



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

4 (54) 2023

Сопредседатели редакционной коллегии:

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
Т.А. АСКАРОВ
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
С.И. ИСМОИЛОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Б.Т. РАХИМОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВЕВ
С.А. ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com>

E: ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE**

Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал

*Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

4 (54)

2023

апрель

УДК 618.333

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ПОЛИМОРФИЗМА АССОЦИИ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ И ГЕНОТИПОВ ГЕНА ADRB3 НА РИСК РАЗВИТИЯ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Мирзаходжаева Д.Б., <https://orcid.org/0009-0007-3640-863X>

Мавлянова Н.Н., Email: MavlyanovN.N@mail.ru

Даулетова М.Ж. Email: DauletovaM.J@mail.ru

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерство гинекологии МЗ Рuz, Ташкент.

✓ Резюме

Обследовано беременные в возрасте от 20 до 40 лет, находившиеся под наблюдением врача акушер-гинеколога в амбулаторных и стационарных условиях. У всех беременных проводились клинические, функциональные, молекулярно-генетические исследования. Результаты молекулярно-генетических исследований показали, что возможную связь неблагоприятного вариантного аллеля «С» полиморфизма rs4994 гена ADRB3, приводящего к замене Т на С, с развитием невынашивания плода у беременных. Установлено, что риск развития аномалии НВ у беременных в случае наличия в геноме вариантного аллеля полиморфизма увеличен в 1,7 раза (OR=1,8).

Ключевые слова: невынашивания беременности, прогнозирование, ген ADRB3, генотипы T/C гена, C/C гена ADRB3.

ADRB3 GENI ALLEL VARIANTLARI VA GENOTIPLARI ASSOSIYASI POLIMORFIZMINI TAHLIL OLISH NATIJALARI HOMILAMIZLIK MUMKINLIGINI RIVOJLANISH XAVFI UCHUN

Mirzaxodzaxeva D.B., Mavlyanova N.N., Dauletova M.J.

Respulika ixtisoslashtirilgan akusherlik va ginekologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, Davlat muassasi

✓ Резюме

20 yoshdan 40 yoshgacha bo'lgan homilador ayollar ambulatoriya va statsionar sharoitlarda akusher-ginekolog nazorati ostida tekshirildi. Barcha homilador ayollar klinik, funktsional, molekulyar irsiy tadqiqotlar o'tkazildi. Molekulyar genetik tadqiqotlar natijalari shuni ko'rsatdiki, polimorfizmning "C" rs 4994 geni, keltirilgan, ADRB3 geni homilador ayollarda homiladorning bilan bog'liq. Iblise-da polimorfizmning aomelele-dagi anommalayani rivojlantirish xavfi aniqlanganligi aniqlandi.

Kalit so'zlar: Homiladorlik, prognozlash, ADRB3 gen, genotiplar T/C geni, C/C ADRB3 gen.

TO THE RESULTS OF THE ANALYSIS OF THE ASSOCIATION POLYMORPHISM OF ALLELIC VARIANTS AND GENOTYPES OF THE ADRB3 GENE FOR THE RISK OF MISCARRIAGE

Mirzaxodzaxeva D.B., Mavlyanova N.N., Dauletova M.J.

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Obstetrics and Gynecology, Tashkent

✓ Resume

The study involved pregnant women aged 20 to 40 years who were under the supervision of an obstetrician-gynecologist on an outpatient and inpatient basis. All pregnant women underwent clinical, functional, molecular genetic studies. The results of molecular genetic studies have shown that the unfavorable variant allele "C" of the rs4994 polymorphism of the ADRB3 gene, leading to the replacement of T with C, is possibly related to the development of miscarriage in pregnant women. It was found that the risk of developing HB anomalies in pregnant women in the presence of a variant allele of polymorphism in the genome increased by 1.7 times (OR=1.8).

Key words: miscarriage, prediction, ADRB3 gene, genotypes of the T/C gene, C/C of the ADRB3 gene.

Актуальность

По данным статистики частота выявляемости невынашивания беременности (НБ) составляет в пределах от 9,6% до 25,2 % случаев. Клинические наблюдения указывают, что наибольшее частота НБ отмечается в I триместре 51,2-70,1 % случаев, во II триместре — 17,8-21,1 %, а в III триместре — 6,7 до 30,1 %. Ведущую роль в этиологии ранних самопроизвольных выкидышей занимают числовые хромосомные aberrации [1,2,5,7]. НБ в III триместре является причиной более 50 % мертворождений, 70-80 % ранней неонатальной смертности, 60-70 % детской смертности [2,6,9].

В структуре НБ привычный выкидыш составляет около 24,9 % случаев. Согласно отечественным авторам, привычное невынашивание беременности (ПНБ) ранних сроков — это наличие двух и более спонтанных выкидышей до 16 недель, некоторые зарубежные клиницисты до сих пор относят этот термин к трехкратному самопроизвольному прерыванию беременности до 12-й недели [3,5,6,10,13].

В последнее время в зависимости от акушерского анамнеза различают две формы НБ: первичное - когда все беременности заканчивались самопроизвольными выкидышами и вторичное - когда в анамнезе наряду с выкидышами, были и/или медицинские аборт, роды, внематочная беременность.

Одной из ведущих причин НБ ранних сроков принято считать генетический фактор. На протяжении последних 50 лет, понятие «генетические причины ЕЕ» включало в себя только наличие хромосомных aberrаций (количественных и/или структурных нарушений в хромосомном наборе) как у супругов, с выкидышами в анамнезе, так и у абортусов [4,7,8,11,12]. На современном этапе широко применяются новые высокотехнологичные молекулярные методы диагностики, и понятие «генетика невынашивания беременности» расширило свои границы. НБ может быть обусловлено хромосомными аномалиями, генными мутациями и наличием наследственной предрасположенностью.

Генетическим аспектам НБ были посвящены многочисленные научные исследования, где дается значимая оценка генам ферментам ксенобиотиков первой и второй фазы, фолатного обмена (MTRR); факторов свертывания крови, факторов роста {UECP). Однако в литературе отсутствует исследования гена ADRB3 отвечающие за деятельность симпатической нервной системы, а также участвует в предопределении липолиз (разрушение жировых клеток, адипоцитов) и терморегуляцию [4,7,8,11].

Цель исследования. Изучить аллельных вариантов и ассоциации полиморфизма генотипов гена ADRB3 на риск развития невынашивания беременности.

Материал и методы

Нами обследовано 79 беременных в возрасте от 20 до 40 лет, находившиеся под наблюдением врача акушер –гинеколога в амбулаторных и стационарных условиях. У всех беременных проводились клинические, функциональные, молекулярно-генетические исследования. Контрольную группу оставили 35 беременных с физиологическим течением беременности.

В рамках исследования был проведен генетический анализ образцов биологической крови от 79 пациенток женщин, представленных для определения генотипического полиморфизма гена ADRB3, состоящего из аллелей T/C (rs4994). Выделение ДНК/РНК из всех биологических образцов крови проводили с помощью набора «Рибо-преп» (Интерлабсервис, Россия).

Для выявления полиморфизма генотипа, состоящего из аллелей T/C (rs4994 гена ADRB3, из образцов ДНК были отобраны аллели-специфические праймеры от производителя.

Для генотипирования образцов ДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) были проведены исследования 79 образцов ДНК. Для этого 96-ячеечный автоматизированный усилитель «Applied Biosystems Veriti» был оптимизирован по следующей программе: начальная денатурация однократно при 180 сек 94°C, 94°C - 10 сек, 64°C - 10 сек, 72°C - 20 секунд в программе мы проделали эти указанные действия 40 раз, чтобы произошла полимеразная цепная реакция. Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета статистических программ «OpenEpi 2009, Version 2.3».

Результат и обсуждения

Молекулярно-генетический анализ изучаемого гена проводилось с учетом аллельных вариантов и генотипов гена ADRB3. Контрольную группу составили женщины без НБ (35 пациенток). (таблица 1)

Результаты исследования аллельных вариантов гена ADRB3 в контрольной группе пациенток без НБ показали одинаковую частоту выявляемости как благоприятного аллеля Т и неблагоприятного аллельного варианта С гена ADRB3 – 4,2% случаев (35/70). Анализ частоты встречаемости 50% случаев соответственно. Тогда как в основной группе беременных с НБ частота благоприятного аллельного варианта Т составила 39,7% (35/88) случаев ($\chi^2=1,65$ $p<0,2$; OR=0,66; 95%CI 0,35-1,24), тогда как неблагоприятного аллеля С составило - 60,2% (53/88) соответственно. Мутантный аллель С в основной группе беременных с НБ в 1,2 раза превышал показатели контрольной группы. ($\chi^2=1,65$ $p<0,2$; OR=1,51; 95%CI 0,8-2,85).

Анализ полученных данных указывает на отсутствие ассоциации между мутантным аллелем «С» (rs4994) гена ADRB3 и невынашивания беременности, несмотря на высокое значение отношения шансов (OR= 1,5).

Таблица 1

Частота распределения аллельных вариантов и полиморфизма гена ADRB3 T/C у

№	Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		Т		С		Т/Т		Т/С		С/С	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа n=44(88)	35	39,7	53	60,2	5	11,4	25	56,8*	14	31,8
2	Контрольная группа n=35(70)	35	50	35	50	10	28,6	15	42,8	10	28,6

беременных с НБ и контрольной здоровой группы беременных.

*N – число обследованных пациентов; *n – число исследованных аллели; * – показатель достоверности по отношению к контрольной группы ($P<0,05$)*

Анализ ассоциации генотипов гена ADRB3 в контрольной группе выявило определение благоприятных генотипов Т/Т - в 28,6% (10/35), тогда как в основной группе данный генотип составлял – 11,4% (5/44), что в 2,5 раза был ниже по сравнению контрольной группы ($\chi^2=3,86$ $p<0,15$; OR=0,32; 95%CI 0,10-1,05). Тогда как гетерозиготный генотип Т/С гена ADRB3 в контрольной группе определялся - в 42,8% случаев (15/35), а в основной группе беременных с НБ – 56,8% (25/44), что в 1,3 раза превышал показатели контрольной здоровых пациенток без НБ. ($\chi^2=3,86$ $p<0,15$; OR=1,75; 95%CI 0,72-4,3). А неблагоприятный м генотип С/С гена ADRB3 в контрольной группе определялся в 28,6% случаев (10/35). а в основной группе – 31,8% (14/44), что в 1,1 раз превышал показатели контрольной группы ($\chi^2=3,86$ $p<0,15$; OR=1,17; 95%CI 0,44-3,08).

Учитывая то факт, что в основной группе отмечалось значимая выявляемость ассоциация полиморфизма неблагоприятных генотипов в 1,3 раза больше по сравнению с контрольной группы, полученные данные могут говорить о том, что носительство гетерозиготного генотипа полиморфизма гена ADRB3 может явиться фактором предрасположенности к развитию данной патологии, повышающей ее риск в 1,7 раз (OR=1,75) (таблица 2).

Сопоставление полученных результатов с клиническим течением беременности, показали, что у 21 пациенток основной группы в выявленных мутантными аллельными вариантами С гена ADRB3 отмечали невынашивание беременности в I триместре, что составило 47,7% случаев., а у 10 беременных – во II триместре, что составило 22,7% и в III – триместре – у 8 (18,2%) случаев соответственно. Тогда как в группе беременных с благоприятными Т аллелями гена ADRB3 НБ отмечалось у 2 в I - триместре, что составило 4,5% и у 3 – в II – триместре, что составило 6,8% случаев соответственно.

Таблица 2

Различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма Т/С (rs4994) гена ADRB3 в основной и контрольной группах беременных

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов		Статистическое различие
	Основная группа	Контрольная группа	
Аллель Т	35	35	$\chi^2=1,65$ $p<0,2$; OR=1,51; 95%CI 0,80-2,85
Аллель С	53	35	
Генотип Т/Т	5	10	$\chi^2=3,86$ $p<0,15$; OR=0,32; 95%CI 0,10-1,05
Генотип Т/С	25	15	$\chi^2=3,86$ $p<0,15$; OR=1,75; 95%CI 0,72-4,3)
Генотип С/С	14	10	$\chi^2=3,86$ $p<0,15$; OR=1,17; 95%CI 0,44-3,08

Сопоставление полученных результатов с клиническим течением беременности, показали, что у 21 пациенток основной группы в выявленных мутантными аллельными вариантами С гена ADRB3 отмечали невынашивание беременности в I триместре, что составило 47,7% случаев., а у 10 беременных – во II триместре, что составило 22,7% и в III – триместре – у 8 (18,2%) случаев соответственно. Тогда как в группе беременных с благоприятными Т аллелями гена ADRB3 НВ отмечалось у 2 в I - триместре, что составило 4,5% и у 3 – в II – триместре, что составило 6,8% случаев соответственно.

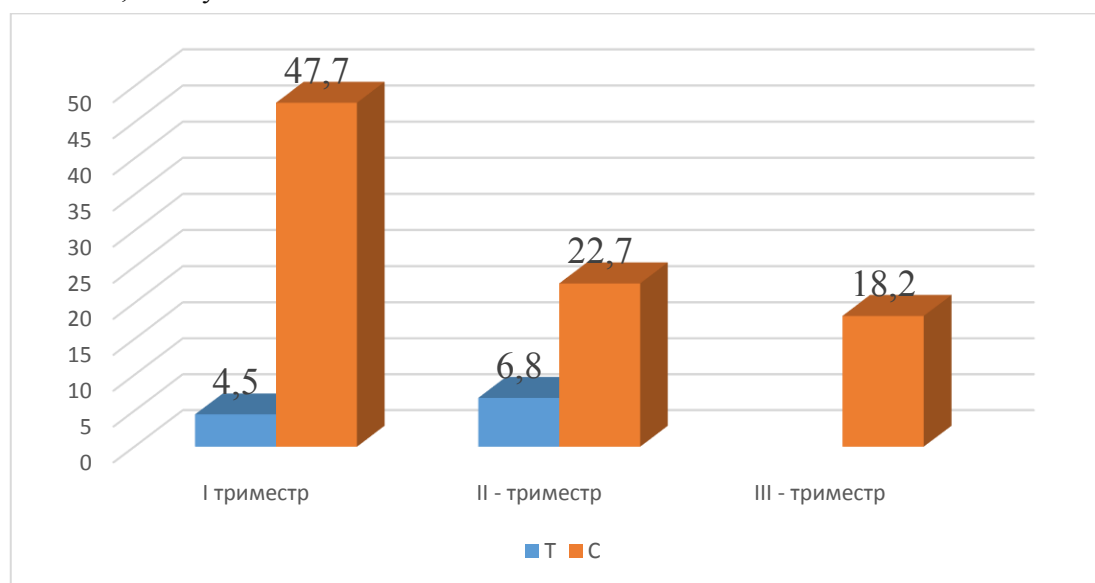


Рис.1. Показатель частоты невынашивания беременности с учетом аллельных вариантов гена ADRB3 (%).

Таким образом, результаты молекулярно-генетических исследований показали, что возможную связь неблагоприятного вариантного аллеля «С» полиморфизма rs4994 гена ADRB3, приводящего к замене Т на Сг в положении 4994 аминокислотной последовательности, с развитием невынашивания плода у беременных. Установлено, что риск развития НВ у беременных в случае наличия в геноме вариантного аллеля полиморфизма увеличен в 1,7 раза (OR=1,8).

Полученный результат также указывает на то, что гетерозиготный генотип Т/С полиморфизма rs4994 гена ADRB3 является генетической детерминантой, являющиеся фактором предрасположенности к развитию данной патологии, повышающей ее риск в 1,7 раза (OR=1,8). Полученные данные требуют пристального внимания со стороны врачей акушер-гинекологов.

Согласно литературным данным, популяционная частота встречаемости различных аллельных вариантов и генотипов полиморфных генов могут быть непостоянной величиной, так как находится под влиянием различных динамических факторов, участвующие в создании

генетической структуры популяции. При этом важность представляется оценка ожидаемой и наблюдаемой частоты генотипов изучаемых полиморфных генов, потенциально ассоциированных с развитием и патогенезом заболеваний, что можно определить в соответствии распределения частот *равновесию Харди-Вайнберга (ХВ)*.

Таблица 3

Ожидаемая и наблюдаемая частота распределения генотипов по РХВ полиморфизма Т/Сг rs4994 гена ADRB3 в основной группе беременных с НВ

Генотипы	частота генотипов		χ^2	Р
	наблюдаемая	ожидаемая		
Т/Т	11,4	46,8	0,158	0,37
Т/С	56,8	43,2	0,479	
С/С	31,8	9,9	0,363	
Всего	100,00	100,00	0,0	

Как следует из таблицы 3, показатели частоты распределения генотипов по РХВ полиморфизма Т/С (rs4994) гена ADRB3 в основной группе беременных показали, что наблюдаемая частота генотипов Т/Т встречалось в 11,4%, гетерозиготные генотипы Т/С – 56,8% и гомозиготные – С/С – 31,8 % соответственно, тогда как ожидаемая частота генотипов группы Т/Т и гетерозиготные генотипы -Т/С-встречали 46,8% и 43,2% соответственно, а гомозиготные С/С–в 9,9% случаев.

Таблица 4

Ожидаемая и наблюдаемая частота распределения генотипов по РХВ полиморфизма Т/Сг rs4994 гена ADRB3 в контрольной группе пациенток без НВ

Генотипы	частота генотипов		χ^2	Р
	наблюдаемая	ожидаемая		
Т/Т	28,6	50,2	0,250	0,56
Т/С	42,8	41,3	0,5	
С/С	28,6	8,5	0,250	
Всего	100,00	100,00	0,0	

Тогда как в группе контроле, наблюдаемая и ожидаемая частота функциональных генотипов Т/Т встречалось в 28,6% и 50,0% случаев соответственно. Наблюдаемый гетерозиготный генотип Т/С встречался- 42,8% случаев, а ожидаемая – 41,3%, тогда как частота наблюдаемого гомозиготного мутантного генотипа С/С встречали – в 28,6% случаев, а ожидаемого – 8,5% случаев соответственно (таблица 4).

Сравнительным анализом ожидаемой и наблюдаемой частот генотипов данного полиморфизма выявлено отсутствие статистически значимого отклонения показателей ($P>0.05$) во всех исследуемых группах и подгруппах (таблица 4). Данный факт указывает на соответствие наблюдаемой доли генотипов в изучаемых выборках равновесию Харди-Вайнберга.

Анализ показал, что как в контрольной, так и в основной группах с НВ значения ожидаемой и наблюдаемой гетерозиготности исследуемого полиморфизма практически не имели различий. Однако, следует сказать, что в основной группе пациенток с НВ в гомозиготными благоприятными генотипами Т/Т была обнаружена значительная увеличения наблюдаемой гетерозиготности.

Выводы

Таким образом, данные нашего исследования показали связь аллеля «С» и гетерозиготного генотипа Т/С полиморфизма rs4994 гена ADRB3, с развитием невынашивания беременности. При этом риск формирования патологии при носительстве аллеля «С» и генотипа Т/С увеличивается в 1,5 ($OR=1,51$) и 1,8 ($OR=1,75$) раза соответственно. Наличие у беременной с НВ диких аллеля и генотипа полиморфизма rs4994 гена ADRB3 играет протекторную роль в отношении формирования НВ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Батурин А.К., Сорокина Е.Ю., Погожева А.В., Пескова Е.В. и др. Региональные особенности полиморфизма генов, ассоциированных с ожирением (rs9939609 гена FTO и Trp64arg гена ADRB3) у населения России // *Вопр. питания*. 2014;2:35-41.
2. Cheung W.W., Peizhong M. Recent advances in obesity: genetics and beyond // *International Scholarly Research Network ISRN Endocrinology*. 2012. Article ID 536905. doi:10.5402/2012/536905.
3. Herrera B.M., Lindgren C.M. The genetics of obesity // *Curr. Diab. Rep.* 2010;10:498-505.
4. Rao K.R., Lal N., Giridharan N.V. Genetic and epigenetic approach to human obesity // *Indian J. Med. Res.* 2014;140(5):589-603.
5. Harbron J., Merwe L., Zaahl M.G., Kotze J. et al. Fat mass and obesity-associated (FTO) gene polymorphisms are associated with physical activity, food intake, eating behaviors, psychological health, and modeled change in body mass index in overweight/obese caucasian adults // *Nutrients*. 2014;6:3130-3152.
6. Hinney A., Nguye T.T., Schera A., Friedel S. et al. Genome wide association (GWA) study for early onset extreme obesity supports the role of fat mass and obesity associated gene (FTO) variants // *PLoS One*. 2007;2(12):1-5.
7. Hubacek J.A., Pikhat A., Peasey A., Bobak M. FTO variant, energy intake, physical activity and basal metabolic rate in Caucasians. The HAPIEE study // *Physiol. Res.* 2011;60(1):175-183.
8. Sitek A., Rosset I., Strapagiel D., Majewska M. et al. Association of FTO gene with obesity in Polish schoolchildren // *Anthropol. Rev.* 2014;77(1):33-44.
9. Jia G., Yang S., Yang C., Jiana X., et al. Oxidative demethylation of 3-methylthymine and 3-methyluracil in single-stranded DNA and RNA by mouse and human FTO // *FEBS Lett.* 2008;582(23):3313-3319.
10. Tanofsky-Kraff M., Han J.C., Anandalingam K., Shomaker L.B. et al. The FTO gene rs9939609 obesity-risk allele and loss of control over eating // *Am. J. Clin. Nutr.* 2009;90:1483-1488.
11. Clement K., Vaisse K., Manning B. Manning B.S. et al. Adrenergic Receptor and an increased Capacity to Gain Weight in Patients with Morbid Obesity // *N. Engl. J. Med.* 1995;333:352-354.
12. Liu F.H., Song J.Y., Shang X.R., Meng X.-R. et al. The gene-gene interaction of INSIG-SCAP-SREBP pathway on the risk of obesity in Chinese children // *BioMed Res. Int.* 2014. Article ID 538564. doi: 10.1155/2014/538564.
13. Wang M.H., Li J., Yeung V.S., Zee B.C.Y. et al. Four pairs of gene-gene interactions associated with increased risk for type 2 diabetes. 2011.

Поступила 20.03.2023