

Дата публикации: 01.09.2021

DOI: 10.51871/2588-0500_2021_05_03_2

УДК 616.379-008.64;616-056.52

ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ-ПРЕДИКТОРОВ В РАЗВИТИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

М.И. Нарतिकоева

Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН ФНЦ
«Владикавказский научный центр РАН», г. Владикавказ, РСО – Алания

Ключевые слова: метаболический синдром, сахарный диабет, ожирение, полиморфизм генов, FTO, TCF7L2-2, GNB3, ADRB3.

Аннотация. Резистентность к инсулину, дислипидемия определяются генетическими факторами и факторами окружающей среды. Цель исследования - анализ современной отечественной и зарубежной литературы в системах e-library и PubMed с целью изучения однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) генов-предикторов развития метаболического синдрома FTO, TCF7L2-2, GNB3, ADRB3 в персонафицированной профилактике сахарного диабета 2 типа (СД2Т). В зависимости от их экспрессии и функции варианты генов могут влиять на действие инсулина или другие метаболические особенности. В настоящее время в качестве перспективного направления терапии СД-2 рассматривается профилактический подход, позволяющий предотвратить и/или замедлить прогрессирование диабетического процесса и его грозных макро-микрососудистых осложнений. Питание также играет важную роль в развитии и прогрессировании этих состояний. Из-за сложной природы взаимодействий генов и окружающей среды диетическая терапия требует «персонализированного» подхода к питанию.

STUDYING OF THE ROLE OF THE PREDICTOR GENES POLYMORPHISM IN THE DEVELOPMENT OF METABOLIC SYNDROME IN PERSONALIZED PREVENTION OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS (LITERATURE REVIEW)

M.I. Nartikoeva

Institute of Biomedical Investigations – branch of the Vladikavkaz Scientific
Centre of Russian Academy of Sciences, Vladikavkaz, RNO-Alania

Key words: metabolic syndrome, diabetes mellitus, obesity, gene polymorphism, FTO, TCF7L2-2, GNB3, ADRB3.

Annotation. Insulin resistance, dyslipidemia are determined by genetic and environmental factors. The aim of the study was to analyze modern domestic and foreign literature in the eLibrary and PubMed systems in order to study single nucleotide polymorphisms (SNP) of genes that predict the development of metabolic syndrome FTO, TCF7L2-2, GNB3, ADRB3 in personified prevention of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Depending on their expression and function, gene variants can influence insulin action or other metabolic features. Currently, a preventive approach is considered as a promising direction in the treatment of DM-2, which allows to prevent and/or slow down the progression of the diabetic process and its redoubtable macro- and microvascular complications. Nutrition also plays an important role in the development and progression of these conditions. Due to the complex nature of genetic and environmental interactions, dietary therapy requires a “personalized” approach to nutrition.

Введение. Метаболический синдром (МС) в современном мире остается одной из наиболее сложных проблем в системе здравоохранения, приобретая масштабы эпидемии 21 века. Более 1,9 млрд. людей в мире имеют избыточную массу тела, у 650 млн. из которых – ожирение [1-3]. Метаболический синдром в целом и его компоненты – гипергликемия, ожирение, резистентность к инсулину, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия играют значительную роль в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета 2 типа (СД2Т) у взрослого населения. Согласно данным Международной федерации диабета, 8,5% населения в мире страдают СД2Т, в развитии которого ключевую роль отводят взаимодействию факторов внешней среды и генетических особенностей [1].

В рамках полногеномного анализа ассоциаций выявлено множество однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) генов, участвующих в регуляции энергетических процессов, а также их связь с ожирением, повышенным индексом массы тела (ИМТ) и риском развития СД2Т [4-5]. Поэтому актуальным является поиск генетических маркеров, связанных с МС, что позволит раскрыть механизмы регуляции пищевого поведения, связанного с избыточным отложением жира, может помочь отобрать пациентов из группы высокого риска и оценить качественные и количественные изменения метаболитов при диетотерапии на фоне разных генотипов, что позволит не только лечить, но и осуществлять эффективную профилактику МС и его осложнений [5].

Известно, что переедание, предпочтение энергетически богатой пищи, желание есть при отсутствии чувства голода, АГ ассоциированы с SNP, выступающих в качестве маркеров метаболических нарушений и не найдено

единого гена, отвечающего за МС. Уже давно доказано, что нарушение обмена углеводов лежит в основе метаболического синдрома [6]. Именно поэтому особого внимания заслуживают гены FTO (Fat mass and obesity-associated protein или alpha-ketoglutarate dependent dioxygenase), а именно rs9939609 полиморфизма данного гена, rs12255372 полиморфизм гена TCF7L2 (transcription factor 7-like 2), nucleotide-binding protein beta polypeptide 3 (GNB3), β 3-adrenergic receptor (ADRB3) как маркеры нарушения углеводного обмена у лиц с компонентами МС [7-10].

Цель исследования – анализ современной отечественной и зарубежной литературы в системах eLibrary и PubMed с целью изучения однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) генов-предикторов развития метаболического синдрома FTO, TCF7L2-2, GNB3, ADRB3 в персонифицированной профилактике сахарного диабета 2 типа (СД2Т).

Методы и организация исследования. Проанализированы базы данных E-library, PubMed и Google Scholar за 2015-2021 гг.

Результаты исследования и их обсуждение. Полиморфизм гена FTO (rs9939609). Ген FTO экспрессируется в различных тканях: печени, мышечной ткани, адипоцитах, β -клетках поджелудочной железы, но в большей степени в гипоталамусе [11-12]. Наиболее изученной SNP гена FTO является rs9939609, при котором в первом интроне гена (16 хромосома, позиция 53820527) могут присутствовать либо тиамин (Т), либо аденин (А). Недавние популяционные исследования выявили, что лица, гомозиготные по аллелю А (полиморфный маркер rs9939609) гена FTO имеют более высокие значения индекса массы тела и окружности талии в отличие от гомозиготных носителей по аллелю Т, имеющих более низкую частоту МС (потеря контроля гипоталамуса над аппетитом) [12].

Данная ассоциация универсальна и отмечается среди разных популяций: азиатской, европейской, ближневосточной. При изучении SNP FTO в ряде городов России (Калининград, Курск, Санкт-Петербург) выявлено следующее распределение по генотипам: ТТ – 36,1%, АТ – 46,4%, АА – 17,5%. Практически те же цифры наблюдаются среди жителей Москвы и Свердловской области, причем в большей степени гомозиготных носителей по аллелю Т у женщин [7, 13].

В ряде исследований показано, что у людей, страдающих избыточным весом и ожирением, гомозиготы по аллелю А имеют разнообразные биохимические нарушения, например, повышенное содержание глюкозы и инсулина в крови натощак, увеличение уровня триглицеридов, С-реактивного белка, снижение концентрации липопротеинов высокой плотности, увеличение функциональной активности β -клеток, что в совокупности

способствуют развитию метаболического синдрома и СД2Т [11, 14]. Выявлена устойчивая ассоциация между полиморфизмом FTO и особенностями телосложения, вариации и топографии подкожного жира. У мужчин с генотипом AA отмечают более высокие значения индекса «обхват талии/обхват бедер» и более выраженное отложение жировой ткани с преимущественной локализацией в области живота. Наличие защитного аллеля T (гетерозиготы AT) увеличивает липолитическую активность адипоцитов, что приводит к уменьшению жировой ткани [15-16].

Полиморфизм гена GNB3 (rs5443). Белки, связывающие гуаниновые нуклеотиды (G-белки) передают сигналы от многих гормонов, нейромедиаторов, хемокинов. Из-за их решающей роли в функционировании многих типов клеток, генетические аномалии в субъединицах белка G потенциально могут выступить в качестве этиологического фактора широкого спектра клинических состояний [8, 17].

Генетический полиморфизм C825TGNB3 связан с ожирением, гипертензией, депрессией, сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ген (GNB3), расположенный в хромосоме 12p13, состоит из 11 экзонов и 10 интронов. В гене GNB3 выявлен полиморфизм C → T (rs5443) с нуклеотидным номером 825 в экзоне 10 субъединицы b3 белка типа Gi [18]. Исследования *in vivo* продемонстрировали повышенную сосудистую реактивность при стимуляции коронарных α1-адренорецепторов у носителей GNB3825T. Некоторые этнические группы с данным полиморфизмом имеют очень сильную связь с гипертонией, в то время в других этнических группах данный эффект не наблюдается. Например, полиморфизм GNB3(C825T) не был связан с артериальной гипертензией среди азиатского населения, другое метааналитическое исследование выявило значительную ассоциацию AG с полиморфизмом GNB3 (C825T) у европеоидной расы [8, 18].

Полиморфизм гена ADRB3 (rs4994). Более 20 лет назад было доказано, что rs4994 (T/C) SNP в ADRB3 (также известный как Trp64Arg) ассоциируется с ожирением. Ген ADRB3 является членом семейства адренергических рецепторов, который играет важную роль в регуляции энергетического гомеостаза и термогенеза в жировой ткани [10]. Исследования в нескольких популяциях показали, что носительство C-аллеля (т.е. CC + CT) связано с меньшей потерей веса после вмешательства в образ жизни по сравнению с пациентами с TT-генотипом [10, 19].

Полиморфизм гена TCF7L2-1 (rs7903146). Доказано, что транскрипционный фактор 7, подобный второму (TCF7L2), влияет на липидный обмен: является эффектором сигнального пути Wnt, участвует в дифференцировке адипоцитов, регуляции адипокинов и функции бета-клеток

поджелудочной железы [20]. Полиморфизмы TCF7L2 были идентифицированы как один из наиболее важных генетических предикторов диабета 2 типа в исследованиях общегеномных ассоциаций [21].

Аллель (Т) гена TCF7L2 rs7903146 (С/Т), расположенный в интроне 4 TCF7L2, был связан с повышенным риском развития диабета 2 типа и является наиболее распространенным вариантом предрасположенности к диабету 2 типа во всем мире [22]. Этот вариант связан с повышенной экспрессией мРНК TCF7L2 в поджелудочной железе [23]. Он увеличивает риск развития диабета 2 типа, влияя на секрецию инсулина, увеличивая глюконеогенез и резистентность к инсулину [24].

Персонализированное лечение и профилактика МС. На основании вышеизложенных данных можно сделать вывод, что SNP могут влиять на реакцию человека на диету, физические упражнения для снижения веса, повышение чувствительности к инсулину и липидного профиля, а также артериального давления. Предполагается, что данные на основе исследований, изложенных в настоящем обзоре, необходимы терапевтам, кинезиологам, диетологам для разработки персональных диет, лекарственной терапии с целью улучшения результатов лечения МС.

Переход от рационального к несбалансированному питанию способствует активации «молчащих» генетических факторов, предопределяющих развитие СД2Т. Установлено, что проявление полиморфизма генов, влияющих на обмен углеводов и липидов, зависит от количества углеводов и жиров в пище [25]. Однако генетический статус пациента предопределяет координацию генной системы — персонализированная диета. Например, у лиц с предрасположенностью к дислипотеинемии избыточное употребление жиров способствует развитию висцерального ожирения и нарушению углеводного обмена. Предпочтительным является следование принципам средиземноморской диеты и употребление достаточного количества ненасыщенных жиров. Реализация неблагоприятного полиморфизма, как правило, отмечается при использовании гиперкалорийного питания лицами, имеющими высокий риск развития СД2Т [3, 26, 27].

Ряд исследований доказали, что эффект генотипа AA гена FTO может быть ослаблен у физически активных людей [28]. Изучалось влияние взаимодействия между FTO (rs9939609) и физической активностью на ИМТ и окружность талии. Таким образом, ассоциация полиморфизма и физической активности может изменить характер метилирования и экспрессии мРНК гена FTO в мышечной и жировой ткани. Кроме того, физические упражнения увеличивают термогенез в подкожной жировой ткани, в то время как вариации

в гене FTO подавляют митохондриальный термогенез, поэтому физическая активность является особенно эффективным способом контроля массы тела у людей с генетической предрасположенностью к ожирению [28, 29].

Изучено влияние генотипа AA FTO(rs9939609) на аппетит. Носители аллеля риска FTO имеют большее потребление пищи и меньшее насыщение по сравнению с носителями общего аллеля, без какого-либо влияния на расход энергии [30]. Таким образом, сокращение ежедневного потребления калорий в программах снижения веса служит дополнительной мотивацией для потери веса у людей, несущих аллель риска FTO. Доказано, что при разгрузочной диетотерапии происходит трансверсия нуклеотидов (A→T) по соответствующему сайту (23525) интронной мутации (rs9939609), что открывает широкие перспективы для дальнейших исследований [31].

Были предложены различные механизмы повышения риска СД2Т, связанного с аллелем rs7903146 гена TCF7L2. Большинство исследований предполагают, что TCF7L2 играет ключевую роль в функции β-клеток, и что прогрессирующая потеря секреции инсулина может быть основным механизмом, с помощью которого носители аллеля риска T предрасположены к развитию сахарного диабета 2 типа, хотя точные молекулярные механизмы до сих пор неизвестны [32].

TCF7L2 является фактором транскрипции, который играет решающую роль в сигнальном пути Wnt, влияющем на индуцированную инкретином секрецию инсулина из поджелудочной железы [33]. Доказано, что гомозиготы TT для двух SNP в TCF7L2, rs12255372 (G/T) и rs7903146 (C/T), имели более низкую секрецию инсулина и более высокую чувствительность к инсулину на исходном уровне по сравнению с основными носителями аллелей любого SNP. Физическая нагрузка увеличивает метилирование в TCF7L2 и снижает экспрессию гена TCF7L2 в жировой ткани. Таким образом, вполне вероятно, что нормализация секреции инсулина у носителей генотипов “риска” по сравнению с обычными генотипами после добавления физической активности повысит скорость потери веса [35].

Метформин является наиболее часто используемым препаратом при лечении СД2Т. Однако существует значительная индивидуальная вариабельность терапевтического ответа на метформин. Распространенный вариант TCF7L2 rs7903146 является самым сильным генетическим фактором риска, связанным с T2D на сегодняшний день. Были предложены различные механизмы, лежащие в основе этой ассоциации, включая влияние на пролиферацию β-клеток, синтез инсулина, процессинг и секрецию, а также нарушение инкретинового ответа [35]. Большинство исследований показывают, что вариант rs7903146 влияет на β-клетки и секрецию инсулина.

Метформин ингибирует митохондриальный комплекс I в гепатоцитах, что приводит к снижению уровня аденозинтрифосфата (АТФ) и повышению уровня аденозинмонофосфата (АМФ), что приводит к ингибированию глюконеогенеза с помощью нескольких предложенных механизмов [36-37]. Изменения в соотношении АМФ/АТФ также активируют 5' АМФ-активированную протеинкиназу (АМПК), что приводит к снижению синтеза липидов и повышению чувствительности к инсулину. Таким образом, возможно, что различные механизмы ответственны за индуцированное метформином ингибирование глюконеогенеза и его влияние на липидный обмен и чувствительность к инсулину. Доказано, что аллель T TCF7L2 (rs7903146) связан с более низкой резистентностью к инсулину и лучшим гликемическим ответом у недавно диагностированных пациентов в течение первого года лечения метформином [36-38].

При изучении лиц со SNP гена ADRB3 выявлено, что носители генотипов CC или CT потеряли значительно меньше веса при изменении образа жизни, чем люди с генотипом TT. Несмотря на то, что трудно согласовать противоречивые данные в литературе, примечательно, что TT генотип (или генотип Trp64) обладает более высокой реактивностью (липолизом) на селективный агонист бета-3-адренергических рецепторов человека по сравнению с генотипами CT и TT в адипоцитах сальника человека [10, 19].

Заключение. При назначении диетотерапии больным ожирением рекомендовано проведение молекулярно-генетических исследований, что позволит повысить эффективность лечебных мероприятий при данном заболевании. Благодаря генетическому тестированию можно выявить лица с повышенной потребностью в персонализации диетотерапии и предотвратить развитие ряда осложнений ожирения. Зная особенности метаболического статуса при различных полиморфных вариантах соответствующих генов, а также генотип пациента, возможно подобрать индивидуальную диету, которая позволит в кратчайшие сроки добиться хороших результатов. Проведение молекулярно-генетических исследований позволит определить качественные и количественные изменения метаболитов при воздействии различных диет на фоне того или иного генотипа, что будет способствовать не только лечению ожирения, но и его профилактике. Переход от диагностики к прогнозированию болезни, а от них – к подбору индивидуальной терапии в настоящее время является основой персонализированной медицины.

Список литературы

1. Батурин А.К. Изучение полиморфизма генов при ожирении у жителей России / А.К. Батурин, А.В. Погожева, Е.Ю. Сорокина, Е.В. Пескова, О.Н. Макурина, В.А. Тутельян // Актуальная проблема РМЖ. – 2015. – С. 7-10.
2. Бондарева Э.А. Предрасположенность к ожирению среди различных этнических групп на территории России и Монголии, обусловленная полиморфизмом гена FTO / Э.А. Бондарева, А.В. Махалин, Е.В. Попова, О. Галсанжав, Л.В. Задорожная, И.А. Хомякова, Е.З. Година // Вестник Московского университета. Серия XXIII. Антропология. – 2018. – № 4 – С. 43-48.
3. Трифонова Е.А. Роль естественного отбора в формировании генетической структуры популяций по SNP – маркерам, связанным с индексом массы тела и ожирением / Е.А. Трифонова, А.А. Попович, А.В. Бочарова, К.В. Вагайцева, В.А. Степанов // Молекулярная биология. – 2020. – Т. 54. – № 3. – С. 398-411.
4. Никитин А.Г. Ассоциация полиморфных маркеров генов FTO, KCNJ11, SLC30A8 и CDKN2B с сахарным диабетом типа 2 / А.Г. Никитин, В.А. Потапов, А.Н. Бровкин, Е.Ю. Лаврикова, Д.С. Ходырев, М.Ш. Шамхалова, С.А. Сметанина, Л.Н. Суплотова // Молекулярная биология. – 2015. – Т. 49. – №1. – С. 119-128.
5. Skrypnik K. The genetic basis of obesity complications / K. Skrypnik, J. Suliburska, D. Skrypnik, Ł. Pilarski, J. Reguła, P. Bogdański // ActaSci Pol Technol Aliment. – 2017. – 16(1). – P. 83-91. DOI: 10.17306/J.AFS.2017.0442.
6. Lapik I.A. Current trends in nutrigenomics of obesity / I.A. Lapik, K.M. Gapparova, Y.G. Chekhonina, E.Y. Sorikina, S.V. Borodina // VoprPitan. – 2016. – Vol. 85(6). – P. 6-13.
7. Павлова Н.И. Ассоциация полиморфизма rs9939609 гена FTO с развитием ожирения в популяции якутов / Н.И. Павлова, Х.А. Куртанов, Н.А. Соловьева, А.Т. Дьяконова, М.А. Варламова, Т.Н. Александрова, Н.П. Филипова // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5. DOI: 10.17513/spno.28020.
8. El Din Hemimi N.S. Prediction of the Risk for Essential Hypertension among Carriers of C825T Genetic Polymorphism of G Protein $\beta 3$ (GNB3) Gene / N.S. El Din Hemimi, A.A. Mansour, M.M. Abdelsalam // Biomark Insights. – 2016. – Vol. 11. – P. 69-75. DOI: 10.4137/BMI.S38321.
9. Rezazadeh K. Effects of artichoke leaf extract supplementation on metabolic parameters in women with metabolic syndrome: Influence of TCF7L2-rs7903146 and FTO-rs9939609 polymorphisms / K. Rezazadeh, M. Rahmati-

Yamchi, L .Mohammadnejad, M. Ebrahimi-Mameghani, A. Delazar // *Phytother Res.* – 2018. – Vol. 32(1). – P. 84-93. DOI: 10.1002/ptr.5951.

10. Zafar U. Adrenergic receptor beta-3 rs4994 (T>C) and liver X receptor alpha rs12221497 (G>A) polymorphism in Pakistanis with metabolic syndrome / U. Zafar, S. Khaliq, Z. Ali, K.P. Lone // *Chin J Physiol.* – 2019. – Vol. 62(5). – P. 196-202. DOI:10.4103/CJP.CJP_45_19.

11. Бондарева Э.А. Т/А - полиморфизм гена FTO и образ жизни с накоплением жира в разных возрастных группах мужчин / Э.А. Бондарева, Л.В. Задорожная, И.А. Хомякова // *Ожирение и метаболизм.* – 2019. – Т. 16. – № 2. – С. 49-53.

12. Goutzelas Y. Association analysis of FTO gene polymorphisms with obesity in Greek adults / Y. Goutzelas, K. Kotsa, Y. Vasilopoulos, X. Tsekmekidou, C. Stamatis, J.G. Yovos, T. Sarafidou, Z. Mamuris // *Gene.* – 2017. – Vol. 613. – P. 10-13. DOI: 10.1016/j.gene.2017.02.033.

13. Корельская Н.А. Полиморфизм RS9939609 гена, ассоциированного с количеством жировой массы и склонностью к ожирению (FTO) и метаболические нарушения у жителей Санкт – Петербурга / Н.А. Корельская, Е.А. Баженова, А.В. Березина, Н.В. Хромова, О.Д. Беляева, О.А. Беркович // *Вестник Российской академии естественных наук.* – 2015. – Т.19. – №.1. – С. 93-97.

14. Корельская Н.А. Однонуклеотидный полиморфизм RS9939609 гена FTO и уровень С-реактивного белка у больных абдоминальным ожирением / Н.А. Корельская, С.Н. Козлова, О.Д. Беляева, О.А. Беркович // *Вестник образования и развития науки Российской академии естественных наук.* – 2020. – Т. 24. – №2. – С. 94-99.

15. Бондарева Э.А. Ассоциация Т/А- полиморфизма гена FTO с характером жировотложения у юношей и девушек / Э.А. Бондарева, М.А. Негашева, А.В. Грудиева, Т.В. Тарасова // *Вестник Московского университета. Серия XXIII. Антропология.* – 2016. – № 4. – С. 69-77.

16. Лапик И.А. Оценка эффективности диетотерапии больных ожирением на основе изучения полиморфизма RS9939609 гена FTO / И.А. Лапик, К.М. Гаппарова, Е.Ю. Сорокина, О.Н. Григорьян // *Ожирение и метаболизм.* – 2017. – Т. 14. – № 4. – С. 46-50.

17. Prystupa L.N. Association of metabolic syndrome components with the genotypes of the C825T polymorphism in the g protein β 3-subunit gene (GNB3) / L.N. Prystupa, I.O. Moiseyenko, V.Y. Garbuzova, V.V. Kmyta, I.A. Dudchenko // *WiadLek.* – 2018. – Vol. 71(7). – P. 1242-1249.

18. Zhang Z.L. Influence of G-protein β -Polypeptide 3 C825T Polymorphism on Antihypertensive Response to Telmisartan and Amlodipine in Chinese Patients /

Z.L. Zhang, H.L. Li, Z.P. Wen, G.P. Yang, W. Zhang, X.P. Chen // *Chin Med J (Engl)*. – 2016. – Vol. 129(1). – P. 8-14. DOI: 10.4103/0366-6999.172548.

19. De Luis. Relation of Trp64Arg polymorphism of beta 3 adrenoreceptor gene with metabolic syndrome and insulinresistance in obese women / De Luis, D.A. Román, D. Primo, O. Izaola, R. Aller // *Nutr Hosp*. – 2017. – Vol. 34(2). – P. 383-388. doi:10.20960/nh.384. PMID: 28421794.

20. Авзалетдинова Д.Ш. Анализ ассоциаций полиморфного маркера rs7903146 гена TCF7L2 с сахарным диабетом 2 типа в татарской этнической группе, проживающей в Башкортостане / Д.Ш. Авзалетдинова, Л.Ф. Шарипова, О.В. Кочетова, Т.В. Моргунова, В.В. Эрдман, Р.Ш. Сомова, О.Е. Мустафина // *Сахарный диабет*. – 2016. – Т. 19. – № 2. – С. 119-124.

21. Ротарь О.П. Генетические маркеры метаболического синдрома в российской популяции (по материалам исследования ЭССЕ – РФ) / О.П. Ротарь, Е.П. Колесова, Е.В. Могучая, М.А. Бояринова, Н.В. Хромова, А.С. Алиева, Е.Ю. Васильева, О.Д. Беляева, Е.А. Баженова, Е.И. Баранова, Н.А. Черепанова, Д.В. Дупляков, Р.А. Либис, И.Р. Басырова, Е.А. Лопина, А.Г. Душина, В.Н. Солнцев, А.А. Костарева, А.О. Конради, Е.В. Шляхто // *Артериальная Гипертензия*. – 2019. – Т 25. – №5. – С. 467-477.

22. Katsoulis K. TCF7L2 gene variants predispose to the development of type 2 diabetes mellitus among individuals with metabolic syndrome / K. Katsoulis, S.A. Paschou, E. Hatzi, S. Tigas, I. Georgiou, A. Tsatsoulis // *Hormones (Athens)*. – 2018. – Vol. 17(3). – P. 359-365. DOI: 10.1007/s42000-018-0047-z.

23. Zhang Z. The role of transcription factor 7-like 2 in metabolic disorders / Z. Zhang, L. Xu, X. Xu // *Obes Rev*. – 2021. – Vol. 22(5). P.e13166. DOI: 10.1111/obr.13166.

24. Ebrahimi-Mameghani M. TCF7L2-rs7903146 polymorphism modulates the effect of artichoke leaf extract supplementation on insulin resistance in metabolic syndrome: a randomized, double-blind, placebo- controlled trial/ M. Ebrahimi-Mameghani, M. Asghari-Jafarabadi, K. Rezazadeh // *J Integr Med*. – 2018. – Vol. 16(5). – P. 329-334. DOI:10.1016/j.joim.2018.05.006.

25. Fenwick P.H. Lifestyle genomics and the metabolic syndrome: A review of genetic variants that influence response to diet and exercise interventions / P.H. Fenwick, K. Jeejeebhoy, R. Dhaliwal, D. Royall, P. Brauer, A. Tremblay, D. Klein, D.M. Mutch // *Crit Rev Food Sci Nutr*. – 2019. – Vol. 59(13). – P. 2028-2039. DOI: 10.1080/10408398.2018.1437022.

26. Сенцова Т.Б. Генетические предикторы эффективности стандартной низкокалорийной диетотерапии у больных ожирением / Т.Б. Сенцова, О.О. Черняк, И.В. Ворожко, К.М. Гаппарова, О.Н. Григорьян, Ю.Г. Чехонина,

А.М. Чуричева // Ожирение и метаболизм. – 2016. – Т.13. – № 3. – С. 45-48.

27. Бояринова М.А. Ассоциация rs 9939609 гена FTO с метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением в популяции жителей Санкт-Петербурга / М.А. Бояринова, О.П. Ротарь, А.А. Костарева, Н.В. Хромова, Е.Ю. Васильева, В.Н. Солнцев, Е.И. Баранова, А.О. Конради // Кардиология Терапия. – 2018. – Т.8. – № 152. – С.20-24.

28. Speakman J.R. The 'Fat Mass and Obesity Related' (FTO) gene: Mechanisms of Impact on Obesity and Energy Balance / J.R. Speakman // CurrObes Rep. – 2015. – 4(1). – P. 73-91. DOI: 10.1007/s13679-015-0143-1.

29. Antonio J. Assessment of the FTO gene polymorphisms (rs1421085, rs17817449 and rs9939609) in exercise-trained men and women: the effects of a 4-week hypocaloric diet / J. Antonio, S. Knafo, M. Kenyon, A. Ali, C. Carson, A. Ellerbroek, C. Weaver, J. Roberts, C.A. Peacock, J.L. Tartar // J IntSoc Sports Nutr. – 2019. – Vol. 16(1). – P. 36. DOI: 10.1186/s12970-019-0307-6.

30. Kong X. The Association of Type 2Diabetes Loci Identified in Genome-Wide Association Studies with Metabolic Syndrome and Its Components in a Chinese Population with Type 2 Diabetes / X. Kong, X. Zhang, X. Xing, B .Zhang, J. Hong, W .Yang // PLoSOne. – 2015. – Vol. 10(11). – P. 0143607. DOI: 10.1371/journal.pone.0143607.

31. Лысенков С.П. Явление реверсии гена FTO в условиях гипокалорийного оздоровительного питания / С.П. Лысенков, Н.Б. Коржачкина, Р.А. Тхакушинов, А.Р. Тугуз, Д.В. Муженя // Сборник трудов конференции. Актуальные вопросы в науке и практике. – 2017 – С. 7-13.

32. Dujic T. Effects of TCF7L2 rs7903146 variant on metformin response in patients with type 2 diabetes / T. Dujic, T. Bego, M. Malenica, Z .Velija-Asimi, E. Ahlqvist, L. Groop, E.R. Pearson, A .Causevic, S. Semiz // Bosn J Basic Med Sci. – 2019. – Vol. 19(4). – P. 368-374. DOI: 10.17305/bjbms.2019.4181.

33. Jin T. Current Understanding on Role of the Wnt Signaling Pathway EffectorTCF7L2 in Glucose Homeostasis / T. Jin // Endocr Rev. – 2016. – Vol. 37(3). – P. 254-77. DOI:10.1210/er.2015-1146.

34. Wang S. The Protective Effect of Transcription Factor 7-Like 2 Risk Allele rs7903146 against Elevated Fasting Plasma Triglyceride in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis / S. Wang, K. Song, R. Srivastava, M. Fathzadeh, N. Li, A. Mani // J Diabetes Res. – 2015. – P. 468627. DOI: 10.1155/2015/468627.

35. Cortés-Martín A. Pharmacological Therapy Determines the Gut Microbiota Modulation by a Pomegranate Extract Nutraceutical in Metabolic Syndrome: A Randomized Clinical Trial / A. Cortés-Martín, C.E. Iglesias-Aguirre,

A. Meoro, M.V. Selma, J.C. Espín // *Mol Nutr Food Res.* – 2021. – Vol. 65(6). – P. 2001048. DOI: 10.1002/mnfr.202001048.

36. GharooiAhangar O. Genetic markers and continuity of healthy metabolic status: Tehran cardio-metabolic genetic study (TCGS) / N. Javanrouh, M.S. Daneshpour, M. Barzin, M. Valizadeh, F. Azizi, F. Hosseinpanah // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10(1). – P. 13600. DOI: 10.1038/s41598-020-70627-5.

37. Palizban A. Transcription factor 7-like 2 polymorphism and context-specific risk of metabolic syndrome, type 2 diabetes, and dyslipidemia / M. Rezaei, H. Khanahmad, M. Fazilati // *J Res Med Sci.* - 2017. – Vol.22. – P. 40. DOI:10.4103/1735-1995.202141.

38. Bodhini D. Interaction between TCF7L2 polymorphism and dietary fat intake on high density lipoprotein cholesterol / S. Gaal, I. Shatwan, K. Ramya, B. Ellahi, S. Surendran, V. Sudha, M.R. Anjana, V. Mohan, J.A. Lovegrove, V. Radha, K.S. Vimalaswaran // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12(11). – P. 333.

References

1. Baturin A.K. The study of the association of polymorphism obesity among residents of Russia / A.K. Baturin, A.V. Pogozheva, E.Y. Sorokina, E.V. Peskova, O.N. Makurina, V.A. Tutelian // *The Relevant Issue of Breast Cancer.* – 2015. – P. 7-10.

2. Bondareva E.A. Obesity predisposition associated with FTO gene polymorphism among different ethnic groups of Russia and Mongolia / E.A. Bondareva, A.V. Makhalin, E.V. Popova, G. Otgon, L.V. Zadorozhnaya, I.A. Khomyakova, E.Z. Godina // *Moscow University Bulletin. Series XXIII. Anthropology.* – 2018. – Vol. 4. – P. 43-48.

3. Trifonova E.A. The role of natural selection in the formation of the genetic structure of populations by SNP markers in association with body mass index and obesity / E.A. Trifonova, A.A. Popovich, A.V. Bocharova, K.V. Vagaitseva, V.A. Stepanov // *Molecular Biology.* – 2020. – Vol. 54(3). – P. 398-411.

4. Nikitin A.G. Association of polymorphic markers of the FTO, KCNJ11, SLC30A8 and CDKN2B genes with type 2 diabetes mellitus / A.G. Nikitin, V.A. Potapov, A.N. Brovkin, E.Y. Lavrikova, D.S. Khodyrev, M.Sh. Shamhalova, S.A. Smetanina, L.N. Suplotova, M.V. Shestakova, V.V. Nosikov, A.V. Averyanov // *Molecular biology.* – 2015. – Vol. 49(1). – P. 119-128.

5. Skrypnik K. The genetic basis of obesity complications / K. Skrypnik, J. Suliburska, D. Skrypnik, Ł. Pilarski, J. Reguła, P. Bogdański // *ActaSci Pol Technol Aliment.* – 2017. – 16(1). – P. 83-91. DOI: 10.17306/J.AFS.2017.0442.

6. Lapik I.A. Current trends in nutrigenomics of obesity / I.A. Lapik, K.M. Gapparova, Y.G. Chekhonina, E.Y. Sorikina, S.V. Borodina // *VoprPitan.* – 2016. – Vol. 85(6). – P. 6-13.

7. Pavlova N.I. Association of the rs9939609 polymorphism of the FTO gene with the development of obesity in the Yakut population / N.I. Pavlova, Kh.A. Kurtanov, N.A. Solovyova, A.T. Dyakonova, M.A. Varlamova, T.N. Aleksandrova, N.P. Filippova // *Modern Issues of Science and Education*. – 2018. – Vol. 5. – P. 200. DOI: 10.17513/spno.28020.

8. El Din Hemimi N.S. Prediction of the Risk for Essential Hypertension among Carriers of C825T Genetic Polymorphism of G Protein β 3 (GNB3) Gene / N.S. El Din Hemimi, A.A. Mansour, M.M. Abdelsalam // *Biomark Insights*. – 2016. – Vol. 11. – P. 69-75. DOI: 10.4137/BMI.S38321.

9. Rezaadeh K. Effects of artichoke leaf extract supplementation on metabolic parameters in women with metabolic syndrome: Influence of TCF7L2-rs7903146 and FTO-rs9939609 polymorphisms / K. Rezaadeh, M. Rahmati-Yamchi, L. Mohammadnejad, M. Ebrahimi-Mameghani, A. Delazar // *Phytother Res*. – 2018. – Vol. 32(1). – P. 84-93. DOI: 10.1002/ptr.5951.

10. Zafar U. Adrenergic receptor beta-3 rs4994 (T>C) and liver X receptor alpha rs12221497 (G>A) polymorphism in Pakistanis with metabolic syndrome / U. Zafar, S. Khaliq, Z. Ali, K.P. Lone // *Chin J Physiol*. – 2019. – Vol. 62(5). – P. 196-202. DOI:10.4103/CJP.CJP_45_19.

11. Bondareva E.A. T/A polymorphism of the FTO gene and lifestyle are associated with fat accumulation in different age groups of men / E.A. Bondareva, L.V. Zadorozhnaya, I.A. Khomyakova // *Obesity and Metabolism*. – 2019. – Vol. 16(2). – P. 49-53.

12. Goutzelas Y. Association analysis of FTO gene polymorphisms with obesity in Greek adults / Y. Goutzelas, K. Kotsa, Y. Vasilopoulos, X. Tsekmekidou, C. Stamatis, J.G. Yovos, T. Sarafidou, Z. Mamuris // *Gene*. – 2017. – Vol. 613. – P. 10-13. DOI: 10.1016/j.gene.2017.02.033.

13. Korel'skaya N.A. RS9939609 polymorphism of the gene associated with the amount of fat mass and the tendency to obesity (FTO) and metabolic disorders in residents of St. Petersburg / N.A. Korel'skaya, E.A. Bazhenova, A.V. Berezina, N.V. Khromova, O.D. Belyaeva, O.A. Berkovich // *Bulletin of the Russian Academy of Natural Sciences*. – 2015. – Vol. 19(1). – P. 93-97.

14. Korel'skaya N.A. Single nucleotide polymorphism RS9939609 of FTO gene and C-reactive protein level in patients with abdominal obesity / N.A. Korel'skaya, S.N. Kozlova, O.D. Belyaeva, O.A. Berkovich // *Bulletin of Education and Development of Science of the Russian Academy of Natural Sciences*. – 2020. – Vol. 24(2). – P. 94-99.

15. Bondareva E.A. T/A Polymorphism of the FTO gene is associated with fat accumulation nature in youngsters / E.A. Bondareva, M.A. Negasheva,

A.V. Grudieva, T.V. Tarasova // *Moscow University Bulletin. Series XXIII. Anthropology.* – 2016. – Vol. 4. – P. 69-77.

16. Lapik I.A. The evaluation of the effectiveness of diet therapy for obese patients based on studying of the polymorphism rs9939609 of the FTO gene / I.A. Lapik, K.M. Gapparova, E.Y. Sorokina, O.N. Grigoryan // *Obesity and Metabolism.* – 2017. – Vol. 14(4). – P. 46-50.

17. Prystupa L.N. Association of metabolic syndrome components with the genotypes of the C825T polymorphism in the β 3-subunit gene (GNB3) / L.N. Prystupa, I.O. Moiseyenko, V.Y. Garbuzova, V.V. Kmyta, I.A. Dudchenko // *WiadLek.* – 2018. – Vol. 71(7). – P. 1242-1249.

18. Zhang Z.L. Influence of G-protein β -Polypeptide 3 C825T Polymorphism on Antihypertensive Response to Telmisartan and Amlodipine in Chinese Patients / Z.L. Zhang, H.L. Li, Z.P. Wen, G.P. Yang, W. Zhang, X.P. Chen // *Chin Med J (Engl).* – 2016. – Vol. 129(1). – P. 8-14. DOI: 10.4103/0366-6999.172548.

19. De Luis. Relation of Trp64Arg polymorphism of beta 3 adrenoreceptor gene with metabolic syndrome and insulinresistance in obese women / De Luis, D.A. Román, D. Primo, O. Izaola, R. Aller // *Nutr Hosp.* – 2017. – Vol. 34(2). – P. 383-388. doi:10.20960/nh.384. PMID: 28421794.

20. Avzaletdinova D.S. The association of TCF7L2 rs7903146 polymorphism with type 2 diabetes mellitus among Tatars of Bashkortostan / D.S. Avzaletdinova, L.F. Sharipova, O.V. Kochetova, T.V. Morugova, V.V. Erdman, R.S. Somova, O.E. Mustafina // *Diabetes Mellitus.* – 2016. – Vol. 19(2). – P. 119-124.

21. Rotar' O.P. Genetic markers of the metabolic syndrome in the Russian population (based on the ESSE-RF study) / O.P. Rotar', E.P. Kolesova, E.V. Moguchaya, M.A. Boyarinova, N.V. Khromova, A.S. Alieva, E.Yu. Vasilieva, O.D. Belyaeva, E.A. Bazhenova, E.I. Baranova, N.A. Cherepanova, D.V. Duplyakov, R.A. Libis, I.R. Basirova, E.A. Lopina, A.G. Dushina, V.N. Solntsev, A.A. Kostareva, A.O. Konradi, E.V. Shlyakhto // *Arterial Hypertension.* – 2019. – Vol. 25(5). – P. 467-477.

22. Katsoulis K. TCF7L2 gene variants predispose to the development of type 2 diabetes mellitus among individuals with metabolic syndrome / K. Katsoulis, S.A. Paschou, E. Hatzi, S. Tigas, I. Georgiou, A. Tsatsoulis // *Hormones (Athens).* – 2018. – Vol. 17(3). – P. 359-365. DOI: 10.1007/s42000-018-0047-z.

23. Zhang Z. The role of transcription factor 7-like 2 in metabolic disorders / Z. Zhang, L. Xu, X. Xu // *Obes Rev.* – 2021. – Vol. 22(5). P.e13166. DOI: 10.1111/obr.13166.

24. Ebrahimi-Mameghani M. TCF7L2-rs7903146 polymorphism modulates the effect of artichoke leaf extract supplementation on insulin resistance in metabolic syndrome: a randomized, double-blind, placebo- controlled trial/ M. Ebrahimi-

Mameghani, M. Asghari-Jafarabadi, K. Rezazadeh // J Integr Med. – 2018. – Vol. 16(5). – P. 329-334. DOI:10.1016/j.joim.2018.05.006.

25. Fenwick P.H. Lifestyle genomics and the metabolic syndrome: A review of genetic variants that influence response to diet and exercise interventions / P.H. Fenwick, K. Jeejeebhoy, R. Dhaliwal, D. Royall, P. Brauer, A. Tremblay, D. Klein, D.M. Mutch // Crit Rev Food Sci Nutr. – 2019. – Vol. 59(13). – P. 2028-2039. DOI: 10.1080/10408398.2018.1437022.

26. Sentsova T.B. Genetic predictors of the effectiveness of the standard low-calorie diet in obese patients / T.B. Sentsova, O.O. Chernyak, I.V. Vorozhko, K.M. Gapparova, O.N. Grigoryan, Yu.G. Chekhonina, A.M. Churicheva // Obesity and Metabolism. – 2016. – T.13. – №3. – P. 45-48. DOI: 10.14341/OMET2016345-48.

27. Boyarinova M.A. Association between the FTO Gene rs9939609 polymorphism and metabolic health in obese patients living in St. Petersburg / M.A. Boyarinova, O.P. Rotar, A.A. Kostareva, N.V. Khromova, E.Yu. Vasilieva, V.N. Solntsev, E.I. Baranova, A.O. Konradi // Cardiology. Therapy. – 2018. – Vol. 8(152). – P. 20-24.

28. Speakman J.R. The 'Fat Mass and Obesity Related' (FTO) gene: Mechanisms of Impact on Obesity and Energy Balance/ J.R. Speakman // CurrObes Rep. – 2015. – 4(1). – P. 73-91. DOI: 10.1007/s13679-015-0143-1.

29. Antonio J. Assessment of the FTO gene polymorphisms (rs1421085, rs17817449 and rs9939609) in exercise-trained men and women: the effects of a 4-week hypocaloric diet / J. Antonio, S. Knafo, M. Kenyon, A. Ali, C. Carson, A. Ellerbroek, C. Weaver, J. Roberts, C.A. Peacock, J.L. Tartar // J IntSoc Sports Nutr. – 2019. – Vol. 16(1). – P. 36. DOI: 10.1186/s12970-019-0307-6.

30. Kong X. The Association of Type 2Diabetes Loci Identified in Genome-Wide Association Studies with Metabolic Syndrome and Its Components in a Chinese Population with Type 2 Diabetes / X. Kong, X. Zhang, X. Xing, B. Zhang, J. Hong, W. Yang // PLoSOne. – 2015. – Vol. 10(11). – P. 0143607. DOI: 10.1371/journal.pone.0143607.

31. Lysenkov S.P. The phenomenon of reversion of the FTO gene in conditions of hypocaloric health nutrition / S.P. Lysenkov, N.B. Korzhachkina, R.A. Tkhakushinov, A.R. Tuguz, D.V. Muzhenya // Proceedings of the conference. Current Issues in Science and Practice. – 2017. – P. 7-13.

32. Dujic T. Effects of TCF7L2 rs7903146 variant on metformin response in patients with type 2 diabetes / T. Dujic, T. Bego, M. Malenica, Z. Velija-Asimi, E. Ahlqvist, L. Groop, E.R. Pearson, A. Causevic, S. Semiz // Bosn J Basic Med Sci. – 2019. – Vol. 19(4). – P. 368-374. DOI: 10.17305/bjbms.2019.4181.

33. Jin T. Current Understanding on Role of the Wnt Signaling Pathway Effector TCF7L2 in Glucose Homeostasis / T. Jin // *Endocr Rev.* – 2016. – Vol. 37(3). – P. 254-77. DOI:10.1210/er.2015-1146.

34. Wang S. The Protective Effect of Transcription Factor 7-Like 2 Risk Allele rs7903146 against Elevated Fasting Plasma Triglyceride in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis / S. Wang, K. Song, R. Srivastava, M. Fathzadeh, N. Li, A. Mani // *J Diabetes Res.* – 2015. – P. 468627. DOI: 10.1155/2015/468627.

35. Cortés-Martín A. Pharmacological Therapy Determines the Gut Microbiota Modulation by a Pomegranate Extract Nutraceutical in Metabolic Syndrome: A Randomized Clinical Trial / A. Cortés-Martín, C.E. Iglesias-Aguirre, A. Meoro, M.V. Selma, J.C. Espín // *Mol Nutr Food Res.* – 2021. – Vol. 65(6). – P. 2001048. DOI: 10.1002/mnfr.202001048.

36. Gharooi Ahangar O. Genetic markers and continuity of healthy metabolic status: Tehran cardio-metabolic genetic study (TCGS) / N. Javanrouh, M.S. Daneshpour, M. Barzin, M. Valizadeh, F. Azizi, F. Hosseinpanah // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10(1). – P. 13600. DOI: 10.1038/s41598-020-70627-5.

37. Palizban A. Transcription factor 7-like 2 polymorphism and context-specific risk of metabolic syndrome, type 2 diabetes, and dyslipidemia / M. Rezaei, H. Khanahmad, M. Fazilati // *J Res Med Sci.* - 2017. – Vol.22. – P. 40. DOI:10.4103/1735-1995.202141.

38. Bodhini D. Interaction between TCF7L2 polymorphism and dietary fat intake on high density lipoprotein cholesterol / S. Gaal, I. Shatwan, K. Ramya, B. Ellahi, S. Surendran, V. Sudha, M.R. Anjana, V. Mohan, J.A. Lovegrove, V. Radha, K.S. Vimalaswaran // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12(11). – P. 333.

Spisok literatury

1. Baturin A.K. Izuchenie polimorfizma genov pri ozhireнии u zhitelej Rossii / A.K. Baturin, A.V. Pogožheva, E.Yu. Sorokina, E.V. Peskova, O.N. Makurina, V.A. Tutel'yan // *Aktual'naya problema RMZH.* – 2015. – S. 7-10.

2. Bondareva E.A. Predraspolozhennost' k ozhireniyu sredi razlichnykh etnicheskikh grupp na territorii Rossii i Mongolii, obuslovlennaya polimorfizmom gena FTO / E.A. Bondareva, A.V. Makhalin, E.V. Popova, O. Galsanzhav, L.V. Zadorozhnaya, I.A. Khomyakova, E.Z. Godina // *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya XXIII. Antropologiya.* – 2018. – № 4 – S. 43-48.

3. Trifonova E.A. Rol' estestvennogo otbora v formirovanii geneticheskoy struktury populyatsij po SNP – markeram, svyazannym s indeksom massy tela i ozhireniem / E.A. Trifonova, A.A. Popovich, A.V. Bocharova, K.V. Vagajtseva, V.A. Stepanov // *Molekulyarnaya biologiya.* – 2020. – T. 54. – № 3. – S. 398-411.

4. Nikitin A.G. Assotsiatsiya polimorfnykh markerov genov FTO, KCNJ11, SLC30A8 i CDKN2B s sakharnym diabetom tipa 2 / A.G. Nikitin, V.A. Potapov,

A.N. Brovkin, E.Yu. Lavrikova, D.S. Khodyrev, M. Sh. Shamkhalova, S.A. Smetanina, L.N. Suplotova // *Molekulyarnaya biologiya*. – 2015. – T. 49. – №1. – S. 119-128.

5. Skrypnik K. The genetic basis of obesity complications / K. Skrypnik, J. Suliburska, D. Skrypnik, Ł. Pilarski, J. Reguła, P. Bogdański // *ActaSci Pol Technol Aliment*. – 2017. – 16(1). – P. 83-91. DOI: 10.17306/J.AFS.2017.0442.

6. Lapik I.A. Current trends in nutrigenomics of obesity / I.A. Lapik, K.M. Gapparova, Y.G. Chekhonina, E.Y. Sorikina, S.V. Borodina // *VoprPitan*. – 2016. – Vol. 85(6). – P. 6-13.

7. Pavlova N.I. Assotsiatsiya polimorfizma rs9939609 gena FTO s razvitiem ozhireniya v populyatsii yakutov / N.I. Pavlova, Kh.A. Kurtanov, N.A. Solov'eva, A.T. D'yakonova, M.A. Varlamova, T.N. Aleksandrova, N.P. Fillipova // *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. – 2018. – № 5. DOI: 10.17513/spno.28020.

8. El Din Hemimi N.S. Prediction of the Risk for Essential Hypertension among Carriers of C825T Genetic Polymorphism of G Protein $\beta 3$ (GNB3) Gene / N.S. El Din Hemimi, A.A. Mansour, M.M. Abdelsalam // *Biomark Insights*. – 2016. – Vol. 11. – P. 69-75. DOI: 10.4137/BMIS.38321.

9. Rezazadeh K. Effects of artichoke leaf extract supplementation on metabolic parameters in women with metabolic syndrome: Influence of TCF7L2-rs7903146 and FTO-rs9939609 polymorphisms / K. Rezazadeh, M. Rahmati-Yamchi, L. Mohammadnejad, M. Ebrahimi-Mameghani, A. Delazar // *Phytother Res*. – 2018. – Vol. 32(1). – P. 84-93. DOI: 10.1002/ptr.5951.

10. Zafar U. Adrenergic receptor beta-3 rs4994 (T>C) and liver X receptor alpha rs12221497 (G>A) polymorphism in Pakistanis with metabolic syndrome / U. Zafar, S. Khaliq, Z. Ali, K.P. Lone // *Chin J Physiol*. – 2019. – Vol. 62(5). – P. 196-202. DOI:10.4103/CJP.CJP_45_19.

11. Bondareva E.A. T/A - polimorfizm gena FTO i obraz zhizni s nakopleniem zhira v raznykh vozrastnykh gruppakh muzhchin / E.A. Bondareva, L.V. Zadorozhnaya, I.A. Khomyakova // *Ozhirenie i metabolizm*. – 2019. – T. 16. – № 2. – S. 49-53.

12. Goutzelas Y. Association analysis of FTO gene polymorphisms with obesity in Greek adults / Y. Goutzelas, K. Kotsa, Y. Vasilopoulos, X. Tsekmekidou, C. Stamatis, J.G. Yovos, T. Sarafidou, Z. Mamuris // *Gene*. – 2017. – Vol. 613. – P. 10-13. DOI: 10.1016/j.gene.2017.02.033.

13. Korel'skaya N.A. Polimorfizm RS9939609 gena, assotsirovannogo s kolichestvom zhirovoj massy i sklonnost'yu k ozhireniyu (FTO) i metabolicheskie narusheniya u zhitelej Sankt – Peterburga / N.A. Korel'skaya, E.A. Bazhenova, A.V. Berezina, N.V. Khromova, O.D. Belyaeva, O.A. Berkovich // *Vestnik*

Rossijskoj akademii estestvennykh nauk. – 2015. – T.19. – №.1. – S. 93-97.

14. Korel'skaya N.A. Odnouklotidnyj polimorfizm RS9939609 gena FTO i uroven' S-reaktivnogo belka u bol'nykh abdominal'nykh ozhireniem / N.A. Korel'skaya, S.N. Kozlova, O.D. Belyaeva, O.A. Berkovich // Vestnik obrazovaniya i razvitiya nauki Rossijskoj akademii estestvennykh nauk. – 2020. – T. 24. – №2. – S. 94-99.

15. Bondareva E.A. Assotsiatsiya T/A- polimorfizma gena FTO s kharakterom zhivotlozheniya u yunoshej i devushek / E.A. Bondareva, M.A. Negasheva, A.V. Grudieva, T.V. Tarasova // Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya XXIII. Antropologiya. – 2016. – № 4. – S. 69-77.

16. Lapik I.A. Otsenka effektivnosti dietoterapii bol'nykh ozhireniem na osnove izucheniya polimorfizma RS9939609 gena FTO / I.A. Lapik, K.M. Gapparova, E.Yu. Sorokina, O.N. Grigor'yan // Ozhirenie i metabolizm. – 2017. – T. 14. – № 4. – S. 46-50.

17. Prystupa L.N. Association of metabolic syndrome components with the genotypes of the C825T polymorphism in the g protein β 3-subunit gene (GNB3) / L.N. Prystupa, I.O. Moiseyenko, V.Y. Garbuzova, V.V. Kmyta, I.A. Dudchenko // WiadLek. – 2018. – Vol. 71(7). – P. 1242-1249.

18. Zhang Z.L. Influence of G-protein β -Polypeptide 3 C825T Polymorphism on Antihypertensive Response to Telmisartan and Amlodipine in Chinese Patients / Z.L. Zhang, H.L. Li, Z.P. Wen, G.P. Yang, W. Zhang, X.P. Chen // Chin Med J (Engl). – 2016. – Vol .129(1). – P. 8-14. DOI: 10.4103/0366-6999.172548.

19. De Luis. Relation of Trp64Arg polymorphism of beta 3 adrenoreceptor gene with metabolic syndrome and insulinresistance in obese women / De Luis, D.A. Román, D. Primo, O. Izaola, R. Aller // Nutr Hosp. – 2017. – Vol. 34(2). – P. 383-388. doi:10.20960/nh.384. PMID: 28421794.

20. Avzaletdinova D.Sh. Analiz assotsiatsij polimorfnoego markera rs7903146 gena TCF7L2 s sakharnym diabetom 2 tipa v tatarskoj etnicheskoj gruppe, prozhivayushchej v Bashkortostane / D.Sh. Avzaletdinova, L.F. Sharipova, O.V. Kochetova, T.V. Morgunova, V.V. Erdman, R.Sh. Somova, O.E. Mustafina // Sakharnyj diabet. – 2016. – T. 19. – № 2. – S. 119-124.

21. Rotar' O.P. Geneticheskie markery metabolicheskogo sindroma v rossijskoj populyatsii (po materialam issledovaniya ESSE – RF) / O.P. Rotar', E.P. Kolesova, E.V. Moguchaya, M.A. Boyarinova, N.V. Khromova, A.S. Alieva, E.Yu. Vasil'eva, O.D. Belyaeva, E.A. Bazhenova, E.I. Baranova, N.A. Cperepanova, D.V. Duplyakov, R.A. Libis, I.R. Basyrova, E.A. Lopina, A.G. Dushina, V.N. Solntsev, A.A. Kostareva, A.O. Konradi, E.V. Shlyakhto // Arterial'naya Gipertenziya. – 2019. – T 25. – №5. – S. 467-477.

22. Katsoulis K. TCF7L2 gene variants predispose to the development of type 2 diabetes mellitus among individuals with metabolic syndrome / K. Katsoulis, S.A. Paschou, E. Hatzi, S. Tigas, I. Georgiou, A. Tsatsoulis // *Hormones (Athens)*. – 2018. – Vol. 17(3). – P. 359-365. DOI: 10.1007/s42000-018-0047-z.

23. Zhang Z. The role of transcription factor 7-like 2 in metabolic disorders / Z. Zhang, L. Xu, X. Xu // *Obes Rev*. – 2021. – Vol. 22(5). P.e13166. DOI: 10.1111/obr.13166.

24. Ebrahimi-Mameghani M. TCF7L2-rs7903146 polymorphism modulates the effect of artichoke leaf extract supplementation on insulin resistance in metabolic syndrome: a randomized, double-blind, placebo- controlled trial/ M. Ebrahimi-Mameghani, M. Asghari-Jafarabadi, K. Rezazadeh // *J Integr Med*. – 2018. – Vol. 16(5). – P. 329-334. DOI:10.1016/j.joim.2018.05.006.

25. Fenwick P.H. Lifestyle genomics and the metabolic syndrome: A review of genetic variants that influence response to diet and exercise interventions / P.H. Fenwick, K. Jeejeebhoy, R. Dhaliwal, D. Royall, P. Brauer, A. Tremblay, D. Klein, D.M. Mutch // *Crit Rev Food Sci Nutr*. – 2019. – Vol. 59(13). – P. 2028-2039. DOI: 10.1080/10408398.2018.1437022.

26. Sentsova T.B. Geneticheskie prediktory effektivnosti standartnoj nizkokalorijnoj dietoterapii u bol'nykh ozhireniem / T.B. Sentsova, O.O. Chernyak, I.V. Vorozhko, K.M. Gapparova, O.N. Grigor'yan, Yu.G. Chekhonina, A.M. Churicheva // *Ozhirenie i metabolizm*. – 2016. – T.13. – № 3. – S. 45-48.

27. Boyarinova M.A. Assotsiatsiya rs 9939609 gena FTO s metabolicheskim zdorov'em u patsientov s ozhireniem v populyatsii zhitelej Sankt-Peterburga / M.A. Boyarinova, O.P. Rotar', A.A. Kostareva, N.V. Khromova, E.Yu. Vasil'eva, V.N. Solntsev, E.I. Baranova, A.O. Konradi // *Kardiologiya Terapiya*. – 2018. – T.8. – № 152. – S.20-24.

28. Speakman J.R. The 'Fat Mass and Obesity Related' (FTO) gene: Mechanisms of Impact on Obesity and Energy Balance / J.R. Speakman // *CurrObes Rep*. – 2015. – 4(1). – P. 73-91. DOI: 10.1007/s13679-015-0143-1.

29. Antonio J. Assessment of the FTO gene polymorphisms (rs1421085, rs17817449 and rs9939609) in exercise-trained men and women: the effects of a 4-week hypocaloric diet / J. Antonio, S. Knafo, M. Kenyon, A. Ali, C. Carson, A. Ellerbroek, C. Weaver, J. Roberts, C.A. Peacock, J.L. Tartar // *J IntSoc Sports Nutr*. – 2019. – Vol. 16(1). – P. 36. DOI: 10.1186/s12970-019-0307-6.

30. Kong X. The Association of Type 2Diabetes Loci Identified in Genome-Wide Association Studies with Metabolic Syndrome and Its Components in a Chinese Population with Type 2 Diabetes / X. Kong, X. Zhang, X. Xing, B. Zhang, J. Hong, W. Yang // *PLoSOne*. – 2015. – Vol. 10(11). – P. 0143607. DOI: 10.1371/journal.pone.0143607.

31. Lysenkov S.P. Yavlenie reversii gena FTO v usloviyakh gipokalorijnogo ozdorovitel'nogo pitaniya / S.P. Lysenkov, N.B. Korzhachkina, R.A. Tkhakushinov, A.R. Tuguz, D.V. Muzhenya // Sbornik trudov konferentsii. Aktual'nye voprosy v nauke i praktike. – 2017. – S. 7-13.

32. Dujic T. Effects of TCF7L2 rs7903146 variant on metformin response in patients with type 2 diabetes / T. Dujic, T. Bego, M. Malenica, Z. Velija-Asimi, E. Ahlqvist, L. Groop, E.R. Pearson, A. Causevic, S. Semiz // Bosn J Basic Med Sci. – 2019. – Vol. 19(4). – P. 368-374. DOI: 10.17305/bjbms.2019.4181.

33. Jin T. Current Understanding on Role of the Wnt Signaling Pathway Effector TCF7L2 in Glucose Homeostasis / T. Jin // Endocr Rev. – 2016. – Vol. 37(3). – P. 254-77. DOI:10.1210/er.2015-1146.

34. Wang S. The Protective Effect of Transcription Factor 7-Like 2 Risk Allele rs7903146 against Elevated Fasting Plasma Triglyceride in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis / S. Wang, K. Song, R. Srivastava, M. Fathzadeh, N. Li, A. Mani // J Diabetes Res. – 2015. – P. 468627. DOI: 10.1155/2015/468627.

35. Cortés-Martín A. Pharmacological Therapy Determines the Gut Microbiota Modulation by a Pomegranate Extract Nutraceutical in Metabolic Syndrome: A Randomized Clinical Trial / A. Cortés-Martín, C.E. Iglesias-Aguirre, A. Meoro, M.V. Selma, J.C. Espín // Mol Nutr Food Res. – 2021. – Vol. 65(6). – P. 2001048. DOI: 10.1002/mnfr.202001048.

36. Gharooi Ahangar O. Genetic markers and continuity of healthy metabolic status: Tehran cardio-metabolic genetic study (TCGS) / N. Javanrouh, M.S. Daneshpour, M. Barzin, M. Valizadeh, F. Azizi, F. Hosseinpanah // Sci Rep. – 2020. – Vol. 10(1). – P. 13600. DOI: 10.1038/s41598-020-70627-5.

37. Palizban A. Transcription factor 7-like 2 polymorphism and context-specific risk of metabolic syndrome, type 2 diabetes, and dyslipidemia / M. Rezaei, H. Khanahmad, M. Fazilati // J Res Med Sci. - 2017. – Vol.22. – P. 40. DOI:10.4103/1735-1995.202141.

38. Bodhini D. Interaction between TCF7L2 polymorphism and dietary fat intake on high density lipoprotein cholesterol / S. Gaal, I. Shatwan, K. Ramya, B. Ellahi, S. Surendran, V. Sudha, M.R. Anjana, V. Mohan, J.A. Lovegrove, V. Radha, K.S. Vimalaswaran // PLoS One. – 2017. – Vol. 12(11). – P. 333.

Сведения об авторах: Марина Иродиевна Нартикоева – младший научный сотрудник ИБМИ ВНИЦ РАН, Владикавказ, РСО-Алания, e-mail: nartikoeva_m@mail.ru.

Information about the authors: Marina Irodievna Nartikoevna – Junior Researcher of the Institute of Biomedical Investigations – branch of the Vladikavkaz Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences, Vladikavkaz, RNO-Alania, e-mail: nartikoeva_m@mail.ru.