



Маснавиева Л.Б., Чистова Н.П., Наумова О.В., Кудаева И.В.

Полиморфизм генов *LEPR*, *PPARG* и *PPARGC1A* и развитие метаболических нарушений у пациентов с вибрационной болезнью

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», 665827, Ангарск, Россия

Введение. У пациентов с вибрационной болезнью (ВБ) часто встречаются ожирение и метаболический синдром (МС), которые повышают риск развития сахарного диабета 2-го типа, артериальной гипертензии и других заболеваний, ведущих к снижению качества и продолжительности жизни. К факторам, влияющим на формирование МС, относятся: генетическая предрасположенность, избыточное питание, средовые факторы, включая производственные.

Цель исследования – выявление ассоциаций между полиморфизмами генов *LEPR*, *PPARG* и *PPARGC1A*, метаболическим синдромом и ожирением у пациентов с ВБ, обусловленной воздействием локальной вибрации и сочетанным воздействием локальной и общей вибрации.

Материалы и методы. Обследованы 248 мужчин с ВБ, обусловленной воздействием локальной вибрации и сочетанным воздействием локальной и общей вибрации. Выделены подгруппы лиц с МС и ожирением. В группах изучено распределение генотипов генов *LEPR*, *PPARG* и *PPARGC1A*.

Результаты. В группе лиц с ВБ, вызванной сочетанным действием локальной и общей вибрации, имеющих МС, генотип *Gln/Gln* полиморфного локуса *Arg223Gln* гена *LEPR* встречался реже, а генотип *Arg/Gln* – чаще, чем у пациентов без синдрома. У пациентов с ВБ, обусловленной воздействием локальной вибрации, имеющих обхват талии более 102 см, генотип *Gly/Ser* полиморфизма *Gly482Ser* гена *PPARGC1A* встречался чаще, чем среди лиц с меньшими значениями этого показателя.

Заключение. У пациентов с ВБ, вызванной сочетанным воздействием локальной и общей вибрации, носительство генотипа *Gln/Gln* полиморфизма *Arg223Gln* гена *LEPR* может играть протективную роль при формировании МС. Среди лиц с ВБ от воздействия локальной вибрации носители гетерозиготного генотипа полиморфизма *Gly482Ser* гена *PPARGC1A*, возможно, имеют предрасположенность к развитию ожирения. Полученные результаты являются предварительными и требуют дальнейших исследований.

Ключевые слова: вибрационная болезнь; метаболический синдром; ожирение; полиморфизмы; рецептор лептина; гамма-рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом

Для цитирования: Маснавиева Л.Б., Чистова Н.П., Наумова О.В., Кудаева И.В. Полиморфизм генов *LEPR*, *PPARG* и *PPARGC1A* и развитие метаболических нарушений у пациентов с вибрационной болезнью. *Гигиена и санитария*. 2021; 100 (7): 711-716. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-7-711-716>

Для корреспонденции: Маснавиева Людмила Борисовна, доктор биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований в гигиене ФГБНУ ВСИМЭИ, 665827, Ангарск. E-mail: Masnavieva_Luda@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Работа выполнена в рамках средств, выделяемых для выполнения государственного задания ФГБНУ ВСИМЭИ.

Участие авторов: Маснавиева Л.Б. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка результатов, написание и редактирование текста; Чистова Н.П. – сбор и обработка материала; Наумова О.В. – сбор и обработка материала; Кудаева И.В. – редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Поступила 19.04.2021 / Принята к печати 18.05.2021 / Опубликована 31.07.2021

Liudmila B. Masnavieva, Nadezhda P. Chistova, Olga V. Naumova, Irina V. Kudaeva

The role of *LEPR*, *PPARG* and *PPARGC1A* genes polymorphisms in the development of metabolic disorders in patients with vibration diseases

East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation

Introduction. Patients with vibration disease (VD) often have obesity and metabolic syndrome (MS), which increase the risk of developing type 2 diabetes, hypertension, and other conditions predisposing to a decrease in the quality and longevity of life. Genetic predisposition, overnutrition, environmental factors, including industrial ones, and others are factors influencing the formation of MS.

The aim of the study is to identify associations between polymorphisms of the *LEPR*, *PPARG* and *PPARGC1A* genes, metabolic syndrome and obesity in VD patients caused by exposure to local vibration and the combined effects of local and general vibration.

Material and methods. We examined 248 VD male patients exposed to local vibration and the combined impact of the local and general vibration. We have identified a subgroup of MS and obesity cases. The distribution of genotypes of the *LEPR*, *PPARG* and *PPARGC1A* genes in groups was studied.

Results. In the group of VD and MS patients exposed to the combined effect of local and general vibration, the *Gln/Gln* genotype of the *Arg223Gln* polymorphic locus of the *LEPR* gene was less common, and the *Arg / Gln* genotype in MS cases was detected more often than in patients without it. Among patients with VD caused by exposure to local vibration with a waist circumference of more than 102 cm, the *Gly / Ser* genotype of the *Gly482Ser* polymorphism of the *PPARGC1A* gene was more common than among those with lower values of this indicator.

Conclusion. In patients with VD caused by combined exposure to local and general vibration, the *Gln/Gln* genotype carrier of the *Arg223Gln* polymorphism of the *LEPR* gene may play a protective role in the formation of MS. Among individuals with VD caused by exposure to local vibration, carriers of the heterozygous genotype of the *Gly482Ser* polymorphism of the *PPARGC1A* gene may have a predisposition to the development of obesity. The obtained results are preliminary and require further research.

Keywords: vibration disease; metabolic syndrome; obesity; polymorphisms; leptin receptor; gamma receptor that activates peroxisome proliferation

For citation: Masnavieva L.B., Chistova N.P., Naumova O.V., Kudaeva I.V. The role of *LEPR*, *PPARG* and *PPARGC1A* genes polymorphisms in the development of metabolic disorders in patients with vibration diseases. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2021; 100 (7): 711-716. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-7-711-716> (In Russ.)

For correspondence: *Liudmila B. Masnavieva*, MD, PhD, DSci., senior researcher, laboratory of immunological, biochemical, molecular and genetic researches, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research. E-mail: Masnavieva_Luda@mail.ru

Information about authors:

Masnavieva L.B., <https://orcid.org/0000-0002-1400-6345>; Chistova N.P., <https://orcid.org/0000-0002-1206-6379>
Naumova O.V., <https://orcid.org/0000-0002-5353-2268>; Kudaeva I.V., <https://orcid.org/0000-0002-5608-0818>

Contribution: *Masnavieva L.B.* – concept and design of the study, collection and processing of material, statistical processing, writing and editing the text; *Chistova N.P.* – collection and processing of material; *Naumova O.V.* – collection and processing of material; *Kudaeva I.V.* – approval of the final version of the article.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received: April 28, 2021 / Accepted: May 18, 2021 / Published: July 31, 2021

Введение

По данным ВОЗ и результатам исследований, проведённых на территории Российской Федерации, более 30% населения имеет избыточную массу тела, около 15% – ожирение, метаболический синдром (МС) установлен у 20–50% в зависимости от территории проживания. Эти состояния повышают риск развития сахарного диабета (СД) 2-го типа, артериальной гипертензии (АГ) и ряда других заболеваний, ведущих к снижению качества и продолжительности жизни, инвалидизации. К факторам, влияющим на возникновение ожирения и МС, относятся генетическая предрасположенность, гиподинамия, избыточное питание, заболевания эндокринной и нервной систем, различные средовые факторы [1–5].

Производственные вредности (воздействие вибрации, химических соединений, радиации и др.) входят в число средовых факторов, способных вызвать нарушение обменных процессов, а также спровоцировать фенотипические проявления генетических изменений. Установлено, что у пациентов с вибрационной болезнью (ВБ) отмечается высокая распространённость повышенного индекса массы тела (ИМТ), абдоминального ожирения, АГ, дислипидемии и МС (60–62; 30–70; 94; 59 и 26–57% соответственно) [6, 7].

В настоящее время выявлена связь между ожирением, СД 2-го типа и более чем 120 генами [8, 9]. Среди наиболее значимых – гены адренергических рецепторов (*ADRB2*, *ADRB3*), гамма-рецептора, активирующего пролиферацию пероксисом (*PPARG*), белков, связывающих жирные кислоты (*FABP2*) и ассоциированных с ожирением (*FTO*), и некоторые другие. Также выявлены ассоциации между МС, его компонентами (дислипидемией, АГ, инсулинорезистентностью) и генами рецептора лептина (*LEPR*) и коактиватора *PPARγ* (*PPARGCIA*) [8, 10–12].

Цель исследования – выявление ассоциаций между полиморфизмами генов *LEPR*, *PPARG* и *PPARGCIA*, метаболическим синдромом и ожирением у пациентов с ВБ, обусловленной воздействием локальной вибрации и сочетанным воздействием локальной и общей вибрации.

Материалы и методы

В исследование включены 248 пациентов с ВБ с их письменного согласия. Протокол исследования утверждён локальным Комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований». Группу I составили 103 мужчины в возрасте $51,2 \pm 0,7$ года с ВБ, обусловленной воздействием локальной вибрации, в группу II вошли 145 пациентов с ВБ, вызванной сочетанным воздействием локальной и общей вибрации (средний возраст $52,5 \pm 0,5$ года). Данные об этнической принадлежности пациентов и национальности их родителей получали при помощи анкетирования. Группы были сопоставимы по расово-этническому составу: в группе I лица европеоидной расы составили 89,3%, монголоидной – 10,7%, в группе II – 88,3 и 11,7% соответственно. Среди обследованных пациентов выявлены лица с МС. В соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению МС данный синдромокомплекс диагностировался в

случае, если у мужчины объём талии был более 94 см и наблюдалось нарушение не менее двух показателей, относящихся к липидному, углеводному обменам или артериальному давлению [2, 13]. В группе I доля пациентов, имеющих МС, составила 46,6% (возраст $50,4 \pm 1,03$ года), в группе II – 51% (возраст $52,4 \pm 0,8$ года). У пациентов были изучены антропометрические параметры. В ряде случаев выявлены критерии, указывающие на избыточный вес и высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний от ожирения: ИМТ > 25, обхват талии (ОТ) более 102 см [14, 15]. У 46,6% лиц из I группы ОТ превышал 102 см, избыточная масса тела или ожирение выявлены у 71,8%. В группе II аналогичные показатели составили 64,8% ($p = 0,004$) и 77,2% ($p = 0,371$).

Выделение ДНК для последующего генотипирования полиморфизмов rs8192678 (Gly482Ser) гена *PPARGCIA*, rs1801282 (Pro12Ala) гена *PPARG* и rs1137101 (Arg223Gln) гена *LEPR* осуществляли из цельной крови, взятой с применением антикоагулянта (K_2 ЭДТА), при помощи реагента «ДНК-экспресс» («Литех», Россия) модифицированным методом [16]. Анализ полиморфных локусов выполняли методом ПЦР в режиме реального времени с аллель-специфичными праймерами соответствующими тест-системами («Литех», Россия).

Статистический анализ результатов осуществляли в программах Statistica 6.0 и SNPstats (доступ <https://www.snpstats.net/start.htm>). Степень ассоциации генотипа с заболеванием определяли по величине отношения шансов (OR) с учётом 95% доверительного интервала (95% CI). Значимость различий в распределении частот генотипов и аллелей оценивали с использованием критерия хи-квадрат (χ^2). Критический уровень статистической значимости различий (p) составил 0,05. Возрастные характеристики групп представлены в виде значения среднего арифметического и его ошибки ($M \pm m$).

Результаты

Наиболее значимым полиморфизмом для гена *LEPR* является Arg223Gln, *PPARG* – Pro12Ala, *PPARGCIA* – Gly482Ser, так как замена нуклеотидов в этих локусах приводит к изменению аминокислотной последовательности в составе белка и изменению уровня его экспрессии или конформации, средства к лигандам [17–20]. При оценке влияния этих полиморфизмов на формирование МС и ожирения у пациентов с ВБ без учёта типа воздействующей вибрации (группы I и II вместе) значимых связей не выявлено. Установлено, что распределение генотипов указанных выше полиморфизмов в исследуемых выборках соответствовало ожидаемым значениям при равновесии Харди–Вайнберга.

При изучении встречаемости генотипов изучаемых полиморфизмов выявлено, что в группе II среди лиц, имеющих МС, генотип Gln/Gln локуса Arg223Gln гена *LEPR* встречался реже, а генотип Arg/Gln – чаще, чем у пациентов без этого синдрома ($p = 0,001$ и $p = 0,003$ соответственно) (табл. 1). В группе I различий в распределении частот генотипов полиморфизмов *LEPR*, *PPARGCIA* и *PPARG* в зависимости от наличия МС не выявлено.

В табл. 2 представлены генетические модели для полиморфного локуса Arg223Gln гена *LepR* пациентов II групп.

Таблица 1 / Table 1

Распределение частот генотипов в группах пациентов с вибрационной болезнью и метаболическим синдромом, % (абс.)
Distribution of genotype frequencies in groups of patients with vibration disease and metabolic syndrome, % (quantity)

Ген / полиморфизм Gene / Polymorphism	Генотип Genotype	Группа I / Group I			Группа II / Group II		
		лица без МС persons without MS	лица с МС MS cases	<i>p</i>	лица без МС persons without MS	лица с МС MS cases	<i>p</i>
<i>LEPR</i> Arg223Gln	Arg/Arg	33 (19)	38 (18)	0.911	24 (17)	21 (16)	0.664
	Arg/Gln	53 (30)	42 (20)	0.246	45 (32)	69 (52)	0.003
	Gln/Gln	14 (8)	21 (10)	0.331	31 (22)	9 (7)	0.001
<i>PPARGC1A</i> Gly482Ser	Gly/Gly	48 (23)	50 (21)	0.850	47 (34)	46 (34)	0.902
	Gly/Ser	40 (19)	33 (14)	0.492	38 (27)	43 (32)	0.531
	Ser/Ser	12 (6)	17 (7)	0.500	15 (11)	11 (8)	0.466
<i>PPARG</i> Pro12Ala	Pro/Pro	67 (38)	63 (29)	0.672	76 (55)	67 (50)	0.219
	Pro/Ala	30 (17)	33 (15)	0.744	21 (15)	28 (21)	0.315
	Ala/Ala	4 (2)	4 (2)	1.000	3 (2)	5 (4)	0.529

Примечание. *p* – уровень статистической значимости различий между подгруппами лиц с метаболическим синдромом (МС) и без него.
 Note. *p* is the level of statistical significance for differences between subgroups of cases with and without metabolic syndrome (MS).

Таблица 2 / Table 2

Ассоциация полиморфного локуса Arg223Gln гена *LepR* с МС у пациентов с ВБ, обусловленной сочетанным воздействием локальной и общей вибрации

Association of the Arg223Gln polymorphic locus of the *LepR* gene with the MS in patients with VD caused by the combined effect of local and general vibration

Модель Model	Генотип Genotype	Лица без МС, % (абс.) Persons without MS, % (quantity)	Лица с МС, % (абс.) Persons with MS, % (quantity)	OR (95% CI)	<i>p</i>	AIC
Кодоминантная Codominant	Arg/Arg	23.9 (17)	21.3 (16)	1.00		
	Arg/Gln	45.1 (32)	69.3 (52)	1.73 (0.77–3.89)	0.002	195.4
	Gln/Gln	31.0 (22)	9.3 (7)	0.34 (0.11–1.00)		
Доминантная Dominant	Arg/Arg	23.9 (17)	21.3 (16)	1.00		
	Arg/Gln-Gln/Gln	76.1 (54)	78.7 (59)	1.16 (0.53–2.52)	0.710	206.1
Рецессивная Recessive	Arg/Arg-Arg/Gln	69.0 (49)	90.7 (68)	1.00	0.001	195.2
	Gln/Gln	31.0 (22)	9.3 (7)	0.23 (0.09–0.58)		
Овердоминантная Overdominant	Arg/Arg-Gln/Gln	54.9 (39)	30.7 (23)	1.00	0.003	197.4
	Arg/Gln	45.1 (32)	69.3 (52)	2.76 (1.40–5.43)		

Примечание. Здесь и в табл. 4: OR (95% CI) – отношение шансов с 95% доверительным интервалом; *p* – уровень статистической значимости различий; AIC – значение информационного критерия Акаике.

Note. Here and in table. 4: OR (95% CI) – odds ratio with 95% confidence interval; *p* is the level of statistical significance of the differences; AIC is the value of the Akaike information criterion.

Установлено, что гомозиготный генотип Gln/Gln обладает протективным свойством при развитии МС, в то время как гетерозиготный ассоциируется с повышенным риском его возникновения. При этом рецессивная модель является наиболее корректной по сравнению с кодоминантной и овердоминантной, так как имеет меньшее значение критерия Акаике. Для остальных изученных полиморфизмов ассоциаций с метаболическим синдромом в группе II не установлено. Также регрессионный анализ не выявил значимых связей между полиморфизмами генов *LEPR*, *PPARGC1A*, *PPARG* и риском развития МС в группе I.

Данные литературы свидетельствуют, что для лиц с ВБ характерны абдоминальное ожирение и повышенная масса тела. Так, у пациентов с ВБ эти нозологии встречались чаще, чем у пациентов с профессиональным хроническим пылевым бронхитом и пневмокониозом. Причём более выраженное увеличение ОТ наблюдалось у лиц с ВБ, вызванной действием общей вибрации по сравнению с таковым у пациентов с ВБ, обусловленной воздействием локальной вибрации [6].

В связи с этим далее был проведён анализ встречаемости генотипов в группах I и II в зависимости от обхвата талии.

При оценке частот генотипов полиморфизмов генов *LEPR*, *PPARGC1A* и *PPARG* в зависимости от обхвата талии было установлено, что среди пациентов I группы, имеющих ОТ ≥ 102 см, генотип Gly/Ser полиморфизма Gly482Ser гена *PPARGC1A* встречался значимо чаще, чем среди лиц этой же группы, имеющих ОТ менее 102 см (*p* = 0,025) (табл. 3).

Анализ генетических моделей для полиморфного локуса Gly482Ser гена *PPARGC1A* у пациентов с ВБ, обусловленной воздействием локальной вибрации, позволил заключить, что носительство гетерозиготного генотипа ассоциировано с повышением риска развития ожирения более чем в 2 раза, что подтверждается овердоминантной генетической моделью (OR = 2,84; *p* = 0,026; AIC = 106,9) (табл. 4).

Распределение генотипов и аллелей в группах пациентов, имеющих нормальную массу тела (ИМТ < 25) или с избыточной массой и ожирением (ИМТ ≥ 25), не различалось ни по одному из изучаемых полиморфных локусов (табл. 5).

Таблица 3 / Table 3

Частоты генотипов в группах пациентов с вибрационной болезнью и ожирением, % (абс.)

The frequency of genotypes in groups of patients with vibration disease depending on obesity, % (quantity)

Ген/полиморфизм Gene/Polymorphism	Генотип Genotype	Группа I / Group I			Группа II / Group II		
		лица без ожирения persons without obesity	лица с ожирением persons with obesity	<i>p</i>	лица без ожирения persons without obesity	лица с ожирением persons with obesity	<i>p</i>
<i>LEPR</i> Arg223Gln	Arg/Arg	39 (19)	32 (13)	0.770	25 (10)	22 (21)	0.705
	Arg/Gln	49 (24)	44 (18)	0.636	48 (19)	62 (58)	0.133
	Gln/Gln	12 (6)	24 (10)	0.135	28 (11)	16 (15)	0.109
<i>PPARGC1A</i> Gly482Ser	Gly/Gly	56 (23)	38 (14)	0.112	46 (19)	45 (42)	0.915
	Gly/Ser	29 (12)	54 (20)	0.025	41 (17)	41 (38)	1.000
	Ser/Ser	15 (6)	8 (3)	0.337	12 (5)	14 (13)	0.754
<i>PPARG</i> Pro12Ala	Pro/Pro	65 (31)	60 (24)	0.629	73 (30)	70 (66)	0.724
	Pro/Ala	33 (16)	32 (13)	0.921	24 (10)	24 (23)	1.000
	Ala/Ala	2 (1)	8 (3)	0.187	2 (1)	5 (5)	0.418

Примечание. *p* – уровень статистической значимости различий между подгруппами лиц с ожирением и без него.Note. *p* is the level of statistical significance of differences between subgroups of persons with and without obesity.

Таблица 4 / Table 4

Ассоциация полиморфного локуса Gly482Ser гена *PPARGC1A* с ожирением у пациентов с вибрационной болезнью, обусловленной воздействием локальной вибрацииAssociation of the polymorphic locus Gly482Ser of the *PPARGC1A* gene with obesity in patients with VD caused by exposure to local vibration

Модель Model	Генотип Genotype	Лица без ожирения, % (абс.) Persons without obesity, % (quantity)	Лица с ожирением, % (абс.) Persons with obesity, % (quantity)	OR (95% CI)	<i>p</i>	AIC
Кодоминантная Codominant	Gly/Gly	56.1 (23)	37.8 (14)	1.00	0.080	108.9
	Gly/Ser	29.3 (12)	54.0 (20)	2.74 (1.03–7.27)		
	Ser/Ser	14.6 (6)	8.1 (3)	0.82 (0.18–3.82)		
Доминантная Dominant	Gly/Gly	56.1 (23)	37.8 (14)	1.00	0.110	109.3
	Gly/Ser-Ser/Ser	43.9 (18)	62.2 (23)	2.10 (0.85–5.20)		
Рецессивная Recessive	Gly/Gly-Gly/Ser	85.4 (35)	91.9 (34)	1.00	0.360	111.1
	Ser/Ser	14.6 (6)	8.1 (3)	0.51 (0.12–2.23)		
Овердоминантная Overdominant	Gly/Gly- Ser/Ser	70.72 (9)	46.0 (17)	1.00	0.026	106.9
	Gly/Ser	29.3 (12)	54.0 (20)	2.84 (1.12–7.23)		

Таблица 5 / Table 5

Распределение генотипов в группах пациентов с вибрационной болезнью в зависимости от индекса массы тела, % (абс.)

Distribution of genotypes in groups of patients with vibration disease depending on body mass index, % (quantity)

Ген/полиморфизм Gene/Polymorphism	Генотип Genotype	Группа I / Group I			Группа II / Group II		
		лица с ИМТ < 25 persons with BMI < 25	лица с ИМТ ≥ 25 persons with BMI ≥ 25	<i>p</i>	лица с ИМТ < 25 persons with BMI < 25	лица с ИМТ ≥ 25 persons with BMI ≥ 25	<i>p</i>
<i>LEPR</i> Arg223Gln	Arg/Arg	38 (8)	35 (26)	0.800	29 (7)	21 (24)	0.394
	Arg/Gln	52 (11)	48 (36)	0.746	62 (15)	57 (64)	0.653
	Gln/Gln	10 (2)	17 (13)	0.427	8 (2)	21 (24)	0.138
<i>PPARGC1A</i> Gly482Ser	Gly/Gly	44 (7)	51 (35)	0.614	48 (12)	46 (51)	0.856
	Gly/Ser	38 (6)	38 (26)	1.000	44 (11)	40 (44)	0.713
	Ser/Ser	19 (3)	10 (7)	0.314	8 (2)	14 (16)	0.419
<i>PPARG</i> Pro12Ala	Pro/Pro	65 (13)	65 (48)	1.000	72 (18)	70 (78)	0.843
	Pro/Ala	30 (6)	31 (23)	0.931	24 (6)	26 (29)	0.836
	Ala/Ala	5 (1)	4 (3)	0.842	4 (1)	4 (5)	1.000

Примечание. В таблице приведена относительная частота (абсолютные значения); *p* – уровень статистической значимости различий между подгруппами лиц с МС и без него.Note. The table shows the relative frequency (absolute values); *p* is the statistical significance of differences between subgroups of persons with and without MS.O.

Обсуждение

Факторы окружающей среды, в том числе производственной, могут вызывать изменение экспрессии генов, влияя на определённые генетические варианты и проявлять фенотипы, связанные с ожирением и МС. Эти фенотипы могут быть связаны с накоплением жировой массы, атерогенными липидными профилями, резистентностью к инсулину.

Известно, что лептин блокирует продукцию нейропептида Y, вызывающего чувство голода. Эффекты лептина на ткани опосредуются через его рецепторы (LepR). Одним из полиморфизмов, оказывающих влияние на функции LepR, является замена аденина на гуанин (1p31), которая приводит к замещению глутамина на аргинин в 223-й позиции белкового продукта и вызывает уменьшение его аффинности к лептину [21]. Данные о влиянии полиморфных вариантов гена *LEPR* на развитие ожирения и МС неоднозначны: одни свидетельствуют о том, что носительство минорных аллелей способствует повышению ИМТ, развитию ожирения, МС и СД 2-го типа, другие – об отсутствии их влияния, третьи – о противоположном эффекте [20–23].

Полученные нами данные указывают на то, что у лиц с профессиональной патологией, вызванной воздействием вибрации, полиморфизм Arg223Gln гена *LEPR* не оказывает значимого влияния на увеличение ИМТ и ОТ. Однако в развитии МС у пациентов с ВБ от сочетанного воздействия локальной и общей вибрации роль этого полиморфизма является значимой: у носителей гомозиготного генотипа по аллелю Gln риск формирования МС снижен.

Выявленная нами связь между полиморфизмом *LEPR* и риском формирования МС у пациентов с ВБ, вызванной сочетанным воздействием общей и локальной вибрации, может быть результатом функциональных изменений в центральной нервной системе, нейрогуморальной и гормональной дисфункции, которые имеют место при воздействии общей вибрации [24]. По данным литературы, у пациентов с ВБ отмечается снижение уровней катехоламинов, в том числе дофамина, а также серотонина [24]. В свою очередь снижение дофаминергической нейрональной активности из-за недостаточной выработки дофамина вызывает компенсаторное повышение потребления пищи, развитие ожирения и увеличение уровня лептина [25]. Поэтому снижение аффинности рецептора к лептину вследствие нуклеотидной замены в структуре его гена, возможно, оказывает более значимое влияние на вероятность развития МС у лиц группы II.

Рецептор PPAR γ относится к факторам транскрипции. Комплекс, образующийся при его взаимодействии с ретиноидным рецептором и коактиватором PPAR γ (PGC1), способен связываться со специфическими последовательностями ДНК белков, участвующих в метаболизме липидов и глюкозы (FABP2, адипонектин, лептин), тем самым регулировать их экспрессию [18, 19]. Наличие минорного аллеля Ala в полиморфном локусе Pro12Ala гена *PPARG* вызывает снижение сродства связывания этого рецептора с промоторным элементом, что приводит к уменьшению способности транскрибировать чувствительные промоторы [18]. Поэтому в ряде исследований установлено, что носительство аллеля Ala ассоциировано со сниженной активностью PPAR γ , повышением чувствительности к инсулину, более низкой степенью накопления липидов в жировой ткани и меньшим риском развития СД 2-го типа [26]. Однако есть данные о том, что у лиц, имеющих аллель 12Ala гена *PPARG*, отмечаются более высокие значения ИМТ [27].

PGC1 является транскрипционным коактиватором и регулирует экспрессию генов, участвующих в окислении жирных кислот, производстве энергии, в митохондриальном биогенезе с переключением мышечного метабо-

лизма на окислительное фосфорилирование. Кодировается он генами *PPARGC1A* и *PPARGC1B* [19]. Замена G на A в полиморфном локусе rs8192678 приводит к замещению глицина на серин в кодоне 482 (Gly482Ser) и вызывает конформационные изменения белка со снижением его связывания с PPAR γ . Вследствие этого снижается экспрессия контролируемых им генов, которая способна привести к дисфункции митохондриального биогенеза и развитию резистентности к инсулину за счёт нарушения PPAR-опосредованной дифференциации адипоцитов, окисления липидов [28]. В литературе представлено большое количество исследований, посвящённых изучению роли полиморфизма Gly482Ser гена *PPARGC1A* в развитии ожирения, МС и СД 2-го типа. Однако их результаты нередко противоречивы. Полученные нами результаты, свидетельствующие о том, что носители гетерозиготного генотипа имеют более высокий риск развития абдоминального ожирения, могут быть обусловлены тем, что носительство аллеля Ser способствует увеличению значений показателей ожирения (ОТ) [29].

По данным литературы, при действии локальной вибрации происходят изменения в работе дыхательной цепи митохондрий, ведущие к нарушению энергетического метаболизма в органах и тканях [30]. Ядерные рецепторы PPARs и их коактиваторы, влияя на экспрессию ряда генов, регулируют процессы катаболизма жирных кислот, фосфорилирования и ацилирования, энергетический обмен и функции митохондрий. Можно предположить, что нарушение связывания PPAR γ и PGC1, обусловленное полиморфизмом Gly482Ser гена *PPARGC1A*, приводит к изменению энергетического обмена митохондрий, усугубляет негативное влияние вибрации и усиливает процессы окисления, в том числе перекисного окисления липидов.

Несмотря на многочисленные данные о роли полиморфизмов гена белка PPAR γ в формировании дислипидемии, ожирения, МС и СД 2-го типа, полученные нами результаты не выявили связи между носительством минорных аллелей гена *PPARG* и развитием МС или ожирением у пациентов с вибрационной болезнью. Это может быть обусловлено тем, что роль полиморфизмов неодинакова при сочетанном влиянии нескольких генов, под влиянием внешних факторов, а также в различных этнических популяциях.

Полученные результаты имеют предварительный характер, связанный с рядом ограничений (низкая частота носителей определённых генотипов, умеренный размер изучаемой выборки) и требуют дальнейших исследований различных составляющих многофакторной системы, зависящей от генно-генных и генно-экологических взаимодействий. Несмотря на ограничения, полученные данные свидетельствуют об эффектах внешнего воздействия и влияния генетических факторов на процессы, связанные с формированием МС и ожирением.

Заключение

В результате проведённых исследований установлено, что у лиц с профессиональной патологией, вызванной воздействием вибрации, на формирование МС и некоторых его компонентов оказывают значимое влияние как производственные, так и генетические факторы. Носительство генотипа Gln/Gln полиморфизма Arg223Gln гена *LEPR* у пациентов с ВБ, вызванной сочетанным воздействием локальной и общей вибрации, ассоциировано с пониженным риском формирования МС. Среди лиц с ВБ, обусловленной воздействием локальной вибрации, носители гетерозиготного генотипа полиморфизма Gly482Ser гена *PPARGC1A* имели более высокий риск развития абдоминального ожирения. Полученные результаты являются предварительными и требуют дальнейших исследований.

Литература

(п.п. 5, 10–12, 14, 15, 17–20, 22, 23, 27–29 см. References)

1. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Имаева А.Э., Концевая А.В., Муромцева Г.А. и соавт. Ожирение в российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2018; 23(6): 123–30. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-123-130>
2. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). *Практическая медицина*. 2010; (5): 81–101.
3. Кляритская И.Л., Максимова Е.В. Ожирение. *Крымский терапевтический журнал*. 2009; (2): 9–19.
4. Ротарь О.П., Либис Р.А., Исаева Е.Н., Ерина А.М., Шавшин Д.А., Могучая Е.В. и соавт. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ. *Российский кардиологический журнал*. 2012; 17(2): 55–62.
6. Кузьмина О.Ю. Клинико-эпидемиологические особенности метаболического синдрома у больных профессиональными заболеваниями. *Международный эндокринологический журнал*. 2011; (4): 154–60.
7. Паначева Л.А., Платонова Е.А., Кузнецова Г.В. Частота и клинические проявления метаболического синдрома при вибрационной болезни. *Медицина труда и промышленная экология*. 2011; (10): 36–9.
8. Резник Л.А., Исаева А.С. Генетические аспекты ожирения и ассоциированных с ним метаболических расстройств. *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2020; (40–2): 38–43.
9. Сихаева Н.С., Джармуханов Ж.М., Жолдыбаева Е.В., Раманкулов Е.М. Частота встречаемости аллельных полиморфизмов генов *ADRB2*, *FABP2*, *PPARG*, *FTO*, *ADRB3* и *APOA2* среди коренного населения Казахстана. *Молекулярная и прикладная генетика*. 2015; (19): 59–63.
13. Успенский Ю.П., Петренко Ю.В., Гулунов З.Х., Шапорова Н.Л., Фоминых Ю.А., Ниязов Р.М. *Метаболический синдром*. СПб.; 2017.
16. Белик В.П., Кудяева И.В., Маснавиева Л.Б. Способ выделения ДНК коммерческими наборами, адаптированный для образцов крови глубокой заморозки. *Медицинский алфавит. Современная лаборатория*. 2014; 1(2): 36–8.
21. Тхакушинов Р.А., Лысенков С.П., Тугуз А.Р., Смольков И.В., Шумилов Д.С., Муженя Д.В. Полиморфизмы генов *LEPR* (Arg223Gln), *FTO* (A23525T), *ADRB3* (Trp64Arg) и *PPARG* (Pro12Ala) в норме и при избыточной массе тела. *Вестник Адыгейского государственного университета. Серия 4: Естественно-математические и технические науки*. 2016; (4): 80–7.
24. Бабанов С.А., Вакурова Н.В., Азовскова Т.А. *Вибрационная болезнь. Оптимизация диагностических и лечебных мероприятий*. Самара: Офорт; 2012.
25. Солнцева А.В., Сукало А.В., Загребяева О.Ю., Крум А.В. Нейроэндокринная регуляция ожирения. *Здравоохранение (Минск)*. 2014; (11): 33–6.
26. Дроздовская С.Б., Боровик О.А., Досенко В.Е., Ильин В.Н. Полиморфизм гена γ -рецептора, активирующего пролиферацию пероксисом (*PPARG*) как маркер предрасположенности к занятиям спортом. *Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта*. 2012; (4): 52–7.
30. Воробьева В.В., Шабанов П.Д. Стрессирующее воздействие локальной вибрации на энергетический обмен сердца, печени и почки крыс. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2012; 98(2): 293–9.

References

1. Balanova Yu.A., Shal'nova S.A., Deev A.D., Imaeva A.E., Kontsevaya A.V., Muromtseva G.A., et al. Obesity in Russian population – prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*. 2018; 23(6): 123–30. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-123-130> (in Russian)
2. Recommendations of experts of Russian Scientific Society of Cardiologists on diagnosis and treatment of metabolic syndrome. *Prakticheskaya meditsina*. 2010; (5): 81–101. (in Russian)
3. Klyaritskaya I.L., Maksimova E.V. Obesity. *Krymskiy terapevticheskij zhurnal*. 2009; (2): 9–19. (in Russian)
4. Rotar' O.P., Libis R.A., Isaeva E.N., Erina A.M., Shavshin D.A., Moguchaya E.V., et al. Metabolic syndrome prevalence in Russian cities. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*. 2012; 17(2): 55–62. (in Russian)
5. Mamedov M.N., Suslonova N.V., Lisenkova I.Yu., Tokareva Z.N., Evdokimova A.A., Shalnova S.A., et al. Metabolic syndrome prevalence in Russia: Preliminary results of a cross-sectional population study. *Diabet. Vasc. Dis. Res.* 2007; 4(1): 46–7.
6. Kuz'mina O.Yu. Clinical and epidemiological features of metabolic syndrome in patients with occupational diseases. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskij zhurnal*. 2011; (4): 154–60. (in Russian)
7. Panacheva L.A., Platonova E.A., Kuznetsova G.V. Prevalence and clinical manifestations of metabolic syndrome in vibration disease. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2011; (10): 36–9. (in Russian)
8. Reznik L.A., Isaeva A.S. Genetic aspects of obesity and metabolic disorders associated with him. *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2020; (40–2): 38–43. (in Russian)
9. Sikhaeva N.S., Dzhar'mukhanov Zh.M., Zholdybaeva E.V., Ramankulov E.M. The occurrence frequencies of allele polymorphisms in *ADRB2*, *FABP2*, *PPARG*, *FTO*, *ADRB3* and *APOA2* genes among the indigenous population of Kazakhstan. *Molekulyarnaya i prikladnaya genetika*. 2015; (19): 59–63. (in Russian)
10. Cheurfia N., Reis A.F., Dubois-Laforgue D., Bellanné-Chantelot C., Timsit J., Velho G. The Gly482Ser polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor- γ gene is associated with hypertension in type 2 diabetic men. *Diabetologia*. 2004; 47(11): 1980–3. <https://doi.org/10.1007/s00125-004-1567-4>
11. Kravchenko N.A., Yarmysh N.V. Role of PPARS and their isoforms in metabolic disorders related to insulin resistance and diabetes. *Cytol. Genet.* 2011; 45(3): 191–9. <https://doi.org/10.3103/S0095452711030042>
12. Li Q., Chen R., Bie L., Zhao D., Huang C., Hong J. Association of the variants in the *PPARG* gene and serum lipid levels: a meta-analysis of 74 studies. *J. Cell. Mol. Med.* 2015; 19(1): 198–209. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12417>
13. Uspenskiy Yu.P., Petrenko Yu.V., Gulunov Z.Kh., Shapорова N.L., Fominykh Yu.A., Niyazov R.M. *Metabolic syndrome [Metabolicheskij sindrom]*. St. Petersburg; 2017. (in Russian)
14. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults – The evidence report. *Obes. Res.* 1998; 6(Suppl. 2): S1S-209S.
15. Lean M.E., Han T.S., Morrison C.E. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ*. 1995; 311(6998): 158–61. <https://doi.org/10.1136/bmj.311.6998.158>
16. Bелик В.П., Кудяева И.В., Маснавиева Л.Б. The adaptation of methods for isolating DNA from frozen blood. *Meditsinskiy alfavit. Sovremennaya laboratoriya*. 2014; 1(2): 36–8. (in Russian)
17. Ben Ali S., Kallel A., Sediri Y., Ftouhi B., Feki M., Slimene H., et al. *LEPR* p.Q223R Polymorphism influences plasma leptin levels and body mass index in Tunisian obese patients. *Arch. Med. Res.* 2009; 40(3): 186–90. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2009.02.008>
18. Deeb S.S., Fajas L., Nemoto M., Pihlajamäki J., Mykkanen L., Kuusisto J., et al. A Pro12Ala substitution in *PPARG2* associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat. Genet.* 1998; 20(3): 284–7. <https://doi.org/10.1038/3099>
19. Finck B.N., Kelly D.P. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 (PGC-1) regulatory cascade in cardiac physiology and disease. *Circulation*. 2007; 115(19): 2540–8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.670588>
20. Li Y.Y., Wang H., Yang X.X., Wu J.J., Geng H.Y., Kim H.J., et al. *LEPR* gene Gln223Arg polymorphism and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of 3,367 subjects. *Oncotarget*. 2017; 8(37): 61927–34. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18720>
21. Tkhakushinov R.A., Lysenkov S.P., Tuguz A.R., Smol'kov I.V., Shumilov D.S., Muzhenya D.V. *LEPR* (Arg223Gln), *FTO* (A23525T), *ADRB3* (Trp64Arg) and *PPARG* (Pro12Ala) gene polymorphisms under normal and excess body weight. *Vestnik Aдыгейского государственного университета. Seriya 4: Estestvenno-matematicheskie i tekhnicheskije nauki*. 2016; (4): 80–7. (in Russian)
22. Constantin A., Costache G., Sima A.V., Glavce C.S., Vladica M., Popov D.L. Leptin G-2548A and leptin receptor Q223R gene polymorphisms are not associated with obesity in Romanian subjects. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010; 391(1): 282–6. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.11.050>
23. Quinton N.D., Lee A.J., Ross R.J., Eastell R., Blakemore A.I. A single nucleotide polymorphism (SNP) in the leptin receptor is associated with BMI, fat mass and leptin levels in postmenopausal Caucasian women. *Hum. Genet.* 2001; 108(3): 233–6. <https://doi.org/10.1007/s004390100468>
24. Babanov S.A., Vakurova N.V., Aзовскова Т.А. *Vibration Disease. Optimization of Diagnostic and Therapeutic Measures [Vibratsionnaya bolezn'. optimizatsiya diagnosticheskikh i lechebnykh meropriyatij]*. Samara; 2012. (in Russian)
25. Solntseva A.V., Sukalo A.V., Zagrebяeva O.Yu., Krum A.V. Neuroendocrine regulation of obesity. *Zdravookhranenie (Minsk)*. 2014; (11): 33–6. (in Russian)
26. Dроздовская С.Б., Боровик О.А., Досенко В.Е., Ильин В.Н. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene polymorphism (*PPARG*) as a marker for predisposition to sports. *Pedagogika, psihologiya i mediko-biologicheskije problemy fizicheskogo vospitaniya i sporta*. 2012; (4): 52–57. (in Russian)
27. Masud S., Ye S., SAS Group. Effect of the peroxisome proliferator activated receptor-gamma gene Pro12Ala variant on body mass index: a meta-analysis. *J. Med. Genet.* 2003; 40(10): 773–80. <https://doi.org/10.1136/jmg.40.10.773>
28. Csépf K., Szigeti E., Vitai M., Korányi L. The *PPARGC1A* – Gly482Ser polymorphism (rs8192678) and the metabolic syndrome in a central Romanian population. *Acta Endocrinol. (Buchar.)*. 2017; 13(2): 161–7. <https://doi.org/10.4183/aeb.2017.161>
29. Mercado M.V., Guzmán-Ornelas M.O., Corona Meraz F.I., Ríos-Ibarra C.P., Reyes-Serratos E.A., Castro-Albarran J., et al. The 482Ser of *PPARGC1A* and 12Pro of *PPARG2* alleles are associated with reduction of metabolic risk factors even obesity in a Mexican-Mestizo population. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 285491. <https://doi.org/10.1155/2015/285491>
30. Vorob'eva V.V., Shabanov P.D. Stressogenic exposure of local vibration to energetic metabolism of the heart, liver and kidney of rats. *Rossiyskiy fiziolicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2012; 98(2): 293–9. (in Russian)