

АССОЦИАЦИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ С РАЗВИТИЕМ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА СРЕДИ МОЛОДЫХ ЖИТЕЛЕЙ СЕВЕРА

Корнеева Е.В.¹, Воевода М.И.², Семаев С.Е.², Максимов В.Н.²

¹БУ ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», Сургут, e-mail: evkorneeva39@rambler.ru;

²Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, e-mail: niitpm.office@gmail.com

Цель настоящей работы состояла в выявлении возможных ассоциативных связей между полиморфизмами генов и компонентами метаболического синдрома у молодых коренных и некоренных жителей Северного региона. Обследованы 834 молодых человека, из них 695 пациентов с проявлением метаболического синдрома (МС) и 139 здоровых молодых людей с нормальной массой тела и без метаболических нарушений. Проведено антропометрическое, лабораторное обследование. В результате выявлено, что частоты генотипов *rs1801133* гена *MTHFR* среди пациентов с МС составили СС – 54,1%, СТ – 36,1%, ТТ – 9,8%. Носительство аллеля Т, связанного с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, было отмечено у 27,8% всех обследованных пациентов с МС, при этом частота носительства гетерозиготного генотипа *TG rs1378942* гена *CSK* – 50,3%, гомозиготное носительство *GG* – 20,4%, *TT* – 29,3%. Среди пациентов с абдоминальным ожирением (АО) частота носителей гетерозиготного генотипа *TG rs1378942* гена *CSK* составила 50,3%. Получена ассоциация артериальной гипертензии (АГ) с носительством мутантного аллеля Т *rs1801133 C677T* гена *MTHFR* (ОШ 1,367, $p=0,047$). Носительство генотипа *TT rs1378942* гена *CSK* ассоциировано с гипертриглицеридемией (ОШ 2,018, $p=0,09$). Таким образом, у молодых пациентов с МС были выявлены ассоциативные связи с отдельными компонентами данного синдрома, такими как артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия, повышение уровня ХС ЛПНП.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертензия, ген *CSK*, ген *MTHFR*

ASSOCIATION OF GENETIC MARKERS WITH THE DEVELOPMENT OF METABOLIC SYNDROME AMONG YOUNG RESIDENTS OF THE NORTH

Korneeva E.V.¹, Voevoda M.I.², Semaev S.E.², Maksimov V.N.²

¹Surgut State University, Surgut, e-mail: evkorneeva39@rambler.ru;

²The Scientific Research Institute of Therapy and Preventive Medicine is a branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution «Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences», Novosibirsk, e-mail: niitpm.office@gmail.com

The purpose of this work was to identify possible associative links between gene polymorphisms and components of the metabolic syndrome in young indigenous and non-indigenous people of the northern region. 834 young people were examined, of them 695 patients with metabolic syndrome (MS) and 139 healthy young people with normal body weight and without metabolic disorders. Conducted: anthropometric, laboratory examination As a result of the study, it was revealed that the frequencies of *rs1801133* genotypes of the *MTHFR* gene among patients with MS were SS - 54.1%, CT - 36.1%, TT - 9.8%. The carriage of the T allele associated with the risk of developing cardiovascular diseases was noted in 27.8% of all examined patients with MS, while the carrier rate of the heterozygous genotype *TG rs1378942* of the *CSK* gene is 50.3%, homozygous *GG* is 20.4% , *TT* - 29.3%. Among patients with abdominal obesity (AO), the frequency of carriers of the heterozygous *TG* genotype *rs1378942* of the *CSK* gene was 50.3%. An association of arterial hypertension (AH) with a carrier of the mutant T *rs1801133 C677T* allele of the *MTHFR* gene (OR 1.367, $p = 0.047$) was obtained. The carriage of the *TT* genotype *rs1378942* of the *CSK* gene is associated with hypertriglyceridemia (OR 2.018, $p = 0.09$). Thus, in young patients with MS, associative links with its individual components of this syndrome were identified: arterial hypertension, hypertriglyceridemia, increased LDL cholesterol levels.

Keywords: metabolic syndrome, arterial hypertension, *CSK* gene, *MTHFR* gene

Метаболический синдром (МС) – это мультифакторное заболевание, являющееся одной из причин развития сердечно-сосудистых заболеваний. В основе развития данной

патологии лежит инсулинорезистентность с гиперинсулинемией. Атерогенность липидного профиля при инсулинорезистентности сопровождается усилением выработки в печени липопротеинов очень низкой плотности и нарушением их разрушения на периферии, что способствует накоплению триглицеридов и липопротеинов низкой плотности. Однако нарушение Ca^{2+} - Na^{+} обмена в условиях перекисного окисления на фоне ожирения приводит к повышению ионов Ca^{2+} в тромбоцитах и гипертрофии сердечной мышцы, тем самым увеличивая диастолическое давление. Гипергликемия сопровождается накоплением конечных продуктов гликозилирования (КПГ). Белки с КПГ при содействии цитокинов способствуют пролиферации эндотелиальных клеток стенки сосудов, синтезирующих эндотелин-1, который вызывает местный тромбоз и ингибирует агрегацию тромбоцитов. У лиц, генетически предрасположенных к ожирению и (или) инсулинорезистентности, развитие метаболических нарушений происходит медленно, постоянно прогрессирует при воздействии таких факторов, как нарушение пищевого поведения и гиподинамия. Нарушение свойств эндотелия связано со многими генными мутациями, в частности с геном *MTHFR*, участвующим в метаболизме гомоцистеина [1], и с геном *CSK*, регулирующим рост клеток и их дифференцировку [2, 3]. Нарушение экспрессии данных генов негативно влияет на клетки-мишени, расположенные в сердечно-сосудистой системе, почках, эндокринных органах и центральной нервной системе [4]. В настоящее время имеется много работ, посвященных изучению генетических факторов предрасположенности к развитию метаболического синдрома. Однако результаты многих опубликованных работ являются противоречивыми. Так, согласно исследованиям Vasilopoulos Y., риск развития МС у носителей 677Т гена *MTHFR* возрастает более чем в 4 раза [5]. Тем не менее Winkel R. и соавторы отрицают связь МС с локусом *C677T* гена *MTHFR* [6].

Целью исследования было выявление возможных ассоциативных связей между полиморфизмами генов и компонентами метаболического синдрома у молодых коренных и некоренных жителей Северного региона.

Материалы и методы исследования

С 2015 г. в течение 3 лет были обследованы 834 молодых человека, средний возраст которых составил $36,62 \pm 5,12$ года. Из них 695 пациентов имели метаболические нарушения и 139 людей – с нормальной массой тела и без метаболических нарушений. Представлены 2 группы обследованных пациентов. Первая клиническая группа – некоренные жители, проживающие в городе (обследованы на базе БУ ХМАО-Югры «Сургутская городская клиническая поликлиника № 1») и в сельской местности (обследование на базе «Федоровская городская больница» п.г.т. Федоровский). Вторая клиническая группа – коренные жители (ханты и манси), проживающие в деревне Русскинская. Обследование

включало в себя инструментальные методы (определение индекса массы тела (ИМТ=кг/м²), измерение окружности талии (ОТ) и АД). Всем обследуемым проведено исследование липидного спектра (определение уровня в сыворотке крови общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ)), углеводного обмена [7]. В таблице 1 представлены антропометрические, лабораторные и инструментальные данные обследованных коренных и некоренных жителей.

Таблица 1

Характеристика обследованных коренных и некоренных жителей (M±m)

Параметры	Контрольная группа n=139	Некоренные жители n=492	Коренные жители n=203
ИМТ, кг/м ²	23,4±0,01	32,17±0,03*	31,97±0,06
ОТ, см	74,25±0,014	93,69±0,65	89,08±0,72
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л	4,37±0,001	5,63±0,001*	5,32±0,002
Уровень глюкозы через 2 часа после нагрузки, ммоль/л	5,15±0,003	7,16±0,002	6,91±0,001*
ОХС, ммоль/л	3,27±0,002	5,31±0,004	5,63±0,002
ТГ, ммоль/л	0,95±0,002	2,57±0,001*	2,51±0,002
ХС ЛПВП ммоль/л	1,58±0,002	1,55±0,002	1,65±0,002
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,38±0,006	3,12±0,003	3,03±0,001*
САД, мм рт. ст.	109,75±0,05	114,27±0,06	116,76±0,07
ДАД, мм рт. ст.	73,20±0,070	75,63±0,40	74,95±0,52

Примечание. p* <0,001 по сравнению с контрольной группой
Сокращения: САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД

При исследовании мутаций для диагностики аллельного полиморфизма *rs1801133* (*C677T*) гена *MTHFR* и *rs1378942* гена *CSK* применяли полимеразную цепную реакцию с полиморфизмом длин рестрикционных фрагментов (ПЦР с ПДРФ) путем фенол-хлороформной экстракции. Отбор пациентов для проведения исследования был основан на рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) (2009 г.). Основной критерий – ОТ>94 см у мужчин и свыше 80 см у женщин – и 2 дополнительных: артериальная гипертензия (АД≥130/85 мм рт. ст.), повышение уровня ТГ (≥1,7 ммоль/л), снижение уровня ХС ЛПВП (<1,0 ммоль/л у мужчин; <1,2 ммоль/л у женщин), повышение уровня ХС ЛПНП >3,0 ммоль/л, гипергликемия натощак ≥6,1 ммоль/л [8]. Пациенты

представили информированное согласие на проведение обследования. Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью программы SPSS 16.0. Были определены частоты генотипов и аллелей изучаемых полиморфизмов в группе пациентов с МС и в контрольной группе, вычислены отношение шансов (ОШ), доверительный интервал (ДИ) развития компонентов МС от частоты встречаемости аллелей. Уровень значимости составил $p < 0,001$.

Результаты исследования и их обсуждение

Распределение генотипов *rs1801133 (C677T)* гена *MTHFR* и *rs1378942* гена *CSK* среди обследованных жителей представлено в таблице 1. Частоты генотипов *rs1801133* гена *MTHFR* среди пациентов с МС составили СС – 54,1%, СТ – 36,1%, ТТ – 9,8%. Носительство аллеля Т, связанного с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, было отмечено у 27,8% всех обследованных пациентов с МС, в контрольной группе (32,7%). Частота носительства гетерозиготного генотипа TG *rs1378942* гена *CSK* у молодых людей с МС составила 50,3%, в то время как гомозиготное носительство GG – 20,4%, ТТ – 29,3%. В контрольной группе частота носительства как гетерозиготных, так и гомозиготных вариантов *rs1378942* гена *CSK* достоверно не отличалась от указанного параметра пациентов с МС (табл. 2).

Таблица 2

Частота генотипов однонуклеотидных полиморфизмов при метаболическом синдроме и в контрольной группе

Поли-морфизм	Генотип	Контроль		МС		ОШ, 95% ДИ, p
		n	%	n	%	
<i>CSK</i> <i>rs1378942</i>	GG	22	18,2	125	20,4	1,155, 0,699 – 1,908, p=0,256
	TG	59	48,7	308	50,3	1,065, 0,721 – 1,573, p=0,199
	ТТ	40	33,1	179	29,3	0,837, 0,552 – 1,279, p=0,213
	Аллель G	103	42,6	558	45,6	1,131, 0,856 – 1,494, p=0,142
	Аллель Т	139	57,4	666	54,4	0,793, 0,601 – 1,046, p=0,141
<i>MTHFR</i> <i>rs1801133</i> (<i>C677T</i>)	СС	63	45,3	376	54,1	1,422, 0,986 – 2,050, p=0,187
	СТ	61	43,9	251	36,1	0,723, 0,500 – 1,046, p=0,188
	ТТ	15	10,8	68	9,8	0,897, 0,496 – 1,620, p=0,302
	Аллель С	187	67,3	1003	72,2	1,261, 0,956 – 1,663, p=0,141
	Аллель Т	91	32,7	387	27,8	0,793, 0,601 – 1,046, p=0,141

При анализе распределения частот носительства генотипов *rs1801133 (C677T)* гена *MTHFR* и *rs1378942* гена *CSK* как среди коренных, так и некоренных жителей выраженных

различий выявлено не было. Однако встречаемость гомозиготного генотипа ТТ *rs1378942* гена *CSK* и *rs1801133* (*C677T*) гена *MTHFR* среди коренных жителей с МС несколько выше, чем среди некоренных пациентов с МС (табл. 3).

Таблица 3

Частота генотипов однонуклеотидных полиморфизмов при метаболическом синдроме среди некоренных и коренных жителей с МС

Поли-морфизм	Генотип	Некоренные жители		Коренные жители		ОШ, 95% ДИ, p
		n	%	n	%	
<i>CSK</i> <i>rs1378942</i>	GG	87	21,1	38	19,1	0,884, 0,578 – 1,35, p=0,217
	TG	214	51,8	94	47,2	0,832, 0,593 – 1,168, p=0,173
	ТТ	112	27,1	67	33,7	1,364, 0,947 – 1,966, p=0,186
	Аллель G	388	47,0	170	42,7	0,842, 0,661 – 1,071, p=0,123
	Аллель T	438	53,0	228	57,3	1,188, 0,934 – 1,512, p=0,123
<i>MTHFR</i> <i>rs1801133</i> (<i>C677T</i>)	CC	249	53,4	127	55,5	1,085, 0,79 – 1,491, p=0,162
	CT	174	37,3	77	33,6	0,85, 0,61 – 1,185, p=0,17
	ТТ	43	9,3	25	10,9	1,206, 0,716 – 2,209, p=0,266
	Аллель C	672	72,1	331	72,3	0,992, 0,773 – 1,273, p=0,127
	Аллель T	260	27,9	127	27,7	1,008, 0,786 – 1,294, p=0,127

Были изучены ассоциации полиморфизмов *rs1378942* гена *CSK* и *rs1801133* *C677T* гена *MTHFR* с компонентами МС. Основным симптомом МС является абдоминальное ожирение (АО). Среди пациентов с АО и без АО частота носителей гетерозиготного генотипа TG *rs1378942* гена *CSK* была 50,3% и 48,7% соответственно. Носительство мутантного аллеля Т *rs1801133* *C677T* гена *MTHFR* среди пациентов с АО составило 9,8%, среди пациентов без АО – 10,8% (ОШ 0,856, 95% ДИ 0,474 – 1,545, p=0,302). Была выявлена ассоциация АГ с носительством мутантного аллеля Т *rs1801133* *C677T* гена *MTHFR* (ОШ 1.367, 95% ДИ 1,015 – 1,841, p=0,047). При анализе липидного спектра оказалось, что носительство генотипа ТТ *rs1378942* гена *CSK* ассоциировано с гипертриглицеридемией (ОШ 2,018, 95% ДИ 1,110 – 3,368, p=0,09) (табл. 4).

Таблица 4

Ассоциация однонуклеотидных полиморфизмов с параметрами МС

Признак	rs1378942 ген <i>CSK</i>				rs1801133 (C677T) ген <i>MTHFR</i>			
	GG n (%)	TG n (%)	TT n (%)	ОШ 95%ДИ p	CC n (%)	CT n (%)	TT n (%)	ОШ 95% ДИ p
<i>Абдоминальное ожирение</i>								
Пациенты с АО	125 (20,4)	308 (50,3)	179 (29,3)	0,837 0,552 – 1,270 p=0,213	376 (54,1)	251 (36,1)	68 (9,8)	0,856 0,474 – 1,545 p=0,302
Пациенты без АО	22 (18,2)	59 (48,7)	40 (33,1)		63 (45,3)	61 (43,9)	15 (10,8)	
<i>Артериальная гипертензия</i>								
Пациенты с АГ	26 (23,6)	52 (47,3)	32 (29,1)	0,963 0,620 – 1,496 p=0,225	51 (46,4)	42 (38,2)	17 (15,4)	1,367 1,015 – 1,841 p=0,047
Пациенты без АГ	147 (20,1)	367 (50,1)	219 (29,8)		415 (53,8)	285 (36,9)	72 (9,3)	
<i>Гиперхолестеринемия</i>								
Пациенты с ГХС	138 (19,9)	350 (50,6)	204 (29,5)	0,996 0,698 – 1,420 p=0,181	368 (53,5)	257 (37,4)	63 (9,1)	0,891 0,519 – 1,530 p=0,276
Пациенты без ГХС	36 (19,4)	95 (51,1)	55 (29,5)		98 (52,4)	70 (37,4)	19 (10,2)	
<i>Гипертриглицеридемия</i>								
Пациенты с ГТГ	157 (19,6)	398 (49,8)	245 (30,6)	2.018	425 (52,9)	296 (36,9)	82 (10,2)	1,365 0,575 – 3,237 p=0,441
	Пациенты без ГТГ	17 (21,8)	47 (60,2)	14 (18)	41 (52,6)	31 (39,7)	6 (7,7)	
<i>Повышение уровня ХС ЛПНП</i>								
Пациенты с повышением ХС ЛПНП	103 (20,9)	242 (49,1)	148 (30)	1,059 0,790 – 1,419 p=0,149	273 (55,2)	184 (37,2)	38 (7,6)	0,559 0,358 – 0,872 p=0,012
Пациенты без повышения ХС ЛПНП	71 (18,4)	203 (52,7)	111 (28,9)		193 (50)	143 (37)	50 (13)	
<i>Снижение уровня ХС ЛПВП</i>								

Пациенты со снижением ХС ЛПВП	20 (15,4)	66 (50,8)	44 (33,8)	1,234 0,944 – 1,612 p=0,136	67 (50,8)	48 (36,4)	17 (12,8)	1,153 0,868 – 1,531 p=0,145
Пациенты без снижения ХС ЛПВП	154 (20,6)	379 (50,7)	215 (28,7)		399 (53,3)	279 (37,2)	71 (9,5)	
<i>Гипергликемия</i>								
Пациенты с ГГ	47 (16,7)	151 (53,5)	84 (29,8)	1,021 0,748 – 1,392 p=0,158	156 (54,8)	93 (32,6)	36 (12,6)	1,513 0,964 – 2,374 p=0,230
Пациенты без ГГ	127 (21,3)	294 (49,3)	175 (29,4)		310 (52)	234 (39,3)	52 (8,7)	

Сокращения: АО – абдоминальное ожирение, АГ – артериальная гипертензия, ГГ – гипергликемия, ГТГ – гипертриглицеридемия, ГХС – гиперхолестеринемия, ХС ЛПНП – холестерин липопротеины низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеины высокой плотности

В результате проведенного нами исследования была обнаружена связь полиморфизма *rs1801133 C677T* гена *MTHFR*, *rs1378942* гена *CSK* с отдельными компонентами МС. Так, носители гетерозиготного TG *rs1378942* гена *CSK* несколько чаще встречались среди пациентов с ожирением (50,3%) и гипергликемией (53,5%), реже – среди пациентов с гипертриглицеридемией (49,8% vs 60,2%). Среди пациентов, имеющих мутантный аллель T *rs1801133 C677T* гена *MTHFR* в гетерозиготном и гомозиготном состоянии, выявлена ассоциация с АГ (p=0,047), а носители генотипа ТТ достоверно реже встречались в группе с повышением ХС ЛПНП (7,6% vs 13,0%, p=0,012).

Заключение

Таким образом, у молодых пациентов с МС, как коренных, так и некоренных жителей, не была обнаружена ассоциация с полиморфизмами *rs1801133 C677T* гена *MTHFR* и *rs1378942* гена *CSK*. Однако выявлены ассоциативные связи с его отдельными компонентами, такими как артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия, повышение уровня ХС ЛПНП. Своевременное исследование генетической предрасположенности лиц к тем или иным метаболическим нарушениям и снижение влияния модифицируемых факторов риска, таких как гиподинамия, нарушения пищевого поведения, ожирение, позволят предотвратить развитие сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений.

Список литературы

1. Sengwayo D., Moraba M., Motaung S. Association of homocysteinaemia with

- hyperglycaemia, dyslipidaemia, hypertension and obesity. *Cardiovasc J. Afr.* 2013. V. 24 (7). P. 265-269.
2. Roskoski R.Jr. Src protein-tyrosine kinase structure, mechanism, and small molecule inhibitors. *Pharmacol Res.* 2015. V. 94. P. 9-25.
 3. Naik M.U., Caplan J.L., Naik U.P. Junctional adhesion molecule-A suppresses platelet integrin α IIb β 3 signaling by recruiting Csk to the integrin-c-Src complex. *Blood.* 2014. V. 123 (9). P. 1393-1402.
 4. Meng Y., Roux B. Locking the active conformation of c-Src kinase through the phosphorylation of the activation loop. *J. Mol. Biol.* 2014. V. 426 (2). P. 423-435.
 5. Vasilopoulos Y., Sarafidou T., Bagiatis V., Skriapa L., Goutzelas Y., Pervanidou P., Lazodoulou N., Chrousos G.P, Mamuris Z. Association between polymorphisms in MTHFR and APOA5 and metabolic syndrome in the Greek population. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2011. V. 15. P. 613-617.
 6. Van Winkel R., Rutten B.P., Peerbooms O., Peuskens J., van Os J., De Hert M. MTHFR and risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2010. V. 121. P. 193-198.
 7. Корнеева Е.В., Воевода М.И., Семаев С.Е., Максимов В.Н. Ассоциация rs1378942 гена *CSK* с артериальной гипертензией у молодых жителей с метаболическим синдромом, проживающих в северных условиях. *Современные проблемы науки и образования.* 2019. № 2. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28646> (дата обращения: 20.06.2019).
 8. Рекомендации экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр) // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2009. № 8 (6). С. 251-274.