**УДК 575.167:575.113.2:575.224.22**

# ПЕРСПЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ADRB3 (RS4994) В КАЧЕСТВЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО МАРКЕРА ОЖИРЕНИЯ У ЖИТЕЛЕЙ СЕВЕРНОГО КАВКАЗА

**Тхакушинов Р.А.[1], Лысенков С.П.[1], Муженя Д.В.[1], Тугуз А.Р.[2], Корчажкина Н.Б.[3], Уракова Т.Ю.[1]**

*[1]ФБГОУ ВПО «Майкопский технологический университет», медицинский институт, Майкоп, e-mail: sergeyprofff@yandex.ru;*
*[2]ФБГОУ ВПО «Адыгейский государственный университет», НИИ комплексных проблем, иммуногенетическая лаборатория, Майкоп, e-mail: lab_genetic@mail.ru;*
*[3]ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, e-mail: kaffizio@gmail.com*

**В соответствии с поставленной целью исследована ассоциация полиморфизма гена ADRB3 (rs4994) SNP-методом с аллель-специфическими праймерами на тест-системах НПФ «Литех» у лиц с ожирением (n=40) в сравнении с контрольной группой (n=32). Установлено статистически значимое повышение прогностически неблагоприятного гомозиготного генотипа ($\chi^2$ = 18,13; p=0,0001) и мутантного аллеля ($\chi^2$ = 20,74; p=5.0 $E^{-6}$) гена ADRB3 в группе больных в сравнении с контролем. Риск развития ожирения возрастает в 16,76 раза и 9,95. Также необходимо отметить, что у больных выявлено доминирование минорного аллеля при сопоставлении со здоровыми. Гендерный анализ подтвердил вовлеченность rs4994 гена ADRB3 в повышенный риск нарушения липидного обмена. Для женщин, у которых выявлены прогностически неблагоприятные полиморфизмы, относительный риск составил для генотипа Arg/Arg в 13, а аллеля Arg в 6,16, у мужчин данный показатель значительно оказался выше: 20,24 раза и 28,15 соответственно. На основании представленных материалов можно сделать предварительный вывод об эффективности использования данного полиморфизма в качестве раннего маркера нарушения метаболизма, развития ожирения, особенно для мужчин юга России.**

Ключевые слова: ожирение, однонуклеотидные полиморфизмы, SNP, молекулярно-генетические маркеры.

# PERSPECTIVE USE OF ADRB3 (RS4994) AS A GENETIC MARKER OF OBESITY FOR RESIDENTS OF THE NORTH CAUCASUS

**Tkhakushinov R.A.[1], Lysenkov S.P.[1], Muzhenya D.V.[1], Tuguz A.R.[2], Korchazhkina N.B.[3], Urakova T.Y.[1]**

*[1]FSBEI HE "Maikop State Technological University", Medical Institute, Maikop, e-mail: sergeyprofff@yandex.ru;*
*[2]FSBEI HPE "Adyghe State University", Research Institute of Complex Problems, Immunogenetic Laboratory, Maikop, e-mail: lab_genetic@mail.ru;*
*[3]FSBI AVE "Central State Medical Academy" of the Office of the President of the Russian Federation, Moscow, e-mail: kaffizio@gmail.com.*

**In accordance with the goal, the association of the ADRB3 (rs4994) gene polymorphism by the SNP method with allele-specific primers for the "Liteh" NPF test systems in people with obesity (n = 40) was compared with the control group (n = 32) and searched. A statistically significant increase in the prognostically unfavorable homozygous genotype ($\chi^2$ = 18,13; p=0,0001) and the mutant allele ($\chi^2$ = 20,74; p=5.0 $E^{-6}$) of the ADRB3 gene was found in the group of patients compared to the control. The risk of obesity increases 16.76 times and 9.95 times respectively. It is also necessary to note that the dominance of the minor allele for patients was revealed when compared with healthy ones. Gender analysis confirmed the involvement of the rs4994 ADRB3 gene into the increased risk of lipid metabolism. For women with prognostically unfavorable polymorphisms, the relative risk was 13 times for the Arg / Arg genotype, and it was 6.66 times for the Arg allele, and for men this figure was significantly higher: 20.24 times and 28.15 times, respectively . Based on the presented materials, a preliminary conclusion can be made on the effectiveness of using this polymorphism as an early marker of metabolic dysfunction, developing obesity, especially for men in the Southern Russia.**

Keywords: obesity, single nucleotide polymorphisms, SNP, molecular genetic markers.

Ожирение - одна из глобальных проблем XXI века, угрожающих современному обществу. Согласно итоговому отчету 2016 г. Всемирной организации здравоохранения

(ВОЗ), в 2015 году более 1,9 миллиарда взрослых (старше 18 лет) и 41 миллион детей в возрасте до 5 лет страдали избыточной массой тела и ожирением. Всего за период с 1980 по 2016 г. этот показатель вырос во всем мире более чем в два раза. С точки зрения клинической диагностики, ожирение рассматривается как нарушение липидного обмена, обусловленного энергетическим дисбалансом количества потребляемой (пищи) и расходуемой энергии [1].

Избыточная масса тела, по данным ВОЗ, является одним из главных факторов риска развития сахарного диабета 2-го типа, эндокринных нарушений, сердечно-сосудистых, онкологических и других неинфекционных заболеваний (НИЗ), ежегодные потери от которых составляют около 36 миллионов человек (63% случаев). Преждевременно (до 50 лет) умирают более 14 миллионов, и при сохранении существующих тенденций, по прогнозам экспертов ВОЗ, к 2030 г. НИЗ, принимающие характер пандемий, будут ежегодно уносить 52 миллиона человеческих жизней. В России около 40% трудоспособного населения, по данным С.И. Кузина, М.В. Карманова (2016), имеют избыточную массу тела и ожирение различной степени [1; 2].

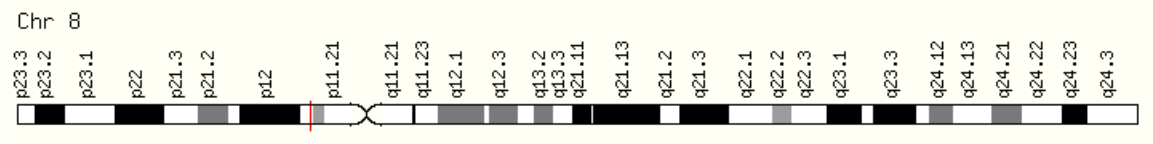
Выявление причинно-следственных связей в развитии ожирения и социально-значимых заболеваний, с учетом достижений современной молекулярной биологии, будет способствовать промоции здоровья и профилактике НИЗ, предупреждать депопуляционные процессы в мире и России. Однако концепции развития ожирения под влиянием факторов риска, установленных ВОЗ, не дают исчерпывающих представлений о триггерных механизмах возникновения патологий и роли наследственности.

Результаты этногенетических исследований в рамках международных проектов «Genome-wide linkage scans» (GWLS) и «Genome-wide association studies» (GWAS) выявили около двух тысяч генетических локусов, ассоциированных более чем с 300 различными заболеваниями, но в соответствии с общепринятыми критериями ранжирования «ген-болезнь» наибольший научный интерес представляют 52 полиморфизма, связанных с ожирением [3; 4].

Одним из перспективных направлений в типировании генов, вовлеченных в метаболические процессы, является адренорецептор – β3 из семейства рецепторов, связанных с G-белками, и экспрессирующийся в жировой ткани, гладкой мускулатуре кровеносных сосудов, желудочно-кишечного тракта и желчного пузыря [4]. Основной физиологический эффект обусловлен участием в контроле липолиза и термогенеза. Активация рецепторов ADRB3 посредством Gs-белков запускает аденилатциклазу и образование вторичного мессенджера цАМФ, стимулирующего липолиз в белой жировой ткани и продукцию тепла в бурой жировой ткани [5]. Для изучения роли ADRB3 в регуляции

липолиза в ответ на изменение диеты (Bachman et al., 2002) выведена специальная линия мышей с нокаутированным геном ADRB3 [6], у которых, в отличие от дикого типа, в ответ на гиперкалорийную диету с высоким содержанием липидов развивается ожирение. Эти исследования подтверждают ключевую роль ADRB3 в поддержании энергетического баланса путем изменения интенсивности энергетического обмена теплоотдачи организма и защиты от дислипидемии.

Ген ADRB3 картирован на коротком плече хромосомы 8 в положении p12-p11.2 и гомологичный ген на хромосому 8 мыши с молекулярной массой 43,5 kDa, кодируя белок из 408 аминокислот [7] (рисунок).




*Цитогенетическое строение 8-й хромосомы (по данным genecards)*

Секвенирование гена выявило единственную миссенс-мутацию, расположенную в первом кодирующем экзоне, обусловленную заменой триптофана (Trp) на аргинин (Arg) в позиции 64 (rs4994) на стыке трансмембранного домена и внутриклеточной петли рецептора. Предположено, что изменение может влиять на структуру рецепторного белка или изменять его функциональные свойства, такие как связывание лиганда или активация рецептора. Однако полученные биохимические данные неоднозначны [7; 8].

Результаты типирования генетического полиморфизма rs4994 «1000 Genomes Project» в различных этносах показали доминирование дикого аллеля Trp 64 гена ADRB3 [9]. Следует обратить внимание, что в отдельных географически удаленных группах не выявлен патологический гомозиготный генотип Arg64Arg. Также необходимо отметить, что в некоторых популяциях Восточной и Южной Азии частота встречаемости мутантного варианта 64Arg значительно выше, особенно у жителей Бангладеша, Японии и Индии. Для народов, проживающих на территории России, аналогичных популяционных исследований не проводилось.

По данным международного проекта «National Center for Biotechnology Information» [10], варьирование частот полиморфизмов свидетельствует о неодинаковой степени их ассоциации с ожирением для разных этнических групп. Поэтому необходимо проведение региональных исследований по анализу распределения и ассоциации SNP с риском развития метаболического синдрома. Несмотря на выявленные положительные корреляционные связи полиморфизмов генов с избыточной массой тела и другими функциональными параметрами,

практически не исследовано сочетанное влияние ассоциированных с ожирением мутаций и моделирование пищевого поведения и физической нагрузки на коррекцию массы тела.

Перспективность исследования влияния диеты и физической нагрузки на эффективность снижения ИМТ в зависимости от носительства аллельных вариантов и генотипов позволит выявить молекулярно-генетические механизмы, влияющие на предрасположенность к ожирению, а также определить возможные пути коррекции веса с учетом полученных результатов.

Цель работы: выявить ассоциации полиморфизма гена ADRB3(rs4994) с ожирением у жителей Северного Кавказа.

*Контингент обследованных лиц.* Контрольная группа представлена неродственными донорами (n=32) в возрасте от 20 до 60 лет, без наследственной отягощенности и клинических проявлений хронических заболеваний, что подтверждено базой данных Адыгейской республиканской станции переливания крови. Вторую группу составили (n=40) пациенты клиники ООО «Центр Здоровье» (г. Майкоп, Республика Адыгея, Россия), в возрасте от 21 до 63 лет, с избыточной массой тела (ИМТ), I-III степени ожирения и сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертония, хронический панкреатит и др.). Обе обследованные группы были представлены жителями Северо-Кавказского региона.

**Материал и методы исследования.** Комплексное обследование включало: измерение антропометрических данных, стандартные биохимические показатели крови (общего холестерина, липопротеидов высокой, низкой, триглицеридов). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитан по методике Кетле (ИК = отношение массы (кг) тела к росту ($м^2$).

Геномная ДНК обследованных лиц выделена из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» (НПФ «Литех», Россия). Чистота образцов ДНК тестирована на спектрофотометре «NanoDrop 2000c» (Termo Scientific, USA). Полиморфизмы гена ADRB3 (Trp64Arg, rs4994) в образцах ДНК доноров и больных типированы с использованием коммерческих тест-систем НПФ «Литех» (Россия) с электрофоретической детекцией результатов на базе «Иммуногенетической лаборатории» НИИ комплексных проблем «Адыгейского государственного университета» (г. Майкоп, Россия).

Соответствие распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди-Вайнберга и сравнение частот аллельных вариантов/генотипов гена ADRB3 проводили с использованием $\chi^2$ (хи-квадрата) для таблиц сопряженности 2x2 с поправкой Йейтса на непрерывность и расчетом отношения шансов (odds-ration или OR), 95% доверительного интервала (95% CI) в программе SPSS Statistics 22.0.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации с письменного информированного согласия всех участников эксперимента.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Для определения прогностической значимости полиморфизма ADRB3 с нарушением метаболических процессов и ожирения по данным «National Center for Biotechnology Information» [10] типированы аллельные варианты и генотипы Trp64Arg в группах доноров (контроль) и обследованных больных (табл. 1, 2).

Таблица 1

Частоты генотипов и аллелей гена ADRB3 у обследованных контингентов

| Генотипы/ аллели | Частоты генотипов /аллелей в группах | | $\chi2$ | P | OR | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Генотипы | Больные все (n=40) | Норма (n=32) | | | знач. | 95% CI |
| Trp/Trp | 0.050 | 0.219 | 18.13 | 0.0001 | 0.19 | 0.04 – 0.98 |
| Trp/Arg | 0.000 | 0.250 | | | 0.04 | 0.00 – 0.64 |
| Arg/Arg | 0.950 | 0.531 | | | 16.76 | 3.44 – 81.59 |
| Аллели | | | | | | |
| Trp | 0.050 | 0.344 | 20.74 | $5.0E^{-6}$ | 0.10 | 0.03 – 0.31 |
| Arg | 0.950 | 0.656 | | | 9.95 | 3.21 – 30.81 |
| Генотипы | Больные (n=12) М | Норма (n=18) М | | | | |
| Trp/Trp | 0.000 | 0.278 | 7.27 | 0.03 | 0.10 | 0.00 – 1.96 |
| Trp/Arg | 0.000 | 0.167 | | | 0.18 | 0.01 – 3.76 |
| Arg/Arg | 1.000 | 0.556 | | | 20.24 | 1.04 – 393.65 |
| Аллели | | | | | | |
| Trp | 0.000 | 0.361 | 11.06 | 0.0009 | 0.04 | 0.00 – 0.63 |
| Arg | 1.000 | 0.639 | | | 28.15 | 1.58 – 500.90 |
| Генотип | Больные (n=28) Ж | Норма (n=14) Ж | | | | |
| Trp/Trp | 0.071 | 0.143 | 12.68 | 0.002 | 0.46 | 0.06 – 3.68 |
| Trp/Arg | 0.000 | 0.357 | | | 0.03 | 0.00 – 0.60 |
| Arg/Arg | 0.929 | 0.500 | | | 13.00 | 2.19 – 77.04 |
| Аллели | | | | | | |
| Trp | 0.071 | 0.321 | 8.92 | 0.003 | 0.16 | 0.04 – 0.59 |
| Arg | 0.929 | 0.679 | | | 6.16 | 1.70 – 22.36 |

Примечания: OR - отношение шансов; p - достоверность различий для контроля и больных; М - мужчины; Ж - женщины.

Нами установлено статистически значимое повышение прогностически неблагоприятного гомозиготного генотипа ($\chi^2$ = 18,13; p=0,0001) и мутантного аллеля ($\chi^2$ = 20,74; p=5.0 $E^{-6}$) гена ADRB3 в группе больных в сравнении с контролем. Риск развития ожирения возрастает в 16,76 (3.44–81.59) раза и 9,95 (3.21–30.81) (таблица 1). Также необходимо отметить, что у больных выявлено доминирование минорного аллеля при сопоставлении со здоровыми (таблица 1). Гендерный анализ также подтвердил вовлеченность rs4994 гена ADRB3 в повышенный риск нарушения липидного обмена. Для женщин, у которых выявлены прогностически неблагоприятные полиморфизмы, относительный риск составил для генотипа Arg/Arg в 13 (2.19–77.04), а аллеля Arg в 6,16

(1.70–22.36), у мужчин данный показатель оказался значительно выше: 20,24 (1.04–393.65) раза и 28,15 (1.58–500.90) соответственно. Таким образом, можно предположить, что у мужчин анализируемая мутация оказывает более сильное влияние, чем у женщин (табл. 1).

Статистический анализ с учетом ожирения выявил достоверное повышение прогностически неблагоприятного генотипа Arg/Arg и минорной аллели Arg гена ADRB3 в группе больных в сравнении с контролем ($\chi^2$ = 13,03; p = 0,001 и $\chi^2$ = 15,85; p = $8.0E^{-5}$) (таблица 2). Дифференцированный анализ в зависимости от пола показал, что у мужчин, страдающих ожирением, данная мутация имеет более высокую прогностическую значимость, чем у женщин. Носительство мутантного Arg аллеля увеличивает шанс развития патологии в 18,96 раза (1.05–341.81) (табл. 2).

Таблица 2

Анализ распределения полиморфизмов гена ADRB3 с учетом ожирения

| Генотипы/ аллели | Частоты генотипов /аллелей в группах | | χ2 | P | OR | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Генотипы | Больные (n=25) | Норма (n=32) | | | знач. | 95% CI |
| Trp/Trp | 0.040 | 0.219 | 13.03 | 0.001 | 0.15 | 0.02 – 1.30 |
| Trp/Arg | 0.000 | 0.250 | | | 0.06 | 0.00 – 1.03 |
| Arg/Arg | 0.960 | 0.531 | | | 21.18 | 2.55 – 175.98 |
| Аллели | | | | | | |
| Trp | 0.040 | 0.344 | 15.58 | 8.0E-5 | 0.08 | 0.02 – 0.36 |
| Arg | 0.960 | 0.656 | | | 12.57 | 2.79 – 56.66 |
| Генотипы | Больные (n=8) М | Норма (n=18) М | | | | |
| Trp/Trp | 0.000 | 0.278 | 5.14 | 0.05 | 0.14 | 0.01 – 2.96 |
| Trp/Arg | 0.000 | 0.167 | | | 0.26 | 0.01 – 5.66 |
| Arg/Arg | 1.000 | 0.556 | | | 13.76 | 0.69 – 274.25 |
| Аллели | | | | | | |
| Trp | 0.000 | 0.361 | 7.70 | 0.006 | 0.05 | 0.00 – 0.95 |
| Arg | 1.000 | 0.639 | | | 18.96 | 1.05 – 341.81 |
| Генотип | Больные (n=17) Ж | Норма (n=14) Ж | | | | |
| Trp/Trp | 0.059 | 0.143 | 8.65 | 0.01 | 0.38 | 0.03 – 4.64 |
| Trp/Arg | 0.000 | 0.357 | | | 0.05 | 0.00 – 0.99 |
| Arg/Arg | 0.941 | 0.500 | | | 16.00 | 1.64 – 155.77 |
| Аллели | | | | | | |
| Trp | 0.059 | 0.321 | 7.26 | 0.007 | 0.13 | 0.03 – 0.68 |
| Arg | 0.941 | 0.679 | | | 7.58 | 1.48 – 38.84 |

Примечания: OR - отношение шансов; p - достоверность различий для контроля и больных; М - мужчины; Ж - женщины.

Поиск и совершенствование методологической базы ранней диагностики, профилактики и лечения ожирения является одной из актуальных задач современной клинической медицины. Поэтому исследования, связанные с изучением молекулярно-генетических механизмов регуляции энергетических процессов в организме,

идентификацией информативных маркеров, могут существенно улучшить данный процесс.

В сети «HuGE Literature Finder» по rs4994 SNP представлено 58 работ, связанных с ожирением. Четыре крупных метаанализа не подтвердили ассоциацию rs4994 с риском развития ожирения, однако установлена существенная взаимосвязь 64Arg с нарушением метаболизма, преимущественно в азиатских популяциях Китая, Японии и Кореи [4].

Необходимо отметить работы Gunelhu V.A. et al. (2010) и L.A. Brondani et al. (2014), в которых показано, что у бразильцев минорная 64Arg, в отличие от других, выполняет протективную роль, т.е. понижает шанс развития нарушения метаболизма липидов [11; 12].

В отличие от цитируемых работ в нашем исследовании с высокой степенью достоверности ($p << 0.001$) установлена ассоциация Tpr64Arg полиморфизма гена с ожирением как по гомозиготному мутантному Arg/Arg генотипу ($p=0.0001$), так и 64Arg аллелю ($p<0.0001$). Частота 64Arg аллели в группе больных составляет 95% и значительно отличается (от 2% до 23%) от результатов других исследований [4; 13-16]. Наличие мутантной аллели повышает риск развития ожирения в 6,0 раз, а гомозиготного Arg64Arg - в 13,0. Зависимость основных антропометрических показателей от выявленных генотипов не проанализирована вследствие явного доминирования мутантного Arg64Arg гомозиготного варианта, составляющего 95,0%. У жителей Северного Кавказа частота Arg64Arg генотипа в контрольной группе (53.1%) отличается от среднестатистических данных в мире, по результатам «1000 Genomes Project» (4.7%-21.6%) [9]. Высокие частоты 64Arg аллели и Arg64Arg генотипа ADRB3, полученные в нашем исследовании, возможно, обусловлены спецификой выборки испытуемых или этногенетическими особенностями населения, проживающего в регионе.

Исследованиями в России подтверждена достоверная связь 64Arg аллеля ADRB3 с повышенным риском развития гипергликемии в большей степени, чем с ожирением [13-16]. Частота 64Arg полиморфизма в отдельных регионах колеблется в узком диапазоне значений 9.6-22.2% и сопоставима с зарубежными данными. Однако при этом необходимо отметить, что в 2012 году Baturin A.K. et al. не выявили статистически значимых различий между контролем и больными с ожирением, а в 2016 этими же авторами подтверждена ассоциация 64Arg с ожирением (А.К. Батурин, Е.Ю. Сорокина, А.В. Погожева и др. 2016) [13; 14]. Данный факт может быть обусловлен как количеством участников эксперимента, так и этногенетическими особенностями обследованных лиц. Однако, по мнению С.В. Бородина с соавт. (2016), rs4994 гена ADRB3 не вовлечен в патологический процесс [15].

В работе О.В. Кочетова, Г.Ф. Корытина и др. (2017), наоборот, показана связь прогностически неблагоприятного 64Arg полиморфизма ADRB3 у женщин татарской популяции [16]. Однако нами установлено, что rs4994 имеет более значимую

прогностическую значимость для мужчин: носительство гомозиготного Arg64Arg генотипа в 20 раз повышает риск развития ожирения, тогда как у женщин - всего в 13 раз.

Полученные результаты в зависимости от гендерной принадлежности свидетельствуют, что прогностическая значимость существенно различается. Поэтому исследования в данном направлении могут существенно повысить эффективность диагностики ожирения и его лечения. Однако следует заметить, что в проанализированных работах данный аспект практически не рассмотрен.

**Заключение.** На основании представленных материалов можно сделать предварительный вывод об эффективности использования данного полиморфизма в качестве раннего маркера нарушения метаболизма, развития ожирения, особенно для мужчин юга России.

Тем не менее, основываясь на литературных данных, проведенных в различных этногеографических областях, необходимо отметить, что существенные различия касаются в первую очередь различных этносов. Для понимания значения гена ADRB3 и его rs4994 полиморфизма в физиологических механизмах липидного обмена, формирования массы тела, липолиза и термогенеза необходимо проведение дальнейших исследований с учетом этногеографических особенностей.

## Список литературы


1. World health organization «Global action plan for the prevention and control of NCDs 2013-2020». [Электронный ресурс]. URL: http: //apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/5/ 9789244506233_rus. Pdf (дата обращения: 24.04.2019).
2. Кузин С.И., Карманов М.В. Ожирение как специфическое препятствие устойчивому социально - экономическому развитию // Вестник Университета. 2016. № 7. С. 277-282.
3. Genome-wide association studies. [Электронный ресурс]. URL:https://www.ebi.ac.uk/gwas/ (дата обращения: 23.04.2019).
4. HuGE Literature Finder. [Электронный ресурс]. URL: https://phgkb.cdc.gov/PHGKB/startPagePubLit.action (дата обращения: 15.05.2019).
5. Shihara N., Yasuda K., Moritani T. The association between Trp64Arg polymorphism of the beta-3-adrenergic receptor and autonomic nervous system activity. J. Clin. Endocr. Metab. 1999. Vol. 84. P. 1623-1627. DOI: 10.1210/jcem.84.5.5701.
6. Bachman E.S., Dhillon H., Zhang C.-Y., Cinti S., Bianco A.C., Kobilka B.K., Lowell B.B. Beta-AR signaling required for diet-induced thermogenesis and obesity resistance. Science. 2002. Vol. 297. P. 843-845. DOI: 10.1126/science.1073160.

7. Walston J., Silver K., Bogardus C., Knowler W.C., Celi F.S., Austin S., Manning B., Strosberg A.D., Stern M.P., Raben N. Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the beta-3-adrenergic-receptor gene. New Eng. J. Med. 1995. no 333. P. 343-347. DOI: 10.1056/NEJM199508103330603.
8. Piétri-Rouxel F., John Manning B., Gros J., Strosberg A.D. The biochemical effect of the naturally occurring Trp64-->Arg mutation on human beta3-adrenoceptor activity. Eur. J. Biochem. 1997. Vol. 247 (3). P. 1174-1179. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1997.01174.x.
9. «000 Genomes Project. [Электронный ресурс]. URL: http://www.internationalgenome.org/ (дата обращения: 24.04.2019).
10. The National Center for Biotechnology Information. [Электронный ресурс]. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ (дата обращения: 15.05.2019).
11. Brondani L.A., Duarte G.C., Canani L.H. The presence of at least three alleles of the ADRB3 Trp64Arg (C/T) and UCP1 -3826A/G polymorphisms is associated with protection to overweight/obesity and with higher high-density lipoprotein cholesterol levels in Caucasian-Brazilian patients with type 2 diabetes. Metab. Syndr. Relat. Disord. 2014. no 12 (1). P. 16-24.
12. Genelhu V.A., Francischetti E.A., Duarte S.F. Beta3-adrenergic receptor polymorphism is related to cardiometabolic risk factors in obese Brazilian subjects. Genet. Mol. Res. 2010. no 9 (3). P. 1392-1397.
13. Baturin A.K., Pogozheva A.V., Sorokina E.I. The Trp64Arg polymorphism of beta3-adrenoreceptor gene study in persons with overweight and obesity. Vopr. Pitan. 2012. no 81 (2). P. 23-27.
14. Батурин А.К., Сорокина Е.Ю., Погожева А.В. Изучение сочетанного влияния генетических полиморфизмов rs9939609 гена FTO и rs4994 гена ADRB3 на риск развития ожирения // Вопросы питания: научно-практический журнал. 2016. № 4. С. 29-34.
15. Бородина С.В., Гаппарова К.М. Генетические предикторы развития ожирения // Ожирение и метаболизм. 2016. № 13 (2). С. 7-13.
16. Кочетова О.В., Корытина Г.Ф., Ахмадишина Л.З., Викторова Т.В. Ассоциация полиморфных вариантов генов адренергических рецепторов (ADRA2A, ADRB3) с ожирением у женщин татарской этнической принадлежности // Молекулярная медицина. 2017. № 3. С. 21-26.