

DOI 10.24412/2311-1623-2021-32-4-11

# Генетические детерминанты гипертриглицеридемии и кардиометаболические риски

Корнеева Е. В.<sup>1</sup>, Воевода М. И.<sup>2</sup>, Семаев С. Е.<sup>2</sup>, Максимов В. Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> БУ ВО «Сургутский государственный университет», Сургут, Россия.

<sup>2</sup> НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «ИЦиГ СО РАН», Новосибирск, Россия.

## Авторы

**Корнеева Елена Викторовна\***, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней, БУ ВО «Сургутский государственный университет», Сургут, Россия.

**Воевода Михаил Иванович**, д-р мед. наук, проф., академик РАН, НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «ИЦиГ СО РАН», Новосибирск, Россия.

**Семаев Сергей Евгеньевич**, мл. науч. сотр. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «ИЦиГ СО РАН», Новосибирск, Россия.

**Максимов Владимир Николаевич**, д-р мед. наук, доцент, зав. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «ИЦиГ СО РАН», Новосибирск, Россия.

**Цель** — оценка сочетанного влияния генетических ассоциаций на развитие гипертриглицеридемии как фактора развития кардиометаболических рисков среди молодых жителей Севера.

**Материалы и методы.** За период 2015–2020 гг. обследовано 883 молодых человека, из них — 749 пациентов с метаболическим синдромом (МС) и 134 человека без проявления МС. Проведено: антропометрическое обследование, исследование липидного и углеводного обменов, измерение АД. Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Полиморфизм генов тестировали с помощью полимеразной цепной реакции с полиморфизмом длин рестрикционных фрагментов (ПЦР с ПДРФ). Изучены полиморфизмы генов: rs1378942 гена CSK, rs1801133 (C677T) гена MTHFR, гена ITGA2B, rs7903146 гена TCF7L2, rs1799752 гена ACE.

**Результаты.** Распространенность гипертриглицеридемии среди всех обследованных составила 66,6%, при этом среди пациентов с МС — 78,1%. Гипертриглицеридемия распространена чаще среди некоренного населения, преимущественно среди некоренных сельских жительниц (83,2%). Выявлены высокие уровни триглицеридов у 56,2% обследованных пациентов. Чаще гипертриглицеридемия ассоциировалась с гетерозиготными вариантами TG однонуклеотидного полиморфизма rs1378942 гена CSK (ОШ — 1,676, 95% ДИ 1,268–2,214,  $p=0,142$ ), гетерозиготного варианта rs1799752 гена ACE (52,2%) (ОШ 0,54, 95% ДИ 0,571–0,997,  $p=0,142$ ). При сочетании абдоминального ожирения с гипертриглицеридемией чаще наблюдали межгенное взаимодействие гетерозиготных генотипов ID гена ACE, ITGA2B, гомозиготных генотипов CC генов

*TCF7L2 и MTHFR, гетерозиготного генотипа TG гена CSK (47,4%), наиболее распространенное среди женского населения села (31,7%) и коренных жительниц (22,3%).*

**Заключение.** Выявлена высокая распространенность гипертриглицеридемии среди всех обследованных молодых людей. У большинства пациентов с MS гипертриглицеридемия чаще ассоциировалась с гетерозиготными вариантами TG однонуклеотидного полиморфизма rs1378942 гена CSK и гетерозиготного варианта rs1799752 гена ACE. Определение генетических предикторов гипертриглицеридемии позволит своевременно выявлять лиц с повышенным кардиометаболическим риском.

**Ключевые слова:** гипертриглицеридемия, метаболический синдром, полиморфизм генов.

**Конфликт интересов:** не заявлен.



Поступила: 29.07.2021

Принята: 14.09.2021

## Genetic determinants of hypertriglyceridemia and cardiometabolic risks

Korneeva E. V.<sup>1</sup>, Voevoda M. I.<sup>2</sup>, Semaev S. E.<sup>2</sup>, Maximov V. N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Surgut State University, Surgut, Russia.

<sup>2</sup> The Institute of Internal and Preventive Medicine of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia.

### Authors

**Elena V. Korneeva**, Ph.D., docent of the Department of Internal Medicine of the Surgut State University, Surgut, Russia.

**Mikhail I. Voevoda**, doctor of medical science, professor, academician of the Russian Academy of Sciences, the Institute of Internal and Preventive Medicine of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia.

**Sergey E. Semaev**, junior researcher of the Laboratory of Molecular Genetics of Internal Diseases of the Institute of Internal and Preventive Medicine of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia.

**Vladimir N. Maximov**, doctor of medical science, docent, head of the Laboratory of Molecular Genetics of Internal Diseases of the Institute of Internal and Preventive Medicine of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia.

### Summary

**Objective.** To assess the combined effect of genetic associations on the development of hypertriglyceridemia as the risk factor for the development of cardiometabolic complications among young residents of the North.

**Materials and methods.** The study included 883 young participants who were examined between 2015 and 2020—749 patients had metabolic syndrome (MS), 134—had no symptoms of MS. All the participants underwent anthropometric investigation, studies of lipid and carbohydrate metabolism, blood pressure (BP) monitoring. Using phenol-chloroform extraction genomic DNA was extracted from the peripheral blood of each individual. Gene polymorphism was assessed using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) test. The following polymorphisms were studied: rs1378942 of the CSK gene, rs1801133 (C677T) of the MTHFR gene, ITGA2B, rs7903146 of the TCF7L2 gene, rs1799752 of the ACE gene.

**Results.** The prevalence of hypertriglyceridemia among all participants was 66.6%, and 78.1% among participants with MS. Hypertriglyceridemia was more common among the non-indigenous population, mainly among non-indigenous rural women (83.2%). High levels of triglycerides were revealed in 56.2% of the examined patients. More often hypertriglyceridemia was associated with heterozygous variants of the TG single nucleotide polymorphism rs1378942 of the CSK gene (50.7%) (OR—1.676, 95% CI 1.268–2.214, p=0.142) and heterozygous variant rs1799752 of the ACE gene (52.2%) (OR 0.54, 95% CI 0.571–0.997, p=0.142). Patients with the combination of abdominal obesity and hypertriglyceridemia more often showed intergenic interactions of heterozygous genotypes ID of the ACE, ITGA2B gene, homozygous CC genotypes of TCF7L2 and MTHFR genes, heterozygous TG genotype of the CSK gene (47.4%), the most common among rural female population and indigenous women (22.3%).

**Conclusion.** The study revealed high prevalence of hypertriglyceridemia among study participants. Hypertriglyceridemia was associated with heterozygous TG variants of the single nucleotide polymorphisms rs1378942 of the CSK gene and heterozygous rs1799752 variant of the ACE gene in the majority of patients with MS. The determination of genetic predictors of the hypertriglyceridemia will allow to timely identify individuals at increased cardiometabolic risk.

**Keywords:** hypertriglyceridemia, metabolic syndrome, genetic polymorphism.

**Conflict of interest:** None declared.

Received: 29.07.2021

Accepted: 14.09.2021

## Список сокращений

ГиперТГ — гипертриглицеридемия  
ДИ — доверительный интервал  
ИБС — ишемическая болезнь сердца  
МС — метаболический синдром  
ОШ — отношение шансов

РААС — ренин-ангиотензиновая система  
СД — сахарный диабет  
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания  
ТГ — триглицериды  
ФР — факторы риска

## Введение

Гипертриглицеридемия (гиперТГ) определяется как уровень триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови более 1,7 ммоль/л и является распространенной формой липидных нарушений при ожирении, метаболическом синдроме (МС), сахарном диабете (СД) 2 типа. В настоящее время гипертриглицеридемии уделяется большое внимание как фактору риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и панкреатита. Распространенность гиперТГ по результатам разных авторов составляет от 10% до 30% [1,2]. Консенсус Европейского общества атеросклероза рекомендует пороговые значения для «легкой», «умеренной» (2,0–9,9 ммоль/л (175–885 мг/дл) и «тяжелой» гиперТГ ( $\geq 10,0$  ммоль/л ( $\geq 885$  мг/дл) [3]. Легкая и умеренная гиперТГ ассоциирована с сердечно-сосудистым риском. Редко встречающаяся тяжелая гиперТГ чаще ассоциирована с моногенными мутациями и связана с риском развития панкреатита [3]. ГиперТГ во взрослой популяции по этиологическому признаку имеет сложную основу развития, где имеет место быть взаимодействие как негенетических, так и генетических факторов. В настоящее время было идентифицировано более 300 генетических локусов, определяющих клинические фенотипы, и в частности гиперТГ. [1]. Известно, что существуют редкие и распространенные типы генетических факторов, создающих состояние предрасположенности к гиперТГ. Типы генетической изменчивости человека могут встречаться в виде однонуклеотидных вариантов по типу изменений в последовательности ДНК,

а также в виде структурных вариаций, таких как: вставки, делеции и дупликации целых частей гена или хромосомы [4].

**Цель** настоящей работы — оценка сочетанного влияния генетических ассоциаций на развитие гипертриглицеридемии, как фактора развития кардиометаболических рисков среди молодых жителей Севера.

## Материалы и методы

Проспективное когортное исследование проводилось на базе БУ ХМАО-Югры «Федоровская городская больница», филиала больницы в д. Русскинская, БУ ХМАО-Югры «Сургутская городская клиническая поликлиника № 1» в период 2015–2020 гг. Наблюдались 883 молодых человека, из них — 749 пациентов с метаболическим синдромом (МС) и 134 человека без проявления МС. Средняя длительность проживания на Севере всех обследованных составила  $27,9 \pm 0,005$  лет. В исследование вошли пациенты с МС, согласно критериям Клинических рекомендаций по МС (2009 г.): наличие трех из пяти метаболических нарушений — увеличение окружности талии (в норме у женщин — 80 см, у мужчин — 94 см), артериальная гипертензия (уровень АД  $> 135$  и  $90$  мм рт.ст.), гиперТГ ( $\geq 1,7$  ммоль/л), снижение уровня липопротеидов высокой плотности (3,0 ммоль/л), гипергликемия натощак (уровень глюкозы плазмы натощак  $\geq 6,1$ ). Возрастная характеристика обследованных групп представлена в таблице 1.

Критериями исключения из группы пациентов с МС стали: обострение любых хронических забо-

Таблица 1

## Возрастная характеристика обследованных групп молодых людей

Параметры	Некоренное население, n=601				Коренное население, n= 282	
	Городское население, n=247		Сельское население, n=354		с МС, n=244	без МС, n=38
	с МС, n=211	без МС, n=36	с МС, n=294	без МС, n=60		
Мужчины	84	19	92	16	62	14
Возраст, лет	37,6± 0,0009	36,5± 0,0001	37,4± 0,0008	39,9± 0,001	35,0± 0,0001	37,9± 0,003
Женщины	127	17	202	44	182	24
Возраст, лет	35,7± 0,0002	39,4± 0,004	36,4± 0,0004	37,5± 0,003	36,1± 0,0004	39,0± 0,0001

леваний, возраст младше 18 лет и старше 45 лет, беременные женщины.

При анализе уровня ТГ в сыворотке крови приемлемым считается ниже 1,7 ммоль/л (низкий риск возникновения ССЗ), пограничный — 1,7–2,2 ммоль/л (средний риск) и высокий — выше 2,3 ммоль/л.

Молекулярно-генетическое исследование выполнено в Научно-исследовательском институте терапии и профилактической медицины — филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук». Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Полиморфизм генов тестировали с помощью полимеразной цепной реакции с полиморфизмом длин рестрикционных фрагментов [5]. Были изучены следующие полиморфизмы генов: rs1378942 гена CSK, rs1801133 (C677T) гена MTHFR, гена ITGA2B, rs7903146 гена TCF7L2, rs1799752 гена ACE.

Полученные результаты статистически обработаны с помощью пакета программ SPSS 16.0. На первом этапе определяли частоты генотипов и аллелей изучаемых полиморфизмов в группе пациентов с МС и в контрольной группе, затем оценивали соответствие частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга в контрольной группе (по критерию  $\chi^2$ ). У изучаемых полиморфизмов распределение частоты генотипов соответствовало равно-

весию Харди-Вайнберга. Относительный риск МС по конкретному аллелю или генотипу вычислен как отношение шансов (ОШ) с использованием точного двухстороннего критерия Фишера и критерия хи-квадрат по Пирсону с указанием доверительного интервала (ДИ). В качестве уровня значимости использовали  $p < 0,05$  [5].

Все исследования выполнены с информированного согласия обследованных молодых людей.

## Результаты исследования

Распространенность гиперТГ среди всех обследованных составила 66,6% (588 человек), при этом среди пациентов с МС — 78,1% (585 человек), среди обследованных без МС — 2,2% случаев. Среди здоровых обследованных молодых людей 3 сельских жителя (2 мужчин и 1 женщина) имели повышенные ТГ, среднее значение которых составило  $1,9 \pm 0,001$  ммоль/л. Среди некоренных жителей с МС гиперТГ распространена чаще на 4,6%, чем среди коренных, 79,6% (402 человека) и 75,0% (183 человека), соответственно. При этом среди сельских жителей гиперТГ встречалась на 5,7% чаще, чем среди городских жителей с МС и на 7,0% по сравнению с коренными жителями. При гендерном сравнении гиперТГ распространена чаще среди женского населения (на 3,7%), чем среди мужского и преимущественно среди некоренных сельских жительниц (83,2%) (табл. 2). Средние значения ТГ в сыворотке крови во всех сравниваемых группах были идентичны и составили  $2,75 \pm 0,02$  ммоль/л (см. табл. 2).

Таблица 2

## Распространение гипертриглицеридемии среди обследованных молодых людей с МС

Показатели		Мужчины, n=238		Женщины, n=511		Оба пола	
		n	%	n	%	n	%
Город	с МС	62	73,8	99	78,0	161	76,3
	ммоль/л	2,83±0,04		2,75±0,05		2,79±0,05	
Село	с МС	73	79,3	168	83,2	241	82,0
	ммоль/л	2,67±0,02		2,75±0,003		2,71±0,01	
Ханты	с МС	45	72,6	138	75,8	183	75,0
	ммоль/л	2,77±0,03		2,70±0,004		2,74±0,02	
Всего	с МС	180	75,6	405	79,3	585	78,1
	ммоль/л	2,76±0,03		2,73±0,019		2,75±0,02	

При анализе средних показателей ТГ у пациентов с МС были выявлены высокие уровни ТГ ( $> 2,3$  ммоль/л), приводящие к высокому риску развития ишемической болезни сердца (ИБС), у большинства обследованных пациентов (56,2% — 421 человек). При этом среди некоренного населения частота ТГ более 2,3 ммоль/л составила 58,8% (297 человек), что на 8,0% превышало распространение среди коренного населения (124 человека — 50,8%). Пограничные значения ТГ среди всех обследованных пациентов с МС встречались в 21,9% случаев, из них среди 20,8% некоренных и 24,2% коренных жителей. Уровень ТГ менее 1,7 ммоль/л был выявлен среди коренного населения в 25,0% случаях, что на 4,6% чаще, чем среди некоренных пациентов с МС (рис. 1).

Были исследованы межгенные взаимодействия однонуклеотидных полиморфизмов rs1378942 гена CSK, rs1801133 (C677T) гена MTHFR, гена TCF7L2, rs7903146 гена ITGA2B, rs1799752 гена ACE и их встречаемость при отдельных компонентах МС у обследованных молодых жителей. Результаты анализа распределения частот генотипов и аллелей полиморфизмов генов у пациентов с МС представлены в таблице 3. У большинства пациентов с МС гиперТГ ассоциировалась с гетерозиготными вариантами TG однонукле-

отидного полиморфизма rs1378942 гена CSK (278 человек — 50,7%) (ОШ — 1,676, 95% ДИ 1,268–2,214,  $p=0,142$ ), гетерозиготного варианта rs1799752 гена ACE (286 человек — 52,2%) (ОШ — 0,754, 95% ДИ 0,571–0,997,  $p=0,142$ ). Мутантные аллели G гена CSK встречались в 45,3% случаев (ОШ — 1,210, 95% ДИ 0,009–0,086,  $p=0,027$ ) и аллель D гена ACE в 52,6% случаев (ОШ — 0,903, 95% ДИ 0,689–0,964,  $p=0,086$ ). При сочетании абдоминального ожирения с гиперТГ чаще наблюдали ассоциации гетерозиготных генотипов ID гена ACE, ITGA2B, гомозиготных генотипов CC генов TCF7L2 и MTHFR, гетерозиготного генотипа TG гена CSK (у 260 человек — 47,4%), наиболее распространенные среди женского населения села (31,7%) и коренных жительниц (22,3%). Сочетание мутантных аллелей в гомозиготных генотипах всех исследуемых генов выявлено у 31 пациента с МС (5,7%), одинаково встречающееся среди некоренных городских и сельских жительниц (22,6%, соответственно). Сочетание гомозиготных генотипов II генов ITGA2B и ACE, гомозиготного генотипа TT гена CSK, гетерозиготных вариантов CT генов MTHFR и TCF7L2 встречалось у 26,4% пациентов с МС (145 человек), при этом чаще наблюдали среди некоренных сельских жительниц (32,4%) и коренных жительниц (22,8%) (табл. 3).

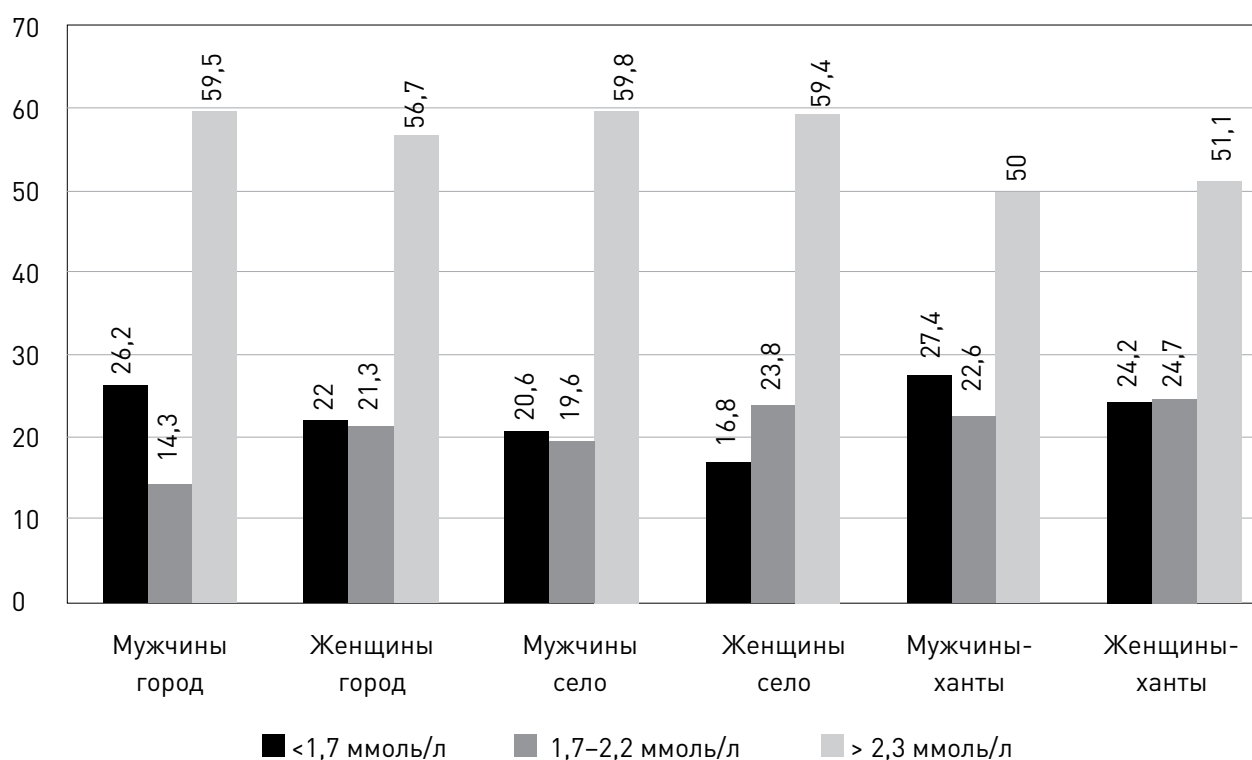


Рис. 1. Сравнение рисков развития ИБС по средним значениям триглицеридов в сыворотке крови у пациентов с МС

Таблица 3

## Частота генотипов однонуклеотидных полиморфизмов при гипертриглицеридемии у пациентов с МС

Полиморфизм	Генотип	n	%	ОШ, 95% ДИ, p
CSK rs1378942	GG	109	19,9	1,676, 1,268–2,214, p=0,142
	TG	278	50,7	
	TT	161	29,4	
	Аллель G	496	45,3	1,210, 0,009–0,086, p=0,027
	Аллель T	600	54,7	
MTHFR rs1801133 (C677T)	CC	288	52,6	0,163, 0,077–0,147, p=0,107
	CT	201	36,7	
	TT	58	10,6	
	Аллель C	777	71,0	0,408, 0,138–0,200, p=0,094
	Аллель T	317	29,0	
ITGA2B	DD	76	13,9	0,178, 0,133–0,239, p=0,150
	ID	260	47,4	
	II	212	38,7	
	Аллель D	412	37,6	0,363, 0,305–0,431, p=0,088
	Аллель I	684	62,4	
TCF7L2 rs7903146	CC	347	63,3	0,060, 0,023–0,052, p=0,205
	CT	170	31,0	
	TT	31	5,7	
	Аллель C	864	78,8	0,269, 0,059–0,089, p=0,072
	Аллель T	232	21,2	
ACE rs1799752	DD	117	21,4	0,754, 0,571–0,997, p=0,142
	ID	286	52,2	
	II	145	26,4	
	Аллель D	520	52,6	0,903, 0,689–0,964, p=0,086
	Аллель I	576	47,4	

## Обсуждение

Полученная нами высокая частота гиперТГ среди пациентов с МС (78,1%) подтверждается литературными данными о распространении у большинства пациентов с ожирением (до 80%) [6].

Генетическая природа липидного нарушения, как гиперТГ, реализуется через полиморфизм генов, регулирующих метаболические и гомеостатические системы.

В первую очередь, гены, активно участвующие в развитии гипергликемии и инсулинорезистентности, являются основным звеном развития МС. Инсулинорезистентность, развивающаяся при ожирении, способствует повышенной продукции липопротеидов очень низкой плотности и ТГ на фоне избытка свободных жирных кислот, активизирующих процессы глюконеогенеза. Действие инсулина на клетку начинается с воздействия на инсулиновые рецепторы инсулинозависимых тканей. Рецептор инсулина является тирозиновой протеинкиназой, фосфорилирующей белки по OH-группам тирозина [7]. Присоединение инсулина к центру связывания на  $\alpha$ -субъединицах активизирует  $\beta$ -субъединицу, после чего она способна фосфорилировать внутриклеточный белок субстрат

инсулинового рецептора-1 и тем самым активирует ферменты и белки, участвующие в регуляции клеточных процессов [7]. Так, ген CSK способен кодировать тирозинкиназу [8]. Другой исследуемый нами ген TCF7L2 связан с гипергликемией за счет подавления процессов глюконеогенеза в печени и пролиферации бета-клеток поджелудочной железы [9,10]. Ряд проведенных исследований подтвердил связь между предрасположенностью к СД 2 типа и однонуклеотидным полиморфизмом rs7903146 гена TCF7L2 [11].

Известно, что инсулин действует как сосудорасширяющее средство за счет высвобождения оксида азота из эндотелия сосудов, усиливает канальцевую реабсорбцию натрия и действие системы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), регулируемым геном ACE. При ожирении и гиперинсулинемии увеличивается симпатическая активация, и, как следствие, повышается активность ренин-ангиотензиновой системы (РААС), которая приводит к повышению артериального давления [12]. Доказано, что ангиотензиновые пептиды присутствуют во всех тканях и органах, тем самым локально действуют на ткань РААС. Активная ткань РААС, действуя через насыщение пищей, расход

энергии, рост и дифференцировку адипоцитов, способствуют развитию ожирения, липидных нарушений [13,14]. В экспериментальной работе Цуёси Учияма (2015) представлены результаты регуляции ангиотензином II метаболизма триглицеридов в адипоцитах: гормон подавляет экспрессию липопротеинлипазы в висцеральной жировой ткани, усиливая ее в подкожном жировом слое [15].

Инсулинорезистентность при МС оказывает токсическое действие на сосудистую стенку, усиливая процессы тромбообразования и изменяя реологические свойства крови. И ответственными генами за данные процессы выступают ген интегрин бета-2 (ITGA2B) и ген, регулирующий активность метилентетрагидрофолат редуктазы и уровень гомоцистеина (MTHFR). При этом развивающаяся гипергомоцистеинемия создает благоприятные условия для развития атеросклеротических изменений в стенках сосудов и тромбообразования.

Изученные нами гены охватывают различные механизмы развития гиперТГ и МС, тем самым

представляют модель наследственной предрасположенности к кардиометаболическим рискам.

## Заключение

Выявлена высокая распространенность гипертриглицеридемии среди всех обследованных молодых людей (66,6%), при этом среди пациентов с МС — 78,1%. Изученный нами полиморфизм генов ACE, TCF7L2, ITGA2B, CSK, MTHFR вносит свой вклад в определенной степени в развитии гипертриглицеридемии. У большинства пациентов с МС гены CSK и ACE играют существенную роль в развитии гипертриглицеридемии, которая чаще ассоциировалась с гетерозиготными вариантами TG однонуклеотидного полиморфизма rs1378942 гена CSK и гетерозиготного варианта rs1799752 гена ACE.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Carrasquilla, G.D., Christiansen, M.R., Kilpeläinen, T.O. The Genetic Basis of Hypertriglyceridemia. *Current Atherosclerosis Reports*. 2021; 23:39. doi: org/10.1007/s11883-021-00939-y
2. Simha V. Management of hypertriglyceridemia. *BMJ*. 2020; 371. doi: org/10.1136/bmj.m3109
3. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Russ J. Cardiol*. 2017; 5 (145): 7-77. doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-7-77
4. Dron J.S., Hegele R.A. Genetics of Hypertriglyceridemia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 24; 11:455. doi: 10.3389/fendo.2020.00455
5. Korneeva E.V., Voevoda M.I., Semaev S.E., Maksimov V.N. The role of intergenic interactions in the development of metabolic disorders among young inhabitants of the north. *Modern problems of science and education*. 2020; 2: 132. Russian (Корнеева Е.В., Воевода М.И., Семаев С.Е., Максимов В.Н. Роль межгенных взаимодействий в развитии метаболических нарушений среди молодых жителей севера. *Современные проблемы науки и образования*. 2020; 2: 132). doi: 10.17513/spno.29668
6. Ford E.S., Li C., Zhao G., Pearson W.S., Mokdad A.H. Hypertriglyceridemia and its pharmacologic treatment among US adults. *Arch Intern Med*. 2009; 169:572-8. doi: 10.1001/archinternmed.2008.599
7. Boytsov S.A., Strazhesko I.D., Akasheva D.U., Dudinskaya E.N., Kruglikova A.S., Tkacheva O.N. State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia. Insulin resistance: good or bad? Development mechanisms and the association with age-related vascular changes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2013; 12 (4): 91-97. Russian (Бойцов С.А., Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Кругликова А.С., Ткачева О.Н. Инсулинорезистентность: благо или зло? Механизмы развития и связь с возраст-ассоциированными изменениями сосудов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2013; 12 (4): 91-97). doi: org/10.15829/1728-8800-2013-4-91-97
8. Meng Y., Roux B. Locking the active conformation of c-Src kinase through the phosphorylation of the activation loop. *J. Mol. Biol.* 2014; 426(2): 423-435. doi: 10.1016/j.jmb.2013.10.001
9. Yi F., Brubaker P.L., Jin T. TCF-4 mediates cell type-specific regulation of proglucagon gene expression by beta-catenin and glycogen synthase kinase-3 beta. *J. Biol. Chem.* 2005; 280 (2): 1457-1464. doi: 10.1074/jbc.M411487200
10. Muendlein A., Saely C.H., Geller-Rhomberg S., Sonderegger G., Rein P., Winder T., Beer S., Vonbank A., Drexel H. Single nucleotide polymorphisms of TCF7L2 are linked to diabetic coronary atherosclerosis. *PLoS One*. 2011; 6(3): e17978. doi: 10.1371/journal.pone.0017978
11. Melnikova E.S., Rymar O.D., Ivanova A.A., Mustafina S.V., Shapkina M.Yu., Bobak M., Malyutina S.K., Voevoda M.I., Maksimov V.N. Association of polymorphisms of genes TCF7L2, FABP2, KCNQ1, ADIPOQ with the prognosis of the development of type 2 diabetes mellitus. *Therapeutic archive*. 2020; 92 (10): 40-47. Russian (Мельникова Е.С., Рымар О.Д., Иванова А.А., Мустафина С.В., Шапкина М.Ю., Бобак М., Малютина С.К., Воевода М.И., Максимов В.Н. Ассоциация полиморфизмов

- генов TCF7L2, FABP2, KCNQ1, ADIPOQ с прогнозом развития сахарного диабета 2-го типа. *Терапевтический архив*. 2020; 92(10): 40–47. doi: 10.26442/00403660.2020.10.000393
12. Muñoz A. M., Bedoya G., Velásquez C. An approach to the etiology of metabolic syndrome. *Colomb. Med.* 2013; 44(1): 57–63. doi.org/10.25100/cm.v44i1.813
  13. Borghi C., Urso R., Cicero A. F. Renin-angiotensin system at the crossroad of hypertension and hypercholesterolemia. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2017; 27(2): 115–120. doi: 10.1016/j.numecd.2016.07.013
  14. Shakhanova A. T., Aukenov N. E., Nurtazina A. U., Shakhnov T. E., Kozhakhmetova D. K. The relationship between insulin resistance and polymorphisms of genes for lipid metabolism and the renin-angiotensin-aldosterone system. Literature review. *Science and health care*. 2019; 4: 50–59. Russian (Шаханова А. Т., Аукиенов Н. Е., Нуртазина А. У., Шаханов Т. Е., Кожакметова Д. К. Взаимосвязь инсулинорезистентности и полиморфизмов генов липидного обмена и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Обзор литературы. *Наука и здравоохранение*. 2019; 4:50–59).
  15. Uchiyama T., Tomono S., Sato K., Nakamura T., Kurabayashi M., Okajima F. Angiotensin II Reduces Lipoprotein Lipase Expression in Visceral Adipose Tissue via Phospholipase C  $\beta$ 4 Depending on Feeding but Increases Lipoprotein Lipase Expression in Subcutaneous Adipose Tissue via c-Src. *PLoS One*. 2015; 10(10): e0139638. doi: 10.1371/journal.pone.0139638