

////////////////////

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА И РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ВКЛАД ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ПАРАОКСОНАЗЫ 1 И БЕЛКА, ПЕРЕНОСЯЩЕГО ЭФИРЫ ХОЛЕСТЕРИНА

Быстрова А.А.<sup>1,2</sup>, Ким М.В.<sup>2</sup>, Скорюкова С.А.<sup>1</sup>, Улитина А.С.<sup>1</sup>,  
Пчелина С.Н.<sup>1</sup>, Баранова Е.И.<sup>1,2</sup>

**Контактная информация:**

Быстрова Анна Андреевна  
ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад.  
И.П. Павлова» Минздрава России,  
ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург,  
Россия, 197022.  
E-mail: abystrova@inbox.ru

<sup>1</sup> Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Статья поступила в редакцию 31.08.2015  
и принята к печати 30.09.2015.

////////////////////////////////////

### Резюме

**Цель исследования.** Оценить влияние полиморфных вариантов Q192R/rs662 гена параоксоназы 1 (PON1) и Taq1B/rs708272 гена белка, переносящего эфиры холестерина (CETP), на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа, проживающих в Санкт-Петербурге. **Материалы и методы.** Обследованы 386 пациентов с СД 2 типа, 299 женщин и 87 мужчин, средний возраст 59,3 ± 0,3 лет; группу контроля составили 199 практически здоровых лиц. Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом. **Результаты.** Генотип В1В1 гена CETP ассоциирован с повышением риска развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у больных СД 2 типа (OR=1,85; 95% ДИ 1,07–3,21). Носительство генотипа RR гена PON1 ассоциировано с повышением риска развития СД 2 типа и ОНМК (OR = 2,98; 95% ДИ 1,01–8,84). **Вывод.** Полиморфные варианты генов PON1 (Q192R/rs662) и CETP (Taq1B/rs708272) следует учитывать при оценке сердечно-сосудистого риска у больных СД 2 типа.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, сердечно-сосудистый риск, генетические факторы.

Для цитирования: Быстрова А.А., Ким М.В., Скорюкова С.А., Улитина А.С., Пчелина С.Н., Баранова Е.И. Сахарный диабет 2 типа и риск сердечно-сосудистых заболеваний: вклад полиморфных вариантов генов параоксоназы 1 и белка, переносящего эфиры холестерина. Трансляционная медицина. 2016; 3 (1): 43–49.

////////////////////////////////////  
**TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND  
CARDIOVASCULAR RISK: IMPACT OF  
POLYMORPHIC VARIANTS IN PARAOXONASE  
1 AND CHOLESTERYL ESTER TRANSFER  
PROTEIN GENES**

**Bystrova A.A.<sup>1,2</sup>, Kim M.V.<sup>2</sup>, Skoryukova S.A.<sup>1</sup>, Ulitina A.S.<sup>1</sup>,  
Pchelina S.N.<sup>1</sup>, Baranova E.I.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg,  
Russia

<sup>2</sup> Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint Petersburg,  
Russia

**Corresponding author:**

Anna A. Bystrova,  
Pavlov First Saint Petersburg State Medical  
University,  
L'va Tolstogo str. 6/8  
Saint Petersburg, Russia  
197022.  
E-mail: abystrova@inbox.ru

*Received 31 August 2015; accepted*

////////////////////////////////////  
30 September 2015.

**Abstract**

**Objective.** To evaluate the association of polymorphic genetic variants PON1 (Q192R /rs662) and CETP (Taq1B/rs708272) with cardiovascular risk in T2DM patients resident in Saint-Petersburg, Russia. **Design and methods.** 386 patients with T2DM, 299 women and 87 men, mean age  $59,3 \pm 0,3$  years, and 199 healthy controls were examined. Genotyping was performed by polymerase chain reaction followed by restriction analysis. Results. B1B1 genotype of CETP was associated with increased risk of stroke in T2DM patients (OR=1.85; 95% CI 1.07–3.21). RR genotype of PON1 was associated with increased risk of T2DM with stroke (OR=2,98; 95% CI 1,01–8,84). **Conclusion.** Polymorphic variants of CETP (Taq1B/rs708272) and PON1 (Q192R/rs662) contribute to the cardiovascular risk in T2DM.

**Key words:** type 2 diabetes, cardiovascular risk, genetic factors.

*For citation: Bystrova AA, Kim MV, Skoryukova SA, Ulitina AS, Pchelina SN, Baranova EI. Type 2 diabetes mellitus and cardiovascular risk: impact of polymorphic variants in paraoxonase 1 and cholesteryl ester transfer protein genes. Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2016; 3 (1): 43–49.*

Сахарный диабет (СД) 2 типа — широко распространенное заболевание, связанное с высоким риском развития тяжелых сосудистых осложнений, таких как нефропатия, ретинопатия, поражение сосудов сердца, головного мозга, нижних конечностей [1]. Сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные прогрессирующим развитием атеросклероза, являются ведущей причиной ранней инвалидизации и смертности больных СД 2 типа. Проведенные исследования показали, что риск развития и тяжесть сосудистых осложнений у больных диабетом могут определяться влиянием генетических факторов [2]. Особое внимание уделяется генам, участвующим в регуляции липидного метаболизма, учитывая, что наиболее значимый вклад в развитие сердечно-сосудистых

осложнений при СД 2 типа вносят атерогенные изменения липидного спектра крови [3]. Дислипидемия у пациентов с диабетом характеризуется повышением уровня триглицеридов, формированием мелких плотных частиц липопротеинов низкой плотности, а также снижением концентрации и нарушением свойств антиатерогенных частиц — липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Структурные и функциональные особенности ЛПВП контролируются генетическими факторами, среди которых ведущая роль принадлежит гену параоксоназы 1, основному регулятору процессов перекисного окисления липидов, и гену белка, переносящего эфиры холестерина, играющего ключевую роль в обратном транспорте холестерина. Полиморфные варианты генов пара-

оксоназы 1 (PON1) и белка, переносящего эфиры холестерина (СЕТР), могут рассматриваться в качестве факторов риска развития атерогенных изменений липидного спектра крови и сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД 2 типа [4, 5], однако данные о вкладе генетических маркеров в разных популяциях отличаются [6, 7].

Целью настоящей работы явилась оценка вклада полиморфных вариантов генов PON1 (Q192R/rs662) и СЕТР (Taq1B/rs708272), ассоциированных с нарушениями липидного обмена, в риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД 2 типа, проживающих в Санкт-Петербурге.

#### Материалы и методы исследования

Проведено обследование 386 больных СД 2 типа, 299 женщин и 87 мужчин, в возрасте от 39 до 79 лет, проживающих в Санкт-Петербурге. Средний возраст больных составил  $59,3 \pm 0,3$  лет. Наличие сердечно-сосудистых заболеваний устанавливалось на основании опроса пациентов и данных предоставленных ими медицинских документов. Группу контроля составили 199 практически здоровых лиц, без сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний, 154 женщины и 45 мужчин, в возрасте от 18 до 69 лет, проживающие в Санкт-Петербурге.

Выделение ДНК из лейкоцитов венозной крови проводилось стандартным фенол-хлороформным методом [8]. Полиморфные варианты генов PON1 (Q192R/rs662) и СЕТР (Taq1B/rs708272) определяли методом полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом по описанным ранее методикам [4, 9].

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программ Statistica 8.0 («StatSoft Inc.», США) и SPSS 16.0 («IBM Inc.», США) для Windows. Для сравнения частот генотипов и аллелей использовался критерий  $\chi^2$  и точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,050$ . Для оценки вероятности развития сердечно-сосудистых заболеваний у носителей определенного генотипа рассчитывалось отношение шансов (OR) с 95 % доверительным интервалом (ДИ).

#### Результаты исследования

Большинство обследованных больных СД 2 типа страдали гипертонической болезнью, более половины имели ишемическую болезнь сердца, 10 % перенесли инфаркт миокарда, 18 % — острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Пациенты, имеющие в анамнезе инфаркт миокарда, достоверно чаще встречались в группе мужчин ( $p = 0,024$ ). Диабетическая ретинопатия наблюдалась у 80 % больных и достоверно чаще встречалась в группе женщин ( $p = 0,030$ ); диабетическая нефропатия — у половины пациентов. Частота сердечно-сосудистых заболеваний в обследованной группе больных СД 2 типа представлена в Таблице 1.

При оценке распределения частот аллелей и генотипов полиморфизмов Q192R гена PON1 и Taq1B гена СЕТР у больных СД 2 типа и у практически здоровых лиц значимых различий между группами выявлено не было (Табл. 2). В обеих группах распределение генотипов находилось в соответствии с равновесием Харди-Вайнберга.

**Таблица 1. Частота сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа**

Сердечно-сосудистые заболевания	Пациенты с СД 2 типа (n = 386)	Женщины с СД 2 типа (n = 299)	Мужчины с СД 2 типа (n = 87)	p
ГБ, % (n)	91 (352)	92 (274)	90 (78)	>0,050
ИБС, % (n)	64 (246)	64 (191)	63 (55)	>0,050
Инфаркт миокарда, % (n)	10 (39)	8 (24)	17 (15)	0,024
ОНМК, % (n)	18 (70)	16 (49)	24 (21)	>0,050
Ретинопатия, % (n)	81 (312)	83 (249)	72 (63)	0,030
Нефропатия, % (n)	50 (194)	52 (155)	45 (39)	>0,050

**Примечание:** СД — сахарный диабет; ГБ — гипертоническая болезнь; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; n — количество больных.

**Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей Q192R полиморфизма гена параоксоназы 1 и Taq1B полиморфизма гена белка, переносящего эфиры холестерина, у больных сахарным диабетом 2 типа и в группе контроля**

Q192R <i>PON1</i>	Генотипы			Аллели	
	QQ	QR	RR	Q	R
СД 2 типа, % (n)	61 (233)	33 (128)	6 (23)	77	23
Контроль, % (n)	67 (129)	29 (56)	4 (7)	82	18
p	> 0,050	> 0,050	> 0,050	> 0,050	> 0,050
Taq1B <i> CETP</i>	Генотипы			Аллели	
	B1B1	B1B2	B2B2	B1	B2
СД 2 типа, % (n)	30 (113)	51 (195)	19 (74)	55	45
Контроль, % (n)	24 (48)	52 (102)	24 (47)	50	50
p	> 0,050	> 0,050	> 0,050	> 0,050	> 0,050

**Примечание:** СД — сахарный диабет; Q192R *PON1* — Q192R полиморфизм гена параоксоназы 1; Taq1B *CETP* — Taq1B полиморфизм гена белка, переносящего эфиры холестерина; n — количество больных.

При сравнительном анализе распределения генотипов исследуемых вариантов генов *PON1* и *CETP* у больных СД 2 типа с учетом сердечно-сосудистых заболеваний установлено, что частота генотипа RR гена *PON1* была достоверно выше в группе больных СД 2 типа, имеющих в анамнезе ОНМК, чем среди лиц контрольной группы (10 % и 4 % соответственно; точный тест Фишера  $p = 0,046$ ) (табл. 3). Также выявлена ассоциация между носительством генотипа RR гена *PON1* и повышением в 2,98 раза риска развития СД 2 типа в сочетании с острым нарушением мозгового кровообращения: OR = 2,98 (95 % ДИ 1,01–8,84).

При сравнительной оценке распределения генотипов Taq1B полиморфизма гена *CETP* установлено, что в группе пациентов, имеющих в анамнезе ОНМК, генотип B1B1 встречался достоверно чаще, чем в группе больных СД 2 типа без острого нарушения мозгового кровообращения (41 % и 27 % соответственно;  $\chi^2 = 4,91$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,027$ ). Также проведенный анализ показал, что носительство генотипа B1B1 гена *CETP* ассоциируется с повышением в 1,85 раза риска развития ОНМК у больных СД 2 типа: OR = 1,85 (95 % ДИ 1,07–3,21). При сравнении частот аллелей и генотипов в группе больных СД 2 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями и в группе контроля было показано, что генотип B1B1 гена *CETP* достоверно чаще встречался среди пациентов, имеющих в анамнезе

ОНМК, чем среди лиц контрольной группы (41 % и 24 % соответственно;  $\chi^2 = 6,64$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,010$ ) (табл. 3). При этом носительство генотипа B1B1 ассоциировалось с повышением в 2 раза риска развития СД 2 типа и острого нарушения мозгового кровообращения: OR = 2,15 (95 % ДИ 1,19–3,87).

Достоверных различий в распределении генотипов полиморфных вариантов генов *PON1* (Q192R/rs662) и *CETP* (Taq1B/rs708272) у больных СД 2 типа, страдающих гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда, имеющих диабетическую ретинопатию и нефропатию, и у пациентов с СД 2 типа без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний выявлено не было.

### Обсуждение результатов

В результате проведенного исследования установлено, что носительство генотипа RR гена *PON1* ассоциируется с повышением риска развития СД 2 типа и острого нарушения мозгового кровообращения. Параоксоназа 1 является ключевым ферментом в процессе перекисного окисления липидов. Исследованный в нашей работе полиморфизм Q192R гена *PON1* представляет собой однонуклеотидную замену, следствием которой является снижение антиоксидантных свойств фермента, что, в свою очередь, может способствовать активации атерогенеза [10].

**Таблица 3. Распределение генотипов Q192R полиморфизма гена параоксоназы 1 и Taq1B полиморфизма гена белка, переносящего эфиры холестерина, у больных сахарным диабетом 2 типа с наличием/отсутствием острого нарушения мозгового кровообращения и в группе контроля**

Q192R <i>PON1</i>	QQ % (n)	QR % (n)	RR % (n)
СД 2 типа + ОНМК [1]	61 (42)	29 (20)	10 (7)
СД 2 типа без ОНМК [2]	61 (191)	34 (108)	5 (16)
Группа контроля [3]	67 (129)	29 (56)	4 (7)
p	> 0,050	> 0,050	[1] vs [3] p = 0,046
Taq1B <i>CEPT</i>	B1B1 % (n)	B1B2 % (n)	B2B2 % (n)
СД 2 типа + ОНМК [1]	41 (27)	44 (29)	15 (10)
СД 2 типа без ОНМК [2]	27 (86)	53 (166)	20 (64)
Группа контроля [3]	24 (48)	52 (102)	24 (47)
p	[1] vs [2] p = 0,027 [1] vs [3] p = 0,010	> 0,050	> 0,050

**Примечание:** СД — сахарный диабет; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; Q192R *PON1* — Q192R полиморфизм гена параоксоназы 1; Taq1B *CEPT* — Taq1B полиморфизм гена белка, переносящего эфиры холестерина; n — количество больных.

Данные о негативном влиянии Q192R варианта гена *PON1* на риск развития церебрального атеросклероза продемонстрированы в ряде исследований. Проведенный I. J. Dahabreh и соавторами метаанализ показал, что носительство аллеля 192R гена *PON1* является фактором риска развития ишемического инсульта [11]. В работе I. Banerjee установлено, что Q192R вариант гена *PON1* ассоциируется с повышением риска развития церебрального инсульта только в европейской популяции [6]. Позднее результаты метаанализа 28 исследований подтвердили взаимосвязь аллеля 192R и генотипа RR гена *PON1* с повышением риска развития ишемического инсульта в различных популяциях больных [12]. Таким образом, данные, полученные в нашей работе, согласуются с результатами ранее проведенных исследований.

Проведенное исследование показало, что носительство генотипа B1B1 гена *CEPT* повышает риск развития острого нарушения мозгового кровообращения у больных СД 2 типа. Белок, переносящий

эфиры холестерина, участвует в регуляции метаболизма ЛПВП и является основным компонентом системы обратного транспорта холестерина [13]. Полиморфизм Taq1B гена *CEPT* представляет собой однонуклеотидную замену, в результате которой формируются два аллеля: B1 и B2. Проведенные ранее исследования показали, что носительство аллеля B2 ассоциируется с пониженной активностью белка, переносящего эфиры холестерина, и со снижением риска развития ишемической болезни сердца [9, 14]. В ряде работ продемонстрировано влияние Taq1B полиморфизма гена *CEPT* на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД 2 типа. В исследовании I. Porchay-Balderelli и соавторов было установлено, что носительство генотипа B1B1 ассоциируется с увеличением риска развития ишемической болезни сердца и внезапной смерти у больных СД 2 типа [15]. В работе, проведенной I. Kawasaki и соавторами, было показано, что частота сердечно-сосудистых осложнений (поражение церебральных

артерий, сосудов сердца и нижних конечностей) достоверно выше у больных СД 2 типа — носителей генотипа В1В1 гена CETP [4], что совпадает с результатами нашего исследования.

Таким образом, проведенное исследование показало, что полиморфные варианты Q192R/rs662 гена параоксоназы 1 и Taq1B/rs708272 гена белка, переносящего эфиры холестерина, следует учитывать при оценке риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД 2 типа, проживающих в Санкт-Петербурге.

#### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

#### Список литературы / References

1. Dedov I, Shestakova MV, Galstyan GR et al. Standards of specialized diabetes care. 7th Edition. Diabetes mellitus. 2015; 18 (1S): 1-171. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 7-й выпуск. Сахарный диабет. 2015; 18 (1S): 1-171.
2. Adams JN, Raffield LM, Freedman BI et al. Analysis of common and coding variants with cardiovascular disease in the Diabetes Heart Study. Cardiovasc Diabetol. 2014; 13: 77.
3. Taskinen MR, Borén J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type. 2 diabetes. Atherosclerosis. 2015; 239 (2): 483-495.
4. Flekac M, Skrha J, Zídková K, et al. Paraoxonase 1 gene polymorphisms and enzyme activities in diabetes mellitus. Physiol Res. 2008; 57 (5): 717-726.
5. Kawasaki I, Tahara H, Emoto M, et al. Relationship between Taq1B cholesteryl ester transfer protein gene polymorphism and macrovascular complications in Japanese patients with type 2 diabetes. Diabetes. 2002; 51: 871-874.
6. Banerjee I. Relationship between Paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms and susceptibility of stroke: a meta-analysis. Eur J Epidemiol. 2010; 25(7): 449-458.
7. Lu Y, Tayebi N, Li H, et al. Association of CETP Taq1B and -629C>A polymorphisms with coronary artery disease and lipid levels in the multi-ethnic Singaporean population. Lipids Health Dis. 2013; 12: 85.
8. Blin N, Stafford DW. A general method for isolation of high molecular weight DNA from eukaryotes. Nucleic Acids Res. 1976; 3 (99): 2303-2308.
9. Ordovas JM, Cupples LA, Corella D, et al. Association of cholesteryl ester transfer protein-Taq1B polymorphism with variations in lipoprotein subclasses and coronary heart disease risk: the Framingham study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000; 20: 1323-1329.
10. Precourt LP, Amre D, Denis MC, et al. The three-gene paraoxonase family: physiologic roles, actions and regulation. Atherosclerosis. 2011; 214: 20-36.
11. Dahabreh IJ, Kitsios GD, Kent DM. et al. Paraoxonase 1 polymorphisms and ischemic stroke risk: a systematic review and meta-analysis. Genet Med. 2010; 12(10): 606-615.

12. Liu H, Xia P, Liu M et al. PON gene polymorphisms and ischemic stroke: a systematic review and meta analysis. Int J Stroke. 2013; 8(2): 111-123.

13. Barter PJ, Rye KA. Cholesteryl ester transfer protein inhibition as a strategy to reduce cardiovascular risk. J Lipid Res. 2012; 53: 1755-1766.

14. Thompson A, Di Angelantonio E, Sarwar N et al. Association of cholesteryl ester transfer protein genotypes with CETP mass and activity, lipid levels, and coronary risk. JAMA. 2008; 18(299): 2777-2788.

15. Porchay-Balderelli I, Pean F, Bellili N. et al. The CETP Taq1B polymorphism is associated with the risk of sudden death in type. 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2007; 30(11):2863-2867.

#### Информация об авторах:

Быстрова Анна Андреевна — к.м.н., доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой имени Г.Ф. Ланга, ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; в.н.с. НИЛ диабетологии Института Эндокринологии, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ким Марина Владимировна — врач-эндокринолог 2 эндокринологического отделения, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Скорюкова Светлана Анатольевна — соискатель ученой степени кандидата медицинских наук кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой имени Г.Ф. Ланга, ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России;

Улитина Анна Сергеевна — к.м.н., старший научный сотрудник отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий, ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России;

Пчелина Софья Николаевна — д.б.н., зав. лабораторией медицинской генетики отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий, ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России;

Баранова Елена Ивановна — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой имени Г.Ф. Ланга, ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; заведующая НИЛ метаболического синдрома Института эндокринологии, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

#### Author information

Anna A. Bystrova, PhD, Associate Professor, Department of faculty therapy with a course of endocrinology, cardiology and functional diagnostics with a clinic named after G. F. Lang, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia; Leading researcher of the laboratory of diabetology, Institute of Endocrinology Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

Marina V. Kim, Endocrinologist, Endocrinology Department 2, Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

Svetlana A. Skoryukova, Postgraduate Student, Department of faculty therapy with a course of endocrinology, cardiology and functional diagnostics with a clinic named

after G. F. Lang, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

Anna S. Ulitina, PhD, Senior Researcher of the Department of molecular, genetic and nanobiological technologies, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

Sofia N. Pchelina, Doctor of biological sciences, Head of the laboratory of medical genetics, Department of molecular, genetic and nanobiological technologies, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

Elena I. Baranova, MD, Professor, Department of faculty therapy with a course of endocrinology, cardiology and functional diagnostics with a clinic named after G. F. Lang, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia; Head of laboratory of the metabolic syndrome of the Institute of endocrinology, Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia.