Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
(ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России)

«На правах рукописи»

Медведева Мария Сергеевна

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ТЕРАПИИ РАННИХ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА С УЧЕТОМ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА МЕТАБОЛИЗМ ЖИРОВ И УГЛЕВОДОВ

3.1.19. Эндокринология

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Валеева Ф.В.

Казань - 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ……....2
ВВЕДЕНИЕ……..4
Глава 1. Обзор литературы
1.1 Эпидемиология и патогенез развития нарушений углеводного обмена……..12
1.2 Современные подходы к терапии ранних нарушений углеводного обмена…..13
1.3Полиморфизмы генов, ассоциированных с обменом жиров и углеводов……16
1.3.1 Характеристика полиморфного локуса rs1042714 гена *ADRB2*……...…16
1.3.2 Характеристика полиморфного локуса rs4994 гена *ADRB3*……..……18
1.3.3 Характеристика полиморфного локуса rs7903146 гена *TCF7L2* ……...…20
1.3.4 Характеристика полиморфного локуса rs1801282 гена *PPARG* ……..….23
1.3.5 Характеристика полиморфного локуса rs622342 гена *SLC22A1* ……....26
1.3.6 Характеристика полиморфного локуса rs17782313 гена *MC4R* ……....….28
1.4 Резюме……...30
Глава 2. Материалы и методы
2.1 Материалы исследования……32
2.1.1 Формирование выборки участников исследования……..……32
2.1.2 Общий дизайн исследования……..33
2.1.3 Характеристика проводимой фармакотерапии……35
2.1.4 Критерии эффективности проводимой терапии……...36
2.1.5 Характеристика общей выборки участников исследования…..…….38
2.2 Методы исследования……39
2.2.1 Общеклинические методы исследования……..39
2.2.2 Биохимические методы исследования……...40
2.2.3 Молекулярно-генетические методы исследования……...42
2.2.4 Инструментальные методы исследования……43
2.2.5 Статистические методы исследования……...44

Глава 3. Результаты исследования

3.1 Эффективность методов лечения ранних нарушений углеводного обмена независимо от генетических маркеров…….46

3.2 Результаты лечения ранних нарушений углеводного обмена с учетом генетических характеристик участников исследования……..……..55

3.2.1 Ассоциация полиморфизма rs1042714 гена *ADRB2* с эффективностью терапии ранних нарушений углеводного обмена……..…….……56

3.2.2 Ассоциация полиморфизма rs4994 гена *ADRB3* с эффективностью терапии ранних нарушений углеводного обмена……..……58

3.2.3 Ассоциация полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2* с эффективностью терапии ранних нарушений углеводного обмена……..…….……62

3.2.4 Ассоциация полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* с эффективностью терапии ранних нарушений углеводного обмена…….…..……64

3.2.5 Ассоциация полиморфизма rs17782313 гена *MC4R* с эффективностью терапии ранних нарушений углеводного обмена…….……..…66

3.2.6 Ассоциация полиморфизма rs622342 гена *SLC22A1* с эффективностью терапии ранних нарушений углеводного обмена…..…….……69

3.3 Вероятность достижения целевых показателей терапии ранних нарушений углеводного обмена…….……..72

3.4 Вероятность достижения совокупности целей терапии ранних нарушений углеводного обмена……..……..……..…….……....78

ЗАКЛЮЧЕНИЕ……...…...91

ВЫВОДЫ…….…..98

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……...99

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ…….….100

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ……101

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……...…103

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Характерной чертой медицины XXI века является персонификация терапии различных заболеваний с учетом генетических особенностей пациента. Ответ пациентов на проводимую терапию очевидно связан с полиморфизмами генов, отвечающих за метаболизм.

Терапия ранних нарушений углеводного обмена (НУО) с целью профилактики развития сахарного диабета (СД) 2 типа является одной из наиболее значимых проблем современной диабетологии. Согласно рекомендациям эндокринологических ассоциаций [1, 41], при выявлении данных нарушений, помимо нормализации уровня гликемии, перед пациентом ставится задача снижения массы тела на 5-10% от исходной. Ранее для достижения этих задач проводилось исключительно обучение пациента принципам сбалансированного питания и физической активности без назначения сопутствующей медикаментозной терапии. В настоящее время при выявлении ранних НУО, помимо обучения пациента принципам модификации образа жизни, возможно назначение метформина. Известно, что кроме проявления сахароснижающего действия, данный препарат обладает рядом плейотропных эффектов, таких как кардиопротекция, нейро- и онкопротективное действие, снижение массы тела и нормализация липидного обмена за счет подавления метаболизма жирных кислот [31, 142, 174]. Однако указанные эффекты метформина проявляются лишь у части пациентов [102, 103].

В ходе изучения литературы нами был выявлен ряд генов-кандидатов, являющихся предикторами развития патологии углеводного обмена, которые способны оказывать влияние на эффективность терапии ранних НУО. Ген *PPARG* активирует рецептор PPARγ, участвующий в регуляции транспорта глюкозы, а также захвата жирных кислот и липогенеза [122, 194]. Ген *SLC22A1* кодирует катионные транспортеры, ответственные за перенос метформина через мембрану клеток-мишеней [137]. При активации β2-адренергических рецепторов, кодируемых геном *ADRB2*, происходит усиление процессов глюконеогенеза

и гликогенолиза в печени и скелетных мышцах, а также стимуляция секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы [67, 159]. Ген *ADRB3* отвечает за регуляцию уровня липидов плазмы и выработки адипокинов [38]. Ген *TCF7L2* кодирует транскрипционный фактор, являющийся частью сигнального пути Wnt, регулирующего экспрессию генов, ответственных за метаболизм углеводов и жиров [106, 128]. Ген *MC4R* кодирует сопряженный с G-белком рецептор, участвующий в регуляции пищевого поведения [126]. Изучение эффективности терапии ранних НУО с учетом генетических полиморфизмов служит основанием для индивидуализации тактики лечения.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время описано большое количество однонуклеотидных полиморфизмов, оказывающих влияние на углеводный и жировой обмены, а также фармакодинамику сахароснижающих препаратов. Однако исследований, посвященных сравнительному анализу результатов различных методов лечения с учетом генетических характеристик недостаточно. Также существует мало данных, отражающих ассоциацию изучаемых полиморфизмов генов с результатами лечения ранних НУО у лиц, проживающих на территории Российской Федерации. Это определяет актуальность изучения взаимосвязи данных генетических маркеров с результатами краткосрочной терапии ранних НУО.

Цель исследования

Сравнение эффективности различных методов терапии ранних нарушений углеводного обмена для индивидуализации подходов к лечению.

Задачи исследования

1. Исследовать изменения антропометрических показателей, композиционного состава тела, биохимического профиля у лиц с различными стадиями ранних нарушений углеводного обмена и тактикой лечения независимо от генетических характеристик;

2. Проанализировать результаты лечения лиц с ранними нарушениями углеводного обмена и различными вариантами генетических маркеров *ADRB2* rs1042714, *ADRB3* rs4994, *TCF7L2* rs7903146, *PPARG* rs1801282, *SLC22A1* rs622342, *MC4R* rs17782313;

3. Оценить вероятность достижения отдельных целевых показателей терапии с учетом генетических, анамнестических характеристик и данных лабораторно-инструментальных исследований у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена;

4. Определить прогностические факторы достижения совокупности целей терапии ранних нарушений углеводного обмена у лиц с избыточной массой тела и ожирением.

Научная новизна исследования

Проведен анализ ассоциации генетических маркеров *ADRB2* rs1042714, *ADRB3* rs4994, *TCF7L2* rs7903146, *PPARG* rs1801282, *SLC22A1* rs622342, *MC4R* rs17782313 с эффективностью различных вариантов краткосрочного лечения ранних нарушений углеводного обмена для выбора оптимальной терапии.

Показано, что минорный аллель Т полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2* ассоциирован с лучшим ответом на проводимое лечение при любом методе терапии ранних НУО.

Установлено, что носительство аллеля G полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* и аллеля С полиморфизма rs17782313 гена *MC4R* связано с недостаточной эффективностью терапии ранних НУО независимо от выбранного метода лечения.

Впервые проведена оценка прогностической значимости обнаруженных предикторов вероятностей достижения целевой массы тела (возраст матери при рождении, изначальный уровень общего холестерина, липопротеинов высокой плотности, тощаковой гликемии, индекса HOMA-B, полиморфный локус rs7903146 гена *TCF7L2*), снижения тощаковой гликемии (изначальные уровни тощаковой гликемии, инсулина, индексов WWI и HOMA-IR (CP), полиморфный локус rs17782313 гена *MC4R*), снижения уровня хЛПНП (изначальный уровень HbA1c, полиморфные локусы *ADRB3* rs4994, *TCF7L2* rs7903146) у лиц с ранними НУО.

Зарегистрирован патент на изобретение №2855681 «Способ прогнозирования целевого снижения массы тела у лиц с риском развития сахарного диабета 2 типа через 3 месяца от начала лечения», дата государственной регистрации 02.02.2026 г.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в том, что полученные ассоциации генетических маркеров *ADRB2* rs1042714, *ADRB3* rs4994, *TCF7L2* rs7903146, *PPARG* rs1801282, *SLC22A1* rs622342, *MC4R* rs17782313 с эффективностью краткосрочной терапии ранних НУО вносят вклад в расширение мировой базы данных о функциональном значении указанных полиморфных локусов. Практическая значимость исследования состоит в том, что определение данных генетических полиморфизмов у лиц с ранними НУО позволяет прогнозировать эффективность различных вариантов краткосрочного лечения с учетом анамнестических, биохимических и антропометрических параметров пациентов.

Методология и методы исследования

Методологической основой данного исследования служили данные фундаментальных и прикладных исследований отечественных и зарубежных ученых, а также клинические рекомендации ведущих эндокринологических ассоциаций. В ходе исследования применялись общие методологические подходы научного познания. Работа включала использование методов группировки и сравнения, эмпирического наблюдения, сбора данных с последующей интерпретацией и подробным описанием полученных результатов с применением современных методов статистики. Объектом данного интервенционного проспективного контролируемого рандомизированного исследования были лица с избыточной массой тела и ожирением, проживающие на территории Республики Татарстан в течение минимум трех поколений. Предметом исследования являлись биохимические, антропометрические, инструментальные показатели и варианты генетических маркеров *ADRB2* rs1042714, *ADRB3* rs4994, *TCF7L2* rs7903146, *PPARG* rs1801282, *SLC22A1* rs622342, *MC4R* rs17782313. Набор и наблюдение за участниками исследования были проведены на базах ГАУЗ «Городская

поликлиника № 18» г. Казани и ГАУЗ «Городская поликлиника №7» г. Казани. Лабораторная часть исследования выполнялась в отделах биохимических и генетических исследований Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО Казанского ГМУ Минздрава России. Инструментальная часть исследования осуществлялась на базе Центра Здоровья ГАУЗ «Городская поликлиника № 18» г. Казани. Проведение работы одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Казанского ГМУ Минздрава России, выписка из протокола заседания №10 от 18 декабря 2018 г.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Краткосрочные исходы модификации образа жизни и лечения метформином на фоне изменения образа жизни у лиц с ранними НУО ассоциированы с полиморфизмами *ADRB2* rs1042714, *ADRB3* rs4994, *MC4R* rs17782313.

2. Вероятность достижения целей краткосрочного лечения лиц с ранними НУО определяется анамнестическими (возраст матери при рождении), антропометрическими (индекс WWI), лабораторными (тощаковая гликемия, ОХ, хЛПВП, С-пептид, индексы модели HOMA) и генетическими параметрами (*TCF7L2* rs7903146, *MC4R* rs17782313, *PPARG* rs1801282, *ADRB3* rs4994).

Апробация и степень достоверности результатов исследования

Достоверность полученных результатов определяется достаточным объемом выборки участников исследования, точным соблюдением критериев включения и исключения лиц из исследования, строгим контролем за соблюдением назначенной терапии, применением современных общепринятых методов обследования лиц с ранними нарушениями углеводного обмена, а также использованием современных методов прикладной статистики на всех этапах исследования.

Основные результаты диссертационной работы представлены и обсуждены в рамках устных докладов на IV (XXVII) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием (Москва, 2021 г.), Республиканских научно-практических конференциях (Казань, 2019, 2021, 2022, 2025, 2026 гг.), The 13th

International Conference on Advanced Technologies and Treatments for Diabetes (Мадрид, 2020 г.), XII, XIII, XIV Всероссийских научно-практических конференциях «Здоровье человека в 21 веке» (Казань, 2020, 2021, 2022 гг.), VII, XII Международных молодежных научных медицинских форумах «Белые цветы» (Казань, 2020, 2025 гг.), XVIII Международной / XXVII Всероссийской Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2023 г.), III Межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Сердечно-сосудистые исходы эндокринной патологии» (Ростов-на-Дону, 2025 г.), IX Межрегиональной научно-практической конференции «Сахарный диабет и другие аспекты современной эндокринологии» (Нижний Новгород, 2025 г.), а также в формате постерных докладов на 20th European Congress of Endocrinology 2018 (Барселона, 2018 г.), VIII (XXVI), IV (XXVII) Национальных конгрессах эндокринологов с международным участием (Москва, 2019, 2021 гг.), III и VI Научно-практических конференциях Средневолжского научно-образовательного медицинского кластера «Вограликовские чтения. Избранные страницы: эндокринологические этюды» (Нижний Новгород, 2019, 2022 гг.), The 14th International Conference on Advanced Technologies and Treatments for Diabetes (Париж, 2021 г.).

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании научной проблемной комиссии «Внутренние болезни» ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России 16.06.2026 г., протокол заседания №7.

Внедрение результатов работы

Результаты работы внедрены в лечебно-диагностический процесс ГАУЗ «Городская поликлиника №18» г. Казани и ГАУЗ «Городская поликлиника №7» г. Казани. Основные положения диссертационного исследования используются в учебном процессе студентов 5 и 6 курсов лечебного факультета ФГБОУ ВО Казанского ГМУ Минздрава России.

Публикации

По теме диссертационной работы опубликованы 6 статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук, кандидата медицинских наук, и 1 статья в научном журнале, индексируемом международной базой данных Scopus и не входящем в перечень ВАК. Оформлен патент на изобретение №2855681 «Способ прогнозирования целевого снижения массы тела у лиц с риском развития сахарного диабета 2 типа через 3 месяца от начала лечения», дата государственной регистрации 02.02.2026 г.

Личный вклад автора в проведение исследования

Автором был выполнен обзор данных литературы по изучаемой проблеме, сформулированы цели и задачи исследования, принято участие в разработке дизайна исследования, произведены выявление и распределение участников исследования в соответствии с изучаемыми группами, сбор клинико-анамнестических данных, обучение участников исследования модификации образа жизни при ранних НУО, назначение метформина лицам из группы комбинированной терапии и контроль соблюдения рекомендаций на протяжении исследования. Автор принимал участие в осуществлении лабораторных и инструментальных исследований, статистического анализа полученных данных, оформлении публикаций по результатам исследования.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Диссертационная работа выполнена в соответствии с инициативным планом НИР-5 «Персонализированное лечение нарушений углеводного обмена: фармакогенетическое тестирование и оптимизация терапии» ФГБОУ ВО Казанского ГМУ Минздрава России (регистрационный номер 1220900500024-1).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.19. Эндокринология, а именно пункту 3 - выявление молекулярно-генетических маркеров предрасположенности, разработка методов прогнозирования и ранней

диагностики эндокринных заболеваний, обоснование персонализированного подхода в терапии и пункту 7 - разработка методов профилактики, выявления и эпидемиологии эндокринных заболеваний, системы диспансерного наблюдения за больными, страдающими эндокринными заболеваниями.

Структура и объем работы

Диссертационная работа выполнена на русском языке и представлена на 125 страницах печатного текста. Структура диссертации включает: введение, обзор литературы, разделы с описанием материалов и методов исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных данных, заключение, выводы, практические рекомендации и список использованной литературы. Иллюстративный материал представлен 14 рисунками и 45 таблицами. Библиографический список содержит 197 источников, в том числе 32 отечественных и 165 зарубежных публикаций.

Благодарность

Автор выражает глубокую благодарность научному руководителю, д.м.н., профессору Валеевой Ф.В. за огромный вклад в организацию и поддержку на всех этапах научно-исследовательской работы, а также главному врачу ГАУЗ «Городская поликлиника №18» г. Казани Мансуровой Р.Г., главному врачу ГАУЗ «Городская поликлиника №7» г. Казани Багдановой О.Г., коллективу ЦНИЛ ФГБОУ ВО Казанского ГМУ Минздрава России в лице зав. лабораторией д.м.н., профессора Семиной И.И., с.н.с. отдела молекулярной генетики, к.б.н. Валеевой Е.В., с.н.с. отдела биохимических исследований, д.б.н. Валеевой И.Х., коллективу кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО Казанского ГМУ Минздрава России в лице зав. кафедрой, д.м.н., профессора Мустафина И.Г., к.м.н., доцента Набиуллиной Р.М. за неоценимую помощь в реализации и содействие при проведении этапов исследования.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология и патогенез развития нарушений углеводного обмена

СД 2 типа представляет собой социально значимое неинфекционное заболевание, характеризующееся эпидемическим ростом и являющееся одной из главных причин смертности и инвалидизации населения экономически развитых стран мира. Согласно Глобальному докладу ВОЗ по диабету, за период с 1980 по 2020 гг. заболеваемость СД 2 типа в мире возросла более чем в 2 раза, увеличившись с 4,7% до 8,5% среди взрослого населения [11]. По данным эпидемиологического исследования NATION, проводимого на территории Российской Федерации, 5,4% населения России страдает СД 2 типа, при том, что диагностируется лишь 54% случаев заболевания, а распространенность предиабета достигает 19,3% [29]. Известно, что частота развития СД 2 типа через 5 лет после постановки диагноза нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) и нарушенной гликемии натощак (НГН) равна 26 и 50% соответственно [109]. Однако у некоторых пациентов ранние НУО не прогрессируют до СД 2 типа, но при этом выступают самостоятельным значимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний на любом этапе кардиоваскулярного континуума [150]. В ходе метаанализа 53 проспективных когортных исследований, охвативших более полутора миллионов пациентов, было обнаружено, что пациенты с ранними НУО характеризуются более высокими рисками развития сердечно-сосудистых событий (ССС) по сравнению с пациентами с нормогликемией [53].

Основу патогенеза развития ранних НУО составляют инсулинорезистентность, ожирение и хроническое латентное воспаление, прочно взаимосвязанные между собой. Возникающее при ожирении повышение уровня свободных жирных кислот (СЖК) прерывает передачу сигнала от рецептора инсулина внутрь клеток, способствуя развитию инсулинорезистентности (ИР) мышечной ткани и клеток печени. Помимо этого, СЖК активируют воспалительные реакции, действуя на макрофаги жировой ткани и циркулирующие иммунные клетки, вызывая инфильтрацию ими жировой ткани. Возникающее

хроническое воспаление стимулирует выброс СЖК из жировых клеток, тем самым замыкая механизм развития ИР [19].

У пациентов с НТГ в первую очередь отмечается снижение чувствительности клеток мышечной ткани к действию инсулина, при этом в печени не наблюдается активации глюконеогенеза и развития ИР. При этом поздняя фаза секреции инсулина оказывается неполноценной, вследствие чего наблюдается повышение уровня постпрандиальной гликемии [13]. В отличие от НТГ, при НГН в первую очередь страдает ранняя фаза секреции инсулина [22], при том, что чувствительность тканей к действию инсулина не изменяется, что подтверждается результатами клэмп-теста. Отсутствие нарушений со стороны чувствительности инсулинзависимых тканей и сохранная поздняя фаза секреции инсулина способствуют поддержанию постпрандиального уровня гликемии в пределах нормальных значений. При этом, дисфункция β-клеток обуславливает повышение уровня тощаковой гликемии [21].

В марте 2026 года в ходе Конгресса по новейшим технологиям и лечению сахарного диабета (Advanced Technologies And Treatments For Diabetes, ATTD) была утверждена новая классификация стадий развития ранних НУО. Согласно принятой классификации, нормогликемия в сочетании с имеющимися у пациента факторами риска СД 2 типа является Стадией 1 в ходе прогрессирования НУО ввиду начала снижения функции β-клеток уже на данном этапе. При гликемии, соответствующей диагнозу НГН или НТГ определяется Стадия 2 развития НУО, а манифестный СД 2 типа относится к Стадии 3 развития НУО [162]. Таким образом, парадигма управления НУО была смещена к более раннему терапевтическому вмешательству уже на этапе нормогликемии, определенной как «золотое время» для профилактики дальнейшего развития СД 2 типа.

1.2 Современные подходы к терапии ранних нарушений углеводного обмена

В связи с тем, что распространенность ранних НУО приобретает характер пандемии, в разных странах мира были проведены крупномасштабные исследования, направленные на определение методов лечения пациентов

с ранними НУО для предупреждения дальнейшего развития СД 2 типа. Ведущим звеном развития НУО является ожирение, в связи с чем снижение массы тела становится приоритетной задачей в профилактике СД 2 типа [17]. Согласно результатам Финского исследования по профилактике диабета (The Finnish Diabetes Prevention Study, DPS), Программы профилактики диабета (The Diabetes Prevention Program, DPP), Индийской программы профилактики диабета (The Indian Diabetes Prevention Programme, IDPP-1), модификация образа жизни с целью снижения массы тела является ключевой составляющей профилактики СД 2 типа [74, 175, 178]. По данным, полученным в ходе проведения DPP, снижение массы тела на каждый килограмм уменьшает риск развития СД 2 типа на 16% [81]. Как следствие, в клинических руководствах мировых эндокринологических ассоциаций появляются рекомендации о необходимости снижения массы тела при выявлении ранних НУО. Американская диабетологическая ассоциация (American Diabetes Association, ADA) придерживается ключевой позиции, что пациентам с предиабетом следует рекомендовать интенсивную программу изменения образа жизни для достижения и поддержания снижения массы тела на 7% от исходной [45]. Российская ассоциация эндокринологов выражает мнение, что у лиц с предиабетом целевым является снижение массы тела на 5–7 % от исходной [2]. Для достижения этих целей лицам с ранними НУО при наличии избыточного веса или ожирения рекомендуется формировать суточный дефицит калорий на уровне 500–1000 ккал в рамках сбалансированного рациона [42]. Согласно рекомендациям обеих ассоциаций, при выявлении ранних НУО необходимо проведение обучения пациентов принципам специализированного питания, подразумевающего ограничение калорийности рациона в целом за счет значительного уменьшения потребления простых углеводов и насыщенных жиров, а также ограничения сложных углеводов [44]. В Финском исследовании профилактики СД 2 типа (The Finnish Diabetes Prevention Study, The Finnish DPS) пациентам предлагалось следовать суточному потреблению жиров менее 30% от общей калорийности и увеличению потребления пищевых волокон за счет добавления в рацион 15 г клетчатки на 1000 ккал в день, а также соблюдать физическую активность средней

интенсивности не менее 30 мин в день. Данный комплекс мер способствовал снижению частоты развития СД 2 типа на 58% за 3,2 года [175]. Помимо рекомендаций по коррекции рациона, согласно «Алгоритмам специализированной помощи больным сахарным диабетом», лицам с ранними НУО должны быть даны разъяснения о необходимости соблюдения регулярной физической активности умеренной интенсивности, подразумевающей физические нагрузки длительностью не менее 30 минут в большинство дней недели или общей длительностью не менее 150 минут в неделю [1, 2].

В последние годы появились новые разделы генетики - нутригеномика, нутригенетика и эпигенетика питания. Данные направления изучают взаимодействия между генами и окружающей средой, питательными веществами, биологически активными веществами, содержащимися в продуктах питания, а также то, как подобные взаимодействия влияют на фенотип, включая риски развития заболеваний [139]. Целью нутригеномики является анализ взаимосвязи генома и питания, а именно анализ влияния пищевых факторов на метаболические, протеомные, транскрипционные и трансляционные процессы в организме, тогда как нутригенетика концентрируется на роли генетических вариаций в процессах усвоения и метаболизма микронутриентов [27]. Последние научные работы в области нутригенетики позволили определить генетические варианты, связанные с предрасположенностью к развитию патологий через взаимодействие с пищевыми факторами. Исследования, проводимые в данной области, дают основу для разработки персонализированных типов питания, способствующих предотвращению развития и более эффективному контролю течения заболеваний [145].

Помимо модификации образа жизни, в последние годы допускается назначение медикаментозной терапии пациентам с ранними НУО, а именно прием метформина уже на этапе предиабета [43]. Данный препарат относится к группе бигуанидов и положительно влияет на углеводный обмен, улучшая чувствительность рецепторов мышечной ткани, клеток печени к действию инсулина [28]. Помимо сахароснижающего действия, метформин обладает рядом

плейотропных эффектов, таких как снижение массы тела [48, 105, 127, 129, 192], нормализация липидного профиля [80, 163] и прямое подавление хронического системного воспаления, в частности в клетках печени, путем ингибирования провоспалительных факторов [138, 158]. Однако не у всех пациентов эффект приема метформина проявляется ожидаемым образом. Индивидуальная чувствительность к метформину среди пациентов с впервые диагностированным СД 2 типа существенно различается: по данным Kahn et al., при инициации монотерапии метформином в дозировке 500 мг/сут примерно в 4,3 случаев на 100 пациенто-лет лечение оказывается неэффективным [104]. Согласно результатам исследования He et al., недостаточный ответ на терапию метформином наблюдается у 35% пациентов [34].

Ученые приходят к мнению, что вариабельность индивидуальной чувствительности к приему метформина, в частности, может быть объяснена генетическими факторами [3, 15, 32, 88, 131]. Существует ряд генов, полиморфизмы которых могут влиять на метаболизм метформина и, как следствие, как повышать, так и снижать эффективность приема препарата. Влияние генетических особенностей пациентов на эффективность терапии метформином было доказано в ходе проведения крупномасштабных клинических исследований, проводившихся в различных популяциях [12, 25, 69, 87]. Однако ввиду противоречивости результатов, полученных в ходе данных исследований, вопрос о влиянии полиморфизмов генов на фармакодинамику метформина остается открытым.

1.3 Полиморфизмы генов, ассоциированных с обменом жиров и углеводов

1.3.1 Характеристика полиморфного локуса rs1042714 гена *ADRB2*

Ген *ADRB2* кодирует β2-адренергический рецептор, относящийся к семейству β-адренергических рецепторов, опосредующих активацию системы вторичных посредников по пути циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) [72]. Активация β2-адренергических рецепторов, кодируемых *ADRB2*, способствует усилению процессов глюконеогенеза и гликогенолиза в печени

и скелетных мышцах, а также стимулирует секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы и регулирует расход энергии посредством мобилизации липидов из белой жировой ткани [67, 159].

Ген *ADRB2* является безинтронным геном, расположенным в 31-32 локусах длинного плеча 5 пары хромосом [72]. Данный ген, в связи с возможной ролью в развитии ожирения, был выбран для изучения в рамках независимых исследований, связанных с составлением генетической карты ожирения человека (Human Obesity Gene map) пересмотра 2005 года [176]. Одним из наиболее активно изучаемых полиморфизмов гена *ADRB2* является генетический маркер rs1042714, при котором происходит замена глутаминовой кислоты на глутамин в 27-ой позиции кодируемого белка и, как следствие, угнетение активности бета-2-адренорецептора [39]. Известна ассоциация полиморфизма rs1042714 гена *ADRB2* с заболеваниями, патогенетически связанными с активностью симпатической нервной системы. Были обнаружены взаимосвязи данного полиморфизма с риском развития инфаркта миокарда и ишемической болезнью сердца [35], бронхиальной астмой [195], хронической обструктивной болезнью легких [196], открытоугольной глаукомой [86], функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта [100]. Описана взаимосвязь полиморфизма rs1042714 гена *ADRB2* с ожирением [73, 107, 195] и с заболеваниями, ассоциированными с ожирением. Среди популяции Саудовской Аравии полиморфизм проявлял протективный эффект при развитии синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) [113].

Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) rs1042714 гена *ADRB2* показал свою значимость при анализе композиционного состава тела носителей различных генотипов полиморфного локуса. В исследовании Rauhio et al. носители генотипа CC характеризовались меньшим количеством жировой ткани в организме и, в частности, меньшим отложением жировой ткани в глютеофеморальной области при большем содержании безжировых тканей по сравнению с носителями минорного аллеля G [60]. При анализе результатов диетотерапии с учетом полиморфизма rs1042714 гена *ADRB2* было обнаружено, что носительницы аллеля G показывают более значимое снижение массы тела преимущественно за счет

жирового компонента, однако при этом теряют большее количество тощей массы тела по сравнению с носительницами генотипа CC [155]. Определение полиморфизма rs1042714 гена *ADRB2* позволяет прогнозировать степень снижения веса при соблюдении персонализированной модифицированной рациональной диеты [154].

1.3.2 Характеристика полиморфного локуса rs4994 гена *ADRB3*

Бета-3-адренорецептор является рецептором адренергической системы, экспрессирующимся в висцеральной жировой ткани и играющим ключевую роль в регуляции липолиза и термогенеза в бурых и белых жировых клетках [197]. Активация бета-3-адренорецепторов ведет к запуску аденилатциклазной системы вторичных посредников с образованием цАМФ и, как следствие, выработке тепла в белых и бурых адипоцитах [124].

Ген *ADRB3*, кодирующий бета-3-адренорецепторы [70], располагается на 8 паре хромосом в позиции 8p11.1–p12. Известен полиморфизм rs4994 гена *ADRB3*, при котором тимин в 190-м положении заменяется на цитозин, приводя к замене 64-й аминокислоты — триптофана на аргинин в первом внутриклеточном домене рецептора ADRB3. Данная замена связана с десятикратным снижением чувствительности адренорецепторов жировой ткани [36].

Согласно проведенным исследованиям, полиморфизм rs4994 гена *ADRB3* ассоциирован с рядом метаболических нарушений [187], в частности, с развитием СД 2 типа [63, 68, 92, 120] и набором массы тела [99]. В исследовании Егоренковой и др. среди носителей данной однонуклеотидной замены чаще встречалось ожирение [16]. К аналогичному выводу пришли исследователи, показавшие взаимосвязь полиморфизма rs4994 гена *ADRB3* с ожирением среди детей и подростков Восточной [169] и Юго-Восточной Азии [54]. Результаты исследования Daghestani et al. выявили значимую связь между полиморфизмом Trp64Arg гена *ADRB3* и развитием избыточной массы тела и ожирения среди населения Саудовской Аравии. Кроме того, было показано, что этот генетический вариант оказывает влияние на уровни липидов, инсулина, лептина и глюкозы в крови [38]. В исследовании Takeuchi et al. была продемонстрирована взаимосвязь

однонуклеотидной замены rs4994 гена *ADRB3* с высокими уровнями липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и ежегодным приростом индекса массы тела (ИМТ) у мужчин, но не у женщин [37]. Егоренкова и др. подтвердили значимость полиморфизма rs4994 гена *ADRB3* среди пациентов мужского пола, обнаружив, что мужчины-носители аллеля С ОНП rs4994 гена *ADRB3* характеризовались меньшим уровнем основного энергетического обмена в состоянии покоя, что ассоциировалось с большим содержанием жировой ткани в организме и более высокими уровнями лептина и холестерина липопротеинов низкой плотности (хЛПНП) [16]. В исследовании Brondani et al. носители минорного аллеля С, напротив, имели более высокие уровни липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), общего холестерина (ОХ) и глюкозы в плазме крови натощак [183].

Полиморфизм rs4994 гена *ADRB3* представляет интерес для изучения с точки зрения нутригенетики. В ходе проведения Японской программы профилактики диабета (Japan Diabetes Prevention Program, JDPP) гомозиготные носители ТТ показали более выраженное снижение веса по сравнению с носителями минорного аллеля С в группе диетотерапии. Кроме того, в группе пациентов, соблюдающих диету, у носителей генотипа ТТ наблюдалось более значительное повышение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (хЛПВП), чем у носителей аллеля С. В ходе проведения исследования был сделан вывод, что ген *ADRB3* может влиять на эффективность мероприятий по изменению образа жизни в отношении показателей массы тела и липидного профиля у пациентов [82]. Полученные данные могут быть объяснены результатами исследования Sasaki et al., где носители аллеля С показали предпочтение к потреблению пищи с более высокой энергетической ценностью и большим содержанием белков и жиров [47]. Однако, в исследовании, проведенном на бразильской популяции, полиморфизм rs4994 гена *ADRB3* не показал значимости при оценке результатов диетотерапии [140]. Таким образом, взаимосвязь между данным ОНП и результатами диетических вмешательств требует дальнейшего изучения.

1.3.3 Характеристика полиморфного локуса rs7903146 гена *TCF7L2*

TCF7L2 (transcription factor 7-like 2) – транскрипционный фактор, являющийся частью сигнального пути Wnt [106], регулирующего экспрессию ключевых генов, ответственных за метаболизм углеводов и жиров [128].

Ген *TCF7L2*, кодирующий данный фактор, расположен на длинном плече 10 пары хромосом в позиции 10q25.2-q25.3 [78]. Данный ген впервые был описан как регулятор выработки предшественника глюкагона - проглюкагона энтероэндокринными клетками [193], вследствие чего исследователи полагают, что взаимосвязь между *TCF7L2* и развитием СД 2 типа может быть опосредована дефектами энтероинсулярной оси [133]. В островках Лангерганса экспрессия гена *TCF7L2* позитивно ассоциирована с транскрипцией генов, ответственных за синтез и секрецию инсулина [189].

Исследователи считают, что ген *TCF7L2* имеет наиболее значимое влияние на риск развития СД 2 типа, чем какие-либо иные гены, определяемые у человека [110]. Одной из наиболее представляющих интерес для изучения является однонуклеотидная замена rs7903146 гена *TCF7L2*. Т-аллель данного ОНП связан с риском развития СД 2 типа среди людей различной этнической принадлежности [4, 9, 50]. В скорректированной многомерной модели наследование аллеля Т полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2* усилило риск развития метаболического синдрома [77]. В работе, проведенной Lee et al. среди пациентов с СД 2 типа, носители аллеля Т имели более высокие уровни гликемии натощак, что усиливалось при более высоких значениях ИМТ и объемов живота [116]. В исследовании van der Kroef et al. Т-аллель полиморфного локуса rs7903146 гена *TCF7L2* также был ассоциирован с более высокими уровнями гликемии, но уже в ночное время [55]. Полученные результаты могут быть расценены как следствие снижения базальной секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы. Данный вывод подтверждает кросс-секционный анализ 5 744 пациентов, осуществленный в рамках Нидерландского исследования эпидемиологии ожирения (Netherland Epidemioligy of Obesity Study, NEO), по результатам которого было обнаружено, что аллель Т полиморфизма rs7903146

гена *TCF7L2* был ассоциирован с более низким уровнем базального инсулина и более низким индексом Homeostatic Model Assessment of Beta Cell Function (HOMA-B) [119]. В работе, проведенной среди подростков Сибири, наименьшие значения уровня инсулина были определены также у пациентов с генотипом TT [6]. В исследовании, проведенном le Bacquer et al. in vitro, гомозиготные носители генотипа TT полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2* характеризовались увеличением размеров панкреатических островков, при этом размер β-клеток был относительно невелик, а глюкозозависимая секреция инсулина угнетена [167].

Оценка взаимосвязи ОНП rs7903146 гена *TCF7L2* с жировым составом тела остается неоднозначной. Большинство исследований не выявили ассоциации данного генетического маркера с ИМТ [116, 166]. В исследовании NEO ассоциация полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2* с ИМТ и объемами подкожной и висцеральной жировой ткани отсутствовала, однако исследователи предполагают, что данный вывод связан с недостаточно большим размером выборки [119]. В работе Gupta et al. была определена связь данного генетического маркера с более высоким ИМТ среди мужчин индийской этнической группы [59]. Аналогичные результаты были получены в работе, ранее проведенной на территории Республики Татарстан, согласно которым было обнаружено увеличение среднего соотношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) от группы пациентов с CC генотипом к пациентам с CT генотипом и максимальным значением среди пациентов с TT генотипом [5].

Ассоциация гена *TCF7L2* с различными типами питания остается динамично изучаемой проблемой. Существует предположение, что все 3 группы макронутриентов модулируют эффект *TCF7L2* через различные механизмы [164]. Согласно исследованию Grau et al., гомозиготные носители аллеля T полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2* более чувствительны к низкожировым диетам, а именно, характеризуются более значимым снижением индекса Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR), уменьшением объемов живота, жировой компоненты и массы тела в целом через 10 недель от начала диетотерапии по сравнению с пациентами без носительства данного

аллеля [168]. Носители минорного аллеля Т были более склонны к потере веса при условии соблюдения средиземноморского типа питания, богатого источниками ПНЖК и цельнозерновых продуктов [51]. Когда приверженность к средиземноморскому стилю питания была низкой, у гомозиготных носителей ТТ значительней повышались уровни тощаковой гликемии и липидов, чем у носителей аллеля С [134]. В исследовании, проведенном Fisher et al., наблюдалась прямая взаимосвязь между потреблением цельнозерновых продуктов и риском развития СД 2 типа среди носителей аллеля Т полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2* в гомозиготном состоянии, в то время как аллель С препятствовал развитию метаболических нарушений [191]. Соблюдение низкожировой диеты способствовало потере мышечной массы среди гомозиготных носителей СС через 6 месяцев от начала наблюдения [164]. И наоборот, при потреблении большого количества насыщенных жиров уже гомозиготные носители ТТ отличались более низкой мышечной массой относительно носителей аллеля С [179].

Ассоциация ОНП rs7903146 гена *TCF7L2* с результатами терапии метформином остается мало изученной и подвергается активной дискуссии со стороны исследователей. На основании систематического обзора 34 исследований, входящих в базы данных Cochrane Library и EMBASE, научной командой Maruthur et al. был сделан вывод, что данный полиморфизм не влияет на терапию препаратами метформина [182]. Однако, в ходе проведения Исследования генетики краткосрочного ответа на метформин и глипизид у людей (The Study to Understand the Genetics of the Acute Response to Metformin and Glipizide in Humans, SUGAR-MGH), при котором действие метформина было изучено на 608 пациентах с предрасположенностью к развитию СД 2 типа, было обнаружено, что носители минорного аллеля Т имели более низкий уровень тощаковой глюкозы уже после 2-дневного курса лечения метформином [165], а Васюкова О.В. и соавт. показали, что у детей с ожирением и метаболическим синдромом и генотипом СТ полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2* применение метформина, помимо нормализации углеводного обмена, эффективно способствует снижению массы тела [10].

1.3.4 Характеристика полиморфного локуса rs1801282 гена *PPARG*

Пероксисомы — это внутриклеточные органеллы, чья роль заключается в отщеплении водорода от органического субстрата при помощи ряда ферментов оксидазы и каталазы за счет использования молекулярного кислорода. Пероксисомы играют ключевую роль во многих клеточных метаболических процессах, включая биосинтез фосфолипидов, а также α-окисление и β-окисление жирных кислот [190]. Ядерные рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR), являются важным регулятором процесса дифференцировки адипоцитов и модулятором внутриклеточных инсулин-зависимых сигнальных каскадов [161]. На настоящее время идентифицированы три изотипа PPAR: PPARα, кодируемый геном *PPARA,* расположенным на 22 паре хромосом; PPARδ (также называющийся PPARβ), кодируемый геном *PPARD* на 6 паре хромосом и PPARγ, кодируемый геном *PPARG*, расположенным на 3 паре хромосом [104]. Активация рецептора PPARγ регулирует экспрессию генов, вовлеченных в транспорт глюкозы [194] и запускает апоптоз в зрелых адипоцитах, в следствие чего происходит стимуляция адипогенеза и образование юных адипоцитов, более чувствительных к действию инсулина [188].

Ген *PPARG* располагается в 25 локусе короткого плеча 3 пары хромосом и состоит из 11 экзонов [115]. Полиморфизм rs1801282 гена *PPARG* (C>G; Pro12Ala) возникает при замещении пролина на аланин в 12 кодоне экзона B и является одним из наиболее изученных ОНП данного гена. Известно, что носительство минорного аллеля G ассоциировано со снижением активности PPARγ [122]. Аллель C полиморфизма rs1801282 гена *PPARG*, напротив, ассоциирован с увеличением транскрипционной активности PPARγ [149].

PPARG описывается как генетический маркер ожирения и заболеваний, ассоциированных с ожирением [125]. Аллель G полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* ассоциирован с ожирением в популяции Испании и Индии [40, 66], в то время как в китайской популяции замена, наоборот, опосредовала протективный эффект [171]. Данные, полученные в ходе изучения испанской,

индийской и евроамериканской популяций, подтверждаются результатами проведенного Masud et al. мета-анализа с участием около 20,000 пациентов европейской популяции, по итогам которого среди носителей аллеля G ИМТ был выше, чем среди носителей аллеля C в гомозиготном состоянии [132].

Известно, что ОНП rs1801282 гена *PPARG* является одним из предикторов развития нарушений углеводного обмена. В исследовании Ghoussaini et al., проводимом среди представителей французской популяции, носительство аллеля C полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* оказалось связано с повышением уровня тощаковой глюкозы и с риском развития СД 2 типа в целом, а носительство аллеля G имело протективный эффект [112]. Аналогичные результаты были получены Dyussupova et al. – носители аллеля C имели в 9,8 раз больший риск развития СД 2 типа чем носители генотипа GG [93]. При этом в рамках DPP было доказано, что наличие ожирения влияло на эффект данного генетического полиморфизма по отношению к развитию СД 2 типа, при котором протективные эффекты аллеля G уменьшались пропорционально с увеличением ИМТ пациентов [184]. В исследовании Li et al. аллель G полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* повышал риск развития ожирения и гиперхолестеринемии [90].

Большое значение определение полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* приобрело в области генетики питания. Lindi et al. установили, что при носительстве G-аллеля имеет место более выраженное снижение уровня триглицеридов (ТГ) в ответ на усиленное употребление полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) [111], что подтверждается результатами исследования Zheng et. al, в ходе которого носители аллеля G полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* характеризовались улучшением липидного профиля в ответ на дополнительный прием омега-3 ненасыщенных жирных кислот [152]. По данным кроссоверного клинического исследования Pihlajamaki et al., независимо от вида диеты объемы жировой ткани сохранялись в большем количестве у носителей GG-генотипа, чем у носителей CC-генотипа; хотя при этом GG-генотип был ассоциирован с более низкими уровнями различных фракций холестерина в начале и в конце диетотерапии, подразумевающей употребление

большого количества ПНЖК-содержащих продуктов [76]. Исследования Adamo et al. и Matsuo et al. также показали, что аллель G чаще встречался среди пациентов, резистентных к диетотерапии [144, 147]. При этом, в рамках проведения DPP доказана ассоциация аллеля G полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* с кратко- (до 6 месяцев) и долгосрочной (до 2 лет) потерей массы тела, в то время как носители аллеля C характеризовались обратным набором массы тела [96, 184]. В исследовании Garaulet et al. носители аллеля G демонстрировали меньшее снижение веса по сравнению с носителями генотипа CC при доле потребления жиров свыше 42,6 % от общей энергетической ценности рациона [148]. Анализ эффективности центрально-европейского типа питания показал, что после 16-недельной диетотерапии у носителей аллеля G полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* наблюдалось меньшее снижение массы тела и ЛПВП по сравнению с носителями варианта CC [146].

Отдельный интерес представляет собой ассоциация *PPARG* с эффективностью приема сахароснижающих препаратов. В большей степени изучена взаимосвязь ОНП rs1801282 гена *PPARG* с эффектом приема препаратов группы тиазолидиндионов, являющихся специфическими агонистами PPARγ [60]. При лечении троглитазоном, носители аллеля G склонны к более выраженному набору массы тела, чем гомозиготы CC, хотя исследователи не смогли установить, связано ли это с задержкой жидкости в организме, накоплением жировой ткани или обоими этими факторами [84]. Существует ряд работ, посвященных ассоциации полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* с результатами терапии метформином. В ходе проведения DPP было установлено, что богатая ПНЖК диетотерапия изменяла взаимосвязь данного ОНП с динамикой жировой массы среди пациентов, получающих терапию метформином, а именно носители аллеля G полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* характеризовались более выраженной потерей висцерального жира относительно гомозиготных носителей CC при приеме препарата на фоне диетотерапии [184]. Согласно результатам мета-анализа, проведенного Masud et al., среди пациентов, рандомизированных по приему метформину и диетотерапии, снижение массы тела происходило более

существенно среди носителей аллеля G полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* [132].

1.3.5 Характеристика полиморфного локуса rs622342 гена *SLC22A1*

В переносе метформина через клеточную мембрану клеток-мишеней участвуют многие виды белков-транспортеров. Среди них исследователи особо выделяют семейство катионных транспортеров (organic cation transporters, OCT) типа 1-3, представленное во многих тканях организма, таких как миокард, скелетно-мышечная мускулатура, центральная нервная система, почки, тонкий кишечник и т.д. [121]. Известно, что более 25% метформина транспортируется в ткани именно через OCT1 [89]. Несмотря на то, что OCT1 в большинстве своем представлен в клетках печени, данный транспортер также играет большую роль в переносе метформина через апикальную мембрану энтероцитов [121] и адипоцитов любой локализации [141].

Гены, опосредующие работу различных типов OCT, располагаются в 26 локусе длинного плеча 6 пары хромосом и относятся к группе генов, кодирующих белки-транспортеры органических катионов семейства SLC22 (solute family carrier 22) [186]. В частности, катионный переносчик OCT1 кодируется геном *SLC22A1* [137]. В настоящее время известно более 34 полиморфных локусов данного гена [95].

Взаимосвязь функционирования OCT1 с фармакодинамикой метформина находится в фокусе современных исследований. Эксперименты, проведенные in vivo, показали, что у мышей с искусственной делецией *SLC22A1*, подразумевающей «выключение» OCT1, ответ на терапию метформином был снижен [79]. В ходе клинических исследованиях на здоровых добровольцах было обнаружено, что у пациентов с утраченной функцией OCT1 наблюдалось снижение воздействия метформина на гепатоциты после внутривенной инъекции препарата [94].

Известно, что в зависимости от вида однонуклеотидной замены в гене *SLC22A1* функционирование OCT1 и, как следствие, ответ на терапию со стороны пациента могут различаться. Изучение генетического маркера rs3413095 гена

SLC22A1 показало меньший эффект метформина среди пациентов с носительством минорного аллеля в виде снижения уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) спустя 6 месяцев от начала монотерапии [181]. Носители аллеля G полиморфизма rs683369 гена *SLC22A1* и аллеля A полиморфизма rs628031 гена *SLC22A1*, в отличии от носителей диких аллелей в гомозиготном состоянии, проявляли более высокую чувствительность тканей к действию инсулина в ходе сопутствующей терапии метформином СПКЯ [52]. В ходе исследования, проводимом Sam et al. среди детей с избыточной массой тела, было определено, что различные полиморфные локусы гена *SLC22A1* были ассоциированы с тенденцией к снижению абсолютной и относительной жировой массы на протяжении 6 месяцев приема метформина [83]. При этом исследование Dias et al. среди девочек-подростков с наличием гиперинсулинемии показало обратные результаты – изменения ИМТ и уровней гликемии на протяжении 1 года приема метформина не зависели от полиморфизма rs628031 гена *SLC22A1* [153].

Одним из наиболее представляющих интерес для отечественных и зарубежных ученых полиморфизмов гена является ОНП rs622342 гена *SLC22A1*. Umamaheswaran G. et al., обследовав 122 жителя южной части Индии с впервые выявленным СД 2 типа, принимавшим метформин на протяжении 12 недель, обнаружили связь полиморфного локуса rs622342 гена *SLC22A1* с показателями HbA1c – носители аллеля C в гомо- и гетерозиготном положении обладали меньшим ответом на проводимую медикаментозную терапию [114]. Данный вывод подтверждается результатами исследования, проведенном Барановым и соавт. среди пациентов русской популяции, в ходе которого авторы выявили недостаточный клинический эффект в виде снижения ИМТ, уровня HbA1c среди носителей аллеля C полиморфизма rs622342 гена *SLC22A1*, находящихся на монотерапии метформином. На основании полученных данных авторами был определен метод прогнозирования эффективности монотерапии метформином у пациентов с СД 2 типа с учетом анализа полиморфизма rs622342 гена *SLC22A1*, согласно которому при выявлении генотипа AA у пациента можно прогнозировать

лучшую эффективность монотерапии метформином в виде снижения уровня HbA1c по сравнению с носителями генотипов AC или CC [18].

1.3.6 Характеристика полиморфного локуса rs17782313 гена *MC4R*

Рецептор меланокортина 4 типа (melanocortin 4 receptor, MC4R) является родопсиноподобным рецептором, связанным с G-белком, обладающим множеством физиологических функций. Данный рецептор представлен в клетках всего организма, но наибольшая его концентрация наблюдается в гипоталамусе, что опосредует его роль в энергетическом гомеостазе и регуляции аппетита [85]. Исследования показали, что прием пищи приводит к секреции α-меланоцит-стимулирующего гормона, который активирует рецептор MC4R, в результате чего происходит генерация нейронного импульса, опосредующего чувство сытости [126], при этом торможение данного процесса происходит под действием агути-подобного пептида (agouti-related peptide, AgRP) [122]. В системе контроля чувства сытости активация рецепторов к глюкагоноподобному пептиду-1 (ГПП-1) выступает важным компонентом, дополняющим действие рецептора MC4R. В гипоталамусе рецепторы к ГПП-1 присутствуют преимущественно в паравентрикулярном и аркуатном ядрах, при этом его плотность выше на анорексигенных нейронах проопиомеланокортина (proopiomelanocortin, POMC), чем на орексигенных нейронах AgRP и нейропептида Y (neuropeptide Y, NPY). Активация рецептора ГПП-1 напрямую стимулирует нейроны POMC и подавляет нейротрансмиссию в нейронах AgRP и NPY [170], что обеспечивает передачу сигнала с MC4R и способствует развитию чувства насыщения. Исследования in vivo продемонстрировали, что, наряду с регуляцией пищевого поведения, рецептор MC4R участвует в процессах углеводного обмена, контролируя реабсорбцию глюкозы через почечные глюкозные транспортеры типа 2 (glucose transporter type 2, GLUT2) [108]. Принимая во внимание взаимосвязь MC4R с рецепторами ГПП-1 и его непосредственное влияние на гомеостаз глюкозы, становится очевидной значимость MC4R в процессах развития ранних НУО.

Ген *MC4R*, кодирующий рецепторы MC4R, расположен на 18 паре хромосом в локусе 18q.21.3 [71]. На настоящее время известно более 130 полиморфизмов данного гена, среди которых наиболее распространенным является ОНП rs17782313, показавший максимальное влияние на систему меланокортинов среди всех однонуклеотидных замен гена [33].

Известна взаимосвязь генетического маркера rs17782313 гена *MC4R* с развитием компонентов МС. Мета-анализ 50 исследований, включавших в общей сложности 58,716 пациентов, продемонстрировал связь минорного аллеля С полиморфизма rs17782313 гена *MC4R* с высоким риском развития ожирения и гипергликемии [185]. Данный ОНП показал ассоциацию с ожирением среди детей индийской [57] и испанской популяций [62], а также среди взрослых пациентов азиатской и европейской популяционных групп [24, 98, 160]. В ходе исследования Castro et al., проведенного среди пациентов бразильской популяции, была подтверждена взаимосвязь аллеля С полиморфизма rs17782313 гена *MC4R* с ожирением, но только у женщин [177]. Среди населения России данный аллель также является маркером риска [56], а генотип ТТ является условно протективным в отношении развития морбидного ожирения [7]. Помимо этого, на основании мета-анализа 22 исследований с включением более 100 тысяч пациентов определена ассоциация ОНП с риском развития СД 2 типа [65].

Определение роли полиморфизма rs17782313 гена *MC4R* в вопросах снижения массы тела является приоритетным направлением нутригенетических исследований. Была определена связь минорного аллеля С данного ОНП с повышенным аппетитом [58]. Исследование Magno et al. показало, что среди носительниц данного аллеля превалирует тяжелое компульсивное переедание [61]. Hajmir et al. в своей работе сделали вывод о том, что носители минорного аллеля С полиморфизма rs17782313 гена *MC4R* более склонны к несбалансированному режиму питания по сравнению с гомозиготными носителями ТТ [180]. Отдельный блок генетических исследований посвящен изучению эффективности распространенных диет с учетом полиморфного локуса rs17782313 гена *MC4R*. Было показано, что мужчины носители аллеля С характеризуются лучшим

снижением уровня ЛПНП и индекса HOMA-IR через 12 недель соблюдения низкожировой диеты [64]. Усиленное употребление углеводной пищи было ассоциировано с увеличением ИМТ и развитием висцерального жироотложения в большей мере среди носительниц CC+CT в работе Alizadeh et al. [118]. Высокобелковая диета способствовала увеличению концентрации тощаковой глюкозы и ТГ среди гомозиготных носителей CC изучаемого ОНП в исследовании Adamska-Patruno et al. [46]. При этом, соблюдение Нордического типа питания способствовало уменьшению висцерального отложения жира среди носителей аллеля C [49]. Также был проведен ряд исследований, посвященных взаимосвязи ОНП с исходами бариатрической хирургии, однако их результаты неоднозначны. Пациенты с носительством минорного аллеля C полиморфизма rs17782313 гена *MC4R* показали лучшее снижение массы тела после проведения бариатрических операций в работе van der Meer et al. [97], однако исследование Perez-Luque et al. не выявило данной закономерности [117].

На настоящее время не было проведено работ, посвященных ассоциации каких-либо однонуклеотидных замен в гене *MC4R* с эффективностью приема метформина. Однако, исследования in vivo, проведенных на мышах агути, определили более низкую чувствительность тканей к инсулину и лептину у животных с искусственно выключенной рецепцией MC4R [134], что дает основания предполагать наличие возможной взаимосвязи функционирования рецептора MC4R и действием метформина.

1.4 Резюме

Анализ генетического профиля пациентов опосредует новый подход к профилактике развития СД 2 типа и обоснованию выбора терапии ранних НУО. Раскрытие механизмов взаимодействия между диетой и генами служит основой для точных прогнозов проводимой диетотерапии и ведет к разработке индивидуализированных и более эффективных диетических вмешательств. Параллельно развивается фармакогенетика, изучающая взаимосвязь генетических особенностей с ответом пациентов на проводимую лекарственную терапию.

Полиморфизмы генов способны изменять уровень экспрессии рецепторов и функционирование транспортных белков, ферментов, что, в свою очередь, влияет на метаболизм лекарственных препаратов.

В ходе проведенного анализа научной литературы нами был определен ряд генов-кандидатов, способных оказывать влияние на эффективность проводимой дието- и фармакотерапии ранних НУО. Однако, имеющиеся данные о роли однонуклеотидных замен этих генов в рамках нутри- и фармакогенетики остаются противоречивыми. Изучение выбранных для настоящего исследования генетических маркеров будет способствовать более глубокому пониманию их влияния на формирование терапевтического ответа пациентов с предиабетом. В перспективе будут определены эффективные персонализированные стратегии профилактики развития СД 2 типа, что определяет актуальность исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Материалы исследования

2.1.1 Формирование выборки участников исследования

Набор пациентов в исследование осуществлялся в период с 2019 по 2021 гг. Проведение работы одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Казанского ГМУ Минздрава России, (протокол заседания №10 от 18 декабря 2018 г.). Выборка участников исследования формировалась из числа лиц, обращавшихся в Центр Здоровья ГАУЗ «Городская поликлиника №18» г. Казани и ГАУЗ «Городская поликлиника №7» г. Казани. Участники были проинформированы о целях и методах исследования. Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В рамках диссертационной работы было проведено проспективное когортное интервенционное исследование. Критериями включения в исследование являлись проживание на территории Республики Татарстан в течение минимум трех поколений и наличие избыточной массы тела или ожирения (ИМТ ≥ 25 кг/м2). Критерии невключения в исследование:

- возраст менее 18 лет;
- беременность и период лактации;
- сниженная функция почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73м2), нарушение функции печени (уровни аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы более чем в 3 раза выше референсных значений);
- наличие тяжелых инвалидизирующих заболеваний;
- наличие онкологических заболеваний;
- прием препаратов, оказывающих влияние на жировой и углеводный обмены.

Критерии прекращения участия в исследовании:

- несоблюдение режима назначенной терапии;
- отказ от дальнейшего участия в исследовании.

2.1.2 Общий дизайн исследования

В начале исследования у всех участников были собраны анамнестические данные, осуществлено общеклиническое обследование, взяты образцы крови для проведения генетических и биохимических тестов, выполнены ПГТТ со стандартной углеводной нагрузкой и оценка состава тела методом биоимпедансометрии. Всем участникам в начале исследования были даны рекомендации по общепринятому при ранних НУО сбалансированному питанию, подразумевающему исключение из рациона легко усваиваемых углеводов и ограничение приема сложно усваиваемых углеводов и жиров. Также всем лицам, вошедшим в исследование, было рекомендовано соблюдение регулярной физической активности умеренной интенсивности не менее 30 минут в большинство дней недели (не менее 150 минут в неделю) [1]. Всем участникам были даны рекомендации по ведению дневников с указанием количества съеденных продуктов и времени приема пищи, количества выпитой жидкости, объема физической активности. Лица с нормогликемией в сочетании с наличием факторов развития СД 2 типа на протяжении всех последующих трех месяцев наблюдения соблюдали только рекомендации по модификации образа жизни. Участникам исследования с впервые выявленным СД 2 типа дополнительно к изменению образа жизни был назначен метформин в соответствии с «Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (9-й выпуск, 2019 г.) [1]. Исследуемым с предиабетом дальнейшая тактика ведения была выбрана при помощи метода «чет-нечет»: каждому участнику исследования с предиабетом был присвоен индивидуальный номер, лицам с нечетными номерами на протяжении наблюдения было рекомендовано только изменение образа жизни, исследуемым с четными номерами дополнительно к модификации образа жизни был рекомендован прием метформина.

На протяжении последующих 3-х месяцев 1 раз в неделю осуществлялся контроль соблюдения рекомендаций путем очных встреч с проверкой дневников питания и физической активности. По истечении 3-х месяцев всем участникам исследования вновь был произведен расчет антропометрических показателей

и выполнена оценка состава тела методом биоимпедансометрии, взят анализ крови для проведения биохимических исследований. Общая схема исследования, включающая в себя этапы статистического анализа, представлена в Таблице 1.

Таблица 1 - Схема исследования с описанием хода статистического анализа

<table>
<tr><td colspan="4">Лица с избыточной массой тела, однократным повышением гликемии в анамнезе и иными факторами риска развития СД 2 типа (n=158)</td></tr>
<tr><td colspan="4">Общеклиническое исследование, антропометрия, биохимическое исследование (определение тощаковой глюкозы, ОХ, хЛПВП, хЛПНП, ТГ, HbA1C), ПГТТ, ИФА (определение инсулина, С-пептида с расчетом индексов HOMA), генотипирование, биоимпедансометрия</td></tr>
<tr><td>Нормогликемия + факторы риска СД 2 типа (n=60)</td><td colspan="2">Предиабет (n=69)</td><td>СД 2 типа впервые выявленный (n=29)</td></tr>
<tr><td>Обучение принципам модификации образа жизни</td><td colspan="2">Рандомизация
• обучение принципам модификации образа жизни (n=35)
<u>или</u>
• обучение принципам модификации образа жизни и назначение метформина (n=34)</td><td>Обучение принципам модификации образа жизни и назначение метформина</td></tr>
<tr><td colspan="4">Очные встречи 1 р/нед с контролем выполнения рекомендаций, проверкой дневников питания и физической активности
<u>Период наблюдения: 3 месяца</u></td></tr>
<tr><td colspan="4">Статистический анализ показателей лиц, закончивших исследование (n=104)</td></tr>
<tr><td colspan="4">Этап №1 Оценка эффективности методов лечения ранних НУО независимо от вариантов генетических маркеров</td></tr>
<tr><td>Нормогликемия + факторы риска СД 2 типа + модификация образа жизни (n=39)</td><td>Предиабет + модификация образа жизни (n=27)</td><td>Предиабет + модификация образа жизни + метформин (n=19)</td><td>СД 2 типа впервые выявленный + модификация образа жизни + метформин (n=19)</td></tr>
<tr><td colspan="4">Этап №2 Определение ассоциации генетических полиморфизмов с динамикой антропометрических, биоимпедансных и биохимических показателей независимо от метода терапии ранних НУО</td></tr>
<tr><td colspan="4">Этап №3 Построение прогностических моделей определения вероятности достижения отдельных целей терапии ранних НУО: достижение целевой массы тела, снижение тощаковой гликемии, снижение хЛПНП через 3 месяца наблюдения</td></tr>
<tr><td colspan="4">Построение прогностических моделей при помощи метода бинарной логистической регрессии с учетом всех вводных данных участников исследования (n=104)</td></tr>
<tr><td colspan="4">Этап №4 Определение прогностических факторов достижения совокупности целей терапии ранних НУО</td></tr>
<tr><td colspan="2">Первый кластер – лица с менее успешными результатами терапии ранних НУО (n=63)</td><td colspan="2">Второй кластер – лица с более успешными результатами терапии ранних НУО (n=41)</td></tr>
</table>

2.1.3 Характеристика проводимой фармакотерапии

Метформин является антигипергликемическим препаратом из группы бигуанидов. Данный препарат оказывает сахароснижающее действие путем повышения чувствительности мышечной и жировой тканей, клеток печени к действию инсулина, а также задерживает всасывание углеводов в тонком кишечнике. Метформин обладает рядом плейотропных эффектов, таких как кардиопротекция, нейропротективное и онкопротективное действия, нормализация липидного обмена путем подавления синтеза и активности белков SREBP-1 и аполипопротеина B-48, отвечающих за регулирование метаболизма жирных кислот [31]. У ряда пациентов при приеме метформина наблюдается снижение массы [30]. После приема внутрь метформин медленно и не полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация препарата в плазме достигается примерно через 2,5 часа. При однократной дозе 500 мг абсолютная биодоступность составляет 50-60%. Препарат выводится почками в неизмененном виде. Период полувыведения метформина из плазмы крови составляет 2-6 часов.

Показания к применению: СД 2 типа, особенно у пациентов с ожирением, при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок (у взрослых в качестве монотерапии или в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами, или с инсулином; у детей с 10 лет в качестве монотерапии или в сочетании с инсулином); профилактика СД 2 типа у пациентов с предиабетом с дополнительными факторами риска развития СД 2 типа, у которых изменение образа жизни не позволило достичь адекватного гликемического контроля. Противопоказания к применению: гиперчувствительность к метформину и/или любому вспомогательному веществу в составе препарата; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома; почечная недостаточность тяжелой степени (СКФ менее 30 мл/мин); острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек (при хронической или тяжелой диарее, многократных приступов рвоты), инфекционные заболевания тяжелой степени (например, дыхательных или мочевыводящих путей), шок; клинически

выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в том числе, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда); обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии; печеночная недостаточность, нарушение функции печени; хронический алкоголизм, острая алкогольная интоксикация; беременность; лактатацидоз (в т. ч. и в анамнезе); применение в течение менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества; соблюдение низкокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут); возраст до 10 лет.

Возможен прием с осторожностью среди пациентов старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактатацидоза; пациентов с почечной недостаточностью (СКФ 30–45 мл/мин); пациентов детского возраста от 10 до 12 лет; в период грудного вскармливания.

Поддерживающая терапевтическая дозировка препарата при СД 2 типа составляет 1500-2000 мг/сут [20]. Согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (9-й выпуск, 2019 г.), при установленном предиабете возможно назначение метформина в дозировке 1000-1500 мг/сут [1]. В данном исследовании дозировка препарата для пациентов составляла 1500 мг/сут.

2.1.4 Критерии эффективности проводимой терапии

На настоящее время определение критериев эффективности терапии ранних НУО остается открытым вопросом. С момента начала исследования [1] и по настоящее время [2] в России действуют следующие критерии, документально закрепленные в «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», а именно:

- снижение массы тела более чем на 5% от исходной;
- отсутствие реализации ранних НУО в СД 2 типа.

Согласно методическим рекомендациям «Диспансерное наблюдение пациентов с предиабетом врачом-терапевтом в первичном звене здравоохранения» (Москва, 2024 г.) [14], в качестве целей терапии дополнительно предложены следующие показатели:

- уровень тощаковой гликемии менее 6 ммоль/л;
- уровень ЛПНП при среднем риске <2,6 ммоль/л, при высоком риске <1,8 ммоль/л, при очень высоком риске <1,4 ммоль/л;
- уровень артериального давления (АД) для лиц 18-65 лет: ≥ 120 <130 и ≥ 70 <80 мм рт.ст.; для лиц старше 65 лет: ≥ 130 <140 и ≥ 70 <80 мм рт.ст.

Однако, данный документ носит рекомендательный характер и не учитывает длительность достижения данных показателей терапии.

В Национальных клинических рекомендациях по лечению морбидного ожирения у взрослых 3-го пересмотра от 2019 года, регламентирующих в том числе терапию избыточной массы тела и ожирения с учетом коморбидной патологии, даны рекомендации о снижении массы тела на 5-10% через 3-6 месяцев от начала лечения [23]. В 2024 году была опубликована Резолюция Совета экспертов «Организационные и прикладные аспекты ведения пациентов с предиабетом на амбулаторном этапе: диалог практикующих врачей и организаторов здравоохранения», гласящая о том, что регулярность наблюдения за пациентами с ранними НУО определяется индивидуально и на начальном этапе терапии проводится каждые 1-3 месяца [27].

Таким образом, на основании данных научных исследований, обзора клинических и методических рекомендаций эндокринологических ассоциаций, а также документов, отражающих официальное мнение экспертов в области организационных и прикладных аспектах ведения пациентов с предиабетом, для оценки эффективности проводимой терапии нами был определен период в 3 месяца наблюдения за участниками исследования, а также установлены следующие критерии эффективности проводимого лечения:

- достижение целевого снижения массы тела более чем на 5% от исходной [1,2];

- уменьшение количества ЖМ по данным биоимпедансометрии, способствующей развитию инсулинорезистентности [173];
- снижение уровня тощаковой гликемии [75];
- снижение уровня хЛПНП как ведущего маркера риска наступления сердечно-сосудистых событий [130];
- уменьшение индекса HOMA-IR (СР), наиболее полно отражающего выраженность инсулинорезистентности тканей, являющейся основой патогенеза развития СД 2 типа [151].

2.1.5 Характеристика общей выборки участников исследования

В исследование были включены 158 лиц, рекомендованных к участию врачами-терапевтами Центров Здоровья в связи с нахождением на диспансерном учете с диагнозом Е66.0 Ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов и Е68 Последствия избыточности питания. Было установлено, что у 60 (38,0%) человек наблюдалась нормогликемия в сочетании с факторами риска СД 2 типа и избыточной массой тела, у 24 (15,1%) человек была определена НГН, у 45 (28,5%) человек - НТГ, у 29 (18,3%) человек впервые выявлен СД 2 типа. В дальнейшем 54 человека (40 женщин и 14 мужчин, средний возраст 45±12 лет) были исключены из дальнейшего наблюдения: 37 (23,4%) человек выбыли из исследования по причине несоблюдения рекомендаций, данных в начале срока наблюдения, и 17 (10,8%) человек добровольно прекратили участие в исследовании. Среди выбывших участников у 21 человека была нормогликемия в сочетании с факторами риска СД 2 типа и избытком массы тела, у 2 человек определялась НГН, у 21 – НТГ, у 10 – впервые выявленный СД 2 типа. Из 23 выбывших с предиабетом 8 человек должны были придерживаться только изменению образа жизни и 15 участников исследования дополнительно к модификации образа жизни принимать метформин.

В результате через 3 месяца от начала исследования были проанализированы результаты лечения 104 человек (90 женщин и 14 мужчин, средний возраст – 47±15 лет). Распределение генотипов полиморфных локусов *ADRB2* rs1042714, *ADRB3* rs4994, *TCF7L2* rs7903146, *PPARG* rs1801282, *SCL22A1* rs622342, *MC4R*

rs17782313 в общей выборке участников исследования отвечало закону генетического равновесия Харди-Вайнберга (p>0,05). У 39 (37,5%) человек определялась нормогликемия в сочетании с факторами риска развития СД 2 типа, у 22 (21,1%) человек – НГН, у 24 (23,1%) – НТГ и у 19 (18,3%) человек был впервые выявлен СД 2 типа. У 40 (38,5%) пациентов наблюдалась сопутствующая артериальная гипертензия, для компенсации которой применялись группы метаболически нейтральных антигипертензивных препаратов (ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, сартаны). 28 (26,1%) участников исследования сообщили о наличии отягощенного наследственного анамнеза по СД 2 типа, 33 (31,7%) – о сердечно-сосудистых событиях у близких родственников. У матерей 55 (52,8%) человек наблюдалось ожирение, средний возраст матерей на момент рождения составил 28 [25; 32] года. Среди 90 участниц исследования 35 женщин находились в менопаузе, у 21 был отягощен акушерский анамнез (рождение крупного плода, гестоз). На момент начала исследования у 90 (86,6%) человек были ошибки в рационе питания (нерегулярное питание, употребление большого количества простых углеводов, транс-жиров, избыточная калорийность рациона), при этом у 58 (55,8%) человек наблюдался дефицит физической активности.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Общеклинические методы исследования

Общее клиническое исследование включало сбор жалоб, анамнестических данных (а именно наличие сопутствующих заболеваний, прием лекарственных средств, наследственность по эндокринным и сердечно-сосудистым заболеваниям, акушерский анамнез у женщин, пищевые привычки и физическая активность). Физикальное обследование включало оценку массы тела участников исследования путем взвешивания на напольных весах, определение роста при помощи ростомера с последующим расчетом ИМТ по формуле ИМТ= масса тела (кг) / рост^2 (кг). При ИМТ = 25-29,9 кг/м^2 у исследуемых диагностировалась избыточная масса тела, 30,0-34,9 кг/м^2 – ожирение 1 степени, 35,0-39,9 кг/м^2 – ожирение 2 степени, 40 кг/м^2 и более – ожирение 3 степени. При помощи сантиметровой ленты производились замеры окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ),

впоследствии высчитывалось соотношение ОТ/ОБ. Дополнительно оценка композиции тела была проведена при помощи расчета антропометрических индексов Waist-to-Height Ratio (WHtR), Body Adiposity Index (BAI) и Weight-Adjusted Waist Index (WWI) по формулам:

$$WHtR = ОТ\ (см) / рост\ (см)$$

$$BAI = (ОБ\ (см) / рост\ (м)^{1,5}) – 18\ [135];$$

$$WWI = ОТ\ (см) / \sqrt{}\ масса\ (кг)\ [91];$$

Контроль АД производился аускультативным методом при помощи механического тонометра CS-107L на обеих руках, в положении сидя, после 5-минутного отдыха. Измерение АД проводилось дважды, с перерывом в 3-5 минут.

2.2.2 Биохимические методы исследования

ПГТТ и определение уровня HbA1c были проведены на базе ГАУЗ «Городская поликлиника №18» г. Казани. Энзиматическая колориметрия и ИФА были проведены на базе центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) ФГБОУ ВО Казанского ГМУ Минздрава России (зав. лабораторией – д.м.н., профессор Семина И.И.).

ПГТТ

В начале исследования всем участникам был проведен ПГТТ со стандартной углеводной нагрузкой (75 г сухой глюкозы, растворенной в 300-400 мл воды) с определением уровня гликемии капиллярной крови натощак и через 2 часа после нагрузки. Тест проводился при условии отсутствия острых воспалительных или обострения хронических заболеваний и предварительном соблюдении 8-14 часового интервала голодания. Уровень гликемии капиллярной крови определялся при помощи стационарного анализатора глюкозы и лактата (EKF- diagnostic GmbH, Germany).

Определение HbA1c

Определение уровня HbA1c в капиллярной крови участников исследования было проведено экспресс-методом при помощи анализатора Abbott NycoCard Reader II (США) в начале и через 3 месяца наблюдения.

Определение тощаковой глюкозы, липидов

У всех исследуемых в начале и через 3 месяца наблюдения было проведено определение уровней тощаковой глюкозы, ОХ, хЛПВП, хЛПНП, ТГ в сыворотке венозной крови. Забор венозной крови проводился натощак (8-14 ч голодания), на фоне полного благополучия участников исследования при помощи вакуумной системы для забора крови. Взятие крови производилось в пробирки с диоксидом кремния и разделительным гелем. Далее производилось центрифугирование полученного материала при 1500g в течение 10 минут с последующим отбором сыворотки в одноразовую пластиковую пробирку. Определение уровней тощаковой гликемии, липидов в полученных образцах сыворотки крови производился энзиматическим колориметрическим методом (наборы реагентов «Ольвекс Диагностикум», г. Санкт-Петербург; биохимический анализатор Stat Fax 4500, США).

Определение инсулина, С-пептида

Для определения уровней инсулина и С-пептида в сыворотке крови исследуемых в начале и через 3 месяца от начала исследования был применен двухстадийный «сэндвич» вариант твердофазного ИФА с использованием наборов реагентов С-пептид-ИФА-БЕСТ и Инсулин-ИФА-БЕСТ (Вектор-Бест, г. Новосибирск) при помощи анализатора BIOTEK ELx800 (США). Чувствительность определения уровня инсулина составила 0,75 мМЕ/л при диапазоне измерений 0-200 мМЕ/л. Чувствительность определения уровня С-пептида составила 15 пмоль/л (45 нг/л) при диапазоне измерений 0-5000 пмоль/л.

В дальнейшем были рассчитаны индексы HOMA-IR и HOMA-B, а также индексы HOMA-IR и HOMA-B, скорректированные по уровню С-пептида (HOMA-IR (CP), HOMA-B (CP)) согласно следующим формулам:

HOMA-IR = (концентрация инсулина натощак*концентрация глюкозы натощак)/22,5;

HOMA-B = (20 * уровень инсулина натощак)/(концентрация глюкозы натощак - 3,5) [190];

HOMA-IR (СР) = 1,5 + концентрация глюкозы натощак* концентрация С-пептида натощак/2800;

HOMA-B (СР) = 0,27 х концентрация С-пептида натощак/(концентрация глюкозы натощак – 3,5) + 50 [151].

2.2.3 Молекулярно-генетические методы исследования

Молекулярно-генетические исследования были проведены на базе ЦНИЛ ФГБОУ ВО Казанского ГМУ Минздрава России (зав. лабораторией – д.м.н., профессор Семина И.И.).

Всем участникам было проведено генетическое исследование с определением полиморфизмов *ADRB2* rs1042714, *MC4R* rs17782313, *SLC22A1* rs622342, *PPARG* rs1801282 и *TCF7L2* rs7903146 при помощи метода ПЦР в режиме реального времени. Субстратом для реакции являлась ДНК, экстрагированная из лимфоцитов цельной крови исследуемых.

Забор цельной крови для проведения генетических исследований проводился натощак (8-14 ч голодания) из кубитальной вены исследуемого с использованием вакуумной системы для забора крови. При заборе крови были использованы пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА).

Получение лимфоцитов из цельной крови участников исследования производилось методом выделения лимфоцитов на градиенте плотности фиколл-урографин (ρ=1,077) при помощи комплекта реагентов для выделения лимфоцитов из цельной крови ПРОБА-ФИКОЛЛ (ООО «ДНК-Технология», г. Москва). Далее проводилась экстракция ДНК при помощи комплекта реагентов для выделения ДНК из клинического материала «ДНК-сорб-В» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, г.Москва).

Генотипирование полиморфизмов исследуемых генов проводилось при помощи метода ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan зондов, комплементарных полиморфной последовательности ДНК. ПЦР в реальном времени была поставлена на амплификаторе CFX-96 (Bio-Rad Laboratories, США) с использованием коммерческих наборов реагентов («Синтол», г. Москва; «ТестГен», г. Ульяновск).

2.2.4 Инструментальные методы исследования

Оценка состава тела участников исследования проводилась на базе ГАУЗ «Городская поликлиника №18» г. Казани при помощи биоимпедансометрии (аппарат «Диамант-АИСТ», г. Санкт-Петербург). Данный метод определения состава тела основан на измерении электрического сопротивления тканей организма. В основе работы используемого в процессе исследования прибора лежит метод тетраполярной биоимпедансометрии с расположением электродов на голеностопных суставах и запястьях. Процедура не проводится при наличии в теле исследуемого железных имплантов, кардиостимулятора. За неделю до исследования прекращался прием диуретиков, за двое суток ограничивалось употребление алкоголя, чая и кофе. Участникам исследования рекомендовалось не принимать пищу за 3-4 часа до исследования и за полчаса до проведения процедуры опорожнить мочевой пузырь [8]. В ходе биоимпедансометрии оценивались следующие показатели:

ЖМ – показатель, отражающий содержание жировой ткани в организме;

Безжировая масса (БЖМ) – часть массы тела, включающая в себя все, что не является жиром;

Активная клеточная масса (АКМ) – отражает количество активно делящихся тканей организма. Этот показатель составляют клетки нервной системы, внутренних органов, мышечной ткани.

Общая вода (ОВ) – компонент тела, состоящий из внеклеточной и внутриклеточной жидкостей, а также жидкостей, находящихся в организме в связанном состоянии;

Общая жидкость (ОЖ) – компонент тела, состоящий только из внеклеточной и внутриклеточной жидкостей;

Внеклеточная жидкость – показатель, отражающий содержание жидкостей вне клеток организма; внеклеточную жидкость составляют кровь, лимфа и интерстициальная жидкость;

Внутриклеточная жидкость – вода, занимающая в клетках пространство, предназначенное для метаболических процессов;

Сухая клеточная масса (КМ) – показатель, определяющий общую массу тела исследуемого без учета имеющейся в теле жировой ткани.

2.2.5 Статистические методы исследования

Для хранения полученных в ходе исследования результатов была создана матрица данных в виде электронных таблиц Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ полученных данных проводился при помощи аналитического программного обеспечения «IBM SPSS Statistics 26» (IBM Corporation, США).

Динамика лабораторных и инструментальных показателей рассчитывалась в процентах от первого измерения. Статистические данные представлены в виде M±σ в случае нормального распределения и в виде Me [Q25; Q75], если данные не подчинялись нормальному распределению. Различия между показателями считались статистически значимыми при $p < 0,05$. При сравнении количественных признаков изучаемых групп проводилась проверка соответствия выборок нормальному распределению при помощи теста Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения данных для сравнения между собой двух независимых групп был использован непарный двухсторонний t-критерий Стьюдента с учетом оценки равенства дисперсий сравниваемых выборок при помощи критерия Ливиня. Если распределение отличалось от нормального, то при сравнении групп применялся U-критерий Манна-Уитни. При сравнении связанных совокупностей в случае нормального распределения данных использовался парный t-критерий Стьюдента; при распределении данных, отличного от нормального, применялся критерий Уилкоксона. При обнаружении возрастных различий в сравниваемых группах для устранения конфаундинг-эффекта использовалась псевдорандомизация методом Propensity Score Matching (PSM). Для оценки соответствия распределения частот генотипов изучаемой выборки закону Харди-Вайнберга применялся критерий $\chi 2$. Для анализа связи между двумя бинарными показателями был применен метод оценки отношения шансов (ОШ) с использованием $\chi 2$ Пирсона, в случае малого предполагаемого количества наблюдений хотя бы в одной из ячеек применялся точный критерий Фишера.

Для определения вероятности наступления бинарного исхода использовался метод бинарной логистической регрессии с расчетом коэффициента Найджелкерка, отражающего, какая часть вариации зависимой переменной объясняется полученной регрессионной моделью. Ценность прогностической модели и оптимальное значение порога классификации были определены при помощи метода ROC-кривых. Также был использован метод двухэтапного кластерного анализа для выделения групп со схожими результатами лечения. Среднее значение силуэтной меры связности и разделения кластеров составило 0,6, что свидетельствует о хорошем качестве кластеров.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Эффективность методов лечения ранних нарушений углеводного обмена независимо от генетических маркеров

Первым этапом исследования была проведена оценка динамики антропометрических, биохимических и биоимпедансных показателей участников исследования без учета их генетических характеристик. Для выполнения первого этапа исследования все исследуемые были поделены на 4 группы сравнения в соответствии с новой классификацией ранних НУО (ATTD, 2026 г.) [162] и применяемым терапевтическим вмешательствам.

В первую группу попали 39 человек (34 женщины, из них 7 в периоде менопаузы, и 5 мужчин, средний возраст группы 41±14 лет) в Стадии 1 развития НУО, а именно сочетание нормогликемии, избыточного веса и факторов риска развития СД 2 типа, на протяжении последующего наблюдения только соблюдавших рекомендации по модификации образа жизни.

Данная категория исследуемых показала снижение массы тела (Таблица 2) преимущественно за счет ЖМ, водного компонента и АКМ (Таблица 3) через 3 месяца от начала терапии. Также у данных участников исследования произошло значимое уменьшение ОТ и индексов WHtR, BAI и WWI (Таблица 2), что косвенно говорит о перераспределении жировой ткани, а именно уменьшении объема висцерального жира. Как следствие, у участников группы №1 наблюдалось снижение уровня хЛПНП через 3 месяца наблюдения (Таблица 4).

Таблица 2 - Изменения антропометрических показателей участников группы №1 в ходе трехмесячного наблюдения

Показатель	**В начале исследования**	**Через 3 месяца наблюдения**	**P-value**
Масса тела, кг	**84,25 [74,62; 95,82]**	**82,00 [72,00; 94,85]**	**<0,001**
ИМТ, кг/м^2	**30,54 [27,53; 34,88]**	**29,94 [26,89; 34,42]**	**<0,001**
ОТ, см	**100,50 [96,25; 110,75]**	**97,00 [91,50; 107,50]**	**<0,001**
ОБ, см	**111,50 [106,25; 118,00]**	**108,00 [103,50; 115,50]**	**<0,001**
ОТ/ОБ, ед	0,92 [0,85; 0,94]	0,90 [0,85; 0,93]	0,115
WHtR, ед	**0,59 [0,56; 0,68]**	**0,58 [0,54; 0,64]**	**<0,001**
BAI, ед	**29,02 [26,01; 36,03]**	**27,70 [24,32; 33,07]**	**<0,001**
WWI, ед	**11,05 [10,53; 11,65]**	**10,71 [10,41; 11,31]**	**<0,001**

Таблица 3 - Изменения в композиционном составе тела участников группы №1 в ходе трехмесячного наблюдения

Показатель	В начале исследования	Через 3 месяца наблюдения	P-value
ЖМ, кг	**31,28 [26,85; 37,75]**	**30,46 [25,39; 35,80]**	**<0,001**
ОВ, кг	39,17 [34,79; 42,28]	38,90 [35,23; 43,30]	0,757
ОЖ, кг	33,88 [30,31; 36,77]	33,78 [31,03; 37,33]	0,671
Внеклеточная жидкость, кг	**10,41 [9,51; 11,76]**	**11,21 [9,64; 12,65]**	**0,021**
Внутриклеточная жидкость, кг	**22,69 [21,10; 25,22]**	**22,45 [20,85; 25,14]**	**0,010**
БЖМ, кг	53,51 [47,52; 57,77]	53,15 [48,13; 59,15]	0,757
АКМ, кг	**35,84 [32,86; 38,70]**	**35,59 [31,49; 38,99]**	**0,009**
Сухая КМ, кг	**9,19 [8,42; 9,92]**	**9,12 [8,08; 9,99]**	**0,008**

Таблица 4 - Изменения биохимических показателей участников группы №1 в ходе трехмесячного наблюдения

Показатель	В начале исследования	Через 3 месяца наблюдения	P-value
Тощаковая глюкоза, ммоль/л	4,90 [4,40; 5,80]	4,80 [4,48; 5,35]	0,853
HbA1C, %	5,60 [5,22; 5,80]	5,70 [5,40; 5,95]	0,362
ОХ, ммоль/л	5,48 [4,34; 6,87]	5,34 [4,40; 6,63]	0,675
хЛПВП, ммоль/л	1,36 [1,05; 1,73]	1,54 [0,97; 1,69]	0,633
хЛПНП, ммоль/л	**1,35 [0,89; 1,62]**	**1,12 [0,84; 1,43]**	**0,006***
ТГ, ммоль/л	1,34 [0,47; 1,48]	1,52 [0,98; 1,95]	0,562
Инсулин, мМЕ/л	5,27 [2,85; 7,23]	4,17 [2,44; 6,40]	0,167
С-пептид, пмоль/л	229,86 [152,41; 551,34]	308,84 [160,93; 578,77]	0,731
HOMA-IR, ед	1,16 [0,66; 1,55]	1,09 [0,48; 1,40]	0,318
HOMA-B, ед	64,91 [24,46; 129,89]	60,60 [33,66; 93,27]	0,658
HOMA-IR (СР), ед	1,92 [1,76; 2,80]	2,01 [1,73; 2,53]	0,239
HOMA-B (СР), ед	43,47 [17,87; 157,18]	54,94 [28,46; 96,63]	0,074

Вторую группу составили 27 человек (23 женщины, из них 8 в периоде менопаузы, и 4 мужчины, средний возраст группы 45±14 лет) в Стадии 2 развития НУО в виде НГН (12 (44,4%) человек) или НТГ (15 (55,6%) человек). Участники группы также на протяжении 3 месяцев исследования придерживались общепринятой при ранних НУО модификации образа жизни.

Данная группа также характеризовалась снижением массы тела (Таблица 5) преимущественно за счет ЖМ, АКМ и водного компонента (Таблица 6), при этом

значимая динамика ОТ, ОБ, антропометрических индексов отсутствовала (Таблица 5).

Таблица 5 - Изменения антропометрических показателей участников группы №2 в ходе трехмесячного наблюдения

Показатель	В начале исследования	Через 3 месяца наблюдения	P-value
Масса тела, кг	**95,50 [86,00; 106,25]**	**90,85 [82,87; 104,37]**	**0,002**
ИМТ, кг/м^2	**32,18 [30,01; 36,38]**	**31,30 [28,57; 35,34]**	**0,002**
ОТ, см	106,00 [100,50; 114,00]	107,00 [98,00; 110,75]	0,088
ОБ, см	113,00 [107,00; 119,50]	115,00 [105,25; 120,75]	0,663
ОТ/ОБ, ед	0,95 [0,89; 0,98]	0,92 [0,90; 0,96]	0,160
WHtR, ед	0,64 [0,58; 0,67]	0,61 [0,58; 0,67]	0,092
BAI, ед	31,23 [27,41; 34,12]	30,13 [26,69; 34,47]	0,092
WWI, ед	11,23 [10,46; 11,70]	10,97 [10,51; 11,81]	0,511

Таблица 6 - Изменения в композиционном составе тела участников группы №2 в ходе трехмесячного наблюдения

Показатель	В начале исследования	Через 3 месяца наблюдения	P-value
ЖМ, кг	**36,38 [28,52; 42,15]**	**35,83 [26,01; 42,09]**	**0,030**
ОВ, кг	**41,51 [38,72; 46,86]**	**40,42 [37,55; 45,07]**	**0,030**
ОЖ, кг	35,08 [33,33; 40,68]	34,89 [32,58; 38,90]	0,074
Внеклеточная жидкость, кг	10,60 [9,45; 12,43]	10,81 [9,31; 12,02]	0,943
Внутриклеточная жидкость, кг	25,58 [22,37; 28,01]	24,84 [22,11; 27,08]	0,120
БЖМ, кг	**56,71 [52,90; 64,01]**	**55,22 [51,29; 61,56]**	**0,030**
АКМ, кг	**39,37 [35,75; 43,14]**	**39,78 [34,38; 42,13]**	**0,021**
Сухая КМ, кг	**10,10 [9,16; 11,06]**	**10,20 [8,81; 10,80]**	**0,021**

Таблица 7 - Изменения биохимических показателей участников группы №2 в ходе трехмесячного наблюдения

Показатель	В начале исследования	Через 3 месяца наблюдения	P-value
Тощаковая глюкоза, ммоль/л	4,87 [4,24; 6,00]	4,75 [3,83; 5,53]	0,298
HbA1C, %	5,60 [5,27; 5,80]	5,70 [5,45; 5,80]	0,953
ОХ, ммоль/л	6,72 [4,57; 7,70]	5,48 [4,75; 7,40]	0,221
хЛПВП, ммоль/л	1,23 [1,07; 1,64]	1,13 [0,81; 1,67]	0,586
хЛПНП, ммоль/л	1,08 [0,81; 1,52]	0,98 [0,68; 1,25]	0,184
ТГ, ммоль/л	1,31 [0,56; 2,17]	1,37 [0,98; 2,31]	0,480
Инсулин, мМЕ/л	3,75 [1,45; 5,93]	4,27 [2,24; 7,57]	0,181
С-пептид, пмоль/л	200,35 [163,41; 360,05]	229,57 [133,77; 506,36]	0,485
HOMA-IR, ед	0,98 [0,42; 1,36]	0,93 [0,45; 1,54]	0,836
HOMA-B, ед	36,24 [19,44; 101,69]	59,65 [32,52; 124,60]	0,836
HOMA-IR (СР), ед	0,98 [0,42; 1,36]	1,85 [1,70; 2,17]	0,918
HOMA-B (СР), ед	36,24 [19,44; 101,69]	42,33 [23,12; 200,65]	0,836

Третья группа состояла из 19 человек (17 женщин, из них 10 в периоде менопаузы, и 2 мужчин, средний возраст группы 52±14 лет) в Стадии 2 развитии НУО – у 10 (52,6%) человек определялась НГН, у 9 (47,4%) человек – НТГ. Данной группе участников исследования дополнительно к модификации образа жизни в процессе рандомизации был назначен метформин.

Участники группы показали значимое снижение массы тела, уменьшение объемов тела (Таблица 8) за счет жирового, активно-клеточного и водного компонентов (Таблица 9). Уменьшение показателей WHtR и BAI свидетельствует о перераспределении жировой ткани за счет снижения висцерального компонента, что соотносится с увеличением хЛПВП (Таблица 10).

Таблица 8 - Изменения антропометрических показателей участников группы №3 в ходе трехмесячного наблюдения

Показатель	**В начале исследования**	**Через 3 месяца наблюдения**	**P-value**
Масса тела, кг	**91,70 [82,75; 101,50]**	**86,50 [75,75; 95,25]**	**0,001**
ИМТ, кг/м^2	**35,26 [31,42; 40,33]**	**32,41 [29,66; 37,32]**	**<0,001**
ОТ, см	**107,00 [96,00; 112,00]**	**103,00 [94,00; 110,50]**	**0,034**
ОБ, см	**121,00 [110,00; 127,00]**	**115,00 [106,50; 125,50]**	**0,003**
ОТ/ОБ, ед	0,88 [0,86; 0,93]	0,90 [0,85; 0,93]	0,561
WHtR, ед	**0,66 [0,59; 0,70]**	**0,63 [0,58; 0,70]**	**0,022**
BAI, ед	**34,37 [28,00; 38,22]**	**31,49 [28,11; 37,85]**	**0,022**
WWI, ед	11,22 [10,64; 11,63]	11,13 [10,32; 11,65]	0,485

Таблица 9 - Изменения в композиционном составе тела участников группы №3 в ходе трехмесячного наблюдения

Показатель	**В начале исследования**	**Через 3 месяца наблюдения**	**P-value**
ЖМ, кг	**36,21 [28,45; 41,57]**	**31,69 [26,84; 39,47]**	**0,002**
ОВ, кг	**41,33 [37,26; 43,66]**	**40,17 [36,38; 42,63]**	**0,009**
ОЖ, кг	**33,29 [31,59; 36,63]**	**32,86 [30,61; 35,25]**	**0,007**
Внеклеточная жидкость, кг	10,89 [9,76; 11,81]	10,57 [9,74; 11,46]	0,244
Внутриклеточная жидкость, кг	**23,22 [21,41; 24,84]**	**22,10 [21,01; 24,19]**	**0,001**
БЖМ, кг	**56,46 [50,90; 59,64]**	**54,88 [49,70; 58,24]**	**0,009**
АКМ, кг	**38,14 [34,02; 40,11]**	**36,94 [33,15; 38,82]**	**0,001**
Сухая КМ, кг	**9,78 [8,72; 10,28]**	**9,47 [8,50; 9,95]**	**0,001**

Таблица 10 - Изменения в биохимических показателях участников группы №3 в ходе трехмесячного наблюдения

Показатель	В начале исследования	Через 3 месяца наблюдения	P-value
Тощаковая глюкоза, ммоль/л	5,34 [4,15; 5,98]	5,00 [4,55; 5,83]	0,433
HbA1C, %	5,85 [5,47; 5,97]	5,50 [5,40; 5,92]	0,137
ОХ, ммоль/л	5,46 [3,91; 7,28]	4,96 [4,01; 5,78]	0,095
хЛПВП, ммоль/л	**1,00 [0,82; 1,44]**	**1,58 [1,20; 2,42]**	**0,013**
хЛПНП, ммоль/л	1,18 [0,72; 1,46]	1,08 [1,01; 1,83]	0,962
ТГ, ммоль/л	1,76 [0,95; 2,47]	1,56 [0,80; 2,22]	0,281
Инсулин, мМЕ/л	4,41 [3,13; 5,95]	4,83 [2,98; 7,66]	0,959
С-пептид, пмоль/л	291,45 [166,76; 799,06]	301,82 [177,87; 867,44]	0,756
HOMA-IR, ед	1,06 [0,64; 1,40]	1,08 [0,73; 1,63]	0,836
HOMA-B, ед	60,77 [28,29; 166,20]	72,82 [29,41; 109,89]	0,535
HOMA-IR (СР), ед	2,08 [1,77; 3,14]	2,09 [1,78; 3,29]	0,717
HOMA-B (СР), ед	76,62 [26,98; 195,32]	54,64 [21,24; 146,24]	0,679

19 участникам четвертой группы (16 женщин, из них 10 в периоде менопаузы, и 3 мужчин, средний возраст группы 54±12 лет) была установлена Стадия 3 развития НУО, то есть впервые обнаружен СД 2 типа. Участники данной группы в соответствии с «Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (9-й выпуск, 2019 г.) [1] принимали метформин на фоне модификации образа жизни.

Участники группы характеризовались уменьшением массы тела (Таблица 11) за счет жирового, активно-клеточного и водного компонентов (Таблица 12), уменьшением висцерального жироотложения согласно уменьшению антропометрических индексов (Таблица 11), а также снижением уровня тощаковой гликемии и тенденцией к снижению HbA1c (Таблица 13).

Таблица 11 - Изменения антропометрических показателей участников группы №4 в ходе трехмесячного наблюдения

Показатель	В начале исследования	Через 3 месяца наблюдения	P-value
Масса тела, кг	**100,20 [85,25; 109,25]**	**91,60 [80,62; 104,87]**	**0,001**
ИМТ, кг/м^2	**39,16 [31,88; 40,53]**	**36,23 [29,98; 39,84]**	**<0,001**
ОТ, см	**111,50 [105,50; 119,25]**	**108,00 [101,50; 115,50]**	**0,003**
ОБ, см	**121,50 [111,75; 127,25]**	**120,00 [105,50; 126,25]**	**0,003**
ОТ/ОБ, ед	0,91 [0,88; 0,94]	0,90 [0,88; 0,94]	0,874
WHtR, ед	**0,69 [0,63; 0,73]**	**0,67 [0,62; 0,72]**	**0,003**
BAI, ед	**37,61 [30,13; 41,46]**	**35,37 [28,91; 39,71]**	**0,003**
WWI, ед	11,28 [10,99; 11,70]	11,27 [10,85; 11,64]	0,133

Таблица 12 - Изменения в композиционном составе тела участников группы №4 в ходе трехмесячного наблюдения

Показатель	В начале исследования	Через 3 месяца наблюдения	P-value
ЖМ, кг	**37,31 [28,54; 43,49]**	**32,29 [23,67; 38,49]**	**0,001**
ОВ, кг	44,07 [38,68; 48,48]	42,44 [38,47; 48,83]	0,286
ОЖ, кг	**36,13 [30,86; 38,69]**	**34,85 [30,39; 37,63]**	**0,045**
Внеклеточная жидкость, кг	11,67 [10,02; 12,47]	11,45 [10,58; 12,49]	0,257
Внутриклеточная жидкость, кг	**24,09 [21,35; 26,20]**	**22,98 [20,02; 25,94]**	**0,001**
БЖМ, кг	60,21 [52,85; 66,23]	57,98 [52,56; 66,71]	0,286
АКМ, кг	**39,16 [34,99; 45,11]**	**37,97 [34,29; 45,01]**	**0,028**
Сухая КМ, кг	**10,04 [8,97; 11,56]**	**9,74 [8,79; 11,54]**	**0,028**

Таблица 13 - Изменения биохимических показателей участников группы №4 в ходе трехмесячного наблюдения

Показатель	В начале исследования	Через 3 месяца наблюдения	P-value
Тощаковая глюкоза, ммоль/л	**5,98 [4,80; 6,58]**	**5,50 [4,60; 5,70]**	**0,023**
HbA1C, %	6,30 [5,80; 6,50]	6,05 [5,62; 6,27]	0,068
ОХ, ммоль/л	5,82 [4,98; 6,20]	5,58 [4,61; 6,41]	0,910
хЛПВП, ммоль/л	1,28 [0,83; 1,62]	1,31 [0,93; 1,77]	0,807
хЛПНП, ммоль/л	1,69 [1,26; 1,97]	1,76 [0,79; 3,42]	0,552
ТГ, ммоль/л	1,57 [1,12; 3,20]	1,79 [1,18; 2,99]	0,182
Инсулин, мМЕ/л	5,38 [4,59; 11,01]	4,88 [1,83; 7,52]	0,381
С-пептид, пмоль/л	324,01 [166,45; 785,06]	267,41 [186,81; 1042,80]	0,868
HOMA-IR, ед	1,75 [1,00; 3,22]	0,92 [0,43; 1,61]	0,124
HOMA-B, ед	62,28 [40,36; 91,07]	47,13 [18,54; 107,16]	0,433
HOMA-IR (CP), ед	2,05 [1,83; 3,34]	2,00 [1,84; 3,66]	0,925
HOMA-B (CP), ед	51,52 [18,61; 79,08]	54,35 [21,59; 151,82]	0,363

Оценка динамики показателей, принятых в качестве характеристик эффективности проводимого лечения, не показала различий между группами сравнения (Таблица 14). Ввиду различий в возрасте между группами №1 и №4, №2 и №4, оценка проведена с поправкой на возраст при помощи метода псевдорандомизации.

Таблица 14 - Достижение целей терапии ранних НУО в изучаемых группах

Показатель (% лиц в группе, достигших цели)	**Группа №1 (n=39)**	**Группа №2 (n=27)**	**Группа №3 (n=19)**	**Группа №4 (n=19)**	**P-value**
Достижение целевой массы тела	33,3	33,3	47,1	44,4	≥0,05
Снижение ЖМ	90,5	66,7	70,6	88,9	≥0,05
Снижение тощаковой гликемии	76,5	69,2	60,5	78,6	≥0,05
Снижение хЛПНП	73,3	66,7	56,8	56,2	≥0,05
Снижение HOMA-IR (СР)	50,0	50,0	53,8	50,0	≥0,05

Таким образом, количество человек, достигших той или иной цели терапии ранних НУО, во всех группах было сопоставимо (p≥0,05). Динамика антропометрических, лабораторных и инструментальных показателей в выделенных группах отсутствовала (p≥0,05).

Из числа общей выборки лишь 8 участников исследования (7 женщин, из них 3 в периоде менопаузы и 1 мужчина; средний возраст 51±14 лет) характеризовались достижением всех целей терапии ранних НУО. Из них у 2 человек была нормогликемия в сочетании с факторами риска СД 2 типа, у 4 человек был обнаружена НТГ, при этом 2 исследуемых придерживались только модификации образа жизни и также 2 исследуемых дополнительно к изменению образа жизни принимали метформин. У 2 человек был впервые обнаружен СД 2 типа и назначен метформин дополнительно к модификации образа жизни.

Участники исследования, достигшие всех целей терапии, не отличались по возрасту от участников, не достигших всех целей терапии ранних НУО (p≥0,05). Вероятность как достижения, так и недостижения всех целей терапии при приеме метформина дополнительно к модификации образа жизни была равнозначной (ОШ 1,75; 95% ДИ 0,41-7,49; p=0,467). Исследуемые обеих групп также не различались по изначальным антропометрическим и биоимпедансным характеристикам (Таблица 15, Таблица 16). Статистический анализ показал разницу в исходном уровне инсулина среди лиц сравниваемых групп

при отсутствии значимых отличий в уровне С-пептида и индексов моделей HOMA, в связи с чем обнаруженные различия в уровне инсулина не имеют клинической значимости (Таблица 17).

Таблица 15 - Изначальные антропометрические характеристики участников исследования, достигших и не достигших всех целей терапии ранних НУО

Показатель	Лица, не достигшие всех целей терапии (n=96)	Лица, достигшие всех целей терапии (n=8)	P-value
Масса тела, кг	91,00 [79,50; 102,50]	94,65 [81,35; 106,05]	0,792
ИМТ, кг/м^2	33,22 [29,82; 37,09]	36,25 [31,58; 40,16]	0,256
ОТ, см	105,00 [97,00; 113,00]	109,50 [99,50; 122,50]	0,396
ОБ, см	114,00 [109,00; 124,00]	117,50 [112,00; 128,50]	0,437
ОТ/ОБ, ед	0,91 [0,87; 0,95]	0,92 [0,90; 0,93]	0,634
WHtR, ед	0,63 [0,58; 0,69]	0,69 [0,63; 0,76]	0,178
BAI, ед	31,17 [27,33; 36,38]	37,13 [32,66; 40,71]	0,063
WWI, ед	11,18 [10,79; 11,38]	11,43 [10,95; 11,45]	0,375

Таблица 16 - Изначальные биоимпедансные характеристики участников исследования, достигших и не достигших всех целей терапии ранних НУО

Показатель	Лица, не достигшие всех целей терапии (n=96)	Лица, достигшие всех целей терапии (n=8)	P-value
ЖМ, кг	33,69 [28,41; 39,78]	38,09 [29,77; 44,50]	0,563
ОВ, кг	41,06 [37,06; 44,09]	42,35 [35,76; 44,41]	0,964
ОЖ, кг	34,76 [31,37; 37,66]	34,41 [31,07; 36,87]	0,705
Внеклеточная жидкость, кг	10,80 [9,76; 12,03]	11,28 [8,79; 12,39]	1,000
Внутриклеточная жидкость, кг	23,71 [21,53; 25,77]	23,46 [21,31; 25,12]	0,608
БЖМ, кг	56,10 [50,63; 60,24]	57,86 [48,85; 60,68]	0,969
АКМ, кг	37,98 [34,43; 41,16]	38,97 [33,29; 40,17]	0,903
Сухая КМ, кг	9,74 [8,82; 10,55]	9,99 [8,53; 10,30]	0,898

Таблица 17 - Изначальные лабораторные характеристики участников исследования, достигших и не достигших всех целей терапии ранних НУО

Показатель	Лица, не достигшие всех целей терапии (n=96)	Лица, достигшие всех целей терапии (n=8)	P-value
Тощаковая глюкоза, ммоль/л	5,00 [4,49; 6,10]	5,30 [4,06; 5,76]	0,644
HbA1C, %	5,75 [5,40; 6,00]	5,50 [5,35; 5,95]	0,602
ОХ, ммоль/л	5,82 [4,51; 7,31]	5,45 [3,97; 6,79]	0,419
хЛПВП, ммоль/л	1,20 [0,89; 1,54]	1,42 [1,20; 2,69]	0,166
хЛПНП, ммоль/л	1,31 [0,94; 1,73]	1,18 [1,16; 2,47]	0,717
ТГ, ммоль/л	2,57 [1,92; 2,68]	2,14 [0,53; 2,74]	0,437
Инсулин, мМЕ/л	**4,59 [2,92; 6,35]**	**6,89 [5,68; 12,49]**	**0,030**
С-пептид, пмоль/л	227,00 [155,68; 547,05]	280,35 [209,36; 1313,04]	0,233
HOMA-IR, ед	1,16 [0,75; 1,53]	1,67 [0,86; 3,30]	0,234
HOMA-B, ед	56,53 [26,39; 107,95]	81,90 [45,44; 262,07]	0,362
HOMA-IR (CP), ед	1,99 [1,76; 2,69]	1,99 [1,81; 3,85]	0,411
HOMA-B (CP), ед	46,16 [20,55; 126,72]	67,36 [21,08; 1132,22]	0,501

В ходе наблюдения лица, достигшие всех целей терапии ранних НУО, показали более значимое снижение массы тела (Таблица 18) за счет жирового, водного и активно-клеточного компонентов тела (Таблица 19), а также снижение индексов HOMA-IR и HOMA-IR (СР) и, как следствие, более значимое снижение уровня С-пептида (Таблица 20).

Таблица 18 - Динамика антропометрических показателей участников исследования, достигших и не достигших всех целей терапии ранних НУО, за период трехмесячного наблюдения

Динамика показателя (%)	**Лица, не достигшие всех целей терапии (n=96)**	**Лица, достигшие всех целей терапии (n=8)**	**P-value**
Масса тела	**-2,38 [-6,43; -0,22]**	**-9,47 [-10,78; -6,93]**	**0,001**
ИМТ	**-2,39 [-6,29; -0,32]**	**-8,88 [-10,77; -6,94]**	**0,001**
ОТ	-3,57 [-6,55; 0,00]	-5,37 [-7,31; -2,72]	0,168
ОБ	**-2,67 [-4,80; 0,00]**	**-5,59 [-7,64; -4,17]**	**0,021**
ОТ/ОБ	-1,04 [-4,00; 2,19]	0,59 [-2,70; 3,23]	0,568
WHtR	-3,57 [-6,55; 0,00]	-5,37 [-7,31; -2,72]	0,168
BAI	-5,26 [-10,15; 0,00]	-8,14 [-10,61; -4,05]	0,213
WWI	-6,22 [-9,85; 0,00]	-7,21 [-10,70; -1,15]	0,313

Таблица 19 - Динамика биоимпедансных показателей участников исследования, достигших и не достигших всех целей терапии ранних НУО, за период трехмесячного наблюдения

Динамика показателя (%)	**Лица, не достигшие всех целей терапии (n=96)**	**Лица, достигшие всех целей терапии (n=8)**	**P-value**
ЖМ	**-7,10 [-15,55; -0,42]**	**-15,04 [-20,48; -12,23]**	**0,021**
ОВ	**-0,59 [-3,38; 2,15]**	**-4,44 [-6,18; -2,61]**	**0,014**
ОЖ	**-0,48 [-3,28; 2,15]**	**-4,45 [-6,05; -2,59]**	**0,010**
Внеклеточная жидкость	1,37 [-5,16; 10,81]	-2,16 [-6,77; 1,56]	1,000
Внутриклеточная жидкость	-1,92 [-3,62; 0,20]	-6,53 [-7,54; -4,52]	0,608
БЖМ	**-0,60 [-3,37; 2,15]**	**-4,44 [-6,17; -2,61]**	**0,014**
АКМ	**-1,91 [-3,83; 0,67]**	**-6,39 [-7,54; -4,51]**	**0,003**
Сухая КМ	**-1,88 [-3,83; 0,59]**	**-6,46 [-7,51; -4,53]**	**0,003**

Таблица 20 - Динамика биохимических показателей участников исследования, достигших и не достигших всех целей терапии ранних НУО, за период трехмесячного наблюдения

Динамика показателя (%)	**Лица, не достигшие всех целей терапии (n=96)**	**Лица, достигшие всех целей терапии (n=8)**	**P-value**
Тощаковая глюкоза	-2,10 [-17,06; 17,07]	-14,32 [-16,69; -5,56]	0,107
HbA1C	-1,87 [-6,27; 4,18]	-1,88 [-2,89; 5,40]	0,266
ОХ	-3,51 [-25,32; 16,75]	-1,90 [-3,64; 21,59]	0,347
хЛПВП	3,43 [-20,94; 75,70]	-11,65 [-47,51; 66,67]	0,396
хЛПНП	**-9,90 [-36,84; 41,37]**	**-42,86 [-58,92; -26,63]**	**0,021**
ТГ	-7,16 [-46,70; 40,42]	68,00 [-21,57; 361,38]	0,280
Инсулин	**6,89 [-53,10; 73,14]**	**3,81 [5,68; 12,49]**	**0,047**
С-пептид	**24,22 [-34,13; 146,76]**	**-27,90 [-47,04; -21,57]**	**0,023**
HOMA-IR	**1,42 [-54,84; 71,00]**	**-64,13 [-77,15; -15,19]**	**0,034**
HOMA-B	-14,03 [-66,79; 114,24]	-70,02 [-83,90; -5,60]	0,128
HOMA-IR (СР)	**4,52 [-11,38; 35,73]**	**-14,14 [-19,17; -6,33]**	**0,013**
HOMA-B (СР)	23,04 [-38,35; 160,83]	-11,43 [-57,96; 15,43]	0,501

Таким образом, эффективность терапии ранних НУО сопряжена с улучшением чувствительности тканей к действию инсулина, что обосновывает назначение метформина в качестве препарата терапии ранних НУО. В данном исследовании у лиц с предиабетом прием метформина дополнительно к модификации образа жизни не ускорил снижение массы тела, гликемии, ОХ и его отдельных фракций, но способствовал перераспределению жировой ткани, а именно уменьшению ее объема в области живота.

3.2 Результаты лечения ранних нарушений углеводного обмена с учетом генетических характеристик участников исследования

Следующим этапом исследования являлась оценка динамики антропометрических данных, композиционного состава тела, биохимических показателей с учетом носительства различных вариантов изучаемых генетических маркеров независимо от выбранного метода терапии ранних НУО.

3.2.1 Ассоциация полиморфизма rs1042714 гена *ADRB2* с эффективностью терапии ранних нарушений углеводного обмена

Носителем генотипа CC полиморфизма rs1042714 гена *ADRB2* в общей выборке был 41 человек (35 женщин, из них 15 в периоде менопаузы, и 6 мужчин; средний возраст группы 47±14 лет). В данной группе у 15 (36,6%) человек отсутствовали НУО, у 10 (24,4%) человек наблюдалась НГН, у 9 (22,0%) человек была обнаружена НТГ и у 7 (17,1%) человек впервые выявленный СД 2 типа (Рисунок 1). 12 (29,2%) участников группы принимали метформин.

35 участников общей группы (30 женщин, из них 12 в периоде менопаузы, и 5 мужчин; средний возраст группы 49±16 лет) являлись гетерозиготными носителями CG полиморфизма rs1042714 гена *ADRB2*. У 14 (40,0%) человек отсутствовали НУО, у 6 (17,1%) человек определялась НГН, у 9 (25,8%) человек – НТГ, у 6 (17,1%) человек был впервые выявлен СД 2 типа (Рисунок 1). 14 (40,0%) человек из данной группы получали терапию метформином.

28 исследуемых общей выборки являлись носителями генотипа GG (25 женщин, из них 8 в периоде менопаузы, и 3 мужчин; средний возраст группы 47±15 лет). В данной группе у 10 (35,8%) человек отсутствовали НУО, у 6 (21,4%) человек была определена НГН, у 6 (21,4%) человек - НТГ, у 6 (21,4%) человек был впервые обнаружен СД 2 типа (Рисунок 1). Терапию метформином получали 12 (42,8%) участников группы.

Из числа общей выборки носителями минорного аллеля G были 63 человека (55 женщин, из них 20 в периоде менопаузы, и 8 мужчин; средний возраст группы 47±15 лет). Среди данной группы у 24 (38,2%) человек не было НУО, у 12 (19,0%) человек была обнаружена НГН, у 15 (23,8%) человек - НТГ, у 12 (19,0%) человек - СД 2 типа (Рисунок 1). Метформин принимали 26 (41,2%) участников группы.

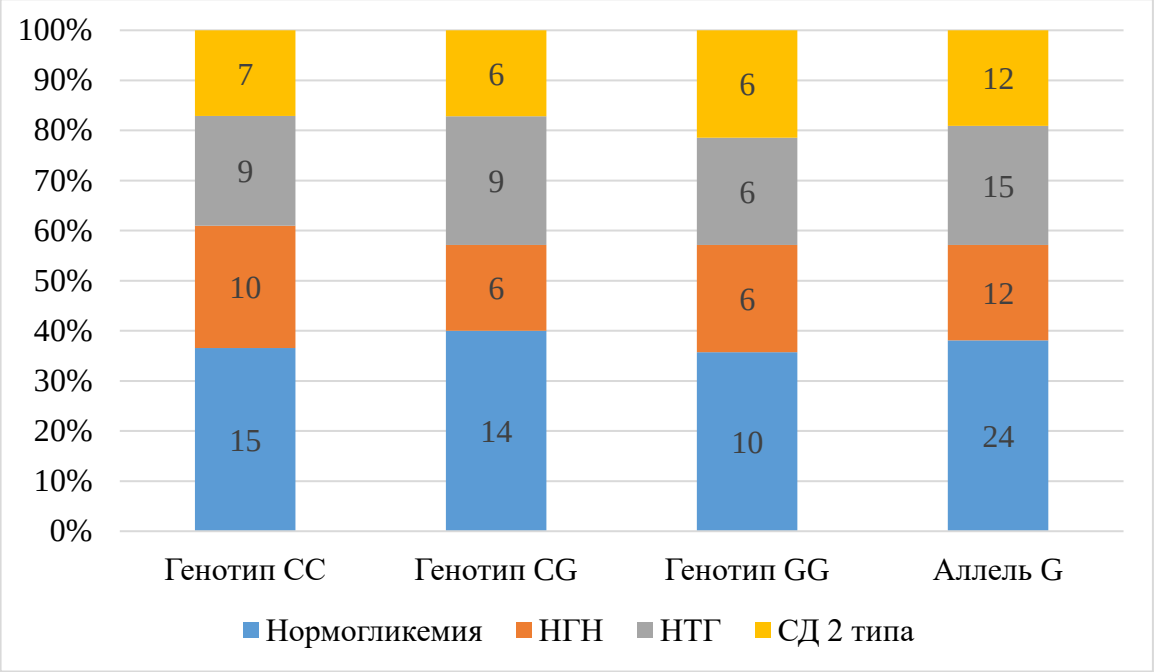


Рисунок 1 - Распределение ранних НУО среди исследуемых с различными вариантами полиморфизма rs1042714 гена *ADRB2*

Носители генотипов CC, CG и GG были сопоставимы между собой по возрасту, половому распределению, менопаузальному статусу, распространенности ранних НУО, приему метформина ($p \geq 0,05$). Различия в изначальных антропометрических параметрах, композиционном составе тела, биохимических показателях среди носителей различных генотипов ОНП rs1042714 гена *ADRB2* обнаружены не были ($p \geq 0,05$).

Участники исследования с отсутствием и носительством минорного аллеля G были сопоставимы между собой по возрасту, половому распределению, менопаузальному статусу, распространенности ранних НУО, приему метформина и не имели различий в изначальных антропометрических, композиционных и биохимических параметрах ($p \geq 0,05$).

По истечении периода трехмесячного наблюдения не было установлено ассоциации полиморфизма rs1042714 гена *ADRB2* с динамикой антропометрических показателей и состава тела у участников исследования ($p \geq 0,05$).

Носители генотипа CC полиморфного локуса rs1042714 гена *ADRB2* характеризовались снижением уровней тощаковой гликемии ($p=0,049$), С-пептида ($p=0,016$) и индекса HOMA-IR (CP) ($p=0,035$), что говорит об улучшении

чувствительности тканей к инсулину, в то время как среди носителей генотипов CG и GG данные показатели возросли. При этом индекс HOMA-B, наоборот, значимо вырос среди носителей генотипа CC и снизился среди носителей минорного аллеля G (p=0,021). Однако, принимая во внимание динамику С-пептида, а также то, что изменение индекса HOMA-B (CP), обладающего большей специфичностью, не различалось у носителей различных вариантов полиморфизма rs1042714 гена *ADRB2*, мы можем судить об отсутствии значимых различий в функционировании бета-клеток среди гомозиготных носителей CC и носителей аллеля G (Таблица 21).

Таблица 21 – Динамика показателей биохимического профиля исследуемых общей выборки с учетом носительства аллеля G полиморфизма rs1042714 гена *ADRB2*

Динамика показателя (%)	**Генотип CC (n=41)**	**Генотипы CG+GG (n=63)**	**P-value**
Тощаковая глюкоза	**-12,50 [-17,36; -0,05]**	**0,00 [-15,70; 19,58]**	**0,049**
HbA1c	-1,61 [-3,57; 5,26]	-2,64 [-5,88; 4,18]	0,479
ОХ	4,20 [-24,23; 20,04]	-5,02 [-20,43; 6,09]	0,317
хЛПНП	-10,60 [-31,42; 41,30]	-16,39 [-39,62; 32,97]	0,446
хЛПВП	3,43 [-24,29; 60,52]	2,87 [-20,48; 86,21]	0,675
ТГ	**-17,73 [-60,46; -2,53]**	**3,12 [-32,94; 84,06]**	**0,047**
Инсулин	3,61 [-50,90; 68,04]	-10,14 [-59,91; 73,55]	0,856
С-пептид	**-20,89 [-40,55; 27,90]**	**50,01 [-27,95; 174,87]**	**0,016**
HOMA-IR	8,04 [-54,35; 45,29]	-27,78 [-58,81; 61,24]	0,419
HOMA-B	**34,26 [-58,80; 144,99]**	**-34,85 [-78,27; 36,15]**	**0,021**
HOMA-IR (CP)	**-6,82 [-17,25; 7,39]**	**8,13 [-11,78; 46,50]**	**0,035**
HOMA-B (CP)	21,60 [-14,85; 80,85]	7,88 [-57,29; 188,73]	0,879

3.2.2 Ассоциация полиморфизма rs4994 гена *ADRB3* с эффективностью терапии ранних нарушений углеводного обмена

Гомозиготными носителями TT генетического варианта rs4994 гена *ADRB3* являлся 71 человек (61 женщина, из них 25 в периоде менопаузы, и 10 мужчин; средний возраст группы 46±15 лет) из общей выборки. У 25 (35,2%) человек отсутствовали НУО, у 13 (18,3%) человек была выявлена НГН, у 19 (26,8%) человек обнаружена НТГ, и у 14 (19,7%) человек выставлен диагноз впервые выявленного СД 2 типа (Рисунок 2). 27 (38,0%) участников группы получали терапию метформином.

Гетерозиготным носителем генотипа TC был 31 исследуемый из числа общей выборки (28 женщин, из них 9 в периоде менопаузы, и 3 мужчин; средний возраст группы 49±12 лет). У 14 (45,2%) человек отсутствовали НУО, у 8 (25,8%) человек

- НГН, у 4 (12,9%) человек – НТГ, у 5 (16,1%) человек был выставлен диагноз СД 2 типа (Рисунок 2). 11 (35,5%) участников данной группы принимали метформин.

2 исследуемых из числа общей выборки являлись носителями генотипа CC полиморфизма rs4994 гена *ADRB3*. Исследуемый 1 – женщина 48 лет, в периоде менопаузы, с НТГ, не принимающая метформин. Исследуемый 2 – мужчина 46 лет, с выявленной НГН, не получающий терапию метформином (Рисунок 2).

Носителями минорного аллеля C полиморфного локуса rs4994 гена *ADRB3* в общей выборке были 33 человека (29 женщин, из них 10 в периоде менопаузы, и 4 мужчин; средний возраст группы 49±12 лет). В данной группе у 14 (42,4%) человек не было НУО, у 9 (27,2%) человек была выявлена НГН, у 5 (15,2%) человек - НТГ, у 5 (15,2%) человек - СД 2 типа (Рисунок 2). Метформин принимали 10 (30,3%) человек.

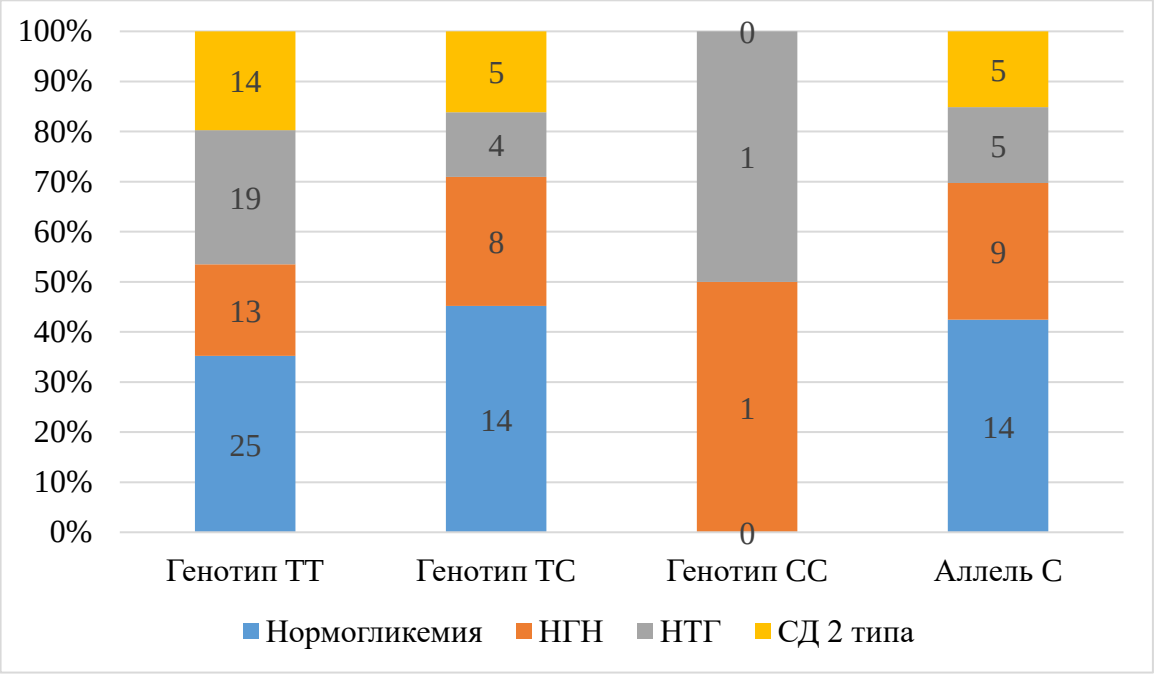


Рисунок 2 - Распределение ранних НУО среди исследуемых с различными вариантами полиморфизма rs4994 гена *ADRB3*

Ввиду редкой встречаемости генотипа CC полиморфизма rs4994 гена *ADRB3* как в общей выборке исследуемых, так и в популяции в целом (0,4% по данным базы «1000 genomes» [156]), далее был проведен анализ результатов лечения только с учетом носительства минорного аллеля C генетического маркера rs4994 гена *ADRB3*.

Носители генотипа ТТ полиморфизма rs4994 гена *ADRB3* не отличались по возрасту, половой принадлежности, менопаузальному статусу, видам ранних НУО, принадлежности к группам терапии от носителей генотипов ТТ+ТС ($p \geq 0,05$). При анализе антропометрических данных были обнаружены различия в ОТ среди гомозиготных носителей ТТ и носителей аллеля С (105 [95; 110] см против 108 [98; 117] см, соответственно; $p=0,044$) при отсутствии различий в композиционном составе тела ($p \geq 0,05$). Известно, что увеличение ОТ является неблагоприятным фактором развития дислипидемии [26], что подтверждается данными липидного профиля. Носители минорного аллеля С характеризовались более высоким уровнем ОХ, хЛПНП и ТГ (Таблица 22).

Таблица 22 - Различия в биохимическом профиле исследуемых общей выборки с учетом носительства аллеля С полиморфизма rs4994 гена *ADRB3*

Показатель	**Генотип ТТ (n=71)**	**Генотип ТС+СС (n=33)**	**P-value**
Тощаковая глюкоза, ммоль/л	4,90 [4,50; 5,89]	5,49 [4,50; 6,53]	0,194
HbA1c, %	5,70 [5,45; 5,95]	5,80 [5,30; 6,00]	0,885
ОХ, ммоль/л	**5,49 [4,32; 6,40]**	**7,04 [5,45; 7,84]**	**0,003**
хЛПВП, ммоль/л	1,26 [0,92; 1,63]	1,14 [0,79; 1,47]	0,101
хЛПНП, ммоль/л	1,08 [0,68; 1,71]	1,33 [1,09; 1,77]	0,065
ТГ, ммоль/л	**1,40 [0,77; 2,08]**	**1,76 [1,31; 2,71]**	**0,041**
Инсулин, мМЕ/л	4,95 [3,26; 6,99]	4,36 [2,63; 6,17]	0,418
С-пептид, пмоль/л	231,41 [154,78; 552,47]	233,37 [177,69; 676,25]	0,638
HOMA-IR, ед	1,90 [1,75; 2,55]	1,05 [0,85; 1,54]	0,887
HOMA-B, ед	63,92 [35,51; 129,89]	45,08 [23,69; 100,30]	0,171
HOMA-IR (СР), ед	1,90 [1,75; 2,55]	2,10 [1,84; 2,89]	0,232
HOMA-B (СР), ед	45,78 [21,73; 101,45]	53,40 [16,71; 143,47]	0,728

При оценке динамики антропометрических показателей исследуемых общей выборки было обнаружено, что носители минорного аллеля С характеризовались более выраженным снижением массы тела и уменьшением индексом ИМТ через 3 месяца от начала наблюдения (Таблица 23). Снижение массы тела происходило преимущественно за счет ЖМ (Таблица 24).

Таблица 23 - Динамика антропометрических показателей исследуемых общей выборки с учетом носительства аллеля С полиморфизма rs4994 гена *ADRB3*

Динамика показателя (%)	**Генотип ТТ (n=71)**	**Генотипы ТС+СС (n=33)**	**P-value**
Масса тела	**-2,29 [-6,30; -0,22]**	**-4,90 [-8,33; -1,77]**	**0,043**
ИМТ	**-2,32 [-6,29; -0,32]**	**-4,93 [-8,16; -1,70]**	**0,030**
ОТ	-2,67 [-6,06; -0,86]	-4,67 [-7,49; -0,51]	0,291
ОБ	-2,54 [-5,00; 0,00]	-3,71 [-5,86; -1,20]	0,105
ОТ/ОБ	-1,04 [-4,00; 2,10]	0,00 [-3,94; 3,75]	0,517
WHtR	-2,67 [-6,06; -0,86]	-4,67 [-7,49; -0,51]	0,291
BAI	-4,00 [-9,64; -1,31]	-7,25 [-11,69; -0,86]	0,355
WWI	-1,54 [-3,94; 1,12]	-2,44 [-4,97; 1,22]	0,945

Таблица 24 - Динамика показателей композиционного состава тела исследуемых общей выборки с учетом носительства аллеля С полиморфизма rs4994 гена *ADRB3*

Динамика показателя (%)	**Генотип ТТ (n=71)**	**Генотипы ТС+СС (n=33)**	**P-value**
ЖМ	**-5,17 [-14,23; -0,21]**	**-14,77 [-19,28; -5,19]**	**0,013**
ОВ	-0,99 [-3,30; 1,95]	-1,05 [-4,77; 2,55]	0,812
ОЖ	-1,01 [-3,28; 2,13]	-0,58 [-4,52; 2,03]	0,575
Внеклеточная жидкость	0,60 [-4,50; 10,75]	1,51 [-7,14; 9,33]	0,684
Внутриклеточная жидкость	-1,92 [-3,71; 0,00]	-2,49 [-5,49; 0,24]	0,500
БЖМ	-1,00 [-3,30; 1,93]	-1,04 [-4,77; 2,55]	0,812
АКМ	-1,93 [-3,83; 0,30]	-2,55 [-5,48; 0,35]	0,565
Сухая КМ	-1,90 [-3,83; 0,26]	-2,58 [-5,44; 0,36]	0,555

Известно, что уменьшение объема жировой ткани способствует снижению инсулинорезистентности, что подтверждено динамикой биохимического профиля. Носители аллеля С полиморфного локуса rs4994 гена *ADRB3* характеризовались значимым снижением индекса HOMA-IR (CP) через 3 месяца от начала наблюдения, что свидетельствует об улучшении чувствительности тканей к действию инсулина, в то время как у носителей генотипа ТТ наблюдался рост индекса HOMA-IR (CP) (Таблица 25).

Таблица 25 – Динамика показателей биохимического профиля исследуемых общей выборки с учетом носительства аллеля С полиморфизма rs4994 гена *ADRB3*

Динамика показателя (%)	**Генотип ТТ (n=71)**	**Генотипы ТС+СС (n=33)**	**P-value**
Глюкоза	-2,59 [-15,34; 16,49]	-14,06 [-18,56; 9,52]	0,252
HbA1c	-1,96 [-3,70; 3,17]	0,13 [-6,83; 5,31]	0,860
ОХ	**2,13 [-17,16; 19,75]**	**-17,33 [-32,96; 3,20]**	**0,023**
хЛПНП	-17,02 [-40,38; 28,15]	-4,76 [-30,63; 141,78]	0,175
хЛПВП	2,69 [-23,30; 60,52]	14,53 [-16,98; 137,75]	0,303
ТГ	-5,56 [-43,52; 60,54]	-9,39 [-47,87; 32,28]	0,816
Инсулин	-15,07 [-63,48; 53,38]	13,23 [-27,99; 72,73]	0,127
С-пептид	19,18 [-27,95; 155,37]	-9,73 [-58,49; 54,16]	0,108
HOMA-IR	-23,86 [-64,08; 67,42]	1,42 [-44,86; 36,99]	0,485
HOMA-B	-19,04 [-74,26; 65,81]	-2,37 [-59,33; 192,36]	0,464
HOMA-IR (СР)	**6,86 [-7,47; 46,50]**	**-12,47 [-21,08; 4,10]**	**0,003**
HOMA-B (СР)	22,32 [-30,07; 188,73]	-9,07 [-83,33; 55,80]	0,071

3.2.3 Ассоциация полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2* с эффективностью терапии ранних нарушений углеводного обмена

Гомозиготными носителями СС полиморфного локуса rs7903146 гена *TCF7L2* были 46 человек (39 женщин, из них 18 в периоде менопаузы, и 7 мужчин; средний возраст группы 47±16 лет). Среди них у 17 (36,9%) человек не было НУО, у 11 (23,9%) человек была определена НГН, у 9 (19,6%) человек выявлена НТГ, у 9 (19,6%) человек обнаружен СД 2 типа (Рисунок 3). Терапию метформином получали 18 (39,1%) человек.

Гетерозиготными носителями СТ были 44 человека (39 женщин, из них 14 в периоде менопаузы, и 5 мужчин; средний возраст группы 47±14 лет). У 17 (38,6%) исследуемых отсутствовали НУО, у 9 (20,5%) человек определялась НГН, у 12 (27,3%) человек – НТГ, у 6 (13,6%) человек был впервые выявлен СД 2 типа (Рисунок 3). 14 (31,8%) участников группы получали терапию метформином.

Носителями генотипа ТТ являлись 14 человек (12 женщин, из них 3 в периоде менопаузы, и 2 мужчин; средний возраст группы 46±15 лет). У 5 (35,7%) исследуемых не было НУО, у 2 (14,3%) человек была выявлена НГН, у 3 (21,4%) – НТГ, 4 (28,6%) исследуемым выставлен диагноз СД 2 типа (Рисунок 3). 6 (42,8%) участников группы получали терапию метформином.

Всего носителями минорного аллеля Т полиморфного локуса rs7903146 гена *TCF7L2* были 58 человек (51 женщина, из них 17 в периоде менопаузы, и 7 мужчин; средний возраст группы 47±17 лет). У 22 (37,9%) исследуемых отсутствовали НУО, у 11 (19,0%) человек была определена НГН, у 15 (25,9%) человек была обнаружена НТГ, у 10 (17,2%) - СД 2 типа (Рисунок 3). 20 (34,5%) участников группы принимали метформин.

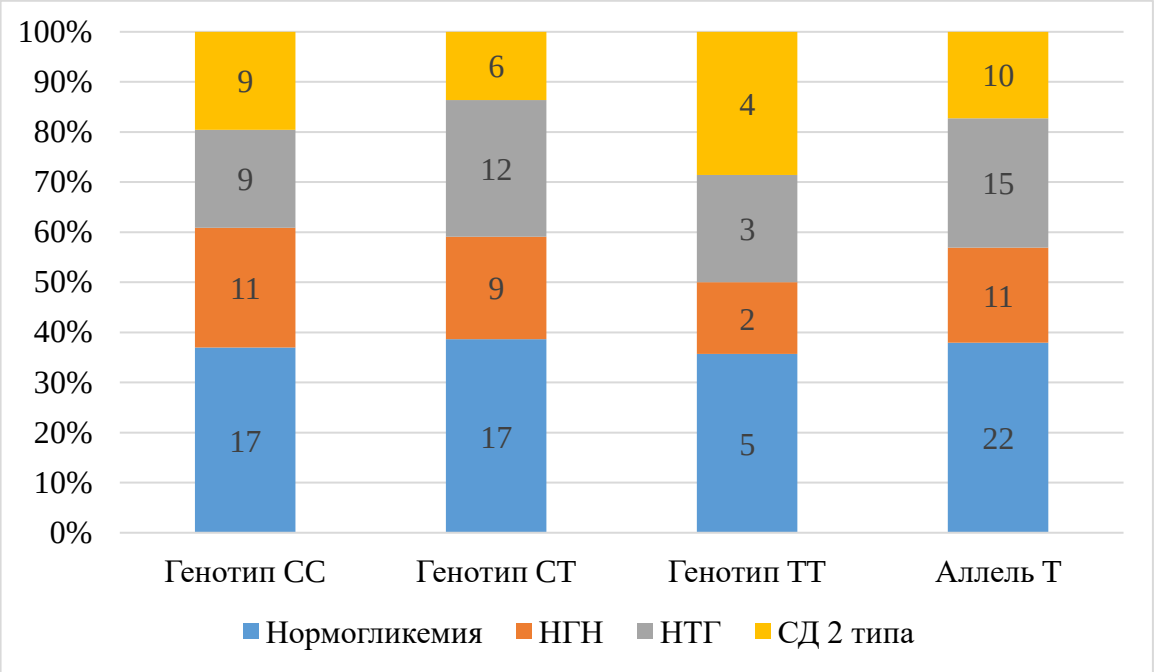


Рисунок 3 - Распределение ранних НУО среди лиц с различными вариантами полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2*

В ходе исследования было установлено, что носители генотипов СС, СТ, ТТ, а также носители СС и минорного аллеля Т полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2* были сопоставимы между собой по возрасту, половому распределению, менопаузальному статусу, распространенности ранних НУО, приему метформина, изначальным биохимическим, антропометрическим и биоимпедансным параметрам ($p \geq 0,05$). Было обнаружено, что носители различных генотипов, а также генотипа СС и минорного аллеля Т полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2* общей выборки не различались в динамике антропометрических показателей, композиционного состава тела, биохимического профиля через 3 месяца наблюдения ($p \geq 0,05$).

3.2.4 Ассоциация полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* с эффективностью терапии ранних нарушений углеводного обмена

В исследовании приняли участие 68 человек с генотипом CC полиморфного локуса rs1801282 гена *PPARG* (59 женщин, 23 из которых находились в менопаузе, и 9 мужчин; средний возраст группы 48±15 лет), среди которых 26 (38,2%) человек не имели НУО, 17 (25%) человек имели НГН, 15 (22,1%) человек — НТГ, а у 10 (14,7%) человек был впервые диагностирован СД 2 типа (Рисунок 4). 23 (33,8%) исследуемых получали терапию метформином.

28 человек (25 женщин, из них 11 находились в менопаузе, и 3 мужчин; средний возраст группы 44±15 лет) являлись носителями гетерозиготного генотипа CG полиморфизма rs1801282 гена *PPARG*. 9 (32,1%) человек не имели НУО, 4 (14,3%) человека имели НТГ, 7 (25%) человек — НГН, а у 8 (28,6%) человек был впервые диагностирован СД 2 типа (Рисунок 4). При этом 12 (42,8%) исследуемых получали лечение метформином.

В исследуемой выборке 8 человек имели генотип GG полиморфного локуса rs1801282 гена *PPARG* (6 женщин, из них 1 в периоде менопаузы, и 2 мужчин; средний возраст группы 47±11 лет). 4 (50,0%) человека не имели НУО, у 1 (12,5%) человека была обнаружена НГН, у 2 (25,0%) человек — НТГ, и у 1 (12,5%) человека был впервые выявлен СД 2 типа (Рисунок 4). Метформин получали 3 (37,5%) человека.

Из числа общей выборки носителями минорного аллеля G полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* были 36 человек (31 женщина, из них 12 в периоде менопаузы, и 5 мужчин; средний возраст группы 46±13 лет). Среди данной группы у 13 (36,1%) человек отсутствовали НУО, у 5 (13,9%) человек была определена НГН, у 9 (25,0%) человек - НТГ, у 9 (25,0%) человек - СД 2 типа (Рисунок 4). Метформин принимали 12 (33,3%) участников группы.

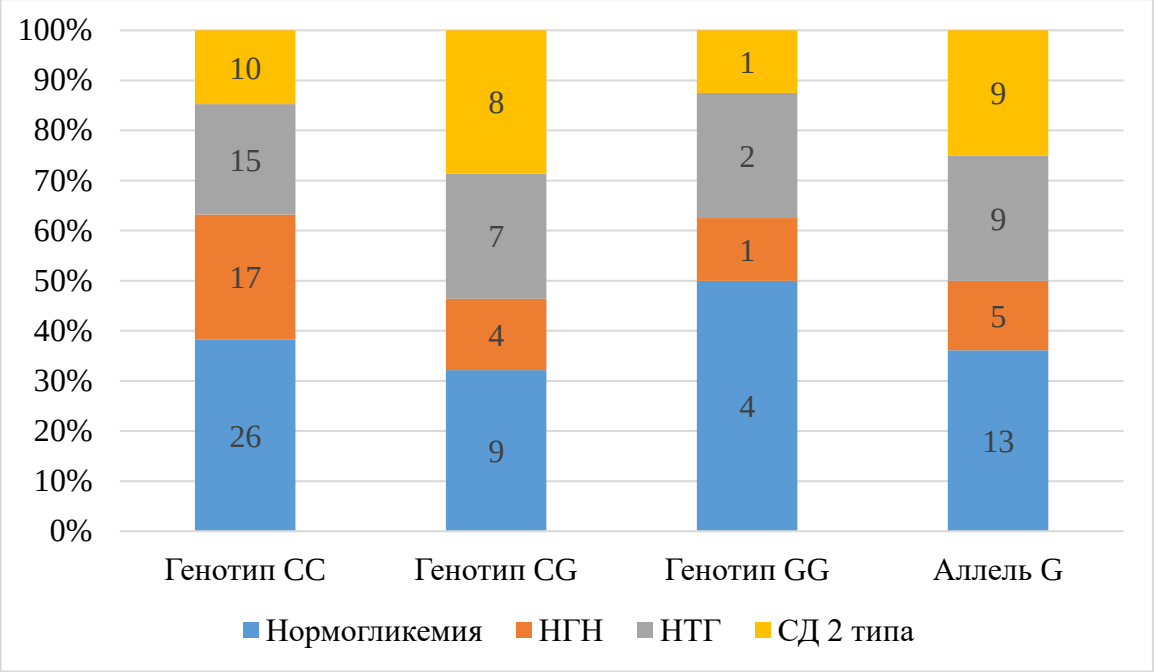


Рисунок 4 - Распределение ранних НУО среди лиц с различными вариантами полиморфизма rs1801282 гена *PPARG*

При сравнительном анализе групп носителей различных генотипов, а также лиц с отсутствием и носительством минорного аллеля G полиморфного локуса rs1801282 гена *PPARG* установлено отсутствие статистически значимых различий в возрасте, половом распределении, менопаузальном статусе, распространенности ранних НУО, приеме метформина, изначальных антропометрических и биохимических параметрах, композиционном составе тела ($p \geq 0,05$).

По результатам трехмесячного наблюдения динамика показателей антропометрии, композиционного состава тела, биохимических параметров с учетом носительства минорного аллеля G и генотипов ОНП rs1801282 гена *PPARG* в общей выборке не различалась ($p \geq 0,05$).

3.2.5 Ассоциация полиморфизма rs622342 гена *SLC22A1* с эффективностью терапии ранних нарушений углеводного обмена

В ходе работы было обследовано 57 человек с генотипом АА полиморфизма rs622342 гена *SLC22A1* (50 женщин, 20 из которых находились в менопаузе, и 7 мужчин; средний возраст группы 48±14 лет). У 26 (45,6%) человек не были выявлены НУО, у 10 (17,5%) человек в ходе ПГПТ была обнаружена НГН, у 14 (24,6%) человек — НТГ, у 7 (12,3%) человек диагностирован СД 2 типа (Рисунок 5). 20 (35,1%) исследуемых принимали метформин.

40 человек (34 женщины, из них 14 находились в менопаузе, и 6 мужчин; средний возраст группы 47±16 лет) являлись носителями гетерозиготного варианта АС полиморфного локуса rs622342 гена *SLC22A1*. 12 (30,0%) человек не имели НУО, у 10 (25,0%) человек была диагностирована НТГ, у 8 (20,0%) — НГН, у 10 (25,0%) - СД 2 типа (Рисунок 5). При этом 14 (35,0%) участников группы получали лечение метформином.

Носителями генотипа СС полиморфного локуса rs622342 гена *SLC22A1* являлись 7 человек (6 женщин, из них 1 в периоде менопаузы, и 1 мужчина; средний возраст группы 45±15 лет). У 1 (14,2%) исследуемого не было НУО, у 2 (28,6%) человек была обнаружена НГН, у 2 (28,6%) — НТГ, у 2 (28,6%) участников исследования определен впервые выявленный СД 2 типа (Рисунок 5). Метформин получали 4 (57,1%) человека.

Из числа общей выборки носителями минорного аллеля С полиморфизма rs622342 гена *SLC22A1* были 47 человек (40 женщин, из них 15 в периоде менопаузы, и 7 мужчин; средний возраст группы 46±15 лет). Среди данной группы у 13 (27,7%) человек не было выявлено НУО, у 12 (25,5%) человек была обнаружена НГН, у 10 (21,3%) - НТГ, у 12 (25,5%) – впервые выявленный СД 2 типа (Рисунок 5). Терапию метформином получали 18 (38,3%) участников группы.

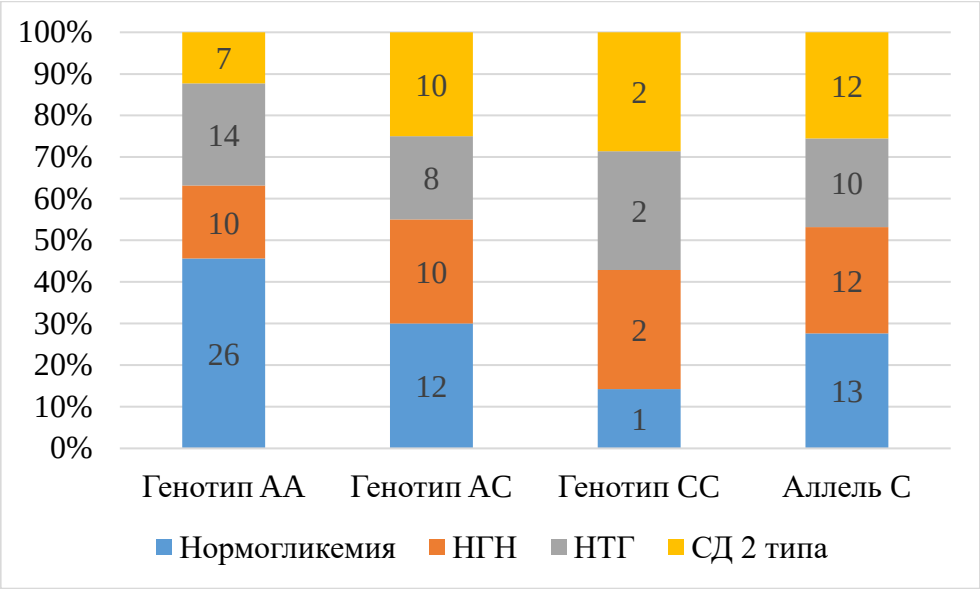


Рисунок 5 - Распределение ранних НУО среди лиц с различными вариантами полиморфизма rs622342 гена *SLC22A1*

Сравнительный анализ различных носителей разных генотипов и лиц с носительством или отсутствием минорного аллеля С полиморфного локуса rs622342 гена *SLC22A1* не показал статистически значимых различий по таким параметрам, как возраст, гендерное распределение, менопаузальный статус, распространенность ранних НУО, прием метформина ($p \geq 0,05$).

Носители различных генотипов ОНП rs622342 гена *SLC22A1* различались между собой по исходным уровням ТГ ($p=0,024$). Носители генотипа СС характеризовались более высоким уровнем ТГ относительно носителей генотипа АА (4,31 [2,83; 3,61] ммоль/л против 2,40 [1,65; 2,84] ммоль/л; $p=0,008$) и носителей генотипа АС (4,31 [2,83; 3,61] ммоль/л против 2,63 [2,19; 3,77] ммоль/л; $p=0,089$). Также носители разных генотипов различались по исходным антропометрическим показателям (Таблица 26). При этом, различия в массе тела происходили преимущественно за счет ЖМ ($p=0,014$). Носители генотипа АС характеризовались большим количеством ЖМ относительно носителей генотипа АА (37,86 [32,54; 44,18] кг против 31,21 [25,18; 38,55] кг; $p=0,005$) и генотипа СС (37,86 [32,54; 44,18] кг против 31,29 [27,01; 38,77] кг; $p=0,067$). Различий в составе тела по иным параметрам обнаружено не было ($p \geq 0,05$).

Таблица 26 - Изначальные антропометрические параметры носителей различных генотипов полиморфизма rs622342 гена *SLC22A1*

Показатель	Генотип AA (n=57)	Генотип AC (n=40)	Генотип CC (n=7)	P-value
Масса тела, кг	**87,75 [75,00; 100,00]**	**96,75 [89,30; 106,00]**	**83,75 [77,50; 93,00]**	**0,017** P_{AA-AC}**=0,012** P_{AC-CC}**=0,024**
ИМТ, кг/м^2	**31,64 [29,01; 35,83]**	**35,66 [31,49; 39,59]**	**30,60 [28,81; 33,72]**	**0,011** P_{AA-AC}**=0,011** P_{AC-CC}**=0,013**
ОТ, см	104,00 [96,00; 113,00]	109,00 [101,00; 116,00]	103,50 [95,00; 108,50]	0,095
ОБ, см	**112,00 [108,00; 121,00]**	**119,00 [113,00; 127,00]**	**110,00 [105,50; 116,00]**	**0,005** P_{AA-AC}**=0,009** P_{AC-CC}**=0,004**
ОТ/ОБ, ед	0,92 [0,87; 0,95]	0,90 [0,87; 0,95]	0,93 [0,87; 0,96]	0,822
WHtR, ед	0,61 [0,58; 0,69]	0,66 [0,59; 0,70]	0,63 [0,56; 0,67]	0,176
BAI, ед	30,37 [26,75; 37,36]	34,62 [28,18; 37,86]	31,50 [25,22; 33,65]	0,211
WWI, ед	11,26 [10,58; 11,74]	11,23 [10,89; 11,54]	11,14 [10,48; 11,46]	0,704

В ходе сравнения изначальных параметров лиц с отсутствием и носительством минорного аллеля С полиморфного локуса rs622342 гена *SLC22A1* мы получили данные, схожие с результатами сравнения начальных показателей участников исследования с различными генотипами данного полиморфизма. Носители аллеля С характеризовались более высоким уровне ТГ относительно гомозиготных носителей АА (2,69 [2,21; 3,12] ммоль/л против 2,40 [1,65; 2,84] ммоль/л; p=0,049). Также носители аллеля С характеризовались большей массой тела и иными антропометрическими индексами, связанными с отложением ЖМ (Таблица 27). Биоимпедансный анализ подтвердил, что данные различия обусловливались ЖМ (37,47 [31,50; 42,89] кг против 31,21 [25,18; 38,55] кг; p=0,01).

Таблица 27 - Изначальные антропометрические параметры лиц с носительством и отсутствием минорного аллеля С полиморфизма rs622342 гена *SLC22A1*

Показатель	Генотип AA (n=57)	Генотипы AC+CC (n=47)	P-value
Масса тела, кг	**87,75 [75,00; 100,00]**	**94,65 [83,75; 105,75]**	**0,039**
ИМТ, кг/м^2	**31,64 [29,01; 35,83]**	**34,88 [31,37; 38,91]**	**0,045**
ОТ, см	104,00 [96,00; 113,00]	107,50 [101,00; 115,50]	0,092
ОБ, см	**112,00 [108,00; 121,00]**	**117,00 [110.50; 125,50]**	**0,040**
ОТ/ОБ, ед	0,92 [0,87; 0,95]	0,91 [0,87; 0,95]	0,813
WHtR, ед	0,61 [0,58; 0,69]	0,66 [0,59; 0,69]	0,259
BAI, ед	30,37 [26,75; 37,36]	33,65 [28,21; 36,88]	0,294
WWI, ед	11,26 [10,58; 11,74]	11,23 [10,90; 11,55]	0,781

По результатам трехмесячного наблюдения статистически значимых различий в динамике показателей антропометрии, композиционного состава тела и биохимических параметров между участниками с различными генотипами ОНП rs622342 гена S*LC22A1* в общей выборке выявлено не было (p≥0,05). Однако, лица с отсутствием и носительством минорного аллеля С характеризовались различной динамикой антропометрических индексов (Таблица 28) при отсутствии отличий в динамике композиционного состава тела и биохимических показателей (p≥0,05).

Таблица 28 - Динамика антропометрических показателей исследуемых общей выборки с учетом носительства минорного аллеля С полиморфизма rs622342 гена *SLC22A1*

Динамика показателя (%)	**Генотип АА (n=57)**	**Генотипы АС+СС (n=47)**	**P-value**
Масса тела	-2,45 [-7,23; -0,11]	-3,63 [-7,32; -1,03]	0,786
ИМТ	-2,68 [-7,21; -0,10]	-3,99 [-6,86; -0,81]	0,797
ОТ	-2,25 [-6,00; 0,00]	-4,58 [-7,89; -1,68]	0,054
ОБ	-3,51 [-5,37; -0,41]	-2,20 [-5,26; 0,00]	0,689
ОТ/ОБ	**0,00 [-2,09; 3,33]**	**-2,16 [-5,34; 1,26]**	**0,037**
WHtR	-2,25 [-6,00; 0,00]	-4,58 [-7,89; -1,68]	0,054
BAI	-3,56 [-8,86; 0,00]	-7,35 [-11,95; -2,50]	0,059
WWI	-1,04 [-3,04; 1,22]	-2,83 [-5,62; 0,84]	0,065

3.2.6 Ассоциация полиморфизма rs17782313 гена *MC4R* с эффективностью терапии ранних нарушений углеводного обмена

В исследовании приняли участие 66 человек с генотипом ТТ полиморфизма rs17782313 гена *MC4R* (58 женщин, из которых 23 находились в периоде менопаузы, и 8 мужчин; средний возраст группы 48±15 лет). У 24 (36,4%) человек отсутствовали НУО, у 15 (22,7%) человек в ходе теста была определена НГН, у 16 (24,2%) человек — НТГ, у 11 (16,7%) человек был впервые выявлен СД 2 типа (Рисунок 6). 21 (38,1%) исследуемый получал лечение метформином.

34 исследуемых из числа общей выборки (30 женщины, из них 10 в периоде менопаузы, и 4 мужчины; средний возраст группы 44±15 лет) являлись носителями гетерозиготного варианта ТС полиморфного локуса rs17782313 гена *MC4R*. В данной группе у 14 (41,2%) человек отсутствовали НУО, у 6 (17,6%) человек была выявлена НГН, у 8 (23,6%) — НТГ, у 6 (17,6%) человек определился СД

2 типа (Рисунок 6). Лечение метформином получали 15 (44,1%) участников группы.

Носителями генотипа CC полиморфизма rs17782313 гена *MC4R* были 4 исследуемых из числа общей выборки (2 женщины, обе в периоде менопаузы, и 2 мужчин; средний возраст группы 49±13 лет). В данной группе у 1 (25,0%) человека отсутствовали НУО, у 1 (25,0%) человека была диагностирована НГН, у 2 (50,0%) человек впервые выявлен СД 2 типа (Рисунок 6). Метформин принимали 2 (50,0%) исследуемых.

Носителями минорного аллеля C полиморфного локуса rs17782313 гена *MC4R* были 38 человек общей выборки (32 женщины, из которых 12 находились в менопаузе, и 6 мужчин; средний возраст группы 46±15 лет). У 15 (39,4%) человек не было обнаружено НУО, у 7 (18,4%) наблюдалась НГН, у 8 (21,1%) - НТГ, у 8 (21,1%) человек был определен СД 2 типа (Рисунок 6). Терапию метформином получали 18 (44,7%) исследуемых.

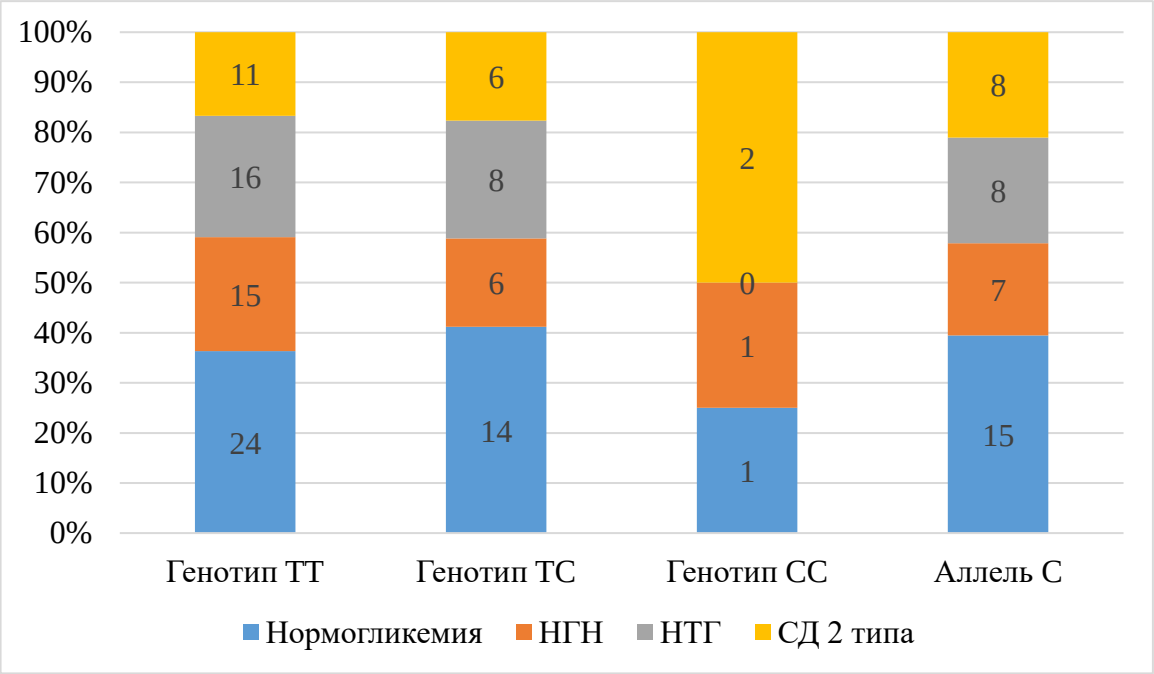


Рисунок 6 - Распределение ранних НУО среди лиц с различными вариантами полиморфизма rs17782313 гена *MC4R*

Сравнительный анализ различных носителей разных генотипов и лиц с носительством или отсутствием минорного аллеля C полиморфизма rs17782313 гена *MC4R* не показал статистически значимых различий по таким параметрам, как

возраст, гендерное распределение, менопаузальный статус, распространенность ранних НУО, прием метформина (p≥0,05). Различия в изначальных уровнях антропометрических, биоимпедансных, лабораторных показателей отсутствовали (p≥0,05).

Анализ динамики показателей в общей выборке независимо от выбранного лечения показал значимые различия в динамике ЖМ (p=0,007), определенной методом биоимпедансометрии через 3 месяца от начала наблюдения за участниками исследования. Гетерозиготные носители ТС характеризовались менее выраженным снижением количества ЖМ относительно гомозигот ТТ (-2,17 [-9,05; 2,80] % против -13,56 [-17,85; - 4,16] %; p=0,003) и гомозигот СС (-2,17 [- 9,05; 2,80] % против -16,80 [-24,87; 2,07] %; p=0,049). Аналогичные изменения были обнаружены при анализе динамики антропометрических показателей с учетом носительства или отсутствия минорного аллеля Т – носители генотипа ТТ показали значимое уменьшение массы тела и ИМТ (Таблица 29). Количество ЖМ также значимо снизилось среди гомозигот ТТ относительно гетеро- и гомозиготных носителей аллеля С (- 13,52 [- 18,02; -3,56] % против -3,45 [-12,10; 2,31] %; p=0,029). Различий в динамике иных параметров состава тела обнаружено не было (p≥0,05).

Таблица 29 - Динамика антропометрических показателей исследуемых общей выборки с учетом носительства минорного аллеля С полиморфизма rs17782313 гена *MC4R*

Динамика показателя (%)	**Генотип ТТ (n=66)**	**Генотипы ТС+СС (n=38)**	**P-value**
Масса тела	**-4,35 [-7,76; -1,31]**	**-1,93 [-5,30; 0,26]**	**0,037**
ИМТ	**-4,51 [-7,75; -1,31]**	**-2,08 [-5,31; 0,26]**	**0,042**
ОТ	-4,26 [-6,69; -0,95]	-2,21 [-6,18; 0,00]	0,206
ОБ	-3,65 [-5,57; -0,36]	-1,79 [-4,07; 0,00]	0,201
ОТ/ОБ	0,00 [-4,44; 2,22]	-1,04 [-3,24; 2,23]	0,991
WHtR	-4,26 [-6,69; -0,95]	-2,21 [-6,18; 0,00]	0,206
BAI	-6,47 [-10,82; -1,45]	-3,45 [-9,17; 0,00]	0,209
WWI	-1,62 [-4,77; 1,18]	-1,21 [-3,67; 1,38]	0,581

Таким образом, у лиц с различными генетическими характеристиками наблюдается неодинаковый ответ на терапию ранних НУО. Носители минорного аллеля G полиморфизма rs1042714 гена *ADRB2* демонстрируют усугубление

инсулинорезистентности при сохранной функции бета-клеток поджелудочной железы, тогда как у обладателей аллеля С полиморфного локуса rs4994 гена *ADRB3* и генотипа ТТ полиморфного локуса rs17782313 гена *MC4R* отмечается более выраженное снижение ЖМ через 3 месяца лечения вне зависимости от выбранной тактики терапии. При этом, генетические маркеры *TCF7L2* rs7903146, *PPARG* rs1801282 и *SLC22A1* rs622342 не оказывают значимого влияния на краткосрочные результаты терапии ранних НУО вне учета тактики выбранного лечения.

3.3 Вероятность достижения целевых показателей терапии ранних нарушений углеводного обмена

При помощи метода бинарной логистической регрессии нами был проведен анализ факторов, способных оказывать влияние на достижение целей проводимого лечения. В ходе анализа были учтены клинико-анамнестические и исходные лабораторно-инструментальные параметры всех 104 человек, принявших участие в данном исследовании. По итогам проведенной статистической обработки данных были выделены совокупности наиболее значимых факторов, обуславливающих достижение целей терапии, и построен ряд прогностических моделей для определения вероятности достижения целей лечения.

Разработанная прогностическая модель для определения вероятности целевого снижения массы тела на 5% от исходной массы описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = -16{,}79 + 3{,}45*X_{TCF7L2} - 3{,}27*X_{MC4R} + 0{,}20*X_{ВОЗРАСТМ} - 0{,}544*X_{ОХ} + 1{,}26*X_{хЛПВП} + 1{,}72*X_{ГЛЮКОЗА} + 0{,}01*X_{HOMA\text{-}B}$$

где P – вероятность достижения целевого снижения массы тела (%), X_{TCF7L2} – полиморфизм rs7903146 гена *TCF7L2* (0 – генотип СС, 1- носительство аллеля Т), X_{MC4R} – полиморфизм rs17782313 гена *MC4R* (0 – генотип ТТ, 1 – носительство аллеля С), $X_{ВОЗРАСТМ}$ – возраст матери при рождении (полных лет), $X_{ОХ}$ – уровень ОХ (ммоль/л), $X_{хЛПВП}$ – уровень хЛПВП (ммоль/л), $X_{ГЛЮКОЗА}$ – уровень тощаковой глюкозы плазмы (ммоль/л), $X_{HOMA\text{-}B}$ – индекс HOMA-B (ед).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p<0{,}001$). Коэффициент детерминации Найджелкерка равен 0,581. Таким образом,

изменение зависимой переменной на 58,1% объясняется включенными в модель предикторами достижения целевого снижения массы тела. Характеристики каждого предиктора с указанием нескорректированного (crude odds ratio; COR) и скорректированного (adjusted odds ratio; AOR) отношений шансов представлены в Таблице 30.

Таблица 30 - Характеристики связи предикторов модели с вероятностью достижения целевого снижения массы тела

Предикторы	**COR**		**AOR**	
	OR; 95% CI	**p**	**OR; 95% CI**	**p**
***TCF7L2* rs7903146**	1,22; 0,54-2,76	0,621	31,55; 3,13-317,21	0,003
***MC4R* rs17782313**	0,45; 0,19-1,06	0,069	0,03; 0,01-0,33	0,003
Возраст матери при рождении	1,03; 0,41-1,03	0,414	1,23; 1,03-1,46	0,017
ОХ	0,74; 0,56-0,97	0,033	0,57; 0,32-1,02	0,059
хЛПВП	1,63; 0,91-2,90	0,096	3,55; 1,24-10,17	0,018
Глюкоза плазмы натощак	1,09; 0,78-1,52	0,592	5,62; 1,80-17,52	0,003
HOMA-B	1,00; 1,00-1,01	0,245	1,01; 1,01-1,02	0,005

Значения COR с 95% доверительным интервалом (ДИ) для учитываемых в модели прогностических факторов сопоставлены на Рисунке 7.

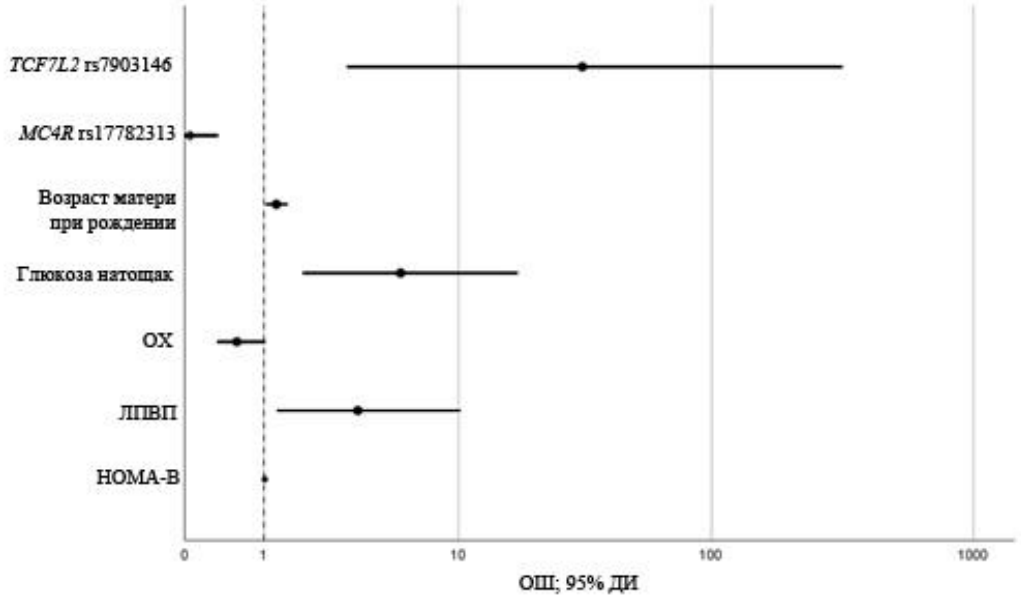


Рисунок 7 - Отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых факторов, определяющих вероятность достижения целевого снижения массы тела

Пороговое значение логистической функции P было установлено при помощи метода анализа кривых ROC (Рисунок 8).

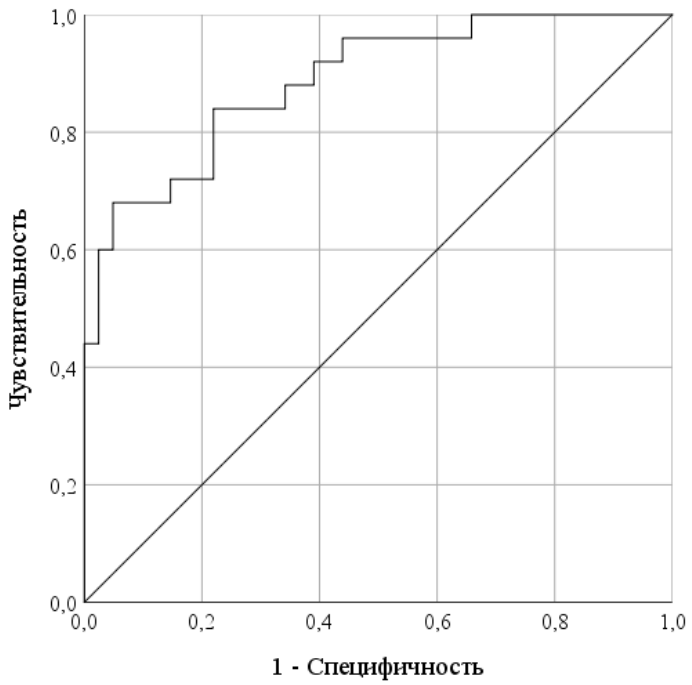


Рисунок 8 - ROC-кривая, определяющая зависимость вероятности достижения целевого снижения массы тела от значений прогностической модели

Площадь под ROC-кривой для данной модели составила 0,88±0,04 (95% ДИ: 0,81-0,96). Пороговое значение логистической функции в точке cut-off составило 31%. При значениях P≥31%, наблюдалась высокая вероятность снижения массы тела через 3 месяца после начала терапии, тогда как при значениях P<31% вероятность достижения целевых показателей массы тела была низкой. Чувствительность и специфичность данной прогностической модели составили 84,0% и 78,0%, соответственно.

Далее нами была сформулирована прогностическая модель для определения вероятности снижения уровня хЛПНП через 3 месяца от начала лечения, которая описывается следующим уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = 16{,}801 - 3{,}679*X_{ОЖИР} – 2{,}934*X_{ADRB3} + 4{,}951*X_{TCF7L2} - 2{,}424*X_{HbA1c}$$

где P – вероятность снижения уровня хЛПНП через 3 месяца от начала лечения (%), $X_{ОЖИР}$ – наличие ожирения у матери (0 – нет, 1 - да), X_{ADRB3} – полиморфизм rs4994

гена *ADRB3* (0 – генотип TT, 1 – носительство минорного аллеля C), X_{TCF7L2} – полиморфизм rs7903146 гена *TCF7L2* (0 – генотип CC, 1 – носительство минорного аллеля T), X_{HbA1c} – изначальный уровень HbA1c (%).

Полученная модель является статистически значимой (p<0,001) и, согласно R-коэффициенту детерминации, учитывает 63,3% факторов, определяющих снижение уровня хЛПНП через 3 месяца терапии. Характеристики предикторов, включенных в модель представлены в Таблице 31.

Таблица 31 - Характеристики связи предикторов модели с вероятностью снижения уровня хЛПНП через 3 месяца от начала терапии

Предикторы	**COR**		**AOR**	
	OR; 95% CI	**p**	**OR; 95% CI**	**p**
Ожирение у матери	0,95; 0,33-2,71	0,929	0,02; 0,01-0,93	0,046
***ADRB3* rs4994**	0,73; 0,27-1,94	0,533	0,05; 0,01-1,04	0,054
***TCF7L2* rs7903146**	2,42; 0,98-5,98	0,054	141,33; 3,91-5108,75	0,007
HbA1c	0,47; 0,13-1,59	0,228	0,08; 0,01-0,98	0,049

Значения COR с 95% ДИ для предикторов данной прогностической модели отражены на Рисунке 9.

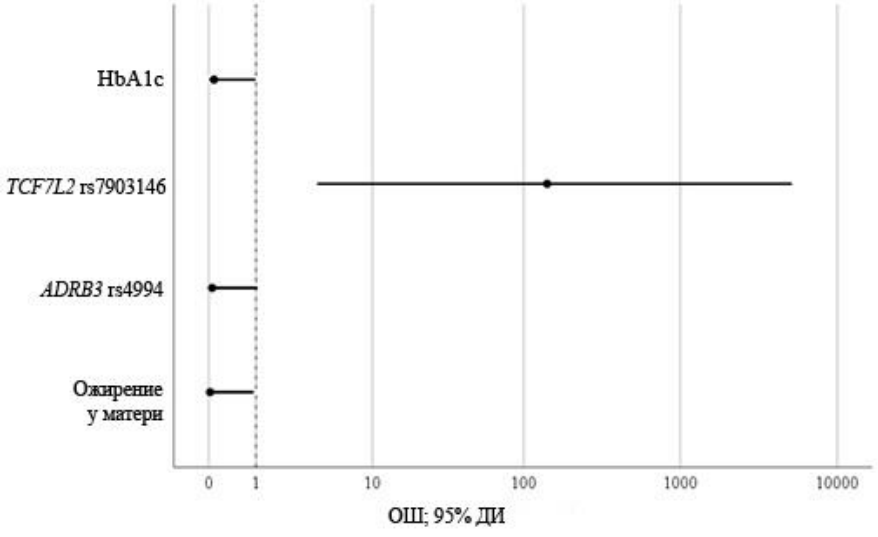


Рисунок 9 - Отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых факторов, определяющих вероятность снижения уровня хЛПНП через 3 месяца лечения

Площадь под ROC-кривой (Рисунок 10) для модели равна 0,93±0,04 (95% ДИ: 0,84-1,00). Пороговое значение вероятности исхода в точке cut-off составило 45%, то есть при предсказанной вероятности ≥45%, ожидается высокая вероятность

снижения уровня хЛПНП через 3 месяца после начала лечения; при значениях P<45% вероятность снижения уровня хЛПНП через 3 месяца была мала. Данная прогностическая модель характеризуется чувствительностью в 93,3% и специфичностью в 84,6%.

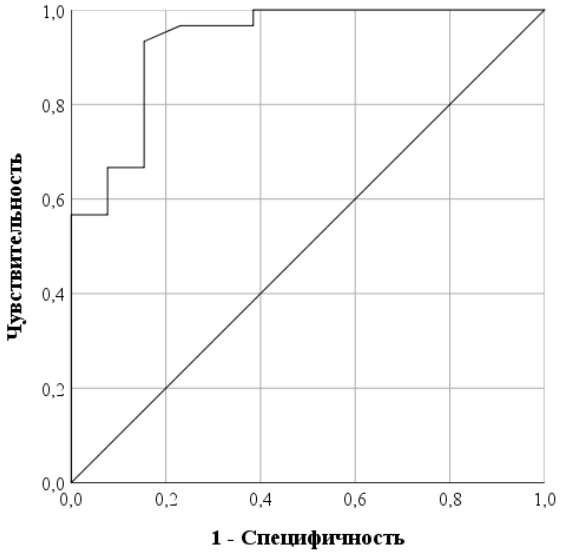


Рисунок 10 - ROC-кривая, определяющая зависимость вероятности снижения уровня хЛПНП от значений прогностической модели

Прогностическая модель для определения вероятности снижения уровня тощаковой гликемии через 3 месяца от начала наблюдения описывается следующим уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = -39{,}629 + 3{,}381*X_{ГЛЮКОЗА} + 2{,}182*X_{WWI} + 0{,}180*X_{ИНСУЛИН1} - 0{,}845*X_{HOMAIRCP1} - 1{,}366*X_{MC4R}$$

где P – вероятность снижения уровня тощаковой гликемии через 3 месяца от начала наблюдения (%), $X_{ГЛЮКОЗА}$ – изначальный уровень тощаковой гликемии (ммоль/л), X_{WWI} – изначальный уровень индекса WWI (ед), $X_{ИНСУЛИН1}$ – изначальный уровень инсулина (мМЕ/л), $X_{HOMAIRCP1}$ – изначальный уровень индекса HOMA-IR (CP) (ед), X_{MC4R} – полиморфный маркер rs17782313 гена *MC4R* (0 – генотип TT, 1 – генотип TC, 2 - генотип CC).

Полученная модель является статистически значимой (p<0,001). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, полученная модель учитывает 71,0% факторов, определяющих достижение снижения тощаковой

гликемии. Характеристики предикторов, включенных в модель представлены в Таблице 32.

Таблица 32 - Характеристики связи предикторов прогностической регрессионной модели с вероятностью снижения уровня тощаковой гликемии через 3 месяца от начала терапии

Предикторы	**COR**		**AOR**	
	OR; 95% CI	**p**	**OR; 95% CI**	**p**
Тощаковая гликемия	4,36; 2,10-9,05	0,001	29,41; 4,22-204,73	0,001
WWI	1,87; 0,99-3,53	0,054	8,86; 1,59-49,41	0,013
Инсулин	1,046; 0,96-1,13	0,269	1,19; 1,00-1,43	0,049
HOMA-IR (CP)	0,86-1,36	0,494	0,43; 0,19-0,93	0,033
***MC4R* rs17782313**	0,32-1,55	0,391	0,25; 0,06-1,03	0,055

Значения COR с 95% ДИ для предикторов прогностической модели обозначены на Рисунке 11.

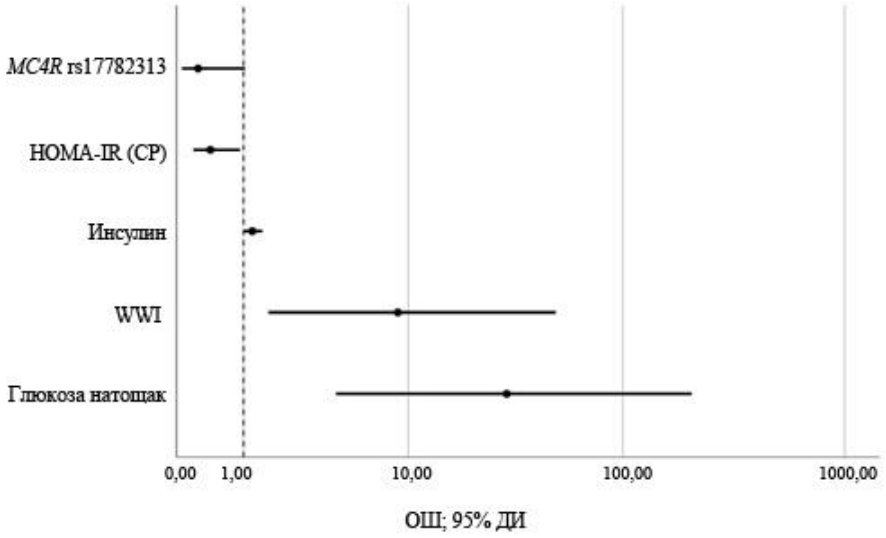


Рисунок 11 - Отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых факторов, определяющих вероятность снижения уровня тощаковой гликемии через 3 месяца лечения

Площадь под ROC-кривой (Рисунок 12) для данной модели составила 0,83±0,04 (95% ДИ: 0,74-0,92). Пороговое значение вероятности исхода в точке cut-off составило 50%. Таким образом, при значениях P≥50%, наблюдалась высокая вероятность снижения уровня тощаковой гликемии через 3 месяца после начала терапии, а при значениях P<50% вероятность снижения уровня тощаковой

гликемии была низкой. Чувствительность и специфичность прогностической модели составили 84,6% и 94,6%.

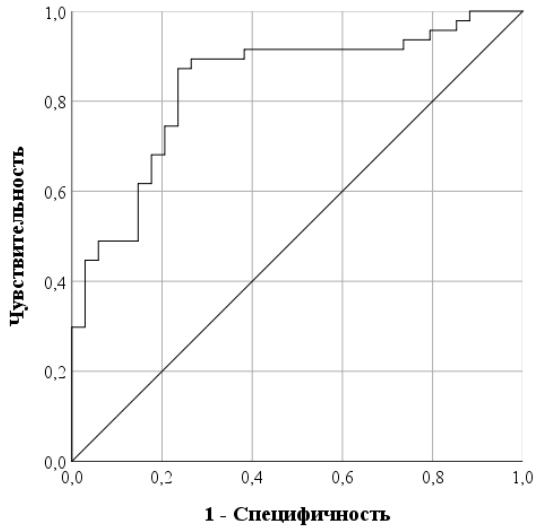


Рисунок 12 - ROC-кривая, определяющая зависимость вероятности снижения уровня тощаковой гликемии от значений прогностической модели

Мы не обнаружили прогностические модели, определяющие трехмесячные вероятности снижения ЖМ и индекса HOMA-IR (CP) как показателя выраженности инсулинорезистентности.

На основании проведенного анализа, мы определили, что успешность терапии ранних НУО определяется комплексом различных факторов. Вероятность достижения целевой массы тела зависит от возраста матери при рождении, а также от совокупности биохимических показателей (исходных уровней ОХ, хЛПВП, тощаковой гликемии и HOMA-B) и генетических полиморфизмов (*TCF7L2* rs7903146, *MC4R* rs17782313). Вероятность уменьшения уровня хЛПНП определяется наличием ожирения у матери, начальным значением HbA1c и генетическими характеристиками (полиморфизмами *ADRB3* rs4994 и *TCF7L2* rs7903146).

3.4 Вероятность достижения совокупности целей терапии ранних нарушений углеводного обмена

На основании критериев, используемых в данном исследовании для оценки эффективности проводимой ранних НУО, был осуществлен двухэтапный кластерный анализ, где в качестве входных переменных были применены сведения

о достижении целевого снижения массы тела, динамики ЖМ, уровня тощаковой гликемии, хЛПНП, индекса HOMA- IR (СР).

В результате проведенного анализа было выделено два кластера: доля первого кластера в общей структуре участников исследования составила 60,9%, второго – 39,1%. Среднее значение силуэтной меры связности и разделения кластеров составляло 0,6, что соответствует хорошему качеству кластеров. При сравнении полученных кластеров достижение целевого снижения массы тела отмечалось только среди исследуемых второго кластера ($p<0,001$). По результатам оценки количественных показателей в зависимости от принадлежности к кластерам было установлено более выраженное снижение ЖМ, индекса HOMA-IR (СР) также среди участников исследования, относившихся ко второму кластеру (Таблица 33). Таким образом, пациенты второго кластера характеризовались достижением совокупности целей терапии ранних НУО, что определяет более высокую эффективность проводимого лечения.

Таблица 33 - Формирование кластеров в зависимости от достижения целей терапии ранних НУО

Показатели (в порядке убывания важности)	**Кластеры**		**p**
	Первый (n=63)	**Второй (n=41)**	
Достижение целевого снижения массы тела	**0 (0%)**	**41 (100%)**	**<0,001**
Динамика ЖМ (%)	**-1,90 [-8,19; 2,93]**	**-16,23 [-21,30; -13,43]**	**<0,001**
Динамика HOMA-IR (СР) (%)	**7,74 [-7,47; 42,52]**	**-7,48 [-18,64; 3,21]**	**0,027**
Динамика тощаковой гликемии (%)	-0,02 [-17,06; 19,29]	-11,11 [-16,09; 0,00]	0,156
Динамика хЛПНП (%)	-10,00 [-27,53; 42,08]	-24,40 [-37,42; 18,09]	0,488

Анализ анамнестических данных показал, что кластеры были сопоставимы по возрасту, полу, видам ранних НУО, принципам терапии ранних НУО, наследственности по СД, данным акушерского и гинекологического анамнезов ($p\geq0,05$; Таблица 34).

Таблица 34 - Анамнестические характеристики участников исследования в сравниваемых кластерах

Факторы	Первый кластер (n=63)	Второй кластер (n=41)	p	ОШ; 95% ДИ
Возраст, лет	50,5 [33; 61]	57 [33; 62]	0,472	-
Пол (муж)	8 (12,7%)	6 (14,6%)	0,778	0,84; 0,27-2,65
Диагноз			0,970	-
Норма	23 (36,6%)	16 (39,0%)		
НГН	14 (22,2%)	8 (19,5%)		
НТГ	15 (23,8%)	9 (22,0%)		
СД в/в	11 (17,4%)	8 (19,5%)		
Прием метформина (да)	21 (33,3%)	17 (41,4%)	0,401	0,70; 0,31-1,59
Артериальная гипертензия (да)	25 (39,6%)	15 (36,5%)	0,752	1,14; 0,50-2,56
ССС у родственников (да)	18 (28,5%)	15 (36,5%)	0,391	0,69; 0,30-1,60
СД у родственников (да)	16 (25,3%)	12 (29,2%)	0,664	0,82; 0,34-1,98
Возраст матери на момент рождения, лет	28 [25; 31]	27 [25; 34]	0,849	-
Ожирение у матери (да)	35 (55,5%)	20 (48,7%)	0,499	1,31; 0,59-2,88
Среди участниц исследования				
Менопауза (да)	23 (41,8%)	12 (34,2%)	0,781	0,72; 0,30-1,75
ОАА (да)	12 (10,9%)	9 (8,5%)	0,696	1,30; 0,30-5,60

Участники исследования, принадлежавшие к различным кластерам, не различались по исходным антропометрическим, биоимпедансным, лабораторным параметрам ($p \geq 0,05$; Таблица 35, Таблица 36, Таблица 37).

Таблица 35 - Изначальные антропометрические показатели участников исследования в различных кластерах

Показатель	Первый кластер (n=63)	Второй кластер (n=41)	P-value
Масса тела, кг	88,65 [76,50; 97,00]	92,50 [79,00; 101,50]	0,495
ИМТ, кг/м^2	33,34 [29,13; 36,59]	35,69 [30,05; 39,63]	0,245
ОТ, см	103,50 [95,00; 112,00]	107,00 [99,00; 114,00]	0,282
ОБ, см	114,00 [109,00; 121,00]	115,00 [109,50; 124,50]	0,538
ОТ/ОБ, ед	0,89 [0,87; 0,95]	0,92 [0,90; 0,94]	0,369
WHtR, ед	0,62 [0,57; 0,69]	0,66 [0,59; 0,70]	0,113
BAI, ед	30,87 [26,75; 36,31]	36,23 [28,78; 37,90]	0,130
WWI, ед	11,12 [10,54; 11,57]	11,31 [10,94; 11,78]	0,165

Таблица 36 - Изначальный композиционный состав тела участников исследования в различных кластерах

Показатель	Первый кластер (n=63)	Второй кластер (n=41)	P-value
ЖМ, кг	32,11 [26,94; 38,11]	32,92 [28,59; 40,91]	0,712
ОВ, кг	40,46 [35,26; 42,79]	42,87 [36,89; 44,41]	0,446
ОЖ, кг	34,14 [30,82; 36,82]	35,12 [30,97; 36,88]	0,902
Внеклеточная жидкость, кг	10,65 [9,81; 12,26]	11,25 [9,56; 11,99]	0,907
Внутриклеточная жидкость, кг	22,62 [21,10; 25,10]	23,71 [20,89; 25,02]	0,936
БЖМ, кг	55,28 [48,17; 58,46]	58,56 [50,39; 60,68]	0,446
АКМ, кг	36,47 [33,64; 38,80]	38,61 [33,76; 41,10]	0,379
Сухая КМ, кг	9,35 [8,63; 9,95]	9,90 [8,66; 10,54]	0,376

Таблица 37 - Изначальные лабораторные показатели участников исследования в различных кластерах

Показатель	Первый кластер (n=63)	Второй кластер (n=41)	P-value
Тощаковая глюкоза, ммоль/л	5,00 [4,50; 5,80]	5,20 [4,60; 5,96]	0,671
HbA1c, %	5,80 [5,50; 6,10]	5,65 [5,40; 6,00]	0,463
ОХ, ммоль/л	5,76 [4,74; 6,88]	5,38 [4,18; 5,79]	0,120
хЛПВП, ммоль/л	1,22 [0,85; 1,53]	1,26 [0,89; 1,77]	0,331
хЛПНП, ммоль/л	1,36 [0,97; 1,72]	1,29 [1,12; 1,90]	0,836
ТГ, ммоль/л	2,48 [1,77; 2,76]	2,39 [1,72; 2,76]	0,274
Инсулин, мМЕ/л	4,59 [3,11; 6,85]	5,68 [3,79; 10,72]	0,102
С-пептид, пмоль/л	226,11 [127,98; 531,70]	287,57 [187,32; 714,82]	0,476
HOMA-IR, ед	1,01 [0,66; 1,65]	1,30 [0,97; 2,71]	0,143
HOMA-B, ед	57,55 [35,51; 101,88]	63,92 [36,56; 127,23]	0,439
HOMA-IR (СР), ед	1,99 [1,74; 2,31]	2,03 [1,82; 2,99]	0,515
HOMA-B (СР), ед	39,98 [20,29; 99,80]	61,86 [22,77; 110,58]	0,667

Динамика индекса HOMA-IR (СР), HOMA-IR и уровня инсулина отличалась среди лиц, принадлежащих разным кластерам (Таблица 38).

Таблица 38 – Динамика показателей биохимического профиля участников исследования в различных кластерах

Динамика показателя (%)	Первый кластер (n=63)	Второй кластер (n=41)	P-value
Глюкоза	-0,02 [-17,06; 19,29]	-11,11 [-16,09; 0,00]	0,156
HbA1c	-0,89 [-3,48; 4,17]	-0,50 [-6,89; 6,38]	0,873
ОХ	-6,03 [-26,36; 16,75]	1,07 [-7,59; 19,03]	0,165
хЛПНП	-10,00 [-27,53; 42,08]	-24,40 [-37,42; 18,09]	0,488
хЛПВП	4,58 [-12,41; 65,10]	27,28 [-44,70; 91,86]	0,773
ТГ	-12,63 [-45,53; 43,40]	-5,69 [-17,73; 32,28]	0,308
Инсулин	**4,38 [-45,72; 91,56]**	**-46,44 [-70,00; 35,31]**	**0,033**
С-пептид	27,75 [-27,95; 146,76]	-21,98 [-47,04; 37,41]	0,087
HOMA-IR	**1,42 [-47,25; 87,25]**	**-54,69 [-75,60; 20,65]**	**0,019**
HOMA-B	-11,67 [-49,12; 116,40]	-28,25 [-77,68; 91,21]	0,219
HOMA-IR (СР)	**7,74 [-7,47; 42,52]**	**-7,48 [-18,64; 3,21]**	**0,027**
HOMA-B (СР)	-28,25 [-77,68; 91,21]	9,27 [-53,88; 119,14]	0,552

Участники исследования из второго кластера показали значимое снижение массы тела, индексов ИМТ, WHtR, BAI, уменьшение ОТ и ОБ относительно участников исследования из первого кластера (Таблица 39). Обнаруженные закономерности свидетельствуют о более выраженном тотальном уменьшении объемов тела, в частности за счет жирового компонента, среди исследуемых второго кластера.

Таблица 39 - Динамика антропометрических показателей участников исследования в различных кластерах

Динамика показателя (%)	Первый кластер (n=63)	Второй кластер (n=41)	P-value
Масса тела	**-0,87 [-1,85; 1,07]**	**-8,80 [-10,65; -7,35]**	**<0,001**
ИМТ	**-0,81 [-2,01; 0,65]**	**-8,45 [-10,64; -7,37]**	**<0,001**
ОТ	**-1,92 [-4,67; 0,90]**	**-6,42 [-9,01; -3,91]**	**<0,001**
ОБ	**-1,73 [-3,84; 0,87]**	**-6,08 [-8,00; -4,07]**	**<0,001**
ОТ/ОБ	0,48 [-3,29; 2,24]	-1,06 [-4,44; 1,69]	0,543
WHtR	**-1,92 [-4,67; 0,90]**	**-6,42 [-9,01; -3,91]**	**<0,001**
BAI	**-3,02 [-7,55; 1,37]**	**-9,73 [-14,73; -5,77]**	**<0,001**
WWI	-1,55 [-4,61; 1,12]	-2,50 [-4,45; 1,24]	0,796

Анализ динамики биоимпедансных характеристик подтвердил уменьшение объемов тела за счет ЖМ, однако дополнительно было отмечено значимое

уменьшение количества АКМ и потеря водного компонента тела у исследуемых из второго кластера через 3 месяца от начала исследования (Таблица 40).

Таблица 40 - Динамика показателей композиционного состава тела участников исследования в различных кластерах

Динамика показателя (%)	**Первый кластер (n=63)**	**Второй кластер (n=41)**	**P-value**
ЖМ	**-1,90 [-8,19; 2,93]**	**-16,23 [-21,30; -13,43]**	**<0,001**
ОВ	**0,90 [-1,88; 3,11]**	**-4,08 [-6,21; -2,40]**	**<0,001**
ОЖ	**0,48 [-1,88; 3,76]**	**-4,06 [-5,89; -1,54]**	**<0,001**
Внеклеточная жидкость	1,45 [-2,85; 10,94]	-0,80 [-6,77; 9,09]	0,285
Внутриклеточная жидкость	**-0,38 [-1,99; 0,98]**	**-5,64 [-7,49; -3,45]**	**<0,001**
БЖМ	**0,91 [-1,88; 3,13]**	**-4,07 [-6,20; -2,41]**	**<0,001**
АКМ	**-0,46 [-2,00; 0,95]**	**-5,65 [-7,47; -4,22]**	**<0,001**
Сухая КМ	**-0,47 [-1,95; 0,90]**	**-5,69 [-87,49; -4,25]**	**<0,001**

Мы предположили, что данная динамика биоимпедансных показателей обусловлена выбранным способом терапии ранних НУО. В связи с этим, дополнительно был проведен анализ динамики изучаемых показателей среди участников исследования из второго кластера, отличавшихся по вариантам проводимого лечения. Лица, получавшие разное лечение ранних НУО, действительно отличались по динамике показателей композиционного состава тела ($p<0,05$). Участники исследования, получавшие метформин дополнительно к модификации образа жизни, значимо теряли больше АКМ и водного компонента относительно исследуемых, соблюдавших только рекомендации по изменению образа жизни (Таблица 42). Однако, динамика ИМТ и ЖМ была одинаковой ($p\geq0,05$), что позволяет нивелировать вклад метода лечения в изменения данных показателей (Таблица 41, Таблица 42). Значимые различия в динамике биохимического профиля между лицами, получавших различные варианты терапии ранних НУО, не определялись ($p\geq0,05$).

Таблица 41 - Динамика антропометрических показателей исследуемых из второго кластера, получавших различное лечение ранних НУО

Динамика показателя (%)	**Лица, соблюдавшие только рекомендации по модификации образа жизни (n=24)**	**Лица, принимавшие метформин дополнительно к модификации образа жизни (n=17)**	**P-value**
Масса тела	-7,86 [-9,09; -7,37]	-10,53 [-11,45; -6,49]	0,141
ИМТ	-7,86 [-8,76; -7,39]	-10,53 [-11,44; -6,48]	0,116
ОТ	**-7,13 [-11,20; -6,42]**	**-4,16 [-6,40; -3,57]**	**0,019**
ОБ	-6,27 [-8,33; -4,58]	-5,10 [-7,33; -2,72]	0,259
ОТ/ОБ	-1,06 [-5,26; 0,00]	0,00 [-4,30; 3,48]	0,458
WHtR	**-7,13 [-11,20; -6,42]**	**-4,16 [-6,40; -3,57]**	**0,019**
BAI	**-11,32 [-16,77; -9,73]**	**-5,95 [-8,86; -5,26]**	**0,012**
WWI	**-3,02 [-6,54; -2,50]**	**1,23 [-1,62; 1,64]**	**0,011**

Таблица 42 – Динамика показателей композиционного состава тела исследуемых из второго кластера, получавших различное лечение ранних НУО

Динамика показателя (%)	**Лица, соблюдавшие только рекомендации по модификации образа жизни (n=24)**	**Лица, принимавшие метформин дополнительно к модификации образа жизни (n=17)**	**P-value**
ЖМ	-16,87 [-21,27; -14,83]	-16,23 [-21,32; -8,71]	0,375
ОВ	**-2,66 [-4,08; 0,02]**	**-6,01 [-6,83; -4,34]**	**0,004**
ОЖ	**-1,54 [-5,21; 0,00]**	**-5,47 [-6,82; -3,54]**	**0,014**
Внеклеточная жидкость	5,32 [-5,16; 12,07]	-4,50 [-7,44; 0,79]	0,141
Внутриклеточная жидкость	**-5,14 [-6,51; -2,31]**	**-7,56 [-7,93; -5,39]**	**0,038**
БЖМ	**-2,67 [-4,07; 0,01]**	**-6,00 [-6,82; -4,33]**	**0,003**
АКМ	**-4,95 [-6,36; -2,28]**	**-7,52 [-7,94; -5,39]**	**0,043**
Сухая КМ	**-4,88 [-6,44; -2,29]**	**-7,56 [-7,97; -5,30]**	**0,043**

Далее мы проанализировали встречаемость вариантов изучаемых генетических маркеров в выделенных кластерах. Носители генотипа ТТ полиморфизма rs17782313 гена *MC4R* попадали в первый кластер в 0,33 раза реже, а гомозиготные носители ТС в 2,90 раз чаще, чем во второй (Таблица 43).

Таблица 43 - Частоты встречаемости генотипов полиморфизмов *ADRB2* rs1042714, *ADRB3* rs4994, *TCF7L2* rs7903146, *PPARG* rs1801282, *SCL22A1* rs622342, *MC4R* rs17782313 в исследуемых кластерах

Генетический маркер		**Кластер**		**χ^2**	**p**	**ОШ**	
		Первый (n=63)	**Второй (n=41)**			**значение**	**95%CI**
***ADRB2* rs1042714**	CC	0,365	0,439	0,97	0,62	0,73	0,33-1,64
	CG	0,333	0,341			0,96	0,42-2,21
	GG	0,302	0,220			1,54	0,62-3,83
***ADRB3* rs4994**	TT	0,746	0,585	5,33	0,07	2,08	0,90-4,83
	TC	0,222	0,415			0,40	0,17-0,95
	CC	0,032	0,000			3,37	0,16-72,09
***TCF7L2* rs7903146**	CC	0,524	0,317	4,91	0,09	2,37	1,04-5,39
	CT	0,381	0,488			0,65	0,29-1,43
	TT	0,095	0,195			0,43	0,14-1,36
***PPARG* rs1801282**	CC	0,571	0,780	4,80	0,09	0,38	0,15-0,92
	CG	0,333	0,171			2,43	0,92-6,39
	GG	0,095	0,049			2,05	0,39-10,70
***SCL22A1* rs622342**	AA	0,540	0,561	2,03	0,36	0,92	0,42-2,02
	AC	0,365	0,415			0,81	0,36-1,82
	CC	0,095	0,024			4,21	0,49-36,34
***MC4R* rs17782313**	**TT**	**0,540**	**0,780**	**6,21**	**0,04**	**0,33**	**0,14-0,80**
	TC	**0,413**	**0,195**			**2,90**	**1,15-7,28**
	CC	**0,048**	**0,024**			**2,00**	**0,20-19,91**

Вероятность попадания носителей минорного аллеля T полиморфного локуса rs7903146 гена *TCF7L2* в первый кластер была в 0,51 раз ниже, чем во второй. Вероятность попадания носителей минорного аллеля G полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* и минорного аллеля C полиморфизма rs17782313 гена *MC4R* в первый кластер были в 2,29 и 2,45 раз выше, чем во второй (Таблица 44).

Таблица 44 - Частоты встречаемости аллелей полиморфизмов *ADRB2* rs1042714, *ADRB3* rs4994, *TCF7L2* rs7903146, *PPARG* rs1801282, *SCL22A1* rs622342, *MC4R* rs17782313 в исследуемых кластерах

Генетический маркер		**Кластер**		**χ2**	**p**	**ОШ**	
		Первый (n=63)	**Второй (n=41)**			**значение**	**95%CI**
***ADRB2* rs1042714**	C	0,532	0,610	1,23	0,27	0,73	0,41-1,28
	G	0,468	0,390			1,38	0,78-2,42
***ADRB3* rs4994**	T	0,857	0,793	1,47	0,22	1,57	0,76-3,26
	C	0,143	0,207			0,64	0,31-1,32
***TCF7L2* rs7903146**	**C**	**0,714**	**0,561**	**5,16**	**0,02**	**1,96**	**1,09-3,50**
	T	**0,286**	**0,439**			**0,51**	**0,29-0,92**
***PPARG* rs1801282**	**C**	**0,738**	**0,866**	**4,86**	**0,03**	**0,44**	**0,21-0,92**
	G	**0,262**	**0,134**			**2,29**	**1,08-4,84**
***SCL22A1* rs622342**	A	0,722	0,768	0,55	0,46	0,78	0,41-1,49
	C	0,278	0,232			1,28	0,67-2,43
***MC4R* rs17782313**	**T**	**0,746**	**0,878**	**5,37**	**0,02**	**0,41**	**0,19-0,88**
	C	**0,254**	**0,122**			**2,45**	**1,13-5,31**

Таким образом, независимо от вида ранних НУО и способа выбранного лечения, носители минорного аллеля T полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2* характеризовались более значимым снижением ИМТ, уменьшением индексов инсулинорезистентности модели HOMA и количества жировой ткани через 3 месяца от начала лечения. Носители минорного аллеля G полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* и минорного аллеля C полиморфизма rs17782313 гена *MC4R*, напротив, характеризовались резистентностью к проводимому лечению ранних НУО. Изменения содержания АКМ, водного компонента тела происходили преимущественно за счет приема метформина и не были обусловлены вариантами изучаемых генетических маркеров.

При помощи метода бинарной логистической регрессии мы сформулировали прогностическую модель для определения попадания участника исследования во второй кластер с учетом полиморфизмов, показавших свою значимость в ходе

кластерного анализа. В результате нами была получена следующая система уравнений:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = -8{,}552 + 2{,}256*X_{TCF7L2} - 2{,}275*X_{MC4R} - 1{,}926*X_{PPARG} - 0{,}011*X_{СПЕПТИД1} + 5{,}732*X_{HOMAIRCP1}$$

где P – вероятность попадания исследуемого во второй кластер (%), X_{TCF7L2} – носительство минорного аллеля T полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2* (0 – нет, 1 - да), X_{MC4R} – носительство минорного аллеля C полиморфизма rs17782313 гена *MC4R* (0 – нет, 1 - да), X_{PPARG} – носительство минорного аллеля T полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* (0 – нет, 1 - да), $X_{СПЕПТИД1}$ – изначальный уровень С-пептида (пмоль/л), $X_{HOMAIRCP1}$ – изначальный уровень индекса HOMA-IR (CP) (ед).

Данная модель является статистически значимой (p=0,002) и учитывает 64,2% факторов, определяющих вероятность достижения совокупности целей терапии ранних НУО. Характеристики предикторов модели отражены в Таблице 45.

Таблица 45 - Характеристики связи предикторов модели с вероятностью попадания исследуемого во второй кластер

Предикторы	**COR**		**AOR**	
	OR; 95% CI	**p**	**OR; 95% CI**	**p**
***TCF7L2* rs7903146**	2,20; 0,80-6,00	0,124	9,54; 1,78-51,11	0,008
***MC4R* rs17782313**	0,33; 0,11-0,98	0,048	0,10; 0,01-0,68	0,019
***PPARG* rs1801282**	0,38; 0,12-1,13	0,084	0,14; 0,02-0,74	0,021
С-пептид	1,00; 1,00-1,01	0,355	0,99; 0,98-0,99	0,023
HOMA-IR (CP)	1,11; 0,89-1,39	0,342	308,65; 2,32-41028,08	0,022

Значения COR с 95% ДИ для предикторов модели представлены на Рисунке 13.

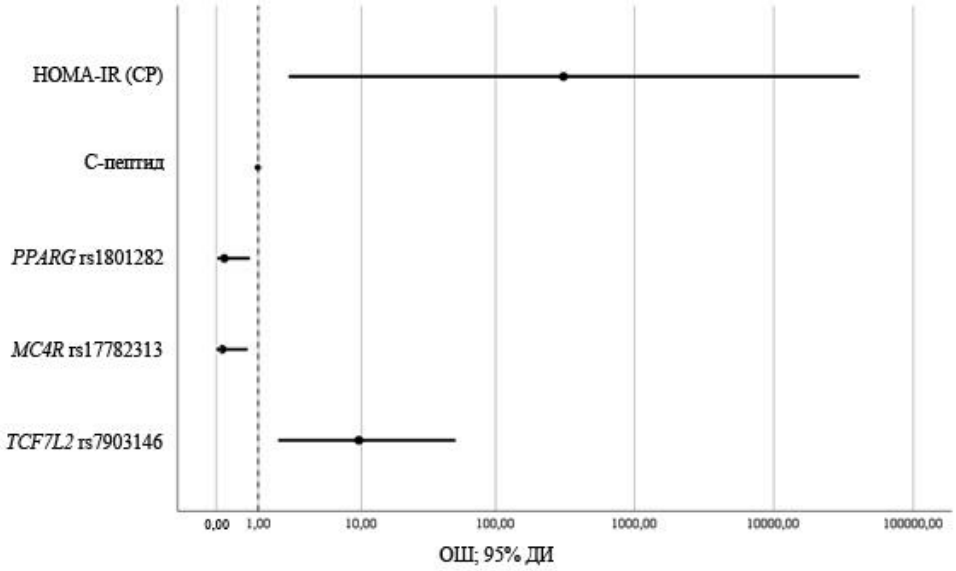


Рисунок 13 - Отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых факторов, определяющих вероятность попадания исследуемого во второй кластер через 3 месяца лечения

Площадь под ROC-кривой (Рисунок 14) для данной модели составила 0,76±0,06 (95% ДИ: 0,63-0,88). Пороговое значение вероятности исхода в точке cut-off составило 50%. Чувствительность и специфичность прогностической модели составили 84,0% и 80,0%.

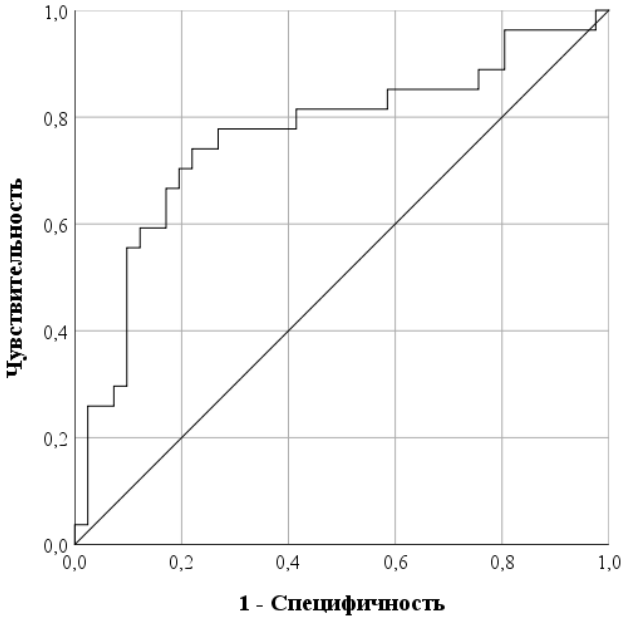


Рисунок 14 - ROC-кривая, определяющая зависимость вероятности попадания исследуемого во второй кластер через 3 месяца терапии ранних НУО от значений прогностической модели

Клинический пример №1

Пациент Ж., 55 лет. Рост 172 см, вес 79 кг (ИМТ 26,7 кг/м2). Данные ПГТТ: гликемия натощак 6,5 ммоль/л, через 2 ч после углеводной нагрузки 8,9 ммоль/л. С-пептид 100 пмоль/л, HOMA-IR (СР) 3,0. Носитель генотипа ТТ полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2*, генотипа ТТ полиморфизма rs17782313 гена *MC4R*, генотипа СС полиморфизма rs1801282 гена *PPARG*. В ходе первичной консультации проведено обучение общепринятой при ранних НУО модификации образа жизни, а также даны рекомендации по приему метформина в дозировке 1500 мг/сут. Во время повторной консультации через 3 месяца была проведена биоимпедансометрия, по результатам которой было обнаружено, что пациент снизил вес на 8 кг (-10%), что является достижением целевой массы тела, преимущественно за счет ЖМ.

При подстановке изначальных данных пациента в формулу: $P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$, где $z = -8{,}552 + 2{,}256*X_{TCF7L2} - 2{,}275*X_{MC4R} - 1{,}926*X_{PPARG} - 0{,}011*X_{СПЕПТИД1} + 5{,}732*X_{HOMAIRCP1}$ установлено, что вероятность попадания пациента во второй кластер, то есть успешности проводимой терапии ранних НУО, составила 98%, что превышает пороговое значение в 50%. Таким образом, установленная высокая вероятность успешности терапии ранних НУО была подтверждена клинико-инструментальными показателями на повторном приеме.

Клинический случай №2

Пациент З., 60 лет. Рост 175 см, вес 90 кг (ИМТ 29,3 кг/м2). Данные ПГТТ: гликемия натощак 5,9 ммоль/л, через 2 ч после углеводной нагрузки 10,3 ммоль/л. С-пептид 150 пмоль/л, HOMA-IR (СР) 2,0. Носитель генотипа СС полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2*, генотипа ТС полиморфизма rs17782313 гена *MC4R*, генотипа CG полиморфизма rs1801282 гена *PPARG*. На первичной консультации пациент был обучен основам модификации образа жизни, применяемой при ранних НУО. Дополнительно к изменению образа жизни был назначен метформин в дозировке 1500 мг/сут. Через 3 месяца была проведена биоимпедансометрия, по результатам которой было обнаружено, что пациент снизил вес на 2 кг (-2,2%) за счет водного компонента.

При подстановке изначальных данных пациента в формулу: $P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$, где $z = -8{,}552 + 2{,}256*X_{TCF7L2} - 2{,}275*X_{MC4R} - 1{,}926*X_{PPARG} - 0{,}011*X_{СПЕПТИД1} + 5{,}732*X_{HOMAIRCP1}$ было определено, что вероятность попадания пациента во второй кластер, то есть успешности проводимой терапии ранних НУО, составила 5%, что существенно ниже порогового значения в 50%. Определенная низкая вероятность успешности проводимой терапии ранних НУО была подтверждена клинико-инструментальными показателями на повторном приеме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одной из приоритетных задач диабетологии является терапия ранних НУО с целью предотвращения развития СД 2 типа. В соответствии с современными рекомендациями всевозможных эндокринологических ассоциаций, при постановке диагноза предиабета проводится обучение пациента принципам лечебного гипокалорийного питания с исключением из рациона простых углеводов и ограничением приема сложных углеводов и жиров. Дополнительно рассматривается целесообразность приема метформина в качестве профилактики дальнейшего развития СД 2 типа. Данный комплекс мер направлен на снижение массы тела пациентов и уменьшение рисков манифестации СД 2 типа. Вторично ожидаются нормализация липидного профиля, улучшение чувствительности тканей к действию инсулина, нормализация АД. Однако, терапевтический ответ на проводимое лечение среди пациентов существенно различается и определяется вариантами генов, регулирующих жировой и углеводный обмены.

Целью представленной научной работы является изучение ассоциации генетических маркеров rs1042714 *ADRB2*, rs4994 *ADRB3*, rs7903146 *TCF7L2*, rs1801282 *PPARG*, rs622342 *SLC22A1*, rs17782313 *MC4R* с результатами терапии ранних НУО. Для этого нами было проведено интервенционное проспективное контролируемое рандомизированное исследование среди пациентов в условиях амбулаторного звена. Мы предположили, что данные однонуклеотидные замены можно использовать для прогнозирования терапевтического ответа пациентов на проводимые варианты терапии ранних НУО. Выявление данных взаимосвязей позволяет разработать персонализированный генетически опосредованный подход к терапии ранних НУО и, как следствие, способствовать улучшению эффективности мер по профилактике СД 2 типа.

Первым этапом проведенной нами научно-исследовательской работы являлась оценка эффективности методов лечения ранних НУО независимо от изучаемых генетических маркеров. Для выполнения данного этапа мы провели анализ динамики изучаемых показателей в группах с различными вариантами ранних НУО согласно новой классификации ATTD (2026 г.) [162]. Мы определили,

что вне зависимости от выбранного метода терапии ранних нарушений углеводного обмена через 3 месяца от старта лечения у всех пациентов фиксируется уменьшение массы тела за счет жировой, водной и активно-клеточной составляющих. Добавление метформина к модификации образа жизни лицам со Стадией 2 НУО (наличие НГН или НТГ) способствовало более выраженному уменьшению висцерального жироотложения, оцененному по динамике антропометрических показателей, а также увеличению уровня хЛПВП в сыворотке крови, что может опосредовать кардиопротективный эффект препарата.

Дополнительно были проанализированы результаты терапии тех участников исследования, которые смогли достичь всех целей терапии ранних НУО. Данные участники были сопоставимы по возрасту, полу, распределению ранних НУО и приему метформина с исследуемыми, не достигшими всех целей лечения. Участники исследования, характеризовавшиеся эффективностью проведенной краткосрочной терапии, показали более значимое снижение массы тела за счет жирового, водного и активно-клеточного компонентов тела. Снижение индексов HOMA-IR и HOMA-IR (CP), а также уровня С-пептида свидетельствует о выраженном уменьшении инсулинорезистентности у данной категории лиц. Таким образом, эффективность терапии ранних НУО сопряжена с улучшением чувствительности тканей к инсулину, что подтверждает целесообразность назначения метформина в качестве основного препарата. Однако, прием метформина существенно не менял динамику показателей эффективности терапии ранних НУО в течение 3 месяцев от начала лечения. В связи с вышесказанным, мы перешли к анализу второго этапа исследования, а именно оценке результатов лечения с учетом генетических характеристик участников исследования.

Мы обнаружили снижение тощаковой гликемии, уровня С-пептида и индекса HOMA-IR у носителей генотипа CC полиморфизма rs1042714 гена *ADRB2* независимо от метода проводимого лечения. Напротив, у обладателей генотипов CG и GG эти показатели увеличивались. Индекс HOMA-B продемонстрировал обратную динамику: он значимо возрос у носителей CC и снизился у носителей минорного аллеля G. Таким образом, генотип CC полиморфного локуса rs1042714

гена *ADRB2* ассоциирован с улучшением чувствительности тканей к инсулину вне зависимости от тактики лечения, тогда как носительство аллеля G связано с прогрессированием инсулинорезистентности при любых методах терапии ранних НУО. Полученные результаты противоречат данным, полученным в ходе исследований, проведенных среди жителей Испании [154] и Южной Кореи [143], согласно которым аллель C ассоциируется с более высоким индексом HOMA-IR и выраженной инсулинорезистентностью у пациентов с МС.

Носители генотипа CC полиморфизма rs1042714 гена *ADRB2* показали значимое снижение уровней тощаковой гликемии, С-пептида и индекса HOMA-IR (СР), что свидетельствует об улучшении чувствительности тканей к действию инсулина среди носителей генотипа CC независимо от выбранной тактики лечения. Полученный результат объясняется вовлеченностью *ADRB2* в регуляцию процессов глюконеогенеза и гликогенолиза в печени и скелетной мускулатуре [67]. Таким образом, носительство генотипа CC полиморфного локуса rs1042714 гена *ADRB2* свидетельствует о благоприятном прогнозе при любом методе лечения ранних НУО.

Лица с различными вариантами ОНП rs4994 гена *ADRB3* показали различия в объеме талии в дебюте терапии между гомозиготными носителями TT и носителями минорного аллеля C, при этом композиционный состав тела не различался. Носители минорного аллеля C характеризовались более высоким уровнем ОХ, хЛПНП и ТГ, что соотносится с более выраженным распределением жировой ткани в области талии у данных участников исследования и подтверждается результатами ранее проведенных работ [92, 101]. Носители аллеля C полиморфизма rs4994 гена *ADRB3* показали значимое снижение индексов HOMA-IR (СР) и HOMA-B (СР) при любом виде терапии ранних НУО, а среди носителей генотипа TT, наоборот, наблюдался рост данных индексов через 3 месяца от начала лечения. Таким образом, несмотря на то что аллель C полиморфного локуса rs4994 гена *ADRB3* ассоциирован с худшими изначальными показателями жирового обмена на старте терапии, носители данного аллеля отличаются значимым снижением инсулинорезистентности через 3 месяца

от начала любого вида лечения ранних НУО. Определение генотипа ТТ полиморфизма rs4994 гена *ADRB3* у пациентов с ранними НУО, напротив, позволяет прогнозировать слабый ответ пациента в отношении восстановления чувствительности тканей к инсулину. Полученные нами результаты объясняются тем, что адренергические рецепторы ADRB3 наиболее представлены в клетках жировой ткани, и их дефекты на генетическом уровне ожидаемо связаны с изменением жирового обмена.

Оценка динамики изучаемых антропометрических, биохимических и биоимпедансных показателей продемонстрировала менее существенное снижение ЖМ среди гетерозигот ТС полиморфизма rs17782313 гена *MC4R* относительно гомозиготных носителей ТТ и СС. Гомозиготные носители ТТ характеризовались более значимым уменьшением массы тела, ИМТ и ЖМ относительно носителей минорного аллеля С. Таким образом, носительство аллеля С полиморфизма rs17782313 гена *MC4R* является неблагоприятным фактором с точки зрения прогноза уменьшения жирового компонента тела при любой тактике ведения пациентов с ранними НУО, что подтверждается данными других опубликованных исследований в области нутригенетики [118, 172].

Следующим этапом были определены некоторые модели прогнозирования эффективности проводимой терапии ранних НУО. Для построения моделей был использован метод бинарной логистической регрессии, позволяющий спрогнозировать вероятность наступления одного из двух событий («да» или «нет») на основании всех известных факторов. Носительство минорного аллеля Т полиморфного локуса rs7903146 гена *TCF7L2*, более зрелый возраст матери при рождении, высокие изначальные уровни хЛПВП, тощаковой гликемии и индекса HOMA-B увеличивали вероятность достижения целевого снижения массы тела в 5% и более от исходной. Носительство минорного аллеля С полиморфизма rs17782313 гена *MC4R,* и высокий изначальный уровень ОХ уменьшали вероятность достижения целевой массы тела. Перечисленные факторы оказывают влияние на эффективность снижения массы тела лишь в совокупности. При раздельном анализе значимыми при прогнозировании эффективного

снижения массы тела оказались лишь изначальный уровень ОХ и ОНП rs17782313 гена *MC4R*, что объясняется тем, что носительство минорного аллеля С полиморфизма rs17782313 гена *MC4R* во множестве генетических исследований показало свою ассоциацию с развитием висцерального ожирения и расстройств пищевого поведения в виде компульсивного переедания, меньшей приверженности к соблюдению диетологических рекомендаций [58, 61, 118]. Носительство аллеля Т полиморфного локуса rs7903146 гена *TCF7L2* определяет более высокий уровень тощаковой гликемии ввиду регуляции выработки глюкагона [116, 193]. Успешное снижение массы тела при носительстве аллеля Т полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2* было подтверждено в ранее проведенных генетических исследованиях на различных популяциях [51, 168].

Модель определения вероятности снижения уровня хЛПНП через 3 месяца от начала терапии определялась наличием ожирения у матери, изначальным уровнем HbA1c, генетическими полиморфизмами *ADRB3* rs4994 и *TCF7L2* rs7903146, учтенными в совокупности. При изолированном рассмотрении данные факторы не показали своей значимости. Связь полиморфизма rs4994 гена *ADRB3* и полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2* с динамикой уровня хЛПНП объясняется их участием в жировом обмене. Ген *ADRB3* является одним из ключевых генов, регулирующих обмен липидов через активацию бета-3-адренергических рецепторов [197], а ген *TCF7L2* сопряжен с усилением транскрипции генов, ответственных за синтез инсулина [189].

Вероятность снижения уровня тощаковой гликемии через 3 месяца от начала терапии определялась такими факторами как изначальные уровни тощаковой гликемии, инсулина, индекса HOMA-IR (CP) и WWI, отражающего распределение жировой ткани в организме. Полиморфизм rs17782313 гена *MC4R* также показал свою значимость в данной прогностической модели, что объясняется его непосредственным влиянием на процессы реабсорбции глюкозы в почках и модуляцией активности рецепторов ГПП-1, участвующих в регуляции углеводного обмена [108, 170].

Заключительным этапом данной работы было проведение двухэтапного кластерного анализа на основе критериев эффективности терапии, принятых в исследовании, с целью определения генетических характеристик лиц с более успешными результатами проведенного лечения. Успешность проводимой терапии определялась достижением целевого снижения массы тела в 5% и более за счет ЖМ и снижением индекса HOMA-IR (CP), демонстрирующего улучшение чувствительности периферических тканей к инсулину.

Прогнозирование эффективности проводимой терапии ранних НУО определялось изначальными лабораторными показателями (уровнями С-пептида и HOMA-IR (CP)), а также рядом генетических характеристик. Носители аллеля G полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* и аллеля C полиморфизма rs17782313 гена *MC4R* чаще проявляли резистентность к проводимой терапии, а аллель T полиморфного локуса rs7903146 гена *TCF7L2* был ассоциирован с большей вероятностью проявления клинической эффективности, при этом вид лечения ранних НУО не имел значения.

Носительство минорного аллеля G полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* ассоциировано со снижением активности рецептора PPARγ [122], ответственного за образование юных адипоцитов, более чувствительных к действию инсулина [188]. Это объясняет установленную в настоящей работе отрицательную связь носительства аллеля G с эффективностью лечения ранних НУО. Полученные нами данные согласовываются с результатами других нутригенетичеких исследований, показавшими менее значимое снижение массы тела за счет жирового компонента среди носителей аллеля G полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* на фоне различных методов диетотерапии [76, 144, 146, 147].

Ген *MC4R* является одним из ключевых регуляторов пищевого поведения, а носительство минорного аллеля C полиморфного локуса rs17782313 гена *MC4R* сопряжено с развитием переедания [61, 180], что может объяснять трудности в снижении массы тела данной категорией пациентов. Согласно полученным нами данными, носители аллеля C полиморфизма rs17782313 гена *MC4R* действительно показали меньшую вероятность успеха проводимой терапии ранних НУО

в частности в виде снижения массы тела за счет ЖМ. Таким образом, с учетом предрасположенности к формированию расстройств пищевого поведения в виде переедания, определение ОНП rs17782313 гена *MC4R* можно использовать в качестве метода прогнозирования восприимчивости пациента к проводимой терапии ранних НУО.

Носительство минорного аллеля Т полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2* проявило протективный эффект в виде лучшего ответа участников исследования на любой метод лечения ранних НУО. Полученные данные подтверждаются работами, в которых также было обнаружено лучшее снижение массы тела пациентов за счет жирового компонента [51, 168].

Таким образом, в рамках данного исследования нами была выполнена оценка ассоциации ряда генетических маркеров с динамикой антропометрических, лабораторных и инструментальных показателей на фоне различных вариантов лечения ранних НУО. Мы обнаружили закономерности в результатах лечения у носителей некоторых вариантов полиморфизмов *ADRB2* rs1042714, *ADRB3* rs4994 и *MC4R* rs17782313 вне учета тактики выбранной терапии. Генетические полиморфизмы *SLC22A1* rs622342, *PPARG* rs1801282 и *ADRB2* rs1042714 показали ассоциацию с исходами терапии при различных вариантах терапии. Кластерный анализ комплексной оценки эффективности лечения определил более высокую эффективность любого метода лечения ранних НУО среди носителей аллеля Т полиморфного локуса rs7903146 гена *TCF7L2* и резистентность к любому варианту терапии среди носителей аллеля G полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* и аллеля С полиморфизма rs17782313 гена *MC4R*. Также были определены математические модели, позволяющие прогнозировать достижение целей терапии с учетом анамнестических, лабораторных и генетических характеристик пациентов.

Формирование ответа на проводимую терапию ранних НУО определяется, в частности, генетическими характеристиками пациентов. Это позволяет разработать научно-обоснованные персонализированные стратегии ведения пациентов на начальных стадиях НУО, направленные на профилактику СД 2 типа.

ВЫВОДЫ

1. При любом методе терапии ранних НУО у лиц с различными вариантами ранних НУО наблюдается снижение массы тела за счет жирового компонента. Прием метформина дополнительно к модификации образа жизни у лиц с предиабетом способствует более эффективному уменьшению висцерального жира и повышению уровня х-ЛПВП.

2. Носители генотипа CC полиморфного локуса rs1042714 гена *ADRB2* характеризуются улучшением чувствительности тканей к действию инсулина через 3 месяца от начала лечения независимо от метода терапии ранних НУО. У носителей аллеля C полиморфизма rs4994 гена *ADRB3* и генотипа TT полиморфизма rs17782313 гена *MC4R* отмечается более эффективное снижение массы тела за счет потери ЖМ на фоне краткосрочной терапии ранних НУО.

3. Вероятность достижения целевой массы тела у лиц с ранними НУО через 3 месяца от начала лечения определяется возрастом матери при рождении, биохимическими (изначальные уровни ОХ, хЛПВП, тощаковой гликемии и HOMA-B) и генетическими факторами (полиморфизмы *TCF7L2* rs7903146, *MC4R* rs17782313). В модель, определяющей вероятность снижения уровня хЛПНП через 3 месяца терапии ранних НУО вошли такие факторы как наличие ожирения у матери, изначальный уровень HbA1c и генетические характеристики (полиморфизмы *ADRB3* rs4994, *TCF7L2* rs7903146). Вероятность снижения уровня тощаковой гликемии через 3 месяца терапии ранних НУО определяется лабораторными (изначальный уровень тощаковой гликемии, инсулина, индекса HOMA-IR (CP)) и генетическими (полиморфизм *MC4R* rs17782313) параметрами.

4. Разработана интегральная прогностическая модель достижения целей кратковременного лечения ранних НУО, включающая в качестве факторов изначальные уровни С-пептида, индекса HOMA-IR (CP) и генетические маркеры *TCF7L2* rs7903146, *MC4R* rs17782313, *PPARG* rs1801282.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Молекулярно-генетическое тестирование на предмет определения полиморфных локусов *TCF7L2* rs7903146, *PPARG* rs1801282 и *MC4R* rs17782313 может быть рекомендовано для прогнозирования эффективности любого метода терапии ранних НУО.

2. Разработанные нами прогностические модели могут служить инструментом для оценки вероятности достижения целевых показателей терапии ранних НУО.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшее динамическое наблюдение за лицами, принявшими участие в данном исследовании, с контролем показателей углеводного и жирового обменов, композиционного состава тела, реализации СД 2 типа и анализом результатов позволит определить факторы, оказывающие влияние на эффективность долгосрочной терапии ранних НУО.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

AgRP – agouti-related peptide

AOR – нескорректированное отношение шансов

BAI – Body Adiposity Index

COR – скорректированное отношение шансов

GLUT2 – glucose transporter type 2

HbA1c – гликированный гемоглобин

HOMA-B – индекс Homeostatic Model Assessment of Beta Cell Function

HOMA-B (CP) – индекс Homeostatic Model Assessment of Beta Cell Function, корригированный по уровню С-пептида

HOMA-IR - Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

HOMA-IR (CP) – индекс Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, корригированный по уровню С-пептида

NEO - Netherland Epidemioligy of Obesity Study

NPY – neuropeptide Y

POMC – proopiomelanocortin

PSM - Propensity Score Matching

WHtR – Waist-to-Height Ratio

WWI - Weight-Adjusted Waist Index

АД – артериальное давление

АКМ – активная клеточная масса

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота

БЖМ – безжировая масса

Г-6-Ф – глюкозо-6-фосфат

ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1

ГСД – гестационный сахарный диабет

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

Сухая КМ – сухая клеточная масса

ЖМ – жировая масса

ИМТ – индекс массы тела

ИР - инсулинорезистентность

ИФА – иммуноферментный анализ

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности

НАД - никотинамидадениндинуклеотид

НГН – нарушенная гликемия натощак

НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

НУО – нарушение углеводного обмена

ОАА – отягощенный акушерский анамнез

ОБ – окружность бедер

ОВ – общая вода

ОЖ – общая жидкость

ОНП – однонуклеотидный полиморфизм

ОТ – окружность талии

ОХ – общий холестерин

ОШ – отношение шансов

ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест

ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СД – сахарный диабет

СЖК – свободные жирные кислоты

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

ССС – сердечно-сосудистые события

ТГ – триглицериды

хЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

хЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ХМ - хиломикроны

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. – 9-й выпуск. – М.; 2019.

2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. – 12-й выпуск. – М.; 2025.

3. Аметов А. С. Клинические аспекты генетики, нутриогенетики и фармакогенетики сахарного диабета 2-го типа / А. С. Аметов, Л. Л. Камынина, З. Г. Ахмедова // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87. – № 8. – С. 124-131.

4. 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 [и др.] // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19. – № 2. – С. 119-124.

5. Анализ ассоциаций полиморфных маркеров гена *TCF7L2* с сахарным диабетом 2-го типа у жителей Республики Татарстан / Ф. В. Валеева, Т. А. Киселева, К. Б. Хасанова [и др.] // Медицинский альманах. – 2017. – № 6 (51). – С. 126-129.

6. Ассоциации полиморфизмов генов *FTO* и *TCF7L2* с кардиометаболическими параметрами у подростков Сибири / Л. Г. Завьялова, В. Денисова, Г. И. Симонова [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2011. – Т. 31. – № 5. – С. 5-13.

7. Ассоциация однонуклеотидных вариантов генов *TCF7L2, FABP2, FTO, DRD2, MC4R* с морбидным ожирением у женщин / А. А. Иванова, Е. С. Шабанова, В. В. Зорина [и др.]. // Ожирение и метаболизм. – 2024. – Т. 21. - № 3. – С. 278 – 287.

8. Биоимпедансометрия как метод оценки компонентного состава тела человека (обзор литературы) / И. В. Гайворонский, Г. И. Ничипорук, И. Н. Гайворонский [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2017. – Т. 12. – № 4. – С. 365-384.

9. Бондарь И. А. Ассоциация структурного варианта гена *TCF7L2* (rs7903146) с сахарным диабетом 2 типа у пациентов с различными клиническими фенотипами в Новосибирской области / И. А. Бондарь, М. Л. Филипенко, О. Ю. Шабельникова // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. – 2024. – Т. 13. – № 4 (49). – С. 17-28.

10. Васюкова О. В. Эффективность метформина в коррекции метаболических нарушений при ожирении у детей и подростков / О. В. Васюкова, В. А. Петеркова // Ожирение и метаболизм. – 2007. – № 1. – С. 24-28.

11. Глобальный доклад по диабету :: Документационный центр ВОЗ. – URL: https://whodc.mednet.ru/ru/osnovnye-publikaczii/neinfekczionnye-bolezni-i-borba-s-nimi/diabet/2492.html (дата обращения: 15.05.2026).

12. Гормонально-метаболические и генетические маркеры чувствительности к метформину при диабете и раке: предсказание и реальность / Л. М. Берштейн, Д. А. Васильев, А. Г. Иевлева [и др.]. // Сахарный диабет. – 2014. – Т.17. - № 1. – С. 21-28.

13. Дора С. В. Предиабет: современные подходы к диагностике и лечению – тема научной статьи по клинической медицине / С. В. Дора, А. Р. Волкова. // Доктор.Ру. – 2024. – Т. 23. - № 4. - С. 32-37.

14. Драпкина О.М., Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В., Лавренова Е.А., Галстян Г.Р., Дзгоева Ф.Х., Дроздова Л.Ю., Ипатов П.В., Куняева Т.А., Сухарева О.Ю., Шепель Р. Н. Диспансерное наблюдение пациентов с предиабетом врачом-терапевтом в первичном звене здравоохранения. Методические рекомендации (издание 2). М.: РОПНИЗ, 2024. — 36 с. ISBN: 978-5-6052598-2-4. doi: 10.15829/ROPNIZ-d100-2024. EDN UWWCJR

15. Значение полиморфизма в генах *KCNJ11*, *ABCC8* и *TCF7L2* для ответа на терапию основными группами пероральных сахароснижающих препаратов / П. Б. Шорохова, К. А. Загородникова, В. Л. Баранов, Н. В. Ворохобина // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2018. – № 1. – С. 9-14.

16. Изучение энергетического обмена у лиц с полиморфизмом Trp64Arg гена β3-адренорецепторов / Н. П. Егоренкова, Е. Ю. Сорокина, А. В. Погожева [и др.] // Вопросы питания. – 2016. – Т. 85. – № 3. – С. 42-48.

17. Клинические рекомендации «Ожирение» Минздрава России. Версия 2024 года / А. Е. Николаевна, Д. И. Иванович, М. Н. Георгиевна [и др.] // Вестник репродуктивного здоровья. – 2025. – Т. 4. – № 2. – С. 14-30.

18. Клиническое значение полиморфизма rs622342 гена *SLC22A1* у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при терапии метформином / В. Л. Баранов, Н. В. Ворохобина, М. Абулула [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. – 2015. – Т. 7. – № 1. – С. 22-27.

19. Латентное воспаление и нарушение обновления жировых депо как механизм развития резистентности к инсулину при ожирении – выпуск 11, том 84, 2019 – Биохимия. – URL: https://biochemistrymoscow.com/ru/archive/2019/84-11-1649/ (дата обращения: 15.05.2023).

20. Метформин — описание вещества, фармакология, применение, противопоказания, формула. – URL: https://www.rlsnet.ru/active-substance/metformin-389 (дата обращения: 19.05.2023).

21. Моргунова Т. Б. Преддиабет: проблемы и пути решения / Т. Б. Моргунова, И. В. Глинкина, В. В. Фадеев. // Медицинский совет. – 2021. – № 12. – С. 220-227.

22. Мычка В. Б. Метаболический синдром / В. Б. Мычка, И. Е. Чазова. // Системные гипертензии. – 2009. - № 1. – С. 50-53.

23. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-ий пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых) / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, М. В. Шестакова [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 53-70.

24. Некоторые молекулярно-генетические маркёры ожирения у женщин / В. Н. Максимов, С. В. Минних, Ю. В. Иванова [и др.] // Медицинская генетика. – 2025. – Т. 24. – № 7. – С. 48-50.

25. Однонуклеотидный полиморфизм некоторых генов и эффективность метформина у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа / Ю.

А. Сорокина, Л. В. Ловцова, О. В. Занозина [и др.] // Журнал МедиАль. – 2015. – № 3 (17). – С. 109-112.

26. Окружность талии и кардиометаболический риск / S. Klein, D. B. Allison, S. B. Heymsfield [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2007. – Т. 13. – № 3. – С. 187-192.

27. Организационные и прикладные аспекты ведения пациентов с предиабетом на амбулаторном этапе: диалог практикующих врачей и организаторов здравоохранения. Резолюция Совета экспертов / О. М. Драпкина, М. В. Шестакова, Л. Ю. Дроздова [и др.] // Первичная медико-санитарная помощь. – 2025. – Т. 2. – Организационные и прикладные аспекты ведения пациентов с предиабетом на амбулаторном этапе. – № 1. – С. 16-25.

28. Подачина С.В. Метформин - коррекция инсулинорезистентности и не только / С. В. Подачина // Consilium Medicum. – 2014. – Т. 16. – № 4. – С. 23-26.

29. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) / И. И. Дедов, М.В. Шестакова, Г.Р. Галстян [и др.] // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19. - № 2. – С. 104-112.

30. Салухов В. В. Влияние современной сахароснижающей терапии на массу тела у больных сахарным диабетом 2 типа / В. В. Салухов, Т. А. Ильинская, А. А. Минаков // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. – 2022. – № 1 (38). – С. 39-52.

31. Теплова, А. С. Биохимические основы органопротективных свойств метформина / А. С. Теплова, В. В. Титова, А. И. Тенчурина // FOCUS. Эндокринология. – 2024. – Т. 5. – № 1. – С. 59-64.

32. Фармакогенетика сахароснижающих препаратов / И. В. Кононенко, А. Ю. Майоров, Е. О. Кокшарова, М. В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18. – № 4. – С. 28-34.

33. A Healthy Dietary Pattern May Have a Protective Effect Against Cardiovascular Disease Through Its Interaction With the *MC4R* Gene Polymorphism / K. Mohammadhasani, M. V. Fard, M. Yadegari [et al.] // Clinical Nutrition Research. – 2024. – Vol. 13. – № 3. – P. 214-225.

34. Activation of the cAMP-PKA pathway Antagonizes Metformin Suppression of Hepatic Glucose Production / L. He, E. Chang, J. Peng [et al.] // The Journal of Biological Chemistry. – 2016. – Vol. 291. – № 20. – P. 10562-10570.

35. *ADRB2* polymorphisms predict the risk of myocardial infarction and coronary artery disease / D.-W. Wang, M. Liu, P. Wang [et al.] // Genetics and Molecular Biology. – 2015. – Vol. 38. – № 4. – P. 433-443.

36. *ADRB3* gene Trp64Arg polymorphism and essential hypertension: a meta-analysis including 9,555 Subjects / Y. Li, X. Lu, H. Wang [et al.] // Frontiers in Genetics. – 2018. – Vol. 9. – P. 106.

37. *ADRB3* polymorphism associated with BMI gain in Japanese men / S. Takeuchi, T. Katoh, T. Yamauchi [et al.] // Experimental Diabetes Research. – 2012. – Vol. 2012. – P. 973561.

38. *ADRB3* polymorphism rs4994 (Trp64Arg) associates significantly with bodyweight elevation and dyslipidaemias in Saudis but not rs1801253 (Arg389Gly) polymorphism in ARDB1 / M. Daghestani, M. Daghestani, M. Daghistani [et al.] // Lipids in Health and Disease. – 2018. – Vol. 17. – № 1. – P. 58.

39. Ahles A. Polymorphic variants of adrenoceptors: pharmacology, physiology, and role in disease / A. Ahles, S. Engelhardt // Pharmacological Reviews. – 2014. – Vol. 66. – № 3. – P. 598-637.

40. Ala/Ala genotype of Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor-γ2 gene is associated with obesity and insulin resistance in Asian Indians / S. P. Bhatt, A. Misra, M. Sharma [et al.] // Diabetes Technology & Therapeutics. – 2012. – Vol. 14. – № 9. – P. 828-834.

41. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Algorithm for Management of Adults With Type 2 Diabetes – 2026 Update / S. L. Samson, P. Vellanki, L. Blonde [et al.] // Endocrine Practice. – 2026. – Vol. 32. – № 4. – P. 473-518.

42. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2023 Update / S. L. Samson, P. Vellanki, L. Blonde [et al.] // Endocrine Practice: Official Journal of the American

College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. – 2023. – Vol. 29. – P. 305-340.

43. American Diabetes Association. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021 / American Diabetes Association // Diabetes Care. – 2021. – Vol. 44. – № Suppl 1. – P. S34-S39.

44. American Diabetes Association. 5. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021 / American Diabetes Association // Diabetes Care. – 2021. – Vol. 44. – № Suppl 1. – P. S53-S72.

45. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025 / American Diabetes Association Professional Practice Committee // Diabetes Care. – 2025. – Vol. 48. – № 1 Suppl 1. – P. S167-S180.

46. An association between diet and *MC4R* genetic polymorphism, in relation to obesity and metabolic parameters-a cross sectional population-based study / E. Adamska-Patruno, W. Bauer, D. Bielska [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22. – № 21. – P. 12044.

47. Angiotensinogen gene polymorphisms and food-intake behavior in young, normal female subjects in Japan / M. Sasaki, K. Yamada, H. Namba [et al.] // Nutrition. – 2013. – Vol. 29. – № 1. – P. 60-65.

48. Anti-diabetic drugs and weight loss in patients with type 2 diabetes / E. Lazzaroni, M. Ben Nasr, C. Loretelli [et al.] // Pharmacological Research. – 2021. – Vol. 171. – P. 105782.

49. Are there any interactions between modified Nordic-style diet score and *MC4R* polymorphism on cardiovascular risk factors among overweight and obese women? A cross-sectional study / D. Hosseininasab, A. Mirzababaei, F. Abaj [et al.] // BMC endocrine disorders. – 2022. – Vol. 22. – № 1. – P. 221.

50. Assessing the combined impact of 18 common genetic variants of modest effect sizes on type 2 diabetes risk / H. Lango, UK Type 2 Diabetes Genetics Consortium, C. N. A. Palmer [et al.] // Diabetes. – 2008. – Vol. 57. – № 11. – P. 3129-3135.

51. Association between Mediterranean and Nordic diet scores and changes in weight and waist circumference: influence of *FTO* and *TCF7L2* loci / N. Roswall, L. Ängquist, T. S. Ahluwalia [et al.] // The American Journal of Clinical Nutrition. – 2014. – Vol. 100. – № 4. – P. 1188-1197.

52. Association between Polymorphisms of *OCT1* and Metabolic Response to Metformin in Women with Polycystic Ovary Syndrome / H. H. Chang, Y.-S. Hsueh, Y. W. Cheng [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2019. – Vol. 20. – № 7. – P. 1720.

53. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis / Y. Huang, X. Cai, W. Mai [et al.] // BMJ. – 2016. – Vol. 355. – P. i5953.

54. Association between rs4994 variant in β3-Adrenergic receptor and obesity in Vietnamese preschool-age children, independent of eating behaviors / N. T. H. Hanh, D. T. N. Trang, N. T. T. Thu [et al.] // BMC pediatrics. – 2024. – Vol. 24. – № 1. – P. 594.

55. Association between the rs7903146 polymorphism in the *TCF7L2* gene and parameters derived with continuous glucose monitoring in individuals without diabetes / S. van der Kroef, R. Noordam, J. Deelen [et al.] // PloS One. – 2016. – Vol. 11. – № 2. – P. e0149992.

56. Association of common genetic variants with body mass index in Russian population / A. Berseneva, E. Kovalenko, E. Vergasova [et al.] // European Journal of Clinical Nutrition. – 2023. – Vol. 77. – № 5. – P. 574-578.

57. Association of *MC4R* (rs17782313) gene polymorphism with obesity measures in Western India / G. K. Walia, S. Saini, P. Vimal [et al.] // Diabetes & Metabolic Syndrome. – 2021. – Vol. 15. – № 3. – P. 661-665.

58. Association of *MC4R* rs17782313 genotype with energy intake and appetite: a systematic review and meta-analysis / C. Álvarez-Martín, F. F. Caballero, R. de la Iglesia, E. Alonso-Aperte // Nutrition Reviews. – 2025. – Vol. 83. – № 3. – P. e931-e946.

59. Association of *TCF7L2* and *ADIPOQ* with body mass index, waist-hip ratio, and systolic blood pressure in an endogamous ethnic group of India / V. Gupta, R. Khadgawat,

H. K. T. Ng [et al.] // Genetic Testing and Molecular Biomarkers. – 2012. – Vol. 16. – № 8. – P. 948-951.

60. Association of the *FTO* and *ADRB2* genes with body composition and fat distribution in obese women / A. Rauhio, K. Uusi-Rasi, S. T. Nikkari [et al.] // Maturitas. – 2013. – Vol. 76. – № 2. – P. 165-171.

61. Association of the *MC4R* rs17782313 polymorphism with plasma ghrelin, leptin, IL6 and TNFα concentrations, food intake and eating behaviors in morbidly obese women / F. C. C. M. Magno, H. C. Guaraná, A. C. P. da Fonseca [et al.] // Eating and weight disorders: EWD. – 2021. – Vol. 26. – № 4. – P. 1079-1087.

62. Association of the rs17782313, rs17773430 and rs34114122 polymorphisms of/near *MC4R* gene with obesity-related biomarkers in a Spanish pediatric cohort / J. Carrasco-Luna, M. Navarro-Solera, M. Gombert [et al.] // Children. – 2023. – Vol. 10. – № 7. – P. 1221.

63. Association of β3-adrenergic receptor rs4994 polymorphisms with the risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis / J. A. Ryuk, X. Zhang, B.-S. Ko [et al.] // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2017. – Vol. 129. – P. 86-96.

64. Associations among melanocortin-4 receptor rs17782313 gene polymorphisms, 12-week aerobic exercise combined with low-fat diet and degree of reduction in blood lipids in adults with obesity / D. Bai, X. Hao, F. Wang [et al.] // Postgraduate Medicine. – 2025. – Vol. 137. – № 7. – P. 625-638.

65. Associations between obesity-related gene *MC4R* rs17782313 locus polymorphism and components of metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis / H. Yang, Q. Huang, H. Yu [et al.] // Metabolic Syndrome and Related Disorders. – 2024. – Vol. 22. – № 4. – P. 241-250.

66. Becer E. Effect of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor γ2 gene on lipid profile and adipokines levels in obese subjects / E. Becer, A. Çırakoğlu // Balkan Journal of Medical Genetics : BJMG. – 2017. – Vol. 20. – № 1. – P. 71-80.

67. Brodde, O.-E. Beta-1 and beta-2 adrenoceptor polymorphisms: functional importance, impact on cardiovascular diseases and drug responses / O.-E. Brodde // Pharmacology & Therapeutics. – 2008. – Vol. 117. – № 1. – P. 1-29.

68. Candidate gene association study conditioning on individual ancestry in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome from Mexico City / M. Cruz, A. Valladares-Salgado, J. Garcia-Mena [et al.]. // Diabetes Metabolism Research and Rewiews. – 2016. Vol. 26. - №4. P. 261-270.

69. Cohort Profile: Genetics of Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland (GoDARTS) / H. L. Hébert, B. Shepherd, K. Milburn [et al.] // International Journal of Epidemiology. – 2018. – Vol. 47. – Cohort Profile. – № 2. – P. 380-381j.

70. Collins S. The beta-adrenergic receptors and the control of adipose tissue metabolism and thermogenesis / S. Collins, R. S. Surwit // Recent Progress in Hormone Research. – 2001. – Vol. 56. – P. 309-328.

71. Current Mechanistic and Pharmacodynamic Understanding of Melanocortin-4 Receptor Activation / S. Sharma, A. S. Garfield, B. Shah [et al.] // Molecules. – 2019. – Vol. 24. – № 10. – P. 1892.

72. Dahlman I. Genetics of adipose tissue biology / I. Dahlman, P. Arner // Progress in Molecular Biology and Translational Science. – 2010. – Vol. 94. – P. 39-74.

73. Development of a genetic risk score for obesity predisposition evaluation / N. Damavandi, A. Soleymaniniya, S. Bahrami Zadegan [et al.] // Molecular genetics and genomics: MGG. – 2022. – Vol. 297. – № 6. – P. 1495-1503.

74. Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention / Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group // Diabetes Care. – 2002. – Vol. 25. – № 12. – P. 2165-2171.

75. Diagnosis and Management of Prediabetes: A Review / J. B. Echouffo-Tcheugui, L. Perreault, L. Ji [et al.] // JAMA. – 2023. – Vol. 329. – № 14. – P. 1206-1216.

76. Dietary polyunsaturated fatty acids and the Pro12Ala polymorphisms of *PPARG* regulate serum lipids through divergent pathways: a randomized crossover clinical trial /

J. Pihlajamäki, U. Schwab, D. Kaminska [et al.] // Genes & Nutrition. – 2015. – Vol. 10. – № 6. – P. 43.

77. Dietary saturated fat, gender and genetic variation at the *TCF7L2* locus predict the development of metabolic syndrome / C. M. Phillips, L. Goumidi, S. Bertrais [et al.] // The Journal of Nutritional Biochemistry. – 2012. – Vol. 23. – № 3. – P. 239-244.

78. 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 // Journal of Integrative Medicine. – 2018. – Vol. 16. – № 5. – P. 329-334.

79. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT1) on metformin action / Y. Shu, S. A. Sheardown, C. Brown [et al.] // The Journal of Clinical Investigation. – 2007. – Vol. 117. – № 5. – P. 1422-1431.

80. Effect of metformin monotherapy on serum lipid profile in statin-naïve individuals with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a cohort study / S. H. Lin, P. C. Cheng, S. T. Tu [et al.] // PeerJ. – 2018. – Vol. 6. – P. e4578.

81. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes / R. F. Hamman, R. R. Wing, S. L. Edelstein [et al.] // Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29. – № 9. – P. 2102-2107.

82. Effects of lifestyle intervention on weight and metabolic parameters in patients with impaired glucose tolerance related to beta-3 adrenergic receptor gene polymorphism Trp64Arg(C/T): Results from the Japan Diabetes Prevention Program / N. Sakane, J. Sato, K. Tsushita [и др.] // Journal of Diabetes Investigation. – 2016. – Vol. 7. – № 3. – P. 338-342.

83. Effects of *SLC22A1* polymorphisms on metformin-induced reductions in adiposity and metformin pharmacokinetics in obese children with insulin resistance / W. J. Sam, O. Roza, Y. Y. Hon [et al.] // Journal of Clinical Pharmacology. – 2017. – Vol. 57. – № 2. – P. 219-229.

84. Effects of the type 2 diabetes-associated *PPARG* P12A polymorphism on progression to diabetes and response to troglitazone / J. C. Florez, K. A. Jablonski, M. W.

Sun [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2007. – Vol. 92. – № 4. – P. 1502-1509.

85. Evaluation of a melanocortin-4 receptor (MC4R) agonist (Setmelanotide) in MC4R deficiency / T.-H. Collet, B. Dubern, J. Mokrosinski [et al.] // Molecular Metabolism. – 2017. – Vol. 6. – № 10. – P. 1321-1329.

86. Evaluation of *ADRB2* and *OATP2A1* genetic polymorphisms in Indian patients with primary open-angle glaucoma / L. Gowtham, N. Halder, S. B. Singh [et al.] // Pharmacogenetics and Genomics. – 2024. – Vol. 34. – № 1. – P. 20-24.

87. Extension of type 2 diabetes genome-wide association scan results in the diabetes prevention program / A. F. Moore, K. A. Jablonski, J. B. McAteer [et al.] // Diabetes. – 2008. – Vol. 57. – № 9. – P. 2503-2510.

88. Florez J. C. The pharmacogenetics of metformin / J. C. Florez // Diabetologia. – 2017. – Vol. 60. – № 9. – P. 1648-1655.

89. Four cation-selective transporters contribute to apical uptake and accumulation of metformin in Caco-2 cell monolayers / T. K. Han, W. R. Proctor, C. L. Costales [et al.] // The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. – 2015. – Vol. 352. – № 3. – P. 519-528.

90. G allele of the rs1801282 polymorphism in PPARγ gene confers an increased risk of obesity and hypercholesterolemia, while T allele of the rs3856806 polymorphism displays a protective role against dyslipidemia: a systematic review and meta-analysis / S. Li, C. He, H. Nie [et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2022. – T. 13. – C. 919087.

91. Gateva A. Usefulness of different adiposity indexes for identification of metabolic disturbances in patients with obesity / A. Gateva, Y. Assyov, Z. Kamenov // Archives of Physiology and Biochemistry. – 2023. – Vol. 129. – № 5. – P. 1105-1110.

92. Genetic association of *ADRA2A* and *ADRB3* genes with metabolic syndrome among the Tatars / O. V. Kochetova, T. V. Viktorova, O. E. Mustafina [et al.] // Genetika. – 2015. – Vol. 51. – № 7. – P. 830-834.

93. Genetic associations of *TCF7L2* (rs7903146) and *PPARG* (rs1801282) with prediabetes in the ethnic Kazakh population / A. Dyussupova, G. Svyatova, G. Berezina [et al.]. // Diagnostics (Basel). – 2024. – Vol. 14. – №24. - P. 2796.

94. Genetic polymorphisms in organic cation transporter 1 attenuates hepatic metformin exposure in humans / E. Sundelin, L. C. Gormsen, J. B. Jensen [et al.] // Clinical Pharmacology and Therapeutics. – 2017. – Vol. 102. – № 5. – P. 841-848.

95. Genetic polymorphisms of organic cation transporter 1 (OCT1) and responses to metformin therapy in individuals with type 2 diabetes: A systematic review / E. P. Mofo Mato, M. Guewo-Fokeng, M. F. Essop, P. M. O. Owira // Medicine. – 2018. – Vol. 97. – № 27. – P. e11349.

96. Genetic predictors of weight loss and weight regain after intensive lifestyle modification, metformin treatment, or standard care in the Diabetes Prevention Program / L. M. Delahanty, Q. Pan, K. A. Jablonski [et al.] // Diabetes Care. – 2012. – Vol. 35. – № 2. – P. 363-366.

97. Genetic variants associated with weight loss and metabolic outcomes after bariatric surgery: A systematic review / R. van der Meer, S. A. Mohamed, V. M. Monpellier [et al.] // Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity. – 2023. – Vol. 24. – № 12. – P. e13626.

98. Genetic variants in the *MC4R* gene and risk of obesity/overweight: A systematic review and meta-analysis / S. Cheraghi, T. Mobaderi, A. Mottaghi [et al.] // Diabetes, Obesity & Metabolism. – 2025. – Vol. 27. – № 7. – P. 3901-3920.

99. Genetic variation in the beta 3-adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity / K. Clément, C. Vaisse, B. S. Manning [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 1995. – Vol. 333. – № 6. – P. 352-354.

100. Genetic variation in the beta-2 adrenergic receptor (ADRB2) predicts functional gastrointestinal diagnoses and poorer health-related quality of life / V. M. Kushnir, B. Cassell, C. P. Gyawali [et al.] // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. – 2013. – Vol. 38. – № 3. – P. 313-323.

101. Genetics, genomics, and diet interactions in obesity in the Latin American environment / P. Guevara-Ramírez, S. Cadena-Ullauri, V. A. Ruiz-Pozo [et al.] // Frontiers in Nutrition. – 2022. – Vol. 9. – P. 1063286.

102. Glycemic control continues to deteriorate after sulfonylureas are added to metformin among patients with type 2 diabetes / M. N. Cook, C. J. Girman, P. P. Stein [et al.] // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28. – № 5. – P. 995-1000.

103. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // JAMA. – 1999. – Vol. 281. – № 21. – P. 2005-2012.

104. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy / S. E. Kahn, S. M. Haffner, M. A. Heise [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2006. – Vol. 355. – № 23. – P. 2427-2443.

105. Golay A. Metformin and body weight / A. Golay // International Journal of Obesity. – 2008. – Vol. 32. – № 1. – P. 61-72.

106. Gordon M. D. Wnt signaling: multiple pathways, multiple receptors, and multiple transcription factors / M. D. Gordon, R. Nusse // The Journal of Biological Chemistry. – 2006. – Vol. 281. – № 32. – P. 22429-22433.

107. Hsiao T.-J. Evaluation of the glutamine 27 glutamic acid polymorphism in the adrenoceptor β2 surface gene on obesity and metabolic phenotypes in Taiwan / T.-J. Hsiao, E. Lin // Journal of Investigative Medicine: The Official Publication of the American Federation for Clinical Research. – 2014. – Vol. 62. – № 2. – P. 310-315.

108. Hypothalamic MC4R regulates glucose homeostasis through adrenaline-mediated control of glucose reabsorption via renal GLUT2 in mice / L. M. de Souza Cordeiro, A. Elsheikh, N. Devisetty [et al.] // Diabetologia. – 2021. – Vol. 64. – № 1. – P. 181-194.

109. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 / H. Sun, P. Saeedi, S. Karuranga [et al.] // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2022. – Vol. 183. – P. 109119.

110. Impact of common variants of *PPARG*, *KCNJ11*, *TCF7L2*, *SLC30A8*, *HHEX*, *CDKN2A*, *IGF2BP2*, and *CDKAL1* on the risk of type 2 diabetes in 5,164 Indians / G. Chauhan, C. J. Spurgeon, R. Tabassum [et al.] // Diabetes. – 2010. – Vol. 59. – № 8. – P. 2068-2074.

111. Impact of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma2 gene on serum triacylglycerol response to n-3 fatty acid supplementation / V. Lindi, U. Schwab, A. Louheranta [et al.] // Molecular Genetics and Metabolism. – 2003. – Vol. 79. – № 1. – P. 52-60.

112. Implication of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma 2 gene in type 2 diabetes and obesity in the French population / M. Ghoussaini, D. Meyre, S. Lobbens [et al.] // BMC medical genetics. – 2005. – Vol. 6. – P. 11.

113. Influence of b2 adrenergic receptor polymorphism (rs1042713 and rs1042714) on anthropometric, hormonal and lipid profiles in polycystic ovarian syndrome / M. H. Daghestani, M. Omair, M. Daghestani [et al.] // Journal of Medical Biochemistry. – 2021. – Vol. 40. – № 1. – P. 74-85.

114. Influence of *SLC22A1* rs622342 genetic polymorphism on metformin response in South Indian type 2 diabetes mellitus patients / G. Umamaheswaran, R. G. Praveen, S. E. Damodaran [et al.] // Clinical and Experimental Medicine. – 2015. – Vol. 15. – № 4. – P. 511-517.

115. Inhibition of insulin receptor catalytic activity by the molecular adapter Grb14 / V. Béréziat, A. Kasus-Jacobi, D. Perdereau [et al.] // The Journal of Biological Chemistry. – 2002. – Vol. 277. – № 7. – P. 4845-4852.

116. Interaction analysis of gene variants of *TCF7L2* and body mass index and waist circumference on type 2 diabetes / L. Li, J. Wang, Z. Ping [et al.] // Clinical Nutrition. – 2020. – Vol. 39. – № 1. – P. 192-197.

117. Interaction effects of *FTO* and *MC4R* Polymorphisms on total body weight loss, post-surgery weight, and post-body mass index after bariatric surgery / E. Perez-Luque, E. S. Daza-Hernandez, N. Figueroa-Vega [et al.] // Genes. – 2024. – Vol. 15. – № 4. – P. 391.

118. Interaction of *MC4R* rs17782313 variants and dietary carbohydrate quantity and quality on basal metabolic rate and general and central obesity in overweight/obese women: a cross-sectional study / S. Alizadeh, S. Pooyan, A. Mirzababaei [et al.] // BMC endocrine disorders. – 2022. – Vol. 22. – № 1. – P. 121.

119. Interrelationship of the rs7903146 *TCF7L2* gene variant with measures of glucose metabolism and adiposity: The NEO study / R. Noordam, C. P. A. Zwetsloot, R. de Mutsert [et al.] // Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD. – 2018. – Vol. 28. – № 2. – P. 150-157.

120. Jing C. Meta-analysis of association studies between five candidate genes and type 2 diabetes in Chinese Han population / C. Jing, H. Xueyao, J. Linong // Endocrine. – 2012. – Vol. 42. – № 2. – P. 307-320.

121. Koepsell H. The SLC22 drug transporter family / H. Koepsell, H. Endou // Pflugers Archiv: European Journal of Physiology. – 2004. – Vol. 447. – № 5. – P. 666-676.

122. Kota B. P. An overview on biological mechanisms of PPARs / B. P. Kota, T. H.-W. Huang, B. D. Roufogalis // Pharmacological Research. – 2005. – Vol. 51. – № 2. – P. 85-94.

123. Kühnen P. Melanocortin-4 receptor signalling: importance for weight regulation and obesity treatment / P. Kühnen, H. Krude, H. Biebermann // Trends in Molecular Medicine. – 2019. – Vol. 25. – № 2. – P. 136-148.

124. Lafontan M. Fat cell adrenergic receptors and the control of white and brown fat cell function / M. Lafontan, M. Berlan // Journal of Lipid Research. – 1993. – Vol. 34. – № 7. – P. 1057-1091.

125. Leońska-Duniec A. Genetic variants influencing effectiveness of exercise training programmes in obesity - an overview of human studies / A. Leońska-Duniec, I. I. Ahmetov, P. Zmijewski // Biology of Sport. – 2016. – Vol. 33. – № 3. – P. 207-214.

126. Liu Z. MC4R biased signalling and the conformational basis of biological function selections / Z. Liu, V. J. Hruby // Journal of Cellular and Molecular Medicine. – 2022. – Vol. 26. – № 15. – P. 4125-4136.

127. Long-term weight loss with metformin or lifestyle intervention in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study / J. W. Apolzan, E. M. Venditti, S. L. Edelstein [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 2019. – Vol. 170. – № 10. – P. 682-690.

128. Low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) is essential for normal cholesterol metabolism and glucose-induced insulin secretion / T. Fujino, H.

Asaba, M.-J. Kang [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2003. – Vol. 100. – № 1. – P. 229-234.

129. Malin, S. K. Effects of metformin on weight loss: potential mechanisms / S. K. Malin, S. R. Kashyap // Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity. – 2014. – Vol. 21. – № 5. – P. 323-329.

130. Management of dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular risk in prediabetes / J. S. Neves, C. Newman, J. A. Bostrom [et al.] // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2022. – Vol. 190. – P. 109980.

131. Mannino G. C. Pharmacogenetics of type 2 diabetes mellitus, the route toward tailored medicine / G. C. Mannino, F. Andreozzi, G. Sesti // Diabetes/Metabolism Research and Reviews. – 2019. – Vol. 35. – № 3. – P. e3109.

132. Masud S. Effect of the peroxisome proliferator activated receptor-gamma gene Pro12Ala variant on body mass index: a meta-analysis / S. Masud, S. Ye, SAS Group // Journal of Medical Genetics. – 2003. – Vol. 40. – № 10. – P. 773-780.

133. Mechanisms by which common variants in the *TCF7L2* gene increase risk of type 2 diabetes / V. Lyssenko, R. Lupi, P. Marchetti [et al.] // The Journal of Clinical Investigation. – 2007. – Vol. 117. – № 8. – P. 2155-2163.

134. Mediterranean diet reduces the adverse effect of the *TCF7L2*-rs7903146 polymorphism on cardiovascular risk factors and stroke incidence / D. Corella, P. Carrasco, J. V. Sorlí [et al.] // Diabetes Care. – 2013. – Vol. 36. – № 11. – P. 3803-3811.

135. Metabolic deregulations in patients with polycystic ovary syndrome / M. Jabczyk, J. Nowak, P. Jagielski [и др.] // Metabolites. – 2023. – Vol. 13. – № 2. – P. 302.

136. Metabolic parameters and functional state of hypothalamic signaling systems in AY/a mice with genetic predisposition to obesity and the effect of metformin / K. V. Derkach, I. O. Zakharova, I. V. Romanova [et al.] // Doklady. Biochemistry and Biophysics. – 2017. – Vol. 477. – № 1. – P. 377-381.

137. Metformin may function as anti-cancer agent via targeting cancer stem cells: the potential biological significance of tumor-associated miRNAs in breast and pancreatic

cancers / B. Bao, A. S. Azmi, S. Ali [et al.] // Annals of Translational Medicine. – 2014. – Vol. 2. – № 6. – P. 59.

138. Metformin treatment reverses high fat diet- induced non-alcoholic fatty liver diseases and dyslipidemia by stimulating multiple antioxidant and anti-inflammatory pathways / T. Yasmin, M. M. Rahman, F. Khan [et al.] // Biochemistry and Biophysics Reports. – 2021. – Vol. 28. – P. 101168.

139. Nutritional genomics, inflammation and obesity / T. A. F. Corrêa, B. J. Quintanilha, M. M. Norde [et al.] // Archives of Endocrinology and Metabolism. – 2020. – Vol. 64. – № 3. – P. 205-222.

140. Obesity-related gene *ADRB2*, *ADRB3* and *GHRL* polymorphisms and the response to a weight loss diet intervention in adult women / L. F. Saliba, R. S. Reis, R. C. Brownson [et al.] // Genetics and Molecular Biology. – 2014. – Vol. 37. – № 1. – P. 15-22.

141. OCT1 expression in adipocytes could contribute to increased metformin action in obese subjects / J. M. Moreno-Navarrete, F. J. Ortega, J.-I. Rodríguez-Hermosa [et al.] // Diabetes. – 2011. – Vol. 60. – № 1. – P. 168-176.

142. Outcomes of adding second hypoglycemic drug after metformin monotherapy failure among type 2 diabetes in Hungary / G. Jermendy, D. Erdesz, L. Nagy [et al.] // Health and Quality of Life Outcomes. – 2008. – Vol. 6. – P. 88.

143. Park H. S. Genotypes and haplotypes of beta2-adrenergic receptor and parameters of the metabolic syndrome in Korean adolescents / H. S. Park, E. S. Shin, J. E. Lee // Metabolism: Clinical and Experimental. – 2008. – Vol. 57. – № 8. – P. 1064-1070.

144. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2 and acyl-CoA synthetase 5 polymorphisms influence diet response / K. B. Adamo, R. Dent, C. D. Langefeld [et al.] // Obesity. – 2007. – Vol. 15. – № 5. – P. 1068-1075.

145. Polymorphisms, diet and nutrigenomics / A. K. Kiani, G. Bonetti, K. Donato [et al.] // Journal of Preventive Medicine and Hygiene. – 2022. – Vol. 63. – № 2 Suppl 3. – P. E125-E141.

146. *PPARG* and *FTO* polymorphism can modulate the outcomes of a central European diet and a Mediterranean diet in centrally obese postmenopausal women / A. Chmurzynska, A. Muzsik, P. Krzyżanowska-Jankowska [et al.] // Nutrition Research. – 2019. – Vol. 69. – P. 94-100.

147. *PPARG* genotype accounts for part of individual variation in body weight reduction in response to calorie restriction / T. Matsuo, Y. Nakata, Y. Katayama [et al.] // Obesity. – 2009. – Vol. 17. – № 10. – P. 1924-1931.

148. *PPARγ* Pro12Ala interacts with fat intake for obesity and weight loss in a behavioural treatment based on the Mediterranean diet / M. Garaulet, C. E. Smith, T. Hernández-González [et al.] // Molecular Nutrition & Food Research. – 2011. – Vol. 55. – № 12. – P. 1771-1779.

149. Prasad, R. B. Genetics of Type 2 Diabetes—Pitfalls and Possibilities / R. B. Prasad, L. Groop // Genes. – 2015. – Vol. 6. – № 1. – P. 87-123.

150. Prediabetes as a risk factor for major adverse cardiovascular events / R. Mando, M. Waheed, A. Michel [et al.] // Annals of Medicine. – 2021. – Vol. 53. – № 1. – P. 2090-2098.

151. Replacement of insulin by fasting C-peptide in modified homeostasis model assessment to evaluate insulin resistance and islet beta cell function / X. Li, Z.-G. Zhou, H.-Y. Qi [et al.] // Zhong Nan Da Xue Xue Bao. Yi Xue Ban = Journal of Central South University. Medical Sciences. – 2004. – Vol. 29. – № 4. – P. 419-423.

152. Replication of a gene-diet interaction at *CD36, NOS3* and *PPARG* in response to omega-3 fatty acid supplements on blood lipids: a double-blind randomized controlled trial / J.-S. Zheng, J. Chen, L. Wang [et al.] // EBioMedicine. – 2018. – T. 31. - C. 150-156.

153. Responsiveness to metformin in girls with androgen excess: collective influence of genetic polymorphisms / M. Díaz, A. López-Bermejo, D. Sánchez-Infantes [et al.] // Fertility and Sterility. – 2011. – Vol. 96. – № 1. – P. 208-213.e2.

154. Role of beta-2 adrenergic receptor polymorphism (rs1042714) on body weight and glucose metabolism response to a meal-replacement hypocaloric diet / D. A. de Luis, O. Izaola, D. Primo [et al.] // Nutrition. – 2023. – Vol. 116. – P. 112170.

155. Role of β₂-adrenergic receptor polymorphisms on body weight and body composition response to energy restriction in obese women: preliminary results / J. R. Ruiz, E. Larrarte, J. Margareto [et al.] // Obesity. – 2011. – Vol. 19. – № 1. – P. 212-215.

156. rs17782313 (SNP) - Explore this variant - Homo_sapiens - Ensembl genome browser115.URL:https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?r=18:60183364-60184364;v=rs17782313;vdb=variation;vf=994058450 (date of access: 19.06.2024).

157. rs4994 (SNP) - Population genetics - Homo_sapiens - Ensembl genome browser 115.URL:https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=8:37965780-37966780;v=rs4994;vdb=variation;vf=543458654 (date of access: 19.05.2026).

158. Saisho Y. Metformin and inflammation: its potential beyond glucose-lowering effect / Y. Saisho // Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets. – 2015. – Vol. 15. – Metformin and Inflammation. – № 3. – P. 196-205.

159. Sarpeshkar V. Adrenergic-beta(2) receptor polymorphism and athletic performance / V. Sarpeshkar, D. J. Bentley // Journal of Human Genetics. – 2010. – Vol. 55. – № 8. – P. 479-485.

160. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) that are associated with obesity and type 2 diabetes among Asians: a systematic review and meta-analysis / K. Yanasegaran, J. Y. E. Ng, E. W. Chua [et al.] // Scientific Reports. – 2024. – Vol. 14. – № 1. – P. 20062.

161. Spiegelman B. M. PPAR-gamma: adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor / B. M. Spiegelman // Diabetes. – 1998. – Vol. 47. – № 4. – P. 507-514.

162. Staging prediabetes and type 2 diabetes: the time to start is now / V. N. Shah, T. Battelino, R. M. Bergenstal [et al.] // The Lancet. Diabetes & Endocrinology. – 2026. – Vol. 14. – № 1. – P. 8-10.

163. Stee M. F. van. Actions of metformin and statins on lipid and glucose metabolism and possible benefit of combination therapy / M. F. van Stee, A. A. de Graaf, A. K. Groen // Cardiovascular Diabetology. – 2018. – Vol. 17. – № 1. – P. 94.

164. *TCF7L2* genetic variants modulate the effect of dietary fat intake on changes in body composition during a weight-loss intervention / J. Mattei, Q. Qi, F. B. Hu [et al.] // The American Journal of Clinical Nutrition. – 2012. – Vol. 96. – № 5. – P. 1129-1136.

165. *TCF7L2* Genetic Variation Augments Incretin Resistance and Influences Response to a Sulfonylurea and Metformin: The Study to Understand the Genetics of the Acute Response to Metformin and Glipizide in Humans (SUGAR-MGH) / S. Srinivasan, V. Kaur, B. Chamarthi [et al.] // Diabetes Care. – 2018. – Vol. 41. – P. 554-561.

166. *TCF7L2* polymorphism, weight loss and proinsulin:insulin ratio in the diabetes prevention program / J. M. McCaffery, K. A. Jablonski, P. W. Franks [et al.] // PloS One. – 2011. – Vol. 6. – № 7. – P. e21518.

167. *TCF7L2* rs7903146 impairs islet function and morphology in non-diabetic individuals / O. Le Bacquer, J. Kerr-Conte, S. Gargani [et al.] // Diabetologia. – 2012. – Vol. 55. – № 10. – P. 2677-2681.

168. *TCF7L2* rs7903146-macronutrient interaction in obese individuals' responses to a 10-wk randomized hypoenergetic diet / K. Grau, S. Cauchi, C. Holst [et al.] // The American Journal of Clinical Nutrition. – 2010. – Vol. 91. – № 2. – P. 472-479.

169. The *ADRB3* rs4994 polymorphism increases risk of childhood and adolescent overweight/obesity for East Asia's population: an evidence-based meta-analysis / C. Xie, W. Hua, Y. Zhao [et al.] // Adipocyte. – 2020. – Vol. 9. – № 1. – P. 77-86.

170. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss / A. Secher, J. Jelsing, A. F. Baquero [et al.] // The Journal of Clinical Investigation. – 2014. – Vol. 124. – № 10. – P. 4473-4488.

171. The association between the Pro12Ala variant in the *PPARγ2* gene and type 2 diabetes mellitus and obesity in a Chinese population / X. Wang, J. Liu, Y. Ouyang [et al.] // PloS One. – 2013. – Vol. 8. – № 8. – P. e71985.

172. The common obesity variant near *MC4R* gene is associated with higher intakes of total energy and dietary fat, weight change and diabetes risk in women / L. Qi, P. Kraft, D. J. Hunter [et al.] // Human Molecular Genetics. – 2008. – Vol. 17. – № 22. – P. 3502-3508.

173. The correlation of prediabetes and type 2 diabetes with adiposity in adults / J. Sun, Z. Liu, Z. Zhang [et al.] // Frontiers in Nutrition. – 2022. – Vol. 9. – P. 818263.

174. The effect of obesity on glycaemic response to metformin or sulphonylureas in type 2 diabetes / L. A. Donnelly, A. S. F. Doney, A. T. Hattersley [et al.] // Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association. – 2006. – Vol. 23. – № 2. – P. 128-133.

175. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity / J. Lindström, A. Louheranta, M. Mannelin [et al.] // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – № 12. – P. 3230-3236.

176. The human obesity gene map: the 2005 update / T. Rankinen, A. Zuberi, Y. C. Chagnon [et al.] // Obesity. – 2006. – Vol. 14. – № 4. – P. 529-644.

177. The impact of variants in four genes: *MC4R*, *FTO*, *PPARG* and *PPARGC1A* in overweight and obesity in a large sample of the Brazilian population / G. V. Castro, A. F. S. Latorre, F. P. Korndorfer [et al.] // Biochemical Genetics. – 2021. – Vol. 59. – № 6. – P. 1666-1679.

178. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1) / A. Ramachandran, C. Snehalatha, S. Mary [et al.] // Diabetologia. – 2006. – Vol. 49. – № 2. – P. 289-297.

179. The interaction between genetic polymorphisms in *FTO* and *TCF7L2* genes and dietary intake with regard to body mass and composition: an exploratory study / L. Nasreddine, R. Akika, A. Mailhac [et al.] // Journal of Personalized Medicine. – 2019. – Vol. 9. – № 1. – P. 11.

180. The interaction between *MC4R* gene variant (rs17782313) and dominant dietary patterns on depression in obese and overweight women: a cross sectional study / M. M. Hajmir, A. Mirzababaei, C. C. T. Clark [et al.] // BMC Endocrine Disorders. – 2023. – Vol. 23. – P. 83.

181. The pharmacogenetics of metformin and its impact on plasma metformin steady-state levels and glycosylated hemoglobin A1c / M. M. H. Christensen, C. Brasch-

Andersen, H. Green [et al.] // Pharmacogenetics and Genomics. – 2011. – Vol. 21. – № 12. – C. 837-850.

182. The pharmacogenetics of type 2 diabetes: a systematic review / N. M. Maruthur, M. O. Gribble, W. L. Bennett [et al.] // Diabetes Care. – 2014. – Vol. 37. – № 3. – P. 876-886.

183. The presence of at least three alleles of the *ADRB3* Trp64Arg (C/T) and UCP1 -3826A/G polymorphisms is associated with protection to overweight/obesity and with higher high-density lipoprotein cholesterol levels in Caucasian-Brazilian patients with type 2 diabetes / L. A. Brondani, G. C. K. Duarte, L. H. Canani [et al.] // Metabolic Syndrome and Related Disorders. – 2014. – Vol. 12. – № 1. – P. 16-24.

184. The Pro12Ala variant at the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene and change in obesity-related traits in the Diabetes Prevention Program / P. W. Franks, K. A. Jablonski, L. Delahanty [et al.] // Diabetologia. – 2007. – Vol. 50. – № 12. – P. 2451-2460.

185. The rs17782313 polymorphism near *MC4R* gene confers a high risk of obesity and hyperglycemia, while *PGC1α* rs8192678 polymorphism is weakly correlated with glucometabolic disorder: a systematic review and meta-analysis / Y. Zhang, S. Li, H. Nie [et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2023. – Vol. 14. – P. 1210455.

186. The two human organic cation transporter genes *SLC22A1* and *SLC22A2* are located on chromosome 6q26 / M. R. Koehler, B. Wissinger, V. Gorboulev [et al.] // Cytogenetics and Cell Genetics. – 1997. – Vol. 79. – № 3-4. – P. 198-200.

187. Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the beta 3-adrenergic-receptor gene / J. Walston, K. Silver, C. Bogardus [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 1995. – Vol. 333. – № 6. – P. 343-347.

188. Troglitazone increases the number of small adipocytes without the change of white adipose tissue mass in obese Zucker rats / A. Okuno, H. Tamemoto, K. Tobe [et al.] // The Journal of Clinical Investigation. – 1998. – Vol. 101. – № 6. – P. 1354-1361.

189. Unique splicing pattern of the *TCF7L2* gene in human pancreatic islets / P. Osmark, O. Hansson, A. Jonsson [et al.] // Diabetologia. – 2009. – Vol. 52. – № 5. – P. 850-854.

190. Wanders R. J. A. Peroxisomes, lipid metabolism, and peroxisomal disorders / R. J. A. Wanders // Molecular Genetics and Metabolism. – 2004. – Vol. 83. – № 1-2. – P. 16-27.

191. Whole-grain consumption and transcription factor-7-like 2 (*TCF7L2*) rs7903146: gene-diet interaction in modulating type 2 diabetes risk / E. Fisher, H. Boeing, A. Fritsche [et al.] // The British Journal of Nutrition. – 2009. – Vol. 101. – № 4. – P. 478-481.

192. Yerevanian A. Metformin: Mechanisms in Human Obesity and Weight Loss / A. Yerevanian, A. A. Soukas // Current Obesity Reports. – 2019. – Vol. 8. – № 2. – P. 156-164.

193. Yi F. TCF-4 mediates cell type-specific regulation of proglucagon gene expression by beta-catenin and glycogen synthase kinase-3beta / F. Yi, P. L. Brubaker, T. Jin // The Journal of Biological Chemistry. – 2005. – Vol. 280. – № 2. – P. 1457-1464.

194. YM268 increases the glucose uptake, cell differentiation, and mRNA expression of glucose transporter in 3T3-L1 adipocytes / A. Shimaya, E. Kurosaki, K. Shioduka [et al.] // Hormone and Metabolic Research = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones Et Metabolisme. – 1998. – Vol. 30. – № 9. – P. 543-548.

195. Zhao S. Association of β2-adrenergic receptor gene polymorphisms (rs1042713, rs1042714, rs1042711) with asthma risk: a systematic review and updated meta-analysis / S. Zhao, W. Zhang, X. Nie // BMC pulmonary medicine. – 2019. – Vol. 19. – № 1. – P. 202.

196. β2-Adrenergic Receptor (ADRB2) Gene Polymorphisms and Risk of COPD Exacerbations: The Rotterdam Study / L. Karimi, L. Lahousse, M. Ghanbari [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2019. – Vol. 8. – № 11. – P. 1835.

197. β3-Adrenergic receptors regulate human brown/beige adipocyte lipolysis and thermogenesis / C. Cero, H. J. Lea, K. Y. Zhu [et al.] // JCI insight. – 2021. – Vol. 6. – № 11. – P. e139160.