

**РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА rs1042714 ГЕНЕ ADRB2 В ПАТОГЕНЕЗА  
НОЗОЛОГИЧЕСКОЙ СИНТРОПИИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ И  
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

*Исмаилов У.С., Батиров Д.Ю., Бобоев Қ.Т., Рахимов А.П.*

Министерство здравоохранения РУз. Главное управление науки и образования.  
Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии.

✓ **Резюме**

**Цель исследования:** изучить роль полиморфизма rs1042714 гене ADRB2 в патогенезе ЖКБ в сочетании МС. **Материал и методы.** Молекулярно-генетические исследования выполнялись в отделе молекулярной медицины и клеточных технологий РСНПМЦ гематологии. Анализ ассоциаций полиморфизмов rs1042714 гена ADRB2 был проведен с использованием модели по типу «case-control». Основную группу составил 118 пациентов с ЖКБ в сочетании МС проживающих в Хорезмской области. **Результаты:** В результате наших исследований мы выявили значимую ассоциацию гомозиготного генотипа по аллелю Glu с развитием ЖКБ в сочетании МС. Показатель соотношения шансов развития ЖКБ в сочетании МС у носителей данного генотипа составил  $OR=3.0$  при 95% CI: 1.124- 7.905. Относительный риск заболевания был равен  $RR =2.7$  при 95% CI: 1.099- 6.691. **Вывод:** Полученные нами результаты позволяют заключить что, гомозиготный генотип Glu/Glu играет важную роль в формировании ЖКБ и ожирения у лиц узбекской национальности.

**Ключевые слова:** Желчнокаменная болезнь, метаболическая синдром, ADRB2, Glu/Glu, полиморфизм, ген, аллел, генотип, патогенез, ожирение

**ROLE OF rs1042714 POLYMORPHISM IN THE ADRB2 GENE IN THE PATHOGENESIS OF  
NOSOLOGICAL SYNTROPY OF GALLSTONE DISEASE AND METABOLIC SYNDROME**

*Ismailov O'.S., Batirov D.Yu., Boboev Q.T., Rakhimov A.P.*

Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. Main Directorate of Science and Education.  
Urgench branch of the Tashkent Medical Academy.

✓ **Resume**

**Objective:** to study the role of the rs1042714 polymorphism in the ADRB2 gene in the pathogenesis of gallstone disease in combination with MS. **Material and methods:** Molecular genetic studies were carried out in the Department of Molecular Medicine and Cell Technologies of the RSNPMC Hematology. The analysis of the associations of the rs1042714 polymorphisms of the ADRB2 gene was carried out using a case-control model. The main group consisted of 118 patients with cholelithiasis in combination with MS living in the Khorezm region. **Results:** As a result of our research, we revealed a significant association of the homozygous genotype for the Glu allele with the development of gallstone disease in combination with MS. The indicator of the ratio of the chances of developing gallstone disease in combination with MS in carriers of this genotype was  $OR = 3.0$  at 95% CI: 1.124-7.905. The relative risk of disease was  $RR = 2.7$  at 95% CI: 1.099-6.691. **Conclusion:** Our results allow us to conclude that the homozygous Glu / Glu genotype plays an important role in the formation of gallstone disease and obesity in people of Uzbek nationality.

**Key words:** Gallstone disease, metabolic syndrome, ADRB2, Glu / Glu, polymorphism, gene, allele, genotype, pathogenesis, obesity

**ADRB2 GENI rs1042714 POLIMORFIZMINING O'T TOSH KASALLIGI VA METABOLIK  
SINDROMNING NOZOLOGIK SINTROPIYASI PATOGENEZIDAGI O'RNI**

*Ismailov O'.S., Batirov D.Yu., Boboev Q.T., Raximov A.P.*

O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi. Fan va ta'lim bosh boshqarmasi.

✓ **Rezyume**

**Maqsad:** O't tosh kasalligi va metabolik sindrom nozologik sintropiyasi patogenezida *ADRB2* geni *rs1042714* polimorfizmining o'rnini o'rganish. **Material va tekshirish usullari:** Xorazm viloyati ko'p tarmoqli tibbiyot markazi xirurgiya bo'limlarida davolanayotgan 118 nafar o't tosh kasalligi va metabolik sindrom bilan kasallangan bemorlarning molekulyar-genetik tahlillari O'zR SSV Respublika ixtisoslashtirilgan gematologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi laboratoriyasida tekshirildi. **Natijalar:** O't tosh kasalligi bilan metabolik sindrom birgalikda kelgan bemorlarda *ADRB2* geni *rs1042714* polimorfizmi *Glu* alleli va gomozigota *Glu/Glu* genotipi yuqori darajada ekanligi aniqlandi ( $OR=3.0$ , 95% CI: 1.124- 7.905,  $RR =2.7$ , 95% CI: 1.099- 6.691). **Xulosa:** Olingan natijalar shundan dalolat beradiki, o'zbek millatida o't tosh kasalligi va semizlikning kelib chiqishi hamda rivojlanishi *ADRB2* geni *rs1042714* polimorfizmi gomozigota *Glu/Glu* genotipi bilan bog'liq. Bu o'rganishlarimiz nafaqat ilmiy-amaliy, balki tibbiy-ijtimoiy ahamiyati juda yuqoridir.

**Kalit so'zlar:** O't tosh kasalligi, metabolik sindrom, *ADRB2*, *Glu/Glu*, polimorfizm, gen, allel, genotip, patogenez, semizlik

**Актуальность**

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) и метаболический синдром (МС) широко распространены в популяции людей: 10-15% составляют больные с ЖКБ, 15-25% - больные с МС, в обоих случаях отмечается тенденция к омоложению и прогрессирующему росту числа больных [1,4,7,8,9]. Распространенность МС и связанных с ЖКБ в современном мире приобрела пандемии. Доказана что, МС является не только фактором риска манифестации ЖКБ, но и ее осложненного течения[2,3]. Основные патогенетические факторы риска ЖКБ с сочетанием МС включают в себе генетический фон. Генетических факторов в формировании ЖКБ и связанных с МС по разным данным составляет от 50 до 85% [6,7,8]. Научные исследования по геному человека с ЖКБ в сочетании МС дают возможность прогнозировать развитие коморбидной патологии и с этим улучшает результаты первичной профилактики. Внедрение методов молекулярной генетики в клиническую практику позволит оценить риск развития ЖКБ с сочетанием МС и особенности его течения [4,9]. Поэтому в последние годы все большее внимание исследователей направлено на изучение генетических основ ЖКБ в сочетании МС.

По литературным данным в патогенезе развитие МС важную роль отводится к нарушению липидного обмена [2,8]. В регуляции формирование метаболических нарушений важную роль играют гену *ADRB2* [7,12]. Ген *ADRB2* как липолитический рецептор в жировых клетках человека связан с липидной мобилизацией [13]. Самый распространенный полиморфизм считается *Gln27Glu* (*rs1042714*). Учитывая связь

аллельного полиморфизма *rs1042714* гена *ADRB2* с клинико-функциональными характеристиками метаболических нарушений, можно предположить его участие в нозологической синтропии ЖКБ и метаболического синдрома. Выявление генотипических вариантов данного локуса, влияющих на нарушение липидного обмена, позволяет оценить индивидуальный риск развитие МС пациентов с ЖКБ.

**Цель исследования:** изучить роль полиморфизма *rs1042714* гене *ADRB2* в патогенезе ЖКБ в сочетании МС.

**Материал и методы**

Молекулярно-генетические исследования выполнялись в отделе молекулярной медицины и клеточных технологий РСНПМЦ гематологии. Анализ ассоциаций полиморфизмов *rs1042714* гена *ADRB2* был проведен с использованием модели по типу «case-control». Основную группу составил 118 пациентов с ЖКБ в сочетании МС проживающих в Хорезмской области. Среди 118 больных, женщины составили 63.6% (75 пациент) и 36.4% - мужчины (43 пациент) в возрасте от 24 до 73 лет. Все обследованные больные были разделены на 3 подгруппы: Подгруппа – А 58 пациент ЖКБ с сочетанием ожирением, подгруппа – Б 27 пациент ЖКБ с сочетанием сахарным диабетом (СД) и 33 пациент ЖКБ без МС в подгруппе - В. В качестве материала для контрольной выборку использованы препараты геномной ДНК ( $n=120$ ), условно здоровых неродственных доноров узбекской национальности и не имевших в анамнезе патологии ЖКБ и МС.

## Результат и обсуждение

В таблице 1, представлены результаты сравнительного анализа частот распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs1042714 гена ADRB2 в общей группе и подгруппах пациентов с ЖКБ и контрольной выборки.

В обеих группах фактическое распределение генотипов полиморфизма rs1042714 соответствовало ожидаемым при равновесии Харди-Вайнберга (ПХВ). Частота Gln и Glu аллелей соответственно составили: 0.65/0.74 - в группе пациентов и 0.35/0.26 - в группе контроля.

В основной группе пациентов наблюдаемые и ожидаемые частот Gln/Gln, Gln/Glu и Glu/Glu генотипов составили 0.44/0.43, 0.42/0.45 и 0.14/0.12 соответственно. В сравнительной группе частота этих генотипов оставила - 0.52/0.54, 0.42/0.39 и 0.05/0.07. Как видно, в обеих исследованных группах различие между ожидаемой и наблюдаемой частот генотипов оказалось статистически незначимым ( $\chi^2 < 3.85$ ;  $P > 0.05$ ).

Частота распределения аллелей Gln и Glu в исследованных выборках составила 65.2% и 34.7% против 73.7% и 26.2% соответственно. Шанс обнаружения неблагоприятного аллеля Glu среди пациентов значимо повышается более чем в 1.5 раза по сравнению с группой контроля ( $\chi^2 = 4.0$ ;  $P = 0.04$ ;  $OR = 1.5$ ; 95% CI 1.01- 2.216).

Исследование распределения генотипов показало, что доминирующим генотипом в исследованных группах пациентов и контроля был гомозиготный генотип Gln/Gln частота, которой составила 44.1% -и 52.5% соответственно. Статистический анализ показывает недостоверные различия распределения данного генотипа но, относительно с высокими отношениями шансов  $OR = 0.7$  при  $\chi^2 = 1.7$  и  $P = 0.2$  (95% 0.427- 1.187) (табл. 2).

Распределение гетерозиготного Gln/Glu и неблагоприятного Glu/Glu генотипов в исследованных группы пациентов фиксировались - 42.4% и 13.6% соответственно, в группе контроля 42.5% и 5.0%, соответственно.

Сравнительный анализ показывает статистически незначимые различия распределения гетерозиготного генотипа в исследованных групп ( $\chi^2 = < 3.84$ ;  $p = 0.9$ ). Частота минорного генотипа Glu/Glu достоверно увеличивается в группе пациентов по сравнению с группой контроля (13.6% против 5.0%, соответственно). Согласно коэффициенту соотношения шансов, риск развития ЖКБ с МС при носительство данного генотипа увеличивается более чем в 3.0 раза ( $\chi^2 = 5.2$ ;  $P = 0.02$ ;  $OR = 3.0$ ; 95% CI 1.124- 7.905) (табл.2).

Таблица №1

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs1042714 гене ADRB2 в группах пациентов и контроля

№	Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		Gln		Glu		Gln/Gln		Gln/Glu		Glu/Glu	
		n	%	n	%	n	%	N	%	n	%
1	Основная группа n=118	154	65.2	82	34.7	52	44.1	50	42.4	16	13.6
a	ЖКБ с ожирением и с АТ n=58	72	62.1	44	37.9	23	39.7	26	44.8	9	15.5
б	ЖКБ с СД n=27	42	77.8	12	22.2	18	66.7	6	22.2	3	11.1
в	ЖКБ без МС n=33	40	60.6	26	39.4	11	33.3	18	54.5	4	12.1
2	Контр. группа n=120	177	73.7	63	26.2	63	52.5	51	42.5	6	5.0

Таблица №2

Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма rs1042714 ADRB2 в основной группе пациентов с ЖКБ и контрольной выборке

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				$\chi^2$	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	Основная группа		Контроль							
	n	%	n	%						
Gln	154	65.2	177	73.7	4.0	0.04	1.3	1.006-1.742	1.5	1.01- 2.216
Glu	82	34.7	63	26.2						
Gln/Gln	52	44.1	63	52.5	1.7	0.2	0.8	0.6439-1.094	0.7	0.427-1.187
Gln/Glu	50	42.4	51	42.5	<3.84	0.9	1.0	0.7416-1.34	1.0	0.594-1.663
Glu/Glu	16	13.6	6	5.0	5.2	0.02	2.7	1.099-6.691	3.0	1.124-7.905

Отмечено значимое различие в частоте распределения неблагоприятного аллеля Glu и минорного генотипа Glu/Glu между подгрупп больных с ожирением и контрольной выборкой (табл. 3). Согласно коэффициенту соотношения

шансов, риск развития ожирения при наличии неблагоприятного генотипа Glu/Glu значимо увеличивается более чем в 3.5 раз ( $\chi^2=5.6$ ; P=0.02; OR=3.5; 95% CI 1.78- 10.34).

Таблица 3.

Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма rs1042714 гена ADRB2 в подгруппе А пациентов и контрольной группе

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				$\chi^2$	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	Подгруппа А		Контроль							
	n	%	n	%						
Gln	72	62.1	177	73.7	5.1	0.02	1.4	1.055-1.98	1.7	1.07-2.754
Glu	44	37.9	63	26.2						
Gln/Gln	23	39.7	63	52.5	2.6	0.1	0.7	0.5269-1.083	0.6	0.3146-1.124
Gln/Glu	26	44.8	51	42.5	0.08	0.8	1.0	0.7408-1.502	1.1	0.5846-2.067
Glu/Glu	9	15.5	6	5.0	5.6	0.02	3.1	1.16-8.30	3.5	1.78-10.34

Не обнаружены различия в распределении частоты гомозиготного Gln/Gln и гетерозиготного Gln/Glu генотипов между выборкой пациентов и группой сравнения. Но можно было проследить тенденцию, что генотип Gln/Gln оказывает протективный эффект по отношению МС, без достижения статистической достоверности ( $\chi^2=2.6$ ; P=0.1; OR=0.6; 95% CI 0.3146- 1.124)

Интересно отметить что, не была установлена чёткая зависимость между риском развития ЖКБ с СД и распределением предрасполагающих генотипических вариантов полиморфизма rs1042714 гена ADRB2, что не позволяет использование данного локуса в качестве генетического маркера

прогнозирования риска развития данной сочетания (P>0.05).

Таким образом, в результате проведенного исследования отмечена ассоциация функционально неблагоприятного генотипа Glu/Glu полиморфизма rs1042714 гена ADRB2 с тяжестью течения ЖКБ. Данный генотипический вариант более характерен для пациентов ЖКБ с ожирением. При носительстве данного ослабленного Glu/Glu генотипа шанс формирования ЖКБ + ожирение значимо увеличивается более чем в 3.5 раз при доверительном интервале 95% CI 1.78- 10.34 ( $\chi^2=5.6$  и p=0.02) по отношению других генотипических вариантов.

К сожалению, при анализе литературы нам не удалось найти работы, посвященные анализу роли полиморфизма rs1043714 гена ADRB2 в этиопатогенезе ЖКБ в сочетании МС. В то же время работы, посвященные роли полиморфных вариантов ADRB2 в подверженности к развитию ожирения. Lin et al. (2005) обнаружили, что полиморфизм rs1042714 чаще встречается у людей с избыточным весом, в то время как Egenborg (2004) обнаружил, что он связан только с незначительно или умеренно повышенным ИМТ. Eхvald и Obercofler (2012) не обнаружили никакой связи между данным локусом и развитием МС. В японской популяции Mori (2015) обнаружил, что rs1042714 был связан с ожирением из-за накопления подкожного жира, в то время как Hayakawa (2018), наоборот, обнаружил, что это не является основным фактором ожирения [13].

Результаты, которые мы получили, соответствуют с результатами исследователей Zang H [12]. Но, тем не менее, Zang H. обнаружил что гетерозиготной генотип Gln/Glu тоже приведет к ожирению. В наших исследованиях, выявлено что, при сравнении ЖКБ с ожирением и условно-здоровых людей гетерозиготной генотип почти одинаковый.

### Вывод

Полученные нами результаты позволяют заключить что, гомозиготный генотип Glu/Glu играет важную роль в патогенезе нозологической синтропии желчнокаменной болезни и метаболического синдрома. Риск развития ЖКБ с МС при носительстве данного генотипического варианта гена ADRB2 может значимо увеличиваться более чем на 3.5 раз.

### LIST OF REFERENCE:

1. Akhmedov V.A., Gaus O.V. Modern ideas about the mechanisms of development and management tactics of patients with cholelithiasis associated with metabolic syndrome. // Medical alphabet. - 2019. - No. 2 (13). - S. 52-56
2. Dorofeeva S.G., Konoplya E.N., Mansimova O.V., Shelukhina A.N., Anyushonkov O.S. Cholelithiasis: modern concepts of etiology and pathogenesis // Integrative tendencies in medicine and education. - 2020. - Т. 2.Р. 21-25.
3. Zelenskaya E.M., Koh N.V., Slepukhina A.A., Lifshits G.I. Nutrigenetic test in clinical practice: goals and opportunities // Clinical practice. - 2017. - No. 3 (31). - S. 76-82.
4. Sagdatova A.A., Zulkarneev R.Kh., Khusnutdinova E.K., Nurgalieva A.Kh.,

Zagidullin Sh.Z. Multifactorial clinical and genetic model of the development of gallstone disease // Practical medicine. - 2017. - No. 6 (107). - S.108-112.

5. Khokhlacheva NA, Kosareva TS, Lukashevich AP New approaches to the study of the prevalence of cholelithiasis // Archive of internal medicine. - 2020. - Т. 10, No. 4 (54). - S.281-287.
6. Shadrin O.G., Shutova E.V. Assessment of indicators of apolipoproteins APO-A1, APO-B, APO-E and their relationship with the APO-E phenotype in children with cholelithiasis // East European Scientific Journal. -2015. - No. 4, part 1. - P. 149-153.
7. Baratta F., Pastori D., Cocomello N., Colantoni A., Ferro D., Angelico F., Del Ben M. Sex-Related Differences in the Association between Metabolic Syndrome and Gallstone Disease. Int J Environ Res Public Health. 2021 Feb 18;18(4):1958.
8. Chauhan T., Mittal R.D., Mittal B. Association of Common Single Nucleotide Polymorphisms of Candidate Genes with Gallstone Disease: A Meta-Analysis. Indian J Clin Biochem. 2020 Jul;35(3):290-311.
9. Li L., Qiao X., Wang X., Liu D., Xue Q., Han L., Dai F., Ma G., Yang Z., Zhang T., Yang S., Cai S., Gao M., Yang J. The association between apolipoprotein E and gallstone disease: an updated meta-analysis. BMC Med Genet. 2019 Jun 14; 20(1):109.
10. Sheng B., Zhao Q., Ma M., Zhang J. An inverse association of weight and the occurrence of asymptomatic gallbladder stone disease in hypercholesterolemia patients: a case-control study. Lipids Health Dis. 2020 Oct 23;19(1):228.
11. Stender S., Frikke-Schmidt R., Benn M., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A. Low-density lipoprotein cholesterol and risk of gallstone disease: a Mendelian randomization study and meta-analyses. J Hepatol. 2013 Jan;58(1):126-33.
12. Zhang H., Wu J., Yu L. Association of Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms in Beta2-adrenergic receptor gene with obesity susceptibility: a meta-analysis. PLoS One. 2014 Jun 24;9(6):e100489. doi: 10.1371/journal.pone.0100489. PMID: 24960039; PMCID: PMC4069060
13. Mihai S. Jalba George G. Rhoads Kitaw Demissie. Association of Codon 16 and Codon 27  $\beta$ 2-Adrenergic Receptor Gene Polymorphisms with Obesity: A Meta-analysis. First published: 06 September 2012 <https://doi.org/10.1038/oby.2008.327> Citations: 41 2098 VOLUME 16 NUMBER 9 | SEPTEMBER 2008 | [www.obesityjournal.org](http://www.obesityjournal.org)

Поступила 09.05. 2021