

sponses and Regulate Innate Immunity in Antiviral Therapy with Pegylated Interferon-Alpha. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* / A.M.V. Da Silva, L.E. Alvarado-Arnez, T. Azamor [et al.] // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021. Vol.11. №656393. P. 1-12. DOI: 10.3389/fcimb.2021.656393.

12. Interleukin-28 gene polymorphisms may contribute to HBsAg persistence and the development of HBeAg-negative chronic hepatitis B / S.C. Karataylı, M. Bozdayı, E. Karataylı [et

al.] // *Liver Int.* 2015. Vol.35. №3. P. 846-853. doi:10.1111/liv.12595

13. Polymorphisms near the IFNL3 Gene Associated with HCV RNA Spontaneous Clearance and Hepatocellular Carcinoma Risk / M.H. Lee, H.I. Yang, S.N. Lu, [et al.] // *Sci.Rep.* 2015. Vol. 5. №17030. P. 1-12. doi:10.1038/srep17030

14. Interferons lambda, new cytokines with antiviral activity / K. Lopusna, I. Rezuchova, T. Betakova [et al.] // *Acta virologica.* 2013. Vol.57. №2. P. 171-179.

15. Role of Functional IFNL4, IFNL1, IFNA, IFNAR2 Polymorphisms in Hepatitis B virus-related liver disease in Han Chinese population / N. Ma, X. Zhang, L. Yang [et al.] // *Viral. Hepat.* 2018. Vol. 25. №3. P. 306-313. DOI: 10.1111/jvh.12817.

16. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes / S. Sakaue, M. Kanai, Y. Tanigawa [et al.] // *Nat Genet.* 2021. Vol. 53. P. 1415-1424. DOI:10.1038/s41588-021-00931-x.

А.А. Никанорова, Н.А. Барашков, В.Г. Пшенникова,
Н.Н. Готовцев, Г.П. Романов, А.В. Соловьев,
С.А. Федорова

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА RS1800849 ГЕНА *UCP3* С ДЕФИЦИТОМ И ИЗБЫТКОМ МАССЫ ТЕЛА В ПОПУЛЯЦИИ ЯКУТОВ

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.04

УДК 575.162

Целью данного исследования является поиск ассоциации полиморфизма rs1800849 гена *UCP3* с индексом массы тела в популяции якутов. Распределение аллелей полиморфизма rs1800849 гена *UCP3* показало, что у лиц с дефицитом веса (как у женщин, так и у мужчин) частота аллеля (Т) была значительно выше, чем частота аллеля (С). У мужчин с избытком веса чаще встречался аллель (С), у женщин таких различий не было обнаружено. В статье обсуждается вероятная взаимосвязь распределения аллелей rs1800849 гена *UCP3* со скоростью базального метаболизма, влияющего на массу тела, что, вероятно, обусловлено адаптацией к холодному климату.

Ключевые слова: *UCP3*, дефицит веса, избыток веса, ожирение, популяция якутов.

The aim of this study is to search for the association of polymorphism rs1800849 of the *UCP3* gene with body mass index (BMI) in the Yakut population. The distribution of alleles of the rs1800849 polymorphism of the *UCP3* gene showed that in individuals with underweight (both females and males), the frequency of the allele (T) was significantly higher than the frequency of the allele (C) ($p = 0.001$). Allele (C) was more common in overweight males ($p=0.001$), no such differences were found in females ($p>0.05$). The article discusses the probable relationship of the distribution of rs1800849 alleles of the *UCP3* gene with the rate of basal metabolism affecting body weight, which is probably due to adaptation to cold climate.

Keywords: *UCP3*, underweight, overweight, obesity, Yakut population.

Введение. Повышение распространенности избыточной массы тела и ожирения во всем мире вызвало интерес к генетике ожирения. Генетическая предрасположенность к ожирению может играть важную роль в его этиологии вместе с влиянием окружающей среды. Так, в исследовании Nap и др. [14] было показано, что наследствен-

ность объясняет большую часть вариаций индекса массы тела (61-80%) как основного показателя ожирения. Поэтому в настоящее время идет поиск эффективных стратегий для профилактики и лечения ожирения. Одним из таких потенциальных терапевтических мишеней является разобщающий белок 3 (*UCP3*), который кодируется геном *UCP3* (*SLC25A9*) и принадлежит к семейству митохондриальных переносчиков анионов. Ген *UCP3* экспрессируется в основном в скелетных мышцах и бурых адипоцитах [5, 24]. Основными функциями *UCP3* считаются транспорт протонов в присутствии жирных кислот [6, 15] и защитная функция, поскольку *UCP3* может ингибировать действия активных форм кислорода в митохондриях [4]. Экспрессия *UCP3* может повышаться при воздействии низких температур и длительных физических нагрузках [22]. Кроме того, считается, что *UCP3* может участвовать в «мягком разобщении» [9], при котором энергия из окисления жирных

кислот высвобождается в виде тепла. Поэтому *UCP3* считается хорошей мишенью для исследований, направленных на манипулирование расходом энергии для борьбы с ожирением и сахарным диабетом 2 типа (СД2).

В настоящее время выявлены три замены в кодирующей области гена *UCP3* - p.(Val102Ile), p.(Arg143Ter), p.(Arg70Trp), и одна мутация сайта сплайсинга - IVS6, которые приводят к тяжелой форме ожирения и развитию СД2. Три мутации - p.(Val102Ile), p.(Arg143Ter) и IVS6 - были открыты группой ученых под руководством G. Argürolouos в 1998 г. [11]. Мутация p.(Val102Ile) (rs2229707) представляет собой миссенс-замену в 3-м экзоне, которая была обнаружена у четырех сибсов с ожирением и СД2 [11]. Мутация p.(Arg143Ter) в 4-м экзоне и мутация сайта сплайсинга IVS6 (6-й экзон) были обнаружены в компаунд гетерозиготном состоянии у 16-летнего подростка, страдающего патологическим ожирением [11]. Другая миссенс-му-

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: **НИКАНОРОВА Алена Афанасьевна** – м.н.с., nikanorova.alena@mail.ru, **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., barashkov2004@mail.ru, **ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., pshennikovavera@mail.ru, **ГОТОВЦЕВ Ньургун Наумович** – н.с., Donzcrew@mail.ru.

Институт естественных наук СВФУ им. М.К. Аммосова, г. Якутск: **РОМАНОВ Георгий Прокорович** – м.н.с., gromanov@gmail.com, **СОЛОВЬЕВ Айсен Васильевич** – к.б.н., с.н.с., nelloann@mail.ru, **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., гл.н.с., sardaanafedorova@mail.ru.

тация p.(Arg70Trp) (rs17848368) была обнаружена в Китае у 15-летнего подростка с ожирением тяжелой степени и СД2 [12].

В связи с этим целью данного исследования является поиск ассоциации полиморфизма rs1800849 гена *UCP3* с индексом массы тела в популяции якутов.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 279 якутов: 185 женщин и 94 мужчины (средний возраст составил $19,8 \pm 2,03$ года). На момент исследования никто из участников не предъявлял жалобы на состояние здоровья. Все участники заполнили анкету, в которой указали свой пол, этническую принадлежность и возраст, дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (г. Якутск, Россия) (протокол № 16, 13 декабря 2014 г.).

Антропометрические параметры (масса тела в килограммах, рост в сантиметрах) были измерены у всех участников стандартизированными методами. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали путем деления массы тела на квадрат роста. Выборка была разделена на три группы согласно категориям ИМТ [16]: дефицит веса ($\leq 18,49$ кг/м²), нормальный вес ($18,5 - 24,99$ кг/м²) и избыточный вес/ожирение (≥ 25 кг/м²). Люди с нормальным весом были определены как контрольная группа.

Геномная ДНК была выделена с помощью фенол-хлороформной экстракции [18]. Амплификация полиморфизма rs1800849 проводилась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на программируемом термодиске BioRad T100 Thermal Cycler (Bio-Rad Laboratories, Inc., США) с использованием оригинальных последовательностей олигонуклеотидных праймеров (F: 5'-CCTTGTCACCAAGGAAGCGTCCACAGCTT-3' и R: 5'-CTTCTGGCTTGGCACTGGTCTTATACACCC-3'). Оригинальные олигонуклеотидные праймеры были подобраны с использованием программы FastPCR (<http://primerdigital.com>). Для амплификации использовали реакционную смесь объемом 14 мкл, включающую в себя следующие компоненты: 1 мкл геномной ДНК, 0,8 мкл Taq-буфера с Mg²⁺ (700 mM Трис-HCl, pH 8,6, 166 mM (NH₄)₂SO₄, 25 mM MgCl₂), 0,5 мкл смеси dNTP (dATP, dGTP, dCTP, dTTP по 0,250 мМ каждого), 0,24 мкл ло-

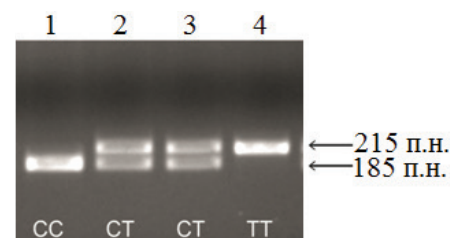
куспецифичных олигонуклеотидных праймеров rs1800849F и rs1800849R, 0,2 мкл (0,04 ед.) Taq ДНК полимеразы (Силекс, Россия), 5,51 мкл деионизированной H₂O и 5,51 мкл бетаина (Sigma-Aldrich, США). Детекция была проведена в стандартном режиме амплификации, температура отжига и режим амплификации были подобраны индивидуально. Генотипирование SNP-маркеров осуществлялось с помощью ПЦР-ПДРФ-анализа, с ферментативной обработкой продуктов ПЦР эндонуклеазой рестрикции *SmaI* («СибЭнзим», г. Новосибирск, Россия): CC генотип 185, 30 п.н., CT генотип 215, 185 и 30 п.н., TT генотип 215 п.н. Разделение продуктов гидролиза проводили в 3%-ном агарозном геле (рисунок). В качестве электродного буфера использовался однократный раствор TAE (40 mM трис (pH=7,6), 20 mM ледяная уксусная кислота, 1 mM ЭДТА). Для проведения гель-электрофореза использовалась как стандартная горизонтальная камера BioRad Mini-Sub Cell GT System (Bio-Rad Laboratories, Inc., США) при напряжении в 120 В. В качестве маркера молекулярного веса использовали *pUC19/Msp I* (Силекс, Россия). Визуализация электрофореграмм осуществлялась с помощью систем гель-видеодокументации Bio-Rad Universal Hood II Gel Documentation System (Bio-Rad Laboratories, Inc., США).

Полученные данные были проанализированы с помощью статистической программы Statistica 13.5 (TIBCO Software Inc., США). Частоту аллелей и генотипов полиморфизма rs1800849 гена *UCP3* проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга. Частоту аллелей и генотипов между мужчинами и женщинами, между контрольной группой и группами дефицита веса и избытка веса, а также между группами по ИМТ сравнивали с использованием критерия χ^2 . Значения $p \leq 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты и обсуждение. Анализ распределения частоты генотипов полиморфизма rs1800849 гена *UCP3* выявил, что в популяции якутов преобладает гетерозиготный генотип CT = 45% ($\chi^2 = 30,581$; $p < 0,001$), а гомозиготные генотипы встречаются с одинаковой частотой: TT = 30% и CC = 25% ($\chi^2 = 2,93$; $p = 0,09$). Значимых различий в распределении аллелей не было обнаружено ($\chi^2 = 0,72$; $p = 0,397$). Так, частота аллеля (Т) составила 53%, а аллеля (С) - 47%. Также не было обнаружено различий в распределении частоты генотипов и аллелей по половой принадлежности ($p > 0,05$) (табл. 1). Распределение генотипов и аллелей rs1800849 в исследованной выборке находилось в равновесии Харди-Вайнберга ($\chi^2 = 2,05$; $p = 0,152$).

Сравнительный анализ выявил тенденцию более повышенной частоты генотипа TT ($p = 0,06$) и аллеля (Т) ($p = 0,09$) у лиц с дефицитом веса при сравнении с контрольной группой (табл. 2). У женщин из контрольной группы было обнаружено, что гетерозиготный генотип встречался чаще ($p = 0,04$), чем у лиц с дефицитом веса. У мужчин с избытком веса чаще встречается аллель (С) ($p = 0,001$), по сравнению с контрольной группой.

При анализе распределения частоты аллелей по трем группам (дефи-



Электрофореграмма результатов ПЦР-ПДРФ анализа полиморфизма rs1800849 гена *UCP3*: дорожка 1 – образец ДНК с генотипом CC (185; 30 п.н.); дорожки 2, 3 – образцы ДНК с генотипами CT (215; 185; 30 п.н.); дорожка 4 – образец ДНК с генотипом TT (215 п.н.)

Таблица 1

Распределение частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs1800849 гена *UCP3* по полу

Генотип / Аллель	Женщины (n=185)	Мужчины (n=94)	χ^2	p
TT	57 (30%)	28 (29%)	0,031	0,861
CT	84 (45%)	43 (46%)	0,003	0,942
CC	44 (25%)	23 (25%)	0,016	0,9
Т	0,54	0,53	0,02	0,888
С	0,46	0,47		

Таблица 2

Сравнительный анализ частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs1800849 гена UCP3 между группами по ИМТ

Генотип / Аллель	Дефицит веса	Контроль	χ^2	p	Избыток веса/ожирение	Контроль	χ^2	p
Вся выборка								
ТТ	16 (44%)	62 (29%)	3,437	0,06	7 (24%)	62 (29%)	0,294	0,588
СТ	14 (39%)	100 (47%)	0,764	0,383	13 (45%)	100 (47%)	0,037	0,848
СС	6 (17%)	52 (24%)	1,008	0,316	9 (31%)	52 (24%)	0,616	0,433
Т	0,64	0,52	2,956	0,09	0,47	0,52	0,5	0,48
С	0,36	0,48			0,53	0,48		
Женщины								
ТТ	11 (44%)	42 (29%)	2,177	0,141	4 (25%)	42 (29%)	0,122	0,727
СТ	9 (36%)	67 (47%)	4,169	0,04	8 (50%)	67 (47%)	0,007	0,792
СС	5 (20%)	35 (24%)	0,219	0,641	4 (25%)	35 (24%)	0,004	0,952
Т	0,62	0,52	2,04	0,154	0,5	0,52	0,08	0,778
С	0,38	0,48			0,5	0,48		
Мужчины								
ТТ	5 (45%)	20 (29%)	1,27	0,26	3 (24%)	20 (29%)	0,165	0,685
СТ	5 (45%)	33 (47%)	0,011	0,917	5 (38%)	33 (47%)	0,333	0,564
СС	1 (10%)	17 (24%)	1,27	0,26	5 (38%)	17 (24%)	0,09	0,764
Т	0,68	0,76	1,587	0,208	0,42	0,76	23,895	0,001
С	0,32	0,24			0,58	0,24		

Примечание. В табл. 2-3 жирным выделены статистически значимые различия ($p < 0,05$).

цит веса, нормальный вес, избыток веса) было обнаружено, что у якутов с дефицитом веса частота аллеля (Т) значительно выше ($p = 0,001$), чем частота аллеля (С), в двух других группах таких различий не было обнаружено (табл. 3). При разделении выборки по половой принадлежности было установлено, что у женщин и мужчин с дефицитом веса частота распространения аллеля (Т) также была значительно выше ($p = 0,001$), чем аллеля (С). У мужчин с избытком веса, наоборот, чаще встречается аллель (С) ($p = 0,02$).

Результаты других исследований о влиянии rs1800849 на ИМТ являются слишком противоречивыми, поэтому его точная роль в этиологии ожирения и сопутствующих заболеваний не установлена. Например, аллель (Т) rs1800849 был связан с более высоким ИМТ у населения Франции и Испании [1, 7], но отрицательно коррелировал с ИМТ у населения Великобритании [23]. В других исследованиях rs1800849 не был значимо ассоциирован с ожирением и ИМТ [3, 17, 21]. Расхождения между исследованиями могут быть связаны с тем, что данный

полиморфизм расположен не в кодирующей, а в промоторной области на расстоянии 6 п.н. от ТАТА-бокса и может влиять на транскрипцию гена UCP3 [10], но не на структуру белка. Считается, что аллель (Т) связан с повышенной экспрессией мРНК UCP3 в скелетных мышцах [2], и эта сверхэкспрессия положительно коррелирует со скоростью метаболизма в покое [20]. Интересно отметить, что базальный уровень метаболизма (БУМ) выше у людей, проживающих в экстремально холодных условиях [8, 13, 19], что является одним из признаков адаптации человека к холодному климату. Так, в нескольких исследованиях было обнаружено, что у якутов БУМ выше на 20% от прогнозируемых значений и в зимнее время метаболизм может ускоряться на 6% по сравнению с летним периодом [8, 19]. Аналогичные результаты были обнаружены и для популяции эвенков из Центральной Сибири, их БУМ был выше по сравнению с популяцией русских [13]. Можно предположить, что носители аллеля (Т) полиморфизма rs1800849 гена UCP3, проживающие в холодных климатических условиях, имеют более повышенную экспрессию UCP3 в скелетных мышцах, и эта сверхэкспрессия приводит к высокой скорости метаболизма в покое, следствием этих процессов является низкий вес. Наличие аллеля (С), наоборот, приводит к пониженной

Таблица 3

Сравнительный анализ частоты встречаемости аллелей полиморфизма rs1800849 гена UCP3 по группам ИМТ

ИМТ	Аллель Т	Аллель С	χ^2	p
Вся выборка				
Дефицит веса	0,64	0,36	15,68	0,001
Контроль (Нормальный вес)	0,52	0,48	0,32	0,572
Избыток веса/ожирение	0,47	0,53	0,242	0,623
Женщины				
Дефицит веса	0,62	0,38	11,52	0,001
Контроль (Нормальный вес)	0,52	0,48	0,32	0,572
Избыток веса/ожирение	0,5	0,5	0	0,1
Мужчины				
Дефицит веса	0,68	0,32	25,92	0,001
Контроль (Нормальный вес)	0,52	0,48	0,32	0,572
Избыток веса/ожирение	0,42	0,58	5,12	0,02

экспрессии UCP3 и более медленно метаболизму, поэтому у носителей данного аллеля повышен риск развития ожирения. В связи с этим взаимосвязь базального метаболизма и полиморфизма rs1800849 гена *UCP3* в популяции якутов требует дальнейших исследований.

Вывод. В популяции якутов, как у женщин, так и у мужчин, была обнаружена строгая ассоциация аллеля (Т) полиморфизма rs1800849 гена *UCP3* с дефицитом веса (χ^2 15,68, $p < 0,001$). Напротив, аллель (С) был ассоциирован с избытком веса и ожирением у мужчин (χ^2 5,12, $p < 0,02$). Вероятно, выявленная зависимость связана с тем, что носители аллеля (Т) имеют более высокую скорость метаболизма в покое, в отличие от носителей аллеля (С), у которых скорость метаболизма ниже. Соответственно, носители аллеля (Т), вероятно, имеют склонность к дефициту массы тела, а носители аллеля (С) - обратную тенденцию, связанную с риском избытка массы тела.

Литература

1. A genetic variation in the 5' flanking region of the UCP3 gene is associated with body mass index in humans in interaction with physical activity / Otabe S., Clement K., Dina C. [et al.] // *Diabetologia*. 2000. 43(2): 245-249. doi:10.1007/s001250050037
2. A Novel Polymorphism in the Proximal UCP3 Promoter Region: Effect on Skeletal Muscle UCP3 mRNA Expression and Obesity in Male Non-Diabetic Pima Indians / Schrauwen P., Xia J., Walder K. [et al.] // *Int. J. Obes.* 1999b. 23: 1242-1245. doi:10.1038/sj.ijo.0801057.
3. A prevalent polymorphism in the promoter of the UCP3 gene and its relationship to body mass index and long term body weight change in the Danish population / Dalgaard L.T., Sørensen T.I., Drivsholm T. [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001. 86(3): 1398-402. doi: 10.1210/jcem.86.3.7301.
4. A Role for Uncoupling Protein-2 as a Regulator of Mitochondrial Hydrogen Peroxide Generation / Nègre-Salvayre A., Hirtz C., Carrera G. [et al.] // *FASEB J*. 1997. 11: 809-815.
5. Absence of UCP3 in Brown Adipose Tissue Does Not Impair Nonshivering Thermogenesis / Liebig M., von Praun C., Heldmaier G. [et al.] // *Physiol. Biochem. Zool.* 2004. 77: 116-126. doi:10.1086/381464
6. Activating Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids and Inhibitory Purine Nucleotides Are High Affinity Ligands for Novel Mitochondrial Uncoupling Proteins UCP2 and UCP3 / Zackova M., Skobisová E., Urbánková E. [et al.] // *J. Biol. Chem.* 2003. 278: 20761-20769. doi:10.1074/jbc.M212850200.
7. Association between obesity and insulin resistance with UCP2-UCP3 gene variants in Spanish children and adolescents / Ochoa M.C., Santos J.L., Azcona C. [et al.] // *Molecular genetics and metabolism*. 2007. 92(4): 351-358. doi:10.1016/j.ymgme.2007.07.011
8. Basal metabolic rate in the Yakut (Sakha) of Siberia / Snodgrass J.J., Leonard W.R., Tarskaia L.A. [et al.] // *American Journal of Human Biology: The Official Journal of the Human Biology Association*. 2005. 17(2): 155-72. doi: 10.1002/ajhb.20106.
9. Brand M.D., Esteves T.C. Physiological functions of the mitochondrial uncoupling proteins UCP2 and UCP3 // *Cell metabolism*. 2005. 2(2): 85-93. doi:10.1016/j.cmet.2005.06.002.
10. Cloning and characterization of the 5' flanking region of the human uncoupling protein 3 (UCP3) gene / Acín A., Rodríguez M., Rique H. [et al.] // *Biochemical and biophysical research communications*. 1999. 258(2): 278-83. doi: 10.1006/bbrc.1999.0530.
11. Effects of mutations in the human uncoupling protein 3 gene on the respiratory quotient and fat oxidation in severe obesity and type 2 diabetes / Argyropoulos G., Brown A.M., Willi S.M. [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. 1998. 102(7): 1345-1351. doi:10.1172/JCI4115
12. Endogenous mutations in human uncoupling protein 3 alter its functional properties / Brown A.M., Dolan J.W., Willi S.M. [et al.] // *FEBS letters*. 1999. 464(3): 189-193. doi:10.1016/S0014-5793(99)01708-1.
13. Galloway V.A., Leonard W.R., Ivakine E. Basal metabolic adaptation of the Evenki reindeer herders of Central Siberia // *American Journal of Human Biology: The Official Journal of the Human Biology Association*. 2000. 12(1): 75-87. doi: 10.1002/(SICI)1520-6300(200001/02)12:1<75::AID-AJH-B9>3.0.CO;2-G.
14. Heritability of body mass index in pre-adolescence, young adulthood and late adulthood / Nan C., Guo B., Warner C. [et al.] // *European journal of epidemiology*. 2012. 27(4): 247-253. doi:10.1007/s10654-012-9678-6.
15. Inhibition of Mitochondrial UCP1 and UCP3 by Purine Nucleotides and Phosphate / Macher G., Koehler M., Rupprecht A. [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* 2018. 1860: 664-672. doi:10.1016/j.bbmem.2017.12.001.
16. International Obesity Task Force. Managing the Global Epidemic of Obesity. Report of the World Health Organization (WHO) Consultation on Obesity; June 5-7, 1997; Geneva, Switzerland.
17. Lack of association of -55CT polymorphism of UCP3 gene with fat distribution in obese patients / De Luis D. A., Aller R., Izaola O. [et al.] // *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2007. 51(4): 374-8. doi: 10.1159/000107685
18. Mathew C.C. The isolation of high molecular weight eucariotic DNA // *Methods in Molecular Biology*. Human Press. 1984. 2: 31-34.
19. Seasonal variation in basal metabolic rates among the Yakut (Sakha) of Northeastern Siberia / Leonard W.R., Levy S.B., Tarskaia L.A. [et al.] // *American Journal of Human Biology*. 2014. 26(4): 437-445. doi: 10.1002/ajhb.22524
20. Skeletal Muscle Uncoupling Protein 3 Expression Is a Determinant of Energy Expenditure in Pima Indians / Schrauwen P., Xia J., Bogardus C. [et al.] // *Diabetes*. 1999a. 48: 146-149. doi:10.2337/diabetes.48.1.146.
21. The common - 55 C/T polymorphism in the promoter region of the uncoupling protein 3 gene reduces prevalence of obesity and elevates serum high-density lipoprotein cholesterol levels in the general Japanese population / Hamada T., Kotani K., Fujiwara S. [et al.] // *Metabolism-Clinical and Experimental*. 2008. 57(3): 410-5. doi: 10.1016/j.metabol.2007.10.019
22. The expression of UCP3 directly correlates to UCP1 abundance in brown adipose tissue / Hilse K.E., Kalinovich A.V., Rupprecht A. [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*. 2016. 1857(1): 72-78. doi:10.1016/j.bbabi.2015.10.011.
23. Uncoupling protein 3 genetic variants in human obesity: the c-55t promoter polymorphism is negatively correlated with body mass index in a UK Caucasian population / Halsall D.J., Luan J., Saker P. [et al.] // *International journal of obesity*. 2001. 25(4): 472-477. doi: 10.1038/sj.ijo.0801584.
24. Uncoupling protein 3: a new member of the mitochondrial carrier family with tissue specific expression / Boss O., Samec S., Paoloni-Giacobino A. [et al.] // *FEBS letters*. 1997. 408(1): 39-42. doi:10.1016/S0014-5793(97)00384-0.