

## Ассоциации полиморфизмов некоторых генов с кардиометаболическими факторами риска у подростков Новосибирска

Д.В. Денисова, А.А. Гуражева, В.Н. Максимов

*Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины –  
филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики  
Сибирского отделения Российской академии наук»  
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

### Аннотация

Цель исследования – изучить ассоциации полиморфизмов ряда генов с избыточным весом и некоторыми антропометрическими и биохимическими показателями в популяционной выборке подростков Новосибирска. **Материал и методы.** В 2019 г. в Новосибирске проведен популяционный скрининг репрезентативной выборки подростков (609 человек). Все дети и их родители подписали информированное согласие на обследование. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины – филиала Института цитологии и генетики СО РАН. В ходе обследования заполнялся опросник, проводились антропометрические измерения, забор крови с последующим биохимическим исследованием. Для молекулярно-генетического анализа по таблицам случайных чисел отобрано 157 человек (75 мальчиков (47,8 %), 82 девочки (52,2 %)). Весовой статус подростков оценивался с помощью критериев IOTF (International Obesity Task Force). В последующем анализе сравнивались две группы: в группу 1 вошли лица с дефицитом веса и нормальной массой тела, в группу 2 – с избыточной массой тела, ожирением и экстремальным ожирением. **Результаты.** В общей группе различия у носителей разных генотипов rs9939609 гена *FTO* найдены по уровню холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) ( $p = 0,024$ ). У девочек с генотипом AA rs9939609 обнаружена наибольшая толщина кожной складки в средней трети правого плеча. Выявлены различия у носителей разных генотипов rs7903146 гена *TCF7L2* по уровню глюкозы в плазме крови натощак (ГПН) ( $p = 0,021$ ). Толщина кожной складки в средней трети правого плеча оказалась больше у девочек с генотипом CC по сравнению с носителями генотипов CT и TT ( $p = 0,041$ ). В отдельных подгруппах у носителей разных генотипов rs10811661 гена *CDKN2A* найдены различия по содержанию ХС липопротеинов высокой плотности, ГПН и окружности талии, у носителей вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП) rs2237892 гена *KCNQ1* – по концентрации триглицеридов, ГПН, ХС ЛПНП и общего ХС, у носителей ВНП rs1111875 гена *HNF1B* – по уровню общего ХС, ХС ЛПНП, окружности талии и бедер, толщине кожной складки под лопаткой, диастолическому артериальному давлению (ДАД). **Заключение.** Обнаружены ассоциации изучаемых ВНП (rs9939609, rs7903146, rs10811661, rs2237892, rs1111875) в группе в целом и в отдельных подгруппах (с разделением по индексу массы тела (ИМТ), полу), с антропометрическими и биохимическими показателями, такими как содержание общего ХС, триглицеридов, ХС ЛПНП, ГПН, ДАД, окружность талии и бедер, толщина кожной складки под лопаткой и в средней трети правого плеча. Статистически значимых различий по частотам генотипов и аллелей изучаемых ВНП между 1-й и 2-й группами не получено.

**Ключевые слова:** подростки, популяция, ожирение, ИМТ, *FTO*, rs9939609, *TCF7L2*, rs7903146, *CDKN2A*, rs10811661, *KCNQ1*, rs2237892, *HNF1B*, rs1111875.

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

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках темы государственного задания «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению», рег. № 122031700094-5, и при поддержке гранта РФФИ № 19-013-00800 «Многолетняя динамика избыточной массы тела среди молодых россиян: оценка вклада генетических, поведенческих и социально-экономических факторов в рост распространенности ожирения в России».

Автор для переписки: Денисова Д.В., e-mail: denisovadiana@gmail.com

Для цитирования: Денисова Д.В., Гуражева А.А., Максимов В.Н. Ассоциации полиморфизмов некоторых генов с кардиометаболическими факторами риска у подростков Новосибирска. *Атеросклероз*, 2023; 19 (2): 84–92. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-84-92

## Associations of polymorphisms of some genes with cardiometabolic risk factors in adolescents from Novosibirsk

D.V. Denisova, A.A. Gurazheva, V.N. Maximov

Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences  
175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia

### Abstract

Aim of the study was to investigate the association of polymorphisms of some genes with overweight and certain anthropometric and biochemical parameters in a population sample of adolescents in Novosibirsk. **Material and methods.** In 2019, a population-based screening of a representative sample of adolescents (609 people) was carried out in Novosibirsk. All children and their parents signed an informed consent for the examination. The study was approved by the local Ethics Committee of the Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics of SB RAS. During the examination, a questionnaire was filled out, anthropometric measurements were carried out, blood sampling was carried out, followed by a biochemical study. 157 people (75 boys (47.8 %), 82 girls (52.2 %)) were selected for molecular genetic analysis using tables of random numbers. The weight status of adolescents was assessed using the IOTF (International Obesity Task Force) criteria. The subsequent analysis compared 2 groups: 1<sup>st</sup> group included teenagers with weight deficiency and normal body weight), the 2<sup>nd</sup> – with overweight, obesity and extreme obesity). **Results.** In the general group, differences in carriers of different genotypes of the rs9939609 *FTO* gene were found in the level of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ( $p = 0,024$ ). The girls with the AA rs9939609 genotype had the greatest average thickness of the skin fold in the middle third of the right shoulder. Differences were found in carriers of different genotypes rs7903146 of *TCF7L2* gene in the average fasting plasma glucose (FPG) level ( $p = 0,021$ ). The average thickness of the skin fold in the middle third of the right shoulder was greater in girls carrying the CC genotype compared with carriers of the CT and TT genotypes ( $p = 0,041$ ). In separate subgroups, in carriers of different genotypes of rs10811661 *CDKN2AB* gene were found differences in high-density lipoprotein cholesterol, FPN, and waist circumference, in nucleotide sequence variant (NSV) rs2237892 *KCNQ1* gene carriers – in triglyceride, FPG, LDL-C and total cholesterol concentration, in rs1111875 *HHEX* gene carriers – in total cholesterol, LDL-C level, waist and hip circumference, thickness of the skin fold under the scapula, diastolic blood pressure. **Conclusions.** Associations of the studied NSV (rs9939609, rs7903146, rs10811661, rs2237892, rs1111875) were found in the group as a whole and in separate subgroups (with division by body mass index, gender), with anthropometric and biochemical parameters, such as total cholesterol, triglyceride, LDL-C, FPN content, diastolic blood pressure, waist and hip circumferences, thickness of the skin fold under the scapula and in the middle third of the right shoulder. There were no statistically significant differences in the frequencies of studied NVS genotypes and alleles between the 1st and 2nd groups.

**Keywords:** adolescents, population, obesity, body mass index, *FTO*, rs9939609, *TCF7L2*, rs7903146, *CDKN2AB*, rs10811661, *KCNQ1*, rs2237892, *HHEX*, rs1111875.

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

**Funding.** The work was carried out within the framework of the state assignment “Epidemiological monitoring the health status of the population and studying the molecular genetic and molecular biological mechanisms of the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their diagnosis, prevention and treatment”, reg. No. 122031700094-5; and with the support of RFBR grant No. 19-013-00800 “Longterm trends of overweight among young Russians: assessment of the contribution of genetic, behavioral and socio-economic factors in the increase in the prevalence of obesity in Russia”.

**Correspondence:** Denisova D.V., e-mail: denisovadiana@gmail.com

**Citation:** Denisova D.V., Gurazheva A.A., Maximov V.N. Associations of polymorphisms of some genes with cardiometabolic risk factors in adolescents from Novosibirsk. *Atherosclerosis*, 2023; 19 (2): 84–92. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-84-92

## Введение

Ожирение входит в число ведущих факторов риска не только сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца (ИБС), инсульт, гипертоническая болезнь), но и таких хронических болезней, как сахарный диабет, рак, желчнокаменная болезнь. Число детей и подростков с ожирением за последние 20 лет увеличилось в 2 раза. Важным фактором риска его развития является генетическая предрасположенность [1–4]. В онлайн-каталоге генов и генетических заболеваний человека OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) при поиске по ключевому слову «obesity» находится 738 записей [5]. Поиск генов и вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП), ассоциированных с ожирением как мультифакториальным заболеванием, до сих пор продолжается. В настоящее время в базе Phenopedia зарегистрировано 2211 генов, проверенных на ассоциацию с ожирением [6]. Проведено несколько десятков полногеномных ассоциативных исследований (GWAS). Информации накоплено уже много, как и по другим многофакторным болезням, но перехода количества в качество пока не произошло, не случилось того качественного прорыва в понимании их этиопатогенеза, который бы привел к разработке алгоритмов ведения пациентов, совмещающих в себе представления доказательной медицины с персонализированным подходом. Наиболее изученным является ген *FTO*. В последние годы активно изучается роль полиморфизма генов *TCF7L2*, *KCNQ1*, *HHEX*, *CDKN2A/B* и близлежащих локусов, также связанных с предрасположенностью к ожирению, при этом результаты существенно различаются в зависимости от этнических, половых, возрастных характеристик групп, критериев включения и исключения. Исследования, выполненные на основе популяционных выборок, представляют особый интерес. Вклад наследственности в формирование большинства фенотипов выше у молодых людей по сравнению с пожилыми. Эти представления и стали отправной точкой в проведении настоящего исследования.

## Материал и методы

В 2019 г. в Новосибирске проведен популяционный скрининг репрезентативной выборки подростков (609 человек, 249 мальчиков (40,9 %), 360 девочек (59,1 %)). Для молекулярно-генетического анализа по таблицам случайных чисел было отобрано 157 человек (75 мальчиков (47,8 %), 82 девочки (52,2 %)). Во время скрининга все дети и их родители подписывали информированное согласие на обследование.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины – филиала Института цитологии и генетики СО РАН. Весовой статус подростков оценивался с помощью критериев IOTF (International Obesity Task Force), согласно которым индекс массы тела (ИМТ) детей до 18 лет делится на пять категорий с учетом возраста и пола: дефицит веса, нормальная масса тела, избыточная масса тела, ожирение, экстремальное ожирение. В последующем анализе сравнивались две группы: в группу 1 вошли лица с дефицитом веса и нормальной массой тела, в группу 2 – с избыточной массой тела, ожирением и экстремальным ожирением. Такой подход обусловлен очень низкой распространенностью ожирения и экстремального ожирения в исследуемой выборке подростков. В ходе обследования заполнялся опросник, проводились антропометрические измерения, забор крови с последующим биохимическим и молекулярно-генетическим исследованием. Рост измеряли с помощью вертикального ростомера в положении стоя без обуви с точностью до 0,5 см. Массу тела, для измерения которой использовали выверенные рычажные медицинские весы, регистрировали с точностью до 100 г. Измеряли окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ). Уровень глюкозы плазмы крови натощак (ГПН), общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов низкой (ХС ЛПНП) и высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) определяли энзиматическим методом с использованием коммерческих стандартных наборов (Thermo Fisher Scientific, США) на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab 30i (Финляндия).

Проводилось типирование генов *FTO* (rs9939609), *TCF7L2* (rs7903146), *CDKN2A/B* (rs10811661), *KCNQ1* (rs2237892), *HHEX* (rs1111875). Однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) генов тестировали с помощью ПЦР в реальном времени в соответствии с протоколом фирмы-производителя (зонды TaqMan, Thermo Fisher Scientific) на приборе StepOnePlus (Thermo Fisher Scientific).

При статистической обработке результатов данные проверяли на нормальность распределения методом Колмогорова – Смирнова. Для каждой переменной оценивали среднее значение (*M*), стандартное отклонение (*SD*), медиану (*Me*) и интерквартильный размах [25 %; 75 %]. Различия количественных и номинальных данных оценивали с помощью соответственно критерия Манна – Уитни и критерия  $\chi^2$  по Пирсону. Антропометрические показатели у носителей разных генотипов сравнивали с помощью теста Краскела – Уоллиса. Для изучения связей между переменными использовали процедуры одно-

факторной и многофакторной логистической регрессии. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы ( $p$ ) принимали равным 0,05.

### Результаты

Распределение частот генотипов в общей группе всех пяти исследованных полиморфизмов находится в равновесии Харди – Вайнберга. На начальном этапе анализа с помощью таблиц сопряженности оценили различия по частотам генотипов 5 ОНП между 1-й и 2-й группами (таблица). Статистически значимых различий между группами не получено.

В тесте Краскела – Уоллиса в общей группе различия у носителей разных генотипов rs9939609 гена *FTO* обнаружены по содержанию ХС ЛПНП ( $p = 0,024$ ): наименьший уровень ХС ЛПНП – у носителей генотипа АТ ( $p = 0,008$ ), у подростков с генотипом АА он заметно выше ( $p = 0,016$ ), но не отличается от величины показателя у носителей генотипа ТТ. При разделении по полу обнаруживаются противоположные тенденции в зависимости от пола: у мальчиков с генотипом АА концентрация ХС ЛПНП заметно выше, чем у носителей двух других генотипов ( $p = 0,016$ ), между генотипами АТ и ТТ различий нет, тогда как у девочек уровень ХС ЛПНП выше у носительниц генотипа ТТ ( $p = 0,022$ ) по сравнению с двумя другими генотипами, между которыми различий не обнаружено. Кроме того, при разделении по

полу у носителей разных генотипов rs9939609 гена *FTO* обнаружены статистически значимые различия по средней толщине кожной складки в средней трети правого плеча ( $p = 0,049$ ; наибольшая при генотипе АА) у девочек.

В тесте Краскела – Уоллиса статистически значимые различия у носителей генотипов СС, СТ и ТТ rs7903146 гена *TCF7L2* найдены по уровню ГПН ( $p = 0,021$ ), составившему  $5,31 \pm 0,52$ ,  $5,55 \pm 0,66$  и  $5,05 \pm 0,55$  ммоль/л соответственно. Обращает на себя внимание то, что содержание ГПН больше у носителей гетерозиготного генотипа ( $p = 0,013$ ), хотя можно было бы ожидать этого у носителей генотипа риска развития сахарного диабета (СД) 2 типа – ТТ, у которых концентрация ГПН оказалась наименьшей. При разделении по полу обнаружено, что уровень ГПН у носительниц генотипа СС ( $5,18 \pm 0,49$  ммоль/л) был достоверно меньше, чем у девочек с генотипами СТ + ТТ ( $5,52 \pm 0,75$  ммоль/л) ( $p = 0,019$ , тест Манна – Уитни, это согласуется с представлениями о генотипе СС как условно протективном в отношении развития СД 2 типа. В то же время у мальчиков-носителей при аналогичном сравнении различия отсутствуют (соответственно  $5,48 \pm 0,48$  и  $5,46 \pm 0,59$  ммоль/л). Толщина кожной складки в средней трети правого плеча в миллиметрах больше у девочек с генотипом СС по сравнению с носителями генотипов СТ и ТТ ( $p = 0,041$ ). У мальчиков-носителей генотипа СТ рост выше ( $p = 0,011$ ), а уровень ТГ ниже по сравнению с носителями генотипов СС и ТТ ( $p = 0,039$ ).

Частоты генотипов ОНП в группах с нормальным и повышенным ИМТ,  $n$  (%)  
Frequency of SNP genotypes in groups with normal and elevated body mass index,  $n$  (%)

ОНП / SNP	Генотип / Genotype	Дефицит веса и нормальная масса тела, 1-я группа / Underweight and normal body weight, group 1	Избыточная масса тела и ожирение, 2-я группа / Overweight and obesity, group 2	$p$
<i>FTO</i> rs9939609	АА	14 (17,9)	15 (19,2)	0,277
	АТ	48 (61,5)	39 (50,0)	
	ТТ	16 (20,5)	24 (30,8)	
<i>TCF7L2</i> rs7903146	СС	43 (55,1)	49 (62,0)	0,594
	СТ	30 (38,5)	27 (34,2)	
	ТТ	5 (6,4)	3 (3,8)	
<i>CDKN2AB</i> rs10811661	СС	4 (5,1)	1 (1,3)	0,340
	СТ	20 (25,6)	24 (30,4)	
	ТТ	54 (69,2)	54 (68,4)	
<i>KCNQ1</i> rs2237892	СС	68 (87,2)	64 (81,0)	0,462
	СТ	9 (11,5)	12 (15,2)	
	ТТ	1 (1,3)	3 (3,8)	
<i>HHEX</i> rs1111875	СС	31 (40,8)	23 (29,9)	0,342
	СТ	38 (50,0)	44 (57,1)	
	ТТ	7 (9,2)	10 (13,0)	

Различий частот генотипов и аллелей rs10811661 гена *CDKN2A* между 1-й и 2-й группами не обнаружено. В группе с дефицитом веса и нормальной массой тела в тесте Краскела – Уоллиса статистически значимо отличается уровень ХС ЛПВП ( $p = 0,049$ ) у носителей разных генотипов rs10811661: самый низкий – у подростков с генотипом СС, самый высокий – у носителей генотипа СТ. В группе с избыточной массой тела и ожирением статистически значимые различия обнаружены по содержанию ГПН ( $p = 0,047$ ): у лиц с генотипом СТ оно было наиболее высоким, при наличии генотипа СС – самым низким. При разделении групп по полу оказалось, что статистически значимые различия между носителями генотипов rs10811661 по уровню ГПН имеются только у девочек с избыточной массой тела и ожирением ( $p = 0,006$ ). Различия по ОТ найдены тоже только в этой группе ( $p = 0,040$ ) (максимальная – у носительниц генотипа ТТ).

Различий частот генотипов и аллелей rs2237892 гена *KCNQ1* между 1-й и 2-й группами не обнаружено. Носители разных генотипов достоверно различались по содержанию ТГ ( $p = 0,039$ ) и ГПН ( $p = 0,049$ ) (тест Краскела – Уоллиса). Наименьший уровень ТГ оказался у носителей гетерозиготного генотипа СТ (между лицами с генотипами СС и ТТ различий не было), минимальная концентрация ГПН была у носителей генотипа СС с тенденцией к росту уровня ГПН в ряду генотипов СС → СТ → ТТ. При разделении по полу статистически значимых различий у носителей генотипов СС, СТ и ТТ в тесте Краскела – Уоллиса не получено. В группе с дефицитом веса и нормальной массой тела в тесте Краскела – Уоллиса носители разных генотипов достоверно различаются только по концентрации ТГ ( $p = 0,027$ ), и если в общей группе наименьший уровень был у носителей гетерозиготного генотипа СТ, то в 1-й группе минимальное значение оказалось у гомозигот ТТ, среднее – у гетерозигот СТ и наибольшее – у гомозигот СС. При разделении по полу в 1-й группе обнаружены значимые отличия между носителями разных генотипов по содержанию ТГ у девочек ( $p = 0,038$ ) и ХС ЛПНП у мальчиков ( $p = 0,049$ ), тогда как во 2-й группе различия выявлены только у мальчиков ( $p = 0,048$ ) по уровню ХС.

Различий частот генотипов и аллелей rs1111875 гена *HNF1A* между 1-й и 2-й группами не обнаружено. Имеется тенденция к снижению частоты носительства генотипа СС в группе девочек с избыточной массой тела и ожирением по сравнению с группой с дефицитом веса и нормальной массой тела (соответственно 25 и 44 %), между группами мальчиков различия от-

сутствуют. В общей группе в тесте Краскела – Уоллиса носители генотипов rs1111875 статистически значимо различаются по уровню ОХС ( $p = 0,039$ ) и ОТ ( $p = 0,043$ ). Минимальное содержание ОХС оказалось в группе носителей генотипа СТ, а максимальное – у подростков с генотипом ТТ, самые высокие и низкие значения ОТ обнаружены в группе носителей генотипа СТ и СС соответственно. При разделении на группы оказалось, что статистически значимые отличия между носителями генотипов rs1111875 по содержанию ХС имеются только у мальчиков с избыточной массой тела и ожирением ( $p = 0,014$ ), а различия по величине ОТ сохраняются только в группе мальчиков с дефицитом веса и нормальной массой тела ( $p = 0,004$ ). В этой же группе имеются различия по ОБ ( $p = 0,026$ ), однако самые низкие значения обнаружены в группе носителей генотипа СТ, а самые высокие – при генотипе ТТ. У девочек с избыточной массой тела и ожирением частота сердечных сокращений достоверно меньше у носительниц генотипа СС, чем при генотипах СТ и ТТ ( $p = 0,021$ ). Сравнение с помощью теста Манна – Уитни показало, у мальчиков с избыточной массой тела и ожирением, носителей генотипа СТ, концентрация ОХС, ХС-ЛПНП и диастолическое артериальное давление (АД) меньше, чем у носителей генотипов СС и ТТ ( $p = 0,010$ ,  $p = 0,027$  и  $p = 0,037$  соответственно). Кроме того, у носителей генотипа СТ мужского пола с дефицитом веса и нормальной массой тела обнаружены меньшие значения ОТ ( $p = 0,007$ ) и ОБ ( $p = 0,025$ ) по сравнению с носителями двух других генотипов. При дальнейшем сравнении носителей генотипа ТТ и двух других генотипов статистически значимые различия обнаружены по уровню ОХС у мальчиков независимо от ИМТ ( $p = 0,48$  в группе 1 и  $p = 0,019$  в группе 2), только в группе мальчиков с дефицитом веса и нормальной массой тела по ОТ ( $p = 0,004$ ) и ОБ ( $p = 0,025$ ). Только в группе девочек с избыточной массой тела и ожирением толщина кожной складки под лопаткой оказалась меньше у носительниц генотипа ТТ по сравнению носительницами двух других генотипов ( $p = 0,038$ ).

### Обсуждение

Ген *FTO* ассоциируется с разными формами ожирения у людей. С момента открытия гена *FTO* в 2007 г. роль в регулировании массы тела и предрасположенности к ожирению была подтверждена в целом ряде независимых исследований в разных популяциях, а также в больших полногеномных ассоциативных исследованиях [5, 6]. Экспрессируется ген *FTO* во многих

тканях человека, особенно в большом количестве — в головном мозге, печени и островках поджелудочной железы [1]. Согласно результатам недавних исследований, ген *FTO* показывает ассоциацию с ожирением, метаболическим синдромом как у детей, так и у взрослых [2, 3]. По данным нашего исследования, в общей группе обнаружена ассоциация с содержанием ХС ЛПНП (наименьший уровень ХС ЛПНП — у носителей генотипа АТ, достоверно больший — у подростков с генотипом АТ). У молодых людей 25–35 лет из популяции города Новосибирска самая высокая концентрация ХС ЛПНП также наблюдалась у носителей генотипа АА [7], тогда как у детей в Турции rs9939609 ассоциирован с ХС ЛПВП и ТГ [4]. Кроме того, статистически значимые различия у носителей разных генотипов rs9939609 гена *FTO* выявлены по средней толщине кожной складки в средней трети правого плеча ( $p = 0,049$ ; наибольшая при генотипе АА) у девочек.

По данным литературы, аллель А связан не только с увеличением ИМТ, повышенным потреблением энергии, регуляцией аппетита через снижение чувства сытости, но даже с уменьшением объема мозга у пожилых [8]. Кроме того, есть данные о значительном взаимодействии между *FTO*, депрессией и ИМТ: депрессия увеличивает влияние *FTO* на ИМТ [9]. В нашем исследовании не оценивалось наличие депрессии у подростков, поэтому нет возможности проверить эти ассоциации на нашей популяции. При сравнении частот генотипов rs9939609 гена *FTO* в 1-й и 2-й группах различий не получено. По данным метаанализа 2021 г., ассоциация с ожирением rs9939609 показана только в четырех из 12 исследований [10]. В одном из включенных в него исследований связали аллель А с защитным эффектом в отношении ожирения, хотя в большинстве работ показана его ассоциация с повышенным риском развития ожирения. В нашем анализе у молодых людей 25–35 лет из популяции Новосибирска носительство генотипа АА связано с ожирением [7]. У подростков же такой ассоциации не обнаружено. Возможно, это обусловлено тем, что при мультифакториальных заболеваниях недостаточно вклада одного и даже нескольких полиморфизмов для развития патологического фенотипа, необходимо неблагоприятное воздействие ряда средовых факторов нередко в течение продолжительного времени. Трудно сказать, подвергаются ли подростки меньшему воздействию внешних факторов, скорее всего, это обусловлено недостаточным временем воздействия этих факторов для развития фенотипа.

Ген *TCF7L2*, расположенный на 10-й хромосоме, кодирует транскрипционный фактор,

который является составной частью сигнального пути Wnt, участвующего в регуляции механизмов роста, развития и функционирования различных клеток, в том числе  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [11]. Это один из главных генов, вносящих заметный вклад в развитие СД 2 типа [12–14]. Также показана связь этого ОНП с некоторыми факторами риска инфаркта миокарда (АД, содержание липидов крови, секреция инсулина) [15–18]. В нашем исследовании в тесте Краскела – Уоллиса статистически значимые различия у носителей разных генотипов rs7903146 гена *TCF7L2* обнаружены по уровню ГПН. Как сказано выше, неожиданным оказался тот факт, что он выше у носителей гетерозиготного генотипа СТ, хотя можно было бы ожидать его у носителей генотипа риска развития СД 2 типа — ТТ, в то время как у носителей генотипа риска развития СД 2 типа ТТ он оказался минимальным. У девочек-носительниц генотипа СС содержание ГПН было наименьшим, что согласуется с представлениями о генотипе СС как условно протективном в отношении развития СД 2 типа. Толщина кожной складки в средней трети правого плеча больше у девочек с генотипом СС по сравнению с носителями генотипов СТ и ТТ. Уровень ТГ у мальчиков-носителей генотипа СТ ниже по сравнению с носителями генотипов СС и ТТ ( $p = 0,039$ ).

Ген *CDKN2A/B*, расположенный на 9-й хромосоме, кодирует ингибитор циклин-зависимой киназы 2 А/В типа, участвующий в регуляции клеточного цикла, пролиферации и дифференциации клеток. ОНП rs10811661 по результатам большого количества работ связан с СД 2 типа [15, 16, 19], в том числе и в популяции Новосибирска в возрастной подгруппе 45–69 лет [20]. Относительно заболеваний сердечно-сосудистой системы данные противоречивы, на китайской популяции в большом когортном исследовании (3164 человека) показана связь rs10811661 с ИБС ( $p = 0,002$ , аллель Т) [21], в то же время в более ранних исследованиях на больших выборках в Исландии и Италии такая связь не обнаружена [22, 23]. В популяции Новосибирска в возрастной подгруппе 45–69 лет ассоциация с инфарктом миокарда не обнаружена [18]. В нашем исследовании различий частот генотипов и аллелей между 1-й и 2-й группами подростков не выявлено, хотя ранее при исследовании на выборке молодых людей 25–35 лет жителей г. Новосибирска установлены статистически значимые различия между лицами с ожирением и избыточным ИМТ [7]. В исследовании, выполненном в Китае, показана связь этого ОНП с ожирением, ИМТ, ОТ [24]. В нашей работе установлена ассоциация этого ВНП с окру-

ностью талии, а также с уровнем ХС ЛПВП и ГПН.

Ген *KCNQ1* расположен на 11-й хромосоме, кодирует белок, который играет ключевую роль в реполяризации сердечного потенциала действия, а также в транспортировке воды и соли в эпителиальных тканях. Белок *KCNQ1* состоит из 676 аминокислот, имеет пористую структуру, что обеспечивает его высокую селективность по отношению к калию. Ген *KCNQ1* экспрессируется в сердце, внутренней полости уха, сосудистой оболочке предстательной железы, почках, тонкой кишке и лейкоцитах периферической крови, а также в островках Лангерганса, участвуя в регуляции секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы. Установлена связь полиморфизма rs2237892, расположенного в 15 интроне гена *KCNQ1* (замена цитозина на тимин), с повышенным риском развития СД 2 типа [20, 25]. В Пекинском исследовании детского и подросткового метаболического синдрома, учитывающего избыточный вес, установлено, что ассоциации ВНП гена *KCNQ1* с метаболически здоровым ожирением могут быть опосредованы механизмами, отличными от секреции инсулина [26]. Обнаружено, что систолическое АД ( $p = 0,015$ ), гипертоническая болезнь ( $p = 0,037$ ) ассоциированы с генотипом СС [16]. Метаанализ, объединяющий результаты нескольких исследований, проведенных в Китае, Японии, Сингапуре, Южной Корее, Тайване, на Филиппинах и в США для определения новых локусов ИМТ и подтверждений ранее установленных ассоциаций с ИМТ, свидетельствует о наличии связи rs2237892 гена *KCNQ1* с СД 2 типа в обеих азиатских и европейских популяциях, а также с уровнем инсулина натощак, секрецией инсулина и ИМТ. Показано, что коррективировка ИМТ в моделях логистической регрессии усиливает, а не ослабляет ассоциацию rs2237892 с СД 2 типа [27]. Нами не обнаружено различий частот генотипов и аллелей между группами с разным ИМТ ни у подростков, ни в группе молодых людей [7], но показана ассоциация rs2237892 с уровнем ТГ, ГПН, ХС ЛПНП, ОХС.

ОНП rs1111875 расположен на 10-й хромосоме, ближайший ген — *HNF1X*. В ряде исследований выявлена его связь с СД 2 типа [28, 29], хотя не удалось обнаружить ассоциацию с высвобождением инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой, также как и с антропометрическими данными (возраст, масса тела, рост, ИМТ, жировые отложения, ОТ и ОБ) [30]. В нашем исследовании найдена ассоциация этого ВНП с содержанием ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, диастолическим АД, ОТ и ОБ, толщиной кожной складки под лопаткой.

## Заключение

Обнаружены ассоциации изучаемых ВНП (rs9939609, rs7903146, rs10811661, rs2237892, rs1111875) в группе в целом и в отдельных подгруппах (с разделением по ИМТ, полу) с антропометрическими и биохимическими показателями, такими как содержание ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ГПН, диастолическое АД, ОТ и ОБ, толщина кожной складки под лопаткой и в средней трети правого плеча.

## Список литературы

1. Frayling T.M., Timpson N.J., Weedon M.N., Zeggini E., Freathy R.M., Lindgren C.M., Perry J.R., Elliott K.S., Lango H., Rayner N.W., Shields B., Harries L.W., Barrett J.C., Ellard S., Groves C.J., Knight B., Patch A.M., Ness A.R., Ebrahim S., Lawlor D.A., Ring S.M., Ben-Shlomo Y., Jarvelin M.R., Sovio U., Bennett A.J., Melzer D., Ferrucci L., Loos R.J., Barroso I., Wareham N.J., Karpe F., Owen K.R., Cardon L.R., Walker M., Hitman G.A., Palmer C.N., Doney A.S., Morris A.D., Smith G.D., Hattersley A.T., McCarthy M.I. A common variant in the *FTO* gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*, 2007; 316 (5826): 889–894. doi: 10.1126/science.1141634. Epub 2007 Apr 12. PMID: 17434869; PMCID: PMC2646098.
2. Dastgheib S.A., Bahrami R., Setayesh S., Salari S., Mirjalili S.R., Noorishadkam M., Sadeghizadeh-Yazdi J., Akbarian E., Neamatzadeh H. Evidence from a meta-analysis for association of MC4R rs17782313 and *FTO* rs9939609 polymorphisms with susceptibility to obesity in children. *Diabetes Metab. Syndr.*, 2021; 15 (5): 102234. doi: 10.1016/j.dsx.2021.102234. Epub 2021 Jul 30. PMID: 34364300.
3. Nagrani R., Foraita R., Gianfagna F., Iacoviello L., Marild S., Michels N., Molnár D., Moreno L., Russo P., Veidebaum T., Ahrens W., Marron M. Common genetic variation in obesity, lipid transfer genes and risk of Metabolic Syndrome: Results from IDEFICS/ I. Family study and meta-analysis. *Sci. Rep.*, 2020; 10 (1): 7189. doi: 10.1038/s41598-020-64031-2. PMID: 32346024; PMCID: PMC7188794.
4. Inandiklioğlu N., Yaşar A. Association between rs1421085 and rs9939609 Polymorphisms of Fat Mass and Obesity-Associated Gene with High-Density Lipoprotein Cholesterol and Triglyceride in Obese Turkish Children and Adolescents. *J. Pediatr. Genet.*, 2021; 10 (1): 9–15. doi: 10.1055/s-0040-1713154. Epub 2020 Jun 10. PMID: 33552632; PMCID: PMC7853911.
5. [http://omim.org/search?index=entry&start=1&limit=10&sort=score+desc%2C+prefix\\_sort+desc&search=obesity](http://omim.org/search?index=entry&start=1&limit=10&sort=score+desc%2C+prefix_sort+desc&search=obesity)
6. <https://phgkb.cdc.gov/PHGKB/phenoPedia.action?firstQuery=Obesity&cuID=C0028754&typeSubmit=GO&check=y&which=2&pubOrderType=pubD>
7. Денисова Д.В., Гуражева А.А., Максимов В.Н. Ассоциации полиморфизмов некоторых генов с избыточным весом в популяционной выборке молодого населения Новосибирска. *Атеросклероз*,

- 2021; 17 (4): 35–42. <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2021-17-4-35-42> [Denisova D.V., Gurazheva A.A., Maximov V.N. Associations of polymorphisms of some genes with excessive weight in a population sample of young citizens of Novosibirsk. *Atherosclerosis*, 2021; 17 (4): 35–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2021-17-4-35-42>]
8. Ho A.J., Stein J.L., Hua X., Leow A.D., Toga A.W., Saykin A.J., Shen L., Foroud T., Pankratz N., Huentelman M.J., Craig D.W., Gerber J.D., Allen A.N., Corneveaux J.J., Dechairo B.M., Potkin S.G., Weiner M.W., Thompson P. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. A commonly carried allele of the obesity-related FTO gene is associated with reduced brain volume in the healthy elderly. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010; 107 (18): 8404–8409. doi: 10.1073/pnas.0910878107. Epub 2010 Apr 19. PMID: 20404173; PMCID: PMC2889537.
9. Rivera M., Locke A.E., Corre T., Czamara D., Wolf C., Ching-Lopez A., Milaneschi Y., Kloiber S., Cohen-Woods S., Rucker J., Aitchison K.J., Bergmann S., Boomsma D.I., Craddock N., Gill M., Holsboer F., Hottenga J.J., Korszun A., Kutalik Z., Lucae S., Maier W., Mors O., Müller-Myhok B., Owen M.J., Penninx B.W.J.H., Preisig M., Rice J., Rietschel M., Tozzi F., Uher R., Vollenweider P., Waeber G., Willemssen G., Craig I.W., Farmer A.E., Lewis C.M., Breen G., McGuffin P. Interaction between the FTO gene, body mass index and depression: meta-analysis of 13701 individuals. *Br. J. Psychiatry*, 2017; 211 (2): 70–76. doi: 10.1192/bjp.bp.116.183475. Epub 2017 Jun 22. Erratum in: *Br. J. Psychiatry*, 2017 Dec; 211 (6): 401. PMID: 28642257; PMCID: PMC5537566.
10. Resende C.M.M., Silva H.A.M.D., Campello C.P., Ferraz L.A.A., de Lima E.L.S., Beserra M.A., Muniz M.T.C., da Silva L.M.P. Polymorphisms on rs9939609 FTO and rs17782313 MC4R genes in children and adolescent obesity: A systematic review. *Nutrition*, 2021; 91–92: 111474. doi: 10.1016/j.nut.2021.111474. Epub 2021 Aug 31. PMID: 34628278.
11. Jin T., Liu L. The Wnt signaling pathway effector TCF7L2 and type 2 diabetes mellitus. *Mol. Endocrinol.*, 2008; 22 (11): 2383–2392. doi: 10.1210/me.2008-0135
12. Palmer N.D., Hester J.M., An S.S., Adeyemo A., Rotimi C., Langefeld C.D., Freedman B.I., Ng M.C., Bowden D.W. Resequencing and analysis of variation in the TCF7L2 gene in African Americans suggests that SNP rs7903146 is the causal diabetes susceptibility variant. *Diabetes*, 2011; 60 (2): 662–668. doi: 10.2337/db10-0134
13. Cruz M., Valladares-Salgado A., Garcia-Mena J., Ross K., Edwards M., Angeles-Martinez J., Ortega-Camarillo C., de la Peca J.E., Burguete-Garcia A.I., Wachter-Rodarte N., Ambriz R., Rivera R., D'artote A.L., Peralta J., Parra E.J., Kumate J. Candidate gene association study conditioning on individual ancestry in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome from Mexico City. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2010; 26 (4): 261–270. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1082>
14. Wang J., Kuusisto J., Vanttinen M., Kuulasmaa T., Lindström J., Tuomilehto J., Uusitupa M., Laakso M. Variants of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene predict conversion to type 2 diabetes in the Finnish Diabetes Prevention Study and are associated with impaired glucose regulation and impaired insulin secretion. *Diabetologia*, 2007; 50 (6): 1192–1200. doi: 10.1007/s00125-007-0656-6
15. Delgado-Lista J., Perez-Martinez P., Garcia-Rios A., Phillips C.M., Williams C.M., Gulseth H.L., Helal O., Blaak E.E., Kiec-Wilk B., Basu S., Devon C.A., Defoort C., Saris W.H., Wybranska I., Riserus U., Lovegrove J.A., Roche H.M., Lopez-Miranda J. Pleiotropic effects of TCF7L2 gene variants and its modulation in the metabolic syndrome: from the LIP-GENE study. *Atherosclerosis*, 2011; 214 (1): 110–116. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.027
16. Han X., Luo Y., Ren Q., Zhang X., Wang F., Sun X., Zhou X., Ji L. Implication of genetic variants near SLC30A8, HHEX, CDKAL1, CDKN2A/B, IGFBP2, FTO, TCF2, KCNQ1, and WFS1 in type 2 diabetes in a Chinese population. *BMC Med. Genet.*, 2010; 11: 81. doi: 10.1186/1471-2350-11-81
17. Melzer D., Murray A., Hurst A.J., Weedon M.N., Bandinelli S., Corsi A.M., Ferrucci L., Paolisso G., Guralnik J.M., Frayling T.M. Effects of the diabetes linked TCF7L2 polymorphism in a representative older population. *BMC Med.*, 2006; 4: 34.
18. Орлов П.С., Куликов И.В., Устинов С.Н. Ассоциативный анализ некоторых однонуклеотидных полиморфных маркеров сахарного диабета второго типа с инфарктом миокарда // Бюл. СО РАМН, 2011; 5: 19–24. [Orlov P.S., Kulikov I.V., Ustinov S.N. Association analysis of some single nucleotide polymorphic markers of type 2 diabetes mellitus with myocardial infarction // *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2011; 5: 19–24 (in Russ.)]
19. Kang E.S., Kim M.S., Kim C.H., Nam C.M., Han S.J., Hur K.Y., Ahn C.W., Cha B.S., Kim S.I., Lee H.C., Kim Y.S. Association of common type 2 diabetes risk gene variants and posttransplantation diabetes mellitus in renal allograft recipients in Korea. *Transplantation*, 2009; 88 (5): 693–698.
20. Орлов П.С., Иваношук Д.Е., Михайлова С.В. Исследование ассоциаций новых генетических маркеров сахарного диабета второго типа на Западно-Сибирской популяции европеоидов. *Сиб. науч. мед. журн.*, 2015; 35 (2): 74–79. [Orlov P.S., Ivanoshchuk D.E., Mikhailova S.V. Study of associations of new genetic markers of type 2 diabetes mellitus in the West Siberian Caucasoid population. *Siberian Scientific Medical Journal*, 2015; 35 (2): 74–79 (in Russ.)]
21. Cheng X., Shi L., Nie S., Wang F., Li X., Xu C., Wang P., Yang B., Li Q., Pan Z., Li Y., Xia H., Zheng C., Ke Y., Wu Y., Tang T., Yan X., Yang Y., Xia N., Yao R., Wang B., Ma X., Zeng Q., Tu X., Liao Y., Wang Q.K. The same chromosome 9p21.3 locus is associated with type 2 diabetes and coronary artery disease in a Chinese Han population. *Diabetes*, 2011; 60 (2): 680–684.
22. Helgadóttir A., Thorleifsson G., Magnusson K.P., Grétarsdóttir S., Steinthorsdóttir V., Manolescu A., Jones G.T., Rinkel G.J., Blankensteijn J.D., Ronkainen A., Jääskeläinen J.E., Kyo Y., Lenk G.M., Sakalishan N., Kostulas K., Gottsäter A., Flex A., Stefansson H., Hansen T., Andersen G., Weinsheimer S., Borch-Johnsen K., Jorgensen T., Shah S.H., Quyyumi A.A., Granger C.B., Reilly M.P., Austin H., Levey A.I., Vaccarino V., Palsdóttir E., Walters G.B., Jonsdóttir T., Snorraddóttir S., Magnusdóttir D.,

- Gudmundsson G., Ferrell R.E., Sveinbjornsdottir S., Hernesniemi J., Niemelä M., Limet R., Andersen K., Sigurdsson G., Benediktsson R., Verhoeven E.L., Teijink J.A., Grobbee D.E., Rader D.J., Collier D.A., Pedersen O., Pola R., Hillert J., Lindblad B., Valdimarsson E.M., Magnadottir H.B., Wijmenga C., Tromp G., Baas A.F., Ruigrok Y.M., van Rij A.M., Kuivaniemi H., Powell J.T., Matthiasson S.E., Gulcher J.R., Thorgeirsson G., Kong A., Thorsteinsdottir U., Stefansson K. The same sequence variant on 9p21 associates with myocardial infarction, abdominal aortic aneurysm and intracranial aneurysm. *Nat. Genet.*, 2008; 40 (2): 217–224. doi: 10.1038/ng.72. Epub 2008 Jan 6.
23. Gori F., Specchia C., Pietri S., Crociati L., Barlera S., Franciosi M., Nicolucci A., Signorini S., Brambilla P., Franzosi M.G. Common genetic variants on chromosome 9p21 are associated with myocardial infarction and type 2 diabetes in an Italian population. *BMC Med. Genet.*, 2010; 11: 60. doi.org/10.1186/1471-2350-11-60
  24. Liu J., Wang L., Qian Y. Analysis of the interaction effect of 48 SNPs and obesity on type 2 diabetes in Chinese Hans. *BMJ Open Diabetes Res. Care*, 2020; 8 (2): e001638. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001638. PMID: 33203726; PMCID: PMC7674088.
  25. Li Y.Y., Wang X.M., Lu X.Z. KCNQ1 rs2237892 C → T gene polymorphism and type 2 diabetes mellitus in the Asian population: a meta-analysis of 15,736 patients. *J. Cell Mol. Med.*, 2014; 18 (2): 274–282. doi: 10.1111/jcmm.12185. Epub 2013 Dec 24. PMID: 24373634; PMCID: PMC3930414.
  26. Li L., Yin J., Cheng H., Wang Y., Gao S., Li M., Grant S.F., Li C., Mi J., Li M. Identification of Genetic and Environmental Factors Predicting Metabolically Healthy Obesity in Children: Data From the BCAMS Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2016; 101 (4): 1816–1825. doi: 10.1210/jc.2015-3760. Epub 2016 Feb 25. PMID: 26913634.
  27. Wen W., Zheng W., Okada Y., Takeuchi F., Tabara Y., Hwang J.Y., Dorajoo R., Li H., Tsai F.J., Yang X., He J., Wu Y., He M., Zhang Y., Liang J., Guo X., Sheu W.H., Delahanty R., Guo X., Kubo M., Yamamoto K., Ohkubo T., Go M.J., Liu J.J., Gan W., Chen C.C., Gao Y., Li S., Lee N.R., Wu C., Zhou X., Song H., Yao J., Lee I.T., Long J., Tsunoda T., Akiyama K., Takashima N., Cho Y.S., Ong R.T., Lu L., Chen C.H., Tan A., Rice T.K., Adair L.S., Gui L., Allison M., Lee W.J., Cai Q., Isomura M., Umemura S., Kim Y.J., Seielstad M., Hixson J., Xiang Y.B., Isono M., Kim B.J., Sim X., Lu W., Nabika T., Lee J., Lim W.Y., Gao Y.T., Takayanagi R., Kang D.H., Wong T.Y., Hsiung C.A., Wu I.C., Juang J.M., Shi J., Choi B.Y., Aung T., Hu F., Kim M.K., Lim W.Y., Wang T.D., Shin M.H., Lee J., Ji B.T., Lee Y.H., Young T.L., Shin D.H., Chun B.Y., Cho M.C., Han B.G., Hwu C.M., Assimes T.L., Absher D., Yan X., Kim E., Kuo J.Z., Kwon S., Taylor K.D., Chen Y.D., Rotter J.I., Qi L., Zhu D., Wu T., Mohlke K.L., Gu D., Mo Z., Wu J.Y., Lin X., Miki T., Tai E.S., Lee J.Y., Kato N., Shu X.O., Tanaka T. Meta-analysis of genome-wide association studies in East Asian-ancestry populations identifies four new loci for body mass index. *Hum. Mol. Genet.*, 2014; 23 (20): 5492–5504. doi: 10.1093/hmg/ddu248. Epub 2014. PMID: 24861553; PMCID: PMC4168820.
  28. Li C., Shen K., Yang M., Yang Y., Tao W., He S., Shi L., Yao Y., Li Y. Association between single nucleotide polymorphisms in CDKAL1 and HHEX and type 2 diabetes in chinese population. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, 2021; 13: 5113–5123. doi: 10.2147/DMSO.S288587. PMID: 33447064; PMCID: PMC7801916.
  29. Liju S., Chidambaram M., Mohan V., Radha V. Impact of type 2 diabetes variants identified through genome-wide association studies in early-onset type 2 diabetes from South Indian population. *Genomics Inform.*, 2020; 18 (3): e27. doi: 10.5808/GI.2020.18.3.e27. Epub 2020 Sep 9. PMID: 33017871; PMCID: PMC7560451.
  30. Staiger H., Stancáková A., Zilinskaite J., Vanttinen M., Hansen T., Marini M.A., Hammarstedt A., Jansson P.A., Sesti G., Smith U., Pedersen O., Laakso M., Stefan N., Fritsche A., Häring H.U. A candidate type 2 diabetes polymorphism near the HHEX locus affects acute glucose-stimulated insulin release in European populations: results from the EUGENE2 study. *Diabetes*, 2008; 57 (2): 514–517. doi: 10.2337/db07-1254. Epub 2007 Nov 26. PMID: 18039816.

#### Сведения об авторах:

**Диана Вахтанговна Денисова**, д-р мед. наук, главный научный сотрудник лаборатории профилактической медицины, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-2470-2133, e-mail: denisovadiana@gmail.com

**Анна Александровна Гуражева**, научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID 0000-0003-1547-624X, e-mail: annapalnal@mail.ru

**Владимир Николаевич Максимов**, д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-7165-4496, e-mail: medik11@mail.ru

#### Information about the authors:

**Diana V. Denisova**, doctor of medical sciences, chief researcher of the laboratory of preventive medicine, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-2470-2133, e-mail: denisovadiana@gmail.com

**Anna A. Gurazheva**, researcher, laboratory of molecular genetic research of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID 0000-0003-1547-624X, e-mail: annapalnal@mail.ru

**Vladimir N. Maximov**, doctor of medical sciences, professor, head. laboratory of molecular genetic research of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-7165-4496, e-mail: medik11@mail.ru

Статья поступила 12.03.2023

После доработки 22.03.2023

Принята к печати 11.04.2023

Received

12.03.2023

Revision received

22.03.2023

Accepted

11.04.2023

