

DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-4-369-377

**Ассоциация полиморфизмов генов *CSK, MTHFR, ACE, ADRA2B, TCF7L2*
с дислипидемией среди коренного и некоренного населения
Ханты-Мансийского автономного округа – Югры**

Е.В. Корнеева¹, М.И. Воевода², С.Е. Семаев³, В.Н. Максимов³

¹ Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры
«Сургутский государственный университет»
628412, Россия, г. Сургут, просп. Ленина, 1

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»
630117, Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

³ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины –
филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук»
630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Аннотация

Рост сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и метаболического синдрома определяет актуальность ранней диагностики и профилактики нарушений липидного обмена путем выявления и изучения генетических маркеров предрасположенности к дислипидемиям в различных популяциях в зависимости от пола, возраста, этнической принадлежности. Цель исследования – изучить ассоциации генов-кандидатов *CSK, MTHFR, ACE, ADRA2B* и *TCF7L2* с дислипидемией среди молодого коренного и некоренного населения, проживающего в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре. **Материал и методы.** Обследовано 863 молодых человека в возрасте 18–44 лет, клиническая группа представлена некоренными и коренными мужчинами и женщинами с метаболическим синдромом ($n = 344$), в группу сравнения включены некоренные и коренные мужчины и женщины без метаболического синдрома ($n = 519$). Проведено исследование липидного профиля и молекулярно-генетическое исследование методом полимеразной цепной реакции однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП): rs1378942 гена *CSK*, rs1801133 (C677T) гена *MTHFR*, гена *ADRA2B*, rs7903146 гена *TCF7L2*, rs1799752 гена *ACE*. **Результаты.** У обследованных мужчин и женщин общей когорты обнаружена высокая частота гиперхолестеринемии (79,0 %), гипертриглицеридемии (65,8 %). Статистически значимые различия установлены в частоте дислипидемий у пациентов с метаболическим синдромом по этнической и половой принадлежности ($p < 0,001$). В общей когорте у мужчин с метаболическим синдромом гиперхолестеринемия ассоциирована с генотипом TT ОНП rs1801133 (C677T) гена *MTHFR* ($p = 0,039$), у женщин – с генотипом DD гена *ADRA2B* ($p = 0,010$). У коренных мужчин клинической группы выявлена ассоциация гиперхолестеринемии с минорным аллелем T гена *MTHFR* ($p = 0,005$), гипертриглицеридемии – с минорным аллелем T гена *MTHFR* ($p = 0,031$) и аллелем T гена *TCF7L2* ($p = 0,031$). Среди коренных женщин клинической группы гиперхолестеринемия ассоциирована с носительством минорного аллеля T гена *CSK* ($p < 0,001$), гипертриглицеридемия – с аллелем D гена *ADRA2B* ($p = 0,046$). **Заключение.** Носительство минорных аллелей T гена *MTHFR* и D гена *ADRA2B* ассоциировано с гиперхолестеринемией среди обследованных молодых людей и статистически значимо выше в группе пациентов с метаболическим синдромом, а также среди коренных жителей Ханты-Мансийского автономного округа – Югры.

Ключевые слова: метаболический синдром, дислипидемия, гены, ханты, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Корнеева Е.В., e-mail: evkorneeva39@rambler.ru

Для цитирования: Корнеева Е.В., Воевода М.И., Семаев С.Е., Максимов В.Н. Ассоциация полиморфизмов генов *CSK, MTHFR, ACE, ADRA2B, TCF7L2* с дислипидемией среди коренного и некоренного населения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры. *Атеросклероз*, 2023; 19 (4): 369–377. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-4-369-377

Association of *CSK*, *MTHFR*, *ACE*, *ADRA2B*, *TCF7L2* gene polymorphisms with dyslipidemia among indigenous and non-indigenous people of Khanty-Mansy Autonomous Okrug – Yugra

E.V. Korneeva¹, M.I. Voevoda², S.E. Semaev³, V.N. Maksimov³

¹ Surgut State University

1, Lenin ave., Surgut, 628412, Russia

² Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine

2, Timakova str., Novosibirsk, 630117, Russia

³ Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia

Abstract

The increase in cardiovascular diseases and their complications, diabetes mellitus and metabolic syndrome determines the relevance of early diagnosis and prevention of lipid metabolism disorders by identifying and studying genetic markers of predisposition to dyslipidemia in various populations depending on gender, age and ethnicity. Aim of the study was to investigate the associations of candidate genes *CSK*, *MTHFR*, *ACE*, *ADRA2B* and *TCF7L2* with dyslipidemia in the young indigenous and non-indigenous population living in the Khanty-Mansy autonomous Okrug – Ugra. **Material and methods.** 863 young people aged 18–44 years were examined, clinical population included non-indigenous and indigenous men and women with metabolic syndrome ($n = 344$), the comparison group included non-indigenous and indigenous men and women without metabolic syndrome ($n = 519$). A study of the lipid profile and molecular genetic study was carried out using the polymerase chain reaction method for single nucleotide polymorphisms (SNPs): rs1378942 of the gene *CSK*, rs1801133 (C677T) of the gene *MTHFR*, gene *ADRA2B*, rs7903146 of the gene *TCF7L2*, rs1799752 of the gene *ACE*. **Results.** A high frequency of hypercholesterolemia (79.0 %) and hypertriglyceridemia (65.8 %) was found in the examined men and women. Statistically significant differences were established in the frequency of dyslipidemia in patients with metabolic syndrome by ethnicity and gender ($p < 0.001$). In the general cohort of men with metabolic syndrome hypercholesterolemia is associated with the TT genotype of SNP rs1801133 (C677T) of the gene *MTHFR* ($p = 0.039$), in the women – with the DD genotype of the gene *ADRA2B* ($p = 0.010$). In indigenous men of the clinical group an association of hypercholesterolemia with the minor T allele of the gene *MTHFR* ($p = 0.005$), of hypertriglyceridemia – with the minor T allele of the gene *MTHFR* ($p = 0.031$) and the T allele of the gene *TCF7L2* ($p = 0.031$) was revealed. Among indigenous women of the clinical group hypercholesterolemia is associated with carriage of the minor T allele of the gene *CSK* ($p < 0.001$) and hypertriglyceridemia – with the D allele of the gene *ADRA2B* ($p = 0.046$). **Conclusions.** Carriage of minor alleles T of the *MTHFR* gene and D of the *ADRA2B* gene is associated with hypercholesterolemia among the examined young people and is statistically significantly higher in the group of patients with metabolic syndrome, as well as among indigenous residents of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Ugra.

Keywords: metabolic syndrome, dyslipidemia, genes, khanty, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence: Korneeva E.V., e-mail: evkorneeva39@rambler.ru

Citation: Korneeva E.V., Voevoda M.I., Semaev S.E., Maksimov V.N. Association of *CSK*, *MTHFR*, *ACE*, *ADRA2B*, *TCF7L2* gene polymorphisms with dyslipidemia among indigenous and non-indigenous people of Khanty-Mansy Autonomous Okrug – Yugra. *Atherosclerosis*, 2023; 19 (4): 369–377. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-4-369-377

Введение

В настоящее время полигенность метаболического синдрома (МС) не вызывает сомнений. Установлено, что взаимодействие генов и их мутаций проявляется в различных популяциях в зависимости от пола, возраста, этнической при-

надлежности их носителей в разной степени, добавляя и (или) усугубляя метаболические нарушения [1, 2]. У большинства больных с МС дислипидемия характеризуется повышением содержания в крови общего холестерина (ОХС), липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и снижением уровня ХС

липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). В настоящее время активно продолжается поиск генов, ассоциированных с МС и его компонентами, изучается роль полиморфизма генов, кодирующих ферменты, гормоны и рецепторы основных нейрогуморальных систем [3]. Несмотря на большое количество проведенных полногеномных исследований, недостаточное внимание уделяется малоизученным полиморфизмам генов, таких как *CSK*, *MTHFR*, *ACE*, *ADRA2B* и *TCF7L2*, связанных с предрасположенностью к метаболическим нарушениям, в частности к дислипидемиям.

Ген *MTHFR* расположен на хромосоме 1p36.22 и кодирует метилентетрагидрофолатредуктазу (*MTHFR*) — фермент, который участвует в превращении 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат, ко-субстрат реметилирования гомоцистеина в метионин. Наиболее изученным является вариант, в котором в положении 677 цитозин (С) заменяется на тимин (Т). Мутация С677Т вызывает замену аланина на валин в каталитическом домене фермента. Изменение полиморфизма *MTHFR* С677Т может снижать активность фермента на 65 % и повышать общий уровень гомоцистеина в плазме, особенно в условиях низкого содержания фолиевой кислоты в пище [4]. Гипергомоцистеинемия способствует накоплению в мембранах клеток ХС ЛПНП и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), снижая тем самым эластичность сосудистой стенки. Установлено, что дефицит *MTHFR* приводит к повышению уровня S-аденозилгомоцистеина, изменению содержания медиаторов воспаления, обострению воспалительного процесса и накоплению липидов, увеличивая риск развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [5]. Короткие некодирующие молекулы РНК (микроРНК) влияют на экспрессию генов и синтез белка, активируясь в гепатоцитах с генотипом ТТ, влияя на предрасположенность к НАЖБП [6–10].

Немаловажная роль в регуляции клеточного роста и дифференцировки нормальных клеток отведена гену *CSK*, кодирующему С-концевую Src-киназу. Нарушение экспрессии гена *CSK* влечет за собой увеличение активности тирозинкиназ семейства Src, основная функция которых заключается в фосфорилировании С-концевого участка киназ, что лежит в основе негативной регуляции их активности в молекулах клеток-мишеней сердечно-сосудистой системы, почек, эндокринных органов и центральной нервной системы [11]. Большинство работ посвящено изучению роли гена *CSK* в развитии заболеваний сердца и кровеносных сосудов. Изучение влияния генетических вариантов гена *CSK* на

риск развития ожирения и нарушения липидного обмена рассматривается в контексте развития сердечно-сосудистых осложнений. Так, в исследовании, проведенном в Китае, одним из изученных однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов, связанных с риском ожирения, был установлен ОНП rs1378942 гена *CSK* ($p = 0,042$) [12].

Ген *ACE* кодирует фермент, участвующий в регуляции артериального давления и электролитного баланса. Он катализирует превращение неактивного ангиотензина I в активный октапептид ангиотензин II, который через взаимодействие с рецепторами ангиотензина I в β -клетках островков поджелудочной железы угнетает секрецию инсулина. С другой стороны, на фоне хронических процессов снижается кровоток в поврежденных β -клетках, усиливается пролиферация клеток, развиваются окислительный стресс, апоптоз и фиброз ткани поджелудочной железы [13–15]. Сформировавшиеся инсулинорезистентность и дефект секреции инсулина тесно связаны с развитием липидных нарушений.

Установлена роль гена *ADRA2B*, кодирующего трансмембранный белок из семейства рецепторов, связанных с G-белком. Данный белок регулирует высвобождение нейротрансмиттеров из симпатических нервов и из адренергических нейронов в ЦНС, что приводит к подавлению липолиза в липоцитах, угнетению секреции инсулина, стимуляции агрегации тромбоцитов и сужению сосудов [3, 16]. Интерес к гену *TCF7L2* и его изменчивости связан с повышенным риском развития сахарного диабета 2 типа. Этот ген кодирует ядерный рецептор β -катенина, канонического активатора Wnt-сигнального пути, участвующего в эмбриогенезе, делении и дифференцировке клеток. Установлено, что белок влияет на гомеостаз глюкозы в крови посредством изменений в секреции островковых гормонов [17]. Немного исследований посвящено влиянию гена *TCF7L2* на адипогенез и липидный обмен в контексте риска диабета [18]. Так, изучение его полиморфизмов и экспрессии в подкожной и висцеральной жировой ткани позволило выявить связь гена *TCF7L2* с постпрандиальной гипертриглицеридемией и риском развития диабета у людей с различной степенью толерантности к глюкозе [18].

Исследование роли ОНП генов *CSK*, *MTHFR*, *ACE*, *ADRA2B* и *TCF7L2* с дислипидемией как компонентом МС в настоящее время достаточно актуально. Различия в предрасположенности к нарушениям липидного обмена зависят от этнической, возрастной и половой принадлежности. На территории Ханты-Мансийского ав-

тономного округа — Югры (ХМАО — Югры) в последнее время значительно выросла сердечно-сосудистая заболеваемость среди малочисленных коренных народов Севера (ханты), что связано с изменением питания, снижением физической активности и техногенным загрязнением [19, 20]. Это определяет перспективность исследования генетических маркеров, участвующих в регуляции липидного обмена и развития МС, как у некоренного, так и коренного населения. Цель исследования — изучить ассоциации генов-кандидатов *CSK*, *MTHFR*, *ACE*, *ADRA2B* и *TCF7L2* с дислипидемией среди молодого коренного и некоренного населения, проживающего в ХМАО — Югре.

Материал и методы

За период с 2015 по 2020 г. проведено одномоментное одноцентровое исследование в НИИ терапии и профилактической медицины — филиале ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН) и на базах БУ ХМАО — Югры «Сургутская городская клиническая поликлиника № 1», БУ ХМАО — Югры «Федоровская городская больница» и филиала больницы в деревне Рускинская (место компактного проживания хантов). Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН, перед его началом все участники подписали информированное согласие. В исследовании приняли участие 863 молодых человека в возрасте 18–44 лет, из них 344 пациента с проявлениями МС (39,9 %) и 519 человек без проявлений МС (60,1 %). Обследовано 283 мужчины (32,8 %) и 580 женщин (67,2 %) некоренного и коренного населения (табл. 1). Критерии включения: оба пола, длительное проживание в условиях, приравненных к Крайнему Северу (ХМАО — Югра), возраст 18–44 года. Критерии исключения: хронические заболевания в стадии декомпенсации, возраст менее 18 и более 44 лет, беременность и грудное вскармливание.

Общеклиническое обследование включало в себя сбор анамнеза, осмотр, антропометрические измерения массы тела, роста, окружности талии (ОТ), артериального давления (АД). Лабораторные исследования включали определение уровня ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, глюкозы плазмы крови натощак (ГПН). Содержание ХС ЛПНП определяли по формуле Фривальда при концентрации ТГ менее 4,5 ммоль/л: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ТГ}/2,2)$, ммоль/л. Уровень глюкозы сыворотки крови в содержании ГПН пересчитывали по формуле: $\text{ГПН (ммоль/л)} = -0,137 + 1,047 \times \text{глюкоза сыворотки (ммоль/л)}$. Референсные значения: концентрация ГПН 4,1–6,1 ммоль/л, ОХС 3–5,2 ммоль/л, ХС ЛПНП менее 3,0 ммоль/л, ХС ЛПВП более 1,2 ммоль/л, ТГ менее 1,7 ммоль/л. Диагноз «МС» устанавливался согласно Рекомендациям экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома [21]. Проведено молекулярно-генетическое исследование методом ПЦР следующих ОНП: rs1378942 гена *CSK*, rs1801133 (C677T) гена *MTHFR*, гена *ADRA2B*, rs7903146 гена *TCF7L2*, rs1799752 гена *ACE*. ДНК выделяли из венозной крови.

Количественные показатели проверяли на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова — Смирнова. Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия χ^2 Пирсона. В качестве критического уровня значимости принимали величину $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Статистически значимые различия в частоте компонентов МС, таких как гиперхолестеринемия (гиперХС), гиперхолестеринемия липопротеинов низкой плотности (гиперХС ЛПНП) и

Таблица 1

Этнические группы обследованных лиц молодого возраста

Table 1

Ethnic groups of examined young people

Этническая группа / Ethnic group		Всего / Total, n	Наличие МС / MS presence, n (%)	Отсутствие МС / MS absence, n (%)
Некоренное население / Non-indigenous people	Мужчины / Men	207	73 (35,3)	134 (64,7)
	Женщины / Women	376	164 (43,6)	212 (56,4)
Коренное население / Indigenous people	Мужчины / Men	76	15 (19,7)	61 (80,3)
	Женщины / Women	204	92 (45,1)	112 (54,9)

Таблица 2

Частота дислипидемий у обследованных лиц молодого возраста

Table 2

The frequency of dyslipidemia in the examined young people

Этническая группа / Ethnic group			ГиперХС / Hypercholesterolemia	ГиперХС ЛПНП / HyperLDL	ГипоХС ЛПВП / HypoHDL	ГиперТГ / HyperTG
Некоренное население / Non-Indigenous people	Мужчины / Men, n = 207	МС есть, n = 73	73 (100,0 %)	48 (65,8 %)	7 (9,6 %)	72 (98,6 %)
		МС нет, n = 134	60 (44,8 %)	43 (32,1 %)	15 (11,2 %)	63 (47,0 %)
		p	< 0,001	< 0,001	0,808	< 0,001
	Женщины / Women, n = 376	МС есть, n = 164	164 (100,0 %)	110 (67,1%)	38 (23,2 %)	164 (100,0 %)
		МС нет, n = 212	163 (76,9 %)	76 (35,8 %)	31 (14,6 %)	88 (41,5 %)
		p	< 0,001	< 0,001	0,034	< 0,001
Коренное население / Indigenous people	Мужчины / Men, n = 76	МС есть, n = 15	15 (100,0 %)	12 (80,0 %)	0 (0,0 %)	15 (100,0 %)
		МС нет, n = 61	29 (47,5 %)	26 (42,6 %)	13 (21,3 %)	33 (54,1 %)
		p	< 0,001	0,019	0,050	< 0,001
	Женщины / Women, n = 204	МС есть, n = 92	92 (100,0 %)	55 (59,8 %)	20 (21,7 %)	92 (100,0 %)
		МС нет, n = 112	86 (76,8 %)	45 (40,2 %)	18 (16,1 %)	41 (36,6 %)
		p	< 0,001	0,005	0,301	< 0,001

Примечание. $p < 0,05$ статистическая значимость различия показателей между пациентами с МС (+) и группой сравнения МС (–).

Note. $p < 0.05$ statistical significance of the difference in indicators between patients with MS (+) and the comparison group of MS (–).

гипертриглицеридемия (гиперТГ), определены у мужчин и женщин с МС по сравнению с обследованными молодыми людьми без МС в этнических группах (табл. 2). У некоренных женщин с МС гипохолестеринемия липопротеинов высокой плотности (гипоХС ЛПВП) встречалась на 8,6 % чаще, чем у некоренных женщин без МС ($p = 0,034$). При сравнении частоты компонентов дислипидемии между некоренными и коренными пациентами с МС статистически значимых различий не выявлено (см. табл. 2).

В табл. 3 представлен анализ распределения частот генотипов ОНП исследуемых генов у мужчин и женщин клинических групп и групп сравнения, выполненный с помощью таблиц сопряженности. Статистически значимых различий между этими группами по половому признаку не получено.

При сравнении зависимости генотипов и аллелей в общей когорте у мужчин с МС гомозиготный генотип ТТ ОНП rs1801133 (C677T) гена *MTHFR*, ассоциированный с гиперХС, встречался на 10,1 % чаще, чем у мужчин без

МС ($p = 0,039$). Для женщин с МС в общей когорте установлена ассоциация между наличием гиперХС и носительством гомозиготного генотипа DD инсерционно-делеционного полиморфизма гена *ADRA2B* ($p = 0,010$). Анализируя распределение генотипов и аллелей исследуемых генов у мужчин с МС и без МС в этнических группах по частоте гиперХС, определено статистически значимое различие между коренными мужчинами с МС и группой сравнения в частоте аллеля Т ОНП rs1801133 (C677T) гена *MTHFR* ($p = 0,005$). У коренных женщин выявлена статистически значимая ассоциация между гиперХС и носительством аллеля Т rs1378942 гена *CSK* ($p < 0,001$) (табл. 4). При сравнении ассоциации гиперХС и носительства минорных аллелей между некоренными и коренными пациентами с МС установлены статистически значимые ассоциации среди мужчин при носительстве аллеля Т ОНП rs1801133 (C677T) гена *MTHFR* ($p = 0,016$), среди женщин – при носительстве аллеля Т ОНП rs1801133 (C677T) гена *MTHFR* ($p < 0,001$) и аллеля D гена *ADRA2B* ($p = 0,019$).

Таблица 3

Частота генотипов ОНП у мужчин и женщин с МС и без МС, *n* (%)

Table 3

Frequency of SNP genotypes in men and women with and without MS, *n* (%)

ОНП / SNP	Генотип / Genotype	Мужчины / Men, <i>n</i> = 283			Женщины / Women, <i>n</i> = 580		
		Наличие МС / MS presence, <i>n</i> = 88	Отсутствие МС / MS absence, <i>n</i> = 195	<i>p</i>	Наличие МС / MS presence, <i>n</i> (%)	Отсутствие МС / MS absence, <i>n</i> = 324	<i>p</i>
<i>CSK</i> rs1378942	GG	19 (21,6)	41 (21,0)	0,751	50 (19,5)	63 (19,4)	0,850
	GT	44 (50,0)	90 (46,2)		133 (52,0)	167 (51,5)	
	TT	25 (28,4)	64 (32,8)		73 (28,5)	94 (29,0)	
<i>MTHFR</i> rs1801133 (C677T)	CC	52 (59,1)	101 (51,8)	0,205	136 (53,1)	167 (51,5)	0,915
	CT	30 (34,1)	67 (34,4)		96 (37,5)	127 (39,2)	
	TT	6 (6,8)	27 (13,8)		24 (9,4)	30 (9,3)	
<i>ACE</i> rs1799752	II	26 (29,5)	53 (27,2)	0,536	73 (28,5)	80 (24,7)	0,293
	ID	40 (45,5)	102 (52,3)		133 (52,0)	169 (52,2)	
	DD	22 (25,0)	40 (20,5)		50 (19,5)	75 (23,1)	
<i>ADRA2B</i>	II	35 (39,8)	84 (43,1)	0,726	93 (36,3)	133 (41,0)	0,487
	ID	41 (46,6)	81 (41,5)		128 (50,0)	140 (43,2)	
	DD	12 (13,6)	30 (15,4)		35 (13,7)	51 (15,7)	
<i>TCF7L2</i> rs7903146	CC	46 (52,3)	115 (59,0)	0,417	168 (65,6)	203 (62,7)	0,298
	CT	36 (40,9)	64 (32,8)		72 (28,1)	107 (33,0)	
	TT	6 (6,8)	16 (8,2)		16 (6,2)	14 (4,3)	

Таблица 4

Р-значения в частоте минорных аллелей исследуемых генов в зависимости от гиперХС

Table 4

P-values in the frequency of minor alleles of the studied genes depending on hypercholesterolemia

Минорный аллель ОНП гена / Minor allele of SNP gene	Мужчины / Men			Женщины / Women		
	<i>p</i> ¹	<i>p</i> ²	<i>p</i> ³	<i>p</i> ¹	<i>p</i> ²	<i>p</i> ³
T rs1378942 гена <i>CSK</i>	0,529	0,812	0,123	0,922	0,703	< 0,001
T rs1801133 (C677T) гена <i>MTHFR</i>	0,069	0,447	0,005	0,728	0,537	0,941
D rs1799752 гена <i>ACE</i>	0,396	0,337	0,887	0,185	0,350	0,566
D гена <i>ADRA2B</i>	0,547	0,826	0,501	0,597	0,220	0,829
T rs7903146 гена <i>TCF7L2</i>	0,584	0,428	0,070	0,892	0,834	0,650

Примечание. *p* < 0,05; *p*¹ – уровень статистической значимости в общей когорте между группами с МС (+) и МС (–); *p*² – уровень статистической значимости между некоренными молодыми людьми с МС (+) и МС (–); *p*³ – уровень статистической значимости между коренными молодыми людьми с МС (+) и МС (–).

Note. *p* < 0,05; *p*¹ – level of statistical significance in the general cohort between groups with MS (+) and MS (–); *p*² – level of statistical significance between non-indigenous young people with MS (+) and MS (–); *p*³ – level of statistical significance between indigenous young people with MS (+) and MS (–).

При анализе ассоциации между частотой гиперХС ЛПНП и исследуемых генетических маркеров у молодых людей в общей когорте, а также в клинических группах и группах сравнения обнаружена наибольшая частота гиперХС ЛПНП у некоренных мужчин с МС, носителей аллеля D гена *ADRA2B* (*p* < 0,001). У мужчин

с МС в общей когорте и у некоренных мужчин с МС при сравнении с мужчинами без МС гиперХС ЛПНП встречалась чаще у носителей аллеля T ОНП rs1801133 (C677T) гена *MTHFR* (на 28,6 %, *p* = 0,032 и на 40,0 %, *p* = 0,011 соответственно). Для женщин с МС в общей когорте и у коренных женщин с МС наибольшая

Таблица 5

Р-значения в частоте минорных аллелей исследуемых генов в зависимости от гиперТГ

Table 5

P-values in the frequency of minor alleles of the studied genes depending on hypertriglyceridemia

Минорный аллель ОНП гена / Minor allele of SNP gene	Мужчины / Men			Женщины / Women		
	p^1	p^2	p^3	p^1	p^2	p^3
T rs1378942 гена <i>CSK</i>	0,402	0,707	0,257	0,728	0,670	0,999
T rs1801133 (C677T) гена <i>MTHFR</i>	0,130	0,395	0,031	0,579	0,874	0,442
D rs1799752 гена <i>ACE</i>	0,803	0,770	0,763	0,183	0,251	0,537
D гена <i>ADRA2B</i>	0,367	0,109	0,824	0,656	0,061	0,046
T rs7903146 гена <i>TCF7L2</i>	0,252	0,956	0,031	0,700	0,998	0,503

Примечание. $p < 0,05$; p^1 – уровень статистической значимости в общей когорте между группами с МС (+) и МС (–); p^2 – уровень статистической значимости между некоренными молодыми людьми с МС (+) и МС (–); p^3 – уровень статистической значимости между коренными молодыми людьми с МС (+) и МС (–).

Note. $p < 0,05$; p^1 – level of statistical significance in the general cohort between groups with MS (+) and MS (–); p^2 – level of statistical significance between non-indigenous young people with MS (+) and MS (–); p^3 – level of statistical significance between indigenous young people with MS (+) and MS (–).

шая частота гипоХС ЛПВП наблюдалась у носительниц аллеля D гена *ADRA2B* ($p = 0,023$ и $p = 0,043$ соответственно).

При анализе распределения генотипов и аллелей исследуемых генов у мужчин и женщин в общей когорте с гиперТГ не выявлены статистически значимые различия в группах с МС и без МС. Статистически значимые различия по частоте гиперТГ обнаружены в группе коренных мужчин с МС, носителей аллеля T ОНП rs1801133 (C677T) гена *MTHFR* ($p = 0,031$) и аллеля T ОНП rs7903146 гена *TCF7L2* ($p = 0,031$) (табл. 5). В группе коренных женщин с МС и гиперТГ, носителей минорного аллеля D гена *ADRA2B*, определены значимые различия по сравнению с коренными женщинами без МС ($p = 0,046$) и некоренными женщинами с МС ($p = 0,035$).

Обсуждение

При анализе распространения дислипидемии у обследованных лиц молодого возраста, длительно проживающих в северных условиях, выявлена высокая частота гиперХС (79,0 %), гиперТГ (65,8 %), гиперХС ЛПНП (48,1 %). Снижение содержания ХС ЛПВП отмечено у 16,5 % человек из всех обследованных. Статистически значимые различия установлены в частоте гиперХС, гиперТГ, гиперХС ЛПНП у пациентов с МС в отличие от аналогичных групп без МС по этнической и половой принадлежности ($p < 0,001$).

В данном исследовании мы проанализировали частоты распространения генотипов и аллелей генов *CSK*, *MTHFR*, *ADRA2B*, *TCF7L2*, *ACE*, для которых возможны ассоциации с гиперТГ,

гиперХС, гиперХС ЛПНП, гипоХС ЛПВП у некоренных и коренных молодых мужчин и женщин с МС и без МС. В общей когорте обследованных мужчин с МС гиперХС чаще ассоциирована с носительством генотипа TT ОНП rs1801133 (C677T) гена *MTHFR* ($p = 0,039$), среди обследованных женщин с МС – с носительством генотипа DD гена *ADRA2B* ($p = 0,010$) по сравнению с группой без МС. Полученные результаты подтверждают ряд эпидемиологических исследований о генетической предрасположенности к гиперТГ, гиперХС у носителей полиморфизма генов *MTHFR* и *ADRA2B* [3, 22, 23]. У коренных мужчин с МС обнаружена ассоциация гиперХС с минорным аллелем T гена *MTHFR* ($p = 0,005$), гиперТГ – с минорным аллелем T гена *MTHFR* ($p = 0,031$) и аллелем T гена *TCF7L2* ($p = 0,031$). Среди коренных женщин с МС гиперХС ассоциирована с носительством минорного аллеля T гена *CSK* ($p < 0,001$), гиперТГ – с носительством аллеля D гена *ADRA2B* ($p = 0,046$). У некоренных мужчин с МС гиперХС ЛПНП чаще встречалась у носителей редкого аллеля D гена *ADRA2B*. При анализе зависимости распространения генотипов и аллелей гена *ACE* от нарушений липидного обмена не обнаружено статистически значимых различий среди обследованных молодых людей по этнической и половой принадлежности, что не подтверждает литературные данные [3].

Заключение

Нарушения липидного обмена среди лиц молодого возраста наблюдались достаточно часто с преимущественным распространением в

виде гиперХС и гиперТГ. Несмотря на разнонаправленные связи между компонентами дислипидемии и исследуемыми генами в группах, установлена ассоциация гиперТГ и гиперХС с носительством минорного аллеля Т ОНП rs1801133 (C677T) гена *MTHFR* у мужчин и аллеля D гена *ADRA2B* у женщин, которая была статистически значимо выше в группе пациентов с МС, а также среди коренных жителей ХМАО – Югры.

Список литературы / References

- Klesov R.A., Stepanova O.I. Genetic biomodels of metabolic syndrome. *J. Biomed.*, 2018; (1): 50–58. (In Russ.) [Клѣсов Р.А., Степанова О.И. Генетические биомодели метаболического синдрома. *Биомедицина*, 2018; (1): 50–58.]
- Farooqi S., O'Rahilly S. Genetics of obesity in humans. *Endocr. Rev.*, 2006; 27 (7): 710–718. doi: 10.1210/er.2006-0040
- Mulerova T.A., Kuzmina A.A., Maksimov V.N., Voevoda M.I., Ogarkov M.Yu. Relationship of polymorphisms of ace, adra2b, adrb1 and enos genes associated with arterial hypertension and lipid metabolism disorders. *The J. Atheroscler. and Dyslipidemias*, 2017; 4 (29): 49–61. (In Russ.) [Мулерова Т.А., Кузьмина А.А., Максимов В.Н., Воевода М.И., Огарков М.Ю. Взаимосвязь полиморфизмов генов *ACE*, *ADRA2B*, *ADRB1*, *MTHFR* и *ENOS*, ассоциированных с артериальной гипертензией, и нарушений липидного обмена. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2017; 4 (29): 49–61.]
- Hiraoka M., Kagawa Y. Genetic polymorphisms and folate status. *Congenit Anom (Kyoto)*, 2017; 57 (5): 142–149. doi: 10.1111/cga.12232
- Leclerc D., Christensen K.E., Cauvi O., Yang E., Fournelle F., Bahous R.H., Malysheva O.V., Deng L., Wu Q., Zhou Z., Gao Z.H., Chaurand P., Cauldill M.A., Rozen R. Mild Methylenetetrahydrofolate Reductase Deficiency Alters Inflammatory and Lipid Pathways in Liver. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2019; 63 (3): e1801001. doi: 10.1002/mnfr.201801001
- An X., Yang Z., An Z. MiR-149 Compromises the Reactions of Liver Cells to Fatty Acid via its Polymorphism and Increases Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Risk by Targeting Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR). *Med. Sci. Monit.*, 2017; 16; 23: 2299–2307. doi: 10.12659/msm.901377
- Del Campo J.A., Gallego-Durán R., Gallego P., Grande L. Genetic and Epigenetic Regulation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, 19; 19 (3): 911. doi: 10.3390/ijms19030911
- Kim T.H., Lee Y., Lee Y.S., Gim J.A., Ko E., Yim S.Y., Jung Y.K., Kang S., Kim M.Y., Kim H., Kim B.H., Kim J.H., Seo Y.S., Yim H.J., Yeon J.E., Um S.H., Byun K.S. Circulating miRNA is a useful diagnostic biomarker for nonalcoholic steatohepatitis in nonalcoholic fatty liver disease. *Sci. Rep.*, 2021; 19; 11 (1): 14639. doi: 10.1038/s41598-021-94115-6
- Liu C.H., Ampuero J., Gil-Gómez A., Montero-Vallejo R., Rojas Á., Muñoz-Hernández R., Gallego-Durán R., Romero-Gómez M. miRNAs in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J. Hepatol.*, 2018; 69 (6): 1335–1348. doi: 10.1016/j.jhep.2018.08.008
- Raghubeer S., Matsha T.E. Methylenetetrahydrofolate (MTHFR), the One-Carbon Cycle, and Cardiovascular Risks. *Nutrients*, 2021; 20; 13 (12): 4562. doi: 10.3390/nu13124562
- Okada M. Regulation of the SRC family kinases by Csk. *Int. J. Biol. Sci.*, 2012; 8 (10): 1385–1397. doi: 10.7150/ijbs.5141
- Li J., Shi J., Huang W., Sun J., Wu Y., Duan Q., Luo J., Lange L.A., Gordon-Larsen P., Zheng S.L., Yuan W., Wang Y., Popkin B.M., Mo Z., Xu J., Du S., Mohlke K.L., Lange E.M. Variant Near FGF5 Has Stronger Effects on Blood Pressure in Chinese With a Higher Body Mass Index. *Am. J. Hypertens.*, 2015; 28 (8): 1031–1037. doi: 10.1093/ajh/hpu263
- Shestakova M.V. The role of the tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of metabolic syndrome, diabetes mellitus and its vascular complications. *Diabetes Mellitus*, 2010; 13 (3): 14–19. (In Russ.). doi: 10.14341/2072-0351-5481 [Шестакова М.В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений. *Сахарный диабет*, 2010; 13 (3): 14–19. doi: 10.14341/2072-0351-5481]
- Lau T., Carlsson P.O., Leung P.S. Evidence for a local angiotensin-generating system and dose-dependent inhibition of glucose-stimulated insulin release by angiotensin II in isolated pancreatic islets. *Diabetologia*, 2004 Feb; 47 (2): 240–248. doi: 10.1007/s00125-003-1295-1
- Graus-Nunes F., Souza-Mello V. The renin-angiotensin system as a target to solve the riddle of endocrine pancreas homeostasis. *Biomed. Pharmacother.*, 2019; 109: 639–645. doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.191
- Etzel J.P., Rana B.K., Wen G., Parmer R.J., Schork N.J., O'Connor D.T., Insel P.A. Genetic variation at the human alpha2B-adrenergic receptor locus: role in blood pressure variation and yohimbine response. *Hypertension*, 2005; 45 (6): 1207–1213. doi: 10.1161/01.HYP.0000166721.42734.49
- Adams J.D., Egan A.M., Laurenti M.C., Schembri Wismayer D., Bailey K.R., Cobelli C., Dalla Man C., Vella A. The Effect of Diabetes-Associated Variation in TCF7L2 on Postprandial Glucose Metabolism When Glucagon and Insulin Concentrations Are Matched. *Metab. Syndr. Relat. Disord.*, 2022; 20 (6): 329–335. doi: 10.1089/met.2021.0136
- Madhu S.V., Mishra B.K., Mannar V., Aslam M., Banerjee B., Agrawal V. TCF7L2 gene associated postprandial triglyceride dysmetabolism- a novel mechanism for diabetes risk among Asian Indians. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 2022; 13 (3): 973718. doi: 10.3389/fendo.2022.973718
- Karpin V.A., Gudkov A.B., Shuvalova O.I. Impact Analysis of Climate and Technogeneous Pressing on Residents of Northern Urban Land. *Human. Ecology*, 2018; 25 (10): 9–14. (In Russ.). doi: 10.33396/1728-0869-2018-10-9-14 [Карпин В.А.,

- Гудков А.Б., Шувалова О.И. Анализ воздействия климатотехногенного прессинга на жителей северной урбанизированной территории. *Экология человека*, 2018; 25 (10): 9–14. doi: 10.33396/1728-0869-2018-10-9-14]
20. Health of the population of the indigenous peoples of the north of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Yugra. Indicators for medical care at the end of 2018 (statistical materials). Khanty-Mansiysk, 2019. P. 74. (In Russ.) [Здоровье населения коренных малочисленных народов Севера Ханты-Мансийского автономного округа – Югры. Показатели по медицинскому обслуживанию по итогам 2018 года (статистические материалы). Ханты-Мансийск, 2019. С. 74]
21. Diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Russian recommendations. *Cardiovascular. Therapy and Prevention*, 2009; 6. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2007-0-3-28 [Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2009; 6. doi: 10.15829/1728-8800-2007-0-3-28]
22. Li W.X., Lv W.W., Dai S.X., Pan M.L., Huang J.F. Joint associations of folate, homocysteine and MTHFR, MTR and MTRR gene polymorphisms with dyslipidemia in a Chinese hypertensive population: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis.*, 2015; 4 (14): 101. doi: 10.1186/s12944-015-0099-x
23. Raza S.T., Abbas S., Siddiqi Z., Mahdi F. Association between ACE (rs4646994), FABP2 (rs1799883), MTHFR (rs1801133), FTO (rs9939609) Genes Polymorphism and Type 2 Diabetes with Dyslipidemia. *Int. J. Mol. Cell Med.*, 2017; 6 (2): 121–130. doi: 10.22088/acadpub.BUMS.6.2.6

Сведения об авторах:

Елена Викторовна Корнеева, канд. мед. наук, доцент, Сургут, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-0143-982X>, e-mail: evkorneeva39@rambler.ru

Михаил Иванович Воевода, д-р мед. наук, проф., академик РАН, Новосибирск, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-9425-413X>, e-mail: director@frcftm.ru

Сергей Евгеньевич Семаев, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, <http://orcid.org/0000-0003-3999-8501>, e-mail: niitpm.office@gmail.com

Владимир Николаевич Максимов, д-р мед. наук, доцент, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-7165-4496>, e-mail: medik11@mail.ru

Information about the authors:

Elena V. Korneeva, candidate of medical sciences, associate professor, Surgut, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-0143-982X>, e-mail: evkorneeva39@rambler.ru

Mikhail I. Voevoda, doctor of medical sciences, professor, academician of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-9425-413X>, e-mail: director@frcftm.ru

Sergey E. Semaev, junior research assistant, Novosibirsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0003-3999-8501>, e-mail: niitpm.office@gmail.com

Vladimir N. Maksimov, doctor of medical sciences, associate professor, head of the laboratory of molecular genetic research of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-7165-4496>, e-mail: medik11@mail.ru

Статья поступила 24.07.2023

После доработки 17.10.2023

Принята к печати 27.10.2023

Received

Revision received

Accepted

24.07.2023

17.10.2023

27.10.2023

