

DOI: 10.52727/2078-256X-2025-21-2-166-179

**Ассоциация между вариантами генов *MTHFR*, *ACE*, *CSK*, *TCF7L2*, *ADRA2B*, инсулинорезистентностью и нарушением липидного обмена в рамках метаболического синдрома. Обзор литературы****Е.В. Корнеева<sup>1</sup>, М.И. Воевода<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Бюджетное учреждение высшего образования ХМАО – Югры  
«Сургутский государственный университет»  
Россия, 628400, г. Сургут, пр. Ленина, 1

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»  
Россия, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

**Аннотация**

В настоящее время наблюдается тревожный тренд – рост числа случаев метаболического синдрома (МС) среди молодого населения. Особенностью МС у молодых людей являются ранние атерогенные нарушения. Многие из компонентов МС (ожирение, инсулинорезистентность (ИР), дислипидемия) наследственно детерминированы. Инсулинорезистентность – это сложное состояние с гетерогенными молекулярными механизмами. Генетические мутации могут играть важную роль в формировании инсулинорезистентности, приводя к нарушениям клеточного метаболизма и регуляции. Цель обзора – на основе анализа литературы выявить ассоциации часто встречающихся аллельных вариантов генов *MTHFR*, *ACE*, *CSK*, *TCF7L2* и *ADRA2B* с нарушением липидного обмена и ИР при МС. **Материал и методы.** Использованы базы данных eLIBRARY.ru и PubMed, проведен поиск за период с 1996 по 2025 г. по ключевым словам: «метаболический синдром», «инсулинорезистентность», «дислипидемия», «метилентетрагидрофолатредуктаза», «фактор транскрипции-7, подобный-2», «С-концевая киназа Src», «ангиотензин-превращающий фермент», «альфа-2В адренергический рецептор». Проанализировано 512 клинических и экспериментальных статей. После исключения статей, отражающих клинические случаи и фармакологические исследования, отобрано 76 статей, соответствующих цели исследования. **Заключение.** Гены *MTHFR*, *ACE*, *CSK*, *TCF7L2* и *ADRA2B* занимают важное место в регуляции метаболических процессов в организме. Их различные варианты могут оказывать значительное влияние на развитие инсулинорезистентности, которая является одной из основных причин дислипидемии при МС. Нарушения липидного обмена при ожирении в свою очередь воздействуют на формирование инсулинорезистентности, тем самым поддерживая порочный круг в прогрессировании метаболических нарушений.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, инсулинорезистентность, дислипидемия, метилентетрагидрофолатредуктаза, фактор транскрипции 7, подобный 2, С-концевая киназа Src, ангиотензин-превращающий фермент, альфа-2В адренергический рецептор.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Корнеева Е.В., e-mail: evkorneeva39@rambler.ru

**Для цитирования:** Корнеева Е.В., Воевода М.И. Ассоциация между вариантами генов *MTHFR*, *ACE*, *CSK*, *TCF7L2*, *ADRA2B*, инсулинорезистентностью и нарушением липидного обмена в рамках метаболического синдрома. Обзор литературы. *Атеросклероз*, 2025; 21 (2): 166–179. doi: 10.52727/2078-256X-2024-21-2-166-179

## Association between *MTHFR*, *ACE*, *CSK*, *TCF7L2*, *ADRA2B* gene variants, insulin resistance and lipid metabolism disorders within the metabolic syndrome. Literature review

E.V. Korneeva<sup>1</sup>, M.I. Voevoda<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Budgetary Institution of Higher Education of Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Ugra “Surgut State University”  
1, Lenin ave., Surgut, 628400, Russia

<sup>2</sup> Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine  
2, Timakova st., Novosibirsk, 630117, Russia

### Abstract

Currently, there is an alarming trend – the growth of metabolic syndrome cases among the young population. The peculiarity of metabolic syndrome in young people is early atherogenic disorders. Many of the components of metabolic syndrome (obesity, insulin resistance, dyslipidemia) have a genetic predisposition. Insulin resistance is a complex condition with heterogeneous molecular mechanisms. Genetic mutations can play an important role, leading to disorders in various aspects of cellular metabolism and regulation. The objective of the review was to analyze the literature on the association of common variants in the *MTHFR*, *ACE*, *CSK*, *TCF7L2*, and *ADRA2B* genes with lipid metabolism disorders and insulin resistance in the context of metabolic syndrome. **Material and methods.** The databases eLIBRARY.ru and PubMed were analysed using the following keywords: metabolic syndrome, insulin resistance, dyslipidemia, methylenetetrahydrofolate reductase, transcription factor 7-like 2 (*TCF7L2*), Src C-terminal kinase, angiotensin-converting enzyme (*ACE*), and alpha-2B adrenergic receptor, covering publications from 1996 to 2025. A total of 512 clinical and experimental articles were analyzed. After excluding articles that reflected clinical cases and pharmacological studies, 76 articles that met the objective of the study were selected. **Conclusion.** The *MTHFR*, *ACE*, *CSK*, *TCF7L2* and *ADRA2B* genes play an important role in regulating metabolic processes. Their various forms can have a significant impact on the development of insulin resistance, which is one of the main causes of dyslipidemia in metabolic syndrome. Lipid metabolism disorders in obesity, in turn, affect the formation of insulin resistance, thereby maintaining a vicious circle in the progression of metabolic disorders.

**Keywords:** metabolic syndrome, insulin resistance, dyslipidemia, methylenetetrahydrofolate reductase, transcription factor 7, similar to 2, C-terminal kinase Src, angiotensin-converting enzyme, alpha-2B adrenergic receptor.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence:** Korneeva E.V., e-mail: evkorneeva39@rambler.ru

**Citation:** Korneeva E.V., Voevoda M.I. Association between *MTHFR*, *ACE*, *CSK*, *TCF7L2*, *ADRA2B* gene variants, insulin resistance and lipid metabolism disorders within the metabolic syndrome. Literature review. *Atherosclerosis*, 2025; 21 (2): 166–179. doi: 10.52727/2078-256X-2024-21-2-166-179

### Введение

Метаболический синдром (МС) характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальной гипертензии [1]. Основным признаком является центральный (абдоминальный) тип ожирения – окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин [1]. К дополнительным критериям относятся артериальная гипертензия (АГ) – АД > 140/90 мм рт. ст., повышение уровня триглицеридов (ТГ) > 1,7 ммоль/л, снижение концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП)

3,0 ммоль/л, голодовая гипергликемия – глюкоза в плазме крови натощак > 6,1 ммоль/л, нарушение толерантности к глюкозе – глюкоза в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах >7,8 и <11,1 ммоль/л. Наличие у пациента центрального ожирения и двух дополнительных критериев является основанием для диагностирования у него МС [1].

Ключевым звеном МС признана инсулинорезистентность (ИР) [2]. При ИР клетки тканей, чувствительных к инсулину, становятся резистентны к данному гормону или недостаточно отвечают на гиперинсулинемию. ИР проявляется в клетках, которым необходим инсулин для усвоения глюкозы, адипоцитах и миоцитах [2]. Печеночная ИР приводит к возрастанию синтеза глюкозы в печени и способствует повы-

шению уровня глюкозы в крови [2]. Жировая ткань играет важную роль в развитии ИР. При ожирении хроническое повышение свободных жирных кислот (пальмитиновой, линоленовой и стеариновой кислот) воздействует на печень, способствуя развитию гипергликемии, увеличению уровня липопротеинов низкой плотности, обогащенных ТГ, ИР, гиперинсулинемии [3]. При абдоминальном ожирении и ИР изменяется активность липопротеинлипазы и печеночной триглицеридлипазы, в связи с этим медленнее происходит распад липопротеинов, богатых ТГ [4]. Далее высокий уровень ТГ в сыворотке крови способствует обогащению ТГ ХС ЛПВП и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), повышается уровень холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) [4]. При избыточном поступлении свободных жирных кислот в печени усиливается секреция ТГ и ХС ЛПОНП. Нарушения липидного обмена при ожирении в свою очередь способствуют формированию ИР, тем самым поддерживая порочный круг в прогрессировании метаболических нарушений [4].

Многие компоненты МС, в частности ожирение, ИР, дислипидемия, генетически детерминированы. Гены, кодирующие белки, участвующие в метаболизме липопротеинов, липазы, рецепторы и транспортные белки, являются основными «виновниками» первичных дислипидемий. Мутации в генах рецептора липопротеинов низкой плотности (low density lipoprotein receptor, *LDLR*), аполипопротеина В (apolipoprotein B, *APOB*), пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа-9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type-9, *PCSK9*) приводят к семейной гиперхолестеринемии с высоким уровнем ХС ЛПНП. Гипобеталипопротеинемия связана с мутациями в генах *APOB* и АТФ-связывающего кассетного транспортера (ATP-binding cassette transporter, *ABCA1*). К высокому уровню ТГ приводят мутации в генах липопротеинлипазы (lipoproteinlipase, *LPL*), аполипопротеина С2, (apolipoprotein C-II, *APOC2*), аполипопротеина А5 (apolipoprotein A-V, *APOA5*) [5]. Среди основных причин вторичных дислипидемий являются малоподвижный образ жизни, усугубляемый избыточным потреблением калорийных продуктов, ИР и сахарный диабет, хронические заболевания почек и печени, прием алкоголя [6].

Молекулярные механизмы, лежащие в основе ИР, гетерогенны. Среди причин ИР выделяют генетические мутации, приводящие к нарушению регуляции клеточного метаболизма, изменяющие уровни ферментов, гормонов, аминокислот и других факторов. Наиболее изученные гены: метилентетрагидрофолатредуктазы

(methylenetetrahydrofolate reductase, *MTHFR*), ангиотензинпревращающего фермента (angiotensin-converting enzyme, *ACE*), С-концевой киназы Src (C-terminal Src kinase, *CSK*), фактора транскрипции-7, подобного-2 (transcription factor-7 – like-2, *TCF7L2*) и альфа-2В адренергического рецептора (alpha-2B adrenergic receptor, *ADRA2B*), играют ключевую роль в метаболических процессах. Некоторые аллельные варианты этих генов широко распространены среди населения и могут оказывать влияние на предрасположенность к различным патологическим состояниям (СД, МС и сердечно-сосудистые заболевания).

Цель исследования – на основе анализа литературы выявить ассоциации часто встречающихся аллельных вариантов генов *MTHFR*, *ACE*, *CSK*, *TCF7L2* и *ADRA2B* с нарушением липидного обмена и ИР при МС.

### Материал и методы

Для поиска литературы использованы базы данных eLIBRARY.ru и PubMed по ключевым словам: «инсулинорезистентность», «дислипидемия», «метилентетрагидрофолатредуктаза», «фактор транскрипции-7, подобный-2», «С-концевая киназа Src», «ангиотензин-превращающий фермент», «альфа-2В адренергический рецептор» за период с 1996 по 2025 г. Проанализировано 512 клинических и экспериментальных статей. После исключения статей, отражающих клинические случаи, фармакологические исследования, дубликатов статей, отобрано 76 статей, отвечающих цели исследования.

### Результаты и их обсуждение

#### Ген *MTHFR*

Ген *MTHFR* кодирует метилентетрагидрофолатредуктазу, которая участвует в восстановлении 5,10-метилентетрагидрофолата до 5-метилтетрагидрофолата, необходимого для реметилирования гомоцистеина в метионин [7]. Ген *MTHFR* расположен на коротком плече хромосомы 1p36.22 и состоит из 11 экзонов. Из всех зарегистрированных в настоящее время аллельных вариантов *MTHFR* точечные мутации в экзоне 4 (С677Т) и в экзоне 7 (А1298С) влияют на активность фермента метилентетрагидрофолатредуктазы [8]. Установлено, что вариант гена *MTHFR*, 1298А>С (NM\_005957.4:c.1286А>С, Е492А, rs1801131), не вызывает повышенного уровня гомоцистеина у гетерозиготных или гомозиготных лиц, но комбинированная гетерозиготность 1298А>С и 677С>Т приводит к результату, аналогичному результату для го-

мозиготных лиц ТТ [9]. При замене глутамата на аланин (Е429А) при мутации А1298С активность кодируемого фермента снижается до 68 % нормальной активности, но не так резко, как для аллеля С677Т, когда происходит замена аминокислот аланина на валин (А222V) – в этом случае остаточная активность составляет 45 % [8]. Один из хорошо изученных вариантов гена *MTHFR* является С677Т (моноклеотидная замена rs1801133) с заменой цитозина (С) на тимин (Т) [10]. При такой замене активность фермента *MTHFR* снижается на 65,0 %, а уровень гомоцистеина в плазме увеличивается при дефиците фолиевой кислоты [11]. Однонуклеотидная замена rs1801133 в гене *MTHFR* обуславливает следующие аллели: СС, ТТ и СТ. При этом гомозиготный аллельный вариант СС ассоциирован с нормальной, а гомозиготный ТТ – со сниженной активностью *MTHFR*. Распространенность аллеля Т rs1801133 гена *MTHFR* по данным GnomAD (v.4.1) в мире составляет 31,8 %, при этом у 31,4 % мужчин и у 32,3 % женщин [12]. Наиболее часто аллель Т встречается среди старообрядцев амишей, большинство которых проживает на территории США и Канады, в меньшей степени – среди афроамериканцев (рис. 1).

Среди смешанного американского населения приблизительно 20,0–40,0 % лиц кавказской или латиноамериканской расы гетерозиготны по *MTHFR* [13]. Для 8,0–20,0 % жителей Европы и Австралии характерна гомозиготность по *MTHFR* [13]. Генотип ТТ однонуклеотидной замены rs1801133 гена *MTHFR* среди жителей

северных европейских стран встречается реже (4,0 % в Финляндии, 6,0 % в Нидерландах), чем на юге Европы (11,8 % в Испании и Франции, 11,1 % в Венгрии, 20,0 % в Италии) [14]. Частота минорного аллеля Т у жителей России неоднородна и зависит от этнической принадлежности. Так, у жителей северных территорий частота аллеля Т варьирует от 12,0 % у кетов до 31,0 % среди русского населения [10], у хантов, проживающих в разных местностях, составляет 18,0–27,6 % [10, 15].

Активная форма метионина (S-аденозил-метионин) является главным донором метильных групп и участвует в синтезе холина из этаноламина путем его трехкратного трансметилирования [16]. Холин и метионин обладают липотропным действием. При дефиците холина нарушается образование фосфолипидов, что ведет к задержке ассимиляции жира, который накапливается в тканях, в большей степени в печени. При развивающейся жировой дистрофии печени наблюдается увеличение содержания ТГ и снижение уровня ХС ЛПВП. В основном метионин нарабатывается в печени [16]. Нарушения в переработке фолата в результате дефицита фермента *MTHFR* связаны со снижением уровня фолата в крови [17]. Доказано влияние аллельных вариантов гена *MTHFR* и уровня фолата на метилирование ДНК и регуляцию экспрессии генов [18]. В дополнение к этому окислительный стресс, вызванный гипергомоцистеинемией, играет ключевую роль в развитии ИР и дисфункции β-клеток поджелудочной железы [19]. Экспериментально обнаружено, что введение



**Рис. 1.** Частота аллеля Т однонуклеотидной замены rs1801133 гена *MTHFR* по данным базы GnomAD v.4.1

**Fig. 1.** Frequency of the T allele of the single nucleotide substitution rs1801133 of the *MTHFR* gene according to the GnomAD v.4.1 database

ние инсулина приводит к снижению активности цистатинин- $\beta$ -синтазы и увеличению активности MTHFR, что в конечном итоге повышает концентрацию гомоцистеина [20].

В литературе описан метаанализ 123 исследований (87 020 человек), который демонстрирует, что однонуклеотидная замена rs1801133 гена *MTHFR* связана с повышенным риском ИБС (ОШ 1,11, 95 % ДИ 1,06–1,17,  $p < 0,01$ ). При этом у носителей аллеля Т (65 исследований – 85 554 человека) определен более высокий уровень общего холестерина (стандартизированная средняя разница, standardized mean difference (SMD) = 0,04, 95 % ДИ 0,01–0,07,  $p = 0,02$ ) и ХС ЛПНП (SMD = 0,07, 95 % ДИ 0,01–0,12,  $p = 0,01$ ), чем у лиц, не являющихся носителями аллеля Т [21]. Корреляционный анализ выявил статистически значимую положительную связь между уровнем гомоцистеина, общего холестерина и ТГ в сыворотке крови и генотипами СТ и ТТ ( $p < 0,05$ ) у 80 женщин с МС, имеющих СД 2 типа и ожирение, в возрасте 40–65 лет [22]. У 115 девочек-подростков в возрасте 10–19 лет с сердечно-сосудистым риском аллель Т варианта rs1801133 гена *MTHFR* связан с высоким уровнем ХС ЛПНП [23]. При обследовании 193 здоровых чилийцев по методу «случай-контроль» установлен более высокий уровень ХС ЛПНП у мужчин – носителей аллеля Т, чем у женщин ( $p < 0,05$ ) [24]. Китайские ученые в группе пациентов с МС (651 человек против 727 здоровых лиц) отметили, что риск повышенного уровня ТГ у носителей генотипа ТТ выше, чем у носителей генотипа СС (ОШ = 1,57, 95 % ДИ 1,03–2,66,  $p = 0,043$ ) [25]. Отечественными исследователями обнаружено, что носительство генотипа ТТ чаще ассоциируется с низким уровнем ХС ЛПНП по сравнению с носителями генотипа СТ ( $p = 0,016$ ) и СС ( $p = 0,004$ ) [26]. Данное нарушение липидного обмена проявляется чаще у некоренных национальностей

(720 человек), чем у коренных жителей Горной Шории (458 шорцев) ( $p = 0,011$ ) [26]. По мнению многих исследователей, высокая частота носительства аллеля Т варианта rs1801133 гена *MTHFR*, с одной стороны, определена компенсаторным сохранением радикалов для синтеза ДНК во время снижения потребления пищи при снижении активности MTHFR и самого процесса реметилирования гомоцистеина [27], а с другой стороны, повышенное потребление женщинами фолиевой кислоты во время беременности приводит к повышению витальности плода [28].

### Ген *TCF7L2*

Функция белка, кодируемого геном *TCF7L2* (transcription factor 7-like 2 – фактор транскрипции-7, подобный-2), заключается в кодировке рецептора Я-катенина, активации молекулярного Wnt-сигнального пути, который регулирует эмбриогенез, деление и дифференцировку клеток (Wnt – это комбинация Wg (Wingless) и Int) [29]. Место расположения данного гена – 10q25.2-q25.3, ген содержит 19 экзонов [29]. Среди изученных вариантов гена *TCF7L2* подтверждена связь между аллелем Т варианта rs7903146 (интронная однонуклеотидная замена IVS3CT) и аллелем Т варианта rs12255372 (интронная однонуклеотидная замена IVS4GT) и СД 2 типа [30, 31]. Частота аллеля Т однонуклеотидной замены rs7903146 гена *TCF7L2* в мире составляет 25,6 %, при этом встречается у 25,7 % мужчин и у 25,6 % женщин [12]. В частоте аллеля Т имеются расовые и этнические различия, представленные на рис. 2.

Данные GnomAD v.4.1 подтверждают литературой об этнических различиях распространенности аллеля Т однонуклеотидной замены rs7903146 гена *TCF7L2*. Аллель Т среди азиатских народов встречается от 2,7 до 15,0 %, реже чем среди европейцев (от 32,0 до 46,0 %) и афроамериканцев (от 30,0 до 50,0 %) [32].

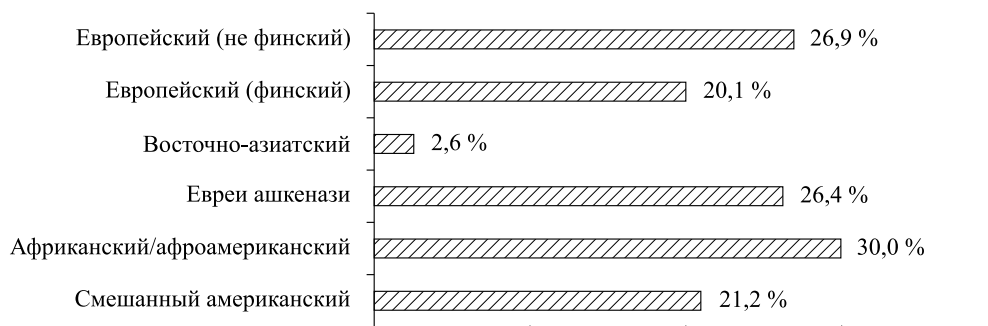


Рис. 2. Частота аллеля Т rs7903146 гена *TCF7L2* по данным базы GnomAD v.4.1

Fig. 2. Frequency of the T allele rs7903146 of the *TCF7L2* gene according to the GnomAD v.4.1 database

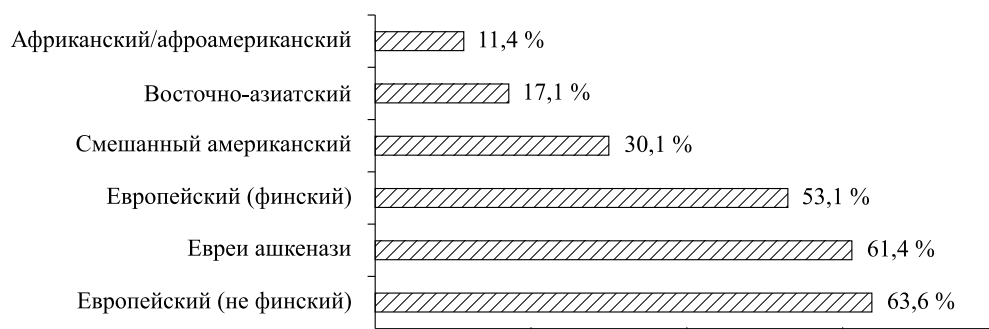
Ген *TCF7L2*, известный плейотропным эффектом, широко распределен в жировой ткани и напрямую регулирует экспрессию генов, вовлеченных в клеточный метаболизм и контроль клеточного цикла [33]. Экспериментально на линиях мышей с инсерционными кассетами в пятом экзоне гена *TCF7L2* чаще и быстрее развивается СД на фоне диеты с высоким содержанием жиров [33]. В течение трех дней у животных с инсерциями развивается нарушение толерантности к глюкозе, через 3 месяца проявляется ИР, изменяется экспрессия адипокинов и транспортера глюкозы типа 4 (glucose transporter type 4, GLUT4), усиливаются дифференциация и накопление липидов, что ведет к гипертрофии адипоцитов, увеличению массы подкожной жировой ткани и массы тела мыши. Одновременно снижается синтез триглицеридгидролазы и высвобождаются свободные жирные кислоты [33]. Изучение сигнального пути Wnt и опосредованной микроРНК (малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты) регуляции адипогенеза в клеточной линии 3T3-L1 с участием гена *TCF7L2* вызывает интерес у исследователей [34, 35]. Ингибируя сигнализацию Wnt и активируя ее с помощью ингибитора гликогенсинтазы киназы- $\beta$  (GSK- $\beta$ ), который блокирует фосфорилирование  $\beta$ -катенина, определены 18 микроРНК, которые оказывают влияние на адипогенез как путем подавления, так и путем активации сигнализации Wnt. В частности, экспериментально подтверждена роль микроРНК210 в подавлении адипогенеза, связанная с геном *TCF7L2* [34]. Кроме этого экспрессия микроРНК в жировой ткани может модулироваться воспалением, что приводит к ИР [36]. Ген *TCF7L2* играет роль в регуляции секреции проглюкагона, который влияет на выработку инсулина и созревание Я-клеток поджелудочной железы [37]. По мнению многих авторов, аллель Т гена *TCF7L2* связан с СД 2 типа, возможно, путем модуляции действия инкретина. При оценке влияния аллеля Т гена *TCF7L2* на эффект инкретина и другие параметры метаболизма глюкагона у нормальных лиц с нарушением толерантности к глюкозе и у лиц с СД 2 типа установлено, что у носителей аллеля Т с СД 2 типа установлена более низкая AUC уровня С-пептида ( $p = 0,04$ ) и повышенная AUC уровня глюкозы ( $p = 0,04$ ) [38]. Вариант rs7903146 гена *TCF7L2* увеличивает риск СД 2 типа за счет нарушения функции  $\beta$ -клеток и печеночной резистентности к инсулину [39]. Другие исследования подтверждают связь между носительством аллельных вариантов СТ и ТТ однонуклеотидной замены rs7903196 и дефицитом инсулина, а также повышенным риском

развития СД 2 типа [40]. Высокая экспрессия гена *TCF7L2* в Я-клетках поджелудочной железы и его генетическая изменчивость могут влиять на метаболизм глюкозы путем изменения секреции островковых гормонов при первичном поражении поджелудочной железы [41].

В результате формирования ИР у пациентов с СД развивается дислипидемия и, в частности, гипертриглицеридемия (ГТГ). Недостаточная секреция инсулина вызывает более высокую секрецию ХС ЛПОНП печенью вместе с поздним выведением липопротеинов, богатых ТГ, в основном из-за более высокого уровня субстрата для синтеза ТГ [42]. Так, в исследовании 1969 г. мужчин и женщин в городе Кейптаун (Южно-Африканская Республика) выявлено большее число лиц с АГ ( $p = 0,034$ ) и ГТГ ( $p = 0,018$ ) среди носителей генотипа ТТ однонуклеотидной замены rs7903146 гена *TCF7L2* по сравнению с носителями генотипа СС [43]. Связь аллеля Т однонуклеотидной замены rs7903146 гена *TCF7L2* с ГТГ подтверждается исследованиями финских и мексиканских пациентов с СД [44]. Генотипы СТ, ТТ однонуклеотидного полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2* достоверно связаны с риском ГТГ у лиц с СД 2 типа (ОШ 4,89,  $p = 0,0105$ ) [45]. У здоровых молодых мужчин, носителей аллеля Т однонуклеотидной замены rs7903146 гена *TCF7L2*, низкий уровень ХС ЛПВП и аполипопротеина (Апо)-А1 [46], а у пациентов с семейной комбинированной гиперлипидемией – высокий уровень ТГ [44].

### Ген *CSK*

Белок, кодируемый геном *CSK* (C-terminal Src kinase – С-концевая киназа Src), относится к классу тирозинкиназ семейства Src (c-Src, c-Yes, Fyn, c-Fgr, Lyn, Hck, Lck и Blk). Место расположения кодирующей последовательности гена – длинное плечо 15-й хромосомы в локусе 15q24.1 [47]. Из семи однонуклеотидных замен в гене *CSK* (rs11632414, rs12148555, rs12909307, rs1350193, rs1378942, rs62006567 и rs936226), связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, интронный однонуклеотидный полиморфизм rs1378942 имеет наибольшую связь с фенотипическими проявлениями (16 фенотипов), проявляющимися АГ, заболеваниями сердца, изменением липидного обмена [12]. В rs1378942 гена *CSK* выделяют следующие аллели: GG, GT и TT. Частота минорного аллеля Т в мире по данным международной базы GnomAD v.4.1 составляет 44,3 %, у мужчин – 43,5 %, у женщин – 45,3 % [12]. Минорный аллель Т чаще встречается среди населения Европы и реже у афроамериканцев по данным международной



**Рис. 3.** Частота аллеля Т однонуклеотидной замены rs1378942 гена *CSK* по данным базы GnomAD v.4.1  
**Fig. 3.** Frequency of the T allele of the rs1378942 single nucleotide substitution of the *CSK* gene according to the GnomAD v.4.1 database

базы GnomAD v.4.1 (рис. 3). У населения, проживающего на территории Южной Азии, аллель Т однонуклеотидной замены rs1378942 гена *CSK* не выявлен [12].

Киназы представляют собой ферменты, катализирующие перенос фосфатных групп от молекулы аденозинтрифосфорной кислоты. В результате процесса фосфорилирования образуются субстрат и молекула аденозиндифосфата [48]. При фосфорилировании белка, липида и углевода меняется их активность. Киназы играют значительную роль во многих клеточных процессах: метаболизм, передача клеточных сигналов, транспорт, секреторные процессы. Различают протеинкиназы, липидкиназы и карбогидраткиназы [48, 49].

Липидкиназы фосфорилируют липиды в клетке, на плазматической мембране и на мембранах органелл. В настоящее время изучены следующие липидкиназы: фосфатидилинозитолфосфаткиназы (phosphatidylinositol phosphate kinases) и сфингозинкиназы (sphingosine kinase). Фосфатидилинозитолкиназы представлены фосфоинозитид-3-киназой (PI3K), фосфатидилинозитол-4-фосфат-3-киназой и фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназой. Фосфатидилинозитолкиназы фосфорилируют фосфатидилинозитол, липид, который состоит из фосфатной группы, двух цепей жирных кислот и молекулы сахара инозитола. Фосфатидилинозитол может существовать в виде девяти изомеров, которые регулируют уровень фосфатов, процессы метаболизма, транскрипцию, экспорт и трансляцию матричной рибонуклеиновой кислоты, передачу липидных сигналов и инсулина [48, 49].

Мутации в киназах PI3K могут привести к развитию ИР. Экспериментально доказано, что инсулин и его сигнальный каскад осуществляют контроль роста клеток и метаболизма с помощью активации MAPK (mitogen-activated protein kinase — митоген-активируемая протеинкиназа), PI3K и фосфорилирования сигнальных адаптер-

ных белков — субстратов рецептора инсулина-1 (insulin receptor substrate 1, IRS1) и -2 (insulin receptor substrate 2, IRS2). Инсулиновый рецептор относится к подсемейству рецепторных тирозинкиназ, вместе с инсулиноподобным фактором роста-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) и рецептором, подобным инсулиновому (insulin receptor-related receptor, IRR) [50].

Ряд работ посвящен инсулиновой сигнализации в мозге. При нейрон-специфической делеции IRS2 у мышей развивается ожирение и ИР [51]. Обнаружено, что лептин и инсулин способствуют фосфорилированию тирозина IRS2 и активации PI3K в мозге [52], а делеция IRS2 в нейронах, экспрессирующих рецепторы лептина, вызывает диабет и ожирение [53].

В отсутствие IRS под влиянием инсулина в жировой ткани развивается липоатрофический диабет, кроме того, у животных проявляются гипергликемия, гиперинсулинемия, дислипидемия и жировой гепатоз [54]. Отсутствие IRS1 и IRS2 в печени сопровождается снижением уровня ХС ЛПВП, ХС ЛПОНП и гиперхолестеринемией [55].

### Ген *ACE*

Ген *ACE* кодирует ангиотензин-превращающий фермент (angiotensin I converting enzyme, ACE) и содержит 26 экзонов. Место расположения — 17q23.3 [56]. В обзоре рассмотрен полиморфизм rs1799752 гена *ACE*, вовлеченный в широкий спектр заболеваний, включая сердечно-сосудистые, заболевания кожи, заболевания почек, инсульт и болезнь Альцгеймера [56]. Вариант rs1799752 гена *ACE* предполагает наличие (insertion, I) или отсутствие (deletion, D) Alu-повтора. Носительство аллеля D соответствует повышению концентрации фермента *ACE* и превращению ангиотензина II. В данном случае различают три варианта генотипа: II, ID и DD [56]. Аллель D (делеция) распространен

у людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями и СД. Частота аллеля D (делеция) в инделе rs1799752 гена *ACE* в общей популяции составляет 48,6 %, среди мужчин – 48,8 %, среди женщин – 48,4 % по данным базы GnomAD v.4.1. Наиболее часто встречается среди населения Южной и Восточной Азии, реже всего аллель D (делеция) выявлен у евреев ашкенази и народов стран Ближнего Востока (рис. 4) [12].

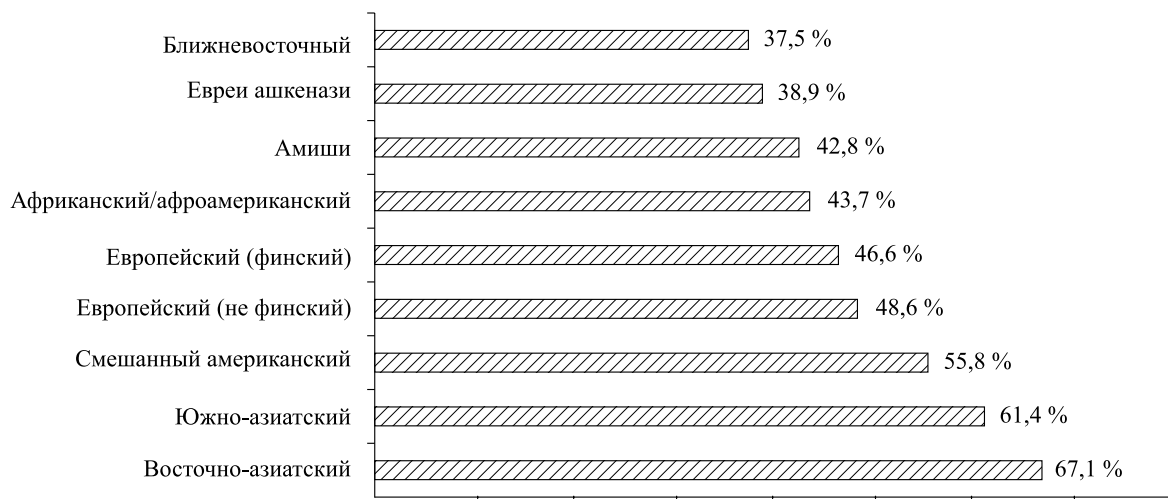
Ангиотензин II считается основным активным пептидом ренин-ангиотензин-альдостероновой система (РААС), и его эффекты опосредуются двумя рецепторами ангиотензина II: типа 1 (angiotensin II receptor type 1) и типа 2 (angiotensin II receptor type 2), связанными с G-белком [57]. В настоящее время известны фермент ACE2 (angiotensin I converting enzyme – 2), пептиды – ангиотензины (angiotensins) Ang 1–7 и Ang 1–9, рецептор MAS (MAS receptor) [58, 59].

Помимо системной РААС установлены и локальные РААС во многих органах и тканях, включая мозг, эндокринные органы, мышечную и жировую ткань [60]. Ангиотензин II при взаимодействии с рецепторами ангиотензина II типа 1 подавляет секрецию инсулина, активирует окислительный стресс и апоптоз в Я-клетках поджелудочной железы [61]. Так, при обследовании 203 пациентов с СД 2 типа и 311 здоровых лиц установлено, что генотип DD (полная делеция) индела rs1799752 гена *ACE* связан с диабетической ретинопатией и диабетической полинейропатией (ОШ = 3,1,  $p < 0,001$ ) [62]. При обследовании арабских популяций, проживающих на Аравийском полуострове, подтверждена связь СД 2 типа с носительством гомозиготного

генотипа DD индела rs1799752 гена *ACE* (ОШ 1,7, 95 % ДИ 1,14–2,67,  $p = 0,01$ ) и аллеля D (ОШ 1,49, 95 % ДИ 1,01–2,25  $p = 0,01$ ) [63].

Обнаружение в плазме крови высокой концентрации ренина, альдостерона, ACE, ангиотензина II у людей с выраженным ожирением подтверждают роль локальной РААС жировой ткани в формировании МС-подобной патологии [64]. РААС жировой ткани участвует в регуляции метаболизма липидов, АД и гомеостаза глюкозы [65]. Более того, компоненты РААС жировой ткани сверхэкспрессируются при ожирении, в то время как блокада РААС нормализует гомеостаз глюкозы. Эти результаты подчеркивают важность этой системы в энергетическом гомеостазе, особенно в контексте ожирения и МС [66].

У людей с МС компоненты РААС посредством симпатической нервной системы усиливают ощущение голода, снижают расход энергии, тем самым способствуя развитию ожирения [67]. При повышении концентрации ACE ангиотензин II стимулирует липогенез в адипоцитах путем усиления транскрипционной активации липогенных ферментов, синтеза жирных кислот и глицерол-3-фосфатдегидрогеназы в зависимости от количества рецепторов ангиотензина II, что способствует накоплению липидов [68]. Кроме этого ангиотензин II способствует транспорту липидов в клеточную мембрану адипоцитов из цитоплазмы [69]. Также ангиотензин II увеличивает экспрессию липопротеинлипазы в подкожной белой жировой ткани, при этом увеличивая гидролиз ТГ из липопротеинов плазмы и доставку жирных кислот в адипоциты [69].



**Рис. 4.** Частота аллеля D (делеция) индела rs1799752 гена *ACE* по данным базы GnomAD v.4.1  
**Fig. 4.** FFrequency of the D allele (deletion) of the rs1799752 indel of the *ACE* gene according to the GnomAD v.4.1 database

Для покрытия липидных капель и хранения ТГ в адипоцитах необходим белок перилипин-1 (perilipin 1). Установлено, что при дефиците перилипина-1 повышается синтез ангиотензина II в периваскулярной белой жировой ткани, что приводит к повышению АД [70].

По результатам обследования 1178 жителей Горной Шории установлена ассоциация генотипа DD индела rs1799752 гена *ACE* в группе шорцев с гиперхолестеринемией ( $p = 0,01$ ) и гипербетакхолестеринемией ( $p = 0,001$ ) и в группе некоренных жителей с гипоальфахолестеринемией ( $p = 0,02$ ) [26]. В выборке шорцев генотип DD ассоциирован с гиперхолестеринемией чаще, чем у носителей генотипа II и генотипа ID ( $p = 0,02$ ). Высокий уровень ХС ЛПНП встречался у шорцев, носителей генотипа DD ( $p = 0,03$ ) [26]. При обследовании 2125 японских жителей в возрасте 40 лет и старше без сердечно-сосудистых заболеваний в течение 19 лет обнаружена связь между аллельными вариантами индела rs1799752 гена *ACE* и развитием ИБС. Заболеваемость ИБС не имела существенных различий среди генотипов: II – 5,8, ID – 5,2, DD – 6,9 на 1000 человеко-лет. Но у пациентов с ИБС и гиперхолестеринемией, носителей генотипа DD, риск развития ИБС выше, чем у носителей генотипов II и ID (суммарно) (4,02 и 1,53 соответственно,  $p = 0,03$ ) [71]. При обследовании 647 польских пациентов с коронарным атеросклерозом (368 мужчин, 279 женщин) обнаружены ассоциации у мужчин между генотипом DD индела rs1799752 гена *ACE* с высоким уровнем общего холестерина ( $p = 0,008$ ), высоким уровнем ХС ЛПНП ( $p = 0,016$ ) и ассоциация генотипа ID с низким уровнем ХС ЛПВП ( $p = 0,04$ ) [72].

### Ген *ADRA2B*

Ген *ADRA2B* (adrenoceptor alpha 2B – альфа-2В адренергический рецептор) расположен на длинном плече 2-й хромосомы в локусе 2q11.2 [73]. Белки-рецепторы, кодируемые геном *ADRA2B*, обнаружены на артериях, мембранах клеток гладких мышц бронхиол, скелетных мышц, в клетках печени, скелетных мышц, жировой ткани, слюнных желез, на мембране тучных клеток, лимфоцитов, тромбоцитов [73]. Данный подтип адренорецепторов связан с G-белком, регулирующим высвобождение нейротрансмиттеров. Рецепторы  $\alpha 2$  и  $\beta 2$  являются важными компонентами нейронной системы, расположенными как вне синапса, так и на пресинаптической мембране. Адреналин оказывает воздействие на  $\beta 2$ -рецепторы, а норадреналин – на  $\alpha 2$ -рецепторы. Интересно, что норадрена-

лин при действии на  $\alpha 2$ -рецепторы ингибирует собственное выделение, а при воздействии на  $\beta 2$ -рецепторы пресинаптической мембраны – усиливает его [73]. Альфа2-адренергические рецепторы опосредуют физиологические эффекты адреналина и норадреналина. Три гена кодируют подтипы  $\alpha 2$ -адренергических рецепторов, несущие общие функциональные полиморфные варианты (*ADRA2A* Asn251Lys (миссенсая однонуклеотидная замена C753G, rs1800544 в первом экзоне гена *ADRA2A*), *ADRA2B* Ins/Del301-303 (индел 901\_909Del, rs28365031 в первом экзоне гена *ADRA2B*) и *ADRA2C* Ins/Del322-325 (индел 964\_975Del rs61767072 в первом экзоне гена *ADRA2C*). Частота аллеля D индела rs28365031 гена *ADRA2B* в общей популяции составляет 0,001 %, среди мужчин – 0,0009 %, среди женщин – 0,001 %. Минорный аллель D встречается у 0,01 % африканской популяции и у 0,003% народов, проживающих на территории стран Южной Азии [12].

К симпатическим эффектам норадреналина на углеводный и липидный обмен относятся: увеличение выработки глюкозы путем гликогенолиза после еды или путем глюконеогенеза при голодании, в поджелудочной железе увеличивается выделение глюкагона, который увеличивает выработку глюкозы печенью, при этом в скелетных мышцах наблюдается увеличение поглощения глюкозы, а в адипоцитах увеличивается липолиз [74].

Под влиянием адреналина на  $\beta 2$ -адренорецепторы печени происходит повышение уровня глюкозы в крови, а также блокирование секреции инсулина [74]. Подавляя синтез гликогена в печени и скелетных мышцах, адреналин усиливает захват и утилизацию глюкозы тканями, повышая активность гликолитических ферментов. Кроме того, адреналин усиливает процесс липолиза и тормозит липогенез, воздействуя на  $\beta 3$ -адренорецепторы жировой ткани, способствуя расщеплению жиров и уменьшению их накопления в организме [74].

По результатам эпидемиологического исследования среди 1178 жителей Горной Шории старше 18 лет установлено, что в когорте шорцев у носителей генотипа DD индела rs28365031 гена *ADRA2B*, в отличие от носителей генотипа II, более высокий уровень ТГ ( $p = 0,03$ ). В когорте некоренных жителей генотип DD обуславливал более высокий уровень общего холестерина, чем среди носителей генотипа ID ( $p = 0,025$ ). Высокий уровень ХС ЛПНП среди носителей генотипа DD встречался в 5,4 раза чаще, чем у носителей генотипов ID и II (ОШ 95 % ДИ 1,13–25,80,  $p = 0,02$ ) [26]. Альфа-2В-адренергический рецептор связан с секрецией

инсулина и опосредует вазоконстрикцию, которая повышает АД. Результаты исследования, проведенного в Саудовской Аравии, продемонстрировали, что существует связь между полиморфизмом гена *ADRA2B* и риском СД 2 типа с АГ или без нее ( $p < 0,05$ ). В группе пациентов только с АГ исследователями не обнаружена ассоциация с генотипом DD [75].

Установлена связь между полиморфизмом (инделом rs28365031) гена *ADRA2B* и АГ у пациентов с СД и без него [76]. Частота гомозиготного генотипа DD значительно выше у пациентов с АГ как с СД (77,1 %,  $p < 0,01$ ), так и без СД (71,4 %,  $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем (40,0 %). Кроме того, аллель D распространен у пациентов с АГ как с СД (84,3 %,  $p < 0,01$ ), так и без СД (80,0 %,  $p < 0,05$ ) по сравнению с здоровыми людьми (58,3 %). Выявлено, что генотип DD связан с низким уровнем ХС ЛПВП ( $p = 0,001$ ) и высоким уровнем ХС ЛПНП ( $p = 0,017$ ) по сравнению с генотипами II и ID в группе пациентов с АГ и без СД 2 типа [76].

### Заключение

Ряд генов в зависимости от их экспрессии в тканях и органах могут регулировать прямо или опосредованно действие глюкозы, инсулина или нарушение липидного обмена. Продукты генов *MTHFR*, *ACE*, *CSK*, *TCF7L2* и *ADRA2B* занимают важное место в регуляции метаболических процессов в организме. Их различные аллельные варианты могут оказывать значительное влияние на развитие ИР, которая является одной из основных причин дислипидемии при МС. Нарушения липидного обмена при ожирении в свою очередь воздействуют на формирование ИР, тем самым поддерживая порочный круг в прогрессировании метаболических нарушений. Таким образом, проведение генетического тестирования может помочь в раннем выявлении лиц с высоким риском метаболических нарушений и назначении соответствующей профилактической терапии.

### Список литературы / References

1. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2009; 6 (2). [Recommendations of experts of the All-Russian Scientific Society of Cardiologists on the diagnosis and treatment of metabolic syndrome (second revision). *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2009; 6 (2). (In Russ.)].
2. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. *РМЖ*. 2001;2:56. [Butrova S.A. Metabolic syndrome: pathogenesis, clinical features, diagnostics, approaches to treatment. *RMJ*, 2001; 2: 56. (In Russ.)].
3. Аметов А.С., Тертычная Е.А. Инсулинорезистентность и липотоксичность — две грани одной проблемы при сахарном диабете типа 2 и ожирении. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*, 2019; 8 (2): 25–33. doi: 10.24411/2304-9529-2019-12003 [Ametov A.S., Tertychnaya E.A. Insulin resistance and lipotoxicity are two facets of the same problem in type 2 diabetes and obesity. *Endocrinology: News, Opinions, Training*, 2019; 8 (2): 25–33. (In Russ.)]. doi: 10.24411/2304-9529-2019-12003
4. Лавренова Е.А., Драпкина О.М. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия. *Ожирение и метаболизм*. 2020; 17 (1): 48–55. doi: 10.14341/omet9759 [Lavrenova E.A., Drapkina O.M. Insulin resistance in obesity: pathogenesis and effects. *Obesity and Metabolism*. 2020; 17 (1): 48–55. (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet9759
5. Иванова О.Н., Васильев П.А., Захарова Е.Ю. Молекулярные основы первичных моногенных дислипидемий. *Мед. генетика*, 2020; 19 (12): 4–17. doi: 10.25557/2073-7998.2020.12.4-17 [Ivanova O.N., Vasiliev P.A., Zakharova E.Yu. Molecular basis of primary monogenic dyslipidemias. *Medical Genetics*, 2020; 19 (12): 4–17. (In Russ.)]. doi: 10.25557/2073-7998.2020.12.4-17
6. Ершова А.И., Аль Раши Д.О., Иванова А.А., Аксенова Ю.О., Мешков А.Н. Вторичные гиперлипидемии: этиология и патогенез. *Росс. кардиол. журн.*, 2019; (5): 74–81. [Ershova A.I., Al Rashi D.O., Ivanova A.A., Aksenova Yu.O., Meshkov A.N. Secondary hyperlipidemias: etiology and pathogenesis. *Russian Journal of Cardiology*, 2019; (5): 74–81. (In Russ.)].
7. Rozen R. Molecular genetics of methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *J. Inherit. Metab. Dis.*, 1996; 19 (5): 589–594. doi: 10.1007/BF01799831
8. Leclerc D., Sibani S., Rozen R. Molecular biology of methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) and overview of mutations/polymorphisms. *Landes Biosci.*, 2004; 1: 153–164.
9. Parle-McDermott A., Mills J.L., Molloy A.M., Carroll N., Kirke P.N., Cox C., Conley M.R., Pangilinan F.J., Brody L.C., Scott J.M. The *MTHFR* 1298CC and 677TT genotypes have opposite associations with red cell folate levels. *Mol. Genet. Metab.*, 2006; 88 (3): 290–294. doi: 10.1016/j.ymgme.2006.02.011
10. Трифонова Е.А., Еремина Е.Р., Урнов Ф.Д., Степанов В.А. Генетическое разнообразие и структура неравновесия по сцеплению гена *MTHFR* в популяциях Северной Евразии. *Acta Naturae*, 2012; 4 (1): 53–69. [Trifonova E.A., Eremina E.R., Urnov F.D., Stepanov V.A. The genetic diversity and structure of linkage disequilibrium of the *MTHFR* gene in populations of Northern Eurasia. *Acta Naturae*, 2012; 4 (1): 53–69. (In Russ.)].
11. Holmes M.V., Newcombe P., Hubacek J.A., Sofat R., Ricketts S.L., Cooper J., Breteler M.M., Bautista L.E., Sharma P., Whittaker J.C., Smeeth L., Fowkes F.G.,

- Algra A., Shmeleva V., Szolnoki Z., Roest M., Linnebank M., Zacho J., Nalls M.A., Singleton A.B., Ferrucci L., Hardy J., Worrall B.B., Rich S.S., Matarin M., Norman P.E., Flicker L., Almeida O.P., van Bockxmeer F.M., Shimokata H., Khaw K.T., Wareham N.J., Bobak M., Sterne J.A., Smith G.D., Talmud P.J., van Duijn C., Humphries S.E., Price J.F., Ebrahim S., Lawlor D.A., Hankey G.J., Meschia J.F., Sandhu M.S., Hingorani A.D., Casas J.P. Effect modification by population dietary folate on the association between MTHFR genotype, homocysteine, and stroke risk: a meta-analysis of genetic studies and randomised trials. *Lancet*, 2011; 378 (9791): 584–594. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60872-6
12. Karczewski K.J., Francioli L.C., Tiao G., Cummings B.B., Alföldi J., Wang Q., Collins R.L., Laricchia K.M., Ganna A., Birnbaum D.P., Gauthier L.D., Brand H., Solomonson M., Watts N.A., Rhodes D., Singer-Berk M., England E.M., Seaby E.G., Kosmicki J.A., Walters R.K., Tashman K., Farjoun Y., Banks E., Poterba T., Wang A., Seed C., Whiffin N., Chong J.X., Samocha K.E., Pierce-Hoffman E., Zapala Z., O'Donnell-Luria A.H., Minikel E.V., Weisburd B., Lek M., Ware J.S., Vittal C., Armean I.M., Bergelson L., Cibulskis K., Connolly K.M., Co-varrubias M., Donnelly S., Ferriera S., Gabriel S., Gentry J., Gupta N., Jeandet T., Kaplan D., Llanwarne C., Munshi R., Novod S., Petrillo N., Roazen D., Ruano-Rubio V., Saltzman A., Schleicher M., Soto J., Tibbetts K., Tolonen C., Wade G., Talkowski M.E., Genome Aggregation Database Consortium; Neale B.M., Daly M.J., MacArthur D.G. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Erratum in: Nature*, 2021; 597 (7874): E3–E4. doi: 10.1038/s41586-021-03758-y
  13. Botto L.D., Yang Q. 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. *Am. J. Epidemiol.*, 2000; 151 (9): 862–877. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010290
  14. ALFA: allele frequency aggregator [Internet]. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/docs/gsr/alfa>
  15. Корнеева Е.В., Воевода М.И., Семаев С.Е., Максимов В.Н. Полиморфизм C677T гена *MTHFR* и метаболический синдром у молодых жителей северного региона. *Уральский мед. журн.*, 2019; 8: 105–110. doi: 10.25694/URMJ.2019.08.39 [Korneeva E.V., Voevoda M.I., Semaev S.E., Maksimov V.N. C677T polymorphism of the *MTHFR* gene and metabolic syndrome in young residents of the northern region. *Ural Medical Journal*, 2019; 8: 105–110. (In Russ.)].
  16. Selicharová I., Kořínek M., Demianová Z., Chrdinová M., Mládková J., Jiráček J. Effects of hyperhomocysteinemia and betaine-homocysteine S-methyltransferase inhibition on hepatocyte metabolites and the proteome. *Biochim. Biophys. Acta*, 2013; 1834 (8): 1596–1606. doi: 10.1016/j.bbapap.2013.05.009
  17. Tsang B.L., Devine O.J., Cordero A.M., Marchetta C.M., Mulinare J., Mersereau P., Guo J., Qi Y.P., Berry R.J., Rosenthal J., Crider K.S., Hamner H.C. Assessing the association between the methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) 677C>T polymorphism and blood folate concentrations: a systematic review and meta-analysis of trials and observational studies. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2015; 101 (6): 1286–1294. doi: 10.3945/ajcn.114.099994
  18. Friso S., Choi S.W., Girelli D., Mason J.B., Dolnikowski G.G., Bagley P.J., Olivieri O., Jacques P.F., Rosenberg I.H., Corrocher R., Selhub J. A common mutation in the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene affects genomic DNA methylation through an interaction with folate status. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002; 99 (8): 5606–5611. doi: 10.1073/pnas.062066299
  19. Давыдчик Э.В., Снежицкий В.А., Никонова Л.В. Взаимосвязь гипергомоцистеинемии с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом. *Журнал ГрГМУ*, 2015; 1 (49): 9–13. [Davydchik E.V., Snezhitsky V.A., Nikonova L.V. Relationship of hyperhomocysteinemia with ischemic heart disease and diabetes mellitus. *Journal GrSMU*, 2015; (149): 9–13. (In Russ.)].
  20. Fonseca V., Dicker-Brown A., Ranganathan S., Song W., Barnard R.J., Fink L., Kern P.A. Effects of a high-fat-sucrose diet on enzymes in homocysteine metabolism in the rat. *Metabolism*, 2000; 49 (6): 736–741. doi: 10.1053/meta.2000.6256
  21. Luo Z., Lu Z., Muhammad I., Chen Y., Chen Q., Zhang J., Song Y. Associations of the *MTHFR* rs1801133 polymorphism with coronary artery disease and lipid levels: a systematic review and updated meta-analysis. *Lipids Health Dis.*, 2018; 17 (1): 191. doi: 10.1186/s12944-018-0837-y
  22. Lapi I.A., Ranjit R., Galchenko A.V. Impact of KCNJ11 rs5219, UCP2 rs659366, and *MTHFR* rs1801133 polymorphisms on type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Rev. Diabet Stud.*, 2021; 17 (1): 21–29. doi: 10.1900/RDS.2021.17.21
  23. Morais C.C., Alves M.C., Augusto E.M., Abdalla D.S., Horst M.A., Cominetti C. The *MTHFR* C677T polymorphism is related to plasma concentration of oxidized low-density lipoprotein in adolescents with cardiovascular risk factors. *J. Nutrigenet. Nutrigenomics*, 2015; 8 (3): 105–113. doi: 10.1159/000439218
  24. Gálvez A.S., Ramírez H., Placencia P., Rojas C., Urzúa X., Kalergis A.M., Salazar L.A., Escobar-Vera J. Single nucleotide polymorphisms in apolipoprotein b, apolipoprotein e, and methylenetetrahydrofolate reductase are associated with serum lipid levels in northern Chilean subjects. A pilot study. *Front. Genet.*, 2021; 12: 640956. doi: 10.3389/fgene.2021.640956
  25. Wang J., Xu L., Xia H., Li Y., Tang S. Association of *MTHFR* C677T gene polymorphism with metabolic syndrome in a Chinese population: a case-control study. *J. Int. Med. Res.*, 2018; 46 (7): 2658–2669. doi: 10.1177/0300060518768969
  26. Мулерова Т.А., Кузьмина А.А., Максимов В.Н., Воевода М.И., Огарков М.Ю. Взаимосвязь полиморфизмов генов *ACE*, *ADRA2B*, *ADRB1*, *MTHFR* и *ENOS*, ассоциированных с артериальной гипертензией, и нарушений липидного обмена. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2017; 4 (29): 49–61. [Mulerova T.A., Kuzmina A.A., Maksimov V.N., Voevoda M.I., Ogarkov M.Yu. Interrelation of polymorphisms of *ACE*, *ADRA2B*, *ADRB1*, *MTHFR* and *ENOS* genes associated with arterial hypertension and lipid me-

- tabolism disorders. *Atherosclerosis and Dyslipidemia*, 2017; 4 (29): 49–61 (In Russ.)].
27. Zaric B.L., Obradovic M., Bajic V., Haidara M.A., Jovanovic M., Isenovic E.R. Homocysteine and hyperhomocysteinaemia. *Curr. Med. Chem.*, 2019; 26 (16): 2948–2961. doi: 10.2174/0929867325666180313105949
28. Wilcken B., Bamforth F., Li Z., Zhu H., Ritvanen A., Renlund M., Stoll C., Alembik Y., Dott B., Czeizel A.E., Gelman-Kohan Z., Scarano G., Bianca S., Ettore G., Tenconi R., Bellato S., Scala I., Mutchinick O.M., López M.A., de Walle H., Hofstra R., Joutchenko L., Kavteladze L., Bermejo E., Martinez-Frias M.L., Gallagher M., Erickson J.D., Vollset S.E., Mastroiacovo P., Andria G., Botto L.D. Geographical and ethnic variation of the 677C>T allele of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): findings from over 7000 newborns from 16 areas world wide. *J. Med. Genet.*, 2003; 40 (8): 619–625. doi: 10.1136/jmg.40.8.619
29. Del Bosque-Plata L., Martínez-Martínez E., Espinoza-Camacho M.Á., Gragnoli C. The role of *TCF7L2* in type 2 diabetes. *Diabetes*, 2021; 70 (6): 1220–1228. doi: 10.2337/db20-0573
30. Cauchi S., Meyre D., Dina C., Choquet H., Samson C., Gallina S., Balkau B., Charpentier G., Patou F., Stetsyuk V., Scharfmann R., Staels B., Frühbeck G., Froguel P. Transcription factor *TCF7L2* genetic study in the French population: expression in human beta-cells and adipose tissue and strong association with type 2 diabetes. *Diabetes*, 2006; 55 (10): 2903–2908. doi: 10.2337/db06-0474
31. Никитин А.Г., Потапов В.А., Бровкин А.Н., Лаврикова Е.Ю., Ходырев Д.С., Шамхалова М.Ш., Сметанина С.А., Суплотова Л.Н., Шестакова М.В., Носиков В.В., Аверьянов А.В. Ассоциация полиморфных маркеров гена *TCF7L2* с сахарным диабетом типа 2. *Клин. практика*, 2014; 1: 4–11. [Nikitin A.G., Potapov V.A., Brovkin A.N., Lavrikova E.Yu., Khodyrev D.S., Shamkhalova M.Sh., Smetanina S.A., Suplotova L.N., Shestakova M.V., Nosikov V.V., Averyanov A.V. Association of polymorphic markers of the *TCF7L2* gene with type 2 diabetes mellitus. *Clinical Practice*, 2014; 1: 4–11. (In Russ.)].
32. Исакова Ж.Т., Талайбекова Э.Т., Жыргалбекова Б.Ж., Миррахимов Э.М., Алдашева Н.М., Алдашев А.А. Межгенные взаимодействия и вклад полиморфных локусов генов *KCNJ11*, *ADIPOQ*, оментина, лептина, *TCF7L2* и *PPARG* в развитие сахарного диабета 2-го типа в кыргызской популяции: предварительные результаты исследования по типу случай-контроль с использованием MD. *Проблемы эндокринологии*, 2018; 64 (4): 216–225. doi: 10.14341/probl8344 [Isakova Zh.T., Talaybekova E.T., Zhyrgalbekova B.Zh., Mirрахимов E.M., Aldasheva N.M., Aldashev A.A. Gene-gene interactions and the contribution of polymorphic loci of the *KCNJ11*, *ADIPOQ*, omentin, leptin, *TCF7L2* and *PPARG* genes to the development of type 2 diabetes mellitus in the Kyrgyz population: a case-control genetic association study using MDR analysis. *Problems of Endocrinology*, 2018; 64 (4): 216–225. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl8344
33. Geoghegan G., Simcox J., Seldin M.M., Parnell T.J., Stubben C., Just S., Begaye L., Lusis A.J., Villanueva C.J. Targeted deletion of *Tcf7l2* in adipocytes promotes adipocyte hypertrophy and impaired glucose metabolism. *Mol. Metab.*, 2019; 24: 44–63. doi: 10.1016/j.molmet.2019.03.003
34. Qin L., Chen Y., Niu Y., Chen W., Wang Q., Xiao S., Li A., Xie Y., Li J., Zhao X., He Z., Mo D. A deep investigation into the adipogenesis mechanism: profile of microRNAs regulating adipogenesis by modulating the canonical Wnt/beta-catenin signaling pathway. *BMC Genomics*, 2010; 11: 320. doi: 10.1186/1471-2164-11-320
35. Chen X., Ayala I., Shannon C., Fourcaudot M., Acharya N.K., Jenkinson C.P., Heikkinen S., Norton L. The diabetes gene and wnt pathway effector *TCF7L2* regulates adipocyte development and function. *Diabetes*, 2018; 67 (4): 554–568. doi: 10.2337/db17-0318
36. Landrier J.F., Derghal A., Mounien L. MicroRNAs in obesity and related metabolic disorders. *Cells*, 2019; 8 (8): 859. doi:10.3390/cells8080859
37. Li R., Ou J., Li L., Yang Y., Zhao J., Wu R. The wnt signaling pathway effector *TCF7L2* mediates olanzapine-induced weight gain and insulin resistance. *Front. Pharmacol.*, 2018; 9: 379. doi: 10.3389/fphar.2018.00379
38. Mathiesen D.S., Bagger J.I., Hansen K.B., Junker A.E., Plamboeck A., Haring S., Idorn T., Hornum M., Holst J.J., Jonsson A.E., Hansen T., Vilsbøll T., Lund A., Knop F.K. No detectable effect of a type 2 diabetes-associated *TCF7L2* genotype on the incretin effect. *Endocr. Connect.*, 2020; 9 (12): 1221–1232. doi: 10.1530/EC-20-0471
39. Cropano C., Santoro N., Groop L., Dalla Man C., Cobelli C., Galderisi A., Kursawe R., Pierpont B., Goffredo M., Caprio S. The rs7903146 variant in the *TCF7L2* gene increases the risk of prediabetes/type 2 Diabetes in obese adolescents by impairing  $\beta$ -cell function and hepatic insulin sensitivity. *Diabetes Care*, 2017; 40 (8): 1082–1089. doi: 10.2337/dc17-0290
40. Florez J.C. The new type 2 diabetes gene *TCF7L2*. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2007; 10 (4): 391–396. doi: 10.1097/MCO.0b013e3281e2c9be
41. Adams J.D., Egan A.M., Laurenti M.C., Schembri Wismayer D., Bailey K.R., Cobelli C., Dalla Man C., Vella A. The effect of diabetes-associated variation in *TCF7L2* on postprandial glucose metabolism when glucagon and insulin concentrations are matched. *Metab. Syndr. Relat. Disord.*, 2022; 20 (6): 329–335. doi: 10.1089/met.2021.0136
42. Alzahrani S.H., Baig M., Aashi M.M., Al-Shaibi F.K., Alqarni D.A., Bakhamees W.H. Association between glycated hemoglobin (HbA1c) and the lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus at a tertiary care hospital: A retrospective study. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, 2019; 12: 1639–1644. doi: 10.2147/DMSO.S222271.
43. Ngwa N.E., Matshazi D.M., Davison G.M., Kengne A.P., Matsha T.E. Association between the *MTNR1B*, *HHEX*, *SLC30A8*, and *TCF7L2* single nucleotide polymorphisms and cardiometabolic risk profile in a mixed ancestry South African population.

- Sci. Rep.*, 2023; 13 (1): 17122. doi: 10.1038/s41598-023-43560-6
44. Huertas-Vazquez A., Plaisier C., Weissglas-Volkov D., Sinsheimer J., Canizales-Quinteros S., Cruz-Bautista I., Nikkola E., Herrera-Hernandez M., Davila-Cervantes A., Tusie-Luna T., Taskinen M.R., Aguilar-Salinas C., Pajukanta P. TCF7L2 is associated with high serum triacylglycerol and differentially expressed in adipose tissue in families with familial combined hyperlipidaemia. *Diabetologia*, 2008; 51 (1): 62–69. doi: 10.1007/s00125-007-0850-6
45. Gunavathy N., Balaji R., Kumaravel V. Association of TCF7L2 variants in type 2 diabetes mellitus with hypertriglyceridemia – a case-control study. *Indian J. Endocrinol. Metab.*, 2023; 27 (4): 346–350. doi: 10.4103/ijem.ijem\_35\_23
46. Perez-Martinez P., Perez-Caballero A.I., Garcia-Rios A., Yubero-Serrano E.M., Camargo A., Gomez-Luna M.J., Marin C., Gomez-Luna P., Dembinska-Kiec A., Rodriguez-Cantalejo F., Tinahones F.J., Roche H.M., Perez-Jimenez F., Lopez-Miranda J., Delgado-Lista J. Effects of rs7903146 variation in the *Tcf7l2* gene in the lipid metabolism of three different populations. *PLoS One*, 2012; 7 (8): e43390. doi: 10.1371/journal.pone.0043390
47. Qian X., Li Y., Liu X., Tu R., Tian Z., Zhang H., Zhang X., Zhou W., Jiang J., Wang Y., Bie R., Wang C. C-src tyrosine kinase gene rs1378942 polymorphism and hypertension in Asians: Review and meta-analysis. *Clin. Chim. Acta*, 2018; 487: 202–209. doi: 10.1016/j.cca.2018.10.003
48. Blunsom N.J., Cockcroft S. Phosphatidylinositol synthesis at the endoplasmic reticulum. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Biol. Lipids*, 2020; 1865 (1): 158471. doi: 10.1016/j.bbalip.2019.05.015
49. Clayton E.L., Minogue S., Waugh M.G. Mammalian phosphatidylinositol 4-kinases as modulators of membrane trafficking and lipid signaling networks. *Prog. Lipid Res.*, 2013; 52 (3): 294–304. doi: 10.1016/j.plipres.2013.04.002
50. Saltiel A.R. Insulin signaling in health and disease. *J. Clin. Invest.*, 2021; 131 (1): e142241. doi: 10.1172/JCI142241
51. Myers M.G. Jr., Olson D.P. Central nervous system control of metabolism. *Nature*, 2012; 491 (7424): 357–363. doi: 10.1038/nature1170
52. Gong T., Torres D.J., Berry M.J., Pitts M.W. Hypothalamic redox balance and leptin signaling – Emerging role of selenoproteins. *Free Radic. Biol. Med.*, 2018; 127: 172–181. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.04.011
53. Sadagurski M., Leshan R.L., Patterson C., Rozzo A., Kuznetsova A., Skorupski J., Jones J.C., Depinho R.A., Myers M.G. Jr., White M.F. IRS2 signaling in LepR-b neurons suppresses FoxO1 to control energy balance independently of leptin action. *Cell. Metab.*, 2012; 15 (5): 703–712. doi: 10.1016/j.cmet.2012.04.011
54. Boucher J., Softic S., El Ouaamari A., Krumpoch M.T., Kleinridders A., Kulkarni R.N., O'Neill B.T., Kahn C.R. Differential roles of insulin and IGF-1 receptors in adipose tissue development and function. *Diabetes*, 2016; 65 (8): 2201–2213. doi: 10.2337/db16-0212
55. Guo S. Insulin signaling, resistance, and the metabolic syndrome: insights from mouse models into disease mechanisms. *J. Endocrinol.*, 2014; 220 (2): T1–T23. doi: 10.1530/JOE-13-0327
56. Saab Y.B., Gard P.R., Overall A.D. The geographic distribution of the ACE II genotype: a novel finding. *Genet. Res.*, 2007; 89 (4): 259–267. doi: 10.1017/S0016672307009019
57. Schmieder R.E., Hilgers K.F., Schlaich M.P., Schmidt B.M. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet*, 2007; 369 (9568): 1208–1219. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60242-6
58. Forrester S.J., Booz G.W., Sigmund C.D., Coffman T.M., Kawai T., Rizzo V., Scalia R., Eguichi S. Angiotensin II signal transduction: an update on mechanisms of physiology and pathophysiology. *Physiol. Rev.*, 2018; 98 (3): 1627–1738. doi: 10.1152/physrev.00038.2017
59. Rukavina Mikusic N.L., Pineda A.M., Giromacci M.M. Angiotensin-(1-7) and Mas receptor in the brain. *Explor. Med.*, 2021; 2: 268–293. doi: 10.37349/emed.2021.00046
60. Paul M., Poyan Mehr A., Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol. Rev.*, 2006; 86 (3): 747–803. doi: 10.1152/physrev.00036.2005
61. Graus-Nunes F., Souza-Mello V. The renin-angiotensin system as a target to solve the riddle of endocrine pancreas homeostasis. *Biomed. Pharmacother.*, 2019; 109: 639–645. doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.191
62. Settin A., El-Baz R., Ismaeel A., Tolba W., Allah W.A. Association of ACE and MTHFR genetic polymorphisms with type 2 diabetes mellitus: Susceptibility and complications. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*, 2015; 16 (4): 838–843. doi: 10.1177/1470320313516172
63. Al-Harbi E.M., Farid E.M., Gumaa K.A., Darwish A.H., Alenizi M., Singh J. Genetic combination of angiotensin-converting enzyme with methylene tetrahydrofolate reductase polymorphisms and the risk of type 2 diabetes mellitus in Bahrain. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*, 2015; 16 (1): 172–177. doi: 10.1177/1470320313478286
64. Parasiliti-Caprino M., Bollati M., Merlo F.D., Ghigo E., Maccario M., Bo S. Adipose tissue dysfunction in obesity: role of mineralocorticoid receptor. *Nutrients*, 2022; 14 (22): 4735. doi: 10.3390/nu14224735
65. Kalupahana N.S., Moustaid-Moussa N. The renin-angiotensin system: a link between obesity, inflammation and insulin resistance. *Obes. Rev.*, 2012; 13 (2): 136–149. doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00942.x
66. Kanugula A.K., Kaur J., Batra J., Ankireddypalli A.R., Velagapudi R. Renin-angiotensin system: updated understanding and role in physiological and pathophysiological states. *Cureus*, 2023; 15 (6): e40725. doi: 10.7759/cureus.40725
67. Kishi T., Hirooka Y. Sympathoexcitation associated with renin-angiotensin system in metabolic syndrome. *Int. J. Hypertens.*, 2013; 2013: 406897. doi: 10.1155/2013/406897
68. Pahlavani M., Kalupahana N.S., Ramalingam L., Moustaid-Moussa N. Regulation and functions of the renin-angiotensin system in white and brown adipose

- tissue. *Compr. Physiol.*, 2017; 7 (4): 1137–1150. doi: 10.1002/cphy.c160031
69. Safonova I., Aubert J., Negrel R., Ailhaud G. Regulation by fatty acids of angiotensinogen gene expression in preadipose cells. *Biochem. J.*, 1997; 322 (Pt 1): 235–239. doi: 10.1042/bj3220235
70. Uchiyama T., Tomono S., Sato K., Nakamura T., Kurabayashi M., Okajima F. Angiotensin II reduces lipoprotein lipase expression in visceral adipose tissue via phospholipase c  $\beta 4$  depending on feeding but increases lipoprotein lipase expression in subcutaneous adipose tissue via c-Src. *PLoS One*, 2015; 10 (10): e0139638. doi: 10.1371/journal.pone.0139638
71. Kondo H., Ninomiya T., Hata J., Hirakawa Y., Yonemoto K., Arima H., Nagata M., Tsuruya K., Kitazono T., Kiyohara Y. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism enhances the effect of hypercholesterolemia on the risk of coronary heart disease in a general Japanese population: the hisayama study. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2015; 22 (4): 390–403. doi: 10.5551/jat.24166
72. Borzyszkowska J., Stanislawski-Sachadyn A., Wirtwein M., Sobiczewski W., Cieciewicz D., Targonski R., Gruchala M., Rynkiewicz A., Limon J. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism is associated with severity of coronary artery disease in men with high total cholesterol levels. *J. Appl. Genet.*, 2012; 53 (2): 175–182. doi: 10.1007/s13353-012-0083-3
73. Oh S.H., Min K.T., Jeon Y.J., Kim M.H., Kim O.J., Shin B.S., Oh D., Kim N.K. Association between common genetic variants of  $\alpha 2A$ -,  $\alpha 2B$ -, and  $\alpha 2C$ -adrenergic receptors and ischemic stroke. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 2013; 115 (1): 26–31. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.04.002
74. Thorp A.A., Schlaich M.P. Relevance of sympathetic nervous system activation in obesity and metabolic syndrome. *J. Diabetes. Res.*, 2015; 2015: 341583. doi: 10.1155/2015/341583
75. Eldeeb H.M., Elgharabawy R.M., Abd Elmoniem A.E., Ahmed A.A. Alpha-2 beta-adrenergic receptor (301-303 I/D) gene polymorphism in hypertension and type 2 diabetes mellitus diseases among Saudi cases in the Qassim region. *Sci. Prog.*, 2021; 104 (2): 368504211012162. doi: 10.1177/00368504211012162
76. Tayel S.I., Khader H.F., El-Helbawy N.G., Ibrahim W.A. Association of deletion allele of insertion/deletion polymorphism in  $\alpha 2B$  adrenoceptor gene and hypertension with or without type 2 diabetes mellitus. *Appl. Clin. Genet.*, 2012; 5: 111–118. doi: 10.2147/TACG.S33814

#### Сведения об авторах:

**Елена Викторовна Корнеева**, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней, Surgut, Россия, ORCID: 0000-0002-0143-982X, e-mail: evkorneeva39@rambler.ru

**Михаил Иванович Воевода**, д-р мед. наук, проф., академик РАН, научный консультант, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-9425-413X, e-mail: mvovoda@ya.ru

#### Information about the authors:

**Elena V. Korneeva**, candidate of medical sciences, associate professor of the department of internal medicine, Surgut, Russia, ORCID: 0000-0002-0143-982X, e-mail: evkorneeva39@rambler.ru

**Mikhail I. Voevoda**, doctor of medical sciences, professor, a member of the Russian Academy of Sciences, scientific consultant, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-9425-413X, e-mail: mvovoda@ya.ru

Статья поступила 15.01.2025

После доработки 02.04.2025

Принята к печати 15.05.2025

Received 15.01.2025

Revision received 02.04.2025

Accepted 15.05.2025

