

УДК 61:006+616/618:616.1-084

ISSN 1605-7295 (Print)

ISSN 2522-1175 (Online)

Персоналізовані підходи до первинної профілактики серцево-судинних захворювань

Мета роботи – оцінити антропометричні показники, рівень ліпідів крові, а також їх динаміку при модифікації способу життя в осіб з різними варіантами поліморфних локусів генів β -адренергічних рецепторів.

Матеріали та методи. До дослідження було включено 110 осіб з помірним і високим серцево-судинним ризиком. Визначали артеріальний тиск, зріст, масу тіла, склад тіла (Body Composition Monitor BF511, Omron). Для оцінки фізичної активності використовували опитувальник International Questionnaire on Physical Activity. Пацієнтові надавали індивідуалізовані рекомендації щодо розширення фізичної активності, розроблені за допомогою комп'ютерної програми «Обмін речовин» (НВФ Літех, РФ) на основі генетичного тестування. Рівень загального холестерину і його фракцій визначали ферментативним методом (аналізатор HumaStar 200). Генотипування поліморфних сайтів генів ADRB2 (Gln27Glu, C 531G, rs1042714 і Agr16Gly, A46G, rs1042713) й ADRB3 (Trp64Agr, T190C, rs4994) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу (набори реактивів SNP-експрес-SHOT, НВФ «Літех»). Статистичний аналіз проводили за допомогою програми SPSS 17.0.

Результати та обговорення. Встановлено, що носії генотипу CC поліморфного локусу C531G гена ADRB2, генотипів AA + AG поліморфного локусу A46G гена ADRB2 і генотипу TC поліморфізму T190C гена ADRB3 мають більш низьку частку м'язової тканини. Розширення фізичної активності в осіб з наявністю генотипів AA + AG поліморфного локусу A46G гена ADRB2 і TT локусу T190C ADRB3 супроводжується достовірним зниженням частки жирової тканини ($p = 0,0061$ та $p = 0,0004$; W відповідно) та збільшенням частки м'язової тканини ($p = 0,0061$ та $p = 0,0031$; W відповідно). У носіїв генотипів AA + AG поліморфного локусу A46G гена ADRB2 і генотипу TT поліморфізму T190C гена ADRB3 при розширенні фізичної активності також відзначено достовірне зниження холестерину ліпопротеїнів низької щільності ($p = 0,029$ та $p = 0,021$; W відповідно).

Висновки. Носійство генотипів AA + AG поліморфного локусу A46G гена ADRB2 і TT локусу T190C ADRB3 асоційоване з достовірним зниженням частки жирової тканини і збільшенням частки м'язової тканини, а також достовірним зниженням холестерину ліпопротеїдів низької щільності при розширенні фізичної активності.

Ключові слова:

холестерин, надлишкова вага, первинна профілактика, поліморфізм бета-адренорецепторів.

Частота виникнення серцево-судинних захворювань суттєво знизилась протягом останніх років, насамперед завдяки проведенню системних скоординованих профілактичних заходів з виявлення і корекції факторів ризику. В той же час серцево-судинні захворювання залишаються основною причиною смерті в більшості країн світу. Незважаючи на те, що рекомендації з корекції факторів ризику розроблені достатньо добре і детально, впровадження їх у клінічну роботу залишається вкрай незадовільним. Дослідження EUROASPIRE IV продемонструвало, що серед пацієнтів, які отримували препарати для контролю артеріального тиску, тільки у 35,0% чоловіків і 48,4% жінок було зафіксовано артеріальний тиск $\leq 140/90$ мм рт. ст. Ще рідше



Г.Д. Фадєєнко,
Г.С. Ісаєва,
В.Ю. Гальчінська,
Т.М. Бондар

ДУ «Національний інститут імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Фадєєнко Галина Дмитрівна
д. мед. н. проф., директор

61039, м. Харків, просп. Л. Малої, 2А
Тел. (057) 373-90-32
E-mail: info@therapy.gov.ua

Стаття надійшла до редакції
16 травня 2019 р.

пацієнти мають цільовий рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Наприклад, рівень ХС ЛПНЩ менше 2,5 ммоль/л серед тих, хто отримував ліпідознижуючі препарати, було зафіксовано лише у 39,9% чоловіків і 27,0% жінок [8]. Ще більш складним завданням виявляється корекція способу життя. Наприклад, тільки 23,6% чоловіків і 13,0% жінок зазначили, що регулярно, тричі на тиждень, мають важке фізичне навантаження тривалістю більше 20 хв [8]. Серед можливих причин цього явища — низька комплаєнтність пацієнтів до призначень лікарів, невиконання стандартизованих рекомендацій самими лікарями, незадовільний психологічний контакт лікар—пацієнт, низький рівень освіти самих пацієнтів, низьке соціально-економічне становище пацієнтів та ін. Безумовно, достатньо велике значення має генетична схильність пацієнтів до тих чи інших порушень обміну речовин [10]. Якби причини не лежали в основі недостатнього контролю основних факторів ризику, слід визнати, що стандартизовані рекомендації не можуть бути рівнозначно застосовані до всіх хворих, і далеко не завжди їх виконання дає бажаний результат. Існують різні стратегії підвищення ефективності профілактичних заходів. Більш глибокому впровадженню стандартизованих рекомендацій сприяють освітні програми для лікарів і пацієнтів. Також велике значення мають державні програми з реімбурсації медичних витрат пацієнтів, що робить лікування більш доступним. Але навіть серед пацієнтів, які отримують терапію в повному обсязі та мають доступ до професійних консультантів із здорового способу життя, не завжди вдається досягнути бажаного результату. При цьому найбільші труднощі очікують лікаря при спробі корекції поведінкових факторів ризику. Наприклад, у Швейцарії не більше 30% пацієнтів, що отримали професійні консультації з профілактики, мають рекомендований рівень фізичної активності [16]. За даними інтернет-ресурсу Digital.nhs.uk, у Великій Британії 35% чоловіків і 24% жінок мають необхідний рівень фізичної активності, і лише 29% пацієнтів вживають необхідну кількість овочів та фруктів. Наведені дані дозволяють припустити, що стандартні рекомендації, розроблені для усередненого пацієнта, «працюють» далеко не завжди, і сьогодні диктує необхідність пошуку нових стратегій.

Одним з таких стратегічних напрямів є персоналізована, або «точна», медицина (*precision medicine*). Під нею розуміють стратегію профілактики і лікування, яка базується на індивідуальних генетичних факторах, урахуванні особливостей оточуючого середовища, індивідуаль-

ному досвіді пацієнта. Відомо, що модифікація способу життя, що включає розширення фізичного навантаження, дієтичні заходи, в одних осіб приводить до швидких позитивних змін, тоді як інші можуть роками займатися спортом, дотримуватися дієти, але зміни з боку маси тіла, глюкози і ліпідів будуть мінімальними. Достатньо складно встановити, в якій кількості пацієнтів втручання щодо корекції способу життя виявились неефективними. Як правило, автори надають середні показники зниження маси тіла або зміни метаболічних параметрів. Тим не менш, у своїй роботі А. Goday та співавт. демонструють, що при призначенні дієти із значним обмеженням добової калорійної цінності зниження маси тіла на 10% було досягнуто у 85% пацієнтів. При стандартному обмеженні раціону тільки 17,6% учасників дослідження досягли бажаних антропометричних показників [3]. Наведені цифрові дані з погляду персоналізованої медицини дозволяють поставити наступні запитання: чому 17,6% пацієнтів мали задовільний результат при стандартному обмеженні калоражу, а 15% не мали ефекту при жорсткому його обмеженні?

Іншими словами, пошук індивідуальних генетичних факторів, які б сприяли більш ефективній відповіді на певний тип дієтичного втручання або фізичного навантаження, дозволив би більш точно підбирати тип втручання і, як наслідок, отримувати кращі результати.

Мета роботи — оцінити антропометричні показники, рівень ліпідів крові, а також динаміку цих параметрів при модифікації способу життя в осіб з різними варіантами поліморфних локусів генів β -адренергічних рецепторів.

Матеріали та методи

Дизайн дослідження. Дослідження проводилось на базі ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». На першому етапі дослідження оцінювали рівень фізичної активності, антропометричні показники, артеріальний тиск, загальний холестерин (ЗХС) та його фракції. На другому етапі оцінювали вплив збільшення фізичного навантаження на антропометричні показники, артеріальний тиск, ліпіди крові. До другого етапу дослідження залучали тільки пацієнтів з низькою фізичною активністю. Фізичну активність вважали низькою, якщо пацієнт набрав менше 21 бала за тестом «міжнародний опитувальник з фізичної активності» (International Questionnaire on Physical Activity — IPAQ). Розширення фізичного навантаження констатували, якщо пацієнт після отриманих рекомендацій мав 25 балів за даними IPAQ. Усі пацієнти також отримували стандартні дієтичні

рекомендації для корекції дисліпідемії [12]. Виконання рекомендацій оцінювали за даним щоденника пацієнта. Дані пацієнтів, які не виконували рекомендацій, виключали з аналізу.

Обстежена популяція. У дослідженні взяли участь 110 осіб, які мали помірний або високий серцево-судинний ризик і медіана віку яких дорівнювала 44,2 [31,1–50,5] року. Критеріями включення до дослідження були: помірний і високий серцево-судинний ризик, бажання і можливість дотримувати рекомендації лікаря щодо розширення фізичного навантаження і харчування. Серед пацієнтів, які брали участь у дослідженні, 35 (23,3%) мали гіпертонічну хворобу I–II стадії. У дослідження не включали пацієнтів з ішемічною хворобою серця; тих, що мали інсульт в анамнезі; пацієнтів з доведеним атеросклеротичним ураженням коронарних артерій; серцевою недостатністю; тих, що отримували статини; пацієнтів з порушеннями гормонпродукуючої функції щитоподібної залози; пацієнтів, які страждають на захворювання, що порушують фізичну активність, рухливість; пацієнтів, що дотримуються дієти із значним обмеженням нутрієнтів; пацієнтів, які на початку дослідження мали регулярні спортивні тренування; пацієнтів з індексом маси тіла (ІМТ) більше 40 кг/м²; осіб, які страждають на цукровий діабет 1 і 2 типу. Для корекції артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу використовували раміприл в дозі 5–10 мг/добу, в разі неостатнього ефекту призначали амлодипін у дозі 5–10 мг на добу.

Оцінка серцево-судинного ризику. Оцінку серцево-судинного ризику проводили відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів з профілактики серцево-судинних захворювань (2016) [12].

Інструментальні дослідження. Усім пацієнтам визначали артеріальний тиск, зріст, масу тіла, склад тіла. Визначення артеріального тиску проводилось відповідно до діючих рекомендацій Європейського товариства кардіологів з артеріальної гіпертензії.

Антропометричні показники оцінювали в легкому одязі, без взуття, в першій половині дня. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}$.

Склад тіла визначали методом біоелектричного імпеданса за допомогою приладу Body Composition Monitor BF511, виробництва Omron (Китай).

Біохімічні дослідження. Забір зразків крові для визначення рівня глюкози і холестерину (ХС) проводився в першій половині дня, натщесерце, після 9-годинного інтервалу без прийому їжі

з кубітальної вени в об'ємі 10 мл. Рівень загального ХС, тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) визначали ферментативним методом на біохімічному аналізаторі HumaStar 200 (Human, Німеччина) з використанням наборів реактивів Human (Німеччина). Рівень холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) розраховували за формулою:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ТГ} / 2,2.$$

Рівень ХС ЛПНЩ розраховували за формулою W.T. Friedewald:

$$\begin{aligned} \text{ХС ЛПНЩ (ммоль/л)} &= \\ &= 3\text{ХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - \text{ТГ} / 2,2. \end{aligned}$$

Генетичні дослідження. Кров для молекулярно-генетичних досліджень відбирали у вакуутайнери VACUTEST із К3ЕДТА. ДНК виділяли з цільної крові з використанням набору реактивів «ДНК-сорб-В» («Амплісенс», РФ). Виділену ДНК зберігали до проведення ампліфікації при температурі –20 °С не більше 3 міс. Генотипування поліморфних сайтів генів ADRB2 (Gln27Glu, C 531G, rs1042714 і Agr16Gly, A46G, rs1042713) й ADRB3 (Trp64Agr, T190C, rs4994) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу (ПЛР РЧ) з використанням наборів реактивів SNP-експрес-SHOT (НПФ «Литех», РФ) за допомогою «Системи детекції продуктів ПЛР РЧ CFX96 Touch» (BioRad). Для аельної дискримінації використовували програмне забезпечення CFX Manager Software.

Оцінка і корекція фізичної активності. Анкетування проводили за шкалою оцінки фізичної активності: International Questionnaire on Physical Activity – IPAQ. Фізична активність розцінювалася як низька в тому випадку, якщо досліджуваний набрав менше 21 бала. Пацієнту давали індивідуалізовані рекомендації з розширення фізичної активності.

Статистична обробка даних. Нормальність розподілу отриманих даних визначали за допомогою методу Холмогорова–Смирнова. У тих випадках, коли дані відповідали нормальному розподілу, їх було представлено у вигляді середнього і стандартного відхилення. Якщо розподіл не був нормальним, дані представляли у вигляді квартилів. Достовірність відмінностей між групами оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента для вибірок, що відповідають критеріям нормального розподілу, і за допомогою критерію Вілкоксона (Wilcoxon (W)) для пов'язаних вибірок, які не відповідають критеріям нормального розподілу. Оцінка зв'язку між зміною в ході спостереження клініко-анамнестичних і біохімічних показників і наявністю тих чи інших генетичних

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів залежно від носійства різних поліморфних варіантів генів, що кодують β -адренергічні рецептори 2 і 3 типу

Показник	ADRB2 (Gln27Glu)		p	ADRB2 (Arg16Gly)		p	ADRB3 (Trp64Arg)		p
	CC	CG + GG		AA + AG	GG		TT	TC	
N (%)	51 (46,4)	59 (53,6)		41 (37,3)	69 (62,7)		59 (53,6)	51 (46,4)	
Вік, роки	39,7 \pm 7,2	41,1 \pm 8,1	0,34	43,7 \pm 8,1	41,9 \pm 10,5	0,35	44,7 \pm 8,1	44,8 \pm 7,5	0,95
<i>Антропометричні показники</i>									
ІМТ, kg/m ²	31,4 \pm 7,7	32,5 \pm 7,9	0,46	30,9 \pm 8,2	33,6 \pm 8,9	0,12	31,1 \pm 7,4	29,3 \pm 11,3	0,32
Доля ЖТ, %	38,2 \pm 8,6	42,5 \pm 8,5	0,01	37,6 \pm 8,1	41,5 \pm 6,7	0,01	39,8 \pm 9,1	34,1 \pm 9,2	0,002
Доля МТ, %	27,1 \pm 5,2	27,4 \pm 5,1	0,76	27,6 \pm 5,1	26,7 \pm 5,4	0,39	29,2 \pm 4,8	26,7 \pm 5,1	0,009
Вісцеральний жир, %	9,3 \pm 4,3	10,14 \pm 4,9	0,35	9,7 \pm 5,3	10,1 \pm 3,6	0,64	9,9 \pm 4,8	9,5 \pm 4,1	0,64
<i>Артеріальний тиск</i>									
САТ, мм рт. ст.	135,6 \pm 19,5	139,5 \pm 31,9	0,45	140,7 \pm 23,4	139,1 \pm 23,1	0,72	141,3 \pm 21,8	138,2 \pm 25,1	0,49
ДАТ мм рт. ст.	85,5 \pm 14,1	83,2 \pm 15,1	0,41	83,9 \pm 14,9	84,1 \pm 12,5	0,94	85,6 \pm 19,1	82,3 \pm 21,2	0,39
<i>Ліпіди</i>									
ЗХС, ммоль/л	5,59 \pm 0,78	5,45 \pm 0,95	0,40	5,21 \pm 0,97	5,38 \pm 0,91	0,36	6,29 \pm 1,07	5,91 \pm 0,87	0,046
ТГ, ммоль/л	1,31 \pm 0,61	1,21 \pm 0,91	0,51	1,67 \pm 0,99	1,71 \pm 0,94	0,83	1,61 \pm 0,98	1,59 \pm 0,71	0,90
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,34 \pm 0,71	3,50 \pm 0,91	0,31	3,71 \pm 0,91	3,63 \pm 0,91	0,66	3,39 \pm 0,97	3,2 \pm 1,83	0,49
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,52 \pm 0,39	1,41 \pm 0,47	0,19	1,39 \pm 0,50	1,37 \pm 0,39	0,82	1,51 \pm 0,47	1,46 \pm 0,32	0,52

Примітка. ІМТ — індекс маси тіла; ЖТ — жирова тканина; МТ — м'язова тканина; ЗХС — загальний холестерин; ТГ — тригліцериди; ХС ЛПНЩ — холестерин ліпопротеїдів низької щільності; ХС ЛПВЩ — холестерин ліпопротеїдів високої щільності. Для оцінки достовірності відмінностей між групами використаний критерій Стьюдента.

варіантів оцінювали за допомогою розрахунку відношення шансів (ВШ).

Етичні аспекти дослідження. Протокол дослідження був схвалений комісією з питань етики і деонтології при ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАНМ України». Усі пацієнти були детально проінформовані про цілі, завдання і процедури дослідження і надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Дослідження було проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації.

Результати та обговорення

У табл. 1 представлено характеристику груп пацієнтів залежно від носійства різних поліморфних варіантів досліджуваних генів. Порівняння антропометричних і біохімічних показників з використанням моделей CCvsCGvsGG, CC + CGvsGG для поліморфізму C531G та моделей AAvsAGvsGG, AavsAG + GG для поліморфізму A46G гена ADRB2 не виявило відмінностей у досліджуваних параметрах. Тоді як достовірно нижчу частку жирової тканини мали носії генотипів CC поліморфного локусу C531G гена ADRB2 (38,2 \pm 8,6 проти 42,5 \pm 8,5; $p = 0,01$), AA + AG локусу A46G гена ADRB2 (37,6 \pm 8,1 проти 41,5 \pm 6,7; $p = 0,01$) і генотипу TC поліморфізму T190C гена ADRB3 (34,1 \pm 9,2 проти 39,8 \pm 9,1; $p = 0,002$).

У носіїв варіанта TC поліморфного локусу T190C гена ADRB3 також встановлено нижчу частку м'язової тканини в порівнянні з носіями варіанта TT (26,7 \pm 5,1 проти 29,2 \pm 4,8; $p = 0,009$).

Не виявлено статистично значущих відмінностей у рівнях систолічного і діастолічного артеріального тиску, ІМТ, обводу талії, частки вісцерального жиру і ліпідів крові між носіями різних генотипів.

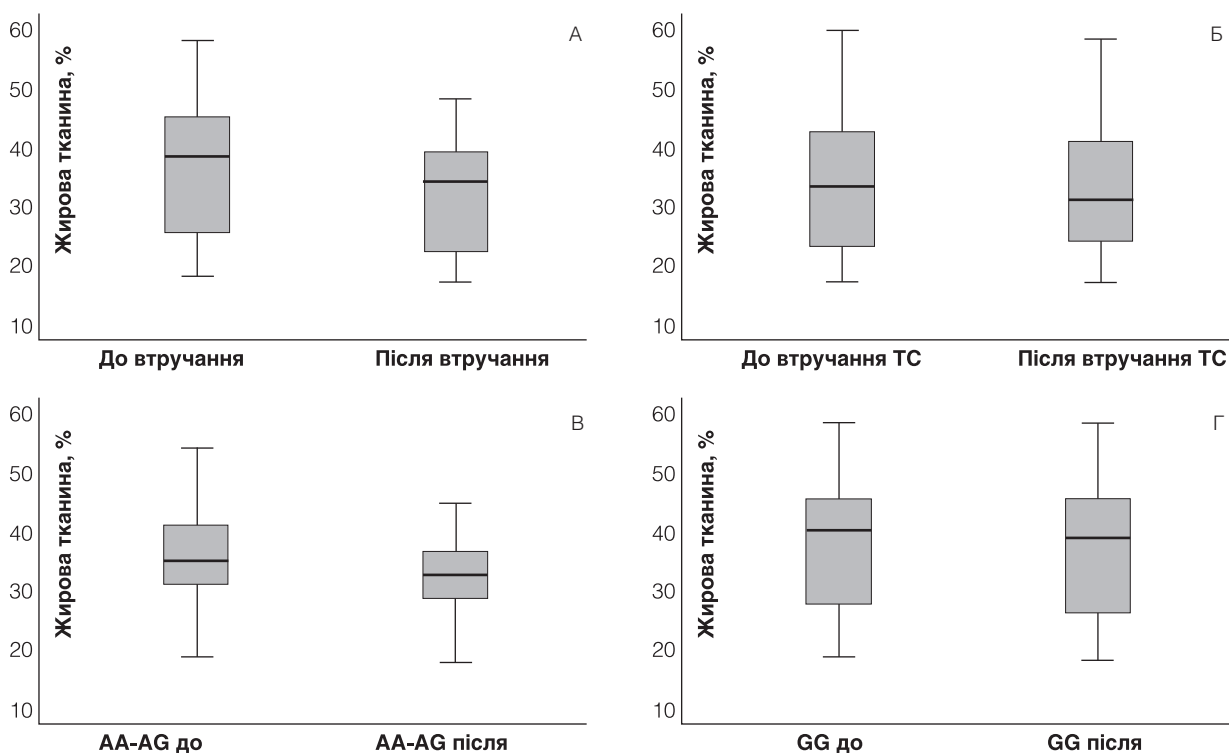
Кількість пацієнтів, які увійшли в другу фазу дослідження, та їх характеристики представлено в табл. 2.

Не в усіх включених у другу фазу дослідження пацієнтів було встановлено підвищення фізичної активності (сума балів більше 25) за даними опитувальника IPAQ, але аналізували дані тільки тих пацієнтів, які набрали більше 25 балів. Аналіз динаміки антропометричних параметрів, артеріального тиску і показників ліпідного обміну проводили тільки для пацієнтів, у яких сумарний бал IPAQ був більше 25 через 3 міс спостереження. Не виявлено статистично значущих змін артеріального тиску, ЗХС, ХС ЛПВЩ, ТГ і ІМТ у всіх пацієнтів групи. Водночас у носіїв генотипів AA + AG поліморфного локусу A46G гена ADRB2 і TT локусу T190C ADRB3 розширення фізичної активності супроводжувалося достовірним зниженням частки жирової тканини та збільшенням частки м'язової тканини.

Учась у програмі з модифікації способу життя не спричинило істотного впливу на рівні артеріального тиску і ІМТ. Встановлено достовірне зниження ЧСС у носіїв TT варіанта поліморфного локусу T190C гена ADRB3. До початку участі в другій фазі дослідження ЧСС у цій підгрупі склала 78 [72,2 \div 81,7] ударів на хвилину, тоді як через 3 міс цей показник знизився до

Таблиця 2. Кількість пацієнтів, які взяли участь у другій фазі дослідження, і рівень їх фізичної активності за шкалою IPAQ

Показник	ADRB2 (Gln27Glu)		p	ADRB2 (Arg16Gly)		p	ADRB3 (Trp64Arg)		p
	CC	CG + GG		AA + AG	GG		TT	TC	
Включено у фазу 2, n	27	21		19	29		30	18	
Пацієнти, які досягли > 21 бала за IPAQ, n	23	21	0,09	16	21	0,17	24	17	0,17
IPAQ до, бали	12,5 [8,50 ÷ 20,0]	14,0 [6,75 ÷ 18,00]	0,45	15 [5,50 ÷ 18,25]	16,2 [5,00 ÷ 17,25]	0,38	13,0 [9,75 ÷ 17,0]	13,0 [9,75 ÷ 18,50]	0,56
IPAQ після, бали	25,50 [23,00 ÷ 32,25]	25,75 [22,50 ÷ 33,25]	0,85	25,0 [22,75 ÷ 32,50]	27,0 [23,0 ÷ 32,00]	0,42	26,5 [22,50 ÷ 34,00]	27,00 [21,5 ÷ 28,50]	0,65
Вік, роки	42,0 [34,5 ÷ 45,0]	41,0 [32,5 ÷ 44,0]	0,89	40,0 [32,5 ÷ 43,5]	40,0 [29,5 ÷ 42,75]	0,87	39,5 [32,75 ÷ 44,5]	39 [32,5 ÷ 43,5]	0,61

**Рис. 1.** Динаміка частки жирової тканини в ході модифікації фізичної активності:

А — виявлено достовірне зниження частки жирової тканини у носіїв генотипу ТТ поліморфного локусу Т190С гена ADRB3 ($p = 0,0004$; W);
 Б — не відзначалося достовірних змін частки жирової тканини у носіїв варіанта TC поліморфного локусу Т190С гена ADRB3 ($p = 0,317$; W);
 В — достовірне зниження частки жирової тканини у носіїв генотипів AA + AG поліморфного локусу А46G гена ADRB2 ($p = 0,0061$; W);
 Г — у групі носіїв генотипу AA поліморфного локусу А46G гена ADRB2 не встановлено достовірних змін частки жирової тканини ($p = 0,271$; W)

69 [67,0 ÷ 79,5], $p = 0,001$ (W). У ході модифікації способу життя з розширенням фізичної активності спостерігалось достовірне зниження ХС ЛПНЩ у носіїв генотипу ТТ поліморфізму Т190С гена ADRB3 і генотипів AA + AG поліморфного локусу А46G гена ADRB2 (рис. 3).

У носіїв ТТ-генотипу поліморфного локусу Т190С гена ADRB3 виявлено також достовірне зниження рівня TG: даний показник до початку втручання (участь у другій фазі дослідження)

склав 1,59 [1,17 ÷ 2,01] ммоль/л і через 3 міс підвищеного фізичного навантаження — 1,21 [0,92 ÷ 1,68] ммоль/л ($p = 0,003$, W). Також у цій групі достовірно зріс рівень ХС ЛПВЩ — до втручання 1,47 [0,98 ÷ 1,78] ммоль/л і через 3 міс — 1,56 [1,24 ÷ 2,3] ммоль/л. Інші показники ліпідного обміну в групах носіїв різних поліморфних варіантів досліджуваних генів достовірно не змінювалися.

Оцінка зв'язку між носійством тих чи інших поліморфних варіантів і зміною антропометрич-

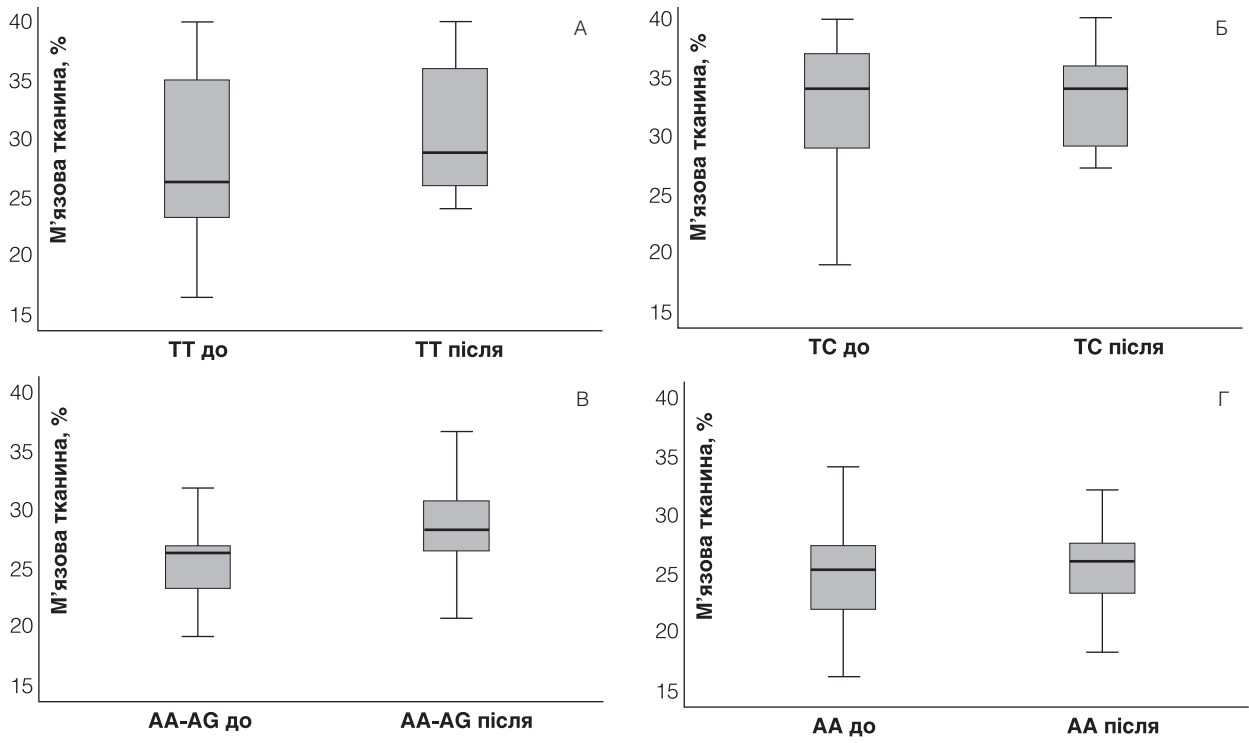


Рис. 2. Динаміка частки м'язової тканини в ході модифікації фізичної активності:

А — виявлено достовірне підвищення частки м'язової тканини у носіїв генотипу ТТ поліморфного локусу Т190С гена АDRВ3 ($p = 0,0031$; W);
 Б — не відзначалося достовірних змін частки м'язової тканини у носіїв генотипу ТС поліморфного локусу Т190С гена АDRВ3 ($p = 0,916$; W);
 В — достовірне збільшення частки м'язової тканини у носіїв генотипів АА + АG поліморфного локусу А46G гена АDRВ2 ($p = 0,0061$; W);
 Г — у групі носіїв генотипу АА поліморфного локусу А46G гена АDRВ2 не встановлено достовірних змін частки м'язової тканини ($p = 0,877$; W)

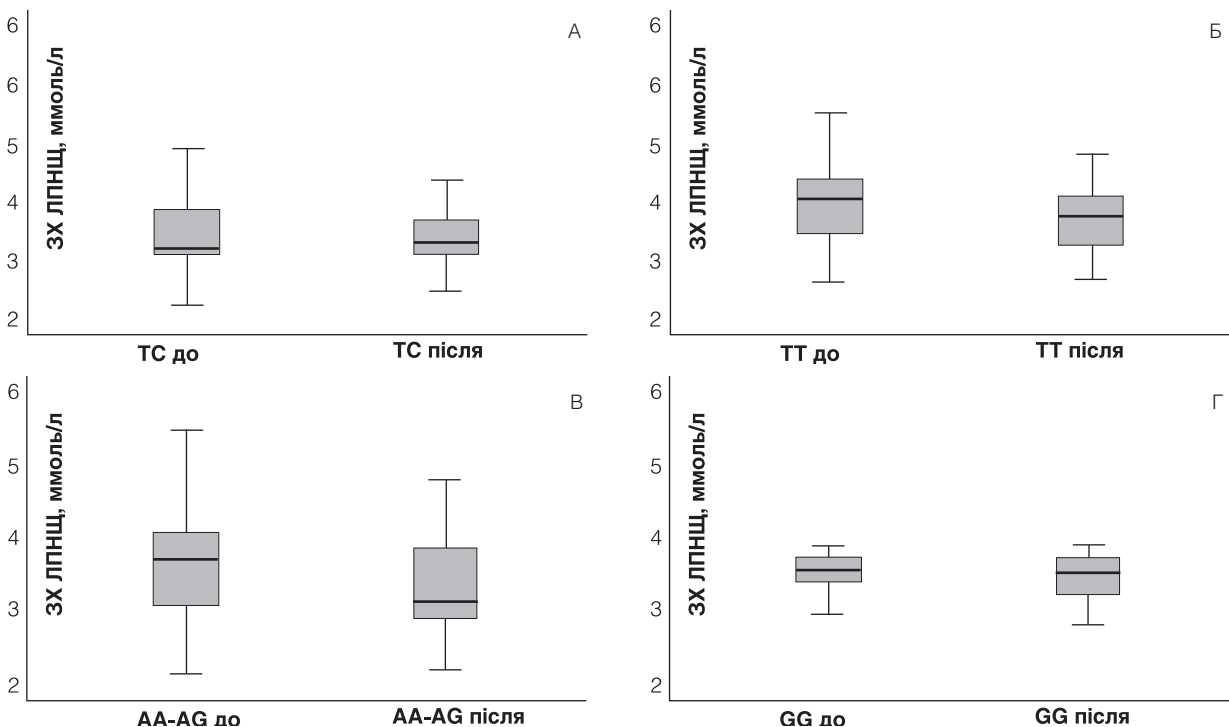


Рис. 3. Динаміка рівня ХС ЛПНЦ у ході модифікації фізичної активності:

А — виявлено достовірне зниження рівня ХС ЛПНЦ у носіїв генотипу ТТ поліморфного локусу Т190С гена АDRВ3 ($p = 0,021$; W);
 Б — не відзначалося достовірних змін рівня ХС ЛПНЦ у носіїв генотипу ТС поліморфного локусу Т190С гена АDRВ3 ($p = 0,531$; W);
 В — достовірне зниження рівня ХС ЛПНЦ у носіїв генотипів АА + АG поліморфного локусу А46G гена АDRВ2 ($p = 0,029$; W);
 Г — у групі носіїв генотипу АА поліморфного локусу А46G гена АDRВ2 не встановлено достовірних змін рівня ХС ЛПНЦ ($p = 0,397$; W)

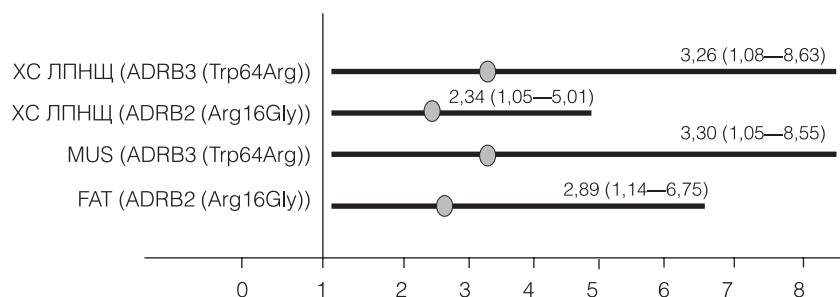


Рис. 4. Зв'язок між носійством різних генотипів поліморфних локусів Т190С гена ADRB3 і А46G гена ADRB2, і зміною ХС ЛПНЩ, частки м'язової тканини (MUS) і частки жирової тканини (FAT). Опис у тексті

них і біохімічних показників у ході втручання проводилася за допомогою розрахунку ВШ. Встановлено, що носійство генотипу ТТ поліморфізму Т190С гена ADRB3 асоційоване із зниженням ХС ЛПНЩ ($p = 0,030$) і підвищенням частки м'язової тканини ($p = 0,047$). Тоді як достовірного зв'язку між наявністю певних генотипів поліморфізму Т190С гена ADRB3 і зміною частки жирової тканини в ході збільшення фізичного навантаження немає: ВШ = 0,99; $p = 0,720$. Для поліморфного локусу А46G гена ADRB2 з позитивними змінами частки жирової тканини ($p = 0,032$) і ХС ЛПНЩ ($p = 0,034$) асоційоване носійство генотипів АА + АG (рис. 4). Зміна частки м'язової тканини в ході розширення фізичної активності не була асоційована з носійством варіантів поліморфного локусу А46G гена ADRB2: ВШ = 0,89 ($p = 0,851$). Не виявлено достовірного зв'язку між носійством певних генотипів досліджуваних поліморфізмів і змінами ІМТ ($p = 0,851$ для А46G гена ADRB2 і $p = 0,930$ для Т190С гена ADRB3).

Таким чином, у даній роботі встановлено асоціацію між носійством генотипів АА + АG (з наявністю алеля Agr16) поліморфного локусу А46G гена ADRB2 (Agr16Gly) і меншою часткою жирової тканини в організмі. Також показано, що носійство генотипу ТТ (Trp64Trp) поліморфного локусу Т190С гена ADRB3 (Trp64Arg) асоційоване як з меншою часткою жирової тканини, так і більшою часткою м'язової тканини в організмі. На другому етапі дослідження показано, що зміни складу тіла і ліпідного спектра крові в ході модифікації способу життя можуть залежати від носійства поліморфних варіантів генів ADRB2 (Agr16Gly) і ADRB3 (Trp64Arg). Носії генотипів АА + АG (алель Agr16) поліморфного локусу А46G гена ADRB2 (Agr16Gly) більшою мірою схильні до зниження частки жирової тканини при розширенні фізичного навантаження, тоді як особи з генотипом ТТ (Trp64Trp) поліморфного локусу Т190С гена

ADRB3 (Trp64Arg) більшою мірою здатні нарощувати м'язову тканину. Показано, що зниження ХС ЛПНЩ відбувається більшою мірою у носіїв ТТ (Trp64Trp) поліморфного локусу Т190С гена ADRB3 (Trp64Arg) і АА + АG (Agr16) поліморфного локусу А46G гена ADRB2 (Agr16Gly). Проводилась також оцінка ролі поліморфного локусу С531G гена ADRB2 (Gln27Glu), але в даній роботі не виявлено зв'язку даного локусу зі зміною антропометричних показників і динамікою ХС і його фракцій у ході втручання. Рівень артеріального тиску не був асоційований із жодним з досліджуваних поліморфізмів. Можна припустити, що носії зазначених генотипів поліморфізмів генів ADRB2 (наявність алеля Agr16) і ADRB3 (генотип Trp64Trp) є більш чутливими до рекомендованої дієти і збільшення фізичного навантаження, і позитивний вплив даних змін способу життя у них проявлятиметься більшою мірою.

Слід зазначити, що локуси С531G гена ADRB2, А46G гена ADRB2 і Т190С гена ADRB3 активно вивчаються. Показаний їх зв'язок з ризиком розвитку ожиріння, здатністю утримувати вагу при схудненні, ризиком розвитку дисліпідемії, бронхіальної астми, цукрового діабету та артеріальної гіпертензії [9]. Дані гени відносять до так званих «ощадливих генів» (теорія «ощадливих генів» — *thrifty genes theory*). Основні припущення теорії «ощадливих генів» були представлені J. Neel в 1962 р. [11]. В основі даної теорії лежить припущення, що мутації в певних генах дозволяють вижити людині в умовах періоду обмеження продуктів харчування, іншими словами, в період голоду. У табл. 3 представлена інформація про гени, які пов'язують з адаптацією до енергетичного дефіциту. При цьому в умовах великої кількості харчових продуктів і низької фізичної активності дані мутації асоційовані з ризиком розвитку ожиріння, цукрового діабету, дисліпідемії. Ні біологи, ні медики не залишилися байдужими до положень, сформульованих J. Neel,

Таблиця 3. Гени, які розглядаються як адаптивні до умов голоду («ощадливі гени»)

Автор, рік	Ген	Встановлені ефекти
Heinitz S. та співавт., 2018	UCP3 and UCP2 (uncoupling protein)	Зниження експресії при значному обмеженні калоражу. Чим більше виражена його експресія в скелетних м'язах, тим менша втрата маси тіла. Асоційований з рівнем вісцерального жиру
Naka I. та співавт., 2017	CREB3 (Cyclic AMP-responsive element-binding protein 3) rs373863828-A; Arg457Gln	Носійство мінорного алеля асоційоване з більш високим ІМТ у полінезійській популяції
Vandenbeek R. та співавт., 2018	PPARGC 1A (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha) rs8192678; Gly482Ser	Заміна гліцину на серин у 482-й позиції асоційована з ризиком розвитку цукрового діабету
Hidalgo B.A. та співавт., 2019	SLC 16A11 (solute carrier family 16, member 11) rs117767867, rs13342692, rs13342232, rs75418188, rs75493593	Ген кодує розчинний білок, залучений в обмін ліпідів у печінці, мінорні варіанти 5 зазначених поліморфізмів асоційовані з ризиком розвитку ожиріння та цукрового діабету в латиноамериканській популяції
Kops N.L. та співавт., 2017; Shu L. та співавт., 2017	FABP-2 (Fatty Acid Binding Protein 2) rs1799883; Ala54Thr	Поліморфізм білка, що зв'язує жирні кислоти, асоційований з ризиком розвитку ожиріння і регуляцією термогенезу
Takenaka A. та співавт., 2012	PPARG (Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma) rs1801282; Ala12Pro	У макрофагах PPARG бере участь у пригніченні продукції прозапальних цитокінів і підвищення сприйнятливості тканин до інсуліну, а в печінці і скелетних м'язах — у метаболізмі глюкози та ліпідів
Takenaka A. та співавт., 2012; Szendrei B. та співавт., 2015	ADRB2 (Adrenoceptor Beta 2) rs1042714, rs1042713	Регуляція процесів ліполізу і термогенеза, фізичної витривалості і втрати маси тіла в ході фізичного навантаження. Регуляція розподілу жирової тканини в організмі
Xiang L. та співавт., 2016	FTO (Fat mass and obesity-associated protein) rs9939609; T > A	Асоційовані з масою тіла, носії А алеля більшою мірою втрачають масу тіла в порівнянні з носіями Т алеля при дієтичних втручаннях
Kabisch S., 2019	APOC3 (apolipoprotein C 3) rs5128; 3238 C > G	Асоціація з ризиком розвитку метаболічного синдрому на тлі «західноєвропейської дієти», зміною рівня ХС ЛПНЩ при обмеженні жирів

і теорія здобула як велику кількість прихильників, так і критиків.

Нами були обрані гени, що кодують ADRB2 і ADRB3 рецептори, так як саме ці рецептори відіграють ключову роль у процесах ліполізу, термогенезу і «витрати енергії» в процесі формування відповіді на фізичне навантаження. Носійство алеля 64Arg поліморфізму Trp64Arg гена ADRB3 обумовлює формування рецептора зі зниженою чутливістю [2]. Рецептор ADRB2, як регулюючий ліполіз рецептор, представлений у жирових клітинах людини, гепатоцитах і клітинах поперечносмугастої мускулатури. У літературі досить багато досліджень, що демонструють зв'язок між поліморфізмом ADRB2 (Agr16Gly і Gln27Glu) і ризиком розвитку, а також тяжкістю перебігу ожиріння і цукрового діабету [2, 6, 14]. Цікавим є той факт, що дані поліморфізми можуть модулювати реакцію ліпідного обміну на зовнішні втручання, наприклад дієтичні. Так, Ramos-Lopez O. та співавт. продемонстрували, що зниження ліпідів буде різним у відповідь на дієтичні втручання у носіїв різних генотипів поліморфізмів Agr16Gly і Gln27Glu гена ADRB2. У їх дослідженні вивчався вплив двох видів дієтичних програм

(з помірно високим вмістом білка і з низьким рівнем жирів) на зниження рівня ХС залежно від носійства певних генотипів поліморфізмів Agr16Gly і Gln27Glu гена ADRB2. Слід зазначити, що спочатку рівні ХС і його фракцій не відрізнялися у носіїв різних генотипів поліморфних локусів гена ADRB2. При цьому носії генотипу Gly16Gly гена ADRB2 показали більш значуще зниження ЗХС і ХС ЛПНЩ при призначенні дієти з помірно високим вмістом білка в порівнянні з носіями алеля Arg16 (GG). За умов призначення низькожирової дієти носії генотипу Gly16Gly і алеля Arg16 демонстрували порівнянне зниження ліпідів [13]. Дослідження Ramos-Lopez O. та співавт. підтверджує той факт, що поліморфізми гена ADRB2 (Gln27Glu і Agr16Gly), безумовно, не визначають рівень ліпідів у загальній популяції, але можуть модулювати відповідь на вплив зовнішнього середовища, яким у цьому випадку було дієтичне втручання.

Роль мутацій у гені ADRB3 також інтенсивно вивчається. Результати низки досліджень дозволяють зробити висновок, що поліморфізм Trp64Arg (T190C) ADRB3 асоційований з порушеною функцією адренорецептора в жировій

тканині [2, 14]. У дослідженні Chen Y. та співавт. показано, що носії генотипу Trp64Trp гена ADRB3 мали більш високі рівні тригліцеридів у китайській популяції [1]. У проведеному нами дослідженні варіант ТТ (Trp64Trp) не був асоційований з більш високим рівнем ТГ, що може пояснюватись міжнародними відмінностями.

Імовірно, теорія «ощадливих генів» в її сучасному вигляді не є досить переконливою, але заперечувати генетичну складову у формуванні метаболічних порушень неможливо.

Представлене нами дослідження продемонструвало, що у носіїв алеля Agr16 поліморфного локусу Agr16Gly гена ADRB2 більшою мірою відзначається зниження частки жирової тканини в ході фізичного навантаження, тоді як у носіїв Trp64Trp гена ADRB3 при аналогічному втручанні більшою мірою підвищується частка м'язової маси. Зниження ХС ЛПНЩ при підвищенні фізичного навантаження було встановлено як для носіїв алеля Agr16 поліморфного локусу Agr16Gly гена ADRB2, так і для носіїв Trp64Trp гена ADRB3.

Знання індивідуальних реакцій на ті чи інші зміни способу життя дозволяє персоналізувати підхід до профілактики: ймовірно, носії неспри-

ятливих генетичних варіантів потребують ініціації медикаментозної терапії на найбільш ранніх етапах, після виявлення факторів ризику.

Висновки

1. Носійство генотипу СС поліморфного локусу C531G гена ADRB2, генотипу AA + AG поліморфного локусу A46G гена ADRB2 і генотипу ТС поліморфізму T190C гена ADRB3 асоційоване з більш низькою часткою жирової тканини.

2. Наявність генотипів AA + AG поліморфного локусу A46G гена ADRB2 і ТТ локусу T190C ADRB3 асоційована з достовірним зниженням частки жирової тканини і збільшенням частки м'язової тканини при розширенні фізичної активності.

3. Виявлена асоціація між носійством генотипів ТТ поліморфізму T190C гена ADRB3 і AA + AG поліморфного локусу A46G гена ADRB2 та зниженням холестерину ліпопротеїдів низької щільності у носіїв при розширенні фізичної активності. Носійство генотипу ТТ поліморфізму T190C гена ADRB3 також асоційоване із зниженням рівня тригліцеридів у ході фізичного навантаження.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: наукова ідея, керівництво дослідженням, узагальнення результатів — Г.Д. Фадєєнко; статистична обробка даних, аналіз і узагальнення результатів, аналіз даних літератури — Г.С. Ісаєва; лабораторні і генетичні дослідження, аналіз результатів — В.Ю. Гальчінська; лабораторні і генетичні дослідження — Т.М. Бондар.

Список літератури

- Chen Y., Wang X., Shen Z. et al. Effect of the beta-3 adrenergic receptor Trp64Arg and uncoupling protein 1—3826 A > G genotypes on lipid and apolipoprotein levels in overweight/obese and non-obese Chinese subjects // *Lipids Health Dis.*— 2015.— Vol. 14.— P. 34. doi: 10.1186/s12944-015-0029-y.
- Daghestani M., Daghestani M., Daghestani M. et al. ADRB3 polymorphism rs4994 (Trp64Arg) associates significantly with bodyweight elevation and dyslipidaemias in Saudis but not rs1801253 (Arg389Gly) polymorphism in ARDB1 // *Lipids Health Dis.*— 2018.— Vol. 17 (1).— P. 58. doi: 10.1186/s12944-0180679-7.
- Goday A., Bellido D., Sajoux I. et al. Short-term safety, tolerability and efficacy of a very low-calorie-ketogenic diet interventional weight loss program versus hypocaloric diet in patients with type 2 diabetes mellitus // *Nutr. Diabetes.*— 2016.— Vol. 6 (9).— P. e230. doi: 10.1038/nutd.2016.36.
- Heinitz S., Piaggi P., Yang S. et al. Response of skeletal muscle UCP2-expression during metabolic adaptation to caloric restriction // *Int J Obes (Lond).*— 2018.— Vol. 42 (5).— P. 974—984. doi: 10.1038/s41366-018-0085-2.
- Hidalgo B.A., Sofer T., Qi Q. et al. Associations between SLC16A11 variants and diabetes in the Hispanic Community Health Study / Study of Latinos (HCHS/SOL) // *Sci Rep.*— 2019.— Vol. 9 (1).— P. 843. doi: 10.1038/s41598-018-35707-7.
- Kabisch S. Nutrigenetic effects in metabolic syndrome — a cornerstone for individualized therapy // *J. Diabetes Complications.*— 2019.— Vol. 33 (3).— P. 193—194. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2018.11.008.
- Kops N.L., Correia Horvath J.D., de Castro M.L.D., Friedman R. Anthropometric and lipid profile of individuals with severe obesity carrying the fatty acid-binding protein-2 Thr54 allele // *Nutrition.*— 2017.— Vol. 41.— P. 45—50. doi: 10.1016/j.nut.2017.01.013.
- Kotseva K., De Bacquer D., De Backer G. et al. Lifestyle and risk factor management in people at high risk of cardiovascular disease. A report from European Society of Cardiology European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) IV cross-sectional survey in 14 European regions // *Eur. J. Preventive Cardiol.*— 2016.— Vol. 19.— P. 2—12. doi: 10.1177/2047487316667784.
- Naka I., Furusawa T., Kimura R. et al. A missense variant, rs373863828-A (p.Arg457Gln), of CREBRF and body mass index in Oceanic populations // *J. Hum. Genet.*— 2017.— Vol. 62 (9).— P. 847—849. doi: 10.1038/jhg.2017.44.
- Natarajan P., Young R., Stitzel N.O. et al. Polygenic Risk Score Identifies Subgroup With Higher Burden of Atherosclerosis and Greater Relative Benefit From Statin Therapy in the Primary Prevention Setting // *Circulation.*— 2017.— Vol. 135 (22).— P. 2091—2101. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024436.
- Neel J.V. Diabetes Mellitus: a «thrifty» Genotype Rendered Detrimental by «progress»? // *Am. J. Hum. Genet.*— 1962.— Vol. 14 (4).— P. 353—362.
- Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // *Eur. Heart J.*— 2016.— Vol. 37 (29).— P. 2315—2381.
- Ramos-Lopez O., Riezu-Boj J.I., Milagro F.I. et al. Differential lipid metabolism outcomes associated with ADRB2 gene

- polymorphisms in response to two dietary interventions in overweight/obese subjects // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*— 2018.— Vol. 28 (2).— P. 165—172. doi: 10.1016/j.numecd.2017.11.006.
14. Ryuk J.A., Zhang X., Ko B.S. et al. Association of β 3-adrenergic receptor rs4994 polymorphisms with the risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis // *Diabetes Res. Clin. Pract.*— 2017.— Vol. 129.— P. 86—96. doi: 10.1016/j.diabres.2017.03.034.
 15. Shu L., Hoo R.L., Wu X. et al. A-FABP mediates adaptive thermogenesis by promoting intracellular activation of thyroid hormones in brown adipocytes // *Nat. Commun.*—2017.— Vol. 8.— P. 14147. doi: 10.1038/ncomms14147.
 16. Stamm H.P., Fischer A., Wiegand D., Lamprecht M. Indikatoren zur Erfassung des Monitoring-Systems Ernährung und Bewegung (Moseb); Bundesamt für Gesundheit (BAG).— Bern, Switzerland, 2017.
 17. Szendrei B., González-Lamuño D., Amigo T. et al. Influence of ADRB2 Gln27Glu and ADRB3 Trp64Arg polymorphisms on body weight and body composition changes after a controlled weight-loss intervention // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.*— 2016.— Vol. 41 (3).— P. 307—314. doi: 10.1139/apnm-2015-0425.
 18. Takenaka A., Nakamura S., Mitsunaga F. et al. Human-specific SNP in obesity genes, adrenergic receptor beta2 (ADRB2), Beta3 (ADRB3), and PPAR γ 2 (PPARG), during primate evolution // *PLoS One.*— 2012.— Vol. 7 (8).— P. e43461. doi: 10.1371/journal.pone.0043461.
 19. Vandenbeek R., Khan N.P., Estall J.L. Linking Metabolic Disease With the PGC-1 α Gly482Ser Polymorphism // *Endocrinology.*— 2018.— Vol. 159 (2).— P. 853—865. doi: 10.1210/en.2017-00872.
 20. Xiang L., Wu H., Pan A. et al. FTO genotype and weight loss in diet and lifestyle interventions: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Clin. Nutr.*— 2016.— Vol. 103 (4).— P. 1162—1170. doi: 10.3945/ajcn.115.123448.

Г.Д. Фадеенко, А.С. Исаева, В.Ю. Гальчинская, Т.Н. Бондарь

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

Персонализированные подходы к первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

Цель работы — оценить антропометрические показатели, уровень липидов крови, а также их динамику при модификации образа жизни у лиц с разными вариантами полиморфных локусов генов β -адренергических рецепторов.

Материалы и методы. В исследование вошли 110 лиц с умеренным и высоким сердечно-сосудистым риском. Определяли артериальное давление, рост, массу тела, состав тела (Body Composition Monitor BF511, Omron). Для оценки физической активности использовали опросник International Questionnaire on Physical Activity. Пациенты давали индивидуализированные рекомендации по расширению физической активности, разработанные с помощью компьютерной программы «Обмен веществ» (НПФ Литех, РФ) на основе генетического тестирования. Уровень общего холестерина и его фракций определяли ферментативным методом (анализатор HumaStar 200). Генотипирование полиморфных сайтов генов ADRB2 (Gln27Glu, C531G, rs1042714 и Agr16Gly, A46G, rs1042713) и ADRB3 (Trp64Agr, T190C, rs4994) проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (набор реактивов SNP-экспресс-SHOT (НПФ «Литех»)). Для аллельной дискриминации использовали программное обеспечение CFX Manager Software. Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS17.0.

Результаты и обсуждение. Носители генотипа CC полиморфного локуса C531G гена ADRB2, генотипов AA + AG полиморфного локуса A46G гена ADRB2 и генотипа TC полиморфизма T190C гена ADRB3 имеют более низкую долю мышечной ткани. Установлено, что у носителей генотипов AA + AG полиморфного локуса A46G гена ADRB2 и TT локуса T190C ADRB3 расширение физической активности сопровождалось достоверным снижением доли жировой ткани и увеличением доли мышечной ткани. При расширении физической активности отмечалось достоверное снижение холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у носителей генотипа TT полиморфизма T190C гена ADRB3 и генотипов AA + AG полиморфного локуса A46G гена ADRB2. Носительство AA + AG генотипов полиморфного локуса A46G гена ADRB2 ассоциировано со снижением доли жировой ткани ($p = 0,032$) и ХС ЛПНП ($p = 0,034$).

Выводы. Носительство генотипов AA + AG полиморфного локуса A46G гена ADRB2 и TT локуса T190C ADRB3 ассоциировано с достоверным снижением доли жировой ткани и увеличением доли мышечной ткани при расширении физической активности. Установлено достоверное снижение холестерина липопротеидов низкой плотности у носителей генотипа TT полиморфизма T190C гена ADRB3 и генотипов AA + AG полиморфного локуса A46G гена ADRB2.

Ключевые слова: холестерин, избыточный вес, первичная профилактика, полиморфизм бета-адренорецепторов.

G.D. Fadiencko, G.S. Isayeva, V.Yu. Halchinska, T.M. Bondar

SI «National Institute of Therapy named after L.T. Mala of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

Personalized approaches to the primary prevention of cardiovascular diseases

Objective — to evaluate the anthropometric indices, the level of blood lipids, as well as their dynamics in the course of modifying of lifestyle in individuals with different variants of polymorphic loci of beta-adrenergic receptor genes.

Materials and methods. The study included 110 subjects with moderate and high cardiovascular risk. Blood pressure, height, weight, and body composition (Body Composition Monitor BF511, Omron) were determined. To assess the physical activity, the questionnaire «International Questionnaire on Physical Activity» was used. A patient was given individualized recommendations for the extension of physical activity developed using the computer program «Metabolism» (Lytech Research and Production Company, RF) based on genetic testing. The level of total cholesterol

and its fractions was determined by the enzymatic method (HumaStar 200 analyzer). Genotyping of polymorphic sites of genes ADRB2 (Gln27Glu, C531G, rs1042714 and Agr16Gly, A46G, rs1042713) and ADRB3 (Trp64Agr, T190C, rs4994) was carried out by real-time polymerase chain reaction (SNP-Express-SHOT reagent kit (Lytech Research and Production Company)). For allelic discrimination, CFX Manager Software was used. Statistical analysis was performed using SPSS 17.0 software.

Results and discussion. It has been established that carriers of the CC genotype of the polymorphic locus C531G of the ADRB2 gene, the AA + AG genotype of the polymorphic locus A46G of the ADRB2 gene, and the TC genotype of the T190C polymorphism of the ADRB3 gene had lower proportion of muscle tissue. The increased physical activity in carriers of the AA+AG genotypes of the polymorphic locus A46G of the ADRB2 gene and TT of the T190C locus of the ADRB3 gene was associated with a significant decrease in the proportion of adipose tissue, and increase in the proportion of muscle tissue. With the extension of physical activity, there was a significant decrease in low density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol) in carriers of the TT genotype of the T190C polymorphism of the ADRB3 gene and the AA + AG genotypes of the A46G polymorphic locus of the ADRB2 gene. Carriage of AA + AG genotypes of the polymorphic locus A46G of the ADRB2 gene is associated with a decrease in the proportion of adipose tissue ($p = 0.032$) and LDL cholesterol ($p = 0.034$).

Conclusions. The carriage of the AA + AG genotypes of the polymorphic locus A46G of the ADRB2 gene and the TT genotype of the locus T190C of the ADRB 3 gene is associated with a significant decrease in the proportion of adipose tissue and an increase in the proportion of muscle tissue with increased physical activity. A significant reduction in the level of low-density lipoprotein cholesterol was found in carriers of the TT genotype of the T190C polymorphism of the ADRB3 gene and the AA+AG genotypes of the A46G polymorphic locus of the ADRB 2 gene.

Key words: cholesterol, overweight, obesity, primary prevention, polymorphism of beta-adrenoreceptors.