

УДК 616-056.52-07: 616.154: 577.175.532

DOI: 10.17816/pmj39237-44

ВКЛАД ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ АЛЬДОСТЕРОН СИНТЕТАЗЫ CYP11B2 (C-344T), АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ 1-го ТИПА ADRB1 (GLY389ARG) И 2-го ТИПА ADRB2 (ARG16GLY) В ФОРМИРОВАНИЕ РАЗНЫХ ФЕНОТИПОВ ОЖИРЕНИЯ

С.Г. Шулькина*, О.С. Ларина, С.В. Аликин, В.Г. Жёлобов, Е.Н. Смирнова, А.А. Антипова, Н.Ю. Коломеец, М.Ю. Коберник

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия

CONTRIBUTION OF POLYMORPHISM OF GENES OF ALDOSTERONE SYNTHETASE CYP11B2 (C-344T), ADRENERGIC RECEPTORS TYPE 1 ADRB1 (GLY389ARG) AND TYPE 2 ADRB2 (ARG16GLY) TO FORMATION OF DIFFERENT OBESITY PHENOTYPES

S.G. Shulkina*, O.S. Larina, S.V. Alikin, V.G. Zhelobov, E.N. Smirnova, A.A. Antipova, N.Yu. Kolomeets, M.Yu. Kobernik

E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Изучить взаимосвязь полиморфизма генов альдостерон синтетазы CYP11B2 (C-344T), адренергических рецепторов 1-го типа ADRB1 (Gly389Arg) и 2-го типа ADRB2 (Arg16Gly) с риском развития ожирения.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 170 пациентов, средний возраст составил $45,4 \pm 7,3$ г. Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – пациенты с ожирением с метаболическими нарушениями в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) 1–2-й степени – осложнен-

© Шулькина С.Г., Ларина О.С., Аликин С.В., Жёлобов В.Г., Смирнова Е.Н., Антипова А.А., Коломеец Н.Ю., Коберник М.Ю., 2022

тел. +7 950 451 05 26

e-mail: shulkina-s@mail.ru

[Шулькина С.Г. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии; Ларина О.С. – студент; Аликин С.В. – студент; Жёлобов В.Г. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии; Смирнова Е.Н. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической эндокринологии и клинической фармакологии; Антипова А.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии; Коломеец Н.Ю. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней; Коберник М.Ю. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии].

© Shulkina S.G., Larina O.S., Alikin S.V., Zhelobov V.G., Smirnova E.N., Antipova A.A., Kolomeets N.Yu., Kobernik M.Yu., 2022
tel. +7 950 451 05 26

e-mail: shulkina-s@mail.ru

[Shulkina S.G. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Department of Polyclinic Therapy; Larina O.S. – student; Alikin S.V. – student; Zhelobov V.G. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Polyclinic Therapy; Smirnova E.N. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Clinical Endocrinology and Clinical Pharmacology; Antipova A.A. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Polyclinic Therapy; Kolomeets N.Yu. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Children's Diseases; Kobernik M.Yu. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Dermatovenereology].

ное ожирение (ОО) ($n = 90$); 2-я группа – 50 участников с ожирением без метаболических нарушений (метаболически здоровое ожирение – МЗО). Группу контроля составили 100 здоровых респондентов. Всем обследованным проводилась антропометрия, общеклинические исследования согласно рекомендации по обследованию больных ожирением и АГ. Методом ПЦР-РВ суммарную ДНК выделяли из образцов цельной венозной крови, используя набор «ДНК-Сорб-В».

Результаты. Установлено, что в группе ОО преобладало носительство генотипа ТТ полиморфизма гена CYP11B2 (C-344T) и генотипа CG полиморфизма Gly389Arg гена ADRB1 в сравнении с группой МЗО и здоровыми респондентами. Преобладание носительства генотипа GG полиморфизма гена ADRB2 (Arg16Gly) выявлено в группах МЗО и ОО в сравнении с группой здоровых. Установлена ассоциация полиморфной позиции гена ADRB1 (Gly389Arg) и ADRB2 (Arg16Gly) с уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, уровнем систолического АД и диастолического АД, уровнем мочевой кислоты. Определена связь полиморфизма промоторного региона CYP11B2 (C-344T) с уровнем скорости клубочковой фильтрации и общего холестерина.

Выводы. Анализ вариантов полиморфизма генов ADRB1 (Gly389Arg), ADRB2 (Arg16Gly) и CYP11B2 (C-344T) может использоваться в качестве дополнительного маркера для оценки риска развития ожирения, АГ и метаболических нарушений.

Ключевые слова. Ожирение, артериальная гипертензия, полиморфизм генов CYP11B2 (C-344T), ADRB1 (Gly389Arg), ADRB2 (Arg16Gly).

Objective. To study the relationship of polymorphism of the genes of aldosterone synthetase CYP11B2 (C-344T), adrenergic receptor type 1 ADRB1 (Gly389Arg) and type 2 ADRB2 (Arg16Gly) with the risk of obesity.

Materials and methods. The study involved 170 patients; the mean age was 45.4 ± 7.3 years. The patients were divided into 2 groups: group 1 – obese patients with metabolic disorders in combination with 1-2 degree hypertension – complicated obesity ($n = 90$); group 2 – 50 participants with obesity without metabolic disorders (metabolically healthy obesity). The control group consisted of 100 healthy respondents. All the surveyed persons underwent anthropometry and general clinical studies according to the recommendation for examination of patients with obesity and arterial hypertension. Total DNA was isolated from venous whole blood samples by RT-PCR using the DNA-Sorb-B kit.

Results. It was found that in the group of complicated obesity, the carriage of the TT genotype of the CYP11B2 gene polymorphism (C-344T) and the CG genotype of the Gly389Arg polymorphism of the ADRB1 gene prevailed in comparison with the group of metabolically healthy obesity and healthy respondents. The predominance of carriage of the GG genotype of the ADRB2 gene polymorphism (Arg16Gly) was revealed in the groups of metabolically healthy obesity and complicated obesity in comparison with the healthy group. An association of the polymorphic position of the ADRB1 (Gly389Arg) and ADRB2 (Arg16Gly) genes with the level of low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, the level of systolic blood pressure and diastolic blood pressure, and the level of uric acid was established. The relationship between the polymorphism of the CYP11B2 (C-344T) promoter region and the level of glomerular filtration rate and total cholesterol was determined.

Conclusions. Analysis of ADRB1 (Gly389Arg), ADRB2 (Arg16Gly), and CYP11B2 (C-344T) gene polymorphism variants can be used as an additional marker to assess the risk of developing obesity, arterial hypertension, and metabolic disorders.

Keywords. Obesity, arterial hypertension, CYP11B2 (C-344T), ADRB1 (Gly389Arg), ADRB2 (Arg16Gly) gene polymorphisms.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение является одним из наиболее важных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Известно, что отягощенная наследственность увеличивает риск развития ожирения и артериаль-

ной гипертензии (АГ) примерно в 4 раза [2]. Однако вклад полиморфизма генов в формирование и прогрессирование метаболических нарушений у пациентов с ожирением в зависимости от наличия АГ носит дискуссионный характер [3, 4]. Таким образом, определение вклада полиморфизма генов в фор-

мирование метаболически осложненного и неосложненного ожирения у лиц с АГ и без повышения артериального давления (АД) является актуальной задачей первичной профилактики ССЗ.

Цель исследования – изучить взаимосвязь полиморфизма генов альдостерон синтазы CYP11B2 (C-344T), адренергических рецепторов 1-го типа ADRB1 (Gly389Arg) и 2-го типа ADRB2 (Arg16Gly) с риском развития осложненного и неосложненного ожирения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 170 пациентов трудоспособного возраста. Средний возраст составил $45,4 \pm 7,3$ г. Диагноз гипертонической болезни был верифицирован в соответствии с российскими [5] рекомендациями. Первую группу составили пациенты с ожирением (критерии ВОЗ) с метаболическими нарушениями (критерии IDF, 2005) в сочетании с АГ 1–2-й степени, 1–2-й стадии – осложненное ожирение (ОО) ($n = 90$). Вторую группу составили 50 участников с ожирением без метаболических нарушений, соответствующих метаболическому синдрому (МС) (критерии ВОЗ, IDF 2005) – метаболически здоровое ожирение (МЗО). Группу контроля составили 100 почти здоровых участников с индексом массы тела (ИМТ) $< 30 \text{ кг/м}^2$ (средний возраст $40,2 \pm 1,2$ г.). В исследование не включались пациенты со вторичной АГ, поражением органов-мишеней, онкологическими и другими заболеваниями, требующими специфического лечения и наблюдения, острыми воспалительными и инфекционными заболеваниями; психическими заболеваниями, препятствующими подписанию информированного согласия и дальнейшему адекватному контакту с больным в период обследования. Всем обследованным проводилась антропометрия, обще-

клинические исследования согласно рекомендациям по обследованию больных ожирением и АГ [6]. Выполнялась оценка генотипов по маркерам CYP11B2 (C-344T), ADRB1 (Gly389Arg) и ADRB2 (Arg16Gly). Методом ПЦР-РВ суммарную ДНК выделяли из образцов цельной венозной крови, используя набор «ДНК-Сорб-В» (ООО «ИнтерЛаб-Сервис», г. Москва). Исследование проводили на амплификаторе «CFX-96» (Bio-Rad Laboratories, Inc., США) с использованием аллель-специфической ПЦР «SNP-Скрин» (ЗАО «Синтол», г. Москва) и детекцией продуктов в режиме реального времени. При статистической обработке данных использовали программу Statistica 10.0. Для описания соотношения частот генотипов и аллелей исследуемых генов применялся метод χ^2 . Различия в двух популяциях рассчитывались по отношению шансов (OR), которое определяли как отношение вероятности того, что событие произойдет, к вероятности того, что событие не произойдет, с использованием подхода «случай – контроль» для различных моделей наследования. При $OR \geq 1,0$ вероятность развития события оценивалась как высокая. Для оценки зависимости количественного (фактор) и качественного (генотип) признаков количественные признаки были преобразованы в качественные по квартильным отклонениям. Сила связи признаков измерялась коэффициентом сопряженности (информативности) Пирсона. Зависимость считалась статистически достоверной при уровне значимости (p) $< 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании распространенности аллелей полиморфизма (C-344T) и генотипов гена альдостерон синтазы CYP11B2 не было обнаружено статистически значимых различий между группой здоровых респондентов и группой МЗО. В выборке больных с

ОО установлена большая частота встречаемости неблагоприятного аллеля Т в сравнении с группой здоровых респондентов (55,6 и 42 % пациентов; $\chi^2 = 6,46$; $p = 0,01$; $QR = 1,7$). Также установлен достоверно больший процент носительства гомозиготы ТТ в группе ОО – 31 % ($\chi^2 = 6,35$; $p = 0,04$; $QR = 2,0$), в сравнении с группой здоровых лиц – 18 % (табл. 1).

Исследуя комбинации аллельных вариантов полиморфизма Gly389Arg гена *ADRB1*, выявлено, что в группе ОО преобладало носительство генотипа СG в 88,7 % ($\chi^2 = 16,79$; $p < 0,001$; $QR = 7,0$) случаев в сравнении с группой здоровых лиц – 52,8 %. Также обна-

ружено преобладание носительства аллеля G в группе ОО – 46,2 % ($\chi^2 = 7,15$; $p = 0,008$; $QR = 2,4$) в сравнении с группой здоровых – 26,4 %. Достоверных различий между группой МЗО и группой контроля не установлено (табл. 2).

Показано, что носительство генотипа СG и минорного гена G увеличивает риски развития осложненного ожирения. При исследовании полиморфизма (Arg16Gly) гена *ADRB2* у здоровых участников преобладал генотип AG в 93,33 % и мажорный аллель A в 53,33 %. В группах респондентов с ОО и МЗО установлено преимущественно носительство генотипа GG полиморфизма Arg16Gly в 48,08 %

Таблица 1

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера альдостерон синтазы *CYP11B2* (С-344Т) в группах (мультипликативная и общая модель наследования, тест хи-квадрат, $df = 1$)

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		χ^2	p	OR	
	1-я группа (ОО) $n = 90$	контроль (здоровые) $n = 100$			значение	CI 95 %
С	80,1/0,444	115/0,575	6,46	0,011	0,59	0,39–0,89
Т	100/0,556	85/0,425				
С/С	20/0,200	33/0,330	6,35	0,042	0,51	0,26–0,99
С/Т	49/0,489	49/0,490				
Т/Т	31/0,311	18/0,180				
Аллели и генотипы	2-я группа (МЗО) $(n = 50)$	контроль $(n = 100)$	χ^2	p	OR	
	значение	CI 95 %				
С	50/0,500	57/0,575	1,08	0,299	0,74	0,42–1,31
Т	50/0,500	43/0,425				
С/С	22/0,226	33/0,330	1,26	0,532	0,59	0,23–1,52
С/Т	54/0,548	49/0,490				
Т/Т	22/220	18/0,180				
Аллели и генотипы	1-я группа $(n = 90)$	2-я группа $(n = 50)$	χ^2	p	OR	
	значение	CI 95 %				
С	80,1/0,444	50/0,500	0,57	0,449	1,25	0,7–2,23
Т	100/0,556	50/0,500				
С/С	20/0,200	22/0,226	0,82	0,665	1,17	0,43–3,13
С/Т	49/0,489	54/0,548	–	–	1,27	0,56–2,88
Т/Т	31/0,311	22/220	–	–	0,65	0,25–1,67

Примечание: ОО – осложненное ожирение, МЗО – метаболически здоровое ожирение, OR – относительный риск, p – достоверность различий.

Таблица 2

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера Gly389Arg гена ADRB1 в группах (мультипликативная и общая модель наследования, тест хи-квадрат, $df = 1$)

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		χ^2	p	OR	
	1-я группа (ОО)	контроль (здоровые)			значение	CI 95 %
	$n = 90$	$n = 100$				
C	53,8/0,538	73,6/0,736	7,15	0,008	0,42	0,22–0,8
G	46,2/0,462	26,4/0,264			2,40	1,25–4,59
C/C	9,4/0,094	47,2/0,472	16,79	0,000	0,12	0,04–0,36
C/G	88,7/0,887	52,8/0,528			7,01	2,4–20,48
G/G	1/0,019	0/0,000			–	–
Аллели и генотипы	2-я группа (МЗО)	контроль ($n = 100$)	χ^2	p	OR	
	($n = 50$)				значение	CI 95 %
C	59,4/0,594	73,6/0,736	3,10	0,078	0,52	0,25–1,08
G	40/0,406	26,4/0,264			1,91	0,93–3,93
C/C	21,9/0,219	47,2/0,472	5,53	0,063	0,31	0,11–0,91
C/G	75/0,750	52,8/0,528			2,68	0,95–7,55
G/G	3/0,031	0/0,000			–	–
Аллели и генотипы	1-я группа	2-я группа	χ^2	p	OR	
	($n = 90$)	($n = 50$)			значение	CI 95 %
C	53,8/0,538	59,4/0,594	0,90	0,343	0,73	0,39–1,39
G	46,2/0,462	40/0,406			1,36	0,72–2,58
C/C	9,4/0,094	21,9/0,219	3,24	0,197	0,36	0,1–1,24
C/G	88,7/0,887	75/0,750	–	–	2,28	0,69–7,56
G/G	1/0,019	3/0,031	–	–	–	–

Примечание: ОО – осложненное ожирение, МЗО – метаболически здоровое ожирение, OR – относительный риск, p – достоверность различий.

($\chi^2 = 32,66$; $p < 0,001$; $OR = 1,83$) и 51,61 % ($\chi^2 = 29,93$; $p < 0,001$; $OR = 3,67$) случаев соответственно в сравнении с аналогичными данными группы здоровых. Установлено, что в группах с ожирением преобладает носительство аллеля G в сравнении с группой контроля (46,67 %): 68,3 % ($p = 0,002$) для группы ОО и 72,6 % ($p = 0,002$) – для группы МЗО (табл. 3).

Выявлена ассоциация полиморфной позиции гена ADRB1 (Gly389Arg) и ADRB2 (Arg16Gly) с уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности ($p = 0,004$ и $p = 0,003$), триглицеридов ($p = 0,005$ и $p = 0,008$), уровнем систолического АД ($p = 0,001$ и $p = 0,002$) и диастолического

АД ($p = 0,009$ и $p = 0,01$), уровнем мочевой кислоты ($p = 0,005$ и $p = 0,009$). Также установлена связь полиморфизма промоторного региона CYP11B2 (C-344T) с уровнем скорости клубочковой фильтрации и общего холестерина ($p = 0,01$ и $p = 0,002$).

В работе И. Ма с соавт. [7] установлены ассоциации носительства генотипа TT (–344) гена CYP11B2 с риском развития метаболического синдрома у жителей северо-западного региона России. В нашем исследовании также получена связь TT генотипа CYP11B2 (C-344T) с развитием осложненного ожирения, кроме того выявлена ассоциация уровня общего холестерина и скорости клубочковой фильтрации, что позволяет рассматривать

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера Arg16Gly гена ADRB2 в группах (мультипликативная и общая модель наследования, тест хи-квадрат, $df = 1$)

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		χ^2	p	OR	
	1-я группа (ОО)	контроль (здоровые)			значение	CI 95 %
	$n = 90$	$n = 100$				
A	31,7/0,317	53,3/0,533	9,26	0,002	0,41	0,23–0,73
G	68,3/0,683	46,7/0,467			2,46	1,37–4,41
A/A	11,5/0,115	6,7/0,067	32,66	0,000	1,83	0,43–7,77
A/G	40/0,404	93,3/0,933			0,05	0,01–0,18
G/G	48/0,481	0,000			–	–
Аллели и генотипы	2-я группа (МЗО)	контроль	χ^2	p	OR	
	($n = 50$)	($n = 100$)			значение	CI 95 %
	A	27,4/0,274				
G	72,6/0,726	46,7/0,467	10,07	0,002	3,03	1,51–6,06
A/A	6,5/0,065	6,7/0,067	29,93	0,000	0,97	0,15–6,14
A/G	41,9/0,419	93,3/0,933			0,05	0,01–0,2
G/G	51,6/0,516	0,000			–	–
Аллели и генотипы	1-я группа	2-я группа	χ^2	p	OR	
	($n = 90$)	($n = 50$)			значение	CI 95 %
	A	31,7/0,317				
G	68,3/0,683	72,6/0,726	0,58	0,748	1,23	0,61–2,46
A/A	11,5/0,115	6,5/0,065	–	–	0,81	0,41–1,63
A/G	40/0,404	41,9/0,419	–	–	1,89	0,36–10,01
G/G	48/0,481	51,6/0,516	–	–	0,94	0,38–2,31
					0,87	0,36–2,11

Примечание: ОО – осложненное ожирение, МЗО – метаболически здоровое ожирение, OR – относительный риск, p – достоверность различий.

носительство TT генотипа CYP11B2 (C-344T) как неблагоприятный фактор риска развития хронической болезни почек и ССЗ. Японские исследователи показали значимый вклад полиморфизма Gly389Arg гена ADRB1 в развитие метаболического синдрома [8]. В нашем исследовании в группе осложненного ожирения отмечено статистически значимое преобладание генотипа CG и носительства аллеля G в сравнении с группой контроля. Исследование полиморфизма (Arg16Gly) гена ADRB2 в группах пациентов с ожирением позволило установить статистически значимое преобладание носительства генотипа GG в сравнении с группой здоровых. В группах с ожирением установлено значимое

преобладание носительства аллеля G в сравнении с группой здоровых. Наши работы согласуются с данными исследователей из Дании и Китая [9, 10]. Полученные сведения о взаимосвязи полиморфизма Gly389Arg гена ADRB1 и Arg16Gly гена ADRB2 с показателями липидного профиля мочевой кислоты и уровнем АД свидетельствуют о значимой связи носительства данных полиморфизмов с развитием ССЗ.

Выводы

1. Анализ вариантов полиморфизма генов ADRB1 (Gly389Arg), ADRB2 (Arg16Gly) может использоваться в качестве дополни-

тельного маркера для оценки риска развития ожирения и АГ.

2. С целью определения риска предрасположенности к развитию АГ значимо носительство генотипа ТТ гена *CYP11B2* (С-344Т), GC-варианта гена *ADRB1* (Gly389Arg) и GG-генотипа гена *ADRB2* (Arg16Gly).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дрaпкина О.М., Елиашевич С.О., Шепель Р.Н. Ожирение как фактор риска хронических неинфекционных заболеваний. Российский кардиологический журнал 2016; 6 (134): 73–79, available at: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-6-73-79>

2. Micbeu M.M., Scarlatescu A.I., Tautu O.F. et al. Molecular markers in arterial hypertension. J Hypertens Res. 2016; 2 (2): 52–60.

3. Чернявина А.И., Суrowцева М.В. Вклад полиморфизма генов сердечно-сосудистого риска в развитие артериального ремоделирования в зависимости от наличия артериальной гипертензии. Российский кардиологический журнал 2018; 1 (153): 43–50, available at: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-43-50>

4. Конради А.О. Современные представления о генетике артериальной гипертензии – мозаичная теория, гены-кандидаты, моногенные формы и широкогеномные исследования. Артериальная гипертензия. 2020; 26 (5): 490–500, available at: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-5-490-500>

5. Российское кардиологическое общество. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. 2020, available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf

6. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний: клинические рекомендации. СПб. 2017, available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf

7. Ма И., Улитина А.С., Ионин В.А., Заславская Е.Л. и др. С (-344) Т-полиморфизм гена альдостеронсинтазы, риск метаболического синдрома и фибрилляции предсердий у жителей Северо-Западного региона России. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова 2016; 2 (22): 46–49.

8. Kazuko Masuo. Roles of Beta2- and Beta3-Adrenoceptor Polymorphisms in Hypertension and Metabolic Syndrome. International Journal of Hypertension 2010; 832821, available at: <https://doi.org/10.4061/2010/832821>

9. Gao Y., Lin Y., Sun K., Wang Y. et al. Orthostatic blood pressure dysregulation and polymorphisms of β -adrenergic receptor genes in hypertensive patients. J Clin Hypertens 2014; 3 (16): 207–213, available at: <https://doi.org/10.1111/jch.12272>

10. Zhang H., Wu J., Yu L. Association of Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms in beta2-adrenergic receptor gene with obesity susceptibility: a meta-analysis. PLoS One 2014; 9 (6): e100489, available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100489>

REFERENCES

1. Drapkina O.M., Eliashevich S.O., Shepel R.N. Obesity as a risk factor for chronic non-communicable diseases. Russian Journal of Cardiology 2016; (6): 73–79 (in Russian), available at: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-6-73-79>

2. Micbeu M.M., Scarlatescu A.I., Tautu O.F., et al. Molecular markers in arterial hypertension. J Hypertens Res. 2016; 2 (2): 52–60.

3. Chernyavina A.I., Surovtseva M.V. Impact of polymorphism of cardiovascular risk genes on arterial remodelling development depending on presence of systemic hypertension. Russian Journal of Cardiology 2018; 1 (153): 43-50 (in Russian), available at: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-43-50>

4. Konradi A.O. Current knowledge in hypertension genetics: mosaic theory, candidate

genes and genome-wide association studies. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2020; 26 (5): 490–500 (in Russian), available at: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-5-490-500>

5. Russian Society of Cardiology. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines* 2020, (in Russian), available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf

6. Diagnosis, treatment, prevention of obesity and associated diseases. Clinical recommendations. St. Petersburg 2017 (in Russian), available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf

7. Ma L., Ulitina A.S., Ionin V.A., Zaslavskaya E.L. et al. C (-344) T-polymorphism of the aldosterone synthase gene, the risk of metabolic syndrome and atrial fibrillation in residents of the North-West region of Russia. *Scientific notes of St. Petersburg State Medical University. acad. I.P. Pavlova* 2016; 2 (22): 46–49 (in Russian).

8. Kazuko Masuo. Roles of Beta2- and Beta3-Adrenoceptor Polymorphisms in Hypertension and Metabolic Syndrome. *International*

Journal of Hypertension 2010; 832821, available at: <https://doi.org/10.4061/2010/832821>

9. Gao Y., Lin Y., Sun K., Wang Y. et al. Orthostatic blood pressure dysregulation and polymorphisms of β -adrenergic receptor genes in hypertensive patients. *J Clin Hypertens* 2014; 3 (16): 207–213, available at: <https://doi.org/10.1111/jch.12272>

10. Zhang H., Wu J., Yu L. Association of Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms in beta2-adrenergic receptor gene with obesity susceptibility: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9 (6): e100489, available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100489>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 21.02.2022

Одобрена: 25.02.2022

Принята к публикации: 18.03.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Вклад полиморфизма генов альдостерон синтетазы CYP11B2 (C-344T), адренергических рецепторов 1-го типа ADRB1 (GLY389ARG) и 2-го типа ADRB2 (ARG16GLY) в формирование разных фенотипов ожирения / С.Г. Шулькина, О.С. Ларина, С.В. Аликин, В.Г. Жёлобов, Е.Н. Смирнова, А.А. Антипова, Н.Ю. Коломеец, М.Ю. Коберник // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 2. – С. 37–44. DOI: 10.17816/pmj39237-44

Please cite this article in English as: Shulkina S.G., Larina O.S., Alikin S.V., Zhelobov V.G., Smirnova E.N., Antipova A.A., Kolomeets N.Yu., Kobernik M.Yu. Contribution of polymorphism of genes of aldosterone synthetase CYP11B2 (C-344T), adrenergic receptors type 1 ADRB1 (GLY389ARG) and type 2 ADRB2 (ARG16GLY) to formation of different obesity phenotypes. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 2, pp. 37-44. DOI: 10.17816/pmj39237-44