

УДК: 616-056.52
DOI: 10.37489/2588-0527-2024-2-5-12
EDN: USTDYY

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
LITERATURE REVIEW



Генетические факторы, способствующие развитию метаболического синдрома

Калашникова К. Е.¹, Шрайнер Е. В.^{1,2}, Быстрова В. И.¹, Лифшиц Г. И.^{1,2}

¹ Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Российская Федерация

² Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Российская Федерация

Аннотация

В последнее время роль метаболического синдрома (МС) стала очень велика. Существует тенденция к увеличению данного заболевания не только в Российской Федерации, но и во всём мире. По данным ВОЗ 2022 г. сообщается, что около 60 % населения Европы имеет избыточную массу тела или ожирение. Известно, что США и Россия, представляют страны с наибольшим количеством жителей с ожирением. МС зачастую встречается преимущественно в развитых странах, в основном, у взрослого населения и является коморбидной патологией. Именно наличие МС увеличивает риск развития инвалидизации и смертности в будущем. Несмотря на факторы внешней среды, которые увеличивают риск развития МС, на сегодняшний день существует генетический компонент, также участвующий в развитии данной патологии. Среди генов выделяют те, которые участвуют в развитии МС: MC4R, LEP, LEPR, PCSK1, ADCY3, POMC, MRAP2. Эти гены принимают участие в лептин-меланокортиновом сигнальном пути, а именно регулируют энергетический обмен, что при возникновении мутации, приводит к несиндромальному моногенному ожирению. МС является многофакторным патологическим состоянием, которое включает в себя четыре самостоятельных подсиндрома: ожирение или избыточная масса тела, артериальная гипертензия, дислипидемия, инсулинорезистентность. В данной статье отображены особенности генов, способствующих развитию МС, а также клинические особенности течения данной патологии.

Ключевые слова: метаболический синдром; ожирение; гены; генотип; ожирение; артериальная гипертензия; дислипидемия; инсулинорезистентность

Для цитирования:

Калашникова К. Е., Шрайнер Е. В., Быстрова В. И., Лифшиц Г. И. Генетические факторы, способствующие развитию метаболического синдрома. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2024;(2):5–12. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2024-2-5-12>. EDN: USTDYY

Поступила: 19.02.2024. **В доработанном виде:** 03.04.2024. **Принята к печати:** 15.12.2024. **Опубликована:** 31.12.2024.

Genetic factors contributing to the development of metabolic syndrome

Christina E. Kalashnikova¹, Evgenia V. Shrayner^{1,2}, Valeria I. Bystrova¹, Galina I. Lifshits^{1,2}

¹ Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation

² Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract

Recently, the role of metabolic syndrome (MS) has become crucial. There is a tendency for this disease to increase not only in the Russian Federation and throughout the world. According to World Health Organization data for 2022, approximately 60% of the European population is overweight or obese. The United States and Russia have the largest numbers of obese individuals. MS often occurs in developed countries, mainly in the adult population, and is a comorbid pathology. MS increases the risk of future disability and mortality. Despite the environmental factors that increase the risk of MS, genetic factors are also involved in the development of this pathology. The genes involved in the development of MS: MC4R, LEP, LEPR, PCSK1, ADCY3, POMC, and MRAP2, were identified. These genes and MRAP2 were identified and involved in the leptin-melanocortin signaling pathway, namely, they regulate energy metabolism, which, when a mutation occurs, leads to nonsyndromic monogenic obesity. MS is a multifactorial pathological condition that includes four independent sub-syndromes: obesity or overweight, hypertension, dyslipidemia, and insulin resistance. This article describes the features of genes contributing to the development of MS as well as the clinical features of the MS course.

Keywords: metabolic syndrome; obesity; genes; genotype; obesity; hypertension; dyslipidemia; insulin resistance

For citations:

Kalashnikova KE, Shrayner EV, Bystrova VI, Lifshits GI. Genetic factors contributing to the development of metabolic syndrome. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2024;(2):5–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2024-2-5-12>. EDN: USTDYY

Received: 19.02.2024. **Revision received:** 03.04.2024. **Accepted:** 15.12.2024. **Published:** 31.12.2024.

Введение / Introduction

Одной из ведущих глобальных проблем общественного здравоохранения на сегодняшний день является метаболический синдром (МС). Распространённость МС увеличивается с каждым годом. Известно, что за последние 40 лет, заболеваемость МС удвоилась, что привело к тому, что на сегодняшний день данной патологией поражена треть населения. Большая часть людей с избыточной массой тела проживает в Мексике — 41 %, США — 34,7 % и России — 31 %, по результатам первого национального эпидемиологического кросс-секционного исследования (NATION) [3–5]. За последние несколько десятилетий распространённость ожирения в России увеличилась в 4 раза среди мужчин и в 1,5 раза среди женщин [6]. По данным метаанализа проведённого в Азии с 2008 по 2015 гг., распространённость МС среди взрослого населения составила 24,5 % [3]. В 2016 г. распространённость ожирения в возрасте от 5 до 19 лет составила около 124 млн человек [4].

МС — это патологическое состояние, в результате которого возникает снижение чувствительности периферических тканей к воздействию инсулина, в результате чего происходит нарушение липидного, углеводного и пуринового обмена. Известно, что центральное ожирение (висцеральная жировая ткань), чаще способствуют развитию МС с развитием осложнений [7, 8]. Существует множество факторов, способствующих развитию МС, это, например: географическое положение, этническая принадлежность, внешнее воздействие окружающей среды, пол, возраст,

а также генетическая предрасположенность (рис. 1) [9]. Вклад генетики помогает лучше разбираться в истинных причинах возникновения МС, а также улучшает раннюю диагностику данной патологии [5]. При полногеномном ассоциативном исследовании (GWAS) было идентифицировано около 200 генетических полиморфных вариантов, ассоциированных с ожирением и более 4 200 вариантов, ассоциированных с увеличенным индексом массы тела (ИМТ). Этот анализ показал, что определённые локусы с включёнными генами являются главными регулирующими структурами в жировом обмене, продукты которых принимают участие в контроле аппетита, чувстве насыщения, выработке инсулина, образовании адипоцитов, а также в энергетическом метаболизме [2].

Генетические аспекты возникновения метаболического синдрома / Genetic aspects of metabolic syndrome

На сегодняшний день известно около 50 генов, участвующих в развитии основного критерия МС — ожирении [9]. Мутации, возникшие в этих генах, участвуют в лептин-меланокортиновом сигнальном пути и приводят к нарушению энергетического и липидного гомеостаза [10, 11].

Тяжёлые мутации, по данным последних исследований, происходят в рецепторе лептина (LEPR), лептине, проопиомеланокортине (ПОМК, кортикотропин-подобный иммунный пептид), рецепторе меланокортина 4 (MC4R) и пропротеинконвертазе субтилизин/кексин типа 1 (PCSK1) [12].

Факторы риска метаболического синдрома



Рис. 1. Факторы риска развития метаболического синдрома
Fig. 1. Risk factors for the development of metabolic syndrome

Лептин, являясь пептическим гормоном, синтезируется клетками жировой ткани, и передаёт в гипоталамус сигнал о насыщении во время приёма пищи. Мутация, возникшая при кодировании гена *LEP*, способствует развитию тяжёлого раннего ожирения и гиперфагии. Описано около 100 пациентов во всём мире с наличием данной патологии [12].

Мутации *LEPR* наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Чаще всего гомозиготные пациенты встречаются в близкородственных браках, и у таких пациентов часто возникают тяжёлые клинические проявления. На сегодняшний день известно 6 вариантов сплайсинга рецептора лептина и все они различаются лишь С-концевой областью [5]. *LEP-Rb* (рецептор лептина) экспрессируется в гипоталамусе и участвует в регуляции потребления пищи и в расходе энергии. Когда лептин связывается с рецептором, он образует димер или олигомер с комплексами лептин-лептинового рецептора и индуцирует *JAK2* (янус-киназу 2). *JAK2* является тирозинкиназой, активирующей гены путём транскрипции. Фосфорилированная *JAK2* фосфорилирует *IRS*, в следствие чего возникает активация сигнального пути *PI3K/AKT*, киназы *AKT* фосфорилируют *FOXO1* (фактор транскрипции), исходом которого является перемещение *pFOXO1*, в результате, в организме, происходит подавление приёма пищи. Возникшая мутация в рецепторе лептина (*LEPR*) приводит к раннему появлению чувства голода, а также к бесплодию, быстрому росту организма и метаболическим нарушениям, а именно к возникновению повышенной резистентности тканей к воздействию инсулина [5, 12].

Достаточно распространённой является мутация *MC4R* (ген рецептора меланокортина-4). По последним данным от 0,2 до 8,5 % случаев тяжёлого ожирения у детей вызваны мутациями в данном гене. Ген рецептора меланокортина-4 (*MC4R*) экспрессируется в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса (*PVN*). Ген *MC4R* является частью G-белка (*GPCR*), который связывается с α -меланоцитстимулирующим гормоном (α -*MSH*). В последующем возникает активация аденилатциклазы-3 (*ADCY3*), которая превращает аденозинтрифосфат (*АТФ*) в циклический монофосфат (*цАМФ*). Уровень в клетке *цАМФ*, активирует протеинкиназа А (*РКА*), которая в свою очередь регулируется внеклеточными молекулами (*ERK*) и *АМФ* (*CREB*), тем самым осуществляя важную роль в регуляции потребления и расхода энергии [5, 13]. Потеря функции данного гена зачастую связана с ожирением и в совокупности с развитием метаболического синдрома. Адипонектин, гормон жировой ткани, который повышает чувствительность тканей к инсулину, дефицит *MC4R* приводит к снижению уровня данного гормона, тем самым способствуя развитию метаболического синдрома. Различают несколько полиморфизмов гена *MC4R*: *rs12970134* и *rs17782313*. В проведённых исследованиях доказано,

что оба варианта влияют на развитие ожирения и коррелируют с повышенным ИМТ. Известно, что *rs17782313* больше влияет на развитие центрального ожирения, так как *rs12970134* способствует развитию инсулинорезистентности [10, 14, 15].

Мутация в гене *POMC* (дефицит проопиомеланокортина) клинически проявляется с первых месяцев жизни и является тяжёлой патологией. *POMC* связывается с *MC4R* и подавляет аппетит, участвует в регуляции энергетического обмена. Данная мутация характеризуется нарушением пищевого поведения, развитием ожирения, с манифестацией в раннем возрасте, рыжим цветом волос. Патология является достаточно редкой, на сегодняшний день в литературе описано около 50 случаев [5, 16].

При мутации в гене *PCSK1* (прогормона конвертазы 1), возникает частичный дефицит фермента пропротеин-конвертазы 1 типа (*PC1/3*), которая принимает участие в процессинге проинсулина и проглюкагона в поджелудочной железе. Дефект происходит в участке гена *p.Y181H* (*rs145592525*), в следствие чего, происходит нарушение синтеза фермента пропротеин-конвертазы 1 типа. Дефицит проявляется морбидным ожирением, несахарным диабетом, снижением уровня соматотропина и тиреотропного гормона (*ТТГ*) [16, 17].

ADCY3 (аденилатциклаза 3) является геном, привлекающим всё большее внимание врачей. Ген *ADCY3* кодирует аденилатциклазу (*АЦ*) в гипоталамусе, в следствие этого происходит потеря сигнала от *цАМФ* и нарушается меланокортиновый путь, который отвечает за регуляцию пищевого поведения и энергетический обмен. Потеря функции *ADCY3* проявляется абдоминальным ожирением у детей, развитием сахарного диабета 2 типа и аносмией [16, 18].

MRAP2 является трансмембранным вспомогательным белком рецептора меланокортина 2. Основной функцией данного фермента является влияние на локализацию и передачу сигналов рецептора меланокортина 2 и стимуляция выработки *цАМФ*. Дефекты в *MRAP2* приводят к нарушению регуляции контроля аппетита, дисрегуляции энергетического гомеостаза, в следствие чего развивается ожирение, гипергликемия и артериальная гипертензия [16, 19].

Основные механизмы развития метаболического синдрома / Primary mechanisms of metabolic syndrome development

В патогенезе *МС* выделяют три основных механизма развития: висцеральное ожирение, инсулинорезистентность и артериальная гипертензия (рис. 2). Метаболический синдром — это патологическое состояние, включающее в себя группу метаболических нарушений, таких как избыточная масса тела, артериальная гипертензия, дислиппротеинемия, нарушение метаболизма глюкозы (см. рис. 2). *МС* развивается на фоне инсулинорезистентности тканей организма.

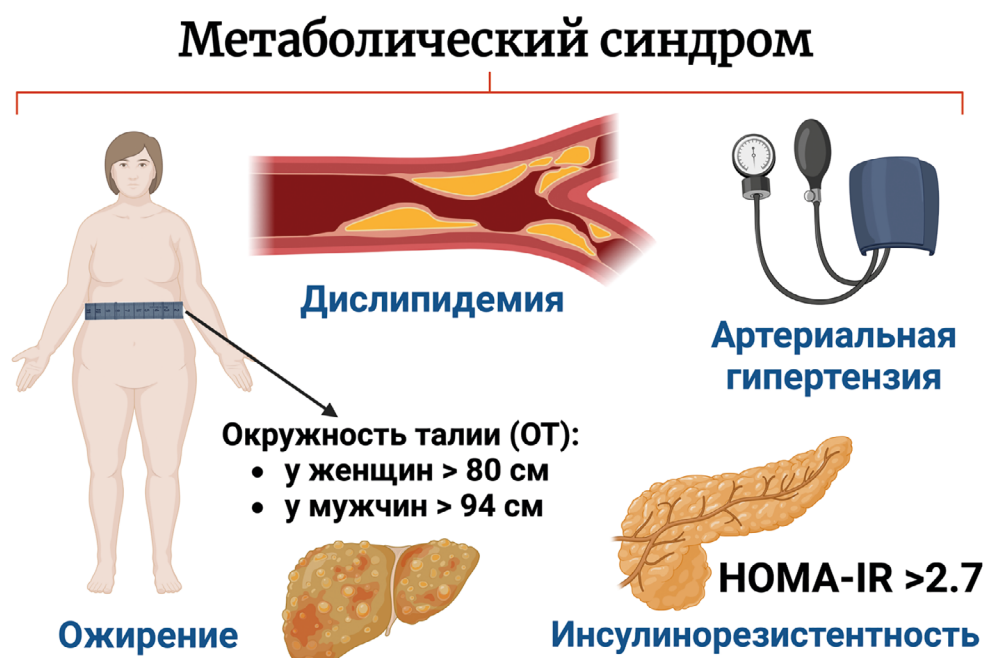


Рис. 2. Метаболический синдром и его составляющие
Fig. 2. Metabolic syndrome and its components

При развитии метаболического синдрома происходит активация симпатoadреналовой системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [8, 20].

Инсулин — это пептидный гормон поджелудочной железы, который участвует в ингибировании липолиза и глюконеогенеза в печени, в ответ на высокий уровень глюкозы. С возникновением инсулинорезистентности в жировой ткани нарушается липолиз, увеличивается количество свободных жирных кислот. Свободные жирные кислоты, в свою очередь влияют на активность фермента фосфоинозитид-3-киназы (сигнальный путь PI3K), приводя к снижению инсулинзависимого белка — переносчика глюкозы (GLUT-4), и, следовательно, поглощение глюкозы снижается. Также свободные жирные кислоты увеличивают глюконеогенез и липогенез. В результате этого возникает гиперинсулинемическое состояние [21, 22].

В развитии МС важную роль играют маркеры воспаления и адипокины. Лептин — это пептидный гормон, который регулирует энергетический обмен. При достаточных запасах энергии, лептин подавляет чувство голода, и стимулирует расход энергии. При возникновении метаболического дисбаланса в организме, возникает резистентность к лептину, тем самым снижется чувствительность тканей к воздействию лептина. При возникновении избытка пептидного гормона у пациентов с генетическими нарушениями, возникает гиперфагия и набор массы тела. Достаточно длительное время считалось, что избыток лептина в

организме также приводит к развитию артериальной гипертензии. На сегодняшний день, существуют исследования, которые опровергают эту связь [22, 23].

Адипонектин является противовоспалительным гормоном, который также участвует в развитии МС. Он влияет на В-клетки (NF-κB) воспалительного внутриклеточного сигнального пути, и принимает участие в ингибировании пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, повышая чувствительность к инсулину. Адипонектин усиливает метаболизм глюкозы и контролирует энергетический гомеостаз [22, 23]. Также адипонектин обладает инсулиноподобными свойствами, с его помощью происходит захват глюкозы мышечными и жировыми клетками при помощи глюкозного транспортера (GLUT-4), угнетая глюконеогенез и липолиз в организме человека [24, 25]. На сегодняшний день, у большинства пациентов с метаболическим синдромом присутствует пониженный уровень адипонектина в сыворотке крови. У здоровых людей пониженный уровень адипонектина увеличивает риск развития МС, примерно, в три раза, по сравнению с пациентами, у которых присутствует высокий уровень данного гормона [23].

Важной составляющей частью патогенеза МС является хроническое воспаление. При избыточной массе тела или ожирении, основным критерием МС, возникает системное воспаление, с высвобождением в кровь острофазовых белков и медиаторов воспаления (рис. 3) [26]. Возникшая в процессе времени резистентность к инсулину и вызванный ожирением

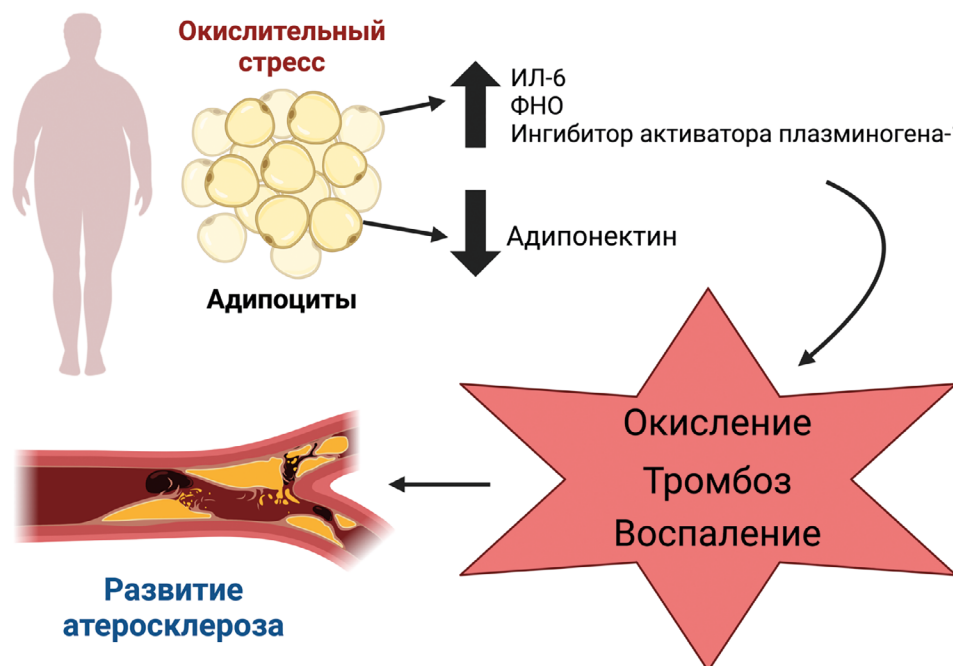


Рис. 3. Окислительный стресс и метаболический синдром
Fig. 3. Oxidative stress and metabolic syndrome

окислительный стресс активируют каскады воспаления, что в последствии приводит к фиброзированию тканей и повреждению сосудов посредством развития атеросклероза [22]. С-реактивный белок (СРБ) является высокочувствительным биомаркером при повреждении ткани. У пациентов с МС, нередко отмечается его повышение, определение концентрации уровня СРБ можно использовать в качестве полезного биомаркера для определения МС [23].

При метаболическом синдроме, происходит активация макрофагов и увеличивается синтез Th 1 типа и Th 17 типа, в результате этого возникает системный воспалительный ответ с высвобождением цитокинов [27]. IL-6 относится к провоспалительным цитокинам и обладает гипергликемическим эффектом. IL-6 участвует в регуляции жирового и углеводного обмена, запуская в печени противовоспалительный каскад ферментов [22]. Тканевой фактор (фактор свёртывания крови III), синтезируемый макрофагами жировой ткани, запускает внешний путь коагуляционного гемостаза, в следствие этого, возникает синтез в печени проконвертина (фактор свёртывания крови VII) и фактора фон Виллебранда. Тканевой фактор ускоряет процесс превращения IX фактора и X фактора в их активные формы, что способствует образованию фибрина, в следствие чего увеличивается риск развития тромбозов [27]. IL-6 снижает выработку гликогена в печени, а также подавляет чувствительность рецепторов инсулина, что в дальнейшем приводит к инсулинорезистентности [22].

Метаболический синдром как фактор развития онкогенеза / Metabolic syndrome as a factor in the development of oncogenesis

Метаболический синдром, является не только фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа, но и увеличивает риск образования онкологического процесса. На сегодняшний день известно, что основные и дополнительные критерии МС, увеличивающие риск развития около 13 видов рака: рак пищевода, желудка, толстой и прямой кишки, печени, простаты, яичников, почек, опухоль мозговых оболочек, щитовидной железы и множественная миелома [28–30].

Ожирение — это хронический, воспалительный процесс, который способствует нарушению дифференцировки преадипоцитов, гипертрофии адипоцитов, активации макрофагов, приводит к выбросу цитокинов и хемокинов. Дисфункция гомеостаза жировой ткани приводит к гибели части адипоцитов, с образованием распада триглицеридов и высвобождением жирных кислот. В такой воспалительной среде высвобождаются свободные радикалы, происходит повреждение ДНК, увеличивается риск развития мутаций [29, 30]. В жировой ткани поддерживают воспалительный процесс резидентные макрофаги и микроРНК. МикроРНК — это малые не кодирующие молекулы РНК, состоящие из 19–23 нуклеотидов, участвующие в транскрипционной и посттранскрипционной регуляции экспрессии генов методом РНК-интерференции. Около сотни микроРНК может регулировать от 30 до

80 % генов. МикроРНК необходима для правильной регуляции клеточных процессов, участвуя в пролиферации клеток, клеточном метаболизме и синтезе белка. При дисрегуляции, действие микроРНК приводит к аномальному росту и биосинтезу патологических клеток, которые способствуют развитию онкологического процесса. Именно деятельность микроРНК в жировой ткани пациентов с МС играет решающую роль в прогрессировании опухоли и образовании метастаз [29, 31, 32].

Практически все виды микроРНК связаны с пролиферацией, ростом, гибелью клеток, развитием метастатического поражения. Примерно у 50 % пациентов с раком шейки матки определяется увеличение количества копий DROSHA (фермент рибонуклеазы III класса 2). Группа микроРНК-130 включающая микроРНК-130a и микроРНК-130b связаны именно с прогрессированием онкологического процесса. Высокие уровни микроРНК-130b часто обнаруживаются на III-IV стадии онкологического процесса у пациентов с колоректальным раком. МикроРНК-21 участвует в адипогенной дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток. МикроРНК-21 определяется при опухолях поджелудочной железы, толстой кишки, молочной железы, глиобластоме, колоректальном раке с поздней стадией метастазирования. Также она связана с антиапоптотическим действием, способствуя пролиферации клеток путём воздействия на опухолевый супрессор. МикроРНК-193, напротив, обладает противоопухолевым эффектом при раке молочной железы снижая пролиферацию и миграцию клеток [29, 31].

У пациентов с метаболическим синдромом увеличивается риск развития онкологических заболеваний в несколько раз, по сравнению со здоровыми людьми. МикроРНК, полученные из жировой ткани, играют очень важную роль в адипогенезе, жировом и гормональном гомеостазе. На сегодняшний день известно, что роль микроРНК очень велика в развитии онкологического процесса, доказано, что она участвует

в прогрессировании и инвазии рака. Посредством этих исследований в дальнейшем будет определена противораковая терапия [32].

Заключение / Conclusion

Метаболический синдром является современным заболеванием. За последние несколько лет его распространённость увеличилась в несколько раз. МС — это мультифакториальное заболевание, основными компонентами его развития являются: ожирение, инсулинорезистентность и развившаяся артериальная гипертензия. Патогенез данного заболевания ещё до конца не изучен, но известно что на развитие данной патологии влияют эпигенетические факторы: малоподвижный образ жизни, нерациональное питание, нарушение режима дня, а также мутации в генах: ADCY3, ADIPOQ, ALMS1, ARL6, BBS1, BBS10, BBS12, BBS2, BBS4, BBS5, BBS6, BBS7, BBS9, BDNF, CEP19, CEP290, FTO, GNAS, GPC3, INSIG2, KSR2, LEP, LEPR, LZTFL1, MC4R, MKKS, MKS1, NEGR1, NTRK2, OFD1, PCSK1, PHF6, POMC, PRKAR1A, RAB23, RAI1, SDCCAG8, SH2B1, SIM1, TBX3, TMEM18, TRIM32, TTC8, VPS13B, WDPCP, WNT10B.

Наука не стоит на месте, и, с каждым днём проводится всё больше исследований, которые доказывают именно генетическую теорию развития МС. Понимание механизмов развития данного синдрома, правильная тактика лечения и составленный план реабилитации помогут снизить смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и онкологии в будущем. Эти данные будут полезны врачам всех специальностей, для терапевтического лечения пациентов с МС, с целью уменьшения метаболических нарушений. Знание генетических предикторов МС с практической точки зрения даёт инструменты для работы врачей в направлении профилактики возникновения патологии, при лечении уже существующего заболевания подбор персонализированной терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Калашникова Кристина Евгеньевна — врач педиатр, ординатор первого года Факультета медицины и психологии В. Зельмана, Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: kristinafonina.1998@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-2324-7102>

Шрайнер Евгения Владимировна — к. м. н., врач гастроэнтеролог, педиатр, доцент кафедры акушерства и гинекологии Факультета медицины и психологии В. Зельмана, Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Российская Федерация; н. с. ИХБФМ СО РАН, Новосибирск, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3606-4068>
РИНЦ SPIN-код: 1089-6080

Быстрова Валерия Игоревна — студент Факультета медицины и психологии В. Зельмана, Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3522-5384>
РИНЦ SPIN-код: 4479-6770

Лифшиц Галина Израилевна — д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней, Факультет медицины и психологии В. Зельмана, Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Российская Федерация; заведующая лабораторией персонализированной медицины ИХБФМ СО РАН, Новосибирск, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9048-7710>
РИНЦ SPIN-код: 9704-1601

ABOUT THE AUTHORS

Christina E. Kalashnikova — pediatrician, first-year resident at the V. Zelman Faculty of Medicine and Psychology, Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation
Corresponding author
e-mail: kristinafonina.1998@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-2324-7102>

Evgenia V. Shrayner — PhD, Cand. Sci. (Med), gastroenterologist, pediatrician, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology at the V. Zelman Faculty of Medicine and Psychology, Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation; researcher of the ICBFM SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3606-4068>
RSCI SPIN code: 1089-6080

Valeria I. Bystrova — student at the V. Zelman Faculty of Medicine and Psychology, Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3522-5384>
RSCI SPIN code: 4479-6770

Galina I. Lifshits — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases at the V. Zelman Faculty of Medicine and Psychology, Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation; Head of the Laboratory of Personalized Medicine, ICBFM SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9048-7710>
RSCI SPIN code: 9704-1601

Список литературы / References

1. Boutari C, Mantzoros CS. A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: as its twin COVID-19 pandemic appears to be receding, the obesity and dysmetabolism pandemic continues to rage on. *Metabolism*. 2022 Aug;133:155217. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155217>.
2. Timasheva YR, Balkhiyarova ZR, Kochetova OV. [Current state of the obesity research: genetic aspects, the role of microbiome, and susceptibility to COVID-19]. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2021 Aug 2;67(4):20-35. Russian. <https://doi.org/10.14341/probl12775>.
3. Vrdoljak J, Kumric M, Vilovic M, et al. Can Fasting Curb the Metabolic Syndrome Epidemic? *Nutrients*. 2022 Jan 20;14(3):456. <https://doi.org/10.3390/nu14030456>.
4. Niazi RK, Gjessing AP, Hollensted M, et al. Screening of 31 genes involved in monogenic forms of obesity in 23 Pakistani probands with early-onset childhood obesity: a case report. *BMC Med Genet*. 2019 Sep 5;20(1):152. <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0886-8>.
5. Киселева А.В., Мешков А.Н., Ершова А.И., и др. Генетика ожирения: современное состояние проблемы. *Профилактическая медицина*. 2021;24(12):89-96. [Kiseleva AV, Meshkov AN, Ershova AI, et al. Obesity genetics: current state of the problem. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021;24(12):89-96. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/profmed20212412189>.

6. Алфёрова В.И., Мустафина С.В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы). *Ожирение и метаболизм*. 2022;19(1):96-105. [Alferova VI, Mustafina SV. The prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):96-105. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/omet12809>.
7. Осадчук М.А., Васильева И.Н., Козлов В.В., Митрохина О.И. Метаболический синдром как фактор риска онкогенеза. *Профилактическая медицина*. 2023;26(1):70-79. [Osadchuk MA, Vasilieva IN, Kozlov VV, Mitrokhina OI. Metabolic syndrome as a risk factor for oncogenesis. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023;26(1):70-79. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/profmed20232601170>.
8. Mendonça PDS, Aguiar APN, Pinheiro RF, Magalhães SMM. Metabolic syndrome: A patient-related prognostic factor for cancer? *J Cancer Res Ther*. 2022 Jul-Sep;18(4):1210-1211. <https://doi.org/10.4103/jcr.JCRT.323.19>.
9. Шрайнер Е.В., Кох Н.В., Лифшиц Г.И. Ассоциация средовых факторов с избыточной массой тела и ожирением у детей дошкольного и младшего школьного возраста. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021;36(3):148-153. [Shrayner EV, Kokh NV, Lifshits GI. Association of environmental factors with overweight and obesity in preschool and primary school children. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(3):148-153. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-148-153>.

10. Hainer V, Aldhoon Hainerová I, Kunešová M, et al. Melanocortin pathways: suppressed and stimulated melanocortin-4 receptor (MC4R). *Physiol Res*. 2020 Sep 30;69(Suppl 2):S245-S254. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934512>.
11. Wu Q, Li J, Sun X, et al. Multi-stage metabolomics and genetic analyses identified metabolite biomarkers of metabolic syndrome and their genetic determinants. *EBioMedicine*. 2021 Dec;74:103707. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103707>.
12. Berger C, Klötting N. Leptin Receptor Compound Heterozygosity in Humans and Animal Models. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 25;22(9):4475. <https://doi.org/10.3390/ijms22094475>.
13. Mohammed I, Selvaraj S, Ahmed WS, et al. Functional Characterization of Novel MC4R Variants Identified in Two Unrelated Patients with Morbid Obesity in Qatar. *Int J Mol Sci*. 2023 Nov 15;24(22):16361. <https://doi.org/10.3390/ijms242216361>.
14. Yang Y, Gao X, Tao X, et al. Combined effect of FTO and MC4R gene polymorphisms on obesity in children and adolescents in Northwest China: a case-control study. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2019;28(1):177-182. [https://doi.org/10.6133/apjcn.201903_28\(1\).0023](https://doi.org/10.6133/apjcn.201903_28(1).0023).
15. Batarfi AA, Filimban N, Bajouh OS, et al. MC4R variants rs12970134 and rs17782313 are associated with obese polycystic ovary syndrome patients in the Western region of Saudi Arabia. *BMC Med Genet*. 2019 Aug 20;20(1):144. <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0876-x>.
16. Тимашева Я.Р., Балхиярова Ж.Р., Кочетова О.В. Современное состояние исследований в области ожирения: генетические аспекты, роль микробиома и предрасположенность к COVID-19. *Проблемы Эндокринологии*. 2021;67(4):20-35. [Timasheva YaR, Balkhiyarova ZhR, Kochetova OV. Current state of the obesity research: genetic aspects, the role of microbiome, and susceptibility to COVID-19. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):20-35. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/probl12775>.
17. Van Dijk E, Beckers S, Diels S, et al. Rare Heterozygous PCSK1 Variants in Human Obesity: The Contribution of the p.Y181H Variant and a Literature Review. *Genes (Basel)*. 2022 Sep 27;13(10):1746. <https://doi.org/10.3390/genes13101746>.
18. Tumba M, Fanis P, Vlachakis D, et al. Molecular modelling of novel ADCY3 variant predicts a molecular target for tackling obesity. *Int J Mol Med*. 2022 Jan;49(1):10. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.5065>.
19. Bernard A, Ojeda Naharro I, Yue X, et al. MRAP2 regulates energy homeostasis by promoting primary cilia localization of MC4R. *JCI Insight*. 2023 Jan 24;8(2):e155900. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.155900>.
20. Castro-Barquero S, Ruiz-León AM, Sierra-Pérez M, Estruch R, Casas R. Dietary Strategies for Metabolic Syndrome: A Comprehensive Review. *Nutrients*. 2020 Sep 29;12(10):2983. <https://doi.org/10.3390/nu12102983>.
21. da Silva Rosa SC, Nayak N, Caymo AM, Gordon JW. Mechanisms of muscle insulin resistance and the cross-talk with liver and adipose tissue. *Physiol Rep*. 2020 Oct;8(19):e14607. <https://doi.org/10.14814/phy2.14607>.
22. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 12;23(2):786. <https://doi.org/10.3390/ijms23020786>.
23. Cho Y, Lee SY. Useful Biomarkers of Metabolic Syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Nov 15;19(22):15003. <https://doi.org/10.3390/ijerph192215003>.
24. Тянянский Д.А., Денисенко А.Д. Влияние адипонектина на обмен углеводов, липидов и липопротеинов: анализ сигнальных механизмов. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(2):103-111. [Tanyanskiy DA, Denisenko AD. The influence of adiponectin on carbohydrates, lipids, and lipoproteins metabolism: analysis of signaling mechanisms. *Obesity and metabolism*. 2021;18(2):103-111. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/omet12754>.
25. Кох Н.В., Шрайнер Е.В., Воронина Е.Н., и др. Изучение ассоциации полиморфных локусов rs5400 гена SLC2A2 (GLUT2) и rs4684677 гена GHRL с избыточной массой тела и предпочтением углеводов у детей дошкольного и младшего школьного возраста. *Российский педиатрический журнал*. 2021;2(1):20-27. [Kokh NV, Schreiner EV, Voronina EN, et al. Study of association of the rs5400 polymorphic locus in the SLC2A2 (GLUT2) gene and the rs4684677 polymorphic locus in the GHRL gene with excess body weight and preference for carbohydrates in preschool and primary school-aged children. *Russian Pediatric Journal*. 2021;2(1):20-27. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15690/rpj.v2i1.2189>.
26. Морозова Т.Е., Воробьева О.В., Герцог А.А. Хронический болевой синдром и ожирение: ассоциации маркеров воспаления с характеристиками болевого синдрома. *Лечащий Врач*. 2023;(2):7-11. [Morozova TE, Vorob'eva OV, Gertsog AA. Chronic pain syndrome and obesity: associations of inflammatory markers with pain characteristics. *Lechashchi Vrach*. 2023;(2):7-11. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.2.001>.
27. Кузина И.А., Гончарова Е.В., Мартиросян Н.С. и др. Состояние гемостаза у женщин с ожирением и метаболическим синдромом. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(9):598-604. [Kuzina IA, Goncharova EV, Martirosyan NS, et al. Hemostasis in women with obesity and metabolic syndrome. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(9):598-604. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-9-598-604>.
28. Karra P, Winn M, Pauleck S, et al. Metabolic dysfunction and obesity-related cancer: Beyond obesity and metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2022 Jul;30(7):1323-1334. <https://doi.org/10.1002/oby.23444>.
29. Heyn GS, Corrêa LH, Magalhães KG. The Impact of Adipose Tissue-Derived miRNAs in Metabolic Syndrome, Obesity, and Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Oct 6;11:563816. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.563816>.
30. Обрезан А.Г., Щербаклова Н.В. Патогенетические механизмы развития патологии миокарда у больных со злокачественными новообразованиями: современное состояние проблемы. *Кардиология*. 2020;60(2):142-154. [Obrezan A.G., Shcherbakova N.V. Pathogenetic mechanisms of development of myocardial pathology in patients with malignant tumors: the current state of the problem. *Kardiologiya*. 2020;60(2):142-154. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.2.n985>.
31. Ali Syeda Z, Langden SSS, Munkhul C, et al. Regulatory Mechanism of MicroRNA Expression in Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 3;21(5):1723. <https://doi.org/10.3390/ijms21051723>.
32. Миронова О.Ю., Бердышева М.В., Елфимова Е.М. МикроРНК: взгляд клинициста на состояние проблемы. Часть 1. История вопроса. *Евразийский кардиологический журнал*. 2023;(1):100-107. [Mironova OYu, Berdysheva MV, Elfimova EM. MicroRNA: a clinician's view of the state of the problem. Part 1. History of the issue. *Eurasian heart journal*. 2023;(1):100-107. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-1-100-107>.