптомов метаболического синдрома, но и увеличивает риск развития АГ в 3 раза [3]. Повышенный уровень артериального давления и ожирение взаимно потенцируют влияние на прогноз пациентов [4, 5]. Это обусловлено тем, что при данном метаболи-

ческом нарушении возникает ряд гемодинамических изменений: увеличение объема циркулирующей крови, ударного объема и сердечного выброса при относительно нормальном сосудистом сопротивлении. Распределение жировой ткани в организме играет решающую роль в формировании патологии, ассоциированной с ожирением. Развитие АГ связано в первую очередь с висцеральной жировой тканью [6–8].

АГ в сочетании с нарушениями углеводного обмена ускоряет развитие ишемической болезни сердца, сердечной и почечной недостаточности, мозговых осложнений, заболеваний периферических сосудов; создает у больных повышенный риск развития осложнений, инвалидности и преждевременной смерти [9]. В основе патогенеза АГ при углеводных нарушениях лежат инсулинорезистентность

и вызванная ею компенсаторная гиперинсулинемия. Взаимосвязь данных патологических процессов настолько очевидна, что можно прогнозировать в скором времени развитие АГ у лиц с гиперинсулинемией [10].

Несмотря на наличие тесной взаимосвязи ожирения, нарушений углеводного обмена и АГ, молекулярно-генетические основы перечисленных патологических процессов остаются не вполне определенными. Сложность изучения генетических механизмов мультифакториальных заболеваний заключается в большом количестве генов, которые могут участвовать в формировании наследственной предрасположенности как самостоятельно, так и путем взаимодействия друг с другом и с факторами внешней среды [11, 12]. В последнее время активно изучается роль полиморфизма генов, кодирующих ферменты, гормоны и рецепторы основных нейрогуморальных систем. Наиболее интересными в этом плане представляются гены, кодирующие компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гены ключевых симпатических рецепторов, гомоцистеинового обмена, эндотелиальной NO-синтазы. Имеющаяся противоречивость данных об ассоциации различных генотипов генов-кандидатов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, по-видимому, обусловлена тем, что значительная часть исследований проводилась без учета национальной характеристики и географического региона проживания [13, 14]. Именно поэтому на когортах малочисленных коренных народов с их характерным укладом жизни необходимо изучать роль генетической регуляции заболева-

ний сердечно-сосудистой системы, ее факторов риска и возможности передачи из поколения в поколение геномных маркеров, реализация эффектов которых опосредована образом жизни и влиянием окружающей среды.

**Цель исследования:** изучить ассоциации генов-кандидатов АГ – ACE, ADRA2B, ADRB1, MTHFR и eNOS – с ожирением и нарушениями углеводного обмена с учетом этнической принадлежности.

### Материал и методы

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

Сплошным методом на основании поименных списков обследованы 1178 жителей указанных поселков: 720 человек – представители коренной национальности (шорцы), 458 – представители некоренной национальности

**Таблица 1. Средние значения ИК в зависимости от генотипов генов-кандидатов ACE, ADRB1, ADRA2B, MTHFR и eNOS в двух этнических группах**

Генотипы	Некоренные жители		Коренные жители		p (между этносами)		
	средние значения ИК, кг/м <sup>2</sup>	p (между генотипами)	средние значения ИК, кг/м <sup>2</sup>	p (между генотипами)			
<b>Ген ACE</b>							
II	27,4±0,8	0,453	0,944	23,3±0,3	0,003	0,006	0,0001
ID	28,2±0,7			24,9±0,4			
DD	27,3±1,0	0,446		25,7±0,8	0,344		0,198
<b>Ген ADRB1</b>							
AA	27,8±0,6	0,838	0,731	24,1±0,3	0,586	0,666	0,0001
AG	27,6±1,0			24,4±0,4			
GG	26,8±2,8	0,792		24,5±1,0	0,917		0,479
<b>Ген ADRA2B</b>							
II	26,6±0,7	0,358	0,025	24,4±0,4	0,289	0,486	0,008
ID	27,9±1,0			23,8±0,4			
DD	28,9±0,8	0,460		24,9±0,5	0,077		0,0001
<b>Ген MTHFR</b>							
CC	28,2±0,6	0,228	0,604	24,2±0,3	0,775	0,361	0,0001
CT	26,9±0,8			24,4±0,5			
TT	29,1±1,7	0,237		25,8±1,9	0,430		0,003
<b>Ген eNOS</b>							
4b/4b	27,4±0,5	0,427	0,198	24,4±0,3	0,417	0,254	0,0001
4b/4a	28,2±1,0			23,9±0,6			
4a/4a	29,9±2,4	0,405		26,9±2,3	0,182		0,440

**Таблица 2. Распространенность ожирения в зависимости от генотипов генов-кандидатов ACE, ADRB1, ADRA2B, MTHFR и eNOS в двух этнических группах**

Генотипы	Некоренные жители					Коренные жители					P
	абс.	%	p	ОШ	95% ДИ	абс.	%	p	ОШ	95% ДИ	
<b>Ген ACE</b>											
II	14	30,4	0,557	0,88	0,42–1,83	17	9,6	0,028	0,50	0,27–0,93	0,0003
ID	32	36,8	0,418	1,30	0,68–2,47	28	15,6	0,371	1,29	0,73–2,29	0,0001
DD	11	31,4	0,726	0,86	0,39–1,92	10	25,0	0,031	2,31	1,05–5,04	0,207
<b>Ген ADRB1</b>											
AA	40	34,8	0,286	1,51	0,70–3,23	29	14,0	0,925	1,02	0,58–1,81	0,0001
AG	11	26,2	0,325	0,67	0,30–1,47	20	13,1	0,721	0,89	0,49–1,62	0,039
GG	1	25,0	0,752	0,69	0,07–6,82	6	16,2	0,662	1,22	0,48–3,09	0,657
<b>Ген ADRA2B</b>											
II	28	37,3	0,245	1,47	0,76–2,85	11	9,7	0,153	0,60	0,29–1,21	0,0001
ID	15	24,2	0,069	0,52	0,25–1,05	22	11,6	0,269	0,72	0,40–1,29	0,016
DD	10	40,0	0,397	1,45	0,60–3,50	21	22,3	0,005	2,34	1,28–4,29	0,074
<b>Ген MTHFR</b>											
CC	32	33,3	0,946	0,97	0,50–1,90	42	13,8	0,997	0,99	0,51–1,95	0,0001
CT	16	31,4	0,692	0,86	0,42–1,76	11	12,8	0,755	0,89	0,43–1,81	0,008
TT	6	42,9	0,440	1,54	0,50–4,70	2	25,0	0,355	2,11	0,41–10,7	0,402
<b>Ген eNOS</b>											
4b/4b	32	30,5	0,373	0,70	0,36–1,37	43	13,9	0,917	1,03	0,52–2,06	0,0001
4b/4a	17	34,7	0,753	1,11	0,55–2,26	11	13,1	0,829	0,92	0,45–1,87	0,003
4a/4a	5	50,0	0,236	2,14	0,59–7,74	1	20,0	0,687	1,56	0,17–14,3	0,264

(90% из них русские). Выборка состояла из взрослого населения, включая лиц 18 лет и старше, из них 33,5% – мужчины, 66,5% – женщины. Средний возраст мужчин составил 47,8±1,0 года у шорцев и 46,9±1,5 – у некоренных жителей (p=0,595); женщин – 48,5±0,7 и 50,7±0,9 года (p=0,054) соответственно.

Осмотры специалистов (кардиолога, эндокринолога и терапевта) проходили в условиях экспедиции на базе сельских фельдшерско-акушерских пунктов. Измерение артериального давления проводилось по методике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (2010 г.). Антропометрическое исследование включало измерение роста, массы тела, окружности талии (ОТ). Рассчитывали индекс Кетле (ИК). Согласно классификации ВОЗ (1997 г.), ожирение определяли при ИК≥30,0 кг/м<sup>2</sup>. Критериями абдоминального ожирения считали ОТ>94 см у мужчин и свыше 80 см у женщин.

Кровь для биохимических исследований брали из кубитальной вены утром натощак. В группу респондентов с нарушениями углеводного обмена включали лиц с нарушенной гликемией натощак (глюкоза плазмы натощак 6,1–6,9 ммоль/л), лиц с нарушением толерантности к глюкозе (глюкоза плазмы натощак менее 7,0 ммоль/л и через 2 ч после перорального глюкозотолерантного теста 7,8 ммоль/л и более и менее 11,1 ммоль/л), лиц с сахарным диабетом типа 2 (глюкоза плазмы натощак 7,0 ммоль/л и более, или через 2 ч после перорального глюкозотолерантного теста 11,1 ммоль/л и более, или случайного определения 11,1 ммоль/л и более).

Выделение ДНК из крови проводилась методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование выполняли на базе Межинститутского сектора молекулярной эпидемиологии и эволюции человека (Институт цитологии и генетики и научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, Новосибирск). Полиморфизмы генов ACE (I/D), ADRB1 (Ser49Gly, A/G,

rs1801252) ADRA2B (I/D), MTHFR (C677T, Ala222Val, rs1801133) и eNOS (4b/4a) тестировали с помощью полимеразной цепной реакции по следующему методикам: A.Snapir, 2003; S.Salimi, 2006; J.Lima, 2007.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы Statistica 6.1. При оценке статистической значимости различий качественных показателей строились таблицы сопряженности с последующим расчетом критерия χ<sup>2</sup> Пирсона. Статистически значимыми различия признавались при p<0,05. При сравнении данных определяли отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ).

### Результаты

Метаболические нарушения в группе шорцев были выявлены статистически значимо реже по сравнению с группой некоренных представителей: ожирение – 16,1% против 38,7% (p=0,0001), абдоминальное ожирение – 37,2% против 55,9% (p=0,0001), различные нарушения углеводного обмена – 34,0% против 51,3% (p=0,0001) соответственно.

Установлены этнически обусловленные особенности средних значений ИК в зависимости от полиморфизма генов-кандидатов AG – ACE, ADRA2B, ADRB1, MTHFR и eNOS. В группе респондентов коренной национальности средние величины данного показателя оказались ниже, чем в группе обследованных некоренного этноса (табл. 1). В популяции шорцев была выявлена статистически значимая взаимосвязь ИК с генотипами гена ACE. Так, носители гомозиготного аллеля D и гетерозиготного генотипа ID данного гена имели более высокие средние значения индекса массы тела (25,7±0,8 кг/м<sup>2</sup> и 24,9±0,4 кг/м<sup>2</sup>) по сравнению с носителями генотипа II (23,3±0,3 кг/м<sup>2</sup>); p=0,006 и p=0,003 соответственно. В популяции некоренных представителей данный показатель был взаимосвязан с генотипами гена ADRA2B. Статистический анализ продемонстрировал более высокий ИК

Таблица 3. Средние значения ОТ в зависимости от генотипов генов-кандидатов ACE, ADRB1, ADRA2B, MTHFR и eNOS в двух этнических группах

Генотипы	Некоренные жители		Коренные жители		p (между этносами)	
	средние значения ОТ, см	p (между генотипами)	средние значения ОТ, см	p (между генотипами)		
<b>Ген ACE</b>						
II	90,8±2,1	0,971	0,183	79,4±0,8	0,004	0,0001
ID	90,9±1,7			83,0±0,9		
DD	86,3±2,4	0,128	86,4±2,0	0,095	0,0006	0,977
<b>Ген ADRB1</b>						
AA	89,4±1,3	0,954	0,629	81,6±0,8	0,838	0,0001
AG	89,2±2,4			81,8±0,9		
GG	85,8±8,9	0,653	82,3±2,1	0,819	0,722	0,0007
<b>Ген ADRA2B</b>						
II	91,0±1,7	0,041	0,136	81,9±1,1	0,306	0,0001
ID	85,8±1,9			80,5±0,8		
DD	96,2±2,8	0,004	83,8±1,3	0,026	0,251	0,004
<b>Ген MTHFR</b>						
CC	90,9±1,6	0,110	0,799	81,4±0,7	0,460	0,0001
CT	86,8±1,8			82,4±1,1		
TT	91,9±3,1	0,245	88,0±4,0	0,199	0,116	0,032
<b>Ген eNOS</b>						
4b/4b	88,8±1,4	0,539	0,195	81,8±0,7	0,525	0,0001
4b/4a	90,4±2,3			80,9±1,2		
4a/4a	95,1±3,7	0,352	90,2±6,5	0,087	0,115	0,0001
						0,495

среди обследованных с гомозиготным генотипом DD (28,9±0,8 кг/м<sup>2</sup>), чем среди респондентов с генотипом II (26,6±0,7 кг/м<sup>2</sup>;  $p=0,025$ ). Носители генотипа ID по уровню ИК (27,9±1,0 кг/м<sup>2</sup>) статистически значимо не отличались от носителей двух других генотипов.

Процент лиц с ожирением в коренной этнической группе среди обследованных различных генотипов генов-кандидатов AG – ACE, ADRA2B, ADRB1, MTHFR и eNOS – был ниже по сравнению с лицами некоренной национальности (табл. 2). Только у шорцев выявлена взаимосвязь между ожирением и полиморфизмами генов ACE и ADRA2B. Аллель D гена ACE ассоциировался с относительным риском развития ожирения. Среди носителей генотипа DD доля лиц с данным заболеванием составила 25,0%, среди носителей генотипа ID – 15,6%, среди носителей генотипа II – 9,6% соответственно. ОШ выявить ожирение среди респондентов с гомозиготным генотипом DD выше в 2,31 раза по сравнению с обследованными с генотипами II и ID [ОШ 95% ДИ (1,05–5,04);  $p=0,031$ ]. Установлено снижение шанса развития данного метаболического нарушения среди носителей гомозиготного аллеля I по сравнению с лицами, обладателями двух других генотипов [ОШ 95% ДИ 0,50 (0,27–0,93);  $p=0,028$ ]. Риск выявить ожирение среди респондентов с генотипом ID статистически был незначим [ОШ 95% ДИ 1,29 (0,73–2,29);  $p=0,371$ ]. При обследовании когорты коренных жителей различных генотипов гена ADRA2B выявлено увеличение шанса развития ожирения среди обследованных с гомозиготным генотипом DD (22,3%) по

сравнению с лицами с генотипами II и ID [ОШ 95% ДИ 2,34 (1,28–4,29);  $p=0,005$ ]. Среди носителей гомозиготного аллеля I процент пациентов с данным заболеванием составил 9,7% [ОШ 95% ДИ 0,60 (0,29–1,21);  $p=0,153$ ], среди носителей генотипа ID – 11,6% [ОШ 95% ДИ 0,72 (0,40–1,29);  $p=0,269$ ] соответственно. При обследовании когорты некоренного населения ассоциативной связи между генотипами перечисленных генов-кандидатов и наличием ожирения выявлено не было.

Установлены этнически обусловленные особенности средних значений ОТ в зависимости от полиморфизма генов-кандидатов AG – ACE, ADRA2B, ADRB1, MTHFR и eNOS. В группе респондентов коренной национальности средние величины данного показателя оказались ниже, чем в группе обследованных некоренного этноса (табл. 3). Независимо от национальной принадлежности выявлена ассоциативная связь ОТ с полиморфизмом гена ADRA2B. В двух этнических когортах у носителей генотипа DD были выявлены более высокие значения ОТ (83,8±1,3 см – у шорцев и 96,2±2,8 см – у некоренных представителей) по сравнению с обследованными, имеющими гетерозиготный генотип ID (80,5±0,8 и 85,8±1,9 см;  $p=0,026$  и  $p=0,004$  соответственно). В когорте шорцев среднее значение ОТ у носителей генотипа II статистически значимо не различалось с аналогичными величинами у лиц – обладателей двух других генотипов и составило (81,9±1,1 см), тогда как в когорте некоренного населения данный показатель оказался выше у носителей гомозиготного аллеля I (91,0±1,7 см), чем у респондентов с ге-

**Таблица 4. Распространенность абдоминального ожирения в зависимости от генотипов генов-кандидатов ACE, ADRB1, ADRA2B, MTHFR и eNOS в двух этнических группах**

Генотипы	Некоренные жители					Коренные жители					P
	абс.	%	p	ОШ	95% ДИ	абс.	%	p	ОШ	95% ДИ	
<b>Ген ACE</b>											
II	23	50,0	0,850	0,93	0,47–1,84	45	25,4	0,009	0,56	0,36–0,86	0,001
ID	48	55,2	0,285	1,39	0,75–2,55	65	36,1	0,133	1,38	0,90–2,10	0,003
DD	15	42,9	0,268	0,65	0,30–1,38	18	45,0	0,059	1,83	1,01–3,56	0,852
<b>Ген ADRB1</b>											
AA	60	52,2	0,135	1,69	0,84–3,40	66	31,9	0,874	0,90	0,59–1,37	0,0004
AG	17	40,5	0,229	0,64	0,31–1,31	51	33,3	0,713	1,08	0,70–1,66	0,390
GG	1	25,0	0,342	0,34	0,03–3,40	11	29,7	0,731	0,87	0,41–1,83	0,843
<b>Ген ADRA2B</b>											
II	40	53,3	0,431	1,28	0,69–2,38	37	32,7	0,856	1,04	0,65–1,66	0,005
ID	26	41,9	0,106	0,59	0,31–1,12	55	29,1	0,226	0,76	0,50–1,17	0,061
DD	15	60,0	0,277	1,61	0,67–3,84	35	37,2	0,219	1,35	0,83–2,19	0,040
<b>Ген MTHFR</b>											
CC	54	56,2	0,043	1,92	1,01–3,65	93	30,6	0,228	0,74	0,45–1,20	0,0001
CT	18	35,3	0,013	0,42	0,21–0,83	31	36,1	0,384	1,24	0,75–2,06	0,929
TT	8	57,1	0,559	1,38	0,45–4,20	4	50,0	0,275	2,14	0,52–8,71	0,746
<b>Ген eNOS</b>											
4b/4b	52	49,5	0,711	0,88	0,46–1,67	105	34,0	0,213	1,39	0,82–2,35	0,005
4b/4a	23	46,9	0,539	0,81	0,41–1,58	20	23,8	0,058	0,58	0,33–1,02	0,006
4a/4a	8	80,0	0,055	4,21	0,86–20,4	4	80,0	0,022	8,57	1,05–77,5	1,000

нотипом ID (85,8±1,9 см;  $p=0,004$ ). В группе коренного этноса выявлена взаимосвязь ОТ с полиморфизмом гена ACE. Так, носители гомозиготного аллеля D и гетерозиготного генотипа ID данного гена имели более высокие средние значения данного показателя – 86,4±2,0 и 83,0±0,9 см по сравнению с носителями генотипа II – 79,4±0,8 см;  $p=0,0006$  и  $p=0,004$  соответственно.

Распространенность абдоминального ожирения в коренной этнической группе среди обследованных различных генотипов генов-кандидатов AG – ACE, ADRA2B, ADRB1, MTHFR и eNOS была ниже, чем в группе некоренной национальности (табл. 4). В когорте шорцев с данным типом ожирения ассоциировались гомозиготный генотип DD гена ACE и гомозиготный генотип 4a/4a гена eNOS. Среди носителей генотипа DD гена ACE доля лиц с абдоминальным ожирением составила 45,0%, среди носителей генотипа ID – 36,1%, среди носителей генотипа II – 25,4% соответственно. ОШ выявить данное метаболическое нарушение среди респондентов с гомозиготным генотипом DD выше в 1,83 раза по сравнению с обследованными с генотипами II и ID [ОШ 95% ДИ (1,01–3,56);  $p=0,059$ ]. Установлено снижение риска развития абдоминального ожирения среди носителей гомозиготного аллеля I по сравнению с лицами – обладателями двух других генотипов [ОШ 95% ДИ 0,56 (0,36–0,86);  $p=0,009$ ]. Риск выявить повышенную величину ОТ среди респондентов с генотипом ID статистически был незначим [ОШ 95% ДИ 1,38 (0,90–2,10);  $p=0,133$ ]. Генотип 4a/4a гена eNOS ассоциировался с относительным риском развития абдоминального ожирения. Среди носителей этого генотипа доля лиц с метаболическим нарушением составила 80,0%. Среди респондентов с генотипом 4a/4a ОШ выявить данный тип ожирения выше в 8,57 раза по сравнению с обследованными с генотипами 4b/4b и 4b/4a [ОШ 95% ДИ (1,05–77,52);  $p=0,022$ ]. Выявлена тенденция к снижению риска развития абдоминального ожирения у лиц с генотипом 4b/4a (23,8%) [ОШ 95% ДИ 0,58 (0,33–1,02);

$p=0,058$ ]. Процент лиц с данным метаболическим нарушением среди обследованных с генотипом 4b/4b составил 34,0% [ОШ 95% ДИ 1,39 (0,82–2,35);  $p=0,213$ ]. В когорте некоренной национальности с абдоминальным ожирением ассоциировался полиморфизм гена MTHFR. Среди носителей генотипа CC этого гена процент обследованных с метаболическим нарушением составил 56,2%, среди носителей генотипа CT – 35,3%, среди носителей генотипа TT – 57,1% соответственно. Генотип CC увеличивал риск формирования абдоминального ожирения в 1,92 раза [ОШ 95% ДИ (1,01–3,65);  $p=0,043$ ], а генотип CT снижал развитие данной патологии [ОШ 95% ДИ 0,42 (0,21–0,83);  $p=0,013$ ] по сравнению с двумя другими генотипами.

Установлены этнически обусловленные особенности средних значений глюкозы плазмы натощак в зависимости от полиморфизма генов-кандидатов AG – ACE, ADRA2B, ADRB1, MTHFR и eNOS (табл. 5). В когорте шорцев средний уровень данного показателя оказался статистически значимо ниже у носителей генотипов DD гена ADRA2B, CC гена MTHFR, AA гена ADRB1 – 5,33±0,11, 5,54±0,08, 5,51±0,10 ммоль/л по сравнению с когортой некоренной национальности – 6,45±0,44, 5,94±0,21, 5,90±0,17 ммоль/л;  $p=0,0004$ ,  $p=0,027$ ,  $p=0,033$  соответственно. В коренной этнической группе уровень гликемии не ассоциирован с перечисленными генами-кандидатами AG. В популяции некоренного этноса была выявлена статистически значимая взаимосвязь уровня глюкозы с генотипами гена ADRA2B. Так, носители гомозиготного аллеля D данного гена имели более высокие средние значения (6,45±0,44 ммоль/л) по сравнению с носителями генотипа II (5,50±0,11 ммоль/л;  $p=0,013$ ). Обладатели генотипа ID по уровню глюкозы (5,91±0,25 ммоль/л) статистически значимо не отличались от носителей двух других генотипов.

Процент лиц с нарушениями углеводного обмена в коренной этнической группе среди обследованных, имею-

Таблица 5. Средние значения глюкозы плазмы в зависимости от генотипов генов-кандидатов ACE, ADRB1, ADRA2B, MTHFR и eNOS в двух этнических группах

Генотипы	Некоренные жители		Коренные жители		p (между этносами)	
	средние значения глюкозы, ммоль/л	p (между генотипами)	средние значения глюкозы, ммоль/л	p (между генотипами)		
<b>Ген ACE</b>						
II	5,70±0,13	0,826	0,510	5,56±0,10	0,460	0,464
ID	5,76±0,16			5,46±0,10		
DD	5,94±0,41	0,591	5,28±0,19	0,455	0,173	
<b>Ген ADRB1</b>						
AA	5,90±0,17	0,202	0,642	5,51±0,10	0,823	0,033
AG	5,53±0,15			5,48±0,09		
GG	5,53±0,27	0,994	5,42±0,20	0,825	0,833	
<b>Ген ADRA2B</b>						
II	5,50±0,11	0,132	0,013	5,54±0,14	0,981	0,829
ID	5,91±0,25			5,54±0,10		
DD	6,45±0,44	0,167	5,33±0,11	0,207	0,0004	
<b>Ген MTHFR</b>						
CC	5,94±0,21	0,183	0,729	5,54±0,08	0,106	0,027
CT	5,56±0,13			5,29±0,11		
TT	5,78±0,26	0,667	5,76±0,48	0,375	0,974	
<b>Ген eNOS</b>						
4b/4b	5,77±0,18	0,748	0,835	5,50±0,07	0,705	0,0001
4b/4a	5,86±0,20			5,44±0,14		
4a/4a	5,66±0,15	0,717	5,03±0,29	0,478	0,440	

щих генотипы DD гена ADRA2B, II гена ACE, CC гена MTHFR, AA гена ADRB1, был ниже по сравнению с лицами некоренной национальности (табл. 6). Только в когорте некоренного населения установлена взаимосвязь между данными нарушениями и полиморфизмами генов ACE и ADRA2B. Аллель I гена ACE и аллель D гена ADRA2B ассоциировались с относительным риском развития нарушений углеводного обмена. ОШ выявить повышенный уровень глюкозы среди респондентов с гомозиготным генотипом II (67,4%) выше в 2,64 раза по сравнению с обследованными с генотипами ID и DD [ОШ 95% ДИ (1,27–5,51);  $p=0,009$ ]. Гетерозиготный генотип ID и гомозиготный генотип DD данного гена не ассоциировались с нарушениями углеводного обмена: проценты больных среди лиц с перечисленными генотипами составили 45,1% [ОШ 95% ДИ 0,65 (0,35–1,22);  $p=0,177$ ] и 41,2% [ОШ 95% ДИ 0,63 (0,29–1,35);  $p=0,229$ ] соответственно. Риск развития данного метаболического нарушения выше в 4,13 раза среди обследованных с гомозиготным генотипом DD гена ADRA2B (78,3%) по сравнению с лицами, имеющими два других генотипа [ОШ 95% ДИ (1,45–11,79);  $p=0,005$ ]. Среди носителей гомозиготного аллеля I процент пациентов с повышенным уровнем глюкозы составил 43,8% [ОШ 95% ДИ 0,56 (0,30–1,07);  $p=0,079$ ], среди носителей генотипа ID – 50,0% [ОШ 95% ДИ 0,92 (0,48–1,77);  $p=0,802$ ] соответственно. При обследовании когорты шорцев ассоциативной связи между генотипами перечисленных генов-кандидатов и нарушениями углеводного обмена выявлено не было.

## Обсуждение

Наши результаты согласуются с данными мировой статистики, показывающей, что динамика распространенности ожирения и нарушений углеводного обмена среди населения претерпевает тенденции роста. По официальной статистике, в США более 1/2 населения имеют индекс массы тела, превышающий норму. В Великобритании ожирением страдают 51% населения, Германии – 50%, Китае – 15%, Японии – 16% [18, 19]. В России распространенность избыточной массы тела и ожирения варьирует от 45 до 56% у мужчин и от 56 до 62% у женщин [20].

В настоящее время во всем мире проводятся генетические эпидемиологические исследования, включающие до нескольких тысяч человек, в которых изучают закономерности распространения сердечно-сосудистых заболеваний в популяциях и семьях, а также проводят анализ полиморфизма и уровня экспрессии генов, ответственных за развитие основных факторов риска. В нашем исследовании получены данные о распространенности метаболических факторов риска в двух этнических группах Горной Шории с учетом полиморфизма генов-кандидатов AG.

Активность ангиотензинпревращающего фермента является одним из ключевых звеньев ренин-ангиотензиновой системы. Его уровень в организме примерно на 50% находится под генетическим контролем. Описан ряд полиморфизмов в гене ACE, один из них обусловлен присутствием (insertion) или отсутствием (deletion) элемента Alu размером 287 пар оснований в интроне 16. Лица, гомозиготные по делеционному полиморфизму, имеют более

**Таблица 6. Распространенность нарушений углеводного обмена в зависимости от генотипов генов-кандидатов ACE, ADRB1, ADRA2B, MTHFR и eNOS в двух этнических группах**

Генотипы	Некоренные жители					Коренные жители					p
	абс.	%	p	ОШ	95% ДИ	абс.	%	p	ОШ	95% ДИ	
<b>Ген ACE</b>											
II	29	67,4	0,009	2,64	1,27–5,51	57	41,9	0,331	1,25	0,79–1,98	0,003
ID	37	45,1	0,177	0,65	0,35–1,22	57	38,3	0,836	0,95	0,60–1,50	0,309
DD	14	41,2	0,229	0,63	0,29–1,35	8	27,6	0,191	0,57	0,24–1,33	0,259
<b>Ген ADRB1</b>											
AA	57	53,3	0,267	1,48	0,74–2,97	67	40,1	0,658	1,11	0,70–1,75	0,033
AG	18	42,9	0,256	0,66	0,32–1,35	46	37,4	0,645	0,90	0,56–1,43	0,531
GG	2	50,0	0,989	0,99	0,14–7,19	9	39,1	0,988	1,00	0,42–2,40	0,683
<b>Ген ADRA2B</b>											
II	32	43,8	0,079	0,56	0,30–1,07	34	39,1	0,982	1,00	0,61–1,67	0,543
ID	29	50,0	0,802	0,92	0,48–1,77	64	43,0	0,169	1,38	0,87–2,17	0,360
DD	18	78,3	0,005	4,13	1,45–11,7	24	31,2	0,106	0,64	0,37–1,10	0,0001
<b>Ген MTHFR</b>											
CC	48	53,9	0,389	1,33	0,70–2,53	96	40,5	0,292	1,34	0,78–2,29	0,030
CT	22	44,0	0,229	0,66	0,33–1,30	24	33,3	0,274	0,73	0,42–1,28	0,232
TT	8	57,1	0,628	1,31	0,43–3,99	2	40,0	0,958	1,05	0,17–6,38	0,510
<b>Ген eNOS</b>											
4b/4b	49	50,5	0,968	0,99	0,52–1,89	94	39,2	0,776	1,08	0,63–1,85	0,056
4b/4a	24	49,0	0,779	0,91	0,46–1,79	27	38,0	0,890	0,96	0,56–1,66	0,233
4a/4a	6	60,0	0,541	1,50	0,41–5,54	1	25,0	0,570	0,52	0,05–5,09	0,237

высокий плазменный уровень фермента, высокую активность превращения ангиотензина I в ангиотензин II и разрушения вазопротекторного пептида брадикинина. Обследование мужчин Японии продемонстрировало более частую встречаемость ожирения и сахарного диабета у лиц с гетерозиготным генотипом ID и гомозиготным генотипом DD по сравнению с респондентами с генотипом II [21]. Положительная ассоциативная связь между ожирением, нарушением углеводного обмена и полиморфизмом гена ACE была установлена при обследовании населения Индии: генотип DD чаще был выявлен у больных с метаболическими нарушениями, чем в контрольной группе [22]. Сходные результаты были получены в работе V.Shunmugam и соавт. (2016 г.) при обследовании коренного населения Малайзии: риск развития абдоминального ожирения выше у носителей генотипа DD, генотип II рассматривался как протективный [23]. У африканцев также риск развития избыточной массы тела и ожирения был связан с аллелем D [24].

При обследовании населения Горной Шории в когорте шорцев была установлена взаимосвязь генотипа DD гена ACE с ожирением. В когорте некоренного населения мы получили противоположные данные: генотип II ассоциировался с нарушением углеводного обмена. Аналогичные данные получены в польской популяции: аллель I был установлен предиктором ожирения и сахарного диабета типа 2 [25]. Многие эпидемиологические исследования не установили ассоциации полиморфизма гена ACE ни с ожирением, ни с нарушениями углеводного обмена [26–28].

Также неоднозначны результаты изучения полиморфизмов генов рецепторов симпатoadреналовой системы. Стимуляция  $\alpha_{2B}$ -адренорецепторов приводит к пресинаптическому торможению выделения норадреналина из симпатических окончаний [29], подавлению липолиза в липоцитах [30], угнетению секреции инсулина [31]. Носители генотипов DD и ID гена ADRA2B в значительно большей степени подвержены риску внезапной сердечной

смерти, чем носители II генотипа I/D полиморфизма этого гена [32]. При проведении эпидемиологического исследования среди населения Горной Шории генотип DD данного гена являлся диагностическим маркером генетической предрасположенности к ожирению в когорте шорцев, к нарушению углеводного обмена в когорте некоренного населения. Обследование китайской популяции выявило у гомозигот по делеции ассоциации с ожирением, включая абдоминальное, у гомозигот по инсерции были ниже масса тела, ИК и индекс талия/бедро [33]. N.Papana и соавт. (2007 г.) определили, что носительство аллеля D гена ADRA2B может быть важным генетическим маркером развития тяжелых осложнений у пациентов с сахарным диабетом типа 2 [34]. Однако не во всех работах была найдена связь между I/D-полиморфизмом данного гена и риском развития метаболических нарушений [35, 36]. В нашем исследовании ассоциаций полиморфизма гена ADRB1 с ожирением и нарушениями углеводного обмена установлено не было. Одни из первых работ, демонстрирующие взаимосвязь аллеля A данного гена с избыточной массой тела и ожирением, были проведены на женской популяции кавказоидов [37, 38]. Противоположные результаты получены при обследовании городской популяции Западной Сибири: у носителей генотипа GG индекс массы тела оказался выше по сравнению с носителями генотипа AA [39]. В то же время огромное число работ не подтверждает предположение о возможной связи полиморфизма гена ADRB1 с метаболическими нарушениями [40–42].

Исследования D.Souza-Costa и соавт. (2011 г.) установили ассоциации 4a/4a генотипа гена eNOS с ожирением у детей и подростков [43]. В популяции шорцев данный генотип оказался взаимосвязан с распределением жировой ткани по абдоминальному типу. Кроме этого, имеются работы, демонстрирующие отсутствие подобной связи [44, 45].

При обследовании населения Горной Шории мы установили ассоциацию генотипа CC гена MTHFR с абдоми-

нальным ожирением в некоренной этнической группе. Подобные результаты получены О.Кусукхусейн и соавт. (2013 г.): именно аллель С рассматривался в качестве маркера избыточной массы тела [46]. Хотя многие исследования, проведенные в Китае, наоборот, демонстрируют ассоциацию аллеля Т с более высоким уровнем глюкозы плазмы, большей ОТ и развитием избыточной массы тела либо ожирения [47–49]. Однако существуют работы, которые отрицают взаимосвязь полиморфизма гена MTHFR с различными метаболическими нарушениями [50, 51].

#### Литература/References

1. Богданов А.Р., Дербенева С.А., Залетова Т.С. Показатели метаболизма и маркеры сердечно-сосудистого риска у больных с различной степенью ожирения. *Доктор. Ру.* 2013; 2 (80): 31–8. / Bogdanov A.R., Derbenyova S.A., Zaletova T.S. Indicators of metabolism and markers of cardiovascular risk in patients with varying degrees of obesity. *Doctor.Ru.* 2013; 2 (80): 31–8. [in Russian]
2. Бурков Г., Ивлева А.А. Избыточный вес и ожирение – проблема медицинская, а не косметическая. *Ожирение и метаболизм.* 2010; 3: 15–9. / Burkova G., Ivleva A.A. Overweight and obesity – the problem is medical, rather than cosmetic. *Obesity and Metabolism.* 2010; 3: 15–9. [in Russian]
3. Бабин А.Г., Четчикова Е.А., Колтунов И.Е. Психосоматический аспект ожирения как фактор риска метаболического синдрома. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2010; 7 (9): 71–8. / Babin A.G., Chetichkina E.A., Koltunov I.E. Psychosomatic aspects of obesity as a risk factor of metabolic syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2010; 7 (9): 71–8. [in Russian]
4. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Козаренко А.А. Особенности морфологии, структуры и функции сердца при ожирении. *Рос. кардиологический журн.* 2012; 4: 93–9. / Chumakova G.A., Veselovskaya N.G., Kozarenko A.A. The morphology, structure and function of the heart in obesity. *Journal of Cardiology.* 2012; 4: 93–9. [in Russian]
5. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Ожирение и артериальная гипертония. *Проблемы женского здоровья.* 2008; 3 (4): 23–33. / Astashkin E.I., Gleser M.G. Obesity and hypertension. *Women's Health Issues.* 2008; 3 (4): 23–33. [in Russian]
6. Василькова Т.Н., Матаев С.И., Бахлаева Т.В. Влияние различных типов жирового отложения на состояние сердечно-сосудистой системы. *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2014; 1 (13): 45–9. / Vasilkova T.N., Mataev S.I., Baklaeva T.V. Effect of different types of fat deposition in the cardiovascular system. *Heart: a magazine for practicing physicians.* 2014; 1(13): 45–9. [in Russian]
7. Cornier MA, Després JP, Davis N et al/ Assessing adiposity: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 124 (18): 1996–2019.
8. Guoheng X. Role of perilipin phosphorylation on the control of lipolysis in adipocytes. *Chin J Pathophysiol* 2006; 22 (13): 69.
9. Kado DM, Huang MH, Barrett-Connor E, Greendale GA. Hyperkyphotic posture and poor physical functional ability in older community-dwelling men and women: the rancho bernardo study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60 (5): 633–7.
10. Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Pyorala K. European Diabetes Epidemiology Group. Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor. *The DECODE Study.* *Diabetologia* 2004; 47 (12): 2118–28.
11. Горбунова В.Н. Генетика и эпигенетика синдромных заболеваний. *Экологическая генетика.* 2010; 8 (4): 39–43. / Gorbunova V.N. Genetics and epigenetics commensal disease. *Ecological genetics.* 2010; 8 (4): 39–43. [in Russian]
12. Binder A. Identification of genes for a complex trait: examples from hypertension. *Curr Pharm Biotechnol* 2006; 7 (1): 1–13.
13. Cowley AW. The genetic dissection of essential hypertension. *Nature Rev Genetics* 2006; 7 (11): 829–40.
14. Eichler EE. Missing heritability and strategies for finding the underlying causes of complex disease. *Nat Rev Genet* 2010; 11 (6): 446–50.
15. Snapir A, Scheinin M, Groop LC, Orho-Melander M. The insertion/deletion variation in the 2B-adrenoceptor does not seem to modify the risk for acute myocardial infarction, but may modify the risk for hypertension in sib-pairs from families with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2003; 2: 15.
16. Lima JJ, Feng H, Duckworth L et al. Association analyses of adrenergic receptor polymorphisms with obesity and metabolic alterations. *Metabolism* 2007; 56 (6): 757–65.
17. Salimi S, Firoozrai M, Nourmohammadi I et al. Endothelial nitric oxide synthase gene intron4 VNTR polymorphism in patients with coronary artery disease in Iran. *Indian J Med Res* 2006; 124 (6): 683–8.
18. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Wood LG. Airway inflammation is augmented by obesity and fatty acids in asthma. *Eur Respir J* 2011; 38(3): 594–602.
19. de Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J* 2007; 28 (7): 850–6.
20. Константинов В.В., Деев А.Д., Капустина А.А. Распространенность избыточной массы тела и ее связь со смертностью от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди мужского населения в городах разных регионов. *Кардиология.* 2002; 10: 45–9. / Konstantinov V.V., Deev A.D., Kapustina A.A. Prevalence of overweight and its association with mortality from cardiovascular and other chronic non-communicable diseases among the male population in cities of different regions. *Cardiology.* 2002; 10: 45–9. [in Russian]
21. Uemura K, Nakura J, Kohara K, Miki T. Association of ACE I/D polymorphism with cardiovascular risk factors. *Hum Genet* 2000; 107 (3): 239–42.
22. Mittal G, Gupta V, Haque SF, Khan AS. Effect of angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism in patients with metabolic syndrome in North Indian population. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124 (1): 45–8.
23. Shunmugam V, Say YH. Evaluation of Association of ADRA2A rs553668 and ACE I/D Gene Polymorphisms with Obesity Traits in the Setapak Population, Malaysia. *Iran Red Crescent Med J* 2016; 18 (2): e22452.
24. Mao S, Huang S. A meta-analysis of the association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and the risk of overweight/obesity. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2015; 16 (3): 687–94.
25. Pacholczyk M, Ferenc T, Kowalski J et al. Association of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type I receptor gene polymorphisms with extreme obesity in Polish individuals. *DNA Cell Biol* 2013; 32 (8): 435–42.
26. Das M, Pal S, Ghosh A. Synergistic effects of ACE (I/D) and Apo E (Hha I) gene polymorphisms on obesity, fat mass, and blood glucose level among the adult Asian Indians: A population-based study from Calcutta, India. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17 (1): 101–4.
27. Kim K. Association of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism with obesity, cardiovascular risk factors and exercise-mediated changes in Korean women. *Eur J Appl Physiol* 2009; 105 (6): 879–87.
28. Suchánek P, Hubáček JA, Králová Lesná I et al. Actigenetic of ACE gene polymorphism in Czech obese sedentary females. *Physiol Res* 2009; 58 (Suppl. 1): S47–52.
29. Suzuki N, Matsunaga T, Nagasumi K et al. Alpha(2B)-adrenergic receptor deletion polymorphism associates with autonomic nervous system activity in young healthy Japanese. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (3): 1184–7.
30. Fava C, Montagnana M, Guerriero M et al. Chromosome 2q12, the ADRA2B I/D polymorphism and metabolic syndrome. *J Hypertens* 2009; 27 (9): 1794–803.
31. Etzel JP, Rana BK, Wen G et al. Genetic variation at the human alpha2B-adrenergic receptor locus: role in blood pressure variation and yohimbine response. *Hypertension* 2005; 45 (6): 1207–13.
32. Laukkanen JA, Mäkilä TH, Kauhanen J, Kurl S. Insertion/deletion polymorphism in alpha2-adrenergic receptor gene is a genetic risk factor for sudden cardiac death. *Am Heart J* 2009; 158 (4): 615–21.
33. Zhang H, Li X, Huang J et al. Cardiovascular and metabolic phenotypes in relation to the ADRA2B insertion/deletion polymorphism in a Chinese population. *J Hypertens* 2005; 23 (12): 2201–7.
34. Papanas N, Papatheodorou K, Papazoglou D et al. An insertion/deletion polymorphism in the alpha2B adrenoceptor gene is associated with peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115 (5): 327–30.
35. Sykiotis GP, Polyzogopoulou E, Georgopoulos NA et al. The alpha2B adrenergic receptor deletion/insertion polymorphism in morbid obesity. *Clin Auton Res* 2003; 13 (3): 203–7.
36. Vasudevan R, Ismail P, Stanslas J et al. Association of insertion/deletion polymorphism of alpha-adrenoceptor gene in essential hypertension with or without type 2 diabetes mellitus in Malaysian subjects. *Int J Biol Sci* 2008; 4 (6): 362–7.
37. Dionne IJ, Garant MJ, Nolan AA et al. Association between obesity and a polymorphism in the beta(1)-adrenoceptor gene (Gly389Arg ADRB1) in Caucasian women. *Int J Obes Relat Metab Dis* 2002; 26 (5): 633–9.
38. Linné Y, Dahlman I, Hoffstedt J. Beta1-Adrenoceptor gene polymorphism predicts long-term changes in body weight. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29 (5): 458–62.
39. Воевода М.И., Максимов В.Н., Куликов И.В. Внезапная сердечная смерть и полиморфизм генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний. *СМЭ Ново-*

- сибирск, 2006; с. 23–7. / Voevoda M.I., Maksimov V.N., Kulikov I.V. Sudden cardiac death and polymorphism of candidate genes for cardiovascular disease MEA. Novosibirsk, 2006; p. 23–7. [in Russian]
40. Mottagui-Tabar S, Hoffstedt J, Brookes AJ et al. Association of ADRB1 and UCP3 gene polymorphisms with insulin sensitivity but not obesity. *Horm Res* 2008; 69 (1): 31–6.
  41. Gjesing AP, Andersen G, Albrechtsen A et al. Studies of associations between the Arg389Gly polymorphism of the beta1-adrenergic receptor gene (ADRB1) and hypertension and obesity in 7677 Danish white subjects. *Diabet Med* 2007; 24(4): 392–7.
  42. Terra SG, McGorray SP, Wu R et al. Association between beta-adrenergic receptor polymorphisms and their G-protein-coupled receptors with body mass index and obesity in women: a report from the NHLBI-sponsored WISE study. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29 (7): 746–54.
  43. Souza-Costa DC, Belo VA, Silva PS et al. eNOS haplotype associated with hypertension in obese children and adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2011; 35 (3): 387–92.
  44. Hoffmann IS, Tavares-Mordwinkin R, Castejon AM et al. Endothelial nitric oxide synthase polymorphism, nitric oxide production, salt sensitivity and cardiovascular risk factors in Hispanics. *J Hum Hypertens* 2005; 19 (3): 233–40.
  45. Miranda JA, Belo VA, Souza-Costa DC et al. eNOS polymorphism associated with metabolic syndrome in children and adolescents. *Mol Cell Biochem* 2013; 372 (1–2): 155–60.
  46. Kucukhuseyin O, Kurnaz O, Akadam-Teker AB et al. The association of MTHFR C677T gene variants and lipid profiles or body mass index in patients with diabetic and nondiabetic coronary heart disease. *J Clin Lab Anal* 2013; 27 (6): 427–34.
  47. Yang B, Fan S, Zhi X et al. Associations of MTHFR C677T and MTRR A66G gene polymorphisms with metabolic syndrome: a case-control study in Northern China. *Int J Mol Sci* 2014; 15 (12): 21687–702.
  48. Chen AR, Zhang HG, Wang ZP et al. C-reactive protein, vitamin B12 and C677T polymorphism of N-5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene are related to insulin resistance and risk factors for metabolic syndrome in Chinese population. *Clin Invest Med* 2010; 33 (5): E290–297.
  49. Fan S, Yang B, Zhi X et al. Interactions of Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism with Environmental Factors on Hypertension Susceptibility. *Int J Environ Res Public Health* 2016; 13 (6). pii: E601.
  50. Russo GT, Di Benedetto A, Alessi E et al. Mild hyperhomocysteinemia and the common C677T polymorphism of methylene tetrahydrofolate reductase gene are not associated with the metabolic syndrome in Type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest* 2006; 29 (3): 201–7.
  51. Uehara SK, Rosa G. Association of homocysteinemia with high concentrations of serum insulin and uric acid in Brazilian subjects with metabolic syndrome genotyped for C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Nutr Res* 2008; 28 (11): 760–6.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Мулерова Татьяна Александровна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ КПССЗ, ассистент каф. кардиологии ГБОУ ДПО НГИУВ.  
E-mail: tmulerova-77@mail.ru

**Цыганкова Дарья Павловна** – мл. науч. сотр. лаб. эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ КПССЗ

**Воропаева Елена Николаевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБНУ НИИ ТПМ

**Максимов Владимир Николаевич** – д-р мед. наук, зав. лаб. молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБНУ НИИ ТПМ

**Огарков Михаил Юрьевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии ГБОУ ДПО НГИУВ, зав. лаб. эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ КПССЗ

Работа выполнена в лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», на кафедре кардиологии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России, в лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины».