

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616-008.9

Генетические маркеры метаболического синдрома в российской популяции (по материалам исследования ЭССЕ-РФ)

О. П. Ротарь¹, Е. П. Колесова¹, Е. В. Могучая¹,
М. А. Бояринова¹, Н. В. Хромова¹, А. С. Алиева¹,
Е. Ю. Васильева¹, О. Д. Беляева², Е. А. Баженова²,
Е. И. Баранова², Н. А. Черепанова³, Д. В. Дупляков^{3,4},
Р. А. Либис⁵, И. Р. Басырова⁵, Е. А. Лопина⁵,
А. Г. Душина⁵, В. Н. Солицев¹, А. А. Костарева¹,
А. О. Конради¹, Е. В. Шляхто¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего профессионального образования
«Первый Санкт-Петербургский медицинский университет
имени академика И. П. Павлова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Самарский областной клинический кардиологический
диспансер имени В. П. Полякова», Самара, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение
высшего образования «Самарский государственный
медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Самара, Россия

⁵ Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Оренбургский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Оренбург, Россия

Контактная информация:

Хромова Наталья Вячеславовна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: khromova@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
09.10.19 и принята к печати 19.11.19.

Резюме

Цель исследования — оценить связь носительства аллелей риска для полиморфизмов rs9939609 гена *FTO* и rs1225537 гена *TCF7L2* с компонентами метаболического синдрома (МС) в российской популяционной выборке трех регионов (Самара, Оренбург, Санкт-Петербург) в рамках эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. **Материалы и методы.** Были проанализированы данные 3 регионов: Самары, Оренбурга и Санкт-Петербурга. Общее число пациентов, вошедших в исследование, — 4 793 человека, средний возраст обследуемых составил $45,6 \pm 11,9$ года. Всем участникам исследования выполнялись оценка антропометрических показателей (роста, массы тела, окружности талии), измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений; исследование уровня глюкозы и липидов крови, генотипирование для определения однонуклеотидного полиморфизма (SNP) rs1225537 гена *TCF7L2* и rs9939609 полиморфизма гена *FTO*. **Результаты.** Анализ встречаемости и ассоциаций генотипов гена *FTO* и *TCF7L2* с компо-

нентами МС проводился отдельно для группы мужчин и женщин. В группе женщин аллель риска гена *FTO* значимо чаще встречался среди лиц с абдоминальным ожирением. В группе мужчин аллель риска гена *FTO* был ассоциирован только с гипергликемией. В обеих группах у лиц с гипергликемией значимо чаще встречался аллель риска гена *TCF7L2*, при этом в группе мужчин носительство аллеля риска гена *TCF7L2* было ассоциировано также с развитием абдоминального ожирения. **Заключение.** Подтверждена ассоциация между аллелем риска rs9939609 гена *FTO* с развитием абдоминального ожирения, а также между аллелем риска rs1225537 гена *TCF7L2* с развитием гипергликемии, в российской популяции. Показано различное сочетание между собой компонентов МС в группе мужчин и женщин у носителей аллелей риска rs9939609 гена *FTO* и rs1225537 гена *TCF7L2*.

Ключевые слова: ЭССЭ-РФ, метаболический синдром, *FTO* генотип, *TCF7L2* генотип

Для цитирования: Ротарь О. П., Колесова Е. П., Могучая Е. В., Бояринова М. А., Хромова Н. В., Алиева А. С., Васильева Е. Ю., Беляева О. Д., Баженова Е. А., Баранова Е. И., Черепанова Н. А., Дупляков Д. В., Либис Р. А., Басырова И. Р., Лопина Е. А., Душина А. Г., Солнцев В. Н., Костарева А. А., Конради А. О., Шляхто Е. В. Генетические маркеры метаболического синдрома в российской популяции (по материалам исследования ЭССЕ-РФ). Артериальная гипертензия. 2019;25(5):467–477. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-467-477

Genetic markers of the metabolic syndrome in the Russian population (based on the ESSE-RF study)

O. P. Rotar¹, E. P. Kolesova¹, E. V. Moguchaya¹,
M. A. Boyarinova¹, N. V. Khromova¹, A. S. Alieva¹,
E. Yu. Vasileva¹, O. D. Belyaeva², E. A. Bazhenova²,
E. I. Baranova², N. A. Cherepanova³, D. V. Duplyakov^{3,4},
R. A. Libis⁵, I. R. Basirova⁵, E. A. Lopina⁵,
A. G. Dushina⁵, V. N. Solncev¹, A. A. Kostareva¹,
A. O. Konradi¹, E. V. Shlyakhto¹

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² Pavlov First State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

³ Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary
named after V. P. Polyakov, Samara, Russia

⁴ Samara State Medical University, Samara, Russia

⁵ Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Corresponding author:

Natalia V. Khromova,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: khromova@almazovcentre.ru

Received 9 October 2019;
accepted 19 November 2019.

Abstract

Objective. To assess the relationship of carriers of risk alleles for the rs9939609 polymorphisms of the *FTO* gene and rs1225537 of the *TCF7L2* gene with the metabolic syndrome (MS) component in a national population sample of three regions (Samara, Orenburg, St Petersburg) as part of the ESSE-RF epidemiological study. **Design and methods.** The data of 3 regions were analyzed: Samara, Orenburg and St Petersburg. The total number of patients included in the study was 4 793 people, the average age of the examined was 45.6 ± 11.9 years. All participants in the study underwent an assessment of anthropometric parameters (height, weight, waist circumference), blood pressure and heart rate; serum glucose and lipids were measured, genotyping for the determination of single nucleotide polymorphism (SNP) rs1225537 of the *TCF7L2* gene and rs9939609 of the *FTO* gene polymorphism was performed. **Results.** The occurrence and association of genotypes of the *FTO* and *TCF7L2* gene with the components of MS were assessed separately in men and women. In women, the

risk allele of the *FTO* gene was significantly more common among people with abdominal obesity. In males, the risk allele of the *FTO* gene was associated only with hyperglycemia. In both groups, the risk allele of the *TCF7L2* gene was significantly more common in persons with hyperglycemia, while in men, the risk allele of the *TCF7L2* gene was also associated with the development of abdominal obesity. **Conclusions.** We confirmed the association between the rs9939609 risk allele of the *FTO* gene with the development of abdominal obesity, as well as the risk allele rs1225537 of the *TCF7L2* gene with the development of hyperglycemia in the Russian population. Our study also demonstrated various combinations of components of MS in the group of men and women in carriers of risk alleles rs9939609 of the *FTO* gene and rs1225537 of the *TCF7L2* gene.

Key words: ESSE-RF, metabolic syndrome, *FTO* genotype, *TCF7L2* genotype

For citation: Rotar OP, Kolesova EP, Moguchaya EV, Boyarinova MA, Khromova NV, Alieva AS, Vasileva EYu, Belyaeva OD, Bazhenova EA, Baranova EI, Cherepanova NA, Duplyakov DV, Libis RA, Basirova IR, Lopina EA, Dushina AG, Solncev VN, Kostareva AA, Konradi AO, Shlyakhto EV. Genetic markers of the metabolic syndrome in the Russian population (based on the ESSE-RF study). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(5):467–477. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-467-477

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и их осложнения сохраняют свои лидирующие позиции в структуре смертности лиц трудоспособного возраста в Российской Федерации, тем самым являясь одной из актуальнейших проблем российского здравоохранения.

Метаболический синдром (МС) в целом и его отдельные компоненты — гипергликемия, ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия — тесно связаны с возникновением и прогрессированием ССЗ и сахарного диабета (СД) 2-го типа. При наличии путей профилактического воздействия на компоненты МС представляется возможным избежать формирования МС и в разы снизить вероятность развития ССЗ. В настоящее время большое внимание уделяется становлению профилактического направления на основании персонализированного подхода, именно поэтому актуальным является поиск генетических маркеров, ассоциированных с тем или иным нарушением метаболического профиля, с целью разработки дальнейшей индивидуальной профилактики. Кроме того, поиск генетических детерминант метаболических нарушений позволит раскрыть механизмы регуляции пищевого поведения, ассоциированного с избыточным накоплением жировой ткани, а также станет плацдармом для создания новых лекарственных препаратов, для коррекции метаболического статуса.

Точные механизмы взаимосвязи ожирения и инсулинорезистентности (ИР) продолжают изучаться. Показано, что ИР, которая сопровождает гипергликемию, возникает, когда инсулинчувствительные ткани теряют способность адекватно реагировать на инсулин (в основном это скелетные мышцы, жировая ткань и печень [1, 2]). Среди возможных причин ИР обсуждаются: повышение уровня свободных жирных кислот, окислительный и метаболический стресс, изменение экспрессии генов

и митохондриальная дисфункция. Одним из механизмов, объединяющих ожирение и ИР, и как следствие — гипергликемию, может быть воспаление [3]. В жировой ткани у тучных людей выявлено повышение различных провоспалительных медиаторов (фактора некроза опухоли альфа TNF-α, интерлейкинов IL-1b, IL-6, IL-8 и другие), многие из них индуцируют увеличение секреции инсулина. Другим возможным патогенетическим звеном развития ИР могут быть толл-подобные рецепторы (TLRs). Установлено, что TLR-2, TLR-4, а также TLR9 рецепторы задействованы в механизме возникновения ИР [4, 5]. Известно, что гибель адипоцитов активирует TLR4 рецепторы, которых достаточно много на поверхности макрофагов. Эта активация в свою очередь запускает воспалительный процесс. Точные механизмы, которые лежат в основе этого патологического состояния, до конца не изучены, кроме того, неясны причины гибели адипоцитов при ожирении.

В настоящее время исследуется все большее количество генов, выступающих в качестве потенциальных маркеров будущих метаболических нарушений (например, *FTO*, *TCF7L2*, *ADIPOQ*, *SLC30 A8* и другие), и не найдено единого гена, отвечающего за МС. Известно, что ожирение и ИР и, как следствие, нарушение углеводного обмена лежат в основе МС. Именно поэтому большой интерес представляют оценка гена *FTO* (alpha-ketoglutarate dependent dioxygenase), а именно rs9939609 полиморфизма данного гена как маркера важнейшего компонента МС — ожирения [6] и rs1225537 полиморфизма гена *TCF7L2* (transcription factor 7 like 2) как маркера нарушения углеводного обмена [7] у лиц с компонентами МС, а также изучение их потенциальной ассоциации с другими компонентами МС. В настоящее время недостаточно эпидемиологических данных относительно ассоциации полиморфного варианта rs9939609 гена *FTO* и по-

лиморфного варианта rs1225537 гена *TCF7L2* с компонентами МС в российской популяции.

Целью нашего исследования явилась оценка связи Т/А аллелей полиморфного варианта rs9939609 гена *FTO* и G/Т аллелей полиморфного варианта rs1225537 гена *TCF7L2* с компонентами МС в российской популяционной выборке трех регионов (Самара, Оренбург, Санкт-Петербург) в рамках эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ.

Материалы и методы

В 2012–2013 годах в 13 регионах России, различных по климатогеографическим, экономическим и демографическим характеристикам, было выполнено исследование методом поперечного среза, явившегося частью проспективного национального исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ) [8].

В каждом регионе была сформирована стратифицированная, многоступенчатая, сбалансированная по полу и возрасту случайная выборка из 1 600 жителей (взрослое население обоих полов 25–64 лет). Все они подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург). В настоящий анализ включены данные 3 регионов-участников: Самары, Оренбурга, Санкт-Петербурга.

Участники заполнили специальные опросники, касающиеся образа жизни, наследственности, сопутствующей патологии и лекарственной терапии. Дневники пищевого поведения не заполнялись. Всем участникам исследования были проведены:

- оценка антропометрических показателей: роста, массы тела, окружности талии (ОТ). Рост измерялся с помощью медицинского ростомера (ростомер медицинский РП, производство Россия), масса тела — с помощью медицинских весов — VEM-150 «Масса-К» (производство Россия), индекс массы тела (ИМТ) рассчитан по формуле Кеттле: масса тела (кг) / (рост)² (м²). Наличие ожирения диагностировалось при ИМТ ≥ 30 кг/м² (рекомендации Всемирной организации здравоохранения, ВОЗ). Измерены также ОТ (в положении стоя, на середине расстояния между нижним краем грудной клетки и гребнем подвздошной кости по средней подмышечной линии) и бедер;

- измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). АД и ЧСС из-

мерялись после пятиминутного отдыха в положении сидя, на правой руке дважды с помощью автоматического тонометра OMRON (Япония);

- исследование уровня глюкозы и липидов крови натощак проводилось с помощью прибора Abbott Architect 8000 (США) с использованием диагностических наборов Roshe Diagnostic (Швейцария);

- генотипирование для определения однонуклеотидного полиморфизма (SNP) rs1225537 гена *TCF7L2* и rs9939609 полиморфизма гена *FTO* проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с помощью аллель-специфичных праймеров фирмы Applied Biosystems на амплификаторе Applied Biosystems 7500 Real Time PCR System (США).

ДНК выделялась из цельной крови с помощью автоматизированного процессора магнитных частиц King Fisher с использованием набора Machery-Nagel NucleoMag 96 blood. Амплификация выполнялась в конечном объеме 25 мкл реакционной смеси. Для амплификации использовался набор реагентов для проведения ПЦР-РВ фирмы «Синтол» (Россия) и аллель-специфичные праймеры с флуоресцентным зондом фирмы Applied Biosystems (США). Таким образом, реакционная смесь включала 2 мкл геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК); 2,5 мкл ДНТФ; 2,5 мкл MgCl₂; 2,5 мкл 10х ПЦР буфера Б; 0,2 мкл Taq ДНК-полимеразы; 1,25 мкл 20х рабочего раствора аллель-специфичных праймеров и флуоресцентных зондов (Applied Biosystems, США) и 14,05 мкл H₂O.

Распространенность МС оценивалась по критериям JIS (2009) [9] при наличии трех из пяти нижеприведенных факторов риска:

- ОТ у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см;
- триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л или проводимая гиполипидемическая терапия;
- холестерин липопротеинов высокой плотности $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,3$ ммоль/л у женщин или проводимая гиполипидемическая терапия;
- систолическое АД ≥ 130 мм рт. ст. и/или диастолическое АД ≥ 85 мм рт. ст. или проводимая антигипертензивная терапия;
- глюкоза натощак $\geq 5,6$ ммоль/л.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета статистической программы SPSS Statistics 17.0. При анализе данных применяли следующие статистические методы: стандартные описательные статистики (среднее, стандартное отклонение при нормальном распределении и медиана, квартили при распределении, отличном от нормального), построение таблиц сопряженности. Сравнение подгрупп по количественным показателям проводили с помощью одно-

факторного дисперсионного анализа ANOVA. Для оценки отношения шансов использовали метод бинарной логистической регрессии на основе подхода максимального правдоподобия с вычислением 95-процентного доверительного интервала. Для проверки равновесия Харди–Вайнберга применялся online-калькулятор [10].

Результаты и их обсуждение

При оценке общей характеристики трех выборок распространенность такого значимого компонента МС, как ожирение, составила около 30 % по критерию ИМТ, в то же время у половины обследованных ожирение было выявлено по ОТ, согласно критериям JIS (2009) (табл. 1).

Обращает на себя внимание высокая распространенность артериальной гипертензии (70,6 % для трех регионов) при использовании для выявления артериальной гипертензии критериев JIS (2009), у половины обследованных на момент визита имела место АГ по уровню АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. Кроме того, обращает на себя внимание низкая доля (4,4 %) применения статинотерапии при одномоментном выявлении гиперхолестеринемии (холестерин $> 4,9$ ммоль/л) практически у 70 % лиц. Следует отметить, что средние значения исследуемых параметров во всех трех регионах не различались между собой (табл. 1), что позволило нам объединить изучаемые показатели регионов и перейти к анализу данных, в зависимости от пола обследуемых (табл. 2).

Таблица 1

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТРЕХ ВЫБОРОК

Показатель	Все (n = 4793)	Санкт- Петербург (n = 1600)	Самара (n = 1597)	Оренбург (n = 1596)
Возраст, годы	45,6 $\pm$ 11,9	46,9 $\pm$ 11,6	44,1 $\pm$ 11,6	45,7 $\pm$ 12,4
Мужчины, n (%)	1938 (40,4 %)	573 (35,8 %)	703 (44,0 %)	662 (41,5 %)
Женщины, n (%)	2855 (59,6 %)	1027 (64,2 %)	894 (56 %)	934 (58,5 %)
ИМТ, кг/м ²	27,3 $\pm$ 5,3	27,2 $\pm$ 5,4	26,9 $\pm$ 4,7	27,7 $\pm$ 5,6
ИМТ ≥ 30 кг/м ² , n (%)	1257 (26,4 %)	429 (27,0 %)	353 (27,2 %)	475 (30,0 %)
ОТ ≥ 80 см у женщин и ≥ 94 см у мужчин, n (%)	2563 (53,7 %)	958 (60,4 %)	727 (45,6 %)	878 (55,1 %)
ОТ ≥ 88 см у женщин и ≥ 102 см у мужчин, n (%)	1602 (33,6 %)	638 (40,3 %)	410 (25,7 %)	554 (34,8 %)
САД, мм рт. ст.	127,9 $\pm$ 18,6	129,4 $\pm$ 20,0	125,1 $\pm$ 15,1	129,2 $\pm$ 20,0
ДАД, мм рт. ст.	84,4 $\pm$ 8,2	85,0 $\pm$ 7,7	82,9 $\pm$ 7,4	85,2 $\pm$ 9,3
АГ (130/85 мм рт. ст. и/или антигипертензивная терапия), n (%)	3378 (70,6 %)	1243 (77,9 %)	984 (61,7 %)	1151 (72,1 %)
АГ (140/90 мм рт. ст. и/или антигипертензивная терапия), n (%)	2512 (52,5 %)	919 (57,6 %)	691 (43,3 %)	902 (56,5 %)
ОХС, ммоль/л	5,5 $\pm$ 1,2	5,5 $\pm$ 1,2	5,5 $\pm$ 1,1	5,6 $\pm$ 1,2
ОХС $> 4,9$ ммоль/л, n (%)	3152 (68,6 %)	1044 (68,5 %)	1030 (67,5 %)	1078 (69,8 %)
ЛПНП, ммоль/л	3,2 $\pm$ 1,0	3,4 $\pm$ 1,0	3,0 $\pm$ 0,9	3,2 $\pm$ 1,0
ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л, n (%)	2687 (56,5 %)	1044 (65,5 %)	771 (48,4 %)	872 (55,5 %)
ЛПВП, ммоль/л	1,4 $\pm$ 0,4	1,4 $\pm$ 0,4	1,4 $\pm$ 0,4	1,4 $\pm$ 0,3
ЛПВП у мужчин $< 1,0$ ммоль/л и у женщин $< 1,2$ ммоль/л, n (%)	1097 (23,9 %)	388 (25,5 %)	347 (22,7 %)	362 (23,5 %)
ТГ, ммоль/л	1,5 $\pm$ 1,1	1,5 $\pm$ 1,0	1,5 $\pm$ 1,0	1,6 $\pm$ 1,2
ТГ $> 1,7$ ммоль/л, n (%)	1328 (28,9 %)	445 (29,2 %)	397 (26,0 %)	486 (31,5 %)
Терапия статинами, n (%)	209 (4,4 %)	69 (4,3 %)	71 (4,5 %)	69 (4,3 %)
Глюкоза, ммоль/л	5,5 $\pm$ 1,5	5,4 $\pm$ 1,4	5,3 $\pm$ 1,5	5,6 $\pm$ 1,6
Глюкоза 5,6–6,9 ммоль/л, n (%)	1058 (23,0 %)	325 (21,3 %)	298 (19,5 %)	435 (28,2 %)
СД, n (%)	232 (4,8 %)	82 (5,1 %)	86 (5,4 %)	64 (4,0 %)
МС	1679 (36,7 %)	605 (40,2 %)	422 (27,7 %)	652 (42,3 %)

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия; ОХС — общий холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ТГ — триглицериды; СД — сахарный диабет; МС — метаболический синдром.

РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНЕНИЯ ПО ПОЛУ ДЛЯ ВСЕХ ПАЦИЕНТОВ

Показатель	Мужчины (n = 1938; 40,4 %)	Женщины (n = 2855; 59,6 %)	p
Возраст, годы	43,6 ± 11,9	46,9 ± 11,8	< 0,0001
ИМТ ≥ 30 кг/м ² , n (%)	447 (23,2%)	812 (28,7%)	< 0,0001
ОТ ≥ 80 см у женщин и ≥ 94 см у мужчин, n (%)	765 (39,6%)	1798 (63,3%)	< 0,0001
ОТ ≥ 88 см у женщин и ≥ 102 см у мужчин, n (%)	383 (19,8%)	1219 (42,9%)	< 0,0001
САД, мм рт. ст.	130,8 ± 17,0	125,9 ± 19,5	< 0,0001
ДАД, мм рт. ст.	84,3 ± 8,4	84,4 ± 8,1	0,89
АГ (130/85 мм рт. ст. и/или антигипертензивная терапия), n (%)	1366 (70,6%)	2012 (70,6%)	0,99
АГ (140/90 мм рт. ст. и/или антигипертензивная терапия), n (%)	989 (51,1%)	1523 (53,4%)	0,12
ОХС, ммоль/л	5,53 ± 1,20	5,51 ± 1,16	0,49
ОХС > 4,9 ммоль/л, n (%)	1261 (67,9%)	1891 (69,0%)	0,43
ЛПНП, ммоль/л	3,26 ± 0,94	3,21 ± 0,99	0,07
ЛПНП > 3,0 ммоль/л, n (%)	1125 (58,6%)	1562 (55,1%)	0,02
ЛПВП, ммоль/л	1,37 ± 0,35	1,39 ± 0,36	0,06
ЛПВП у мужчин < 1,0 ммоль/л и у женщин < 1,2 ммоль/л, n (%)	210 (11,3%)	887 (32,4%)	< 0,0001
ТГ, ммоль/л	1,57 ± 1,13	1,53 ± 1,05	0,28
ТГ > 1,7 ммоль/л, n (%)	552 (29,7%)	776 (28,3%)	0,30
Терапия статинами, n (%)	80 (4,1%)	129 (4,5%)	0,52
Глюкоза, ммоль/л	5,44 ± 1,45	5,46 ± 1,54	0,67
Глюкоза 5,6–6,9 ммоль/л, n (%)	454 (24,5%)	604 (22,1%)	0,06
СД, n (%)	72 (3,7%)	160 (5,6%)	0,003
Наличие МС (%)	521 (28,2%)	1158 (42,5%)	< 0,0001

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия; ОХС — общий холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ТГ — триглицериды; СД — сахарный диабет; МС — метаболический синдром.

Согласно современным представлениям, в основе большинства проявлений МС лежит первичная ИР, при этом известно, что гипергликемия и ожирение имеют ряд общих патогенетических компонентов. Будучи одними из основных компонентов МС, ожирение и избыточная масса тела регистрируются у 2,1 млрд взрослого населения планеты. Очевидно, что поиск новых методов их профилактики и контроля является актуальной задачей современной биомедицинской науки [11].

Возникновение ожирения является следствием комбинации различных факторов, среди которых как воздействие окружающей среды, так и наследственность. Несомненно, генотип играет важную роль в развитии ожирения, поскольку недавние полногеномные исследования выявили ряд локусов в геноме, ассоциированных с повышенным ИМТ и распределением жировой ткани [11]. Наибольшая степень ассоциации с ожирением показана

для полиморфных вариантов генов, определяющих пищевое поведение и регулирующих работу центра насыщения в гипоталамусе. В частности, одним из таких генов является ген *FTO*. Данный ген в наибольшей степени экспрессируется в гипоталамусе и участвует в контроле энергетического баланса и нейромодуляции многих процессов, определяющих пищевое поведение [12].

Ряд исследований продемонстрировал, что существует тесная взаимосвязь между однонуклеотидными полиморфизмами (SNP) в данном гене и встречаемостью ожирения. Известно, что в разных возрастных и этнических группах разные полиморфные варианты гена *FTO* ассоциированы с наличием избыточной массы тела и ожирения. Масштабные исследования продемонстрировали, что rs9939609 гена *FTO*, в частности носительство АА генотипа, могут быть связаны с возникновением ожирения и СД 2-го типа в европейской популяции.

В связи с этим в данном исследовании для изучения был выбран именно этот полиморфизм [6].

Еще одним наиболее детально изученным в европейской популяции геном, для которого показана связь с компонентами МС, с гипергликемией и СД 2-го типа является ген *TCF7L2*. Обсуждается, что *TCF7L2* играет важную роль в регуляции Wnt сигнального пути, активируя гены глюкагона и глюкагоноподобного пептида, через них влияя на изменение секреции инсулина и глюкагона, однако точные механизмы, посредством которых он оказывает влияние на секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы, до конца не изучены [13]. Для данного гена описано свыше 10 SNP, при этом наиболее четкая связь с развитием СД 2-го типа показана для полиморфного варианта rs1225537 [7], который и был выбран для анализа в нашей работе. С учетом того, что встречаемость генотипов и аллелей риска для генов *FTO* и *TCF7L2* в различных этнических группах отличается, интересным представлялось оценить эти показатели в большой популяционной выборке, сформированной на базе трех российских регионов, и сравнить с данными, полученными для других исследованных популяций.

При анализе полученных нами данных было выявлено, что группа мужчин и группа женщин,

попавших в группу наблюдения в ходе формирования случайной выборки, отличались друг от друга по степени представленности различных компонентов МС. Так, в группе женщин чаще встречались лица с избыточной массой тела, СД и низким уровнем липопротеинов высокой плотности, чем среди мужчин (табл. 2).

В связи с описанными различиями анализ встречаемости и ассоциаций генотипов гена *FTO* и *TCF7L2* с компонентами МС был проведен отдельно для каждой группы. В группе женщин аллель риска гена *FTO* значимо чаще встречался среди лиц с абдоминальным ожирением ($OT \geq 94$ см), в то время как в группе мужчин данной ассоциации зарегистрировано не было. В группе мужчин аллель риска гена *FTO* был ассоциирован только с гипергликемией, в то время как в группе женщин данная ассоциация не прослеживалась (табл. 4).

При анализе встречаемости аллелей и генотипов rs1225537 гена *TCF7L2* в группах пациентов с различными компонентами МС также были выявлены различия между лицами мужского и женского пола (табл. 3).

В обеих группах аллель риска значимо чаще встречался среди лиц с гипергликемией. В дополнение среди мужчин носительство аллеля риска ассо-

Таблица 3

**ВСТРЕЧАЕМОСТЬ ОТДЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА (JIS-2009)
В ГРУППАХ ЛИЦ С РАЗЛИЧНЫМИ ГЕНОТИПАМИ ГЕНА *TCF7L2* (ТРИ РЕГИОНА)**

Группа лиц		Генотип				p1	p2
		GG	GT	TT	GT + TT		
АО	Мужчины $OT \geq 80$ см	37,43	42,56	42,86	42,60	0,08	0,03
	Женщины $OT \geq 94$ см	63,91	64,06	54,07	62,78	0,07	0,55
АГ (АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. и/или прием антигипертензивной терапии)	Мужчины	38,18	38,67	44,44	39,45	0,47	0,58
	Женщины	39,00	39,39	28,15	37,96	0,04	0,58
АГ (АД $\geq 130/85$ мм рт. ст. и/или прием антигипертензивной терапии)	Мужчины	71,19	68,78	74,75	69,59	0,36	0,46
	Женщины	70,46	71,75	62,22	70,54	0,08	0,96
Гипергликемия (глюкоза крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л)	Мужчины	23,49	27,91	31,96	28,47	0,04	0,02
	Женщины	15,04	18,29	18,55	18,33	0,08	0,03
Низкий уровень ЛПВП	Мужчины < 1,0 ммоль/л	27,25	30,05	26,80	29,60	0,44	0,28
	Женщины < 1,3 ммоль/л	45,74	44,23	42,86	44,06	0,67	0,40
Высокий уровень ТГ ($\geq 1,7$ ммоль/л)	Мужчины	30,58	28,74	30,93	29,04	0,71	0,49
	Женщины	19,65	19,93	19,84	19,92	0,99	0,87
МС (наличие 3 из 5 компонентов)	Мужчины	28,70	26,81	28,26	27,00	0,71	0,43
	Женщины	42,60	42,58	40,00	42,25	0,84	0,86

Примечание: АО — абдоминальное ожирение; ОТ — окружность талии; АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ТГ — триглицериды; МС — метаболический синдром; p1 характеризует значимость различий между 3 генотипами GG, GT и TT; p2 характеризует значимость между аллелем Т (GT + TT генотипы) и генотипом GG.

Таблица 4

**ВСТРЕЧАЕМОСТЬ ОТДЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА (JIS-2009)
В ГРУППАХ ЛИЦ С РАЗЛИЧНЫМИ ГЕНОТИПАМИ ГЕНА *FTO* (ТРИ РЕГИОНА)**

Группа лиц		Генотип				p1*	p2**
		ТТ	АТ	АА	АТ + АА		
АО	Мужчины ОТ ≥ 80 см	37,46	41,03	39,39	40,57	0,38	0,20
	Женщины ОТ ≥ 94 см	66,74	60,47	66,17	61,90	0,004	0,01
АГ (АД ≥ 140/90 мм рт. ст. и/или прием антигипертензивной терапии)	Мужчины	36,18	41,27	36,91	40,03	0,10	0,11
	Женщины	41,18	37,82	36,97	37,61	0,18	0,07
АГ (АД ≥ 130/85 мм рт. ст. и/или прием антигипертензивной терапии)	Мужчины	69,41	72,78	67,49	71,29	0,12	0,41
	Женщины	72,84	69,41	71,37	69,89	0,20	0,11
Гипергликемия (глюкоза крови натощак ≥ 5,6 ммоль/л)	Мужчины	22,07	26,66	28,37	27,14	0,06	0,02
	Женщины	16,12	15,96	18,24	16,53	0,50	0,79
Низкий уровень ЛПВП	Мужчины < 1,0 ммоль/л	28,86	28,43	26,36	27,85	0,69	0,65
	Женщины < 1,3 ммоль/л	44,46	45,22	44,08	44,93	0,89	0,82
Высокий уровень ТГ (≥ 1,7 ммоль/л)	Мужчины	29,71	29,89	29,80	29,86	0,99	0,95
	Женщины	19,91	19,80	18,86	19,56	0,89	0,83
МС (наличие 3 из 5 компонентов)	Мужчины	27,30	28,24	28,90	28,43	0,86	0,62
	Женщины	43,40	41,70	44,15	42,32	0,57	0,60

Примечание: АО — абдоминальное ожирение; ОТ — окружность талии; АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ТГ — триглицериды; МС — метаболический синдром; p1 характеризует значимость различий между 3 генотипами АА, АТ и ТТ; p2 характеризует значимость между аллелем А (АТ + АА генотипы) и генотипом ТТ.

Таблица 5

ВСТРЕЧАЕМОСТЬ ГЕНОТИПОВ ГЕНОВ *TCF7L2* И *FTO* В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Генотип	Мужчины		Женщины	
	Количество обследованных (n)	Встречаемость генотипов/аллелей (%)	Количество обследованных (n)	Встречаемость генотипов/аллелей (%)
<i>TCF7L2</i>				
GG	1143	61,0	1725	61,94
GT	632	33,72	925	33,21
TT	99	5,28	135	4,85
Т-аллель		22,14		21,45
Всего	1874	100	2785	100
<i>FTO</i>				
ТТ	608	32,27	914	32,69
АТ	913	48,46	1412	50,50
АА	363	19,27	470	16,81
А-аллель		43,5		42,06
Всего	1884	100	2796	100

цировано с развитием абдоминального ожирения (ОТ ≥ 94 см), тогда как в группе женщин данной ассоциации не наблюдалось.

Полученные нами результаты не отличаются от данных, опубликованных ранее при обследовании меньшей выборки [14], и демонстрируют, что встречаемость аллеля риска гена *FTO* rs9939609 составляет 43,5% в группе мужчин и 42,06% в груп-

пе женщин (табл. 5). В разных этнических группах встречаемость аллеля риска гена *FTO* отличается и колеблется от 15% до 44% [15], таким образом, наши данные схожи с данными, полученными другими исследователями.

При анализе частоты встречаемости аллеля риска гена *TCF7L2* rs1225537 среди жителей российских городов также было установлено, что этот

показатель схож с данными, полученными нами ранее в ходе исследования на меньшей выборке: 22,1 % у мужчин и 21,4 % у женщин [16], что, однако, несколько ниже, чем продемонстрировали в своих работах другие авторы, где этот показатель составлял 29,0 % и 31,0 % соответственно [17, 18].

Ограничением данного исследования явилось отсутствие разделения пациентов по возрастным группам. При получении результатов более углубленного биохимического исследования с детальной оценкой параметров метаболического здоровья целесообразен дальнейший анализ полученных данных в разных возрастных группах.

Заключение

Таким образом, на основании полученных результатов можно сказать, что «генетический профиль» мужчин и женщин с различными компонентами МС отличается. В группе женщин нами были получены данные, в наибольшей степени согласующиеся с данными международных исследований и подтверждающие, что у женщин-носительниц аллеля риска гена *FTO* значимо чаще встречается абдоминальное ожирение, а у носительниц аллеля риска гена *TCF7L2* значимо чаще встречается гипергликемия. В группе мужчин в дополнение к неоднократно описанной ранее другими авторами ассоциации генетического варианта rs1225537 гена *TCF7L2* с развитием гипергликемии также была выявлена связь между аллелем риска гена *FTO* и гипергликемией. Данное наблюдение подтверждает тот факт, что патогенетические механизмы взаимосвязи компонентов МС между собой у мужчин и женщин могут быть в определенной степени различны, и диктует необходимость в дальнейшем проанализировать различные механизмы развития ИР на фоне ожирения и избыточной массы тела среди пациентов разного пола.

Финансирование / Financial support

Исследование выполнялось при поддержке Гранта Президента Российской Федерации по государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации НШ-5508.2018.7 (соглашение № 075–15–2019–161 от 23.05.2019)./The study was supported by the Grant of the President of the Russian Federation for the Governmental Support of the Leading Scientific Schools of the Russian Federation НШ-5508.2018.7 (agreement № 075–15–2019–161, 23.05.2019)

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Kontogianni-Konsantopoulos A, Benian G, Granziet H. Advances in muscle physiology and pathophysiology. J Biomed Biotechnol. 2012;2012:930836. doi:10.1155/2012/930836
2. Martins AR, Nachbar RT, Gorjao R, Vinolo MA, Festuccia WT, Lambertucci RH et al. Mechanisms underlying skeletal muscle insulin resistance induced by fatty acids: importance of the mitochondrial function. Lipids Health Dis. 2012;11:30. doi:10.1186/1476-511X-11-30
3. Литвинова Л. С., Кириенкова Е. В., Мазунин И. О., Василенко М. А., Фаттахов Н. С. Патогенез инсулинорезистентности при метаболическом ожирении. Биомедицинская химия. 2015;61(1):70–82. [Litvinova LS, Kirienkova EV, Mazunin IO, Vasilenko MA, Fattakhov NS. Insulin resistance pathogenesis in metabolic obesity. Biomedical Chemistry. 2015;61(1):70–82. In Russian]. doi:10.18097/PBMC20156101070
4. Wafi MA, Assem M, Elsherif RH, El-Azab HA, Saif A. Toll-like receptors-2 and -9 (TLR2 and TLR9) gene polymorphism in patients with type 2 diabetes and diabetic foot. Medicine (Baltimore). 2017;96(17):e676. doi:10.1097/MD.00000000000006760
5. Taha IM, Abdu Allah AM, Abd El Gayed E. M. Expression of toll-like receptor 4 and its connection with type 2 diabetes mellitus. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2018;64(13):15–20.
6. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM et al. 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
7. Silbernagel G, Renner W, Grammer TB, Hugl SR, Bertram J, Kleber ME et al. Association of *TCF7L2* SNPs with age at onset of type 2 diabetes and proinsulin/insulin ratio but not with glucagon-like peptide 1. Diabetes Metab Res Rev. 2011;27(5):499–505. doi:10.1002/dmrr.1194
8. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Профилактическая медицина 2013;6:25–34. [Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study Research organizing committee of the ESSE-RF project. Rus J Prev Med Pub Health. 2013;6:25–34. In Russian].
9. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JJ, Donato KA et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint international statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009;120(16):1640–1645. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
10. Rodriguez S, Gaunt TR, Day IN. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies. Am J Epidemiol. 2009;169(4):505–514. doi:10.1093/aje/kwn359
11. Livingstone KM, Celis-Morales C, Papandonatos GD, Erar B, Florez JC, Jablonski KA et al. *FTO* genotype and weight loss: systematic review and meta-analysis of 9563 individual participant data from eight randomised controlled trials. Br Med J. 2016;354:i4707. doi:10.1136/bmj.i4707
12. Dang LC, Samanez-Larkin GR, Smith CT, Castrellon JJ, Perkins SF, Cowan RL et al. *FTO* affects food cravings and interacts

with age to influence age-related decline in food cravings. *Physiol Behav.* 2018;192:188–193. doi:10.1016/j.physbeh.2017.12.013

13. Jin T. Current understanding on role of the Wnt signaling pathway effector TCF7L2 in glucose homeostasis. *Endocr Rev.* 2016;37(3):254–277. doi:10.1210/er.2015-1146

14. Хромова Н. В., Ротарь О. П., Ерина А. М., Шавшин Д. А., Алексеева Н. П., Костарева А. А. и др. Взаимосвязь rs9939609 полиморфизма гена FTO с метаболическим синдромом и его компонентами в Российской популяции. Артериальная гипертензия. 2013;19(4):311–319. doi.org: 10.18705/1607-419X-2013-19-4-311-319. [Khromova NV, Rotar' OP, Erina AM, Shavshin DA, Alekseeva NP, Kostareva AA et al. Relationship rs9939609 polymorphism of FTO gene with metabolic syndrome and its components in Russian population. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2013;19(4):311–319. doi.org:10.18705/1607-419X-2013-19-4-311-319

15. In Russian]. dbSNP. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs9939609>

16. Хромова Н. В., Ротарь О. П., Дудорова Е. А., Колесова Е. П., Могучая Е. В., Бояринова М. А. и др. Полиморфизм гена 122537 TCF7L2 — генетический маркер метаболического синдрома или только его компонентов? Трансляционная медицина. 2014;3:82–87. [Khromova NV, Rotar' OP, Dudorova EA, Kolesova EP, Moguchaya EV, Boyarinova MA et al. Is 122537 TCF7L2 gene polymorphism — genetic marker of metabolic syndrome or only its components? *Translat Med.* 2014;3:82–87. In Russian].

17. Silbernagel G, Renner W, Grammer TD, Hügl SR, Bertram J, Kleber ME et al. Association of TCF7L2 SNPs with age at onset of type 2 diabetes and proinsulin/insulin ratio but not with glucagon-like peptide 1. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27(5):499–505. doi.org/10.1002/dmrr.1194.

18. Stoleran ES, Manning AK, McAteer JB, Fox CS, Dupuis J, Meigs JB et al. TCF7L2 variants are associated with increased proinsulin/insulin ratios but not obesity traits in the Framingham Heart Study. *Diabetologia.* 2009;52(4):614–620. doi:10.1007/s00125-009-1266-2

Информация об авторах

Ротарь Оксана Петровна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая научно-исследовательской лабораторией (НИЛ) эпидемиологии артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Колесова Екатерина Павловна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Могучая Екатерина Викторовна — младший научный сотрудник НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бояринова Мария Анатольевна — младший научный сотрудник НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Хромова Наталья Вячеславовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной кардиологии института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Алиева Асият Сайгидовна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний, врач-кардиолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Васильева Елена Юрьевна — заведующая центральной клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Беляева Ольга Дмитриевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии с курсом

эндокринологии имени Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Баженова Елена Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии имени Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Баранова Елена Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии имени Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Черепанова Наталья Александровна — врач-кардиолог ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер имени В. П. Полякова»;

Дупляков Дмитрий Викторович — доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер имени В. П. Полякова», директор Научно-исследовательского института кардиологии ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России;

Либис Роман Аронович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России;

Басырова Ирина Рафкатовна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России;

Лопина Екатерина Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России;

Душина Алена Геннадьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России;

Солнцев Владислав Николаевич — старший научный сотрудник НИЛ математического моделирования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Костарева Анна Александровна — кандидат медицинских наук, директор института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Шляхто Евгений Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Oxana P. Rotar, MD, PhD, DSc, Head, Research Laboratory of Epidemiology of Non-communicable Disease, Almazov National Medical Research Centre;

Ekaterina P. Kolesova, MD, PhD, Researcher, Research Laboratory of Epidemiology of Non-communicable Disease, Almazov National Medical Research Centre;

Ekaterina V. Moguchaya, MD, Junior Researcher, Research Laboratory of Epidemiology of Non-communicable Disease, Almazov National Medical Research Centre;

Maria A. Boyarinova, MD, Junior Researcher, Research Laboratory of Epidemiology of Non-communicable Disease, Almazov National Medical Research Centre;

Natalya V. Khromova, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Molecular Cardiology, Almazov National Medical Research Centre;

Asiyat S. Alieva, MD, PhD, Researcher, Research Laboratory of Epidemiology of Non-communicable Disease, Almazov National Medical Research Centre;

Elena Yu. Vasileva, MD, Head, Central Clinical Diagnostic Laboratory, Almazov National Medical Research Centre;

Olga D. Belyaeva, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases № 2 with the Course of Endocrinology named after G. F. Lang, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg;

Elena A. Bazhenova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases № 2 with the Course of Endocrinology named after G. F. Lang, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg;

Elena I. Baranova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases № 2 with the Course of Endocrinology named after G. F. Lang, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg;

Natalya A. Cherepanova, MD, Cardiologist, Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary named after V. P. Polyakov;

Dmitri V. Duplyakov, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Head Physician, Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary named after V. P. Polyakov, Director, Samara State Medical University;

Roman A. Libis, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Diseases, Orenburg State Medical University;

Irina R. Basirova, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Internal Diseases, Orenburg State Medical University;

Ekaterina A. Lopina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Orenburg State Medical University;

Alena G. Dushina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Orenburg State Medical University;

Vladislav N. Solncev, Researcher, Mathematical Modeling and Analysis Unit, Almazov National Medical Research Centre;

Anna A. Kostareva, MD, PhD, Head, Institution of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Alexandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Hypertension, Deputy Director for Research, Almazov National Medical Research Centre;

Evgeny V. Shlyakhto, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Science, Director General, Almazov National Medical Research Centre.