

DOI: <https://doi.org/10.17816/ecogen562714>

Научная статья



# Роль полиморфизма редокс-чувствительных генов в механизмах окислительного стресса при ожирении и метаболических заболеваниях

М.А. Шкурат, Е.В. Машкина, Н.П. Милютина, Т.П. Шкурат

Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия

## АННОТАЦИЯ

В обзоре обобщены представления о роли полиморфизма редокс-чувствительных генов, регулирующих развитие окислительного стресса, при ожирении и ассоциированных метаболических заболеваниях. Рассмотрена концепция окислительного стресса, активированных кислородных метаболитов (АКМ), к которым относятся активные формы кислорода, азота и хлора, дано представление об антиоксидантной системе и ее ферментативном звене. Показана важная роль полиморфизма генов АКМ-продуцирующих ферментов — *CYBA*, *CYBB*, *MT-ND1/2/4L*, *MT-CO1/3*, *XOR*, *CYP*, *NOS2/3*, *MPO* — в индукции окислительного стресса при ожирении. Подчеркивается дуализм АКМ при ожирении, с одной стороны, необходимых для нормального адипогенеза и сигналинга, а с другой — выполняющих триггерную роль в развитии окислительного стресса. Продемонстрировано, что дисбаланс в антиоксидантной системе при ожирении и метаболических расстройствах может быть связан с вариабельностью генов ключевых антиоксидантных ферментов и белков — *SOD1/2/3*, *CAT*, *GPX1-8*, *GSR*, *GSTP1*, *GSTM1*, *GSTT1*, *PRDX3*, *TXNIP*, *HMOX1*, *NQO1*, *NFE2L2*, *KEAP1*. Показана критическая роль полиморфизма гена фактора транскрипции Nrf2, главного регулятора редокс-гомеостаза в физиологических условиях и при ожирении. Продемонстрировано, что нарушение редокс-гомеостаза вследствие вариабельности генов системы оксиданты – антиоксиданты способствует развитию патологического фенотипа ожирения. Понимание генетических механизмов, лежащих в основе окислительного стресса при ожирении и метаболических заболеваниях, необходимо для расширения знаний о механизмах патогенеза данных заболеваний и разработки эффективных способов их коррекции.

**Ключевые слова:** ожирение; метаболические заболевания; окислительный стресс; полиморфизм генов.

## Как цитировать:

Шкурат М.А., Машкина Е.В., Милютина Н.П., Шкурат Т.П. Роль полиморфизма редокс-чувствительных генов в механизмах окислительного стресса при ожирении и метаболических заболеваниях // Экологическая генетика. 2023. Т. 21. № 3. С. 261–287. DOI: <https://doi.org/10.17816/ecogen562714>

DOI: <https://doi.org/10.17816/ecogen562714>

Research Article

# The role of polymorphism of redox-sensitive genes in the mechanisms of oxidative stress in obesity and metabolic diseases

Mikhail A. Skurat, Elena V. Maskina, Nataliya P. Milyutina, Tatiana P. Shkurat

Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

## ABSTRACT

The review summarizes ideas about the role of polymorphic variants of redox-sensitive genes that regulate the development of oxidative stress in obesity and associated metabolic diseases. The concept of oxidative stress, activated oxygen metabolites (AOM), which include reactive forms of oxygen, nitrogen, and chlorine, is considered, and an idea of the antioxidant system and its enzymatic link is given. The important role of gene polymorphism of AOM-producing enzymes — *CYBA*, *CYBB*, *MT-ND1/2/4L*, *MT-CO1/3*, *XOR*, *CYP*, *NOS2/3*, *MPO* — in the induction of oxidative stress in obesity has been shown. The dualism of AOM in obesity is emphasized: on the one hand, they are necessary for normal adipogenesis and signaling, and, on the other hand, they play a trigger role in the development of oxidative stress. It has been demonstrated that an imbalance in antioxidant system in obesity and metabolic disorders may be associated with variability in the genes of key antioxidant enzymes and proteins — *SOD1/2/3*, *CAT*, *GPX1-8*, *GSR*, *GSTP1*, *GSTM1*, *GSTT1*, *PRDX3*, *TXNIP*, *HMOX1*, *NQO1*, *NFE2L2*, *KEAP1*. The critical role of polymorphism in the Nrf2 transcription factor gene, the main regulator of redox homeostasis under physiological conditions and in obesity, has been demonstrated. It has been demonstrated that disruption of redox homeostasis due to genetic variability of the prooxidant-antioxidant system contributes to the development of the pathological obesity phenotype. Understanding the genetic mechanisms underlying oxidative stress in obesity and metabolic diseases is necessary to expand knowledge about the mechanisms of pathogenesis of these diseases and to develop effective methods for their correction.

**Keywords:** obesity; metabolic diseases; oxidative stress; gene polymorphism.

## To cite this article:

Skurat MA, Maskina EV, Milyutina NP, Shkurat TP. The role of polymorphism of redox-sensitive genes in the mechanisms of oxidative stress in obesity and metabolic diseases. *Ecological genetics*. 2023;21(3):261–287. DOI: <https://doi.org/10.17816/ecogen562714>

Received: 27.09.2023

Accepted: 27.10.2023

Published: 17.11.2023

## ВВЕДЕНИЕ

Ожирение — мультифакторное хроническое гетерогенное заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой массы в организме, представляющее риск для здоровья [1]. Ожирение — одно из самых распространенных заболеваний среди населения Земли, достигшее в последние годы уровня пандемии. Распространенность ожирения увеличилась втрое за последние четыре десятилетия [1, 2]. Согласно прогнозам Всемирной организации здравоохранения, при сохранении данной тенденции к 2025 г. почти 20 % населения земного шара будет страдать ожирением.

Этиология ожирения включает множество факторов, важнейшими из которых являются нарушение пищевого поведения (алиментарный гедонизм, изменение пищевого рациона), генетическая предрасположенность, гиподинамия, неблагоприятное влияние внешней среды, социальные факторы [1]. Согласно генетическим исследованиям, наследуемость ожирения составляет 40–70 % [3]. Наиболее распространена полигенная форма ожирения, обусловленная множеством вариантов генов, формирующих патологический фенотип ожирения. К настоящему времени благодаря широкомасштабному проведению полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) уже идентифицировано более 1100 локусов, ассоциированных с ожирением, но исследования в данном направлении продолжаются [1].

Ожирение, как правило, возникает в результате энергетического дисбаланса, когда количество энергии, поступающее из потребляемой пищи, превосходит затраты энергии в процессе жизнедеятельности. Вследствие избытка энергии в клетках жировой ткани накапливаются липиды, приводя к увеличению ее массы [2]. Ожирение диагностируют по величине индекса массы тела (ИМТ), который рассчитывается как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах. Нормальные показатели ИМТ находятся в пределах 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>, ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> классифицируется как повышенная масса тела, ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> — как ожирение.

Ожирение часто сопровождается сопутствующими метаболическими расстройствами, наиболее распространенными из которых являются метаболический синдром (МС), инсулинорезистентность (ИР), сахарный диабет 2-го типа (СД2), сердечно-сосудистые заболевания, дислипидемия, репродуктивные расстройства, хронические заболевания печени, почек, артроз, некоторые виды рака [4]. В эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследованиях показана критическая роль хронического окислительного стресса (ОС) в патогенезе ожирения и сопряженных метаболических нарушений [5, 6].

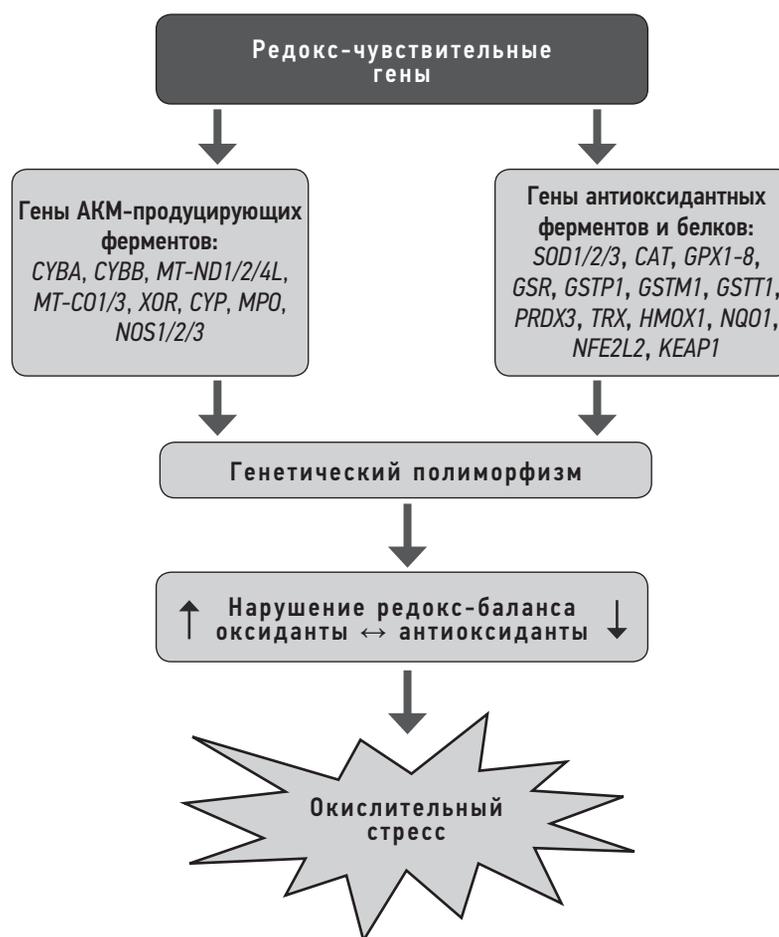
Окислительный стресс определяется как дисбаланс в системе окислители ↔ антиоксиданты, сопровождающийся усилением свободно-радикального окисления на фоне дисфункции антиоксидантной системы, что

приводит к повреждению биомолекул и структур клетки [7, 8]. Важнейшими индукторами ОС являются высокоактивные интермедиаты, которые образуются в процессе метаболизма в результате окислительно-восстановительных реакций или путем электронного возбуждения с участием молекулярного кислорода [8]. В зависимости от природы реактивного атома (кислорода, азота, галогенов) выделяют активные формы кислорода (АФК, O<sub>2</sub><sup>-</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, OH<sup>•</sup>, <sup>1</sup>O<sub>2</sub>), азота (АФА, NO<sup>•</sup>, NO<sub>2</sub><sup>•</sup>, ONOO<sup>-</sup>), галогенов (АФГ, HOCl, HOBr, HOI) и др. [8]. В целом, все эти соединения являются прооксидантами и получили название «активированных кислородных метаболитов» (АКМ), то есть класс высоко реакционноспособных кислородных соединений радикальной и нерадикальной природы [9]. Поддержание редокс-гомеостаза обеспечивает антиоксидантная система, включающая ферментативные и неферментативные антиоксиданты [9, 10]. По определению [11], «антиоксидант — это любое вещество, которое присутствуя в низких, по сравнению с окисляемым субстратом, концентрациях, существенно задерживает или препятствует его окислению».

Регуляция ОС находится под жестким генетическим и эпигенетическим контролем, позволяющим поддерживать редокс-гомеостаз организма как необходимое условие нормального функционирования [12, 13]. Любой нескомпенсированный дисбаланс в редокс-системе будет способствовать развитию ОС и различных патологических состояний [7]. Согласно [8], ОС подразделяется на эустресс и дистресс. При окислительном эустрессе повышение уровня АКМ не превышает физиологических пределов, что обеспечивает передачу сигналов и защиту от патогенов. Напротив, окислительный дистресс сопровождается значительным повышением уровня АКМ, что приводит к необратимой окислительной модификации макромолекул, гибели клетки, запуску патологических процессов.

В работах многих авторов продемонстрировано, что к ведущим процессам, ассоциированным с ожирением, наряду с ОС относятся воспаление и гипоксия [14, 15]. Причем, с одной стороны, ожирение сопровождается ОС, а с другой стороны, ОС способен инициировать развитие ожирения, стимулируя отложение белой жировой ткани, повышение дифференцировки преадипоцитов, пролиферацию адипоцитов и увеличение размеров зрелых жировых клеток [5].

К важнейшим молекулярным механизмам, индуцирующим продукцию АКМ и системный ОС при ожирении, относят: гипергликемию и аутоокисление глюкозы, дислипидемию, повышенную активность оксидантов, приводящую к гиперпродукции АКМ, дефицит антиоксидантной системы, митохондриальную и эндотелиальную дисфункцию, хроническое воспаление, гиперлептинемия [16–18]. Установлено, что выраженность системного окислительного стресса позитивно коррелирует с величиной ИМТ и ожирением [6].



**Рис. 1.** Состав редокс-чувствительных генов и их роль в развитии окислительного стресса при ожирении и метаболических заболеваниях

**Fig. 1.** Composition of redox-sensitive genes and their role in the development of oxidative stress in obesity and metabolic diseases

Следует подчеркнуть, что среди различных детерминант ожирения, ассоциированных с ОС, важнейшая роль отводится генетическим факторам: полиморфизму генов, регулирующих ОС, и эпигенетической регуляции. На рис. 1 показан состав редокс-чувствительных генов и их роль в развитии ОС при ожирении и метаболических патологиях. Известно, что редокс-чувствительные гены, контролирующие развитие ОС, представлены двумя группами с противоположно направленными функциями: генами АКМ-продуцирующих ферментов, способствующих развитию ОС (*CYBA*, *CYBB*, *MT-ND1/2/4L*, *MT-CO1/3*, *XOR*, *CYP*, *NOS1/2/3*, *MPO*) и генами антиоксидантных ферментов (*SOD1/2/3*, *CAT*, *GPX1-8*, *GSR*, *GSTP1*, *GSTM1*, *GSTT1*, *PRDX3*, *TRX*, *TXNIP*, *HMOX1*, *NQO1*), а также белков Nrf2-зависимой сигнальной системы (*NFE2L2*, *KEAP1*), противодействующих окислительному дистрессу, то есть состоянию острого ОС.

В соответствии с этим целью данного обзора стало исследование особенностей влияния полиморфизма генов АКМ-продуцирующих и антиоксидантных ферментов на изменение редокс-баланса, приводящее к ОС, при ожирении и сопутствующих метаболических заболеваниях.

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ АКМ-ПРОДУЦИРУЮЩИХ ФЕРМЕНТОВ ПРИ ОЖИРЕНИИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Важнейшие источники АКМ при ожирении — прооксидантные ферменты, которые продуцируют АФК, АФА, АФГ [14, 19, 20]. Причем дисфункция прооксидантных ферментов вследствие полиморфизма кодирующих генов может модулировать образование АКМ, усиливая или снижая уровень ОС [12, 13]. АКМ эффективно генерируются семейством NADPH-оксидаз, ферментными комплексами электрон-транспортной цепи (ЭТЦ) митохондрий, ксантинооксидазой (КО), семейством изоформ цитохрома P-450 (CYP) и NO-синтаз, миелопероксидазой и др. [9, 10].

Согласно исследованиям [21, 22], доказана ведущая роль NADPH-оксидазы и ЭТЦ митохондрий в генерации АФК при ожирении и сопутствующих метаболических нарушениях. NADPH-оксидаза (NOX) представляет собой мультисубъединичный белковый комплекс, который генерирует  $O_2^{\cdot-}/H_2O_2$  путем переноса электронов

от цитозольного NADPH к молекулярному кислороду [23]. Структура NOX представлена 6 гетерогенными субъединицами, из которых 2 мембраносвязанные (gp91phox, p22phox) и 4 цитозольные (p47phox, p40phox, p67phox, Rac1/2). NADPH-оксидазы образуют семейство, к которому принадлежат 7 гомологичных изоформ: NOX1–NOX5, Duox1,2 [23, 24]. Мембранные субъединицы ферментного комплекса — p22phox ( $\alpha$ -субъединица) и gp91phox ( $\beta$ -субъединица) образуют гетеродимерный флавогеомопротеин цитохром b-245, который формирует каталитическую электрон-транспортную систему оксидазы [23]. После клеточной активации цитозольные компоненты переносятся на мембрану и ассоциируются с цитохромом b-245, в результате чего образуется функционально активная NADPH-оксидаза.

Экспрессия различных изоформ NOX характеризуется тканеспецифичностью: в адипоцитах преимущественно локализована Nox4, тогда как в мышечной ткани — Nox2, Nox4 и Duox1,2 [25]. Причем обнаружено, что в зависимости от стадии ожирения механизм генерации  $O_2^{\cdot-}/H_2O_2$  имеет свои особенности [25]. На ранней стадии ожирения основной вклад в генерацию АФК в адипоцитах вносит Nox4, на промежуточной стадии — Nox2, вследствие инфильтрации жировой ткани макрофагами и лейкоцитами. На поздних стадиях ожирения ключевую роль в генерации АФК начинает играть ЭТЦ митохондрий, которая благодаря гипергликемии и дислипидемии испытывает перегрузку, приводящую к утечке электронов из ЭТЦ и восстановлению молекулярного кислорода с образованием  $O_2^{\cdot-}/H_2O_2$ . Согласно исследованию [22], АФК, генерируемые NADPH-оксидазами, могут индуцировать образование мито-АФК митохондриями и наоборот, что формирует порочный круг и усиливает развитие ОС при ожирении.

При ожирении АФК отводится двойственная роль: с одной стороны, они необходимы для адипогенеза и являются важнейшими вторичными посредниками в сигнальных каскадах адипоцитов, но при избыточной продукции способствуют гипертрофии и гиперплазии жировой ткани, то есть ее дисфункции и разнообразным метаболическим нарушениям [26].

Ряд аллельных вариантов в генах субъединиц NADPH-оксидаз могут влиять на ферментативную активность и продукцию АФК [12]. p22phox выполняет функцию скэф-фолд-субъединицы, стабилизируя цитохром b-245, и способствует инициации продукции супероксида изоформами NOX1–NOX4 [23]. p22phox кодируется геном *CYBA* (альфа-цепь цитохрома b-245), локализованным на хромосоме 16q24.2.

Замена  $-930A>G$  (rs9932581) в гене *CYBA* происходит в потенциальном сайте связывания факторов транскрипции C/EBP (ССААТ/энхансер-связывающие белки). Установлено, что аллель  $-930G$  повышает сродство C/EBP к промотору [27] и на 30 % повышает экспрессию гена [28]. Соответственно, генотип *GG* *CYBA* способствует

повышению уровня фермента и увеличению продукции АФК, что ассоциировано с развитием ОС, более высоким ИМТ, НОМА-IR и уровнем инсулина, риском инсулинорезистентности и гипертензией [21, 27, 28].

Замена в локусе  $242C>T$  гена *CYBA* (rs4673 His72Tyr) также влияет на активность NOX [29, 30]. Было показано, что аллель  $242T$  связана со снижением стабильности и активности ферментного комплекса и более низким уровнем продукции АФК [31]. Однако в исследовании [30] сообщалось, что генотип *CC* обеспечивал защиту от ожирения и сахарного диабета и был ассоциирован с более низкими уровнями глюкозы в плазме и содержанием висцерального жира у пациентов с гипертензией.

Исследование русской популяции Ю. Азаровой и соавт. [32] показало, что генотип *AA* гена *CYBA* (rs4673,  $G>A$ ) в общей группе ассоциировался с повышенным риском развития СД2 и увеличенным ИМТ. При отдельном сравнении больных СД2 мужчин и женщин с контролем оказалось, что установленная ассоциация rs4673 была характерна только для женщин. В другом исследовании [33] было установлено, что замена  $242C>T$  ассоциирована с развитием метаболического синдрома у иранских мужчин: аллель *T* была связана со снижением риска развития МС у мужчин, но не у женщин. Помимо этого, обнаружено, что данная замена в гене *CYBA* существенно влияет на функцию эндотелия у больных СД2: показано протективное действие аллели *T* [34]. В работе [35] продемонстрировано, что пациенты с СД2 и генотипом *CT* или *TT* характеризовались значительно более низкими значениями ИМТ и концентрацией инсулина, чем пациенты с генотипом *CC*. Однако в контроле такой зависимости не наблюдалось.

Проведенное исследование русской популяции Центральной России показало, что rs1049255  $640A>G$  *CYBA* ассоциирован с развитием ИБС только у мужчин и не связан с предрасположенностью к заболеванию у женщин [36]. Данная однонуклеотидная замена, локализованная в 3'UTR-области гена *CYBA*, не приводит к аминокислотной замене, однако показано, что генотип *AA* ассоциирован с повышением продукции АФК на 30 % по сравнению с гомозиготами *GG* [37], то есть аллель *G* рассматривается как протективная. Биоинформатический анализ mQTL (methylation quantitative trait locus) выявил, что аллель риска *A* rs1049255 *CYBA* связана с cis-mQTL, ассоциированными со снижением метилирования ДНК в периферической крови. Исходя из этого, носительство аллели *A* может способствовать повышению экспрессии *CYBA* посредством механизмов mQTL-ассоциированного снижения метилирования.

При исследовании российскими учеными славянской популяции [38] впервые установлена ассоциация однонуклеотидных замен в интронах гена *CYBB* (бета-цепь цитохрома b-245, gp91phox) — rs5963327  $G>T$  и rs6610650  $G>A$  — с повышенным риском развития СД2. *CYBB* расположен на коротком плече X-хромосомы в положении 21.1,

содержит 13 экзонов. Механизм взаимосвязи данных аллельных вариантов с заболеванием объясняется более интенсивным синтезом CУВВ у носителей исследованных минорных аллелей, что проявляется увеличением концентрации АФК и прооксидантным сдвигом редокс-гомеостаза в плазме крови. Важно отметить, что из всех субъединиц НАДФН-оксидазы только *gp91phox* содержит сайты связывания кофакторов НАДФН, ФАД и двух молекул гема, что обеспечивает каталитическую активность фермента и транспорт электронов с образованием супероксидного анион-радикала [23].

Все больше данных свидетельствует о роли митохондриальной дисфункции в патогенезе ожирения и сопряженных метаболических нарушений [14, 39]. Метаболическая перегрузка митохондрий при ожирении приводит к липо- и глюкозотоксичности, ОС и повреждению митохондрий. Недавние исследования показали снижение количества митохондрий, подавление активности митохондриальных ферментов, а также нарушение регуляции митофагии у пациентов с ожирением, СД2 или МС [16, 40].

Исследования многих авторов показали, что митохондриальная дисфункция при ожирении может быть обусловлена однонуклеотидными заменами в генах, кодирующих белки дыхательной цепи митохондрий [41–43]. При проведении поиска ассоциаций для выявления генетических маркеров, связанных с повышением ИМТ и ожирением, было протестировано 984 митохондриальных однонуклеотидных замены (mtSNP) в выборке из 6528 взрослых лиц в возрасте от 24 до 85 лет [42]. Авторы идентифицировали три mtSNP (*mt3336T>G*, *mt4851C>T*, *mt10550A>G*), локализованных в генах субъединиц I комплекса ЭТЦ — НАДФН-дегидрогеназы (MT-ND1, MT-ND2 и MT-ND4L) и два mtSNP (*mt6663A>G*, *mt9698T>C*), локализованных в генах, кодирующих субъединицы IV комплекса — цитохром-с-оксидазы (MT-CO1 и MT-CO3), которые были связаны с ожирением. Как известно, нарушение структуры комплексов ЭТЦ сопровождается ингибированием электрон-транспортной функции ЭТЦ, утечкой электронов и одноэлектронным восстановлением  $O_2$  с образованием АФК, которые инициируют развитие митохондриального ОС [44].

В работе [41] изучали митохондриальный генотип 96 молодых людей с ожирением и выявили, что замена *3497C>T* (A64V) в гене субъединицы I НАДФН-дегидрогеназы (ND1) ассоциирована с ожирением и снижает функциональную активность комплекса I, повышая продукцию АФК. Следует отметить, что в митохондриях идентифицировано более 11 сайтов генерации АФК, которые в физиологических условиях могут продуцировать до 2–3 %  $O_2^{\cdot-}/H_2O_2$ , тогда как в патологических условиях, в том числе при ожирении, интенсивность образования АФК может увеличиваться в десятки раз, создавая предпосылки для развития ОС [44].

К прооксидантным ферментам, участвующим в генерации АФК, относится ксантиноксидаза (КО), изоформа

ксантиноксидоредуктазы (КОР). КОР кодируется геном *XOR* (*XDH*, 2p23.1) и участвует в катаболизме пуринов до мочевого кислоты; представлена двумя изоформами — дегидрогеназной (КД) и оксидазной (КО) [45]. Конверсия КД в КО происходит посттрансляционно и может быть обратимой при окислении остатков цистеина (Cys535, Cys992) и необратимой путем ограниченного протеолиза фрагмента полипептидной цепи КД [45]. В недавнем исследовании показано, что трансформация КД в КО также может быть следствием полиморфизма гена *XOR* [46]. Авторами установлено, что несинонимичные однонуклеотидные замены играют решающую роль в соотношении КД/КО. Показано, что при заменах His1221Arg и Ile703Val преобладает оксидазная изоформа фермента над дегидрогеназной, что вносит весомый вклад в развитие ОС при ожирении.

При обследовании 118 лиц с избыточным весом/ожирением было установлено, что повышенная активность КО тесно связана с ожирением [47].

Очевидно, что полиморфизм гена *XOR* определяет различную роль фермента при ожирении, поскольку КОР обладает различными типами активности [45]. Причем при всех типах активности КОР образуется мочевиная кислота, тогда как в результате оксидазной активности дополнительно продуцируется  $O_2^{\cdot-}/H_2O_2$ , а при нитрит/нитрат-редуктазной активности — оксид азота.

Важным источником АФК в организме является суперсемейство цитохрома P450 (CYP), представленное 57 функционально активными генами [48]. Суперсемейство CYP является разнообразной группой гем-содержащих монооксигеназ, участвующих в метаболизме или биотрансформации ксенобиотиков и лекарств, а также в биосинтезе эндогенных молекул (стеролов, жирных кислот, эйкозаноидов, витаминов и др.). CYP экспрессируются и локализуются на цитоплазматической стороне эндоплазматического ретикулума (50 CYP) и на люминальной стороне внутренней митохондриальной мембраны (7 CYP) клеток большинства тканей [48]. Однако при функционировании CYP могут образовываться АФК в процессе каталитического цикла и его разобщения [49]. В частности, замены Ile269Phe (*CYP2C8\*2*) и Arg139Lys с Lys399Arg (*CYP2C8\*3*) эпоксигеназы локализованы не в активном сайте, а в апоферменте, что влияет на взаимодействие с редокс-партнерами (цитохромом P450-редуктазой) в каталитическом цикле. Это увеличивает скорость переноса электронов и оборот субстрата, что сопровождается избыточной продукцией перекиси водорода и других АФК [50]. Модуляция активности CYP при ожирении, связанная с полиморфизмом кодирующих генов, способствует нарушению каталитического цикла и повышенной генерации АФК [51].

В обширном исследовании российской популяции изучалась связь однонуклеотидных замен в генах, кодирующих подсемейство ферментов цитохрома P450 CYP2C, участвующих в метаболизме арахидоновой

кислоты с образованием разнообразных вазоактивных продуктов, с риском развития ИБС [52]. Был обнаружен защитный эффект аллели *CYP2C19\*2* (rs4244285) против риска ИБС. Данная замена *681G>A* в экзоне 5 создает аберрантный сайт сплайсинга, изменяющий рамку считывания мРНК и приводящий к образованию усеченного нефункционального белка. По мнению авторов, вариант *CYP2C19\*2* связан с частичной потерей функции, снижением активности фермента, приводящей к уменьшению продукции АФК цитохромом P450, что, в определенной мере, защищает от ОС характерного для ИБС.

Источником АФГ является фермент миелопероксидаза (МПО), гемопrotein, который в избытке экспрессируется в нейтрофилах, в меньшей степени в моноцитах и макрофагах, и участвует в инициации воспалительной реакции в жировой ткани [53]. Прооксидантный фермент МПО (*MPO*, 17q23.1) катализирует образование АФГ (НОСl, НОВг и др.), которые обладают бактерицидным действием, являясь ранними биомаркерами воспаления [54]. При чрезмерной продукции АФГ повреждаются различные макромолекулы, вызывая галогенирующий стресс [54]. Наблюдения на людях показывают, что в плазме пациентов с ожирением существенно увеличивается количество нейтрофилов и уровень МПО в периферической крови, что свидетельствует о положительной корреляции между активацией МПО и метаболическими нарушениями, ассоциированными с ожирением [55].

В промоторе гена *MPO* была идентифицирована функционально значимая замена — *463G>A* (rs2333227) [56]. Наличие гуанина в положении *-463* создает сайт связывания фактора транскрипции SP1 в промоторе гена *MPO*, что увеличивает транскрипцию в 25 раз. Однако показано, что уровень экспрессии *MPO* зависит от типа клеток [57]. Генотип *GA* характеризуется в 1,6–2,5 раза более высокими уровнями мРНК *MPO*, чем генотип *GG* в мононуклеарных клетках периферической крови человека, тогда как в макрофагах генотип *GG* связан в 4,6–7 раз более высоким уровнем МПО, чем при генотипе *GA*.

В исследовании [58] обнаружено, что генотипы *-463GA* и *AA* *MPO* ассоциированы с повышенным риском артериальной гипертензии у лиц с ожирением и СД2. В работе [59] при обследовании 97 детей с ожирением и МС установлено, что генотип *GG* по rs2333227 гена *MPO* способствовал наибольшему риску развития ОС и ИР.

В исследовании О. Бушуевой установлена ассоциация rs2333227 *-463G>A* *MPO* с развитием ишемической болезни сердца в русской популяции Центральной России [36]. Аллель *A* является протективной, тогда как носительство функционально более активной аллели *G* может способствовать повышенному риску развития ИБС и ОС за счет повышенной генерации АФГ. Известно, что гипохлорит (НОСl), важнейший продукт МПО-реакции, в присутствии

$Fe^{2+}$  эффективно генерирует высоко токсичный гидроксильный радикал ( $OH^{\cdot}$ ), инициирующий перекисное окисление липидов (ПОЛ) и вызывающий окислительное повреждение биомембран и биомолекул [9, 10].

Еще один важный источник АКМ при ожирении — семейство NO-синтаз (NOS), которые в монооксигеназной реакции продуцируют оксид азота (NO), являющийся предшественником АФА ( $NO_2^{\cdot}$ ,  $ONOO^-$  и др.) [60]. NO образуется в результате окисления кислородом гуанидиновой группы L-аргинина при участии NO-синтаз, в реакции образуется также L-цитруллин. NO-синтаза, димерный флавогемопrotein, представлена тремя изоформами: NOS1 (нейрональная), NOS2 (индуцибельная) и NOS3 (эндотелиальная), каждая из которых кодируется отдельным геном. Эти три изофермента NOS могут влиять на этиологию ожирения посредством образования NO, который играет важную роль в регуляции ожирения, расхода энергии и чувствительности к инсулину [60].

Многими исследованиями установлено, что оксид азота (NO) является одним из центральных факторов, регулирующих ожирение и системный метаболизм [60, 61]. В наибольшей степени изучена роль полиморфизма гена *NOS3* (7q36.1) при ожирении и ассоциированных метаболических расстройствах [60, 62]. В клинических и экспериментальных исследованиях сообщалось о снижении биодоступности NO при ожирении вследствие дисбаланса между синтезом и элиминацией оксида азота, посттрансляционных модификаций фермента, а также наличием однонуклеотидных замен в *NOS3* [62]. Проведение генетического исследования афроамериканской популяции показало, что носители аллели *Asp* при замене *Glu298Asp* *NOS3* (rs1799983) показали больший индекс массы тела, окружность талии и количество подкожного жира, что может свидетельствовать о предрасположенности к ожирению [63]. Замена *894G>T* *NOS3* приводит к изменению первичной структуры фермента, что ослабляет связывание *NOS3* с кавеолином-1 в кавеолярных рафтах мембран эндотелиальных клеток и уменьшает доступность *NOS3*, снижая активность фермента и продукцию NO [64].

Вместе с тем генетический анализ условно здоровых лиц русской национальности Московской области выявил связь генотипа *GG* (*894G>T*) гена *NOS3* с эндотелиальной дисфункцией и метаболическим статусом [65]. У лиц с генотипом *GG* отмечена положительная корреляция с более высокими уровнями артериального давления, общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности, большей частотой эндотелиальной дисфункции, альбуминурии и инсулинорезистентности.

Поскольку предрасположенность к ожирению проявляется уже в раннем возрасте, был проведен анализ маркеров гена *NOS3* у детей и подростков [66, 67]. Авторы обнаружили, что генотип *4a4a* по полиморфизму в интрон-4 *NOS3* и гаплотип *C-T-G-C* (*NOS3*-tagSNPs rs3918226,

rs3918188, rs743506 и rs7830) были ассоциированы с ожирением у детей и подростков. Следует отметить, что VNTR-последовательности длиной 27 п. н. в интроне 4 гена *NOS3* регулируют ген посттранскрипционно, влияя на образование микроРНК, которые взаимодействуя с мРНК целевого гена, приводят к ее деградации. Наиболее распространенными являются аллели с пятью (4b) или четырьмя повторами (4a) [68].

Антиобезогенная роль *NOS3* подтверждена во многих экспериментальных исследованиях [62]. В работе [69] показано, что мыши с тройным нокаутом генов *eNOS*, *nNOS* и *iNOS* демонстрируют повышенное висцеральное ожирение, гипертензию, гипертриглицеридемию и нарушение толерантности к глюкозе. Напротив, мыши со сверхэкспрессией *eNOS* в эндотелии сосудов обладают антиобезогенным фенотипом, связанным с большей скоростью метаболизма при высокожировой диете, устойчивостью к накоплению белой жировой ткани, гиперинсулинемией, низкими уровнями свободных жирных кислот и триглицеридов в плазме крови [70].

Очевидно, что генотип по гену *NOS3* влияет на предрасположенность к метаболическим нарушениям, связанным с ожирением [66, 67]. Действительно, генотип *CC*  $-786T>C$  *NOS3* ассоциирован с метаболическим синдромом у детей и подростков [71]. Гаплотип C-4b-Glu ( $-786T>C$ , 4b/4aVNTR, Glu298Asp) был связан с гипертонией у детей и подростков с ожирением и с более низким уровнем NO у взрослых с фенотипом ожирения в различных этнических группах [60, 71].

В Иранской популяции обнаружено, что однонуклеотидная замена в гене индуцибельной NO-синтазы — *NOS2*  $1823C>T$  (rs2297518) — в значительной степени ассоциирована с предрасположенностью к метаболическому синдрому в общей группе и у женщин [72]. Аллель *T* и генотипы *CT+TT* показали высокую корреляцию с ожирением и риском МС. Замена аминокислоты в структуре фермента (Ser608Leu), локализованной в каталитическом домене, повышает активность *NOS2*, приводит к сверхпродукции оксида азота и создает предпосылки для развития нитрозильного стресса и образования цитотоксичных АФА.

Влияние однонуклеотидных замен в генах АКМ-продуцирующих ферментов на развитие ОС при ожирении и метаболических расстройствах отражено в табл. 1.

Таким образом, полиморфизм генов ферментов, продуцирующих АФК, АФА и АФГ, вносит существенный вклад в развитие ОС, ассоциированного с ожирением и метаболическими расстройствами. АКМ проявляют при этом двойственную роль, с одной стороны, при низких концентрациях они участвуют в регуляторных сигнальных каскадах в адипоцитах и клетках других тканей, а с другой — вызывают цитотоксические эффекты при сверхпродукции и инициируют развитие ОС.

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ОЖИРЕНИИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Антиоксидантная система (АОС), обеспечивая баланс между продукцией и элиминацией АКМ, играет важнейшую роль в поддержании редокс-гомеостаза при ожирении. В исследованиях многих авторов продемонстрирован дисбаланс в функционировании АОС при ожирении и ассоциированных метаболических расстройствах, связанный с варибельностью генов ключевых антиоксидантных ферментов [5, 7, 73].

В функционировании АОС ведущая роль отводится ферментативным антиоксидантам (супероксиддисмутазе, каталазе, глутатионпероксидазе, глутатион-S-трансферазе, глутатион-дисульфидредуктазе, гемоксигеназе-1, NAD(P)H: хинооксида-редуктазе-1, пероксиредоксинам, параоксоназе-1), активность которых может регулироваться на транскрипционном, посттранскрипционном и посттрансляционном уровнях. Нарушения антиоксидантных механизмов при ожирении было показано как у людей, так и в экспериментальных моделях на животных [74].

Супероксиддисмутазы (SOD), нейтрализующая супероксидный анион-радикал ( $O_2^{\cdot-}$ ) с образованием  $H_2O_2$  и  $O_2$ , представлена у человека тремя изоформами: цитозольной SOD1 (*SOD1*, 21q22.11), митохондриальной SOD2 (*SOD2*, 6q25.3) и внеклеточной SOD3 (*SOD3*, 4p15.2) [75]. В активном центре SOD1 и SOD3 присутствуют ионы  $Cu^{2+}$  и  $Zn^{2+}$ , у SOD2 —  $Mn^{3+}$ .

Обнаружено, что замена  $-251A>G$  (rs2070424) *SOD1*, происходящая в третьем интроне, может быть связана с ожирением у мексиканских женщин, поскольку распространенность генотипов *GA+GG* была значительно выше в группе с ожирением по сравнению с группой здоровых лиц и сопровождалась снижением активности фермента [76]. Кроме того, установлено, что лица с однонуклеотидными заменами  $-251A>G$  *SOD1*,  $47A>G$  *SOD2* и  $-262C>T$  *CAT* характеризовались более высоким накоплением висцерального жира.

В ряде работ исследовали связь замены *Ala16Val* ( $47C>T$ ) *SOD2* человека с ожирением [77, 78]. Данная замена модифицирует последовательность, кодирующую сигнальный N-концевой пептид MTS (Matrix Targeting Signal), который направляет фермент в матрикс митохондрий. Установлено, что предшественник SOD2, содержащий Ala в сигнальном пептиде, на 30–40 % эффективнее транспортируется в митохондрии, что способствует большей активности фермента. Val-вариант SOD2 обладает меньшей активностью, что обуславливает повышенную продукцию супероксида и других АФК [79]. В исследовании [78] установлено, что у лиц с генотипом *TT* *SOD2* вероятность развития ожирения была в два раза выше, чем

**Таблица 1.** Однонуклеотидные замены в генах АКМ-продуцирующих ферментов, регулирующих развитие окислительного стресса, при ожирении и метаболических заболеваниях

**Table 1.** Single-nucleotide substitutions in the genes of AOM-producing enzymes regulating the development of oxidative stress in obesity and metabolic diseases

Однонуклеотидная замена	Ген, хромосома	Экспрессия гена, активность фермента, продукция АКМ, уровень ОС	Эффекты однонуклеотидной замены	Популяция, пол, возраст (годы)	Ссылки
-930A>G (rs9932581)	CYBA 16q.24.2	Аллель -930G: CYBA↑, NOX↑, АФК↑, ОС↑	Аллель -930G и генотип -930GG ассоциированы с высоким ИМТ, НОМА-IR, инсулинорезистентностью, гипертензией	Испанцы (м/ж, 20–60). Кавказцы (м/ж, 48–56). Испанцы (м/ж, 58–60)	[21] [27] [28]
242C>T (rs4673)	CYBA 16q.24.2	242C>T (72His>Tyr в p22phox): NOX↓, АФК↓, ОС↓	Аллель T снижает риск развития метаболического синдрома у иранских мужчин.	Иранцы (м, 48–60). Поляки (м, 56–60).	[33] [34]
640A>G (rs1049255)		640 AA (3'UTR CYBA): NOX↑, АФК↑, ОС↑	Протективная роль аллели T: генотипы CT или TT ассоциированы с более низким ИМТ и меньшим уровнем инсулина при СД2. Генотип AA ассоциирован с повышенным риском развития СД2 и повышенным ИМТ в общей группе и у женщин. Генотип AA ассоциирован с развитием ИБС у мужчин. Аллель G — протективная	Японцы (м/ж, 50–64) Русские (м/ж, женщины, 54–68). Русские (м, 61)	[35] [32] [36]
G>T (rs5963327) G>A (rs6610650)	CYBB Xp21.1	rs5963327T, rs6610650A (интроны CYBB): CYBB↑, АФК↑, ОС↑	Минорные аллели T и A ассоциированы с высоким риском СД2	Русские (м/ж, 54–68)	[38]
mt3336T>G mt4851C>T mt10550A>G	MT-ND1 MT-ND2 MT-ND4L	NADH-дегидрогеназа↓, АФК↑, ОС↑	Ассоциированы с ожирением	Японцы (м/ж, 58 ± 5). Немцы (м/ж, 24–85). Испанцы (м/ж, 51 ± 15)	[41] [42] [43]
mt6663A>G mt9698T>C	MT-CO1 MT-CO3	Цитохром-с-оксидаза↓, АФК↑, ОС↑	Ассоциированы с ожирением	Японцы (м/ж, 58 ± 5). Немцы (м/ж, 24–85). Испанцы (м/ж, 51 ± 15)	[41] [42] [43]
Ile703Val (rs17011368) 3662A>G His1221Arg	XOR (XDH), 2p23.1	Аминокислотные замены в КОР: КО↑ O <sub>2</sub> <sup>-</sup> ↑, NO*↑, ОС↑	Ассоциированы с ожирением, сердечно-сосудистыми заболеваниями в различных популяциях	Японцы (м/ж, 50–60). Черногорцы (м/ж, 55 ± 15)	[46] [47]
CYP2C8*2 (Ile269Phe) CYP2C8*3 (Arg139Lys)	CYP2C8 10q24	Аминокислотные замены повышают оборот субстратов: АФК↑, ОС↑	Ассоциированы с повышенным ИМТ и метаболическими нарушениями	Норвежцы (м/ж, 20–62)	[51]
CYP2C19*2 681G>A (rs4244285)	CYP2C19 10q23.33	Синонимичная замена в экзоне 5: возникновение аберрантного сайта сплайсинга, потеря функции, CYP2C19*2↓, АФК↓, ОС↓	Защитный эффект против риска развития ИБС	Русские (м, 62 ± 9)	[52]

Окончание таблицы 1  
Table 1 (continued)

Однонуклеотидная замена	Ген, хромосома	Экспрессия гена, активность фермента, продукция АКМ, уровень ОС	Эффекты однонуклеотидной замены	Популяция, пол, возраст (годы)	Ссылки
-463G>A (rs2333227)	MPO, 17q23.1	Аллель -463G: активность МПО↑, НОС1↑, ОС↑ Аллель -463A: активность МПО↓, АФГ↓, ОС↓	Генотип -463GG MPO связан с риском развития ОС и инсулинорезистентности у детей с ожирением и метаболическим синдромом. Генотипы -463GA и AA MPO ассоциированы с повышенным риском артериальной гипертензии у лиц с ожирением и СД2. Аллель -463G ассоциирована с повышенным риском ИБС и развитием ОС, аллель A — протективная	Турки (м/д, дети, 12 ± 2)	[59]
				Китайцы (м/ж, 69 ± 0,7)	[58]
				Русские (м/ж, 55–69)	[36]
1823C>T (rs2297518)	NOS2 17q11.2	Замена Ser608Leu в каталитическом домене NOS2: NOS2↑, NO↑, нитрозильный стресс↑	Аллель 1823T ассоциирована с СД2 и ожирением	Иранцы (м/ж, 50–60)	[72]
894G>T (rs1799983)	NOS3 7q36.1	Замена Glu298Asp в NOS3 нарушает связывание энзима с кавеолами, активность NOS3↓, NO↓	Аллель Asp298 ассоциирована с предрасположенностью к ожирению (более высокий ИМТ, большая окружность талии и количество подкожного жира)	Афроамериканцы (м/д, 11–29)	[63]
-786T>C (rs2070744)					

Примечание. ↑ — повышение экспрессии гена, активности фермента, уровня активированных кислородных метаболитов (АКМ) и окислительного стресса (ОС) относительно нормы; ↓ — снижение обсуждаемых показателей по сравнению с контролем; м/ж — мужчины/женщины, м/д — мальчики/девочки; ИМТ — индекс массы тела; ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД2 — сахарный диабет 2-го типа; КОР — ксантиноксидоредуктаза; МПО — миелопероксидаза; АФГ — активные формы галогенов

у лиц с генотипами *CC* или *CT*. В другом исследовании [77] авторы обнаружили, что генотип *CT* наблюдался у 90 % лиц с ожирением, а генотип *TT* ассоциировался со сниженной общей активностью SOD.

В работе [73] сообщалось о роли однонуклеотидной замены в гене *SOD3* 172A>G (rs2536512) при ожирении и сопутствующих расстройствах в популяции Ближнего Востока. Причем протективный эффект был связан с аллелью *A*, у носителей которой отмечалась меньшая вероятность развития ожирения. Данная однонуклеотидная замена обуславливает замену аминокислот Ala58Thr, что способствует повышению активности внеклеточной изоформы SOD3. Активация SOD3 во внеклеточном компартменте эндотелиальных клеток усиливает нейтрализацию супероксида и блокирует образование пероксинитрита, вовлеченного в нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации и развитие гипертонии, индуцированной ожирением [73].

Каталаза (*CAT*, 11p13) — пероксисомальный гем-содержащий фермент, играет ключевую роль при ОС путем

расщепления гидропероксида до H<sub>2</sub>O и O<sub>2</sub>, что предотвращает образование высокотоксичного гидроксильного радикала из H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в присутствии ионов Fe<sup>2+</sup>/Cu<sup>+</sup>. Продемонстрировано, что полиморфизм гена каталазы ассоциирован с ожирением и метаболическими расстройствами [80]. В частности, было показано, что у больных СД2 наблюдалось четырехкратное увеличение концентрации H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> по сравнению со здоровыми людьми на фоне снижения активности каталазы в клетках крови. Сообщалось, что варианты *CAT*, а именно -262C>T (rs1001179) и -844A>G (rs769214), тесно связаны с СД2. Эти замены в промоторной области гена имеют существенную функциональную значимость, влияя на экспрессию *CAT* и концентрацию каталазы в клетках крови [80]. Исследования показали, что наличие редких вариантов *CAT* rs769214 (-844A>G), rs7943316 (-89T>A) и rs1049982 (-20C>T) значимо коррелировало с препубертатным ожирением у детей [12, 81, 82]. Кроме того, было обнаружено, что rs769214 связан с более высоким весом, ИМТ и уровнем белка, связывающим жирные кислоты адипоцитов (Adipocyte fatty acid-binding

protein, A-FABP) без достоверного влияния на активность каталазы в эритроцитах. Вместе с тем другие авторы обнаружили, что в шведской популяции уровни каталазы были значительно выше у носителей аллели *T* rs1001179 по сравнению с лицами, гомозиготными по аллели *C* [82].

Согласно исследованиям [83], проведенным в популяциях подростков двух этнических групп — русских и бурят, — обнаружен различный вклад замены  $-262C>T$  гена *CAT* (rs1001179) в формирование артериальной гипертензии. Для подростков бурятской национальности показано, что аллель *C* ассоциирована с предрасположенностью к гипертензии. Вместе с тем для подростков русской национальности подобной ассоциации не выявлено.

Таким образом, экспрессия гена *CAT* и активность каталазы участвуют в механизмах защиты от ОС, индуцированного ожирением и метаболическими нарушениями, тогда как полиморфизм *CAT* может снижать эффективность антиоксидантной защиты при ожирении.

Важным компонентом АОС, вовлеченным в защиту клетки от перекиси водорода и различных органических гидроперекисей путем восстановления с участием глутатиона, является семейство глутатионпероксидаз (GPx). Семейство включает восемь изоферментов, которые кодируются различными генами и отличаются по тканевой локализации и субстратной специфичности; изоформы GPx1–4 и 6 являются селенопротеинами, то есть содержат в активном центре селеноцистеин (Sec) [84, 85].

Данные об активности изоформ GPx в крови и жировой ткани весьма противоречивы. Большинство авторов сообщают о снижении активности фермента при ожирении и сопутствующих патологиях, но имеются наблюдения об активации GPx, что рассматривается как адаптивная реакция [86]. Большой вклад в изменение активности ферментов вносит полиморфизм *GPX*. Ген *GPX1* (3p21.31) экспрессируется практически во всех тканях. Для него известна миссенс-мутация  $594C>T$  (Pro198Leu; rs1050450). Во многих исследованиях показано, что аллель *Leu* (*T*) связана с более тяжелым ОС, ожирением и инсулинорезистентностью с некоторыми гендерными различиями [12]. Скрининг гена *GPX1* у 184 японских пациентов с СД2 выявил четыре варианта изменений ( $-602A>G$ ,  $+2C>T$ , Ala(5)/Ala(6) и Pro198Leu) [12]. Анализ *in vitro* показал, что комбинация Ala6/198Leu приводила к снижению активности фермента на 40 %, а комбинация замен —  $602G/+2T$  — к снижению транскрипционной активности на 25 %. Кроме того, авторы предположили, что функционально значимые варианты гена *GPX1* связаны с повышенным риском атеросклероза у пациентов с СД2.

При обследовании русской популяции установлена ассоциация rs4902346 (*A>G*) гена *GPX2* с повышенным риском развития СД2 у мужчин [87]. Было установлено, что минорная аллель *G* rs4902346 связана со снижением экспрессии гена *GPX2* в подкожной и висцеральной жировой ткани, печени и других тканях, что сопровождалось накоплением субстратов фермента — перекиси

водорода, пероксинитрита и гидроперекисей липидов — и, как следствие, нарушением редокс-гомеостаза. В группе женщин rs4902346 был связан с пониженным содержанием восстановленного глутатиона, важнейшего низкомолекулярного антиоксиданта, в плазме крови и нарушением редокс-гомеостаза. По мнению авторов, найденные ассоциации свидетельствуют о наличии полового диморфизма во взаимосвязях гена *GPX2* с исследованными фенотипами.

В обширном исследовании [88] при анализе однонуклеотидных замен в генах *GPX* у мексиканских детей и подростков обнаружено два гаплотипа, ассоциированных с ожирением по критерию ИМТ в *GPX3*, *GPX5* и *GPX6*, и гаплотип по критерию процентного содержания жировой массы тела (ПЖМТ) в *GPX3*. Вместе с тем авторы обнаружили защитный эффект rs922429 *GPX3* и rs2074451 *GPX4* у мексиканских детей и подростков по критерию ПЖМТ.

В исследовании [12] изучали 59 однонуклеотидных замен в генах *GPX* 1–7. Было установлено, что rs757228 и rs8103188 (*GPX4*) отрицательно коррелируют, а rs445870 (*GPX5*) и rs406113 (*GPX6*) положительно коррелируют с ожирением у испанских детей.

Наряду с глутатионпероксидазой существенная роль в клеточных редокс-зависимых процессах принадлежит глутатион-S-трансферазе (GST). GST относится к суперсемейству ферментов детоксикации фазы II. Это мультифункциональные белки, использующие восстановленный глутатион для конъюгации и элиминации гидрофобных ксенобиотиков, нейтрализации свободно-радикальных интермедиатов и продуктов перекисного окисления липидов типа 4-гидроксиноненаля [9, 10]. GST подразделяются на три семейства: цитозольные, митохондриальные и микросомальные. Цитозольные GST представляют самое большое семейство и делятся на семь различных классов: альфа (A), мю (M), омега (O), пи (P), сигма (S), тета (T) и дзета (Z).

Эпидемиологические исследования продемонстрировали, что генетическая вариабельность *GST* (16 генов) играет ключевую роль в нарушении защиты клеток от поллютантов, канцерогенов, продуктов ОС, широкого спектра ксенобиотиков и связана с риском предрасположенности к ожирению и метаболическим расстройствам [89].

К достаточно частым вариантам изменения генов *GSTM1* и *GSTT1* относятся протяженные делеции: *GSTM1 del/del* и *GSTT1 del/del*, которые сопряжены с отсутствием синтеза ферментов, в результате чего становится невозможным конъюгация метаболитов ксенобиотиков с глутатионом (GSH).

При замене 313A>G (rs1695, Ile105Val) гена *GSTP1* активный сайт фермента, взаимодействующий с реактивными электрофилами, частично утрачивает свою субстрат-связывающую способность и термостабильность, что приводит к снижению его активности.

При исследовании русской популяции Центрально-го Черноземья [90] установлено, что генотипы *GSTP1* 105Ile/Val и 105Val/Val ассоциированы с СД2 и ожирением у женщин, тогда как у мужчин с патологией был связан генотип *GSTT1 del/del*.

При исследовании бразильской популяции обнаружена ассоциация rs1695 *GSTP1* с избыточной массой тела и ожирением в пожилом возрасте ( $\geq 60$  лет) [91]. Независимо от пола, пожилые пациенты, имеющие хотя бы одну аллель *G*, в 2,4 раза чаще страдали ожирением по сравнению с лицами, имеющими генотип *AA*. Вместе с тем в другой работе не наблюдалось значимой связи rs1056806 и rs3815029 *GSTM1* с развитием ожирения в корейской популяции [92]. При исследовании польской популяции генотип *GSTP1* Val/Val, приводящий к снижению уровня активного фермента, в 2 раза чаще встречался у больных СД2 в возрасте до 40 лет по сравнению со здоровыми людьми [93]. Авторы обнаружили более высокую частоту генотипа *GSTP1* Val/Val, гомозиготной делеции *GSTT1 del/del* и *GSTM1 del/del* у пациентов с диагнозом СД2 до 40 лет, чем у пациентов, заболевших позже, и у здоровых лиц из контрольной группы. Очевидно, что снижение или потеря функциональной активности глутатион-S-трансфераз, важнейшего семейства антиоксидантных ферментов, вследствие генетической вариабельности может вносить существенный вклад в развитие ОС при ожирении и сопутствующих патологиях.

Редокс-баланс организма в значительной степени зависит от способности клеток поддерживать пул универсального водорастворимого антиоксиданта — восстановленного глутатиона (L-γ-глутамил-L-цистеинилглицин, GSH), регенерацию которого из окисленной формы (GSSG) осуществляет глутатион-дисульфидредуктаза (GSR). Трипептид GSH связан не только с контролем и поддержанием редокс-гомеостаза клетки путем восстановления АФК и является косубстратом глутатион-зависимых ферментов, но также участвует в процессах детоксикации, сигнальной трансдукции, пролиферации, дифференцировки и клеточной гибели [9, 10]. Изменение соотношения GSH/GSSG наблюдается при многих патологических состояниях, ассоциированных с ОС, в том числе при ожирении и метаболических расстройствах.

Исследование, проведенное в русской популяции, выявило взаимосвязь трех однонуклеотидных замен rs2551715 (C>T), rs2911678 (T>A), rs3757918 (T>C) в интронах гена глутатион-дисульфидредуктазы *GSR* с пониженным риском развития СД2, свидетельствуя о вовлеченности гена в патогенез этого заболевания [94]. Генотипы *CT-TT* варианта rs2551715 были значимо ассоциированы с пониженным риском развития СД2. При этом не было установлено статистически значимых различий по генотипам локусов rs2911678 и rs3757918.

Проведенный авторами биоинформатический анализ показал, что минорные аллели по трем исследуемым

однонуклеотидным заменам увеличивают экспрессию *GSR* в поджелудочной железе, нервной системе, подкожной и висцеральной жировой ткани. Причем, протективный эффект минорных аллелей отмечен только у пациентов с нормальной массой тела (ИМТ <25 кг/м<sup>2</sup>), диета которых включала достаточное количество свежих овощей и фруктов. Генотип *T/T* rs2551715 в 2,5 раза реже отмечался у больных СД2 относительно контроля; генотип *A/A* rs2911678 — в 6 раз; генотип *C/C* rs3757918 — в 2,7 раза. Протективный эффект *GSR* в отношении риска СД2 не наблюдался у пациентов, не потреблявших растительную пищу, и у лиц с ИМТ >25. Авторы полагают, что полиоксифенолы растительной пищи активируют экспрессию редокс-чувствительного фактора транскрипции Nrf2, активирующего экспрессию ключевых антиоксидантных ферментов в ответ на ОС и подавляющего провоспалительные эффекты фактора NF-κB [9].

Весьма значимая роль в поддержании редокс-гомеостаза в клетке принадлежит семейству редоксинов, которые содержат высокорекреационные цистеины и участвуют в удалении перекиси водорода, органических пероксидов и в тиол-дисульфидном обмене белков-мишеней [95]. К редоксинам относятся пероксиредоксины (PRX), тиоредоксины (TRX) и глутаредоксины (GRX).

PRX представляют собой семейство полифункциональных антиоксидантных тиоредоксин-зависимых пероксидаз, которые регулируют внутриклеточные уровни пероксидов, играют важную роль в редокс-сигналинге, участвуя в пролиферации и дифференцировке клеток, иммунном ответе и апоптозе [95]. Особая роль в защите от ОС отводится PRX3, который локализуется в митохондриях и восстанавливает до 90 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, образующейся при функционировании электрон-транспортной цепи. В работе [96] продемонстрировано снижение уровня PRX3 в жировой ткани экспериментальных животных и людей при ожирении. Кроме того, авторы показали, что у мышей с нокаутом *PRX3* отмечена повышенная жировая масса и развитие фенотипа ожирения, а также возрастание маркеров ОС и нарушение биогенеза митохондрий.

В нутригеномном исследовании было установлено, что четыре аллельных варианта гена *PRDX3* — rs3740562 (A/G), rs2271362 (C/T), rs7768 (G/C) и rs3377 (A/C) — ассоциированы с более высоким ИМТ и ожирением в японской популяции в сочетании с высокожировой диетой [97]. При этом гаплотип *T-G-C-C* показал значительную связь с увеличением ИМТ, тогда как гаплотип *A-A-T-G-A* — со снижением ИМТ. В целом, эти результаты свидетельствуют о важнейшей роли генетических вариантов *PRDX3* и потребления жиров в модулировании ИМТ и риске ожирения.

Один из важнейших компонентов АОС — система тиоредоксина (Trx), состоящая из НАДФН, тиоредоксин-редуктазы (TrxR) и тиоредоксина 1/2 (Trx 1/2), которая защищает клетки от ОС благодаря своей дисульфидредуктазной активности [98]. Негативным регулятором Trx

1/2 является Тгх-взаимодействующий белок (thioredoxin-interacting protein, TXNIP), который ингибирует редуктазную активность Тгх посредством дисульфидного обмена. Редокс-комплекс Тгх/Тхпiр, названный «редоксисомой», рассматривается в качестве критического регулятора внутри- и внеклеточного редокс-сигналинга, участвующего в патогенезе различных заболеваний, в том числе метаболических расстройств [98].

Генетическое картирование выявило нонсенс-мутацию в гене *TXNIP* как причину фенотипа, подобного семейной комбинированной гиперлипидемии у мутантных мышей Hcb-19 [99]. Мутация вызывает укорочение Тхпiр в критической области, которая опосредует связывание Тхпiр с Тгх1, что нарушает редокс-статус и метаболизм липидов.

В бразильской популяции носители генетических вариантов *TXNIP* демонстрируют более высокую экспрессию Тгх-взаимодействующего белка, ранние признаки нарушения гомеостаза глюкозы и повышенную предрасположенность к хроническим метаболическим патологиям, таким как диабет и гипертония [100]. Авторы показали, что rs7211 (C/T) и rs7212 (C/G) *TXNIP* были в значительной степени ассоциированы с фенотипами, связанными с гипергликемией и повышенным артериальным давлением. Гаплотип Trs7211/Grs7212 *TXNIP* был ассоциирован с диабетом. Носители аллели G rs7212 *TXNIP* демонстрировали более высокие уровни экспрессии Тхпiр по сравнению с лицами, имеющими генотип CC rs7212.

Установлено, что варианты rs7212 и rs7211 *TXNIP* ассоциированы с повышенным риском ишемической болезни сердца в китайской популяции, причем их кумулятивный эффект коррелировал с тяжестью коронарного атеросклероза [101].

Вместе с тем показано, что в мексиканской популяции маркер rs7211 (C>T) гена *TXNIP* ассоциирован с ожирением [102]. Причем наличие хотя бы одной аллели T снижает риск ожирения у женщин, то есть данная аллель рассматривается как протективная, и авторы полагают, что изменения экспрессии или функции Тхпiр обеспечат проявление тиоредоксином антиоксидантного действия. К аналогичному выводу пришли S. Das и соавт. [103], обнаружившие, что у евроамериканских и афроамериканских субъектов, проживающих в США, аллель T была также связана с более низкими значениями ИМТ и концентрацией ХС-ЛПВП у лиц с ожирением и не страдающих диабетом [103].

К ферментам, играющим ведущую роль в модуляции метаболических нарушений и редокс-состояния, относится гемоксигеназа (НО), представленная в виде индуцибельной (НО-1) и конститутивной (НО-2) изоформ, которые кодируются генами *HMOX1*, *HMOX2* [104]. НО осуществляет деградацию гема, мощного прооксиданта, с образованием оксида углерода (СО), железа и биливердина, превращающегося затем в билирубин. Установлено, что индукция НО-1 уменьшает ожирение, снижает повышенные уровни гема, подавляет ОС, а посредством регуляции функций адипоцитов и жировой ткани участвует в локальном и системном

поддержании гомеостаза [104, 105]. НО-1 проявляет плейотропное действие при ожирении, уменьшая воспаление, вазоконстрикцию и уровень ОС.

В 5'-фланкирующей области гена *HMOX1* (22q12) обнаружено два полиморфных сайта: полиморфизм числа динуклеотидных повторов (*GT*)<sub>n</sub> (rs3074372) и однонуклеотидная замена -413T>A (rs2071746). Количество повторов (*GT*)<sub>n</sub> колеблется от 12 до 45 [106]. Аллели с количеством повторов менее 25 обозначаются как короткие (S), при количестве (*GT*)<sub>n</sub> более 25 классифицируются как длинные (L). Было найдено, что S-аллели соответствуют более высокой транскрипционной активности гена в отличие от L-аллелей. В азиатской популяции пациенты с СД2 и повышенным ИМТ, несущие более длинные (≥32) повторы (*GT*)<sub>n</sub>, имели повышенный уровень ОС и высокий риск развития ишемической болезни сердца и атеросклероза [106]. Вместе с тем пациенты при действии факторов риска ИБС, связанных с ожирением (гиперлипидемия, диабет), но с более короткими (<27) повторами (*GT*)<sub>n</sub> имели сниженный риск заболевания.

Описана функционально значимая однонуклеотидная замена в промоторе *HMOX1* — 413T>A (rs2071746), влияющая на активность гена [107]. Эксперименты *in vitro* показали, что активность промотора гена *HMOX1* при наличии A в положении -413 повышается. Обнаружено, что генотип AA rs2071746 может значительно снизить частоту ИБС, инфаркта миокарда и стенокардии, что обусловлено высоким уровнем экспрессии НО-1 [106].

Немаловажную роль в развитии ожирения и связанных с ним метаболических осложнений играет NAD(P)H:хиноноксидоредуктаза (NQO1), которая представляет собой флавопротеин, катализирующий двухэлектронное восстановление высоко-реактивных эндогенных и экзогенных хинонов и их производных. NQO1 (*NQO1*, 16q22.16) выполняет различные функции в клетке, включая роль в детоксикации хиноновых соединений, поддержании восстановленной формы эндогенных антиоксидантов и супероксидредуктазной активности, стабилизации белков и защите от протеасомной деградации, генерации NAD<sup>+</sup>, контроле трансляции мРНК [108]. Известно, что активация NQO1 посредством окисления NADH/NADPH защищает от ожирения, дислипидемии, нарушения толерантности к глюкозе, гипертонии и метаболического синдрома.

NQO1 широко экспрессируется в различных тканях человека, в том числе в адипоцитах. Причем экспрессия NQO1 в жировой ткани снижается во время потери веса, вызванной диетой, и уровни экспрессии положительно коррелируют с ожирением, дислипидемией, толерантностью к глюкозе и маркерами дисфункции печени. Все это свидетельствует о роли NQO1 в ожирении и ассоциированных метаболических нарушениях [109].

В *NQO1* обнаружено более 20 однонуклеотидных замен, из которых наиболее распространенной является 609C>T *NQO1* (rs1800566), обозначаемая как аллель *NQO1\*2* [109]. При этом в первичной структуре NQO1

происходит замена пролина на серин (P187S), что сопровождается снижением активности фермента вследствие нестабильности и протеасомной деградации. В результате активность фермента у гомозигот *NQO1\*2/\*2* практически не определяема, тогда как у гетерозигот *NQO1\*1/\*2* активность фермента занимает промежуточную позицию между гомозиготным генотипом по замене и диким типом (*NQO1\*1/\*1*) [108]. Другой распространенной однонуклеотидной заменой *NQO1* является *465C>T* (rs4986998) — *NQO1\*3* (Arg139Trp), что может привести к делеции экзона 4 и образованию белка с недостатком сайтов связывания субстрата хинона и снижению ферментативной активности [108]. Все эти варианты *NQO1* приводят к нарушению редокс-гомеостаза, развитию ОС и наблюдаются при ожирении и связанных метаболических расстройствах [110].

Многими исследованиями доказано, что ключевым регулятором клеточного ответа на ОС служит транскрипционный фактор Nrf2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2), кодируемый геном *NFE2L2* (2q31.2), и редокс-чувствительная сигнальная система Keap1/Nrf2/ARE [111]. Nrf2 принадлежит к семейству Cap'n'Collar (CNC), подсемейству факторов транскрипции лейциновой молнии (bZIP), который контролирует экспрессию различных генов, кодирующих антиоксидантные ферменты и цитопротекторные белки [111].

Nrf2 находится в центре сложной регуляторной сети, включая экспрессию более 1000 генов (от 1 до 10 % генома), содержащих в своих промоторах элементы антиоксидантного ответа (ARE, antioxidant response element, 5'-A/GTGAC/TnnnGCA/G-3') [111].

В гомеостатических условиях Nrf2 локализован в цитоплазме, где связан с репрессорным белком Keap1 — Kelch-like ECH-associated protein 1 (*KEAP1*, 19p13.2), который обеспечивает убиквитинилирование Nrf2 и его протеасомную деградацию. При развитии окислительно-электрофильного стресса комплекс Keap1–Nrf2 диссоциирует, в результате чего Nrf2 мигрирует в ядро, где взаимодействует с ARE-последовательностями в промоторах Nrf2-зависимых генов, стимулируя их транскрипцию [102, 112–114]. Доказано, что при активации Nrf2 повышается экспрессия генов антиоксидантных и детоксикационных ферментов, содержащих в промоторах ARE-последовательности, среди которых *SOD1*, *CAT*, *GPX1*, *GST*, *PRX*, *TRX*, *TRXR*, *HMOX1*, *NQO1* и др.

К особенностям регуляции сигнальной системы Keap1/Nrf2/ARE следует отнести присутствие ARE-последовательностей в промоторе гена *NFE2L2*, что обеспечивает собственную транскрипцию и ауторегуляцию гена [115].

Все большее число исследований свидетельствует, что Nrf2 является основной мишенью ожирения и связанных с ним метаболических нарушений [105]. Контролируемая активация Nrf2 облегчает ожирение и связанные с ним метаболические расстройства, демонстрируя снижение продукции АФК и уровень ОС, умеренное накопление

липидов во время адипогенеза, снижение синтеза провоспалительных цитокинов и улучшение гомеостаза глюкозы [116, 117]. С другой стороны, непрерывная и чрезмерная активация Nrf2 в условиях ожирения может резко увеличить накопление липидов и инициировать перекисное окисление липидов, что, в свою очередь, вызывает повреждение тканей [117]. Несомненно, что важнейшая роль в регуляции ОС при ожирении и сопряженных патологиях принадлежит полиморфизму генов *Nrf2* и других компонентов сигнальной системы Keap1/Nrf2/ARE. Вместе с тем дефицит активности Nrf2 в различных органах продемонстрирован в экспериментальных моделях и клинических исследованиях; снижение экспрессии Nrf2-контролируемых генов-мишеней приводит к развитию патологических состояний, ассоциированных с ОС [112].

Согласно базе данных NCBI SNP в гене *NFE2L2* человека идентифицировано 2107 однонуклеотидных замен, среди которых 85 локализованы в белок-кодирующей области, а остальные — в области промотора, интронах и 5'- или 3'-некодирующих регионах. Сообщалось о подавлении Nrf2-зависимого сигнального пути при состояниях с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, диабете, гипертонии, хроническом воспалении, старении и других метаболических расстройствах, что было обусловлено генетическим полиморфизмом [116]. При различных патологических состояниях, в том числе сопряженных с ожирением, в наибольшей степени изучена замена *-617C>A* (rs6721961) в ARE-последовательности промотора гена *NFE2L2*, что приводит к менее эффективному связыванию Nrf2 с ARE и снижению экспрессии гена *NFE2L2* и Nrf2-контролируемых генов [117]. В различных популяциях обнаружено, что rs6721961 *NRF2* был в значительной степени связан с ОС, антиоксидантным статусом, ожирением и риском сопряженных метаболических патологий [112, 113].

В недавних исследованиях установлена важная роль замены *C>A* (rs11085735) в гене *KEAP1*, кодирующим белок Keap1, который является критическим негативным регулятором фактора транскрипции Nrf2 и чувствительным сенсором ОС [119, 120]. Расположение данной замены в интроне 2 может иметь функциональные последствия, влияя на сплайсинг мРНК, структуру белка и взаимодействие Keap1 с Nrf2. Так, в иракской популяции курдов наблюдалась более высокая частота минорной аллели *A* и генотипа *AA* у лиц с ожирением, что коррелировало с более высокими ИМТ, окружностью талии и бедер по сравнению с носителями генотипов *AC* и *CC* [119]. При исследовании иранской популяции было обнаружено, что генотип *AA* с большей частотой встречался у пациентов с СД2 и при СД2, осложненным нейропатией [120].

В табл. 2 показано влияние однонуклеотидных замен в важнейших генах антиоксидантной системы на развитие ОС при ожирении и метаболических нарушениях.

**Таблица 2.** Однонуклеотидные замены в генах антиоксидантных ферментов и белков, регулирующих развитие окислительного стресса, при ожирении и метаболических заболеваниях

**Table 2.** Single-nucleotide substitutions in the genes of antioxidant enzymes and proteins regulating the development of oxidative stress in obesity and metabolic diseases

Однонуклеотидная замена	Ген, хромосома	Экспрессия гена, активность фермента, продукция АКМ, уровень ОС	Эффекты однонуклеотидной замены	Популяция, пол, возраст (годы)	Ссылки
-251A>G (rs2070424)	<i>SOD1</i> 21q22.11	Замена нуклеотида в интроне 3 <i>SOD1</i> , модулирует активность фермента и уровень ОС	SNP ассоциирован с ожирением у женщин: частота генотипов <i>GA+GG</i> выше при ожирении, чем в норме; более высокий уровень висцерального жира	Мексиканцы (м/ж, 56 ± 5)	[76]
47C>T (rs4880)	<i>SOD2</i> 6q25.3	Замена Ala16Val изменяет структуру сигнального MTS-пептида: <i>SOD2</i> ↓, АФК↑, ОС↑	Генотип <i>TT SOD2</i> увеличивал вдвое вероятность развития ожирения, относительно генотипов <i>CC</i> или <i>CT</i> . Генотип <i>CT</i> наблюдался у 90 % лиц с ожирением, а генотип <i>TT</i> ассоциировался со сниженной общей активностью <i>SOD</i>	Мексиканцы (м/ж, 56 ± 5). Мексиканцы (м/ж, 66 ± 8). Поляки (м/ж, 37–57)	[76] [78] [77]
172A>G (rs2536512)	<i>SOD3</i> 4p15.3	Замена Ala58Thr в структуре фермента: <i>SOD3</i> ↑, АФК↓, ОС↓	Аллель <i>G</i> ассоциирована с развитием ожирения, аллель <i>A</i> проявляет протективный эффект	Саудовская Аравия (м/ж, 42 ± 16)	[73]
-262C>T (rs1001179)	<i>CAT</i> 11p13	Однонуклеотидные замены в регуляторных областях гена: <i>CAT</i> ↓, Кат↓, H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ↑, ОС↑	Замена ассоциирована с ожирением и СД2; уровни каталазы были значительно выше у носителей аллели -269T по сравнению с гомозиготами по аллели <i>C</i>	Испанцы (м/д, 8,7 ± 0,1). Шведы (м/ж, 50 ± 10)	[80] [81]
-844A>G (rs769214)			Замена ассоциирована с препубертатным ожирением у детей, с более высоким весом, ИМТ и уровнем белка, связывающего жирные кислоты адипоцитов	Испанцы (м/д, 8,7 ± 0,1)	[12]
-89T>A (rs7943316)			Замена ассоциирована с препубертатным ожирением у детей	Испанцы (м/д, 8,7 ± 0,1)	[12]
594C>T (rs1050450)	<i>GPX1</i> 3p21.31	Замена Pro198Leu, аллель Leu ( <i>T</i> ): <i>GPX1</i> ↓, Gpx↓, H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ↑, гидроперекиси липидов↑, ОС↑	Аллель <i>T</i> ассоциирована с ожирением и инсулинорезистентностью у детей; данная аллель связана с повышенным риском атеросклероза у пациентов с СД2	Испанцы (м/д, 8,7 ± 0,1). Японцы (м/ж, 40–60)	[12] [12]
14362A>G (rs4902346)	<i>GPX2</i> 14q23.3	Минорная аллель <i>G</i> : <i>GPX2</i> ↓, Gpx↓, H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ↑, гидроперекиси липидов↑, пероксинитрит↑, ОС↑	Аллель <i>G</i> ассоциирована с риском СД2 у мужчин	Русские (м/ж, 61 ± 10)	[87]
1578A>G (rs1695)	<i>GSTP1</i> 11q13.2	Замена Ile105Val: <i>GSTP1</i> ↓, ксенобиотики↑, продукты ПОЛ↑, ОС↑	Генотипы <i>105Ile/Val</i> и <i>105Val/Val</i> ассоциированы с СД2 и ожирением у женщин; SNP ассоциирован с избыточной массой тела и ожирением в пожилом возрасте; генотип <i>105Val/Val</i> ассоциирован с СД2	Русские (м/ж, 61 ± 10). Бразильцы (м/ж, 60–98). Поляки (м/ж, 54 ± 11)	[90] [91] [93]
C>T (rs2551715), T>A (rs2911678), T>C (rs3757918)	<i>GSR</i> 8p12	Замены в интронах гена <i>GSR</i> . Минорные аллели увеличивают экспрессию <i>GSR</i> в поджелудочной железе, нервной системе, подкожной и висцеральной жировой ткани. GSH↑, АОС↑, ОС↓	Ассоциация с пониженным риском развития СД2 в группе пациентов с нормальной массой тела, ежедневно потребляющих достаточное количество овощей и фруктов. Генотип <i>T/T</i> rs2551715 в 2,5 раза реже отмечался у больных СД2 относительно контроля; генотип <i>A/A</i> rs2911678 — в 6 раз; генотип <i>C/C</i> rs3757918 — в 2,7 раза. Протективный эффект <i>GSR</i> в отношении риска СД2 не наблюдался у пациентов, не потреблявших растительную пищу, и у лиц с ИМТ >25	Русские (м/ж, 61 ± 11)	[94]

Окончание таблицы 2  
Table 2 (continued)

Однонуклеотидная замена	Ген, хромосома	Экспрессия гена, активность фермента, продукция АКМ, уровень ОС	Эффекты однонуклеотидной замены	Популяция, пол, возраст (годы)	Ссылки
<i>C&gt;T</i> (rs7211), <i>C&gt;G</i> (rs7212)	<i>TXNIP</i> 1q21.1	Минорные аллели в гене <i>TXNIP</i> : <i>TXNIP</i> ↑, <i>TXNIP</i> ↑, ингибирование редоксисомы, ОС↑	Ассоциация с гипергликемией, предрасположенностью к СД2, гипертонии; коррелируют с риском ИБС и атеросклероза; аллель <i>T</i> (rs7211) связана с более низким уровнем ИМТ и риском ожирения	Бразильцы (м/ж, 25–64). Китайцы (м, 63 ± 10). Мексиканцы (м, 53 ± 9). Американцы (м/ж, 19–60)	[100] [101] [102] [103]
$(GT)_n$ (rs3074372)	<i>HMOX1</i> 22q12	Аллели с $(GT)_n < 25$ : <i>HMOX1</i> ↑; ОС↓.	Сниженный риск ИБС. Пациенты с СД2 имели повышенный ИМТ, риск ИБС и атеросклероза	Кавказцы (м/ж, 57–72)	[106]
<i>-413T&gt;A</i> (rs2071746)		Аллели с $(GT)_n > 25$ : <i>HMOX1</i> ↓, ОС↑			
		Аллель <i>-413A</i> (протективная): <i>HMOX1</i> ↑, ОС↓.	Снижает частоту ИБС, инфаркта миокарда, стенокардии	Кавказцы (м/ж, 57–72). Восточная Азия (м/ж, 62 ± 6)	[106] [107]
<i>-617C&gt;A</i> (rs6721961)	<i>NFE2L2</i> 2q31.2	Замена локализована в промоторе гена, в ARE-последовательности. Минорная аллель <i>-617A</i> : <i>NFE2L2</i> ↓, экспрессия генов АОС↓, ОС↑	Ассоциирован с ожирением и риском сопряженных метаболических патологий	Китайцы (м, 50 ± 11)	[118]
<i>C&gt;A</i> (rs11085735)	<i>KEAP1</i> 19p13.2	Замена локализована в интроне 2, влияет на взаимодействие Кеар1 с Nrf2. Минорная аллель <i>A</i> : нарушение структуры <i>KEAP1</i> , взаимодействия с фактором транскрипции	Частота генотипа <i>AA</i> выше при ожирении, у носителей <i>AA</i> более высокие ИМТ, окружность талии и бедер. Более высокая частота генотипа <i>AA</i> у больных СД2 и при СД2, осложненном нейропатией	Курды (м/ж, 41 ± 10). Иранцы (м/ж, 56 ± 6)	[119] [120]

*Примечание.* ↑ — повышение экспрессии гена, активности фермента, уровня активированных кислородных метаболитов (АКМ) и окислительного стресса (ОС) относительно нормы; ↓ — снижение обсуждаемых показателей по сравнению с контролем; м/ж — мужчины/женщины, м/д — мальчики/девочки; ИМТ — индекс массы тела; ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД2 — сахарный диабет 2-го типа; КОР — ксантинооксидаза; МПО — миелопероксидаза; АФГ — активные формы галогенов; SOD — супероксиддисмутаза; АОС — антиоксидантная система.

Таким образом, работы последних десятилетий убедительно свидетельствуют о важной роли ОС в механизмах ожирения и сопряженных патологий и ведущем вкладе полиморфизма генов ферментов, продуцирующих АКМ, антиоксидантных ферментов и белков редокс-чувствительного сигнального пути Кеар1/Nrf2/ARE, контролирующего редокс-гомеостаз. Следует подчеркнуть, что нарушение редокс-гомеостаза вследствие генетической изменчивости системы прооксиданты – антиоксиданты способствует развитию фенотипа ожирения.

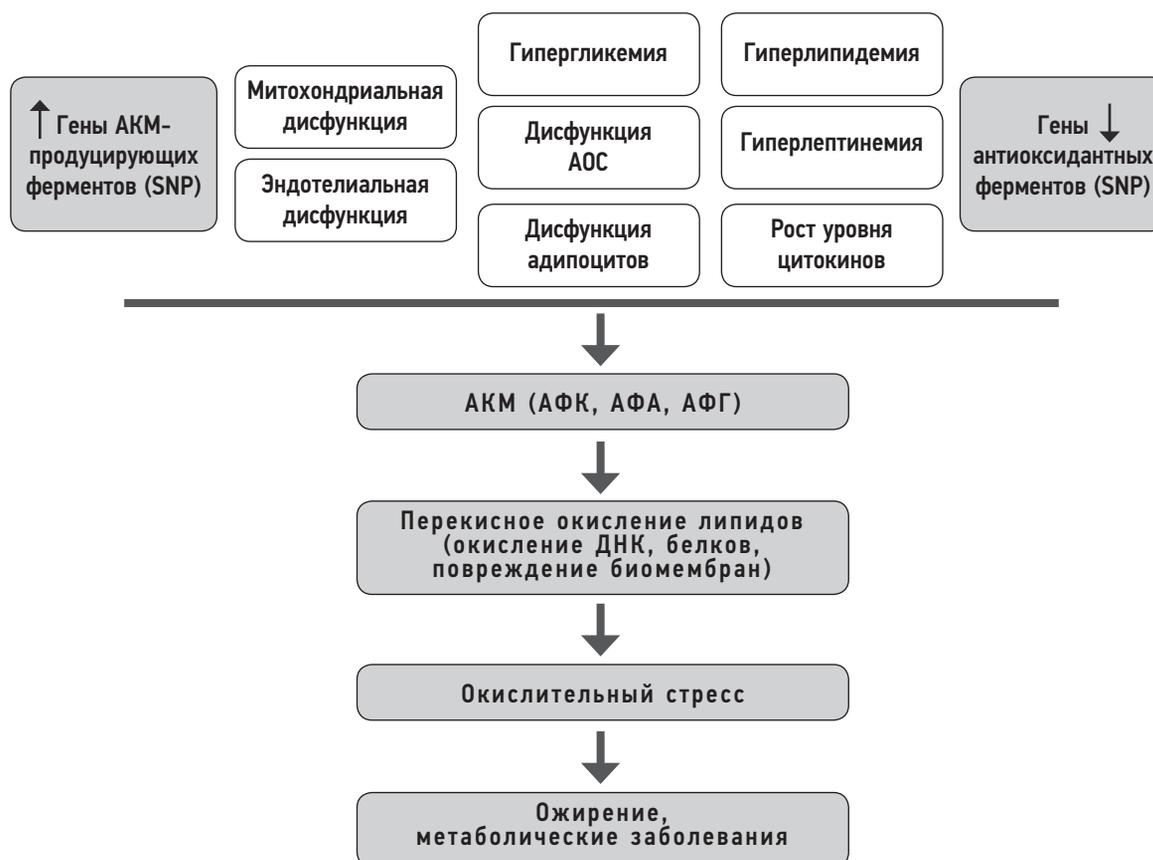
Влияние полиморфизма редокс-чувствительных генов на редокс-гомеостаз и риск ожирения и сопряженных метаболических патологий может значительно варьировать в разных популяциях, и эти различия связаны с межпопуляционными различиями в частотах минорных

аллелей и неравновесием сцепления между полиморфными локусами. Для большинства рассмотренных в обзоре однонуклеотидных замен характерна изменчивость популяционных частот (табл. 3). Частота минорной аллели в разных популяциях мира может отличаться на два порядка. Например, частота аллели *T* по rs1001179 гена *CAT* в среднем среди африканцев в 11 раз ниже по сравнению с популяциями европеоидов. В то же время частота аллели *C* по rs7212 гена *TXNIP* среди африканцев более чем в 2 раза превосходит таковую среди жителей стран Восточной Азии и в 10 раз выше по сравнению с популяционной частотой для европейских стран (табл. 3). В популяциях стран Восточной Азии частоты аллелей *G* (rs769214), *T* (rs1049982) гена *CAT* и аллели *G* (rs3815029) гена *GSTM2* являются преобладающими.

**Таблица 3.** Популяционные особенности частоты минорной аллели по исследуемым однонуклеотидным заменам (по данным проекта «1000 Genomes»)

**Table 3.** Population features of the frequency of the minor allele according to the studied single-nucleotide substitutions (according to the “1000 Genomes” project)

Ген	Однонуклеотидная замена (аллель)	Популяционная частота минорной аллели (среднее значение и диапазон изменчивости)		
		африканцы	Восточная Азия	европеоиды
<i>CYBA</i>	rs9932581 (T)	0,24 (0,11–0,32)	0,6 (0,46–0,68)	0,4 (0,34–0,47)
	rs4673 (A)	0,51 (0,45–0,59)	0,08 (0,05–0,13)	0,34 (0,21–0,47)
<i>XDH</i>	rs17011368(C)	0,12 (0,08–0,17)	0 (0–0,02)	0,05 (0,01–0,07)
<i>CYP2C8</i>	rs11572103 (A)	0,19 (0,14–0,23)	0	0 (0–0,01)
	rs11572080 (T)	0,01 (0–0,03)	0	0,12 (0,08–0,15)
	rs10509681 (C)	0,01 (0–0,03)	0	0,12 (0,08–0,15)
<i>MPO</i>	rs2333227 (T)	0,37 (0,56–0,69)	0,14 (0,12–0,17)	0,24 (0,19–0,29)
<i>NOS3</i>	rs1799983 (T)	0,07 (0,035–0,11)	0,13 (0,082–0,16)	0,34 (0,23–0,39)
	rs3918226 (T)	0 (0,0–0,025)	0	0,1 (0,07–0,12)
	rs3918188 (A)	0,37 (0,29–0,41)	0,29 (0,24–0,34)	0,31 (0,28–0,33)
	rs743506 (G)	0,47 (0,39–0,545)	0,2 (0,15–0,24)	0,29 (0,17–0,39)
	rs7830 (T)	0,19 (0,13–0,26)	0,41 (0,33–0,48)	0,35 (0,24–0,44)
	rs2070744 (C)	0,14 (0,08–0,18)	0,12 (0,1–0,15)	0,44 (0,31–0,5)
<i>SOD1</i>	rs2070424 (G)	0,2 (0,16–0,24)	0,51 (0,47–0,56)	0,07 (0,04–0,12)
<i>SOD2</i>	rs4880 (G)	0,42 (0,36–0,46)	0,12 (0,1–0,15)	0,47 (0,43–0,52)
<i>CAT</i>	rs1001179 (T)	0,02 (0–0,06)	0,03 (0,02–0,04)	0,23 (0,21–0,26)
	rs769214 (G)	0,44 (0,37–0,52)	0,73 (0,63–0,79)	0,33 (0,28–0,4)
	rs7943316 (T)	0,42 (0,34–0,52)	0,26 (0,19–0,34)	0,67 (0,59–0,71)
	rs1049982 (T)	0,44 (0,37–0,52)	0,73 (0,63–0,79)	0,33 (0,285–0,4)
<i>GPX1</i>	rs1050450 (A)	0,27 (0,22–0,34)	0,07 (0,05–0,12)	0,34 (0,28–0,4)
<i>GPX2</i>	rs4902346 (G)	0,41 (0,34–0,47)	0,13 (0,1–0,15)	0,19 (0,15–0,24)
<i>GPX5</i>	rs445870 (G)	0,59 (0,5–0,7)	0,51 (0,42–0,57)	0,31 (0,27–0,35)
<i>GPX6</i>	rs406113 (C)	0,75 (0,64–0,88)	0,51 (0,43–0,57)	0,33 (0,3–0,37)
<i>GSTP1</i>	rs1695 (G)	0,48 (0,4–0,54)	0,18 (0,1–0,22)	0,33 (0,28–0,39)
<i>GSTM1</i>	rs1056806 (T)	0,24 (0,21–0,31)	0,2 (0,17–0,25)	0,16 (0,09–0,22)
<i>GSTM2</i>	rs3815029 (G)	0,09 (0,06–0,12)	0,65 (0,64–0,67)	0,37 (0,34–0,38)
<i>PRDX3</i>	rs3740562 (A)	0,52 (0,46–0,55)	0,55 (0,52–0,58)	0,3 (0,26–0,32)
	rs2271362 (T)	0,37 (0,34–0,42)	0,49 (0,45–0,53)	0,27 (0,23–0,28)
	rs7768 (C)	0,48 (0,44–0,52)	0,57 (0,53–0,61)	0,31 (0,25–0,34)
	rs3377 (G)	0,11 (0,08–0,16)	0,31 (0,25–0,38)	0,56 (0,48–0,61)
<i>TXNIP</i>	rs7211 (G)	0,41 (0,36–0,46)	0,81 (0,69–0,87)	0,95 (0,94–0,97)
	rs7212 (C)	0,42 (0,34–0,46)	0,18 (0,11–0,31)	0,04 (0,03–0,05)
<i>HMOX1</i>	rs2071746 (A)	0,31 (0,23–0,37)	0,48 (0,45–0,5)	0,56 (0,53–0,59)
<i>NQO1</i>	rs1800566 (A)	0,18 (0,12–0,21)	0,42 (0,35–0,5)	0,21 (0,18–0,25)
	rs1131341 (A)	0 (0–0,02)	0,02 (0,02–0,03)	0,02 (0,01–0,03)
<i>NFE2L2</i>	rs6721961 (T)	0,06 (0,02–0,11)	0,24 (0,19–0,3)	0,13 (0,11–0,14)



**Рис. 2.** Механизмы развития окислительного стресса при ожирении и метаболических заболеваниях. АКМ — активированные кислородные метаболиты, АФК — активные формы кислорода, АФА — активные формы азота, АФГ — активные формы галогенов  
**Fig. 2.** Mechanisms of oxidative stress development in obesity and metabolic diseases

Таким образом, интенсивность разных звеньев метаболизма, приводящих к развитию ОС при ожирении, может иметь генетически обусловленные этнические и популяционные особенности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ исследований многих авторов, представленный в обзоре, показал, что при ожирении и сопутствующих метаболических заболеваниях наблюдаются нарушения редокс-гомеостаза и ОС, обусловленный, с одной стороны, недостаточностью антиоксидантной системы, и с другой — избыточной продукцией АФК, АФА и хлора. Зависимость ожирения от многих экзо- и эндогенных факторов, подчеркивает критическую роль дисбаланса в системе прооксиданты ↔ антиоксиданты, связанную с вариабельностью генов АКМ-продуцирующих ферментов, вызывающих развитие ОС, и генов ферментов АОС, препятствующих нарушению редокс-баланса. Исследованиями многих авторов доказано, что полиморфизм генов, связанных с ОС, приводящий к нарушению их функциональности, в значительной степени ассоциирован с риском ожирения и метаболических расстройств. Вследствие этого аллельные варианты этих генов могут представлять интерес для тестирования генетической

предрасположенности к ожирению. Продемонстрировано, что нарушение редокс-гомеостаза вследствие полиморфизма генов системы прооксиданты ↔ антиоксиданты способствует развитию патологического фенотипа ожирения. Механизмы развития окислительного стресса при ожирении и метаболических заболеваниях представлены на рис. 2.

Более глубокое понимание тонких механизмов генетической регуляции ОС, ассоциированного с ожирением, будет способствовать разработке эффективных способов коррекции ожирения и сопутствующих метаболических заболеваний.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: Н.П. Милютин, Т.П. Шкурат — разработка концепции и дизайна статьи, доработка, исправление и контроль научного содержания; М.А. Шкурат, Е.В. Машкина, Н.П. Милютин — поиск и анализ литературы, подготовка первоначальной версии статьи.

**Источник финансирования.** Работа была выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего

образования РФ в рамках государственного задания в сфере научной деятельности № FENW-2023-0018.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Authors' contribution.** Thereby, all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research, and preparation of the article, as well as read and approved the

final version before its publication. Personal contribution of the authors: N.P. Milyutina, T.P. Shkurat — conception and study design, critical revision for important intellectual content, editing, and supervision; M.A. Shkurat, E.V. Mashkina, N.P. Milyutina — search and analysis of literature, original draft preparation.

**Funding source.** The work was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of Russian Federation within the state assignment framework in the field of scientific activity No. FENW-2023-0018.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Loos R.J.F., Yeo G.S.H. The genetics of obesity: from discovery to biology // *Nat Rev Genet.* 2022. Vol. 23, No 2. P. 120–133. DOI: 10.1038/s41576-021-00414-z
- Lin X., Li H. Obesity: epidemiology, pathophysiology, and therapeutics // *Front Endocrinol.* 2021. Vol. 12. ID 706978. DOI: 10.3389/fendo.2021.706978
- Elks C.E., den Hoed M., Zhao J.H., et al. Variability in the heritability of body mass index: A systematic review and meta-regression // *Front Endocrinol.* 2012. Vol. 3. ID 29. DOI: 10.3389/fendo.2012.00029
- Hecker J., Freijer K., Hilgsmann M., Evers S.M.A.A. Burden of disease study of overweight and obesity; the societal impact in terms of cost-of-illness and health-related quality of life // *BMC Public Health.* 2022. Vol. 22. ID 46. DOI: 10.1186/s12889-021-12449-2
- Taherkhani S., Suzuki K., Ruhee R.T. A brief overview of oxidative stress in adipose tissue with a therapeutic approach to taking antioxidant supplements // *Antioxidants.* 2021. Vol. 10, No. 4. ID 594. DOI: 10.3390/antiox10040594
- Lechuga-Sancho A.M., Gallego-Andujar D., Ruiz-Ocaña P., et al. Obesity induced alterations in redox homeostasis and oxidative stress are present from an early age // *PLoS ONE.* 2018. Vol. 13. ID e0191547. DOI: 10.1371/journal.pone.0191547
- Forman H.J., Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy // *Nat Rev Drug Discov.* 2021. Vol. 20, No 9. P. 689–709. DOI: 10.1038/s41573-021-00267-5
- Sies H., Jones D.P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents // *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020. Vol. 21, No 3. P. 363–383. DOI: 10.1038/s41580-020-0230-3
- Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., и др. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. Москва: Слово, 2006. 556 с.
- Молдогазиева Н.Т., Мохосоев И.М., Мельникова Т.И., и др. Двойственная природа активных форм кислорода, азота и галогенов: их эндогенные источники, взаимопревращения и способы нейтрализации // *Успехи биологической химии.* 2020. Т. 60, № 1. С. 123–172.
- Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Free radicals in biology and medicine. 4<sup>th</sup> edition. New York: Oxford University Press, 2007. 704 p.
- Rupérez A.I., Gil A., Aguilera C.M. Genetics of oxidative stress in obesity // *Int J Mol Sci.* 2014. Vol. 15, No. 2. P. 3118–3144. DOI: 10.3390/ijms15023118
- Калинина Е.В., Иванова-Радкевич В.И., Чернов Н.Н. Роль микроРНК в регуляции редокс-зависимых процессов // *Биохимия.* 2019. Т. 84, № 11. С. 1538–1552. DOI: 10.1134/S0320972519110022
- McMurray F., Patte D.A., Harper M.E. Reactive oxygen species and oxidative stress in obesity — recent findings and empirical approaches // *Obesity.* 2016. Vol. 24, No. 11. P. 2301–2310. DOI: 10.1002/oby.21654
- Marseglia L., Manti S., D'Angelo G., et al. Oxidative stress in obesity: A critical component in human diseases // *Int J Mol Sci.* 2015. Vol. 16, No. 1. P. 379–400. DOI: 10.3390/ijms16010378
- Manna P., Jain S.K. Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction, and the associated health risks: causes and therapeutic strategies // *Menbol Syndr Rel Disord.* 2015. Vol. 13, No. 10. P. 423–444. DOI: 10.1089/met.2015.0095
- Rohde K., Maria Keller M., la Cour Poulsen L., et al. Genetics and epigenetics in obesity // *Metabol Clin Experim.* 2019. Vol. 92. P. 37–50. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.10.007
- Кузьменко Д.И., Удинцев С.Н., Климентьева Т.К., Сербров В.Ю. Окислительный стресс жировой ткани как первичное звено патогенеза резистентности к инсулину // *Биомедицинская химия.* 2016. Т. 62, № 1. С. 14–21. DOI: 10.18097/PBMC20166201014
- Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M., et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome // *J Clin Invest.* 2004. Vol. 114, No. 12. P. 1752–1761. DOI: 10.1172/JCI21625
- Masschelin P.M., Cox A.R., Chernis N., Hartig S.M. The impact of oxidative stress on adipose tissue energy balance // *Front Physiol.* 2020. Vol. 10. ID 1638. DOI: 10.3389/fphys.2019.01638
- Ochoa M.C., Razquin C., Zalba G., et al. G allele of the –930A>G polymorphism of the CYBA gene is associated with insulin resistance in obese subjects // *J Physiol Biochem.* 2008. Vol. 64, No. 2. P. 127–134. DOI: 10.1007/BF03168240
- Lee H., Jose P.A. Coordinated contribution of NADPH oxidase- and mitochondria-derived reactive oxygen species in metabolic syndrome and its implication in renal dysfunction // *Front Pharmacol.* 2021. Vol. 12. ID 670076. DOI: 10.3389/fphar.2021.670076
- Begum R., Thota S., Abdulkadir A., et al. NADPH oxidase family proteins: signaling dynamics to disease management // *Cell Mol Immunol.* 2022. Vol. 19, No. 5. P. 660–686. DOI: 10.1038/s41423-022-00858-1
- Touyz R.M., Briones A.M., Sedeek M., et al. NOX isoforms and reactive oxygen species in vascular health // *Mol Interv.* 2011. Vol. 11, No. 1. P. 27–35. DOI: 10.1124/mi.11.1.5
- DeVallance E., Li Y., Jurczak M.J., et al. The role of NADPH oxidases in the etiology of obesity and metabolic syndrome: contribution of individual isoforms and cell biology // *Antioxid Redox Signal.* 2019. Vol. 31, No. 10. P. 687–709. DOI: 10.1089/ars.2018.7674

26. De Fano M., Bartolini D., Tortoioli C., et al. Adipose tissue plasticity in response to pathophysiological cues: A connecting link between obesity and its associated comorbidities // *Int J Mol Sci*. 2022. Vol. 23, No. 10. ID 5511. DOI: 10.3390/ijms23105511
27. Moreno M.U., San Jose G., Orbe J., et al. Preliminary characterisation of the promoter of the human *p22(phox)* gene: identification of a new polymorphism associated with hypertension // *FEBS Lett*. 2003. Vol. 542, No. 1–3. P. 27–31. DOI: 10.1016/S0014-5793(03)00331-4
28. San Jose G., Moreno M.U., Olivan S., et al. Functional effect of the *p22phox* –930A/G polymorphism on *p22phox* expression and NADPH oxidase activity in hypertension // *Hypertension*. 2004. Vol. 44, No. 2. P. 163–169. DOI: 10.1161/01.HYP.0000134790.02026.e4
29. Guzik T.J., West N.E., Black E., et al. Functional effect of the C242T polymorphism in the NAD(P)H oxidase *p22phox* gene on vascular superoxide production in atherosclerosis // *Circulation*. 2000. Vol. 102, No. 15. P. 1744–1747. DOI: 10.1161/01.CIR.102.15.1744
30. Schreiber R., Ferreira-Sae M.C., Tucunduva A.C., et al. CYBA C242T polymorphism is associated with obesity and diabetes mellitus in Brazilian hypertensive patients // *Diabet Med*. 2012. Vol. 29, No. 7. P. e55–e61. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2012.03594.x
31. Wyche K.E., Wang S.S., Griending K.K., et al. C242T CYBA polymorphism of the NADPH oxidase is associated with reduced respiratory burst in human neutrophils // *Hypertension*. 2004. Vol. 43, No. 6. P. 1246–1251. DOI: 10.1161/01.HYP.0000126579.50711.62
32. Азарова Ю.Э., Клёсова Е.Ю., Самгина Т.А., и др. Роль полиморфных вариантов гена *CYBA* в патогенезе сахарного диабета 2 типа // *Медицинская генетика*. 2019. Т. 18, № 8. С. 37–48. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.08.37-48
33. Pourgholi L., Pourgholi F., Ziaee S., et al. The association between *CYBA* gene C242T variant and risk of metabolic syndrome // *Eur J Clin Invest*. 2020. Vol. 50, No. 9. ID e13275. DOI: 10.1111/eci.13275
34. Osmenda G., Matusik P.T., Sliwa T., et al. Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase *p22phox* subunit polymorphisms, systemic oxidative stress, endothelial dysfunction, and atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus // *Pol Arch Intern Med*. 2021. Vol. 131, No. 5. P. 447–454. DOI: 10.20452/pamw.15937
35. Hayaishi-Okano R., Yamasaki Y., Kajimoto Y., et al. Association of NAD(P)H oxidase *p22phox* gene variation with advanced carotid atherosclerosis in Japanese type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26, No. 2. P. 458–463. DOI: 10.2337/diacare.26.2.458
36. Бушуева О.Ю. Генетические варианты rs1049255 *CYBA* и rs2333227 *MPO* ассоциированы с предрасположенностью к ишемической болезни сердца русских жителей Центральной России // *Кардиология*. 2020. Т. 60, № 10. С. 47–54. DOI: 10.18087/cardio.2020.10.n1229
37. Schirmer M., Hoffmann M., Kaya E., et al. Genetic polymorphisms of NAD(P)H oxidase: variation in subunit expression and enzyme activity // *Pharmacogenomics J*. 2008. Vol. 8, No. 4. P. 297–304. DOI: 10.1038/sj.tpj.6500467
38. Азарова Ю.Э., Клёсова Е.Ю., Коломоец И.И., и др. Полиморфные варианты гена бета-цепи цитохрома b-245 НАДФН-оксидазы: связь с показателями редокс-гомеостаза и риском развития сахарного диабета 2-го типа // *Генетика*. 2020. Т. 56, № 7. С. 834–841. DOI: 10.31857/S0016675820070012
39. Das M., Saucedo C., Webster N.J.G. Mitochondrial dysfunction in obesity and reproduction // *Endocrinology*. 2021. Vol. 162, No. 1. ID bqaa158. DOI: 10.1210/endo/bqaa158
40. Ritov V.B., Menshikova E.V., Azuma K., et al. Deficiency of electron transport chain in human skeletal muscle mitochondria in type 2 diabetes mellitus and obesity // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010. Vol. 298, No. 1. P. E49–E58. DOI: 10.1152/ajpendo.00317.2009
41. Guo L.-J., Oshida Y., Fuku N., et al. Mitochondrial genome polymorphisms associated with type-2 diabetes or obesity // *Mitochondrion*. 2005. Vol. 5, No. 1. P. 15–33. DOI: 10.1016/j.mito.2004.09.001
42. Flaquer A., Baumbach C., Kriebel J., et al. Mitochondrial genetic variants identified to be associated with bmi in adults // *PLoS ONE*. 2014. Vol. 9, No. 8. ID e105116. DOI: 10.1371/journal.pone.0105116
43. de Marco G., Garcia-Garcia A.B., Real J.T., et al. Respiratory chain polymorphisms and obesity in the Spanish population, a cross-sectional study // *BMJ Open*. 2019. Vol. 9, No. 2. ID e027004. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-027004
44. Андреев А.Ю., Кушнарева Ю.Е., Мерфи А.Н., Старков А.А. Митохондриальный метаболизм активных форм кислорода: десять лет спустя // *Биохимия*. 2015. Т. 80, № 5. С. 612–630. DOI: 10.1134/S0006297915050028
45. Bortolotti M., Polito L., Battelli M.G., Bolognesi A. Xanthine oxidoreductase: One enzyme for multiple physiological tasks // *Redox Biology*. 2021. Vol. 41, No. 5. ID 101882. DOI: 10.1016/j.redox.2021.101882
46. Kudo M., Moteki T., Sasaki T., et al. Functional characterization of human xanthine oxidase allelic variants // *Pharmacogenom*. 2008. Vol. 18, No. 3. P. 243–251. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3282f55e2e
47. Klisic A., Kocic G., Kavacic N., et al. Body mass index is independently associated with xanthine oxidase activity in overweight/obese population // *Eat Weight Disord*. 2020. Vol. 25, No. 1. P. 9–15. DOI: 10.1007/s40519-018-0490-5
48. Furge L.L., Guengerich F.P. Cytochrome p450 enzymes in drug metabolism and chemical toxicology: An introduction // *Biochem Mol Biol Educ*. 2006. Vol. 34, No. 2. P. 66–74. DOI: 10.1002/bmb.2006.49403402066
49. Veith A., Moorthy B. Role cytochrome P450s in the generation and metabolism of reactive oxygen species // *Curr Opin Toxicol*. 2018. Vol. 7, No. 2. P. 44–51. DOI: 10.1016/j.cotox.2017.10.003
50. Arnold W.R., Zelasko S., Meling D.D., et al. Polymorphisms of CYP2C8 alter first-electron transfer kinetics and increase catalytic uncoupling // *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20, No. 18. ID 4626. DOI: 10.3390/ijms20184626
51. Krogstad V., Peric A., Robertsen I., et al. Correlation of body weight and composition with hepatic activities of cytochrome P450. Enzymes // *J Pharm Sci*. 2021. Vol. 110, No. 1. P. 432–437. DOI: 10.1016/j.xphs.2020.10.027
52. Polonikov A., Kharchenko A., Bykanova M., et al. Polymorphisms of CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19 and risk of coronary heart disease in Russian population // *Gene*. 2017. Vol. 627. P. 451–459. DOI: 10.1016/j.gene.2017.07.004
53. Wang Q., Xie Z., Zhang W., et al. Myeloperoxidase deletion prevents high-fat diet-induced obesity and insulin resistance // *Diabetes*. 2014. Vol. 63, No. 12. P. 4172–4185. DOI: 10.2337/db14-0026
54. Панасенко О.М., Сергиенко В.И. Галогенирующий стресс и его биомаркеры // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2010. № 1. С. 27–39.
55. Herishanu Y., Rogowski O., Polliack A., Marilus R. Leukocytosis in obese individuals: possible link in patients with unexplained persistent neutrophilia // *Eur J Haematol*. 2006. Vol. 76, No. 6. P. 516–520. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2006.00658.x
56. Piedrafita F.J., Molander R.B., Vansant G., et al. An Alu element in the myeloperoxidase promoter contains a composite SP1-thyroid

- hormone-retinoic acid response element // *J Biol Chem*. 1996. Vol. 271, No. 24. P. 14412–14420. DOI: 10.1074/jbc.271.24.14412
- 57.** Kumar A.P., Piedrafita F.J., Reynolds W.F. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands regulate myeloperoxidase expression in macrophages by an estrogen-dependent mechanism involving the –463GA promoter polymorphism // *J Biol Chem*. 2004. Vol. 279, No. 9. P. 8300–8315. DOI: 10.1074/jbc.M311625200
- 58.** Liu Y.-C., Chung C.-J., Shiue H.-S., et al. Genetic polymorphisms of myeloperoxidase and their effect on hypertension // *Blood Pressure*. 2013. Vol. 22, No. 5. P. 282–289. DOI: 10.3109/08037051.2012.759331
- 59.** Özgen I.T., Torun E., Ergen A., et al. Myeloperoxidase 463 G>A and superoxide dismutase Ala16Val gene polymorphisms in obese children // *Turk J Pediatr*. 2014. Vol. 56, No. 5. P. 511–517.
- 60.** Oliveira-Paula G.H., Lacchini R., Tanus-Santos J.E. Endothelial nitric oxide synthase: From biochemistry and gene structure to clinical implications of NOS3 polymorphisms // *Gene*. 2016. Vol. 575, No. 2 Pt3. P. 584–599. DOI: 10.1016/j.gene.2015.09.061
- 61.** Park H.K., Kim S.K., Kwon O.Y., et al. Analysis between nitric oxide synthase 1 (*NOS1*) and risk of obesity // *Mol Cell Toxicol*. 2016. Vol. 12, No. 6. P. 217–222. DOI: 10.1007/s13273-016-0026-x
- 62.** Sansbury B.E., Hill B.G. Anti-obesogenic role of endothelial nitric oxide synthase // *Vitam Horm*. 2014. Vol. 96, No. 4. P. 323–346. DOI: 10.1016/B978-0-12-800254-4.00013-1
- 63.** Podolsky R.H., Barbeau P., Kang H.-S., et al. Candidate genes and growth curves for adiposity in African- and European-American youth // *Int J Obes (Lond)*. 2007. Vol. 31, No. 10. P. 1491–1499. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803673
- 64.** Joshi M.S., Mineo C., Shaul P.W., et al. Biochemical consequences of the NOS3 Glu298Asp variation in human endothelium: altered caveolar localization and impaired response to shear // *Faseb J*. 2007. Vol. 21, No. 11. P. 2655–2663. DOI: 10.1096/fj.06-7088com
- 65.** Акопян А.А., Кириллова К.И., Стражеско И.Д., и др. Связь полиморфизма генов *AGT*, *ACE*, *NOS3* с субклиническими изменениями артериальной стенки и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний // *Клиническая практика*. 2020. Т. 11, № 1. С. 30–41. DOI: 10.17816/clinpract18572
- 66.** Souza-Costa D.C., Belo V.A., Silva P.S., et al. eNOS haplotype associated with hypertension in obese children and adolescents // *Int J Obes (Lond)*. 2011. Vol. 35, No. 7. P. 387–392. DOI: 10.1038/ijo.2010.146
- 67.** De Miranda J.A., Lacchini R., Belo V.A., et al. The effects of endothelial nitric oxide synthase tagSNPs on nitrite levels and risk of hypertension and obesity in children and adolescents // *J Hum Hypertens*. 2015. Vol. 29, No. 2. P. 109–114. DOI: 10.1038/jhh.2014.48
- 68.** Cooke G.E., Doshi A., Binkley P.F. Endothelial nitric oxide synthase gene: prospects for treatment of heart disease // *Pharmacogenomics*. 2007. Vol. 8, No. 12. P. 1723–1734. DOI: 10.2217/14622416.8.12.1723
- 69.** Nakata S., Tsutsui M., Shimokawa H., et al. Spontaneous myocardial infarction in mice lacking all nitric oxide synthase isoforms // *Circulation*. 2008. Vol. 117, No. 17. P. 2211–2223. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742692
- 70.** Sansbury B.E., Cummins T.D., Tang Y., et al. Overexpression of endothelial nitric oxide synthase prevents diet-induced obesity and regulates adipocyte phenotype // *Circ Res*. 2012. Vol. 111, No. 9. P. 1176–1189. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.266395
- 71.** Miranda J.A., Belo V.A., Souza-Costa D.C., et al. eNOS polymorphism associated with metabolic syndrome in children and adolescents // *Mol Cell Biochem*. 2013. Vol. 372, No. 1–2. P. 155–160. DOI: 10.1007/s11010-012-1456-y
- 72.** Aftabi Y., Gilani N., Ansarin A., et al. Female-biased association of *NOS2-c.1823C>T* (rs2297518) with co-susceptibility to metabolic syndrome and asthma // *Can J Physiol Pharmacol*. 2023. Vol. 101, No. 4. P. 200–213. DOI: 10.1139/cjpp-2022-0334
- 73.** Gusti A.M.T., Qusti S.Y., Alshammari E.M., et al. Antioxidants-related superoxide dismutase (*SOD*), catalase (*CAT*), glutathione peroxidase (*GPX*), glutathione-S-transferase (*GST*), and nitric oxide synthase (*NOS*) gene variants analysis in an obese population: a preliminary case-control study // *Antioxidants (Basel)*. 2021. Vol. 10, No. 4. ID 595. DOI: 10.3390/antiox10040595
- 74.** Tinahones F.J., Murri-Pierri M., Garrido-Sánchez L., et al. Oxidative stress in severely obese persons is greater in those with insulin resistance // *Obesity*. 2012. Vol. 17, No. 2. P. 240–246. DOI: 10.1038/oby.2008.536
- 75.** Perry J.J.P., Shin D.S., Getzoff E.D., Tainer J.A. The structural biochemistry of the superoxide dismutases // *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom*. 2010. Vol. 1804, No. 2. P. 245–262. DOI: 10.1016/j.bbapap.2009.11.004
- 76.** Hernandez-Guerrero C., Hernandez-Chavez P., Romo-Palafox I., et al. Genetic polymorphisms in *SOD* (rs2070424, rs7880) and *CAT* (rs7943316, rs1001179) enzymes are associated with increased body fat percentage and visceral fat in an obese population from Central Mexico // *Arch Med Res*. 2016. Vol. 47, No. 5. P. 331–339. DOI: 10.1016/j.arcmed.2016.08.007
- 77.** Lewandowski Ł., Kepinska M., Milnerowicz H. Alterations in concentration/activity of superoxide dismutases in context of obesity and selected single nucleotide polymorphisms in genes: *SOD1*, *SOD2*, *SOD3* // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, No. 14. ID 5069. DOI: 10.3390/ijms21145069
- 78.** Echart Montano M.A., Barrio Lera J.P., Valle Gottlieb M.G., et al. Association between manganese superoxide dismutase (MnSOD) gene polymorphism and elderly obesity // *Mol Cell Biochem*. 2009. Vol. 328, No. 3. P. 33–40. DOI: 10.1007/s11010-009-0071-z
- 79.** Sutton A., Imbert A., Igoudjil A., et al. The manganese superoxide dismutase Ala16Val dimorphism modulates both mitochondrial import and mRNA stability // *Pharmacogenet Genomics*. 2005. Vol. 15, No. 5. P. 311–319. DOI: 10.1097/01213011-200505000-00006
- 80.** Nandi A., Yan L.J., Jana C.K., Das N. Role of catalase in oxidative stress- and age-associated degenerative diseases // *Oxid Med Cell Longev*. 2019. Vol. 2019, No. 11. ID 9613090. DOI: 10.1155/2019/9613090
- 81.** Forsberg L., Lyrenäs L., Morgenstern R., De Faire U. A common functional C-T substitution polymorphism in the promoter region of the human catalase gene influences transcription factor binding, reporter gene transcription and is correlated to blood catalase levels // *Free Radic Biol Med*. 2001. Vol. 30, No. 5. P. 500–505. DOI: 10.1016/s0891-5849(00)00487-1
- 82.** Ruperez A.I., Olza J., Gil-Campos M., et al. Are catalase –844A/G polymorphism and activity associated with childhood obesity? // *Antioxid Redox Signal*. 2013. Vol. 19, No. 16. P. 1970–1975. DOI: 10.1089/ars.2013.5386
- 83.** Ершова О.А., Баирова Т.А. Распространенность полиморфизма –262C/T гена каталазы (rs1001179) у русских и бурят Восточной Сибири с эссенциальной артериальной гипертензией // *Acta Biomedica Scientifica*. 2015. № 3. С. 70–73.
- 84.** Brigelius-Flohe R., Flohe L. Regulatory phenomena in the glutathione peroxidase superfamily // *Antiox Redox Signal*. 2020. Vol. 33, No. 7. P. 498–516. DOI: 10.1089/ars.2019.7905

- 85.** Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Система глутатиона. 1. Синтез, транспорт, глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы // Биомедицинская химия. 2009. Т. 55, № 3. С. 255–277.
- 86.** Hernandez Guerrero C., Hernandez Chávez P., Castro N.M., et al. Glutathione peroxidase-1 Pro200Leu polymorphism (rs1050450) is associated with morbid obesity independently of the presence of prediabetes or diabetes in women from Central Mexico // *Nutr Hosp*. 2015. Vol. 32, No. 4. P. 1516–1525. DOI: 10.3305/nh.2015.32.4.9500
- 87.** Азарова Ю.Э., Клёсова Е.Ю., Бушуева О.Ю., и др. Полиморфный вариант гена *GPx2* (rs4902346) и предрасположенность к сахарному диабету 2-го типа // *Медицинская генетика*. 2020. Т. 19, № 2. С. 17–27. DOI: 10.25557/2073-7998.2020.02.17-27
- 88.** Costa-Urrutia P., Flores-Buendía A.M., Ascencio-Montiel I., et al. antioxidant enzymes haplotypes and polymorphisms associated with obesity in Mexican children // *Antioxidants*. 2020. Vol. 9, No. 8. ID 684. DOI: 10.3390/antiox9080684
- 89.** Johansson A.-S., Stenberg G., Widersten M., Mannervik B. Structure-activity relationships and thermal stability of human glutathione transferase P1-1 governed by the H-site residue 105 // *J Mol Biol*. 1998. Vol. 278, No. 3. P. 687–698. DOI: 10.1006/jmbi.1998.1708
- 90.** Азарова Ю.Э., Конопля А.И., Полониов А.В. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз и предрасположенность к сахарному диабету 2 типа у жителей Центрального Черноземья // *Медицинская генетика*. 2017. Т. 16, № 4. С. 29–34.
- 91.** Chielle E.O., Fortuna P.C., Maziero J.S. Association between the glutathione S-transferase P1 (*GSTP1*) *Ile105Val* gene polymorphism in obese and overweight patients over 60 years // *J Bras Patol Med Lab*. 2016. Vol. 52, No. 4. P. 211–216. DOI: 10.5935/1676-2444.20160035
- 92.** Yang S.-A. Lack of association between glutathione s-transferase mu 1 (*GSTM1*) gene polymorphisms and obesity // *J Exerc Rehabil*. 2017. Vol. 13, No. 5. P. 608–612. DOI: 10.12965/jer.1735128.564
- 93.** Klusek J., Błońska-Sikora E., Witczak B., Orlewska K. Glutathione S-transferases gene polymorphism influence on the age of diabetes type 2 onset // *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020. Vol. 8, No. 2. ID e001773. DOI: 10.1136/bmjdr-2020-001773
- 94.** Азарова Ю.Э., Клёсова Е.Ю., Полониов А.В. Полиморфные варианты гена глутатионредуктазы — новые генетические маркеры предрасположенности к сахарному диабету 2-го типа // *Терапевтический архив*. 2021. Т. 93, № 10. С. 1164–1170. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201101
- 95.** Hopkins B.L., Neumann C.A. Redoxins as gatekeepers of the transcriptional oxidative stress response // *Redox Biol*. 2019. Vol. 21, No. 2. ID 101104. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101104
- 96.** Huh J.Y., Kim Y., Jeong J., et al. Peroxiredoxin 3 is a key molecule regulating adipocyte oxidative stress, mitochondrial biogenesis, and adipokine expression // *Antioxid Redox Signal*. 2012. Vol. 16, No. 3. P. 229–243. DOI: 10.1089/ars.2010.3766
- 97.** Hiroi M., Nagahara Y., Miyauchi R., et al. The combination of genetic variations in the PRDX3 gene and dietary fat intake contribute to obesity risk // *Obesity*. 2011. Vol. 19, No. 4. P. 882–887. DOI: 10.1038/oby.2010.275
- 98.** Yoshihara E., Masaki S., Matsuo Y., et al. Thioredoxin/Txnip: redoxosome, as a redox switch for the pathogenesis of diseases // *Front Immunol*. 2014. Vol. 4, No. 1. ID 514. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00514
- 99.** Bodnar J.S., Chatterjee A., Castellani L.W., et al. Positional cloning of the combined hyperlipidemia gene *Hyplip1* // *Nat Genet*. 2002. Vol. 30, No. 1. P. 110–116. DOI: 10.1038/ng811
- 100.** Ferreira N.E., Omae S., Pereira A., et al. Thioredoxin interacting protein genetic variation is associated with diabetes and hypertension in the Brazilian general population // *Atherosclerosis*. 2012. Vol. 221, No. 1. P. 131–136. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.009
- 101.** Wang X.-B., Han Y.-D., Zhang S., et al. Associations of polymorphisms in TXNIP and gene-environment interactions with the risk of coronary artery disease in a Chinese Han population // *J Cell Mol Med*. 2016. Vol. 20, No. 12. P. 2362–2373. DOI: 10.1111/jcmm.12929
- 102.** Jimenez-Osorio A.S., Gonzalez-Reyes S., Garcia-Nino W.R., et al. association of nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, thioredoxin interacting protein, and heme oxygenase-1 gene polymorphisms with diabetes and obesity in Mexican patients // *Oxid Med Cell Longev*. 2016. Vol. 2016. ID 7367641. DOI: 10.1155/2016/7367641
- 103.** Das S.K., Sharma N.K., Hasstedt S.J., et al. An integrative genomics approach identifies activation of thioredoxin/thioredoxin reductase-1-mediated oxidative stress defense pathway and inhibition of angiogenesis in obese nondiabetic human subjects // *J Clin Endocrin Metabol*. 2011. Vol. 96, No. 8. P. E1308–E1313. DOI: 10.1210/jc.2011-0101
- 104.** Abraham N.G., Junge J.M., Drummond G.S. Translational significance of heme oxygenase in obesity and metabolic syndrome // *Trends Pharmacol Sci*. 2016. Vol. 37, No. 1. P. 17–36. DOI: 10.1016/j.tips.2015.09.003
- 105.** Gozzelino R., Jeney V., Soares M.P. Mechanisms of cell protection by heme oxygenase-1 // *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2010. Vol. 50. P. 323–354. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.010909.105600
- 106.** Ma L.-L., Sun L., Wang Y.-X., et al. Association between HO1 gene promoter polymorphisms and diseases (review) // *Mol Med Rep*. 2022. Vol. 25, No. 1. ID 29. DOI: 10.3892/mmr.2021.12545
- 107.** Zhang M.-M., Zheng Y.-Y., Gao Y., et al. Heme oxygenase-1 gene promoter polymorphisms are associated with coronary heart disease and restenosis after percutaneous coronary intervention: A meta-analysis // *Oncotarget*. 2016. Vol. 50, No. 7. P. 83437–83450. DOI: 10.18632/oncotarget.13118
- 108.** Lee W.S., Ham W., Kim J. Roles of NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 in diverse diseases // *Life (Basel)*. 2021. Vol. 11, No. 12. ID 1301. DOI: 10.3390/life11121301
- 109.** Palming J., Sjöholm K., Jernås M., et al. The expression of NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 is high in human adipose tissue, reduced by weight loss, and correlates with adiposity, insulin sensitivity, and markers of liver dysfunction // *J Clin Endocrinol Metab*. 2007. Vol. 92, No. 6. P. 2346–2352. DOI: 10.1210/jc.2006-2476
- 110.** Ross D., Siegel D. The diverse functionality of NQO1 and its roles in redox control // *Redox Biol*. 2021. Vol. 41. ID 101950. DOI: 10.1016/j.redox.2021.101950
- 111.** Gutiérrez-Cuevas J., Galicia-Moreno M., Monroy-Ramírez H.C., et al. The role of NRF2 in obesity-associated cardiovascular risk factors // *Antioxidants (Basel)*. 2022. Vol. 11, No. 2. ID 235. DOI: 10.3390/antiox11020235
- 112.** Cho H.-Y., Marzec J., Kleeberger S.R. Functional polymorphisms in Nrf2: implications for human disease // *Free Radic Biol Med*. 2015. Vol. 88, No. B. P. 362–372. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.012
- 113.** Пороховник Л.Н., Писарев В.М. Связь аллельных вариантов гена *NFE2L2* транскрипционного фактора NRF2 с патогенезом многофакторных заболеваний // *Генетика*. 2017. Т. 53, № 8. С. 895–910. DOI: 10.6878/S0016675817080057
- 114.** Chen Q.M., Maltagliati A.J. Nrf2 at the heart of oxidative stress and cardiac protection // *Physiol Genomics*. 2018. Vol. 50, No. 2. P. 77–97. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00041.2017
- 115.** Kwak M.-K., Itoh K., Yamamoto M., Kensler T.W. Enhanced expression of the transcription factor Nrf2 by cancer chemopreventive

agents: role of antioxidant response element-like sequences in the *nrf2* promoter // *Mol Cell Biol*. 2002. Vol. 22, No. 9. P. 2883–2892. DOI: 10.1128/MCB.22.9.2883-2892.2002

**116.** Xia Y., Zhai X., Qiu Y., et al. The *Nrf2* in obesity: A friend or foe? // *Antioxidants*. 2022. Vol. 11, No. 10. ID 2067. DOI: 10.3390/antiox11102067

**117.** Vasileva L.V., Savova M.S., Amirova K.M., et al. Obesity and NRF2-mediated cytoprotection: Where is the missing link? // *Pharmacol Res*. 2020. Vol. 156, No. 6. ID 104760. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104760

**118.** Wang X., Chen H., Liu J., et al. Association between the NF-E2 related factor 2 gene polymorphism and oxidative stress, anti-oxi-

dativ status, and newly-diagnosed type 2 diabetes mellitus in a chinese population // *Int J Mol Sci*. 2015. Vol. 16, No. 7. P. 16483–16496. DOI: 10.3390/ijms160716483

**119.** Ahmad A.A., Rahimi Z., Vaisi-Raygani A. *Keap1* gene variants (rs11085735) and lipid profile in obese individuals from Kurdistan, Iraq // *Avicenna J Med Biochem*. 2022. Vol. 10, No. 2. P. 95–100. DOI: 10.34172/ajmb.2022.2389

**120.** Khalili F., Vaisi-Raygani A., Shakiba E., et al. Oxidative stress parameters and *keap 1* variants in T2DM: Association with T2DM, diabetic neuropathy, diabetic retinopathy, and obesity // *J Clin Lab Anal*. 2022. Vol. 36, No. 1. ID e24163. DOI: 10.1002/jcla.24163

## REFERENCES

**1.** Loos RJF, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genet*. 2022;23(2):120–133. DOI: 10.1038/s41576-021-00414-z

**2.** Lin X, Li H. Obesity: epidemiology, pathophysiology, and therapeutics. *Front Endocrinol*. 2021;12:706978. DOI: 10.3389/fendo.2021.706978

**3.** Elks CE, den Hoed M, Zhao JH, et al. Variability in the heritability of body mass index: A systematic review and meta-regression. *Front Endocrinol*. 2012;3:29. DOI: 10.3389/fendo.2012.00029

**4.** Hecker J, Freijer K, Hilgsmann M, Evers SMAA. Burden of disease study of overweight and obesity; the societal impact in terms of cost-of-illness and health-related quality of life. *BMC Public Health*. 2022;22:46. DOI: 10.1186/s12889-021-12449-2

**5.** Taherkhani S, Suzuki K, Ruhee RT. A brief overview of oxidative stress in adipose tissue with a therapeutic approach to taking antioxidant supplements. *Antioxidants*. 2021;10(4):594. DOI: 10.3390/antiox10040594

**6.** Lechuga-Sancho AM, Gallego-Andujar D, Ruiz-Ocaña P, et al. Obesity induced alterations in redox homeostasis and oxidative stress are present from an early age. *PLoS ONE*. 2018;13:e0191547. DOI: 10.1371/journal.pone.0191547

**7.** Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20(9):689–709. DOI: 10.1038/s41573-021-00267-5

**8.** Sies H, Jones DP. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020;21(3):363–383. DOI: 10.1038/s41580-020-0230-3

**9.** Men'shchikova EB, Lankin VZ, Zenkov NK, et al. *Okislitel'nyy stress. Prokhsidanty i antioksidanty*. Moscow: Slovo, 2006. 556 p. (In Russ.)

**10.** Moldogazieva NT, Mokhosoev IM, Mel'nikova TI, et al. Dvoistvennaya priroda aktivnykh form kisloroda, azota i galogenov: ikh ehndogennyye istochniki, vzaimoprevrashcheniya i sposoby neitralizatsii. *Uspekhi Biologicheskoi Khimii*. 2020;60(1):123–172. (In Russ.)

**11.** Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine*. 4<sup>th</sup> edition. New York: Oxford University Press, 2007. 704 p.

**12.** Rupérez AI, Gil A, Aguilera CM. Genetics of oxidative stress in obesity. *Int J Mol Sci*. 2014;15(2):3118–3144. DOI: 10.3390/ijms15023118

**13.** Kalinina EV, Ivanova-Radkevich VI, Chernov NN. Role of microRNAs in the regulation of redox-dependent processes. *Biochemistry (Moscow)*. 2019;84(11):1538–1552. (In Russ.) DOI: 10.1134/S0320972519110022

**14.** McMurray F, Patte DA, Harper ME. Reactive oxygen species and oxidative stress in obesity — recent findings and empirical approaches. *Obesity*. 2016;24(11):2301–2310. DOI: 10.1002/oby.21654

**15.** Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, et al. Oxidative stress in obesity: A critical component in human diseases. *Int J Mol Sci*. 2015;16(1):379–400. DOI: 10.3390/ijms16010378

**16.** Manna P, Jain SK. Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction, and the associated health risks: causes and therapeutic strategies. *Menfbol Syndr Rel Disord*. 2015;13(10):423–444. DOI: 10.1089/met.2015.0095

**17.** Rohde K, Maria Keller M, la Cour Poulsenc L, et al. Genetics and epigenetics in obesity. *Metabol Clin Experim*. 2019;92:37–50. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.10.007

**18.** Kuzmenko DI, Udintsev SN, Klimentyeva TK, Serebrov VYu. Oxidative stress in adipose tissue as a primary link in pathogenesis of insulin resistance. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2016;62(1):14–21. (In Russ.) DOI: 10.18097/PBMC20166201014

**19.** Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004;114(12):1752–1761. DOI: 10.1172/JCI21625

**20.** Masschelin PM, Cox AR, Chernis N, Hartig SM. The impact of oxidative stress on adipose tissue energy balance. *Front Physiol*. 2020;10:1638. DOI: 10.3389/fphys.2019.01638

**21.** Ochoa MC, Razquin C, Zalba G, et al. G allele of the –930A>G polymorphism of the *CYBA* gene is associated with insulin resistance in obese subjects. *J Physiol Biochem*. 2008;64(2):127–134. DOI: 10.1007/BF03168240

**22.** Lee H, Jose PA. Coordinated contribution of NADPH oxidase- and mitochondria-derived reactive oxygen species in metabolic syndrome and its implication in renal dysfunction. *Front Pharmacol*. 2021;12:670076. DOI: 10.3389/fphar.2021.670076

**23.** Begum R, Thota S, Abdulkadir A, et al. NADPH oxidase family proteins: signaling dynamics to disease management. *Cell Mol Immunol*. 2022;19(5):660–686. DOI: 10.1038/s41423-022-00858-1

**24.** Touyz RM, Briones AM, Sedek M, et al. NOX isoforms and reactive oxygen species in vascular health. *Mol Interv*. 2011;11(1):27–35. DOI: 10.1124/mi.11.1.5

**25.** DeVallance E, Li Y, Jurczak MJ, et al. The role of NADPH oxidases in the etiology of obesity and metabolic syndrome: contribution of individual isoforms and cell biology. *Antioxid Redox Signal*. 2019;31(10):687–709. DOI: 10.1089/ars.2018.7674

**26.** De Fano M, Bartolini D, Tortoioli C, et al. Adipose tissue plasticity in response to pathophysiological cues: A connecting link between obesity and its associated comorbidities. *Int J Mol Sci*. 2022;23(10):5511. DOI: 10.3390/ijms23105511

27. Moreno MU, San Jose G, Orbe J, et al. Preliminary characterization of the promoter of the human *p22(phox)* gene: identification of a new polymorphism associated with hypertension. *FEBS Lett.* 2003;542(1–3):27–31. DOI: 10.1016/S0014-5793(03)00331-4
28. San Jose G, Moreno MU, Olivan S, et al. Functional effect of the *p22phox* –930A/G polymorphism on *p22phox* expression and NADPH oxidase activity in hypertension. *Hypertension.* 2004;44(2):163–169. DOI: 10.1161/01.HYP.0000134790.02026.e4
29. Guzik TJ, West NE, Black E, et al. Functional effect of the C242T polymorphism in the NAD(P)H oxidase *p22phox* gene on vascular superoxide production in atherosclerosis. *Circulation.* 2000;102(15):1744–1747. DOI: 10.1161/01.CIR.102.15.1744
30. Schreiber R, Ferreira-Sae MC, Tucunduva AC, et al. CYBA C242T polymorphism is associated with obesity and diabetes mellitus in Brazilian hypertensive patients. *Diabet Med.* 2012;29(7):e55–e61. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2012.03594.x
31. Wyche KE, Wang SS, Griendling KK, et al. C242T CYBA polymorphism of the NADPH oxidase is associated with reduced respiratory burst in human neutrophils. *Hypertension.* 2004;43(6):1246–1251. DOI: 10.1161/01.HYP.0000126579.50711.62
32. Azarova IE, Klyosova EYu, Samgina TA, et al. Role of cyba gene polymorphisms in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Medical Genetics.* 2019;18(8):37–48. (In Russ.) DOI: 10.25557/2073-7998.2019.08.37-48
33. Pourgholi L, Pourgholi F, Ziaee S, et al. The association between CYBA gene C242T variant and risk of metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2020;50(9):e13275. DOI: 10.1111/eci.13275
34. Osmenda G, Matusik PT, Sliwa T, et al. Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase *p22phox* subunit polymorphisms, systemic oxidative stress, endothelial dysfunction, and atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus. *Pol Arch Intern Med.* 2021;131(5):447–454. DOI: 10.20452/pamw.15937
35. Hayaishi-Okano R, Yamasaki Y, Kajimoto Y, et al. Association of NAD(P)H oxidase *p22phox* gene variation with advanced carotid atherosclerosis in Japanese type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(2):458–463. DOI: 10.2337/diacare.26.2.458
36. Bushueva OYu. Genetic variants rs1049255 CYBA and rs2333227 MPO are associated with susceptibility to coronary artery disease in Russian residents of Central Russia. *Kardiologiia.* 2020;60(10):47–54. (In Russ.) DOI: 10.18087/cardio.2020.10.n1229
37. Schirmer M, Hoffmann M, Kaya E, et al. Genetic polymorphisms of NAD(P)H oxidase: variation in subunit expression and enzyme activity. *Pharmacogenomics J.* 2008;8(4):297–304. DOI: 10.1038/sj.tpj.6500467
38. Azarova IE, Klyosova EY, Kolomoets II, et al. Polymorphisms of the gene encoding cytochrome b-245 beta chain of nadph oxidase: relationship with redox homeostasis markers and risk of type 2 diabetes mellitus. *Russian Journal of Genetics.* 2020;56(7):834–841. (In Russ.) DOI: 10.31857/S0016675820070012
39. Das M, Saucedo C, Webster NJG. Mitochondrial dysfunction in obesity and reproduction. *Endocrinology.* 2021;162(1):bqaa158. DOI: 10.1210/endo/bqaa158
40. Ritov VB, Menshikova EV, Azuma K, et al. Deficiency of electron transport chain in human skeletal muscle mitochondria in type 2 diabetes mellitus and obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;298(1):E49–E58. DOI: 10.1152/ajpendo.00317.2009
41. Guo L-J, Oshida Y, Fuku N, et al. Mitochondrial genome polymorphisms associated with type-2 diabetes or obesity. *Mitochondrion.* 2005;5(1):15–33. DOI: 10.1016/j.mito.2004.09.001
42. Flaquer A, Baumbach C, Kriebel J, et al. Mitochondrial genetic variants identified to be associated with BMI in adults. *PLoS ONE.* 2014;9(8):e105116. DOI: 10.1371/journal.pone.0105116
43. de Marco G, Garcia-Garcia AB, Real JT, et al. Respiratory chain polymorphisms and obesity in the Spanish population, a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2019;9(2):e027004. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-027004
44. Andreyev AY, Kushnareva YE, Murphy AN, Starkov AA. Mitochondrial ROS metabolism: 10 years later. *Biochemistry (Moscow).* 2015;80(5):612–630. (In Russ.) DOI: 10.1134/S0006297915050028
45. Bortolotti M, Polito L, Battelli MG, Bolognesi A. Xanthine oxidoreductase: One enzyme for multiple physiological tasks. *Redox Biology.* 2021;41(5):101882. DOI: 10.1016/j.redox.2021.101882
46. Kudo M, Moteki T, Sasaki T, et al. Functional characterization of human xanthine oxidase allelic variants. *Pharmacogen Genom.* 2008;18(3):243–251. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3282f55e2e
47. Klisic A, Kocic G, Kavaric N, et al. Body mass index is independently associated with xanthine oxidase activity in overweight/obese population. *Eat Weight Disord.* 2020;25(1):9–15. DOI: 10.1007/s40519-018-0490-5
48. Furge LL, Guengerich FP. Cytochrome p450 enzymes in drug metabolism and chemical toxicology: An introduction. *Biochem Mol Biol Educ.* 2006;34(2):66–74. DOI: 10.1002/bmb.2006.49403402066
49. Veith A, Moorthy B. Role cytochrome P450s in the generation and metabolism of reactive oxygen species. *Curr Opin Toxicol.* 2018;7(2):44–51. DOI: 10.1016/j.cotox.2017.10.003
50. Arnold WR, Zelasko S, Meling DD, et al. Polymorphisms of CYP2C8 alter first-electron transfer kinetics and increase catalytic uncoupling. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4626. DOI: 10.3390/ijms20184626
51. Krogstad V, Peric A, Robertsen I, et al. Correlation of body weight and composition with hepatic activities of cytochrome P450. *Enzymes. J Pharm Sci.* 2021;110(1):432–437. DOI: 10.1016/j.xphs.2020.10.027
52. Polonikov A, Kharchenko A, Bykanova M, et al. Polymorphisms of CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19 and risk of coronary heart disease in Russian population. *Gene.* 2017;627:451–459. DOI: 10.1016/j.gene.2017.07.004
53. Wang Q, Xie Z, Zhang W, et al. Myeloperoxidase deletion prevents high-fat diet-induced obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2014;63(12):4172–4185. DOI: 10.2337/db14-0026
54. Panasenkov OM, Sergienko VI. Halogenizing stress and its biomarkers. *Annals of the Russian academy of medical sciences.* 2010;(1):27–39. (In Russ.)
55. Herishanu Y, Rogowski O, Polliack A, Marilus R. Leukocytosis in obese individuals: possible link in patients with unexplained persistent neutrophilia. *Eur J Haematol.* 2006;76(6):516–520. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2006.00658.x
56. Piedrafita FJ, Molander RB, Vansant G, et al. An Alu element in the myeloperoxidase promoter contains a composite SP1-thyroid hormone-retinoic acid response element. *J Biol Chem.* 1996;271(24):14412–14420. DOI: 10.1074/jbc.271.24.14412
57. Kumar AP, Piedrafita FJ, Reynolds WF. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands regulate myeloperoxidase expression in macrophages by an estrogen-dependent mechanism involving the –463GA promoter polymorphism. *J Biol Chem.* 2004;279(9):8300–8315. DOI: 10.1074/jbc.M311625200
58. Liu Y-C, Chung C-J, Shiue H-S, et al. Genetic polymorphisms of myeloperoxidase and their effect on hypertension. *Blood Pressure.* 2013;22(5):282–289. DOI: 10.3109/08037051.2012.759331

59. Özgen IT, Torun E, Ergen A, et al. Myeloperoxidase 463 G>A and superoxide dismutase Ala16Val gene polymorphisms in obese children. *Turk J Pediatr.* 2014;56(5):511–517.
60. Oliveira-Paula GH, Lacchini R, Tanus-Santos JE. Endothelial nitric oxide synthase: From biochemistry and gene structure to clinical implications of NOS3 polymorphisms. *Gene.* 2016;575(2Pt3):584–599. DOI: 10.1016/j.gene.2015.09.061
61. Park HK, Kim SK, Kwon OY, et al. Analysis between nitric oxide synthase 1 (NOS1) and risk of obesity. *Mol Cell Toxicol.* 2016;12(6):217–222. DOI: 10.1007/s13273-016-0026-x
62. Sansbury BE, Hill BG. Anti-obesogenic role of endothelial nitric oxide synthase. *Vitam Horm.* 2014;96(4):323–346. DOI: 10.1016/B978-0-12-800254-4.00013-1
63. Podolsky RH, Barbeau P, Kang H-S, et al. Candidate genes and growth curves for adiposity in African- and European-American youth. *Int J Obes (Lond.).* 2007;31(10):1491–1499. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803673
64. Joshi MS, Mineo C, Shaul PW, et al. Biochemical consequences of the NOS3 Glu298Asp variation in human endothelium: altered caveolar localization and impaired response to shear. *Faseb J.* 2007;21(11):2655–2663. DOI: 10.1096/fj.06-7088com
65. Akopyan AA, Kirillova KI, Strazhesko ID, et al. Association of the AGT, ACE, NOS3 polymorphism with subclinical arterial wall changes and cardiovascular diseases risk factors. *Journal of Clinical Practice.* 2020;11(1):30–41. (In Russ.) DOI: 10.17816/clinpract18572
66. 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(7):387–392. DOI: 10.1038/ijo.2010.146
67. De Miranda JA, Lacchini R, Belo VA, et al. The effects of endothelial nitric oxide synthase tagSNPs on nitrite levels and risk of hypertension and obesity in children and adolescents. *J Hum Hypertens.* 2015;29(2):109–114. DOI: 10.1038/jhh.2014.48
68. Cooke GE, Doshi A, Binkley PF. Endothelial nitric oxide synthase gene: prospects for treatment of heart disease. *Pharmacogenomics.* 2007;8(12):1723–1734. DOI: 10.2217/14622416.8.12.1723
69. Nakata S, Tsutsui M, Shimokawa H, et al. Spontaneous myocardial infarction in mice lacking all nitric oxide synthase isoforms. *Circulation.* 2008;117(17):2211–2223. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742692
70. Sansbury BE, Cummins TD, Tang Y, et al. Overexpression of endothelial nitric oxide synthase prevents diet-induced obesity and regulates adipocyte phenotype. *Circ Res.* 2012;111(9):1176–1189. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.266395
71. 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):155–160. DOI: 10.1007/s11010-012-1456-y
72. Aftabi Y, Gilani N, Ansarin A, et al. Female-biased association of NOS2-c.1823C>T (rs2297518) with co-susceptibility to metabolic syndrome and asthma. *Can J Physiol Pharmacol.* 2023;101(4):200–213. DOI: 10.1139/cjpp-2022-0334
73. Gusti AMT, Qusti SY, Alshammari EM, et al. Antioxidants-related superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPX), glutathione-S-transferase (GST), and nitric oxide synthase (NOS) gene variants analysis in an obese population: a preliminary case-control study. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(4):595. DOI: 10.3390/antiox10040595
74. Tinahones FJ, Murri-Pierrri M, Garrido-Sánchez L, et al. Oxidative stress in severely obese persons is greater in those with insulin resistance. *Obesity.* 2012;17(2):240–246. DOI: 10.1038/oby.2008.536
75. Perry JJP, Shin DS, Getzoff ED, Tainer JA. The structural biochemistry of the superoxide dismutases. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom.* 2010;1804(2):245–262. DOI: 10.1016/j.bbapap.2009.11.004
76. Hernandez-Guerrero C, Hernandez-Chavez P, Romo-Palafox I, et al. Genetic polymorphisms in SOD (rs2070424, rs7880) and CAT (rs7943316, rs1001179) enzymes are associated with increased body fat percentage and visceral fat in an obese population from Central Mexico. *Arch Med Res.* 2016;47(5):331–339. DOI: 10.1016/j.arcmed.2016.08.007
77. Lewandowski Ł, Kepinska M, Milnerowicz H. Alterations in concentration/activity of superoxide dismutases in context of obesity and selected single nucleotide polymorphisms in genes: SOD1, SOD2, SOD3. *Int J Mol Sci.* 2020;21(14):5069. DOI: 10.3390/ijms21145069
78. Echart Montano MA, Barrio Lera JP, Valle Gottlieb MG, et al. Association between manganese superoxide dismutase (MnSOD) gene polymorphism and elderly obesity. *Mol Cell Biochem.* 2009;328(3):33–40. DOI: 10.1007/s11010-009-0071-z
79. Sutton A, Imbert A, Igoudjil A, et al. The manganese superoxide dismutase Ala16Val dimorphism modulates both mitochondrial import and mRNA stability. *Pharmacogenet Genomics.* 2005;15(5):311–319. DOI: 10.1097/01213011-200505000-00006
80. Nandi A, Yan LJ, Jana CK, Das N. Role of catalase in oxidative stress- and age-associated degenerative diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019(11):9613090. DOI: 10.1155/2019/9613090
81. Forsberg L, Lyrenás L, Morgenstern R, De Faire U. A common functional C-T substitution polymorphism in the promoter region of the human catalase gene influences transcription factor binding, reporter gene transcription and is correlated to blood catalase levels. *Free Radic Biol Med.* 2001;30(5):500–505. DOI: 10.1016/s0891-5849(00)00487-1
82. Ruperez AI, Olza J, Gil-Campos M, et al. Are catalase –844A/G polymorphism and activity associated with childhood obesity? *Antioxid Redox Signal.* 2013;19(16):1970–1975. DOI: 10.1089/ars.2013.5386
83. Ershova OA, Bairova TA. Polymorphism –262C/T of catalase gene (rs1001179) in Russian and Buryat populations with essential hypertension living in the Eastern Siberia. *Acta Biomedica Scientifica.* 2015;(3):70–73. (In Russ.)
84. Brigelius-Flohe R, Flohe L. Regulatory phenomena in the glutathione peroxidase superfamily. *Antiox Redox Signal.* 2020;33(7):498–516. DOI: 10.1089/ars.2019.7905
85. Kulinsky VI, Kolesnichenko LS. Glutathione system. I. Synthesis, transport, glutathione transferases, glutathione peroxidases. *Biomeditsinskaya Khimiya.* 2009;55(3):255–277. (In Russ.)
86. Hernandez Guerrero C, Hernandez Chávez P, Castro NM, et al. Glutathione peroxidase-1 Pro200Leu polymorphism (rs1050450) is associated with morbid obesity independently of the presence of prediabetes or diabetes in women from Central Mexico. *Nutr Hosp.* 2015;32(4):1516–1525. DOI: 10.3305/nh.2015.32.4.9500
87. Azarova IE, Klyosova EYu, Samgina TA, et al. Polymorphic variant in gpx2 gene (rs4902346) and predisposition to type 2 diabetes mellitus. *Medical Genetics.* 2020;19(2):17–27. (In Russ.) DOI: 10.25557/2073-7998.2020.02.17-27
88. Costa-Urrutia P, Flores-Buendía AM, Ascencio-Montiel I, et al. antioxidant enzymes haplotypes and polymorphisms associated with obesity in Mexican children. *Antioxidants.* 2020;9(8):684. DOI: 10.3390/antiox9080684
89. Johansson A-S, Stenberg G, Widersten M, Mannervik B. Structure-activity relationships and thermal stability of human glutathione transferase P1-1 governed by the H-site residue 105. *J Mol Biol.* 1998;278(3):687–698. DOI: 10.1006/jmbi.1998.1708

90. Azarova IE, Konoplya AI, Polonikov AV. Genetic variation in genes for glutathione S-Transferases and susceptibility to type 2 diabetes mellitus in Central Chernozem region of Russia. *Medical Genetics*. 2017;16(4):29–34. (In Russ.)
91. Chielle EO, Fortuna PC, Maziero JS. Association between the glutathione S-transferase P1 (*GSTP1*) Ile105Val gene polymorphism in obese and overweight patients over 60 years. *J Bras Patol Med Lab*. 2016;52(4):211–216. DOI: 10.5935/1676-2444.20160035
92. Yang S-A. Lack of association between glutathione s-transferase mu 1 (*GSTM1*) gene polymorphisms and obesity. *J Exerc Rehabil*. 2017;13(5):608–612. DOI: 10.12965/jer.1735128.564
93. Klusek J, Błońska-Sikora E, Witczak B, Orlewska K. Glutathione S-transferases gene polymorphism influence on the age of diabetes type 2 onset. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(2):e001773. DOI: 10.1136/bmjdr-2020-001773
94. Azarova IE, Klyosova EY, Polonikov AV. Polymorphic variants of glutathione reductase — new genetic markers of predisposition to type 2 diabetes mellitus. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(10):1164–1170. (In Russ.) DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201101
95. Hopkins BL, Neumann CA. Redoxins as gatekeepers of the transcriptional oxidative stress response. *Redox Biol*. 2019;21(2):101104. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101104
96. Huh JY, Kim Y, Jeong J, et al. Peroxiredoxin 3 is a key molecule regulating adipocyte oxidative stress, mitochondrial biogenesis, and adipokine expression. *Antioxid Redox Signal*. 2012;16(3):229–243. DOI: 10.1089/ars.2010.3766
97. Hiroi M, Nagahara Y, Miyauchi R, et al. The combination of genetic variations in the PRDX3 gene and dietary fat intake contribute to obesity risk. *Obesity*. 2011;19(4):882–887. DOI: 10.1038/oby.2010.275
98. Yoshihara E, Masaki S, Matsuo Y, et al. Thioredoxin/Txnip: redoxosome, as a redox switch for the pathogenesis of diseases. *Front Immunol*. 2014;4(1):514. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00514
99. Bodnar JS, Chatterjee A, Castellani LW, et al. Positional cloning of the combined hyperlipidemia gene *Hyplip1*. *Nat Genet*. 2002;30(1):110–116. DOI: 10.1038/ng811
100. Ferreira NE, Omae S, Pereira A, et al. Thioredoxin interacting protein genetic variation is associated with diabetes and hypertension in the Brazilian general population. *Atherosclerosis*. 2012;221(1):131–136. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.009
101. Wang X-B, Han Y-D, Zhang S, et al. Associations of polymorphisms in TXNIP and gene-environment interactions with the risk of coronary artery disease in a Chinese Han population. *J Cell Mol Med*. 2016;20(12):2362–2373. DOI: 10.1111/jcmm.12929
102. Jimenez-Osorio AS, Gonzalez-Reyes S, Garcia-Nino WR, et al. association of nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, thioredoxin interacting protein, and heme oxygenase-1 gene polymorphisms with diabetes and obesity in Mexican patients. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:7367641. DOI: 10.1155/2016/7367641
103. Das SK, Sharma NK, Hasstedt SJ, et al. An integrative genomics approach identifies activation of thioredoxin/thioredoxin reductase-1-mediated oxidative stress defense pathway and inhibition of angiogenesis in obese nondiabetic human subjects. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2011;96(8):E1308–E1313. DOI: 10.1210/jc.2011-0101
104. Abraham NG, Junge JM, Drummond GS. Translational significance of heme oxygenase in obesity and metabolic syndrome. *Trends Pharmacol Sci*. 2016;37(1):17–36. DOI: 10.1016/j.tips.2015.09.003
105. Gozzelino R, Jeney V, Soares MP. Mechanisms of cell protection by heme oxygenase-1. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2010;50:323–354. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.010909.105600
106. Ma L-L, Sun L, Wang Y-X, et al. Association between HO1 gene promoter polymorphisms and diseases (review). *Mol Med Rep*. 2022;25(1):29. DOI: 10.3892/mmr.2021.12545
107. Zhang M-M, Zheng Y-Y, Gao Y, et al. Heme oxygenase-1 gene promoter polymorphisms are associated with coronary heart disease and restenosis after percutaneous coronary intervention: A meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;50(7):83437–83450. DOI: 10.18632/oncotarget.13118
108. Lee WS, Ham W, Kim J. Roles of NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 in diverse diseases. *Life (Basel)*. 2021;11(12):1301. DOI: 10.3390/life11121301
109. Palming J, Sjöholm K, Jernås M, et al. The expression of NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 is high in human adipose tissue, reduced by weight loss, and correlates with adiposity, insulin sensitivity, and markers of liver dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2346–2352. DOI: 10.1210/jc.2006-2476
110. Ross D, Siegel D. The diverse functionality of NQO1 and its roles in redox control. *Redox Biol*. 2021;41:101950. DOI: 10.1016/j.redox.2021.101950
111. Gutiérrez-Cuevas J, Galicia-Moreno M, Monroy-Ramírez HC, et al. The role of NRF2 in obesity-associated cardiovascular risk factors. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(2):235. DOI: 10.3390/antiox11020235
112. Cho H-Y, Marzec J, Kleeberger SR. Functional polymorphisms in Nrf2: implications for human disease. *Free Radic Biol Med*. 2015;88(B):362–372. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.012
113. Porokhovnik LN, Pisarev VM. Association of polymorphisms in NFE2L2 gene encoding transcription factor NRF2 with multifactorial diseases. *Russian Journal of Genetics*. 2017;53(8):895–910. (In Russ.) DOI: 10.6878/S0016675817080057
114. Chen QM, Maltagliati AJ. Nrf2 at the heart of oxidative stress and cardiac protection. *Physiol Genomics*. 2018;50(2):77–97. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00041.2017.
115. Kwak M-K, Itoh K, Yamamoto M, Kensler TW. Enhanced expression of the transcription factor Nrf2 by cancer chemopreventive agents: role of antioxidant response element-like sequences in the nrf2 promoter. *Mol Cell Biol*. 2002;22(9):2883–2892. DOI: 10.1128/MCB.22.9.2883-2892.2002
116. Xia Y, Zhai X, Qiu Y, et al. The Nrf2 in obesity: A friend or foe? *Antioxidants*. 2022;11(10):2067. DOI: 10.3390/antiox11102067
117. Vasileva LV, Savova MS, Amirova KM, et al. Obesity and NRF2-mediated cytoprotection: Where is the missing link? *Pharmacol Res*. 2020;156(6):104760. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104760
118. Wang X, Chen H, Liu J, et al. Association between the NF-E2 related factor 2 gene polymorphism and oxidative stress, anti-oxidative status, and newly-diagnosed type 2 diabetes mellitus in a Chinese population. *Int J Mol Sci*. 2015;16(7):16483–16496. DOI: 10.3390/ijms160716483
119. Ahmad AA, Rahimi Z, Vaisi-Raygani A. *Keap1* gene variants (rs11085735) and lipid profile in obese individuals from Kurdistan, Iraq. *Avicenna J Med Biochem*. 2022;10(2):95–100. DOI: 10.34172/ajmb.2022.2389
120. Khalili F, Vaisi-Raygani A, Shakiba E, et al. Oxidative stress parameters and *keap 1* variants in T2DM: Association with T2DM, diabetic neuropathy, diabetic retinopathy, and obesity. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(1):e24163. DOI: 10.1002/jcla.24163

## ОБ АВТОРАХ

**Михаил Алексеевич Шкурат**, научн. сотр.;  
ORCID: 0000-0002-9383-4607; eLibrary SPIN: 4921-2480;  
e-mail: mikhail@shkurat.com

**\*Елена Владимировна Машкина**, д-р биол. наук; профессор  
кафедры генетики; адрес: Россия, 344090, Ростов-на-Дону,  
пр. Стачки, д. 194/1; ORCID: 0000-0002-4424-9508;  
eLibrary SPIN: 3010-1500; e-mail: lenmash@mail.ru

**Наталья Петровна Милютина**, канд. биол. наук, ст. научн. сотр.;  
ORCID: 0000-0002-7522-3183; eLibrary SPIN: 7228-8860;  
e-mail: natmilut@rambler.ru

**Татьяна Павловна Шкурат**, д-р биол. наук, профессор,  
заведующая кафедрой генетики; ORCID: 0000-0001-6197-7374;  
eLibrary SPIN: 5620-2091; e-mail: tshkurat@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**Mikhail A. Shkurat**, research associate;  
ORCID: 0000-0002-9383-4607; eLibrary SPIN: 4921-2480;  
e-mail: mikhail@shkurat.com

**\*Elena V. Mashkina**, Dr. Sci. (Biol.), professor of the Department  
of genetics; address: 194/1 Stachki av., Rostov-on-Don,  
344090, Russia; ORCID: 0000-0002-4424-9508;  
eLibrary SPIN: 3010-1500; e-mail: lenmash@mail.ru

**Natalya P. Milyutina**, Cand. Sci. (Biol.),  
senior research associate; ORCID: 0000-0002-7522-3183;  
eLibrary SPIN: 7228-8860; e-mail: natmilut@rambler.ru

**Tatiana P. Shkurat**, Dr. Sci. (Biol.), professor, head of the Depart-  
ment of genetics; ORCID: 0000-0001-6197-7374;  
eLibrary SPIN: 5620-2091; e-mail: tshkurat@yandex.ru