



## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

<sup>1</sup>Исмаилов Ё.С., <sup>2</sup>Батиров Д.Ю., <sup>2</sup>Рахимов А.П., <sup>2</sup>Азадов Б.Р., <sup>2</sup>Юсупов Д.Д.

<sup>1</sup>Министерство здравоохранения РУз. Управления науки и учебных заведений.

<sup>2</sup>Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии

### ✓ Резюме

Данная научно-исследовательская работа проведена на Базе кафедры факультетской и госпитальной хирургии Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии в хирургических отделениях Хорезмского областного многопрофильного медицинского центра основана на клиническом анализе и результатах диагностики пациентов ЖКБ с МС и ЖКБ без метаболических нарушениями. Молекулярно-генетические исследования выполнялись в отделе молекулярной медицины и клеточных технологий РСНПМЦ гематологии. Анализ ассоциаций полиморфизм rs1042713 и rs1042714 гена ADRB2 был проведен с использованием модели по типу «case-control».

Полученные результаты авторов позволяют сделать заключение 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 значительно увеличиваться более чем на 3.5 раз. Гомозиготный генотип Gln/Gln свидетельствует о защитном эффекте в формировании ЖКБ с сочетанием МС.

Полиморфизм rs 1042713 гена ADRB2 не позволяет использование данного локуса в качестве генетического маркера прогнозирования риска развития МС у больных ЖКБ.

Ключевые слова: молекулярно-генетическая взаимосвязь желчнокаменной болезни, метаболический синдром, гомозиготный генотип Glu/Glu, генотипический вариант гена ADRB2

## MOLECULAR GENETIC INTERRELATION OF GALLSTONE DISEASE AND METABOLIC SYNDROME

<sup>1</sup>Ismailov O.S., <sup>2</sup>Batirov D.Yu., <sup>2</sup>Rakhimov A.P., <sup>2</sup>Azadov B.R., <sup>2</sup>Yusupov D.D.

<sup>1</sup>Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. Office of science and educational institutions.

<sup>2</sup>Urgench branch of the Tashkent Medical Academy

### ✓ Resume

This research work was carried out on the basis of the Department of Faculty and Hospital Surgery of the Urgench branch of the Tashkent Medical Academy in the surgical departments of the Khorezm Regional Diversified Medical Center based on clinical analysis and diagnostic results of patients with cholelithiasis with MS and cholelithiasis without metabolic disorders. Molecular genetic studies were carried out in the Department of Molecular Medicine and Cell Technologies of the RSNPMC of Hematology. Association analysis of the rs1042713 and rs1042714 polymorphisms of the ADRB2 gene was carried out using a case-control model.

The results obtained by the authors allow us to conclude that the homozygous Glu/Glu genotype plays an important role in the pathogenesis of nosological syntropy of cholelithiasis and metabolic syndrome. The risk of developing cholelithiasis with MS when carrying this genotypic variant of the ADRB2 gene can significantly increase by more than 3.5 times. The homozygous Gln/Gln genotype indicates a protective effect in the formation of cholelithiasis with a combination of MS.

Polymorphism rs 1042713 of the ADRB2 gene does not allow the use of this locus as a genetic marker for predicting the risk of developing MS in patients with cholelithiasis.

Keywords: molecular genetic relationship of cholelithiasis, metabolic syndrome, Glu/Glu homozygous genotype, ADRB2 genotypic variant.



## O'T TOSH KASALLIKI VA METABOLIK SINDROMNING MOLEKULAR-GENETIK ALOQASI

<sup>1</sup>Ismoilov O.S., <sup>2</sup>Botirov D.Yu., <sup>2</sup>Raximov A.P., <sup>2</sup>Azadov B.R., <sup>2</sup>Yusupov D.D.

<sup>1</sup>O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi. Fan va ta'lim muassasalari boshqarmasi.

<sup>2</sup>Toshkent tibbiyot akademiyasi Urganch filiali

### ✓ Rezyume

*Ushbu tadqiqot ishi Toshkent tibbiyot akademiyasi Urganch filiali fakultet va gospital xirurgiya kafedrasi negizida Xorazm viloyati ko'p tarmoqli tibbiyot markazi jarrohlik bo'limlarida MS bilan og'rigan xolelitiyoz bilan og'rigan bemorlarning klinik tahlillari va diagnostika natijalari asosida olib borildi. va metabolik kasalliklarsiz xolelitiyoz. Molekulyar genetik tadqiqotlar RSNPMC Gematologiyaning molekulyar tibbiyot va hujayra texnologiyalari bo'limida o'tkazildi. ADRB2 genining rs1042713 va rs1042714 polimorfizmlarining assotsiatsiya tahlili vaziyatni nazorat qilish modeli yordamida amalga oshirildi.*

*Mualliflar tomonidan olingan natijalar xolelitiyoz va metabolik sindromning nozologik sintropiyasi patogenezida homozigot Glu/Glu genotipi muhim rol o'ynaydi, degan xulosaga kelish imkonini beradi. ADRB2 genining ushbu genotipik variantini o'tkazishda MS bilan xolelitiyoz rivojlanish xavfi sezilarli darajada 3,5 baravar oshishi mumkin. Gomozigotli Gln / Gln genotipi MS kombinatsiyasi bilan xolelitiyozning shakllanishida himoya ta'sirini ko'rsatadi.*

*ADRB2 genining rs 1042713 polimorfizmi xolelitiyozli bemorlarda MS rivojlanish xavfini bashorat qilish uchun ushbu lokusdan genetik marker sifatida foydalanishga ruxsat bermaydi.*

*Kalit so'zlar: xolelitiyozning molekulyar genetik aloqasi, metabolik sindrom, Glu/Glu homozigot genotipi, ADRB2 genotipik varianti*

### Актуальность

В настоящее время отмечается устойчивая тенденция к росту числа больных желчнокаменной болезнью (ЖКБ) и метаболическим синдромом (МС). МС и ЖКБ широко распространены в мире: 15–25 % составляют больные с МС, 10–15 % – больные с ЖКБ, причем в обоих случаях отмечается тенденция к омоложению и прогрессирующему росту числа больных. Удельный вес ЖКБ в общей структуре заболеваний органов пищеварения постоянно растет [1,5]. Распространенность заболевания увеличивается с возрастом и сопровождается метаболическими нарушениями: ЖКБ выявляется у лиц с сахарным диабетом (СД) 45-50%, с избыточной массой тела – в 40-60%, с ожирением высоких градаций – до 70% случаев [2]. При этом у лиц с метаболическим синдромом выявляются различные патологические изменения в желудочно-кишечном и билиарном тракте, хотя до сих пор остается до конца не изученной роль гастроэнтерологических заболеваний в развитии метаболического синдрома [3]. При этом основные компоненты метаболического синдрома являются также и модифицируемыми факторами риска ЖКБ (избыточная масса тела, гиперлипидемия, гипергликемия и др.) [4], поэтому их своевременное выявление и коррекция важнейшие современные меры лечения и профилактики ЖКБ. Это тем более важно, что приводятся убедительные данные о том, что МС является не только фактором риска манифестации ЖКБ, но и ее осложненного течения [5]. Развитие ЖКБ и МС остается противоречивыми, несмотря на хорошо изученный механизм. Эти два заболевания имеют несколько общих факторов риска, включая возраст, пол, избыточный вес и нарушения метаболизма липидов и глюкозы [6]. В патогенезе развитие ЖКБ и МС важную роль отводится к нарушению липидного обмена [7]. Нарушение липидного обмена в первую очередь характеризуется повышением уровня холестерина и триглицеридов в крови. Первичная причина нарушений липидного обмена это наследственно - генетический фактор [8]. Единичные или множественные мутации генов, связанных с липидным обменом, способствуют нарушению метаболизма липидов в организме. Один из таких генов – ADRB2. В2-адренорецептор (ADRB2) участвуют в мобилизации липидов в качестве основного липолитического рецептора в жировых клетках человека, и генетическая изменчивость этого

гена рецептора теоритически может уменьшить липолиз и предрасполагать к МС и ЖКБ [9,10]. Ген ADRB2 расположен в 5q31-32 хромосомной области и к настоящему моменту насчитывается более 200 полиморфных вариантов, из которых наиболее изученным вариантом являются – Arg16Gly (rs1042713) и Gln27Glu (rs1042714)[11,12,13]. Однако результаты ассоциативных исследований достаточно противоречивы.

**Цель исследования.** Изучить роль полиморфизм rs1042713 и rs1042714 гена ADRB2 в патогенезе нозологического сочетания желчнокаменной болезни и метаболического синдрома.

### Материал и методы

Материалы нашей научно-исследовательской работы проведены на Базе кафедры факультетской и госпитальной хирургии Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии в хирургических отделениях Хорезмского областного многопрофильного медицинского центра основана на клиническом анализе и результатах диагностики пациентов ЖКБ с МС и ЖКБ без метаболических нарушениями. Молекулярно-генетические исследования выполнялись в отделе молекулярной медицины и клеточных технологий РСНПМЦ гематологии. Анализ ассоциаций полиморфизм rs1042713 и rs1042714 гена ADRB2 был проведен с использованием модели по типу «case-control». Основную группу составил 118 пациентов проживающих в Хорезмской области. Среди 118 больных, женщины составили 66.1% (78 пациент) и 33.9% - мужчины (40 пациент) в возрасте от 19 до 80 лет. Все обследованные больные были разделены на 3 подгруппы: Подгруппа – А 58 пациент ЖКБ в сочетании с ожирением, подгруппа – Б 27 пациент ЖКБ с сочетанием СД и 33 пациент ЖКБ без МС в подгруппе – В. В качестве материала для контрольной выборки использованы препараты геномной ДНК (n=120), условно здоровых неродственных доноров узбекской национальности и не имевших в анамнезе патологии ЖКБ и МС.

### Результат и обсуждение

Для выяснения роли полиморфных локусов Arg16Gly (rs1042713) и Gln27Glu (rs1042714) гена ADRB2 в формировании предрасположенности к ЖКБ и МС, сравнительный анализ распределений частоты встречаемости аллелей и генотипов между подгруппами пациентов с контрольной выборкой. В обеих группах фактическое распределение генотипов полиморфизма rs1042713 и rs1042714 гена соответствовало ожидаемым при равновесии Харди-Вайнберга (PXB).

В таблице 1 представлены частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфного локуса Arg16Gly. Частота распределения аллелей Arg и Gly у больных составила 58.9% и 41.1%, контрольная группа 55.4% и 44.6% соответственно. Исследование распределения генотипов показало, что доминирующим генотипом в исследованных группах пациентов и контроля был гетерозиготный генотип Arg/Gly частота, которой составила 50.0% и 50.8% соответственно. При статистической обработке данных критерии  $\chi^2 < 3.84$ ;  $P > 0.05$ ; OR=1.0; 95% CI 0.58- 1.61, что свидетельствует о невозможности данного генотипа в отношении формирования ЖКБ и МС. Распределение гомозиготного Arg/Arg и неблагоприятного Gly/Gly генотипов в исследованных группах пациентов фиксировались - 33.9% и 16.1% соответственно, в группе контроля 30.0% и 19.2% соответственно ( $\chi^2 < 3.84$ ;  $P > 0.05$ ; OR < 1.0; 95% CI 0.69- 1.58). Выявленные нами частоты аллелей и генотипов в контрольной группе соответствовали данным, полученным в исследованиях Европейских, Японских и Российских ученых. Например, частоты встречаемости Arg16 от 51.4 до 64.6% у европейцев и от 71.4 до 85.6% у жителей Восточной Азии [14].

Интересно отметить что, не была установлена четкая зависимость между риском развития ЖКБ с МС и распределением предрасполагающих генотипических вариантов полиморфизма rs1042713 гена ADRB2, что не позволяет использовать данный локус в качестве генетического маркера прогнозирования риска развития данной сочетания ( $P > 0.05$ ).

**Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизм rs1042713 гена ADRB2 в группах пациентов и группе контроля**

№	Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		Arg		Gly		Arg/Arg		Arg/Gly		Gly/Gly	
		n	%	n	%	n	%	N	%	n	%
1	Основная группа n=118	139	58.9	97	41.1	40	33.9	59	50.0	19	16.1
A	ЖКБ с ожирением n=58	66	56.9	50	43.1	17	29.3	32	55.2	9	15.5
Б	ЖКБ с СД n=27	35	64.8	19	35.2	11	40.7	13	48.1	3	11,1
В	ЖКБ n=33	28	42.4	38	57.6	12	36.4	14	42.4	7	21.2
2	Контр. группа n=120	133	55.4	107	44.6	36	30.0	61	50.8	23	19.2

В таблице 2 представлены частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфного локуса Gln27Glu гена ADRB2 исследуемых групп. В исследованных групп пациентов и контроля доля 27Gln и 27Glu аллелей составила 35.2% и 34.8% против 73.7% и 26.3% соответственно. Частота аллеля 27Gln несколько выше частоты аллеля 27Glu сопоставима со средними значениями по Европе (56.0%). Чаще этот аллель встречается у африканцев (82.5%), китайцев (87.8%) и японцев (92.0%) [11]. При статистической обработке, несмотря на незначимые различия, выявлена заметная тенденция к увеличению частоты неблагоприятного аллеля 27Glu (с высокими отношениями шансов) и уменьшению доминирующего, дикого аллеля 27Gln у больных ЖКБ с сочетанием МС по сравнению условно-здоровых доноров. Рассчитанный коэффициент отношения шансов показал, что шанс обнаружения функционального неблагоприятного аллеля 27Glu у пациентов повышался в 1.5 раза по сравнению у представителей контрольной группы ( $\chi^2=4.0$ ;  $P=0.04$ ;  $OR=1.5$ ; 95% CI: 1.01–2.216).

Частоты Gln/Gln, Gln/Glu и Glu/Glu генотипов rs1402714 гена ADRB2 в исследованных группах пациентов ЖКБ с сочетанием МС и контроля составили: 44.1%, 42.4% и 13.6% против 52.5%, 42.5% и 5.0%, соответственно. Как видно, частота гомозиготного генотипа Gln/Gln среди пациентов оказалась ниже, чем в контрольной группе (44.1% против 52.5% соответственно, при  $\chi^2=1.7$ ;  $P=0.2$ ;  $OR=0.7$ ; 95% CI: 0.427 - 1.187). Выявлена тенденция к увеличению количества гомозиготного Gln/Gln представителей контрольной выборки, что свидетельствует о возможном защитном эффекте данного генотипа в отношении формирования ЖКБ с сочетанием МС. Распределение гетерозиготного Gln/Glu генотип в исследованных группах пациентов фиксировались - 42.4% и в группе контроля 42.5% ( $\chi^2<3.84$ ;  $P=0.9$ ;  $OR=1.0$ ; 95% CI 0.594- 1.663).

Также обнаружена тенденция к увеличению доли носителей неблагоприятного генотипа Glu/Glu среди пациентов по сравнению с группой контроля (13.6% против 5.0%, соответственно). Согласно коэффициенту соотношения шансов, риск развития ЖКБ с сочетанием МС при наличии данного генотипа увеличивается в 3 раза ( $\chi^2=5.2$ ;  $P=0.02$ ;  $OR=3.0$ ; 95% CI: 1.124- 7.925).

Отмечено значимое различие в частоте распределения неблагоприятного аллеля Glu и минорного генотипа Glu/Glu между подгрупп больных с ожирением и контрольной выборкой. Согласно коэффициенту соотношения шансов, риск развития ожирения при носительстве 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).

Таким образом, наши результаты проясняют значительную связь полиморфизма Gln27Glu с повышенным риском ЖКБ и МС. Интересно, что повышенным риском ЖКБ и МС связан только с полиморфизмом Gln27Glu ADRB2, а не полиморфизмом Arg16Gly, но исследователи обнаружили значительную связь у японских женщин. У шведских женщин Largeetall. (2012) обнаружили, что ожирение связано с rs1042714, но не с rs1042713. Для rs1042714 Linetall. (2011) обнаружили, что полиморфизм чаще встречается у людей с избыточным весом, в то

время как Эренборг обнаружил, что он связан только с незначительно или умеренно повышенном ИМТ [13].

**Таблица 2**

**Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs1042714 в гене ADRB2 в группах пациентов и группы 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	34.8	52	44.1	50	42.4	16	13.6
A	ЖКБ с ожирением 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 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	26.3	63	52.5	51	42.5	6	5.0

### Заключение

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 значительно увеличиваться более чем на 3.5 раз. Гомозиготный генотип Gln/Gln свидетельствует о защитном эффекте в формировании ЖКБ с сочетанием МС.

Полиморфизм rs 1042713 гена ADRB2 не позволяет использование данного локуса в качестве генетического маркера прогнозирования риска развития МС у больных ЖКБ.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ахмедов В.А., Гаус О.В. Современные представления о механизмах развития и тактике ведения больных желчнокаменной болезнью, ассоциированной с метаболическим синдромом. // Медицинский алфавит. – 2019. - № 2(13). – С. 52-56
2. Дорофеева С.Г., Конопля Е.Н., Мансимова О.В., Шелухина А.Н., Анюшонков О.С. Желчнокаменная болезнь: современные представления об этиологии и патогенезе // Интегративные тенденции в медицине и образовании. - 2020. - Т. 2. С. 21-25.
3. Зеленская Е.М., Кох Н.В., Слепухина А.А., Лифшиц Г.И. Нутригенетический тест в клинической практике: цели и возможности // Клиническая практика. – 2017. - № 3 (31). – С. 76-82.
4. Сагдатова А.А., Зулкарнеев Р.Х., Хуснутдинова Э.К., Нургалиева А.Х., Загидуллин Ш.З. Многофакторная клиничко-генетическая модель развития желчнокаменной болезни // Практическая медицина. – 2017. - № 6 (107). – С.108-112.
5. Хохлачева Н.А., Косарева Т.С., Лукашевич А.П. Новые подходы в изучении распространенности желчнокаменной болезни // Архив внутренней медицины. - 2020. – Т. 10, №4 (54). – С.281-287.
6. 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.

7. Chauhan T., Mittal R.D., Mittal B. Association of Common Single Nucleotide Polymorphisms of Candidate Genes with Gallstone Disease: A Meta-Analysis. // *Indian J ClinBiochem.* 2020 Jul;35(3):290-311.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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
12. Borodina S.V., Gapparova K.M., Zainudinov Z.M., Grigorian O.N. Genetic predictors of obesity development. // *Obesity and metabolism.* 2016; 13(2):7-13. doi: 10.14341/OMET201627-13.
13. Mihai S. Jalba George G. Rhoads Kitaw Demissie. Association of Codon 16 and Codon 27  $\beta$ - 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 vol. 16 № 9 | september 2008 | [www.obesityjournal.org](http://www.obesityjournal.org).
14. Jalba M.S., Rhoads G.G., Demissie K. (2008) Ассоциация полиморфизмов гена бета 2-адренорецептора кодона 16 и кодона 27 с ожирением: метаанализ. *Ожирение (Серебряная весна) 16* : 2096–2106. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#)].

**Поступила 09.08.2022**