

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА LEPR RS1137101 И ЕГО АССОЦИАЦИЯ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ, РИСКОМ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ФАРМАКОТЕРАПИИ МЕТФОРМИНОМ

Эшмурадова Ш.М.<sup>1</sup>, Арипова Т.У.<sup>2</sup>, Зиядуллаев Ш.Х.<sup>2</sup>, Рузибакиева М.Р.<sup>2</sup>, Душанова Г.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Самаркандский государственный медицинский университет,

<sup>2</sup> Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

### XULOSA

**Maqsad.** Qandli diabet 2 turi bemorlarida LEPR rs1137101 polimorfizmi allel va genotiplari taqsimlanishini baholash hamda uning metabolik ko'rsatkichlar, kasallik xavfi va metformin terapiyasi samaradorligi bilan bog'liqligini aniqlash.

**Materiallar va usullar.** Tadqiqotga 104 nafar QD 2 turi bemorlari va 62 nafar sog'lom nazorat shaxslari kiritildi. LEPR rs1137101 Gln223Arg, 668A>G genotiplash PZR va restriksiya tahlili yordamida amalga oshirildi. Antropometrik ko'rsatkichlar ITM, bel atrofi, biokimyoviy markerlar och qoringa glyukoza, HbA1c hamda metformin terapiyasiga javob baholandi. Statistik tahlil SPSS v.26.0 dasturida  $\chi^2$ , Kruskal-Wallis va dispersiya tahlili ANOVA yordamida o'tkazildi.

**Olingan natijalar.** Allel va genotip chastotalari bo'yicha QD 2 turi bemorlari va nazorat guruhi o'rtasida sezilarli farqlar aniqlanmadi. rs1137101 polimorfizmi QD 2 turi rivojlanish xavfi yoki metformin samaradorligi bilan bog'liq emasligi ko'rsatildi. Shu bilan birga, G-allel ishtiroki sezilarli darajada yuqori ITM, bel atrofi va och qoringa glyukoza darajasi bilan bog'liq bo'ldi. HbA1c ko'rsatkichlarida sezilarli farq topilmadi.

**Kalit so'zlar:** LEPR, rs1137101, leptin, semirish, tana massasi indeksi, bel atrofi, farmakogenetika, metformin.

В последние годы сформировалось представление о жировой ткани как о метаболически активном эндокринном органе, который не только выполняет функцию депо энергии, но и синтезирует широкий спектр биологически активных медиаторов- адипокинов [3,4,7]. К числу наиболее изученных относятся лептин, адипонектин, TNF- $\alpha$ , IL-6 и RBP-4. Совокупность этих сигнальных молекул получила название адипоцитокинов. Их участие в механизмах инсулинорезистентности, развитии сахарного диабета и сердечно-сосудистых патологий подтверждено многочисленными исследованиями [4,9].

Однако до настоящего времени остаётся открытым вопрос, какой именно из адипокинов играет иницирующую роль в формировании инсулинорезистентности и манифестации сахарного диабета. Адипокины условно подразделяются на две функци-

### SUMMARY

**Objective.** To assess the distribution of alleles and genotypes of the LEPR rs1137101 polymorphism in patients with type 2 diabetes mellitus and to determine its association with metabolic parameters, disease risk, and the effectiveness of metformin therapy.

**Materials and methods.** The study included 104 patients with T2DM and 62 healthy controls. Genotyping of LEPR rs1137101 Gln223Arg, 668A>G was performed using PCR with restriction analysis. Anthropometric indicators (BMI, waist circumference), biochemical markers fasting glucose, HbA1c, and response to metformin therapy were evaluated. Statistical analysis was carried out in SPSS v.26.0 using  $\chi^2$ , Kruskal-Wallis test, and ANOVA.

**Results.** No significant differences were found in allele and genotype frequencies between T2DM patients and controls. The rs1137101 polymorphism was not associated with T2DM risk or metformin efficacy. However, the presence of the G allele was significantly associated with higher BMI, waist circumference, and fasting glucose levels. No significant differences were observed for HbA1c.

**Keywords:** LEPR, rs1137101, leptin, obesity, body mass index, waist circumference, pharmacogenetics, metformin.

ональные группы, провоспалительные и противовоспалительные. Первые способствуют активации хронического воспалительного процесса и усугублению резистентности к инсулину, тогда как вторые выполняют защитные функции и обладают метаболически благоприятным эффектом [9]. Нарушение баланса между этими группами адипокинов рассматривается как ключевое звено патогенеза метаболических заболеваний [7].

Сахарный диабет представляет собой стойкое метаболическое расстройство, характеризующееся недостаточной выработкой инсулина или нарушенным его использованием в организме [4]. В заявлении Американской диабетической ассоциации 2024 года о контроле гипергликемии подчеркивается важность принятия подхода, ориентированного на пациента, или персонализированной медицины при лечении

диабета 2 типа [1]. У пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа наблюдается смещение адипокинового профиля в сторону провоспалительных молекул, что ведет к повышению метаболического риска и выраженному снижению чувствительности тканей к инсулину [6, 7].

Особое значение в этой связи приобретает исследование гена LEPR, локализованного на хромосоме 1p31, который кодирует рецептор лептина ключевой медиатор его влияния на энергетический обмен и регуляцию аппетита [2,5,12]. В структуре данного гена описано несколько однонуклеотидных полиморфизмов, среди которых наибольший интерес представляет вариант Q223R (rs1137101). Он характеризуется заменой аминокислоты глутамина- Q на аргинин- R в положении 223 рецепторного белка, что ассоциируется с нарушением передачи сигнала лептина [8,10,11,13,14].

Дисфункция сигнального пути лептина вследствие вариаций в гене LEPR может снижать эффективность регуляции энергетического обмена, способствовать избыточному накоплению жировой ткани и усиливать инсулинорезистентность, тем самым повышая риск развития и прогрессирования сахарного диабета 2 типа [2, 5, 10, 11].

В настоящем исследовании проведён анализ распределения частот аллелей и генотипов по полиморфизму LEPR Arg223Gln rs1137101 у пациентов с СД2 и лиц контрольной группы, оценена взаимосвязь генетического полиморфизма с развитием заболевания, антропометрическими характеристиками и лабораторными показателями, включая липидный и гликемический профили.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на основе календарного плана научной работы в Самаркандском областном филиале Республиканского научно-практического медицинского центра эндокринологии имени академика Я. Х. Туракулова, на основе изучения амбулаторных карт больных сахарным диабетом 2 типа. Все процедуры соответствовали требованиям этики биомедицинских исследований и были организованы в строгом соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Включение пациентов с установленным диагнозом сахарного диабета 2 типа осуществлялось только после получения подписанного добровольного информированного согласия пациента. В основную исследовательскую группу вошли 104 пациента, страдающих СД 2 типа. Учитывая возрастные особенности заболевания, в выборку включались участники в возрасте от 18 до 65 лет, при этом средний возраст составил 45,5±2,31 года. Контрольную группу 62 условно здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу с основной группой. Из исследования исключались лица с острыми воспалительными, онкологическими, печёночными и почечными заболеваниями, а также пациенты, принимающие лекарственные средства, влияющие на метаболизм

лептина и интерлейкина-6. Генотипирование LEPR Arg223Gln rs1137101 проведено в лаборатории отдела клеточной терапии Института иммунологии и геномики человека АН РУз. Для подготовки биологического материала был осуществлен забор венозной крови 35 -мл из локтевой вены с использованием вакуумных пробирок Beckton Dickinson, содержащих 15% трикалиевый ЭДТА в качестве антикоагулянта и консерванта. При необходимости образцы сохранялись до 24 часов при температуре +4 °С.

Изоляцию ДНК осуществляли двухэтапным методом лизиса клеток крови, лизис эритроцитов проводили двойным центрифугированием цельной крови в буфере RCLB (Red Cell Lysis Buffer) при 1500 об/мин в течение 15-20 минут. Использование буфера вызывало осмотический шок, приводящий к разрушению эритроцитов. Супернатант сливался, остатки удалялись отсасыванием. Лизис лейкоцитов выполняли с применением WCLB (White Cell Lysis Buffer), который, помимо разрушения клеток, обеспечивал консервацию лизатов при комнатной температуре. Очистка ДНК осуществлялась методом спиртово-солевой обработки по S. Miller и соавт. (1988) в модификации Стэнфордской лаборатории. К 400 мкл лизата добавляли 150 мкл 5М NaCl, смесь перемешивали и выдерживали на льду 10–20 минут, затем центрифугировали при 1200 об/мин в течение 15 минут. Супернатант переносили в пробирку Eppendorf и осаждали ДНК добавлением 100% этанола. Выпавшие цепи ДНК отделяли центрифугированием (1200 об/мин, 15 минут), отмывали в 80% этаноле и сушили до полного удаления спирта (12 часов при комнатной температуре либо 2 часа при 40-45 °С). Высушенную ДНК ресуспендировали в растворе TE (Tris-EDTA, pH 8,0), разбавленном дистиллированной водой (1:3).

Типирование однонуклеотидного полиморфизма LEPR Gln223Arg (668A>G, rs1137101) проводили методом полимеразной цепной. Для амплификации использовались наборы «Литех» (Москва). Электрофоретический анализ, продукты амплификации разделяли электрофорезом в 3% агарозном геле при напряжении 150 В в течение 15 минут, длина пробега 3-4 см. Для визуализации использовали бромистый этидий; учет результатов осуществляли в ультрафиолетовом свете при длине волны 310 нм. Статистический анализ выполняли с использованием пакетов SPSS v.26.0, Microsoft Excel и SISA. Для изучения эпистатических взаимодействий между полиморфизмами LEPR и IL6 применяли многопольные таблицы сопряжённости с расчётом критерия  $\chi^2$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе статистической обработки данных, полученных при сравнении распределения генотипов и аллелей полиморфного варианта LEPR Arg223Gln, rs1137101 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и в контрольной группе здоровых лиц, достоверных различий выявлено не было (табл. 1).

Таблица 1

## Распределение аллелей полиморфизма гена LEPR Arg223Gln, rs1137101 у больных СД2 типа

Полиморфизм LEPR rs1137101	Больные с СД2 (n=104)	Контрольная группа (n=62)	OR	$\chi^2$ (p)	95% CI
A	97/46,63%	61/49,19%	0,903	0,204 (p=0.652)	0,578-1,409
G	111/53,37%	63/50,81%	1,108		0,710-1,729

Частота аллеля А составила 46,63% у больных и 49,19% в контрольной группе (OR=0,903;  $\chi^2=0,204$ ; p=0,651547), что свидетельствует об отсутствии статистически значимой ассоциации 95% CI: (0,578-

1,409). Частота аллеля G также не показала достоверных различий между группами 53,37% у больных против 50,81% у контроля, OR=1,108, 95% CI: (0,71-1,729).

Таблица 2

## Распределение генотипов полиморфизма гена LEPR Arg223Gln rs1137101 у больных СД2 типа

Полиморфизм LEPR rs1137101	Больные с СД2 типа n=104	Контрольная группа n=62	OR	$\chi^2$	95% CI
AA	19/18,27%	13/20,97%	0,843	0,182 (p=0,669855)	0,383 >0,843> 1,853
GA	59/56,73%	35/56,45%	1,011	0,001 (p=1)	0,536 >1,011> 1,908
GG	26/25,0%	14/22,58%	1,143	0,124 (p=0,724407)	0,544 >1,143> 2,402

При анализе генотипов (табл.2) распределение AA составило 18,27% в группе с сахарным диабетом и 20,97% в контроле OR=0,843, p=0,669855, генотип AG 56,73% и 56,45% соответственно OR=1,011, p=1,000, а GG 25,00% у больных и 22,58% у здоровых OR=1,143, p=0,724407. Все значения p превышают 0,05, доверительные интервалы включают 1, что указывает на отсутствие статистически значимых различий в распределении генотипов между исследуемыми группами.

Таким образом, на основании полученных ре-

зультатов можно заключить, что полиморфизм LEPR Arg223Gln, rs1137101 в данной выборке не демонстрирует достоверной ассоциации с риском развития сахарного диабета, и, следовательно, не может рассматриваться в качестве независимого генетического маркера предрасположенности к заболеванию в данной популяции.

Далее, был проведен анализ индекса массы тела кг/м<sup>2</sup> в зависимости от полиморфизма LEPR Gln223Arg, 668 A>G, rs1137101 (табл. 3).

Таблица 3

## Анализ индекса массы тела в зависимости от полиморфизма LEPR Gln223Arg (668 A&gt;G, rs1137101)

Полиморфизм	Кенотип	Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )			H	df	P
		Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	n			
LEPR rs1137101	A/A	25,30	24,15- 26,40	19	68,299	-	<0,001* pG/A-G/G< 0,001 pA/A-G/G< 0,001 pA/A-G/A< 0,001
	G/A	28,40	27,10- 29,10	59			
	G/G	32,70	30,73- 37,05	26			

\* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)

В ходе проведенного исследования была проанализирована взаимосвязь индекса массы тела ИМТ, кг/м<sup>2</sup> с полиморфизмом гена LEPR Gln223Arg rs1137101, 668 A>G. В качестве показателей описательной статистики использовались медианные значения -Me и интерквартильный размах Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>. Медианное значение ИМТ оказалось наименьшим у носителей генотипа A/A и составило 25,30 кг/м<sup>2</sup> Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 24,15-26,40. У лиц с гетерозиготным вариантом G/A медиана возросла до 28,40 кг/м<sup>2</sup> Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 27,10-29,10, тогда как у носителей гомозиготного G/G генотипа отмечалось наиболее высокое значение ИМТ-32,70 кг/м<sup>2</sup> Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 30,73-37,05.

Применение непараметрического критерия Краскела-Уоллиса показало наличие высоко значи-

мых различий между тремя генотипическими группами H=68,299, (p<0,001). Дополнительные парные сравнения подтвердили достоверные различия между всеми группами, A/A по отношению к G/A (p<0,001), A/A по отношению к G/G (p<0,001), G/A по отношению к G/G (p<0,001).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о статистически значимой ассоциации полиморфизма LEPR Gln223Arg с показателями ИМТ. Наличие G-аллеля (Arg223) ассоциировано с прогрессивным увеличением индекса массы тела, что, вероятно, обусловлено изменением чувствительности к лептину и нарушением регуляции энергетического обмена. Выявленные закономерности согласуются с литературными данными, согласно ко-

торым полиморфизм LEPR rs1137101 (Q223R) играет важную роль в предрасположенности к ожирению, а также влияет на уровень лептина в сыворотке и метаболические параметры организма [9, 13].

Проведён анализ распределения показателей окружности талии (таблица 4) в зависимости от генотипов полиморфизма LEPR Gln223Arg (668 A>G, rs1137101). Наименьшее медианное значение окруж-

ности талии отмечено у носителей генотипа A/A и составило 93,00 см (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 90,00-99,50; n=19). У гетерозиготных носителей G/A медиана окружности талии увеличивалась до 99,00 см (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 96,00-102,00; n=59), тогда как у лиц с гомозиготным вариантом G/G наблюдалось максимальное значение-105,00 см (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 104,00-107,00; n=26).

Таблица 4

**Анализ окружности талии в зависимости от полиморфизма LEPR Gln223Arg (668 A>G, rs1137101)**

Полиморфизм	генотип	Окружность талии (см)			H	df	p
		Me	Q <sub>1</sub> - Q <sub>3</sub>	n			
LEPR rs1137101	A/A	93,0	90,00-99,50	19	33,468	-	<0,001* pG/A-G/G< 0,001 pA/A- G/G <0,001
	G/A	99,0	96,00- 102,00	59			
	G/G	105,0	104,00- 107,00	26			

\* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Применение критерия Краскела–Уоллиса показало наличие статистически значимых различий между тремя группами H=33,468, (p<0,001). При парных сравнениях были выявлены достоверные различия G/A по отношению к G/G (p<0,001), A/A по отношению к G/G (p<0,001).

Таким образом, установлена достоверная ассоциация между полиморфизмом LEPR rs1137101 и окружностью талии. Наличие G-аллеля (Arg223) сопряжено с более выраженным накоплением висцеральной жировой ткани, что подтверждает его роль в формировании центрального ожирения и повышенном риске метаболических нарушений.

При анализе уровня HbA1c в зависимости от по-

лиморфизма LEPR Gln223Arg (668 A>G, rs1137101) статистически значимых различий между группами выявлено не было H=4,075, (p=0,130, критерий Краскела–Уоллиса) (таблица 5). Медианные значения HbA1c распределялись следующим образом, у носителей генотипа A/A-9,40 ммоль/л (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 8,30-10,00, n=19), у гетерозигот G/A-9,10 ммоль/л (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 8,45-9,70, n=59), а у лиц с генотипом G/G- 9,65 ммоль/л (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 8,90-10,08, n=26) (Табл. 5). Несмотря на тенденцию к более высоким значениям HbA1c у носителей G/G варианта, различия не достигли статистической значимости, что может быть связано как с ограниченным объёмом выборки, так и с большей вариабельностью данного показателя.

Таблица 5

**Анализ HbA1c в зависимости от LEPR Gln223Arg, rs1137101**

Показатель	Категории	HbA1c (ммоль/л)			H	df	p
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n			
LEPR rs1137101	A/A	9,40	8,30-10,00	19	4,075	-	0,130
	G/A	9,10	8,45- 9,70	59			
	G/G	9,65	8,90 -10,08	26			

В то же время при оценке уровня глюкозы натощак (ммоль/л) в зависимости от полиморфизма LEPR Gln223Arg, rs1137101 были выявлены статистически значимые различия (p=0,004, F-критерий Фишера). Для описания данных использовались средние значения с их стандартными отклонениями (M±SD) и 95% доверительные интервалы. Установлено, что носители G-аллеля характеризовались более высокими значениями гликемии натощак по сравнению с носителями A/A генотипа, что указывает на возможное

участие полиморфизма LEPR rs1137101 в регуляции углеводного обмена преимущественно на уровне показателей глюкозы, а не HbA1c.

Таким образом HbA1c не продемонстрировал значимых различий между генотипами, хотя у носителей G/G отмечалась тенденция к более высоким значениям. Глюкоза натощак оказалась более чувствительным маркёром, позволившим выявить достоверную связь с полиморфизмом LEPR Gln223Arg (таблица 6).

Таблица 6

**Анализ глюкозы натощак (ммоль/л) в зависимости от полиморфизма LEPR Gln223Arg, rs1137101**

Полиморфизм	генотип	Глюкоза натощак (ммоль/л)			F	df	p
		M±SD	95% ДИ	n			
LEPR rs1137101	A/A	11,92±3,59	10,19 - 13,65	19	5,841	2/101	0,004* pG/A- G/G = 0,003
	G/A	11,65±2,56	10,98 - 12,31	59			
	G/G	13,93±2,99	12,72 - 15,14	26			

\* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)



У носителей генотипа А/А средний уровень глюкозы натощак составил  $11,92 \pm 3,59$  ммоль/л (95% ДИ: 10,19–13,65). Применение дисперсионного анализа позволило выявить статистически значимые различия между генотипическими  $F=5,84$ ,  $df=2/10$ , ( $p=0,004$ ) группами. Дополнительный пост-хок анализ показал достоверные различия между группами G/A и G/G ( $p=0,003$ ), тогда как различия между А/А и другими генотипами носили лишь тенденцию.

Полученные данные свидетельствуют о значимом влиянии полиморфизма LEPR rs1137101 (Gln223Arg) на уровень глюкозы натощак. Наличие G-аллеля ассоциировано с более выраженными нарушениями углеводного обмена, что подтверждает его патогенетическую роль в формировании инсулинорезистентности и предрасположенности к развитию сахарного диабета 2 типа. Эти результаты согласуются с представлением о том, что вариации в гене LEPR могут изменять чувствительность к лептину и, следовательно, влиять на регуляцию гомеостаза глюкозы и метаболический профиль организма.

В ходе проведенного сравнительного анализа частот аллелей и генотипов полиморфного варианта LEPR Gln223Arg rs1137101 между пациентами с сахарным диабетом 2 типа и контрольной группой не было выявлено достоверных различий. Это указывает на отсутствие статистически значимой ассоциации данного полиморфизма с риском развития СД2 в исследуемой популяции. Следовательно, полиморфизм rs1137101 гена LEPR не может рассматриваться в качестве независимого генетического маркера предрасположенности к сахарному диабету в данной когорте.

Вместе с тем, был установлен ряд статистически значимых ассоциаций между генотипами полиморфизма LEPR Gln223Arg и клинико-метаболическими

параметрами. В частности, выявлена достоверная связь между наличием G-аллеля (Arg223) и повышенными показателями индекса массы тела и окружности талии, что указывает на его вклад в развитие ожирения, в том числе абдоминального типа. Эти результаты согласуются с данными литературы о влиянии полиморфизма LEPR rs1137101 на чувствительность к лептину и регуляцию энергетического обмена.

Кроме того, носители G/G генотипа имели более высокий уровень глюкозы натощак, что может свидетельствовать о возможной роли данного генетического варианта в нарушении углеводного обмена и развитии инсулинорезистентности. Однако ни для уровня HbA1c, ни для глюкозы после нагрузки статистически значимых различий в зависимости от генотипов выявлено не было.

Таким образом, полиморфизм Gln223Arg rs1137101 гена LEPR, несмотря на отсутствие ассоциации с риском СД2, демонстрирует значимое влияние на параметры, связанные с ожирением и гомеостазом глюкозы, что позволяет рассматривать его как потенциальный модификатор фенотипа заболевания. Фармакотерапия метформином остаётся «золотым стандартом» начального лечения СД2, однако межличностные различия в её эффективности обуславливают поиск генетических предикторов ответа. Полиморфизмы гена LEPR, регулирующего сигнальные пути лептина и энергетический обмен, теоретически могут влиять на чувствительность к метформину и контроль гликемии. Изучение связи генотипов с ответом на терапию представляет актуальное направление персонализированной медицины, хотя полученные нами данные не выявили достоверной ассоциации между rs1137101 и клиническим эффектом лечения.

Таблица 7

**Частота аллелей и генотипов полиморфного варианта гена LEPR rs1137101 на фармакотерапию метформином у пациентов с СД2 типа**

Полиморфизм	Генотип/ Аллель	Уровень гликемического контроля		OR (95 %ДИ)	p
		Отвечившие 89 (75,9%)	Не отвечившие 15 (24,1%)		
LEPR rs1137101 n=104	AA	15 (16,85%)	4 (26,6%)	2.04 (0,40-10,31)	0,38
	GA	51 (57,30%)	8 (53,4%)		
	GG	23 (25,85%)	3 (20,0%)		
	A	81 (45,50 %)	14 (34,0%)	1.05 (0,47-2,34)	0,90
	G	97 (54,00%)	16 (66,0%)		

Среди обследованных пациентов с впервые диагностированным сахарным диабетом 2 типа более трёх четвертей 75,9% продемонстрировали удовлетворительный уровень гликемического контроля на фоне монотерапии метформином, тогда как 24,1% были отнесены к категории неответивших на лечение (табл.7). Анализ распределения генотипов полиморфного варианта LEPR rs1137101 показал, что наиболее часто встречался гетерозиготный генотип GA как среди ответивших 57,3%, так и

среди неответивших 53,4%. Гомозиготный вариант GG выявлялся у 25,8% и 20,0% пациентов соответственно, тогда как частота аллеля А была выше у ответивших 45,5% по сравнению с неответившими 34,0%. Однако статистический анализ не выявил достоверных различий как в частотах распределения генотипов ( $p=0,38$ ), так и в частотах аллелей ( $p=0,90$ ) между исследуемыми группами. Значения отношения шансов OR и 95% доверительного интервала указывают на отсутствие значимой ассоциации

между полиморфизмом *LEPR* rs1137101 и клиническим ответом на терапию метформином у пациентов с СД 2 типа.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что изученный вариант гена *LEPR* rs1137101 не оказывает существенного влияния на эффективность метформинотерапии на ранних стадиях заболевания [1,2,10]. Проведённое исследование позволило оценить распределение аллелей и генотипов полиморфизма *LEPR* rs1137101 (Gln223Arg) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и определить его возможное влияние на клинико-метаболические показатели и эффективность фармакотерапии метформином.

Сравнительный анализ показал, что частоты аллелей и генотипов не различались достоверно между группой пациентов и контрольной выборкой, что свидетельствует об отсутствии прямой ассоциации данного варианта с риском развития СД2 [5,12]. Тем не менее, наличие G-аллеля сопровождалось статистически значимым увеличением индекса массы тела, окружности талии и уровня глюкозы натощак, что согласуется с данными о роли рецептора лептина в регуляции энергетического обмена и ожирения [3,7,13].

Эти данные указывают на то, что *LEPR* rs1137101 может выступать в роли генетического модификатора метаболического фенотипа, формируя более неблагоприятный профиль ожирения и нарушений углеводного обмена [2,6,8,10]. При этом анализ эффективности метформинотерапии не выявил достоверных различий в ответе на лечение между носителями различных генотипов [1,11].

Это позволяет заключить, что исследованный полиморфизм не может рассматриваться в качестве предиктора ответа на фармакотерапию метформином у пациентов с СД2. Таким образом, полученные результаты демонстрируют двойственный характер влияния варианта *LEPR* rs1137101: отсутствие связи с риском возникновения заболевания и фармакогенетическим ответом, но достоверное влияние на степень выраженности метаболических нарушений [2, 12].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полиморфизм *LEPR* rs1137101 (Gln223Arg) не показал статистически значимой ассоциации с риском развития сахарного диабета 2 типа. У носителей G-аллеля наблюдались более высокие показатели индекса массы тела, окружности талии и уровня глюкозы натощак, что подтверждает его роль в формировании неблагоприятного метаболического фенотипа. Достоверных различий в уровне HbA1c между генотипами не выявлено. Эффективность фармакотерапии метформином не зависела от генотипа rs1137101, что исключает возможность использования данного маркера в качестве прогностического предиктора терапевтического ответа. Полиморфизм *LEPR* rs1137101 может рассматриваться как генетический фактор, влияющий преимущественно на про-

явления ожирения и нарушения углеводного обмена, что делает его перспективным объектом для дальнейших исследований в рамках персонализированной медицины.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S5-S10. doi:10.2337/dc24-Srev
2. Ashraf R, Khan MS, Lone SS, et al. Implication of leptin and leptin receptor gene variations in type 2 diabetes mellitus: a case-control study. *J Endocrinol Metab*. 2022;12(1):19-31. doi:10.14740/jem785
3. Considine RV. Human leptin: an adipocyte hormone with weight-regulatory and endocrine functions. *Semin Vasc Med*. 2005;5(1):15-24. doi:10.1055/s-2005-871738
4. Dilworth L, Facey A, Omoruyi F. Diabetes mellitus and its metabolic complications: the role of adipose tissues. *Int J Mol Sci*. 2021;22(14):7644. doi:10.3390/ijms22147644
5. He M, Fu QX, Li H, et al. Correlation between leptin receptor gene polymorphism and type 2 diabetes in Chinese population: a meta-analysis. *Med J Chin PLA*. 2015;40:809-815.
6. Lari F, Alabduljaleel T, Mojiminiyi O, Shehab D, Al-Temaimi RA. Exploring the relationship between vitamin D and leptin hormones in type 2 diabetes mellitus patients from Kuwait. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2022;43(3):273-280. doi:10.1515/hmbci-2021-0091
7. Lee MW, Lee M, Oh KJ. Adipose tissue-derived signatures for obesity and type 2 diabetes: adipokines, batokines and microRNAs. *J Clin Med*. 2019;8(6):854. doi:10.3390/jcm8060854
8. Marcos-Pasero H, Aguilar-Aguilar E, Colmenarejo G, Ramírez de Molina A, Reglero G, Loria-Kohen V. The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene as a predictor of weight gain in childhood obesity and the identification of possible factors involved. *Genes (Basel)*. 2020;11(5):560. doi:10.3390/genes11050560
9. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):85-97. doi:10.1038/nri2921
10. Veerabathiran R, Aswathi P, Iyshawarya BK, Rajasekaran D, Hussain RSA. Genetic predisposition of *LEPR* (rs1137101) gene polymorphism related to type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Ann Med*. 2024;55(2):2302520. doi:10.1080/07853890.2024.2302520
11. Sabeti Akbar-Abad M, Majidpour M, Keykha F, et al. Preliminary insight into the potential role of leptin receptor polymorphisms in type 2 diabetes risk: case-control study and bioinformatics analysis. *J Diabetes Metab Disord*. 2025;24(1):113. doi:10.1007/s40200-025-01617-5

12. Salopuro T, Pulkkinen L, Lindström J, et al. Genetic variation in leptin receptor gene is associated with type 2 diabetes and body weight: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29(10):1245-1251. doi:10.1038/sj.ijo.0803024
13. Shabana S, Hasnain S. Association of LEPR Q223R polymorphism with obesity and lipid profile in Pakistani population. *Iran J Public Health*. 2016;45(4):491-492.
14. Yang MM, Wang J, Fan JJ, et al. Variations in the obesity gene LEPR contribute to risk of type 2 diabetes mellitus: evidence from a meta-analysis. *J Diabetes Res*. 2016;2016:5412084. doi:10.1155/2016/5412084

## ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616. 12-008.331.1 : 664.41 : 577.21 (575.172)

### **ОРОЛБЎЙИ АҲОЛИСИДА АРТЕРИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯ РИВОЖЛАНИШИНING МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ТАМОЙИЛЛАРИ**

Атаниязов Х.Х.<sup>1</sup>, Хамидуллаева Г.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази  
Қорақалпоғистон Республика худудий филиали, Нукус ш.,

<sup>2</sup>Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази,  
Тошкент ш.

#### РЕЗЮМЕ

*Впервые проведено масштабное молекулярно-генетическое исследование по изучению генетического фактора риска развития артериальной гипертензии у жителей Приаралья. Исследование доказало, что артериальная гипертензия развивается в связи с генами ADD1 и GNB3, которые контролируют задержку соли и воды в организме. Установлено, что население Приаралья с гетерозиготным генотипом GT полиморфизма G460T гена ADD1 имеет низкий риск развития артериальной гипертензии, а население с генотипом TT полиморфизма C825T гена GNB3 или хотя бы одним аллелем T имеет высокий риск развития артериальной гипертензии.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, молекулярно-генетические исследования, генетический фактор риска, ген, геном, полиморфизм, генотип, фенотип, аллель.

#### SUMMARY

*For the first time, a large-scale molecular genetic study was conducted to study the genetic risk factor for the development of arterial hypertension in residents of the Aral Sea region. The study proved that arterial hypertension develops in connection with the genes ADD1 and GNB3, which control the retention of salt and water in the body. It was established that the population of the Aral Sea region with the heterozygous genotype GT of the G460T polymorphism of the ADD1 gene has a low risk of developing arterial hypertension, and the population with the genotype TT of the C825T polymorphism of the GNB3 gene or at least one T allele has a high risk of developing arterial hypertension.*

**Keywords:** arterial hypertension, molecular genetic research, genetic risk factor, gene, genom, polymorphism, genotype, phenotype, allele.

#### КИРИШ

Артериал гипертензия (АГ) замонамизнинг энг муҳим ижтимоий-тиббий муаммосидир. Касаллик юрак кон-томир касалликлари (ЮҚТК) асоратларидан ўлимнинг етакчи омилларидан бири бўлиб, сайёрамиз аҳолисининг учдан бирида ташхис қилинади ва ҳар йили деярли 7 миллион инсоннинг ўлимига сабаб бўлади. АГ билан хасталанган беморларда кон босимининг нотўғри назорати ЮҚТК хавфининг сезиларли ошиши билан бирга кечади [4].

Оролбўйи аҳолиси орасида ўтказилган тадқиқот натижалари, катта ёшдагилар орасида юрак кон-то-

мир хавфининг асосий омилларидан бири сифатида АГнинг кенг тарқалганлигини кўрсатди ва бу кўрсаткич 42%ни ташкил этди [2]. АГ ва унинг асоратларини ривожланиши хавф омиллари билан узвий боғлиқ бўлиб, уларга: кам жисмоний фаоллик, семизлик, липидлар алмашинувининг бузилиши, чекиш, спиртли ичимликлар ва ош тузини хаддан ташқари истеъмол қилиш киради [5]. Кўп мамлакатларда ош тузи истеъмолини камайтиришга қаратилган тавсиялар ва парҳез дастурларига қарамай, аҳоли ўртасида ош тузини истеъмол қилиш кўпинча тавсия этилган миқдордан (қунига 5 граммдан кўп бўлмаган туз ис-