

С.А. ШТАНДЕЛЬ, И.Р. БАРИЛЯК<sup>1</sup>,  
Н.А. КРАВЧУН, И.А. СНЕГУРСКАЯ<sup>2</sup>,  
Д.К. МИЛОСЛАВСКИЙ<sup>2</sup>, Т.П. ЛЕВЧЕНКО

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского  
АМН Украины», Харьков  
E-mail: shtandel@mail.ru

<sup>1</sup> Научный центр радиационной медицины АМН Украины, Киев

<sup>2</sup> Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины, Харьков

## ИЗУЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДЕТЕРМИНАЦИИ ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА



*На материале, включающем клинико-генеалогические данные о 510 больных сахарным диабетом 2-го типа, 445 – эссенциальной гипертензией, 239 – абдоминальным ожирением и их родственников I степени родства проведено исследование генетической детерминации перечисленных составляющих метаболического синдрома. Результаты компонентного анализа показали значимость генетических факторов в детерминации исследуемых заболеваний и позволили предположить наличие межлокусного взаимодействия в их системе генетического контроля. Тестирование модели Ch. Smith'a показало генетическую самостоятельность перечисленных заболеваний и определило коэффициент генетического сродства изучаемых патологий.*

© С.А. ШТАНДЕЛЬ, И.Р. БАРИЛЯК, Н.А. КРАВЧУН,  
И.А. СНЕГУРСКАЯ, Д.К. МИЛОСЛАВСКИЙ,  
Т.П. ЛЕВЧЕНКО, 2010

**Введение.** Метаболический синдром (МС) – мультифакториальное клиническое явление, обусловленное комплексом генетических, гормональных факторов и особенностями способа жизни человека [1, 2]. МС состоит из таких основных клинических компонентов, как сахарный диабет (СД) 2-го типа, эссенциальная гипертензия (ЭГ), абдоминальное ожирение (АО) и дислипидемия. Наличие всех составляющих МС у одного человека встречается не очень часто, однако, согласно решению большинства экспертов ВОЗ [2], для определения МС достаточно трех его основных компонентов. Распространенность МС в современных популяциях очень высока, а заболеваемость такими его составляющими, как СД 2-го типа, ЭГ и АО, принимает характер пандемии [3]. В современной литературе большое внимание уделяется вопросам наследования составляющих МС. При проведении близнецовых исследований показана высокая конкордантность близнецов по многим критериям МС [4]. Выявлены достоверные генетические и фенотипические корреляции количественных составляющих МС – веса, уровней инсулинорезистентности, триглицеридов, инсулина, показателей артериального давления, сахара крови, холестерина высокой, низкой и очень низкой плотности у моно- и дизиготных близнецов с МС; рассчитаны параметры наследуемости этих составляющих МС и показана их высокая наследуемость [5, 6]. В последнее время многие авторы представили работы, описывающие не только семейное накопление составляющих МС, таких как ожирение [7], семейная дислипидемия [8], но и особенности наследуемости количественных признаков МС – уровни артериального давления, триглицеридов, тощакковой глюкозы, объем талии и т. д. [9, 10]. При помощи факторного анализа было показано, что наследуемость МС составляет 24 % и варьирует от 16 до 60 % для пяти исследуемых компонентов [9]. Обнаружено генетическое взаимодействие между изучаемыми количественными признаками (уровни инсулина, холестерина высокой и низкой плотности и т.д.) [10]. Однако существующие представления о характере наследования количественных составляющих МС не дают полной картины генетической детерминации патологии, так как для его диагностики необходимо наличие как минимум трех его клинических (качественных) состав-

ляющих [2], а не набора только количественных признаков, которые обладают значительной вариабельностью.

Известно, что СД 2-го типа развивается при наличии инсулинорезистентности и инсулиновой недостаточности [11]; манифестация ЭГ вызвана нарушением выработки ренина, катионного противотранспорта, дисфункцией нервных центров регуляции артериального давления и тонуса сосудов, нарушением прессорной и депрессорной систем, аффиностью к медиаторам и локальным изменением сосудов [12]; АО обусловлено нарушением деятельности высших нервных центров терморегуляции энергообмена, взаимодействия адипонектина и лептина, дисфункцией системы адипоцитокитинов и дизэлектrolитными нарушениями [13]. Развитие этих заболеваний возможно только после того, как нарушения обмена достигли пороговых значений. Поэтому для проведения генетического анализа наиболее адекватным представляется предложенный D. Falconer'ом подход, предполагающий использование пороговой модели наследования для качественных составляющих МС [14, 15]. Согласно этому подходу межиндивидуальные различия по качественным признакам описываются дискретным распределением, отражающим наличие в популяции двух и более неперекрывающихся групп индивидов, в каждой из которых признак проявляется альтернативным образом, а отличия по количественным признакам на популяционном уровне описываются непрерывными распределениями, отражающими степень проявления признака [14, 15].

На сегодняшний день полигенный характер наследования составляющих МС не вызывает сомнений. Ряд работ посвященных генетической детерминации СД 2-го типа [16–20], подтвердил полигенный характер его наследования, вклад генетических и средовых факторов в его детерминацию. Показано, что наследуемость СД 2-го типа (как качественного признака) составляет 75–85 % в разных популяциях, тогда как наследуемость уровня сахара крови натощак (в рамках пороговой модели наследования количественных признаков) – 24 % [9]. В рамках исследованных моделей наследования СД 2-го типа и уровней сахара крови не выявлено межаллельного взаимодействия (отсутст-

вие доминантной компоненты). В качестве генов-кандидатов СД 2-го типа сегодня рассматривают гены PPARG, KCNJ11, WFS1, TSF2 [21].

ЭГ также относят к полигенным мультифакториальным патологиям [22]. Согласно имеющимся данным наследуемость уровня артериального давления варьирует от 16 до 50 % [9, 23]. Для ЭГ в качестве генов-кандидатов рассматривается ряд генов, которые прямо или косвенно могут влиять на уровень кровяного давления. Это гены ренин-ангиотензиновой системы, калликреин-кининовой системы, гены, вовлеченные в поддержание сосудистого тонуса, гены адренэргической системы и метаболизма стероидов, а также гены, влияющие на структуру сосудов и водно-солевой гомеостаз и т.д. [24, 25].

Наследуемость индекса массы тела (ИМТ), являющегося основным критерием ожирения, по данным [26] варьирует от 64 до 84 %, объема талии как критерия характера распределения жира – от 27 до 46 % [9]. Считается, что в развитии АО участвуют гены адипонектина, GLUT2, PI3K, GLUT4, PPAR $\alpha$ , C-60G гормон-чувствительной липазы, K121Q полиморфизм гена PC-1, Pro12Ala гена PPAR $\gamma$ 2 [27–29] и т.д. Однако представления о генах-кандидатах, определяющих развитие признака, нуждаются в сведениях о вариантах их межлокусного и межаллельного взаимодействия и роли средовых факторов в проявлении признака.

Генетический анализ предполагает поиск модели, адекватно описывающей особенности наследования заболевания. Состоит он из последовательного тестирования (до выявления модели, параметры которой описывают распределение патологии в семьях и популяции) следующих моделей наследования: моногенной, полигенной и альтернативной (описывающей наследование моногенное с неполной пенетрантностью) [15, 30, 31]. Работ по созданию адекватной модели наследования МС, включающей в себя модели наследования основных его качественных составляющих, на сегодняшний день нет. Модель наследования качественных признаков описывает вклад генетических и средовых факторов в фенотипическую дисперсию заболевания, наличие или отсутствие нелинейных межаллельных и межлокусных взаимодействий. Использование модели

генетической гетерогенности Ch. Smith'a позволяет оценить долю генетического сродства составляющих МС. Поэтому вопросы генетической детерминации МС остаются открытыми.

Целью настоящего исследования было провести генетический анализ, изучить генетическую детерминацию и взаимосвязь клинических составляющих метаболического синдрома — ЭГ, АО и СД 2-го типа.

**Материалы и методы.** Сбор генеалогического материала осуществляли методом единичной регистрации согласно требованиям Комитета экспертов ВОЗ [32]. Обследованы были 510 пробандов с СД 2-го типа, 445 — ЭГ и 239 больных АО, находившихся на лечении в клинике ГУ «Институт проблем эндокринной патологии» и «Институт терапии». Характеристики обследованных больных представлены в табл. 1. Фенотипы родственников устанавливали путем анкетирования и обследования врачами. Накопленную популяционную частоту изученных заболеваний в Харьковской области рассчитывали согласно [33] на основании сведений о возрасте пациента в начале заболевания и возрасте пробанда, которые содержались в 2439 историях болезни (1050 больных ЭГ, 857 — СД 2-го типа и 532 — АО), имеющих в районных поликлиниках, а также сведений об общей численности населения области [34]. Выборку формировали по первичному обращению в период 2005 г. Генетический анализ осуществляли при помощи последовательного тестирования моногенной менделевской [30, 35] и полигенной с пороговым эффектом (D. Falconer'a) моделей наследования [14, 36–39]. Влияние генетических и средовых факторов в рамках модели D. Falconer'a определяли путем компонентного анализа. Схема разложения общей фенотипической дисперсии включала в себя оценки генетических компонент  $G_A$ ,  $G_{AA}$ ,  $G_D$ , обусловленных соответственно аддитивным, эпистатическим действием и эффектами доминирования аутомных генов и средовых компонент ковариаций между родственниками, обусловленных принадлежностью к общему дому ( $E_{CH}$ ) и одному поколению ( $E_{GG}$ ) [36]. При использовании данных о родителях и сибсах  $G_A = (G_A + 0,5G_{AA} + 2E_{CH})$ , а  $G_D = (G_D + 4E_{GG})$ . Для получения оценок изучаемых компонент использовали коэффициенты корреляции, вы-

Таблица 1  
Характеристика обследованных больных

Тип патологии у пробанда	Количество обследованных больных			Средний возраст	
	Мужчины	Женщины	Всего	начала заболевания	пробанда
ЭГ	127	318	445	40,80 ± 0,56	52,12 ± 0,38
АО	66	173	239	28,52 ± 1,55	51,55 ± 0,78
СД 2-го типа	236	274	510	44,54 ± 0,50	53,94 ± 0,47

численные по уравнениям квазинепрерывной модели [15]. Исследование генетической гетерогенности заболевания осуществляли по методу Ch. Smith'a [40], модели, применяемой для выяснения генетической гетерогенности упомянутых заболеваний, в случае если показано соответствие их наследования параметрам пороговой модели D. Falconer'a. В результате тестирования этой модели на основе прямых и перекрестных коэффициентов корреляции в парах «пробанд — родитель» получают коэффициент «генетического сродства»  $r_G$ , величина которого показывает долю общих генов, участвующих в системах генетического контроля изучаемых заболеваний [40].

**Результаты исследований и их обсуждение.** Исходные данные, послужившие основой для генетического анализа, представлены в табл. 2. Частоты больных среди родственников первой и второй степени родства указывают на семейное накопление изучаемых составляющих МС. Так, частота выявления больных данной патологией родственников у обследованных больных выше, чем распространенность заболевания в популяции. Например, для ЭГ встречаемость заболевания у родителей превышает популяционную частоту в 1,7 раза ( $p < 0,001$ ), при АО — в 2,78 раза ( $p < 0,001$ ), при СД 2-го типа — в 5,24 раза ( $p < 0,001$ ).

Тестирование моногенной менделевской модели наследования показало несоответствие фактического распределения больных среди sibсов во всех типах браков теоретически ожидаемому ( $t < 0,001$ ) для моногенной аутомно-рецессивной модели наследования при всех изучаемых патологиях. Аутомно-доминантную модель отвергали из-за наличия больных

Таблица 2  
Частота заболеваний среди родственников пробандов и в популяции

Заболевание и группа родственников	Общее число	Больные	
		Абс.	%
<b>ЭГ</b>			
сibsы	748	173	23,13 ± 1,54
родители	887	338	38,11 ± 1,63
дети	697	28	4,02 ± 0,74
родители + дети	1584	366	23,11 ± 1,06
деды (бабки)	1265	114	9,01 ± 0,81
дяди (тетки)	1984	184	9,27 ± 0,65
популяция			22,99 %
<b>АО</b>			
сibsы	356	54	15,17 ± 1,90
родители	478	69	14,44 ± 1,61
дети	366	16	4,37 ± 1,07
родители + дети	844	85	10,07 ± 1,04
деды (бабки)	740	26	3,51 ± 0,68
дяди (тетки)	1062	66	6,24 ± 0,74
популяция			5,20 %
<b>СД 2-го типа</b>			
сibsы	886	77	8,69 ± 0,95
родители	1013	161	15,89 ± 1,15
дети	791	7	0,88 ± 0,33
родители + дети	1804	168	9,31 ± 0,68
деды (бабки)	1568	28	1,79 ± 0,33
дяди (тетки)	2530	107	4,23 ± 0,16
популяция			3,03 %

Таблица 3  
Коэффициенты корреляции между родственниками

Родственники	Тип патологии у пробанда	
	ЭГ	АО
Сibsы	0,025 ± 0,017	0,314 ± 0,042
Родители	0,339 ± 0,020	0,295 ± 0,036
Родители + дети	0,025 ± 0,024	0,180 ± 0,029

потомков у здоровых родителей. В связи с этим определение значимости генетических и средовых факторов в детерминации исследуемых составляющих метаболического синдрома было проведено по методу D. Falconer'a для полигенной пороговой модели наследования. В рамках этой модели из всех возможных решений в качестве адекватного использовали вари-

ант решения, в котором присутствовала аддитивная компонента и отсутствовали отрицательные значения других компонент.

Подробный анализ особенностей генетической детерминации СД 2-го типа, проведенный нами ранее [19, 20], показал генетическую однородность патологии, существенную роль генетических факторов в его формировании, наличие нелинейных межлокусных взаимодействий и возможное влияние ограниченного числа генов с выраженным эффектом в его детерминации. Для разложения общей фенотипической дисперсии подверженности заболеванию были получены коэффициенты корреляции между родственниками (табл. 3). Для ЭГ коэффициенты корреляции в парах «родители – дети» были выше, чем соответствующие показатели в парах сibsов. Это может формально свидетельствовать либо об отсутствии нелинейных межаллельных взаимодействий для ЭГ, либо о наличии некоего дополнительного фактора негенетической природы. Учитывая, что рассматриваемые заболевания являются зависимыми от возраста, можно предположить, что возраст и является фактором, влияющим на вариации корреляций между родственниками. Подход к изучению признаков с варьирующим возрастом манифестации состоит в учете влияния возрастного фактора при разложении общей (для всей популяции) фенотипической дисперсии подверженности. При этом набор исходных данных составляется по классам родственников, что и является основой для разложения и интерпретации получаемых результатов, которые показывают, что при наборе исходных данных о классах родственников, идентичных с генетической точки зрения (родители и дети пробандов), возрастной фактор почти вдвое уменьшает коэффициенты корреляции в объединенной группе «пробанд – родители + дети» по сравнению с группами «пробанд – родитель» (табл. 3). При проведении компонентного анализа использованы данные о сibsах и родителях, что давало примерно одинаковое завышение всех коэффициентов корреляции и позволяло в определенной степени скорректировать искажения, вызванные влиянием возраста.

Получены оценки наследуемости «в узком смысле», свидетельствующие о существенном

участии генетических факторов в формировании всех исследуемых заболеваний (табл. 4). Для ЭГ этот показатель составил 67,8 %, для АО – 59,0 %. При уточнении характера взаимодействия участвующих в генетической детерминации факторов, помимо аддитивной компоненты  $G_A$ , провели оценку генетической доминантной компоненты  $G_D$ , соответствующей эффектам доминирования, а также средней составляющей  $E$ .

При разложении общей фенотипической дисперсии подверженности к ЭГ с использованием данных о родителях и сибсах подходящим оказалось решение, включающее оценку  $G_A = 67,80 \pm 2,00$  % (табл. 4). Оценка  $G_A$  в приведенном решении могла быть теоретически завышена за счет входящих в нее  $1/2$  оценки эпистатической генетической компоненты и удвоенной оценки систематической средней компоненты «общего дома» [36]. Оценка доминантной компоненты принимала отрицательные значения, что, однако, не дает возможности полностью отрицать наличие эффектов доминирования в детерминации ЭГ ввиду возможного влияния возрастного фактора на их выявление. Для элиминирования возрастного фактора была сделана попытка оценить распределение больных ЭГ родителей и сибсов в группе больных, которым на момент обследования было больше 65 лет, а их сибсы были не моложе 60 лет. Выбор этого возрастного периода обусловлен тем, что в возрастном периоде свыше 60 лет заболевает всего около 8,0 % всех заболевших ЭГ. Такой подход позволил минимизировать действие возрастного фактора и определить, действительно ли возраст является причиной, определяющей отсутствие  $G_D$ . Положительные значения генетической доминантной компоненты возможны в случаях, если коэффициенты корреляции в парах «пробанд – родитель» меньше, чем соответствующие показатели в парах сибсов [15]. Исходя из того, что для расчета коэффициентов корреляции используют показатели популяционной частоты и частоты пораженных родственников, соотношение между процентами пораженных сибсов и родителей в конечном счете определяет преобладание коэффициента корреляции в парах «пробанд – сибс» и «пробанд – родитель». Анализ семей-

Таблица 4  
Компонентное разложение фенотипической дисперсии, %

Компоненты	Заболевание	
	ЭГ	АО
Коэффициент наследуемости ( $G_A$ )	67,80 ± 2,00	59,00 ± 7,20
Доминантная компонента ( $G_D$ )	–	7,60 ± 22,13
Генетическая составляющая ( $G$ )	67,80	66,60
Средовая составляющая ( $E$ )	32,20	33,40

ного накопления ЭГ в усеченной выборке из 86 пробандов в возрасте на момент обследования старше 65 лет с сибсами старше 60 лет показал преобладание больных ЭГ родителей над пораженными сибсами – 28,92 ± 3,67 и 22,54 ± 3,19 % соответственно. При этом процент больных ЭГ сибсов в усеченной выборке практически не отличался от показателя в целом по выборке 23,13 ± 1,54 %. Следовательно, отсутствие доминантной генетической компоненты в вариантах решения разложения фенотипической дисперсии вызвано отсутствием нелинейных межallelельных взаимодействий. Полученные результаты позволяют предполагать наличие нелинейных генетических эффектов, в частности эффектов взаимодействия генов, что можно рассматривать как указание на отклонение от аддитивного взаимодействия факторов и что свидетельствует о вероятном влиянии ряда генов с выраженным эффектом в детерминации ЭГ. Полученные данные согласуются с уже имеющимися в литературе сведениями о генах, участвующих в системе генетического контроля ЭГ [24, 25].

При разложении общей фенотипической дисперсии подверженности к АО с использованием данных о родителях и сибсах подходящим оказалось решение, включающее оценки  $G_A = 59,00 \pm 7,20$  % и  $G_D 7,60 \pm 22,13$  % (табл. 4). В упомянутом решении оценка  $G_A$  также могла быть теоретически завышена за счет входящих в нее  $1/2$  оценки эпистатической генетической компоненты и удвоенной оценки систематической средней компоненты «общего дома» [36].

Анализ взаимосвязи между подверженностями к исследуемым заболеваниям

Заболевание у пробанда	Родители				Оценки наследуемости, %	Коэффициенты корреляции между подверженностями ( $r_G$ )
	СД 2-го типа	ЭГ	АО	Всего		
СД 2-го типа	161	224	42	1013	80,14	АО-СД 2-го типа $r_G = 0,612$
ЭГ	36	338	63	887	67,80	ЭГ-СД 2-го типа $r_G = 0,260$
АО	35	182	69	478	59,00	ЭГ-АО $r_G = 0,402$

Таким образом, помимо того, что в детерминации АО генетические факторы играют существенную роль, следует отметить и существование нелинейных межallelельных взаимодействий в системе генетического контроля заболевания. Следует отметить также большую, чем при СД 2-го типа и ЭГ, средовую составляющую  $E$  в общей фенотипической дисперсии подверженности к АО (табл. 4). Аддитивная компонента  $G_A$  для этой составляющей метаболического синдрома меньше, чем при ЭГ, а оценка доминантной компоненты, имеющей большую ошибку, могла быть завышена за счет теоретически входящей в нее учетверенной оценки систематической средовой компоненты, определяемой факторами принадлежности к одному поколению [36]. Влияние таких факторов может быть несущественным либо отсутствовать вообще, однако, не располагая данными по этому вопросу, полностью отвергнуть их существование нельзя.

Полученные результаты позволяют предполагать наличие в детерминации АО как нелинейных генетических эффектов, так и нелинейных межallelельных взаимодействий. При этом эффекты взаимодействия генов можно рассматривать как указание на отклонение от аддитивного взаимодействия факторов и вероятном влиянии одного либо ограниченного числа генов с выраженным эффектом. Полученные данные согласуются с уже имеющимися в литературе сведениями о генах, участвующих в системе генетического контроля АО [26–29].

Учитывая то, что наследование всех основных клинических составляющих метаболического синдрома (СД 2-го типа [19, 20], ЭГ и АО) описывается параметрами полигенной пороговой модели D. Falconer'a, для исследо-

вания взаимосвязи между подверженностями к ЭГ, СД 2-го типа и АО была протестирована модель Ch. Smith'a [40]. Исследование взаимосвязей между подверженностями к ЭГ, СД 2-го типа и АО проводилось с использованием данных о родителях. Прямые и перекрестные корреляции, служащие для ее вычисления, завышаются в равной степени. Невысокие значения коэффициентов корреляции между подверженностями (табл. 5) к исследуемым заболеваниям указывают на их генетическую самостоятельность, хотя и демонстрируют, что их подверженности перекрываются. Таким образом, общие гены, определяющие подверженности к АО и СД 2-го типа, составляют 61,2 %, к ЭГ и АО – 40,2 %, а к ЭГ и СД 2-го типа – 26,0 %. Следует отметить большую генетическую общность между АО и СД 2-го типа, а также между АО и ЭГ, чем между ЭГ и СД 2-го типа.

**Выводы.** Показана существенная роль генетических факторов в формировании ЭГ и АО. Проведенный анализ выявил соответствия наследования ЭГ и АО параметрам полигенной пороговой модели D. Falconer'a. Представленная модель предполагает наличие нелинейных генетических эффектов, в частности эффектов взаимодействия генов, что можно рассматривать как указание на отклонение от аддитивного взаимодействия факторов и вероятное влияние ряда генов с выраженным эффектом в детерминации ЭГ и АО. Подтверждена генетическая самостоятельность таких основных клинических составляющих метаболического синдрома, как ЭГ, АО и СД 2-го типа. В рамках модели Ch. Smith'a доля общих генов, определяющих подверженности к АО и СД 2-го типа, составляет 61,2 %, к ЭГ и АО – 40,2 %, а к ЭГ и СД 2-го типа – 26,0 %.

S.A. Shtandel, I.R. Barilyak, N.A. Kravchun,  
I.A. Snegurskaya, D.K. Miloslavskiy, T.P. Levchenko

STUDY OF GENETIC DETERMINATION  
OF METABOLIC SYNDROME  
BASE CLINICAL COMPONENTS

Genetic analysis was carried out on the material including clinic and genealogical data about 510 patients with type 2 Diabetes Mellitus, 445 Essential Hypertension individuals, 239 abdominal obesity persons and their 1<sup>st</sup> degree relatives. It has been shown that the Essential Hypertension and abdominal obesity distribution in the population and families can be described by means of a variants polygene model with essential influence of the major genes. Gene complexes of predisposition to obesity, Essential Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus are independent, however, their liabilities are covered.

С.А. Штандель, І.Р. Баріляк, Н.О. Кравчун,  
І.О. Снігурська, Д.К. Мілославський, Т.П. Левченко

ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕНЕТИЧНОЇ ДЕТЕРМІНАЦІЇ  
ОСНОВНИХ КЛІНІЧНИХ КОМПОНЕНТІВ  
МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

На матеріалі клініко-генеалогічних даних про 510 хворих на цукровий діабет 2-го типу, 445 на есенціальну гіпертонію, 239 на абдомінальне ожиріння та їх родичів I ступеня спорідненості проведено дослідження генетичної детермінації складових метаболічного синдрому. Результати компонентного аналізу показали значущість генетичних факторів в детермінації захворювань, що вивчались, та дозволили припустити наявність міжлокусної взаємодії у їхніх системах генетичного контролю. Тестування моделі Ch. Smith'a виявило генетичну самостійність вказаних захворювань та визначило коефіцієнт генетичного споріднення між схильностями до хвороб, що вивчались.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Halmos T., Jermendy G. Metabolic syndrome-X at the turn of the millennium (Theoretical aspects with practical consequences) // *Orv. Hetil.* – 2000. – **50**, № 10. – P. 2701–2709.
2. Hauner H. Insulin resistance and the metabolic syndrome-a challenge of the new millennium // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2002. – **56**, Suppl. 1, № 3. – P. 25–29.
3. Kolovou G.D., Anagnostopoulou K.K., Salpea K.D., Mikhailidis D.P. The prevalence of metabolic syndrome in Various populations // *Amer. J. Med. Sci.* – 2007. – **333**, № 6. – P. 362–371.
4. Poulsen P., Vaad A., Kyvik K., Beck-Nielsen H. Genetic versus environmental aetiology of the metabolic syndrome among male and female twins // *Diabetologia.* – 2001. – **44**, № 5. – P. 537–543.
5. Benyamin B., Sevensen T.I., Schousboe K., Fenger M., Vissecher P.M., Kyvik K.O. Are there common genetic and environmental factors behind the endophenotypes associated with the metabolic syndrome? // *Diabetologia.* – 2007. – **50**, № 9. – P. 1880–1888.
6. Souren N.Y., Paulussen A.D.C., Loos R.J.F., Gielen M., Beunen G., Fagsrd R., Derom C., Vlietinck R., Zeegers M.P. Anthropometry, carbohydrate and lipid metabolism in the East Flanders Prospective Twin Survey: heritabilities // *Diabetologia.* – 2007. – **50**, № 10. – P. 2107–2116.
7. Taton J. Otylosc patofizjologia, diagnostyka, leczenie. – Warszawa, 1981. – 363 p.
8. Graaf J.De, Veerkamp M., Stalenhoef A. Metabolic pathogenesis of familial combined hyperlipidaemia with emphasis on insulin resistance, adipose tissue metabolism and free fatty acids // *Roy. Soc. Med.* – 2002. – **95**, Suppl. 42. – P. 46–51.
9. Lin H.-F., Boden-Albala B., Juo S.H. et al. Heritabilities of the metabolic syndrome and its components in the Northern Manhattan Family Study // *Diabetologia.* – 2005. – **48**, № 10. – P. 2006–2012.
10. Chiu Y.-F., Chuang L.M., Kao H.-Y., Ho L.T., Ting C.-T., Hung Y.-J., Chen Y.-D., Donlon T., Curb J.D., Quertermuos T., Hsiung C.A. Bivariate genome-wide scan for metabolic phenotypes in non-diabetic Chinese individuals from the Stanford, Asia, and Pacific Program of Hypertension and Insulin Resistance Family Study // *Diabetologia.* – 2007. – **50**, № 8. – P. 1631–1640.
11. Gerich J.E. The genetic basis of type 2 diabetes mellitus : Impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity // *Endocrine Rev.* – 1998. – **19**, № 4. – P. 491–503.
12. Sanjay V., Tiwari S.C. Essential hypertension // *Pathogen. and Pathophysiol.* – 2001. – **2**, № 3. – P. 140–161.
13. Bray G.A., Gray D.S. Obesity. Part I. Pathogenesis // *West J. Med.* – 1988. – **149**, № 10. – P. 429–441.
14. Falconer D.S. The inheritance of liability to certain diseases, estimated from the incidence among relatives // *Ann. Hum. Genet.* – 1965. – **29**. – P. 51–58.
15. Falconer D.S. Introduction to quantitative genetics. – New York : Longman, 1989. – 485 p.
16. Н. Б. Керими, А. С. Сергеев, А. Г. Мазовецкий и др. Генетический анализ структуры предрасположенности к сахарному диабету. Сообщ. 2. Распространенность, заболеваемость и наследуемость сахарного диабета // *Генетика.* – 1984. – **20**, № 1. – С. 166–176.
17. Ghosh S., Schork N.J. Genetic analysis of NIDDM. The study of quantitative traits // *Diabetes.* – 1996. – **45**, № 1. – P. 1–14.
18. McCarthy M., Froguel P., Hitman G.A. The genetics of non-insulin-dependent diabetes mellitus: tools and aims // *Diabetologia.* – 1994. – **37**. – P. 959–968.
19. Shtandel S., Finogenova S., Atramentova L. The study of

- non-insulin-dependent diabetes mellitus genetic determination // *Diabetologia*. – 1998. – **41**, Suppl. 1. – P. A104.
20. Штандель С.А., Атраментова Л.А., Финогонова С.А., Геворкян А.Р. Генетический анализ эндокринных заболеваний щитовидной и поджелудочной желез // *Цитология и генетика*. – 2000. – **34**, № 3. – С. 34–42.
  21. Frayling T.M., McCarthy M.I. Genetic studies of diabetes following the advent of the genome-wide association study: where do we go from here? // *Diabetologia*. – 2007. – **50**, № 11. – P. 2229–2233.
  22. Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur. Heart J.* – 2007. – **28**. – P. 1462–1536.
  23. Groop L. Genetics of the metabolic syndrome // *Brit. J. Nutr.* – 2000. – **83**, Suppl. 1. – P. 39–48.
  24. Гинтер Е.К. Эволюция представлений о генетической природе мультифакториальных заболеваний // *Мед. генетика*. – 2003. – **2**, № 4. – С. 146–156.
  25. Ровда Ю.И., Ровда Т.С. Артериальная гипертензия у подростков. Метаболический синдром // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2001. – **14**, № 2. – С. 13–17.
  26. O’Rahilly I., Farooqi S. Genetics of obesity // *Phil. Trans. R. Soc. B.* – 2006. – **361**. – P. 1095–1105.
  27. Klannemark M., Large V., Österlund T. et al. The hormone-sensitive lipase C-60G gene polymorphism is associated with abdominal obesity // *Diabetologia*. – 2002. – **45**, Suppl. 1. – P. 124.
  28. Baratta R., Frittitta L., Spampinato D. et al. Obesity and the PC-1 gene K121Q polymorphism have additive effects in causing insulin resistance // *Abstr. of VIII<sup>th</sup> International Symp. of Insulin Receptors and Insulin Action*. – Geneva, 2001. – P. 119.
  29. Lyssenko V., Orho-Melandar M., Almgren P. et al. The PPAR $\gamma$ 2Pro12Ala polymorphism protects high-risk individuals from worsening of insulin sensitivity and glucose tolerance. Results from a 4-year follow up in the Botnia study // *Diabetologia*. – 2002. – **45**, Suppl. 1. – P. A125.
  30. Беневоленская Л.И., Мякоткин В.А., Ондрашик М., Гёмер Б. Клинико-генетические аспекты ревматических болезней. – М.: Медицина, 1989. – 224 с.
  31. Лильин Е.Т., Трубников В.И., Ванюков М.М. Введение в современную фармакогенетику. – М., 1984. – 162 с.
  32. *Методология семейных исследований генетических факторов* : Докл. научн. группы ВОЗ // Серия техн. докл. ВОЗ, 1972. – № 466. – С. 5–11.
  33. Кураева Т.Л., Сергеев А.С., Мазовецкий А.Г., Королева А.Г. Медико-генетическое консультирование родственников больных сахарным диабетом 1 типа // *Пробл. эндокринологии*. – 1991. – **37**, № 2. – С. 14–17.
  34. Тронько М.Д., Чернобровий А.Д. Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2004 рік. – Київ, 2005.
  35. Wald J. Статистические методы, применяемые в генетике человека // *Проблемы медицинской генетики*. – М.: Медицина, 1970. – С. 130–154.
  36. Беневоленская Л.И., Финогонова С.А., Алексева Л.И и др. Исследование генетической детерминации ревматоидного артрита // *Генетика*. – 1991. – **27**, № 2. – С. 335–339.
  37. Сергеев А.С. Анализ фенотипических корреляций между качественными признаками. Сообщ. 1. Генетический анализ структуры связей между мультифакториальными признаками // *Генетика*. – 1980. – **16**, № 9. – С. 1666–1676.
  38. Elston R.C. Major locus analysis for quantitative traits // *Amer. J. Hum. Genet.* – 1979. – **31**. – P. 655–661.
  39. Nancy W.E., Corey L.A. Genetic models for the analysis of data from the families of identical twins // *Genetics*. – 1976. – **83**. – P. 811.
  40. Smith Ch. Statistical resolution of genetic heterogeneity in familial diseases // *Ann. Hum. Genet.* – 1976. – **39**. – P. 281–291.

Поступила 26.11.08