

СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА T1183C СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ SOD2 С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

ПАВЛЮЩИК Е.А.*, АФОНИН В.Ю.*, ЧАК Т.А.***, СОРОКИНА В.Н.***, ХАПАЛЮК А.В.**

*Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, г.Минск, Республика Беларусь

**Белорусский государственный медицинский университет, г.Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №5. – С. 27-35.

THE ASSOCIATION OF SUPEROXIDE DISMUTASE SOD2 GENE POLYMORPHISM T1183C WITH METABOLIC SYNDROME

PAVLYUSHCHIK O.O.*, AFONIN V.Y.*, CHAK T.A.***, SOROKINA V.N.***, KHAPALYUK A.V.**

*Institute of Bioorganic Chemistry of the Belarusian National Academy of Sciences, Minsk, Republic of Belarus

**Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(5):27-35.

Резюме.

Цель – оценить связь между развитием метаболического синдрома и полиморфизмами генов окислительно-восстановительной системы: маркерами C1167T гена каталазы CAT (rs769217), T1183C гена супероксиддисмутазы SOD2 (rs4880), G172A гена супероксиддисмутазы SOD3 (rs2536512).

Материал и методы. Генотипирование проводили с помощью полимеразной цепной реакции и определения полиморфизма длин рестрикционных фрагментов у 81 пациента мужского пола с диагнозом артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа и с окружностью талии ≥ 94 см. Контрольной группу составили 64 донора мужского пола без сердечно-сосудистых и метаболических нарушений. Получены биохимические и биометрические данные.

Результаты. Обнаружено, что аллель C гена SOD2 ассоциирован с повышенным риском развития метаболического синдрома (ОШ 2,09, 95% ДИ 1,25-3,47, $p < 0,05$). Частота генотипов гена SOD2 составила TT – 17,3%, TC – 55,6%, CC – 27,2% и TT – 37,5%, TC – 48,4%, CC – 14,1% в группе с MC и контрольной группе, соответственно ($\chi^2 = 8,79$, $p < 0,05$). Также у больных с генотипом TT более низкий уровень эритроцитов ($p < 0,05$) и гемоглобина ($p > 0,05$) по сравнению с носителями аллеля C, что может свидетельствовать о недостатке кислорода в тканях и ответной стимуляции высвобождения эритропоэтина у больных с аллелем C. Не выявлено ассоциаций полиморфных аллелей генов SOD3 и CAT с метаболическим синдромом.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что полиморфизм T1183C гена SOD2 является важным определяющим фактором в риске развития метаболического синдрома и уровне эритроцитов в белорусской популяции мужчин. При дальнейшем исследовании полиморфизм может быть использован для разработки и раннего применения превентивных стратегий и формирования групп пациентов с более высоким риском развития осложнений.

Ключевые слова: метаболический синдром, эритроциты, гемоглобин, полиморфизм Val16Ala, супероксиддисмутаза, каталаза.

Abstract.

Objectives. To evaluate the association between the development of metabolic syndrome and polymorphisms of oxidation-reduction system genes: markers C1167T of catalase gene CAT (rs769217), T1183C of superoxide dismutase gene SOD2 (rs4880), G172A of superoxide dismutase gene SOD3 (rs2536512).

Material and methods. Genotypes were determined with polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism method in 81 male patients with diagnosed essential hypertension, type 2 diabetes mellitus and with waist circumference ≥ 94 cm. The control group consisted of 64 male donors without any cardiovascular or

metabolic disorders. Biometric and biochemical data were obtained.

Results. We found that the allele C of the SOD2 gene is associated with an increased risk of metabolic syndrome development (OR 2,09, 95% CI 1,25 – 3,47, $p < 0,05$). The distribution of SOD2 genotypes made up TT – 17,3%, TC – 55,6%, CC – 27,2 % and TT – 37,5 %, TC – 48,4%, CC – 14,1% in the group of patients with metabolic syndrome and the control group, respectively ($\chi^2=8,79$, $p < 0,05$). Patients with the TT genotype had lower levels of red blood cells ($p < 0,05$) and hemoglobin ($p > 0,05$) in comparison with the C allele carriers, which may indicate the lack of oxygen in tissues and response stimulation of erythropoietin release in C allele patients. There was no association of SOD3 and CAT gene alleles with metabolic syndrome.

Conclusions. The obtained results suggest that the SOD2 gene polymorphism T1183C is an important determining factor in the risk of metabolic syndrome development and erythrocytes level in male population of Belarus. On further investigation the polymorphism may be used for the elaboration and early application of preventive strategies and the formation of groups of patients with a higher risk of complications development.

Key words: metabolic syndrome, red blood cells, hemoglobin, polymorphism Val16Ala, superoxide dismutase, catalase.

Метаболический синдром (МС) представляет собой кластер факторов риска, которые имеют общую патогенетическую основу и предрасполагают к развитию сахарного диабета 2 типа (СД2) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Международными организациями предложены несколько определений синдрома, последнее из которых представлено в документе о согласованных критериях JIS 2009 года. Согласно документу, синдром диагностируют при наличии 3 и более из 5 следующих критериев: повышенное артериальное давление, повышенный уровень триглицеридов, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности, повышение глюкозы натощак и абдоминальный тип ожирения (АО) с порогом окружности талии (ОТ) как признака АО у европеоидов ≥ 94 см для мужчин и ≥ 80 см для женщин [2]. Распространенность МС высока: в России, где эпидемиология факторов риска и ССЗ сопоставима с белорусской, распространенность МС среди индивидуумов 25-74 лет в г. Санкт-Петербурге составила 39,6% [3].

Взаимодействие между генетическими и средовыми факторами играют значимую роль в развитии и клинических проявлениях синдрома. Установлено, что генетический вклад в развитие МС составляет 29,9% в популяции индивидуумов европеоидной расы [4]. Некоторые успехи достигнуты в определении генов-кандидатов, показывающие связь отдельных генотипов с фенотипом симптомокомплекса. Выделяют полиморфизмы генов системы энергетического баланса, регуляции артериального давления, метаболизма липидов и глюкозы, липолиза, термогенеза, окислительно-восста-

новительной системы, которые могут иметь прогностическое значение. Однако данные противоречивы по причинам недостаточно больших выборок, этнических и географических особенностей изучаемых популяций [1].

Показано, что для больных с компонентами МС характерны нарушения баланса между производством и инактивацией активных форм кислорода (АФК) [5, 6]. В то время как АФК играют важную роль в нескольких физиологических системах, в условиях окислительного стресса, они способствуют клеточной дисфункции. Считают, что окислительный стресс участвует в патогенезе различных заболеваний человека, в том числе атеросклероза, СД, артериальной гипертензии (АГ), болезни Альцгеймера и онкозаболеваний [6]. Существует комплексная система антиоксидантной защиты для борьбы с токсичностью АФК, которая состоит из антиоксидантных ферментов и некоторых неферментных ловушек свободных радикалов. Специфические ферменты, катализирующие распад АФК и перекиси водорода, включают супероксиддисмутазы (SOD), каталазы (CAT) и глутатионпероксидазы [6]. Поскольку могут происходить межиндивидуальные изменения в антиоксидантной способности в результате функциональных полиморфизмов генов, регулирующих активность ферментов-антиоксидантов, предположено, что полиморфизмы таких генов могут быть связаны с развитием МС.

Идентификация генов предрасположенности метаболического синдрома и их функциональных полиморфизмов, а также связанных с ними патофизиологических механизмов имеют значение для последующей разработки

стратегий профилактики и целенаправленных методов лечения. Учитывая высокую распространенность заболевания, снижение качества жизни больного, повышенную смертность пациентов в результате осложнений и стоимость терапии заболеваний, ассоциированных с МС, задачи по прогнозированию и изучению генетических основ МС имеют медицинское и экономическое значение. Таким образом, целью данной работы была оценка ассоциации полиморфизмов T1183C SOD2, G172A SOD3, C1167T CAT генов окислительно-восстановительной системы с развитием МС и фенотипом заболевания в белорусской популяции мужчин.

Материал и методы

В исследовании принимал участие 81 пациент мужского пола в возрастном интервале от 31 до 69 лет, у которых была диагностирована АГ I, II или III стадии, СД2 и АО. Исследование проводилось на базе Городского эндокринологического диспансера г. Минска и Республиканского госпиталя МВД Республики Беларусь. Критериями исключения являлись следующие сопутствующие заболевания и состояния: алкоголизм, СПИД, активные формы гепатита, гипотиреозидные и гипертиреозидные состояния, онкологические заболевания в момент исследования или в анамнезе, нарушения психики, возраст старше 70 лет, а также наличие диабетической полиневропатии 3 степени с ампутациями и/или трофическими изменениями нижних конечностей. Сформирована контрольная группа из 64 мужчин, находившихся на стационарном лечении в Республиканском госпитале МВД Республики Беларусь возраста 35-66 лет без диагноза АГ, СД и сердечно-сосудистых патологий. В исследование включали пациентов только мужского пола в связи с тем, что генетические факторы, участвующие в экспрессии признаков компонентов МС, играют большую роль у мужчин, определяя более высокую наследуемость по сравнению с женщинами [7], и для исключения влияния гормональных факторов.

Участникам исследования проводили медицинское обследование, которое включало сбор анамнеза и клинический осмотр. Пациенты заполняли с помощью медицинского работника разработанные нами анкеты, в которых

указывали биометрические и биографические данные: возраст, рост, вес, окружность талии, место проживания. Индекс массы тела (ИМТ) получали, разделив массу тела (кг) на рост (м^2). В лабораториях Городского эндокринологического диспансера и Республиканского госпиталя МВД Республики Беларусь проводили биохимический анализ крови. Отмечали уровень билирубина, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, мочевины, холестерина, гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов и их субпопуляций, скорость оседания эритроцитов (СОЭ).

Для определения полиморфизмов генов пробы венозной крови больных забирали в пробирки типа вакутейнера с ЭДТА. Кровь замораживали при -70°C , затем выделяли ДНК с помощью набора «ДНК-сорб-Б» (Амплисенс, Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Анализ полиморфных маркеров проводили методом полимеразной цепной реакции с праймерами, указанными в таблице 1. Амплификацию проводили на термоциклере SureCycler8800 (Agilent Technologies, США). Анализ продуктов амплификации проводился разделением фрагментов ДНК в агарозном геле. Учёт результата полимеразной цепной реакции проводили по наличию на электрофореграмме специфических полос амплифицированной ДНК: SOD2 ТТ – 107 п.о., ТС – 107 п.о., 89 п.о., 18 п.о., СС – 89 п.о., 18 п.о.; SOD3 АА – 213 п.о., 106 п.о., 37 п.о.; АГ – 213 п.о., 163 п.о., 106 п.о., 48 п.о., 37 п.о., 2 п.о.; GG – 163 п.о., 106 п.о., 48 п.о., 37 п.н., 2 п.о.; CAT СС – 202 п.о.; СТ – 202 п.о., 108 п.о., 94 п.о.; ТТ – 108 п.о., 94 п.о.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета программ «Stata 11» (StataCorp LP, США). Характер распределения показателей оценивали с помощью W критерия Шапиро-Уилка. Для анализа показателей между контрольной группой и пациентами с МС применяли метод Манна-Уитни. Использовали t-критерий Стьюдента при сравнении данных между двумя генетическими группами. Для проверки соответствия наблюдаемого распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению по закону Харди-Вайнберга и при попарном сравнении частот аллелей и генотипов в группах больных МС и контроля использовали критерий χ^2 . При ожидаемых частотах генотипов меньше 5 (гены SOD3 и CAT) при-

Таблица 1 – Полиморфизмы генов, их локализация и условия генотипирования

| Ген, полиморфизм (неблагоприятные для МС варианты выделены жирным шрифтом) | Локализация гена на хромосоме | Рестриктаза | Температура отжига праймеров | Праймеры | Длина амплифицированной ДНК, п.о. |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| супероксиддисмутазы MnSOD (SOD2), Val16 Ala (T1183C) | 6q25.3 | Nae I | 55 | 5'-ACCAGCAGGCAGCTGGCGCCCGG-3'; 5'-GCGTTGATGTGAGGTTCCAG-3' | 107 |
| внеклеточной супероксиддисмутазы EC-SOD (SOD3), Ala40 Thr (G172A) | 4p15.3-p15.1 | HhaI | 60,5 | 5'-GCGATAATGGGGTCCCTGAGAT-3'; 5'-GCTGCCGGAAGAGGACGAC-3' | 356 |
| каталазы CAT, C1167T | 11p13 | BstXI | 63 | 5'-GCCGCCTTTTGCCTATCCT-3'; 5'-TCCCGCCCATCTGCTCCAC-3' | 202 |

меняли двусторонний точный критерий Фишера. При выявлении достоверных отличий в исследуемых группах приводили коэффициенты регрессии в экспоненциальной форме (отношения шансов, ОШ), границы его 95% доверительного интервала (ДИ 95%) и уровни значимости. В связи с различием возраста пациентов в контрольной и экспериментальной группах проводили регрессионный анализ с учетом возраста пациентов для определения его возможного влияния на показатели. Строили модели регрессии с учетом полиморфизма без и при включении в модель возраста. При различии более 10% между коэффициентами регрессии до и после включения возраста в модель регрессии возраст определяли как конфаундер. Рассчитывали среднее арифметическое и стандартное отклонение ($X \pm Sd$). Нулевую гипотезу отвергали в случае $p < 0,05$.

Результаты

81 пациент с МС и 64 донора мужского пола без признаков МС включены в исследование, средний возраст которых на момент обследования составил $54,0 \pm 7,39$ и $44,2 \pm 6,05$ соответственно. Возраст, окружность талии, ИМТ, СОЭ, концентрация моноцитов и аланинаминотрансферазы отличались статистически значимо в группе больных и здоровых доноров ($p < 0,05$, табл. 2).

Распределение генотипов генов CAT, SOD2 и SOD3 в контрольной группе и группе больных МС соответствует распределению Харди – Вайнберга ($p > 0,05$, табл. 3). Частота генотипов и аллелей генов CAT и SOD3 не от-

личалась между группами (табл. 3). Критерий χ^2 показал наличие ассоциации между МС и полиморфизмом T1183C гена SOD2 ($p = 0,012$). ОШ развития МС у носителей аллеля С полиморфного варианта T1183C гена SOD2 составляет 2,09 (95% доверительный интервал отношения шансов 1,25-3,47; $p = 0,005$). Возраст не являлся конфаундинговым фактором, так как изменение коэффициента при включении параметра во множественную регрессионную модель не превышало 10 % (коэффициенты регрессии составляли 0,74 до и 0,78 после включения возраста в регрессионную модель) и влияние фактора полиморфизма на заболевание оставалось значимым ($p = 0,016$).

Проводили сравнение антропометрических и биохимических показателей пациентов с МС в зависимости от генотипа гена SOD2. Возраст и ИМТ достоверно не отличались между группами пациентов с различными генотипами (данные не представлены в статье). Примечательно наличие ассоциации полиморфизма T1183C с уровнем эритроцитов. У больных с «благоприятным» для МС генотипом гена ТТ более низкий уровень эритроцитов ($p < 0,05$) и гемоглобина ($p > 0,05$) по сравнению с носителями аллеля С (рис. 1).

Обсуждение

В работе оценивали связь между полиморфизмами C1167T гена CAT (rs769217), T1183C гена SOD2 (rs4880), G172A гена SOD3 (rs2536512) и развитием МС.

В работе не обнаружено различий в распределении генотипов гена SOD3 между паци-

Таблица 2 – Характеристики больных МС и доноров контрольной группы

| Параметры | Контрольная группа | Больные МС |
|--------------------------------|--------------------|-------------|
| Возраст, годы | 44,2±6,05 | 54,0±7,39* |
| Окружность талии, см | 94,9±8,42 | 111,3±12,5* |
| ИМТ, кг/м ² | 26,9±2,81 | 32,0±4,69* |
| Лейкоциты, $\times 10^9$ л | 6,72±2,05 | 7,01±1,61 |
| Лимфоциты, % | 30,5±8,97 | 33,0±8,67 |
| Нейтрофилы, % | 56,6±8,97 | 58,3±8,29 |
| Моноциты, % | 6,49±2,78 | 4,58±2,11* |
| СОЭ, мм/ч | 5,27±3,00 | 8,66±5,90* |
| Гемоглобин, г/л | 149,7±10,4 | 130,2±47,9 |
| Эритроциты, $\times 10^{12}$ л | 4,9±0,40 | 4,83±0,47 |
| Билирубин общий, мкмоль/л | 13,4±5,03 | 8,84±3,35 |
| Аспаргатаминотрансфераза, Ед/л | 38,8±25,7 | 38,3±32,6 |
| Аланинаминотрансфераза, Ед/л | 37,4±24,3 | 55,9±49,1* |
| Холестерин, ммоль/л | 5,9±1,40 | 5,64±1,22 |
| Мочевина, ммоль/л | 5,29±1,52 | 5,67±1,47 |

Примечание: переменные представлены в виде среднего арифметического \pm стандартной ошибки

* – достоверность различий $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой. Применяли метод Манна-Уитни.

Таблица 3 – Распределение генотипов и частота аллелей полиморфизмов генов SOD2, SOD3 и CAT в группе мужчин с МС и контрольной группе

| Распределение генотипов и частота аллелей генов | | Контрольная группа (n=64) | HWE p-значение* | MC (n=81) | HWE p-значение * |
|-------------------------------------------------|-------|---------------------------|--------------------|-------------|---------------------|
| SOD2 T1183C | TT | 37,5 % (24) | 0,84 | 17,3 % (14) | 0,27 |
| | TC | 48,4 % (31) | | 55,6 % (45) | |
| | CC | 14,1 % (9) | | 27,2 % (22) | |
| | p_1 | 0,012 | | | |
| | T | 61,7 % (79) | 45,1 % (73) | | |
| | C | 38,3 % (49) | 54,9 % (89) | | |
| | p_2 | 0,005 | | | |
| SOD3 G172A | GG | 43,8 % (28) | 0,37 | 50,6 % (41) | 0,49 |
| | GA | 48,4 % (31) | | 43,2 % (35) | |
| | AA | 7,81 % (5) | | 6,17 % (5) | |
| | p_1 | н/д | | | |
| | G | 68,0 % (87) | 72,2 % (117) | | |
| | A | 32,0 % (41) | 27,8 % (45) | | |
| | p_2 | н/д | | | |
| CAT C1167T | CC | 53,1 % (34) | 0,06 | 67,9 % (55) | 0,76 |
| | CT | 45,3 % (29) | | 28,4 % (23) | |
| | TT | 1,56 % (1) | | 3,7 % (3) | |
| | p_1 | 0,096 | | | |
| | C | 75,8 % (97) | 82,1 % (133) | | |
| | T | 24,2 % (31) | 17,9 % (29) | | |
| | p_2 | н/д | | | |

Примечание: * – проверка соответствия распределения частот генотипов равновесному распределению Харди – Вайнберга. p_1 – сравнение распределения генотипов между группой больных с МС и контрольной группой, p_2 – сравнение распределения аллелей между группой больных с МС и контрольной группой.

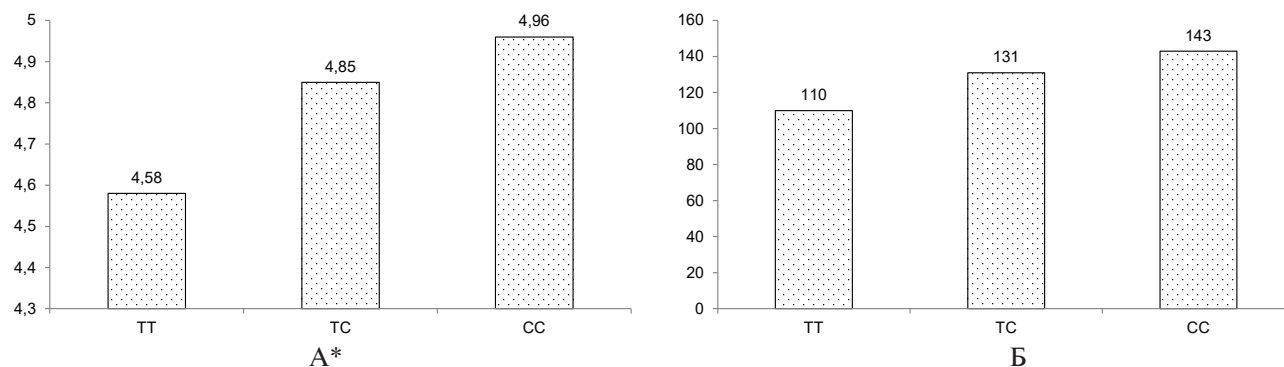


Рисунок 1 – Уровень эритроцитов (а) и гемоглобина (б) в крови пациентов с МС в зависимости от генотипа SOD2: по вертикали, среднее арифметическое эритроцитов (x10¹² л) и гемоглобина (г/л), по горизонтали – генотипы. * – p<0,05 при сравнении ТТ генотипа и ТС+СС.

ентами с МС и контрольной группой. Ген внеклеточной супероксиддисмутазы (EC-SOD/SOD3) локализован на коротком плече хромосомы 4 (4p15.3-p15.1) и состоит из трех экзонов и двух интронов. Транзиция гуанина (аллеля G) в аденин (аллель A) в положении 172 приводит к замещению аланина на треонин (Ala40Thr). Полиморфизм G172A расположен в аминоконцевой области SOD3 и, как полагают, играет роль в тетрамеризации фермента. Показано, что вариант 40Thr ассоциируется с развитием СД2 и сопутствующей АГ [8]. В литературе не имеется данных об исследовании ассоциации данного полиморфизма с МС. Однако, Mansego M. L. с соавт. не обнаружили взаимосвязи между полиморфизмом G172A и АО в испанской популяции [9].

В распределении генотипов и аллелей полиморфизма 1167 C>T гена каталазы также не обнаружено различий между опытной и контрольной группой. Ген каталазы находится на 11-й хромосоме в области 11p13. Полиморфный локус 1167 C>T локализован в 9-м экзоне гена в кодоне 389 и не приводит к аминокислотной замене. Несмотря на то, что C>T является молчащей мутацией, предположительно она может влиять на сплайсинг и/или стабильность мРНК, вызывая более медленную транскрипцию с мутантного аллеля, чем с дикого его варианта [10]. В венгерской популяции обнаружена ассоциация полиморфного маркера C1167T с риском развития СД2 [11]. В Республике Беларусь данные по изучению ассоциации между полиморфизмами C1167T гена CAT, G172A гена SOD3 и развитием МС отсутствуют.

В исследовании отмечена ассоциация полиморфизма T1183C гена марганец супероксиддисмутазы (MnSOD/SOD2) с МС. SOD2 является антиоксидантным ферментом, присутствует в митохондриях и играет роль в защите от окислительного стресса, нейтрализуя свободные радикалы путем дисмутации супероксида в кислород и гидроген пероксид. Ген, кодирующий супероксиддисмутазу, локализован на 6 хромосоме в регионе 6q25.3 и включает в себя 5 экзонов. Наличие аллеля С вместо Т аллеля (замена тимина на цитозин) в положении 9 гена супероксиддисмутазы приводит к замещению аминокислоты валин на аланин (Val16Ala, или A16V, сайт 47 T>C) в 16 кодоне белкового продукта гена. Отмечено, что полиморфизм Val16Ala влияет на перенос фермента в митохондриях [12] и, при изучении фактического уровня фермента у людей, активность SOD2 оказалась на 33% выше у носителей СТ или ТТ генотипов по сравнению с носителями СС генотипа [13]. Для полиморфизма отмечены ассоциации 16Ala аллеля с АГ [14], развитием хронических осложнений у больных русской популяции с диагнозом сахарного диабета 1-го типа [15].

Примечательно выявление связи между полиморфизмом T1183C гена SOD2 и уровнем эритроцитов у пациентов с МС. Известно, что эритропоэтин стимулирует продукцию эритроцитов. При этом эритропоэтин вырабатывается в почках и печени в ответ на низкий уровень кислорода [16]. Таким образом, повышение уровня эритроцитов у больных с «неблагоприятным» С аллелем гена может свидетельствовать о более выраженной гипоксии и

увеличенном риске неблагоприятного прогноза для индивидуумов с МС, так как гипоксия способствует дисфункции сердца и смертности пациентов [17].

Заключение

1. Обнаружено, что аллель С гена SOD2 ассоциирован с повышенным риском развития метаболического синдрома (ОШ 2,09, 95% ДИ 1,25-3,47, $p < 0,05$) у мужчин. Таким образом, полиморфизм T1183C гена SOD2 может быть независимым маркером для прогнозирования симптомокомплекса в белорусской популяции и способствовать разработке и раннему применению превентивных стратегий для предупреждения развития метаболического синдрома в группе риска.

2. У больных с генотипом ТТ гена SOD2 более низкий уровень эритроцитов ($p < 0,05$) и гемоглобина ($p > 0,05$) по сравнению с носителями аллеля С, что может свидетельствовать о недостатке кислорода в тканях и ответной стимуляции высвобождения эритропоэтина у больных с аллелем С. Учитывая, что гипоксия ассоциируется с дисфункцией сердца и преждевременной смертностью, полиморфизм T1183C гена SOD2, при дальнейших исследованиях, позволит формирование групп пациентов с более высоким риском развития осложнений и менее благоприятным прогнозом заболевания.

3. Не выявлено ассоциации полиморфных аллелей генов SOD3 и CAT с метаболическим синдромом в белорусской популяции мужчин. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения наших выводов и изучения ассоциации в других популяциях.

Литература

1. Stančáková, A. Genetics of metabolic syndrome / A. Stančáková, M. Laakso // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2014 Dec. – Vol. 15, N 4. – P. 243–252.
2. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity / K. G. Alberti [et al.] // *Circulation.* – 2009 Oct. – Vol. 120, N 16. – P. 1640–1645.
3. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ / О. П. Ротарь [и др.] // *Рос. кардиол. журн.* – 2012. – № 2. – С. 55–62.
4. “The Linosa Study”: epidemiological and heritability data of the metabolic syndrome in a Caucasian genetic isolate / A. Bellia [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2009 Sep. – Vol. 19, N 7. – P. 455–461.
5. Oxidative status imbalance in patients with metabolic syndrome: role of the myeloperoxidase/hydrogen peroxide axis / L. J. Sa da Fonseca [et al.] // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2014.
6. Roberts, C. K. Oxidative stress and metabolic syndrome / C. K. Roberts, K. K. Sindhu // *Life Sci.* – 2009 May. – Vol. 84, N 21/22. – P. 705–712.
7. Environmental and genetic contribution to hypertension prevalence: data from an epidemiological survey on Sardinian genetic isolates / G. Biino [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, N 3. – P. e59612.
8. Extracellular superoxide dismutase gene polymorphism is associated with insulin resistance and the susceptibility to type 2 diabetes / M. Tamai [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2006 Feb. – Vol. 71, N 2. – P. 140–145.
9. The nutrigenetic influence of the interaction between dietary vitamin E and TXN and COMT gene polymorphisms on waist circumference: a case control study / M. L. Mansego [et al.] // *J. Transl. Med.* – 2015 Sep. – Vol. 13. – P. 286.
10. Hurs, L. D. Molecular genetics: The sound of silence / L. D. Hurs // *Nature.* – 2011 Mar. – Vol. 471, N 7340. – P. 582–583.
11. Blood catalase activities, catalase gene polymorphisms and acatalasemia mutations in Hungarian patients with diabetes mellitus / L. Góth [et al.] // *Glob. J. Obes. Diabetes. Metab. Syndr.* – 2016. – Vol. 3, N 1. – P. 001–005.
12. The Ala16Val genetic dimorphism modulates the import of human manganese superoxide dismutase into rat liver mitochondria / A. Sutton [et al.] // *Pharmacogenetics.* – 2003 Mar. – Vol. 13, N 3. – P. 145–157.
13. Genotype-activity relationship for Mn-superoxide dismutase, glutathione peroxidase 1 and catalase in humans / M. Bastaki [et al.] // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2006 Apr. – Vol. 16, N 4. – P. 279–286.
14. Genetic polymorphisms of oxidative and antioxidant enzymes and arsenic-related hypertension / Y. M. Hsueh [et al.] // *J. Toxicol. Environ. Health. A.* – 2005 Sep. – Vol. 68, N 17/18. – P. 1471–1484.
15. Polymorphisms in the Mn-SOD and EC-SOD genes and their relationship to diabetic neuropathy in type 1 diabetes mellitus / D. A. Chistyakov [et al.] // *BMC Med. Genet.* – 2001. – Vol. 2. – P. 4.
16. Jelkmann, W. Regulation of erythropoietin production / W. Jelkmann // *J. Physiol.* – 2011 Mar. – Vol. 589, pt. 6. – P. 1251–1258.
17. Giordano, F. J. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure / F. J. Giordano // *J. Clin. Invest.* – 2005 Mar. – Vol. 115, N 3. – P. 500–508.

Поступила 20.09.2016 г.

Принята в печать 13.10.2016 г.

References

1. Stančáková A, Laakso M. Genetics of metabolic syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2014 Dec;15(4):243-52. doi: 10.1007/s11154-014-9293-9
2. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JJ, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009 Oct;120(16):1640-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
3. Rotar' OP, Libis RA, Isaeva EN, Erina AM, Shavshin DA, Moguchaya EV, i dr. Prevalence of a metabolic syndrome in the different cities of the Russian Federation. *Ros Kardiolog Zhurn*. 2012;(2):55-62. (In Russ.)
4. Bellia A, Giardina E, Lauro D, Tesaro M, Di Fede G, Cusumano G, et al. "The Linosa Study": epidemiological and heritability data of the metabolic syndrome in a Caucasian genetic isolate. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009 Sep;19(7):455-61. doi: 10.1016/j.numecd.2008.11.002
5. Sá da Fonseca LJ, Nunes-Souza V, Guedes GS, Schettino-Silva G, Mota-Gomes MA, Antas Rabelo L. Oxidative status imbalance in patients with metabolic syndrome: role of the myeloperoxidase/hydrogen peroxide axis. *Oxid Med Cell Longev*. 2014. doi: 10.1155/2014/898501
6. Roberts CK, Sindhu KK. Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life Sci*. 2009 May;84(21-22):705-12. doi: 10.1016/j.lfs.2009.02.026
7. Biino G, Parati G, Concas MP, Adamo M, Angius A, Vaccargiu S, et al. Environmental and genetic contribution to hypertension prevalence: data from an epidemiological survey on Sardinian genetic isolates. *PLoS One*. 2013;8(3):e59612. doi: 10.1371/journal.pone.0059612
8. Tamai M, Furuta H, Kawashima H, Doi A, Hamanishi T, Shimomura H, et al. Extracellular superoxide dismutase gene polymorphism is associated with insulin resistance and the susceptibility to type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006 Feb;71(2):140-5. doi: 10.1016/j.diabres.2005.05.006
9. Mansego ML, De Marco G, Ivorra C, Lopez-Izquierdo R, Morcillo S, Rojo-Martínez G, et al. The nutrigenetic influence of the interaction between dietary vitamin E and TXN and COMT gene polymorphisms on waist circumference: a case control study. *J Transl Med*. 2015 Sep;13:286. doi: 10.1186/s12967-015-0652-4
10. Hurs LD. Molecular genetics: The sound of silence. *Nature*. 2011 Mar;471(7340):582-3. doi: 10.1038/471582a
11. Góth L, Nagy T, Paragh G, Káplár M. Blood catalase activities, catalase gene polymorphisms and acatalasemia mutations in Hungarian patients with diabetes mellitus. *Glob J Obes Diabetes Metab Syndr*. 2016;3(1):001-5. doi: 10.17352/2455-8583.000011
12. Sutton A, Khoury H, Prip-Buus C, Cepanec C, Pessayre D, Degoul F. The Ala16Val genetic dimorphism modulates the import of human manganese superoxide dismutase into rat liver mitochondria. *Pharmacogenetics*. 2003 Mar;13(3):145-57. doi: 10.1097/01.fpc.0000054067.64000.8f
13. Bastaki M, Huen K, Manzanillo P, Chande N, Chen C, Balmes JR, et al. Genotype-activity relationship for Mn-superoxide dismutase, glutathione peroxidase 1 and catalase in humans. *Pharmacogenet Genomics*. 2006 Apr;16(4):279-86. doi: 10.1097/01.fpc.0000199498.08725.9c
14. Hsueh YM, Lin P, Chen HW, Shiue HS, Chung CJ, Tsai CT, et al. Genetic polymorphisms of oxidative and antioxidant enzymes and arsenic-related hypertension. *J Toxicol Environ Health A*. 2005 Sep;68(17-18):1471-84. doi:10.1080/15287390590967414
15. Chistyakov DA, Savost'yanov KV, Zotova EV, Nosikov VV. Polymorphisms in the Mn-SOD and EC-SOD genes and their relationship to diabetic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *BMC Med Genet*. 2001;2:4.
16. Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production. *J Physiol*. 2011 Mar;589(Pt 6):1251-8. doi: 10.1111/jphysiol.2010.195057
17. Giordano FJ. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. *J Clin Invest*. 2005 Mar;115(3):500-8.

Submitted 20.09.2016

Accepted 13.10.2016

Сведения об авторах:

Павлющик Е.А. – аспирант, младший научный сотрудник лаборатории фармакогенетики, Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси;

Афонин В.Ю. – к.б.н., заведующий лабораторией фармакогенетики, Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси;

Чак Т.А. – аспирант кафедры клинической фармакологии, Белорусский государственный медицинский университет;

Сорокина В.Н. – аспирант кафедры клинической фармакологии, Белорусский государственный медицинский университет;

Хапалюк А.В. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии, Белорусский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Pavlyushchik O.O. – associate research officer of Pharmacogenetics Laboratory, postgraduate, Institute of Bioorganic Chemistry of the Belarusian National Academy of Sciences;

Afonin V.Y. – Candidate of Biological Sciences, head of Pharmacogenetics Laboratory, Institute of Bioorganic Chemistry of the Belarusian National Academy of Sciences;

Chak T.A. – postgraduate of the Chair of Clinical Pharmacology, Belarusian State Medical University;

Sorokina V.N. – postgraduate of the Chair of Clinical Pharmacology, Belarusian State Medical University;

Khapalyuk A.V. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Clinical Pharmacology, Belarusian State Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220141, г.Минск, ул. ак. В.Ф. Купревича, 5/2, Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, лаборатория фармакогенетики. E-mail: e.pavlushchik@yandex.by – Павлющик Елена Александровна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 220141, Minsk, 5/2 academician V.F. Kuprevich str., Pharmacogenetics Laboratory, Institute of Bioorganic Chemistry of the Belarusian National Academy of Sciences. E-mail: e.pavlushchik@yandex.by – Pavlyushchik Olena O.