

## АНАЛИЗ АССОЦИАТИВНЫХ СВЯЗЕЙ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ С НАРУШЕНИЕМ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

<sup>1</sup>Корнеева Е.В., <sup>2</sup>Воевода М.И., <sup>3</sup>Семаев С.Е., <sup>3</sup>Максимов В.Н.

<sup>1</sup>Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет», Сургут, e-mail: evkorneeva39@rambler.ru;

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск;

<sup>3</sup>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», Новосибирск

Цель: изучить ассоциативные связи полиморфизмов генов *CSK*, *ACE*, *TCF7L2*, *ADRA2B*, *MTHFR* с нарушением углеводного обмена у лиц молодого возраста с метаболическим синдромом, длительно проживающих в условиях, приравненных к Крайнему Северу (на примере Ханты-Мансийского автономного округа - Югры). Обследованы лица молодого возраста 18-44 лет, длительно проживающих в северных условиях. Было проведено сравнение между некоренными и коренными (ханты) молодыми жителями по наличию метаболического синдрома в зависимости от пола и этнической принадлежности. Обследование включало антропометрическое, лабораторное и молекулярно-генетическое исследование. У лиц молодого возраста с метаболическим синдромом была выявлена высокая частота гипергликемии и гиперинсулинемии, преимущественно у некоренных жителей. У некоренных мужчин в общей выборке и в группе с метаболическим синдромом гипергликемия чаще встречалась, чем у коренных мужчин с метаболическим синдромом ( $p < 0,001$ ). Выявлены различия в частоте генотипов и аллелей генов, ассоциированных с нарушением углеводного обмена. Установлено, что нарушения углеводного обмена у некоренных мужчин с метаболическим синдромом чаще ассоциируются с носительством аллелей T ONP rs1801133 (C677T) гена *MTHFR* и у коренных мужчин с метаболическим синдромом - с носительством аллеля T ONP rs7903146 гена *TCF7L2*. Для некоренных и коренных женщин с метаболическим синдромом характерно нарушение углеводного обмена, ассоциированное с носительством аллеля D гена *ADRA2B*. Выявлена высокая распространенность нарушений углеводного обмена у лиц молодого возраста. Гипергликемия, как компонент метаболического синдрома, чаще встречалась у некоренных жителей, и в частности у мужчин. У обследованных молодых жителей существуют различия в частоте генотипов и аллелей генов, связанных с нарушением углеводного обмена.

Ключевые слова: метаболический синдром, гипергликемия, инсулинорезистентность, коренные жители (ханты), полиморфизм генов.

## ANALYSIS OF ASSOCIATIVE RELATIONSHIPS OF GENE POLYMORPHISMS WITH IMPAIRED CARBOHYDRATE METABOLISM IN YOUNG PEOPLE WITH METABOLIC SYNDROME

<sup>1</sup>Korneeva E.V., <sup>2</sup>Voevoda M.I., <sup>3</sup>Semaev S.E., <sup>3</sup>Maksimov V.N.

<sup>1</sup>Surgut State University, Surgut, e-mail: evkorneeva39@rambler.ru;

<sup>2</sup>Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk;

<sup>3</sup>Research Institute of Internal and Preventive Medicine –Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk

Objective: to study the associative relationships of polymorphisms of the *CSK*, *ACE*, *TCF7L2*, *ADRA2B*, *MTHFR* genes with impaired carbohydrate metabolism in young people with metabolic syndrome living for a long time in conditions equated to the Far North (using the example of the Khanty-Mansiysk Autonomous okrug - Yugra). Young people aged 18-44 years who have been living in northern conditions for a long time were examined. A comparison was made between non-indigenous and indigenous (khanty) young residents according to the presence of metabolic syndrome, depending on gender and ethnicity. The examination included anthropometric, laboratory and molecular genetic studies. In young people with metabolic syndrome, a high incidence of hyperglycemia and hyperinsulinemia was detected, mainly in non-indigenous residents. In non-indigenous men in the general sample and in the group with metabolic syndrome, hyperglycemia was more common than in indigenous men with metabolic syndrome ( $p < 0.001$ ). Differences in the frequency of genotypes and alleles of genes associated with impaired carbohydrate metabolism were revealed. It was found that disorders of carbohydrate metabolism in non-indigenous men with metabolic syndrome are more often associated with the carrier of alleles T ONP rs1801133

**(C677T) of the MTHFR gene and in indigenous men with metabolic syndrome - with the carrier of the allele T ONP rs7903146 of the TCF7L2 gene. Non-indigenous and indigenous women with metabolic syndrome are characterized by a violation of carbohydrate metabolism associated with the carrier of the D allele of the ADRA2B gene. A high prevalence of carbohydrate metabolism disorders in young people has been revealed. Hyperglycemia, as a component of the metabolic syndrome, was more common in non-indigenous people and in particular in men. The examined young residents have differences in the frequency of genotypes and alleles of genes associated with impaired carbohydrate metabolism.**

Keywords: metabolic syndrome, hyperglycemia, insulin resistance, indigenous people (khanty), gene polymorphism.

Возрастающая актуальность метаболического синдрома (МС) в настоящее время обусловлена высокой социальной значимостью, влиянием на заболеваемость и смертность населения от сердечно-сосудистых осложнений, сахарного диабета (СД), онкологических заболеваний. Все компоненты МС взаимосвязаны и являются следствиями гиперинсулинемии (ГИ) и инсулинорезистентности (ИР). Экзогенные факторы ИР и МС связаны с малоподвижным образом жизни, высококалорийным питанием, стрессовыми ситуациями, снижением иммунитета [1]. Негативное влияние «климатотехногенного стресса» северных территорий, и в частности на территории Ханты-Мансийского автономного округа – Югры (ХМАО - Югра), способствует снижению иммунитета организма и приводит к увеличению заболеваемости среди населения округа. Несмотря на то, что за последние 9 лет не наблюдалось роста первичной заболеваемости СД среди взрослого населения на территории округа, смертность от эндокринных нарушений за этот период (2014-2022 гг.) возросла в 2,8 раза [2, с. 62].

Поиск генов и определение их роли в развитии ИР и МС в настоящее время остается предметом исследований [1]. Известно, что ген *ADRA2B* участвует в регуляции углеводного обмена, положительно коррелируя с гипергликемией натощак [3]. Доказано, что агрегация тромбоцитов и активность гена *ADRA2B* были снижены в тромбоцитах, не имеющих инсулиновые рецепторы [4]. Установлено, что гомозиготный генотип DD и редкий аллель D гена *ADRA2B* встречается чаще у пациентов с АГ и СД (77,1%,  $p < 0,01$  и 84,3%,  $p < 0,01$ ), чем у здоровых людей (40,0% и 58,3%) [5]. В ряде работ доказана роль гена *TCF7L2* в регуляции конверсии проинсулина в инсулин. Была выявлена высокая экспрессия гена *TCF7L2* в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, что свидетельствует о первичности ее поражения [6]. Установлено, что генетическая изменчивость в *TCF7L2* изменяет метаболизм глюкозы посредством изменений в секреции островковых гормонов [7]. Метилентетрагидрофолатредуктаза играет центральную роль в фолатном цикле и способствует метаболизму аминокислоты гомоцистеина. Изменение полиморфизма *MTHFR* C677T может снижать активность фермента на 65,0% и повышать общий уровень гомоцистеина в плазме [8]. Негативное влияние хронической гипергомоцистеинемии на секрецию инсулина и функцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы приводит к снижению процесса фосфорилирования глюкокиназы, снижению чувствительности к секреции инсулина

и гибели клеток [9]. Ген *CSK* кодирует различные семейства тирозинкиназ, играющих важную роль в регуляции клеточного роста и дифференцировки нормальных клеток. Нарушение экспрессии гена *CSK* влечет за собой увеличение активности *sck*-тирозинкиназы, негативно воздействуя на клетки-мишени, и в частности на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы [10]. Ген *ACE*, кодирующий ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), является центральным компонентом ренин-ангиотензиновой системы (РАС), преобразует гормон ангиотензин I в активный ангиотензин II. Предполагают, что подавление секреции инсулина, с одной стороны, связано с угнетающим действием ангиотензина-II при соединении рецепторами ангиотензин-I в  $\beta$ -клетках островков, а с другой стороны, на фоне хронических процессов снижается кровоток в поврежденных  $\beta$ -клетках, снижается пролиферация клеток, развивается окислительный стресс, апоптоз и фиброз, тем самым уменьшая продолжительность жизни островков [11]. Кроме того, мутации генов могут проявляться по-разному в зависимости от пола, возраста и этнической принадлежности.

Цель исследования: изучить ассоциативные связи полиморфизмов генов *CSK*, *ACE*, *TCF7L2*, *ADRA2B*, *MTHFR* с нарушением углеводного обмена у лиц молодого возраста с метаболическим синдромом, длительно проживающих в условиях, приравненных к Крайнему Северу (на примере Ханты-Мансийского автономного округа - Югры).

**Материал и методы исследования.** Одномоментное, одноцентровое исследование «случай - контроль» было проведено в Научно-исследовательском институте терапии и профилактической медицины – филиале Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики СО РАН (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН), на базах Бюджетного учреждения (БУ) ХМАО - Югры «Федоровская городская больница», филиала больницы в деревне Рускинская (место проживания малочисленных народов Крайнего Севера (ханты) и БУ ХМАО - Югры «Сургутская городская клиническая поликлиника № 1» в период с 2015 по 2020 год. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (протокол № 1 от 01.10.2015 г.). Перед началом исследования все участники подписали информированное согласие.

Обследовано 863 человека в возрасте 18-44 лет, среди которых МС установлен у 39,9% (344 человека) и отсутствовал МС у 60,1% (519 человек). Было проведено сравнение между лицами молодого возраста с МС и без МС в зависимости от пола и этнической принадлежности. Критериями включения в исследование были мужчины и женщины в возрасте от 18 до 44 лет, проживающие в условиях, приравненных к Крайнему Северу. Критериями исключения были пациенты с хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации, беременные и кормящие грудью женщины, лица, принимающие медикаментозное лечение, коренные городские жители. Некоренное население 67,6% (583

человека) в общей выборки представлено 35,5% мужчин и 64,5% женщин. Мужчин некоренных национальностей с МС участвовало в исследовании 35,5% и без МС – 64,7% человек. Женщины некоренных национальностей были распределены следующим образом: с МС – 43,6% и без МС - 56,4% человек. Среди коренных жителей (32,4%) участвовало в исследовании 27,1% мужчин, из них с МС – 19,7% и без МС – 80,3% человек, и 72,9% женщин, из них с МС 45,1% и 54,9% без МС.

Согласно рекомендациям экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (2009) основным признаком МС является абдоминальный тип ожирения (окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин). Диагноз МС устанавливается при наличии ожирения и двух дополнительных критериев: артериальная гипертензия (АГ) (АД  $\geq$  130/85 мм рт. ст.), повышение уровня триглицеридов (ТГ)  $\geq$  1,7 ммоль/л, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП) ( $<$  1,0 ммоль/л у мужчин;  $<$  1,2 ммоль/л у женщин), повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП)  $>$  3,0 ммоль/л, гипергликемия (ГГ) натощак (глюкоза плазмы натощак (ГПН)  $\geq$  6,1 ммоль/л), нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах  $\geq$  7,8 и  $\leq$  11,1 ммоль/л).

В обследование молодых людей входило: антропометрическое (масса тела, рост, ОТ, индекс массы тела (ИМТ), измерение АД), лабораторное исследование (общий холестерин (ОХС), ХС-ЛНП, ХС-ЛВП, ТГ, ГПН, инсулин, индекс инсулинорезистентности (Homeostasis Model of Assessment Resistance Index) НОМА-IR). В связи с проведением скринингового исследования определяли ГПН, не исследуя нарушение толерантности к глюкозе. Референсные значения уровня инсулина - 2,6-24,9 мкЕд/мл. НОМА-IR = инсулин базальный (мкЕд/мл)  $\times$  глюкозу базальную (ммоль/л)/22,5) (в норме не превышает 2,77). Проведено молекулярно-генетическое исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с полиморфизмом длин рестриционных фрагментов однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) rs1378942 гена *CSK*, rs1801133 (C677T) гена *MTHFR*, гена *ADRΦ2B*, rs7903146 гена *TCF7L2*, rs1799752 гена *ACE*.

В качестве программного обеспечения статистического анализа материалов исследования использовался пакет программы SPSS Statistics для Windows (версия 22). Проверку на нормальность распределения изучаемых количественных показателей проводили по тесту Колмогорова - Смирнова. Статистические оценки включали дескриптивный анализ числовых характеристик (абсолютные (n), относительные (%) величины,  $M \pm SD$ , где M - среднее арифметическое значение, SD - стандартное отклонение, медиану (Me) и межквартильный интервал [25; 75] (25-й и 75-й процентиля). Использовали стандартные

критерии оценки статистических гипотез с ненормальным распределением с помощью непараметрического критерия Манна - Уитни, с нормальным распределением применяли параметрические методы (t-критерий Стьюдента). Для выявления связи между изучаемыми показателями применяли метод корреляционного анализа путем расчета коэффициентов корреляции Спирмена (r). Был применен логистический регрессионный анализ путем расчета отношения шансов (ОШ) с соответствующими 95% доверительными интервалами (ДИ). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Все обследованные лица молодого возраста были сопоставимы по возрасту, длительности проживания на Севере, по антропометрическим и лабораторным данным.

В таблицах 1, 2 представлены данные углеводного обмена в сравниваемых группах.

Таблица 1

Лабораторные показатели углеводного обмена у некоренных жителей, Ме [25; 75]

Показатели	Мужчины, n = 207			Женщины, n = 376		
	МС (+), n = 73	МС (-), n = 134	p	МС (+), n = 164	МС (-), n = 212	p
ГПН, ммоль/л	6,35 [4,89; 7,09]	5,31 [4,78; 6,14]	0,002*	5,73 [4,99; 7,40]	5,10 [4,47; 5,94]	< 0,001*
Инсулин базальный, мкЕд/мл	22,39 [17,96;24,80]	19,30 [15,75;23,54]	< 0,001*	22,68 [18,43;24,34]	19,44 [16,48;22,46]	< 0,001*
НОМА-IR	5,55 [4,12; 7,53]	4,28 [3,38; 5,85]	< 0,001*	5,50 [4,12; 7,60]	4,06 [3,37; 4,99]	< 0,001*

Примечание: \* $p < 0,05$  уровень значимости различий показателей между лицами молодого возраста с МС (+) и без МС (-).

Таблица 2

Лабораторные показатели углеводного обмена у коренных жителей, Ме [25; 75]

Показатели	Мужчины, n = 76			Женщины, n = 204		
	МС (+), n = 15	МС (-), n = 61	p	МС (+), n = 92	МС (-), n = 112	p
ГПН, ммоль/л	5,78 [4,89; 6,04]	5,30 [4,89; 5,79]	0,547	6,02 [4,89; 7,09]	5,50 [4,47; 6,04]	0,033*
Инсулин базальный, мкЕд/мл	21,14 [15,84;23,76]	19,29 [15,84;22,18]	0,334	21,60 [17,86;24,01]	20,04 [15,73;24,16]	0,057

НОМА-IR	5,54 [3,84; 6,13]	4,50 [3,52; 4,78]	0,235	5,63 [3,86; 7,08]	4,85 [3,49; 5,67]	0,002*
---------	----------------------	----------------------	-------	----------------------	----------------------	--------

Примечание: \* $p < 0,05$  уровень значимости различий показателей между лицами молодого возраста с МС (+) и без МС (-).

При анализе проведенных исследований углеводного обмена у всех обследованных молодых людей выявлено 30,1% случаев гипергликемии (ГГ), из них среди лиц молодого возраста с МС – 43,0%, без МС – 21,6% (ОШ 2,744; 95% ДИ 2,035–3,700;  $p < 0,001$ ). Гиперинсулинемия (ГИ) наблюдалась у 16,9%, из них с МС – у 20,3% и без МС – у 14,6% (ОШ 1,489; 95%ДИ 1,041–2,130;  $p = 0,029$ ). Распространенность ГГ в общей выборке была статистически значима между обследованными лицами с МС и без МС в каждой этнической группе ( $p < 0,001$ ), между некоренными (33,1%) и коренными жителями (23,9%) (ОШ 1,573, 95%ДИ 1,138 – 2,176,  $p = 0,006$ ) (табл. 3). Гиперинсулинемия встречалась чаще у некоренного населения с МС при сравнении с некоренными жителями без МС ( $p = 0,012$ ) (табл. 3). Частота ГИ у некоренных (17,2%) и коренных жителей (16,4%) значительно не отличалась ( $p = 0,630$ ). При сравнении частоты ГГ и ГИ между некоренными и коренными жителями с МС не обнаружены статистически значимые различия ( $p = 0,059$  и  $p = 0,276$ , соответственно) (табл. 3).

Таблица 3

Частота гипергликемии и гиперинсулинемии у обследованных лиц молодого возраста

Показатели	Некоренное население, n = 583				Коренное население, n = 280			
	МС (+), n = 237		МС (-), n = 346		МС (+), n = 107		МС (-), n = 173	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ГГ	110	46,4	83	24,0	38	35,5	29	16,8
ОШ, 95%ДИ	2,745, 1,924 – 3,914, $p < 0,001^*$				2,735, 1,559 – 4,797, $p < 0,001^*$			
ГИ	52	21,9	48	13,9	18	16,8	28	16,2
ОШ, 95%ДИ	1,745, 1,132 – 2,691, $p = 0,012^*$				1,047, 0,548 – 2,003, $p = 0,889$			

Примечание: \* $p < 0,05$  уровень значимости различий показателей между лицами молодого возраста с МС (+) и без МС (-).

При анализе частоты ГГ и ГИ среди мужчин и женщин не было обнаружено статистически значимых различий. Среди обследованных молодых мужчин ГГ была выявлена у 32,9% и ГИ - у 18,4% человек. Статистические различия были выявлены при сравнении частоты ГГ между мужчинами с МС (46,6%) и мужчинами без МС (26,7%) в общей выборке

(ОШ 2,399; 95%ДИ 1,418 – 4,057;  $p < 0,001$ ). Выявленная частота ГИ у 25,0% мужчин с МС и у 15,4% мужчин без МС была статистически незначима ( $p = 0,054$ ). У мужчин некоренной национальности с МС ГГ встречалась в 2,077 раза чаще, чем у мужчин аналогичной группы сравнения ( $p = 0,014$ ). У коренных мужчин с МС и без МС частота ГГ и ГИ статистически значимо не отличалась (табл. 4).

У мужчин некоренной национальности (40,6%) общей выборки ГГ распространена чаще, чем у коренных мужчин (11,8%), на 28,8% (ОШ 5,084; 95%ДИ 2,404 – 10,753;  $p < 0,001$ ) (табл. 4). У мужчин некоренной национальности с МС статистически чаще наблюдали ГГ по сравнению с группой коренных мужчин с МС (ОШ 4,343, 95%ДИ 1,130 – 16,684,  $p = 0,024$ ) (табл. 4). Распространенность ГИ между некоренными и коренными мужчинами в общей выборке, а также с МС статистически значимых различий не имела ( $p = 0,086$  и  $p = 0,624$  соответственно) (табл. 4).

Таблица 4

Частота гипергликемии и гиперинсулинемии у обследованных мужчин

Показатели	Некоренное население, n = 207				Коренное население, n = 76			
	МС (+), n = 73		МС (-), n = 134		МС (+), n = 15		МС (-), n = 61	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ГГ	38	52,1	46	34,3	3	20,0	6	9,8
ОШ, 95%ДИ	2,077, 1,161 – 3,715, $p = 0,014^*$				2,292, 0,501 – 10,479, 0,368			
ГИ	19	26,1	24	17,9	3	20,0	6	16,2
ОШ, 95%ДИ	1,613, 0,813 – 3,197, $p = 0,170$				2,292, 0,501 – 10,479, 0,368			

Примечание: \* $p < 0,05$  уровень значимости различий показателей между мужчинами с МС (+) и без МС (-).

Среди женского населения частота ГГ и ГИ составила 28,8% и 16,2% соответственно. Из них ГГ выявлена у 41,8% женщин с МС и у 18,5% женщин без МС (ОШ 5,250; 95%ДИ 3,595 – 7,963;  $p < 0,001$ ). Значимых различий в частоте ГИ у 18,8% женщин с МС (18,8%) и у 14,2% женщин без МС не выявлено ( $p = 0,140$ ) (табл. 5).

Статистически значимых различий в частоте ГГ и ГИ между женщинами некоренной национальности и коренными женщинами общей выборки не обнаружено ( $p = 0,888$  и  $p = 0,353$  соответственно). У женщин с МС обследованных этнических групп частота ГГ была статистически значима при сравнении с женщинами без МС (табл. 5). У женщин некоренной национальности с МС ГГ (на 26,4%,  $p < 0,001$ ) и ГИ (на 8,8%,  $p = 0,019$ ) встречались

статистически значимо чаще, чем у некоренных женщин без МС. У коренных женщин с МС ГГ наблюдали чаще на 17,5%, чем у коренных женщин без МС ( $p = 0,006$ ) (табл. 5). Различие в частоте ГГ и ГИ не было статистически значимым между некоренными и коренными женщинами с МС ( $p = 0,362$  и  $p = 0,453$ ) (табл. 5).

Таблица 5

Частота гипергликемии и гиперинсулинемии у обследованных женщин

Показатели	Некоренное население, n = 376				Коренное население, n = 204			
	МС (+), n = 164		МС (-), n = 212		МС (+), n = 92		МС (-), n = 112	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ГГ	72	43,9	37	17,5	35	38,0	23	20,5
ОШ, 95%ДИ	3,702, 2,313 – 5,922, $p < 0,001^*$				2,376, 1,275-4,427, $0,006^*$			
ГИ	33	20,1	24	11,3	15	16,3	22	19,6
ОШ, 95%ДИ	1,973, 1,115 – 3,493, $p = 0,019^*$				0,797, 0,387-1,643, $0,539$			

Примечание: \* $p < 0,05$  уровень значимости различий показателей между женщинами с МС (+) и без МС (-).

При анализе распределения генотипов и аллелей ОНП генов *CSK*, *ACE*, *TCF7L2*, *ADRA2B*, *MTHFR* у мужчин общей выборки, а также между некоренными и коренными мужчинами с ГГ не обнаружены статистически значимые различия при наличии МС и без МС. У коренных мужчин с МС, являющихся носителями аллеля Т ОНП rs7903146 гена *TCF7L2*, чаще встречалась ГГ, чем у мужчин некоренной национальности с МС ( $p = 0,034$ ).

У женщин некоренной национальности с МС и ГГ по сравнению с группой сравнения без МС на 18,4% чаще встречался гомозиготный генотип ТТ ОНП rs1378942 гена *CSK* (ОШ 3,004; 95%ДИ 1,036 – 8,713;  $p = 0,038$ ). В группе некоренных женщин без МС и ГГ на 19,8% и 19,1% преобладало носительство генотипа DD (ОШ 3,004; 95%ДИ 1,183 – 7,625;  $p = 0,018$ ) и аллеля D (ОШ 2,172; 95%ДИ 1,126 – 3,850;  $p = 0,008$ ) гена *ADRA2B*. У коренных женщин с МС и гипергликемией аллель D гена *ADRA2B* встречался чаще по сравнению с группой сравнения на 18,2% (ОШ 2,252; 95%ДИ 1,002 – 5,061;  $p = 0,048$ ).

Установлено, что у коренных женщин с ГГ в общей выборке чаще встречался генотип ТТ ОНП rs1378942 гена *CSK* (ОШ 2,042; 95%ДИ 1,038 – 4,017;  $p = 0,038$ ). У женщин некоренной национальности с ГГ в отличие от коренных женщин с ГГ в общей выборке отмечено более частое носительство аллеля D ОНП rs1799752 гена *ACE* (ОШ 1,607; 95%ДИ

1,016 – 2,541;  $p = 0,042$ ), генотипа DD гена *ADRA2B* (ОШ 2,993; 95%ДИ 1,076 – 8,323;  $p = 0,030$ ).

Выявлены отличия в группе мужчин без МС и с ГИ по сравнению с группой мужчин с МС и ГИ в частоте аллеля D гена *ADRA2B* (ОШ 2,829; 95%ДИ 1,351 – 5,925;  $p = 0,006$ ). У женщин некоренной национальности с МС ГИ, ассоциированная с носительством гомозиготного генотипа DD гена *ADRA2B*, встречалась на 24,2% чаще, чем в группе женщин без МС ( $p = 0,027$ ).

В общей выборке не было выявлено статистически значимых различий среди мужчин и женщин с ИР, как в группах с МС, так и без МС. У коренных мужчин ИР чаще ассоциировалась с носительством генотипа ТТ ОНП rs1378942 гена *CSK* (ОШ 2,255; 95%ДИ 1,248 – 4,073;  $p = 0,007$ ). В группе мужчин некоренной национальности ИР чаще встречалась при носительстве аллеля Т rs1801133 (С677Т) гена *MTHFR* (ОШ 5,000; 95%ДИ 1,134 – 22,047;  $p = 0,021$ ). У коренных мужчин с МС установлена статистическая взаимосвязь между частотой ИР и аллелем Т rs7903146 гена *TCF7L2* (ОШ 2,513; 95%ДИ 1,016 – 6,219;  $p = 0,042$ ). У женщин некоренной национальности с МС обнаружена ассоциация между носительством аллеля D гена *ADRA2B* и частотой ИР (ОШ 1,505; 95%ДИ 1,025 – 2,210;  $p = 0,037$ ).

Полученные нами результаты по частоте ГГ у обследованных молодых людей с МС превышали литературные данные. Так, у мужчин с МС г. Тюмени в возрасте 25-34 лет распространенность ГГ согласно критериям ВНОК составила 2,2-8,9%, ( $p < 0,01$ ) [12]. По результатам финского исследования, частота ГГ, как компонента МС, у мужчин в возрасте 24-39 лет возросла с 7,2% до 25,8% ( $p < 0,0001$ ), у женщин - с 2,4% до 11,0% ( $p < 0,0001$ ) [13].

Ассоциации ГГ и ГИ с носительством генотипов ОНП генов *CSK*, *ADRA2B*, *MTHFR*, *ACE*, *TCF7L2* были подтверждены многими исследованиями [14]. В проведенном нами исследовании были получены различия в частоте генотипов и аллелей однонуклеотидных полиморфизмов rs7903146 гена *TCF7L2*, rs1799752 гена *ACE*, rs1801133 (С677Т) гена *MTHFR*, rs1378942 гена *CSK* и гена *ADRA2B*, ассоциированных с нарушением углеводного обмена. Отличия в частоте ГГ наблюдали в группе коренных мужчин с МС в носительстве аллеля Т ОНП rs7903146 гена *TCF7L2*, в группе женщин некоренной национальности с МС – в частоте генотипа ТТ ОНП rs1378942 гена *CSK* ( $p = 0,038$ ), в группе коренных женщин с МС – в частоте аллеля D гена *ADRA2B* ( $p = 0,048$ ). У некоренных женщин с МС гиперинсулинемия, ассоциированная с носительством гомозиготного генотипа DD гена *ADRA2B*, встречалась на 24,2% чаще, чем в группе женщин без МС ( $p = 0,027$ ). У коренных мужчин с МС была установлена статистическая взаимосвязь между частотой ИР и аллелем Т rs7903146 гена *TCF7L2* ( $p = 0,042$ ). У женщин некоренной национальности с МС обнаружена взаимосвязь между носительством аллеля D гена *ADRA2B* и частотой ИР ( $p = 0,037$ ). У пациентов с МС в

исследовании греческих ученых частота аллеля Т ОНП rs7903146 гена TCF7L2 выявлена у 35,3% обследованных пациентов. Наиболее распространен аллель Т ОНП rs7903146 гена TCF7L2 среди пациентов с МС в сочетании с ГГ (44,6%) по сравнению с пациентами с МС и нормогликемией (18,1%,  $p < 0,001$ ) [15].

### **Заключение**

Таким образом, у лиц молодого возраста с МС была выявлена высокая частота гипергликемии и гиперинсулинемии, преимущественно у некоренных жителей с МС. У мужчин некоренной национальности в общей выборке и в группе с МС гипергликемия значимо чаще встречалась, чем у коренных мужчин. У обследованных некоренных и коренных лиц молодого возраста ХМАО - Югры имеются различия в частоте генотипов и аллелей генов, ассоциированных с нарушением углеводного обмена. Установлено, что нарушения углеводного обмена у мужчин некоренной национальности с МС чаще ассоциируются с носительством аллелей Т ОНП rs1801133 (С677Т) гена *MTHFR* и у коренных мужчин с МС - с носительством аллеля Т ОНП rs7903146 гена *TCF7L2*. Для некоренных и коренных женщин с МС характерно нарушение углеводного обмена, ассоциированное с носительством аллеля D гена *ADRA2B*. Полученные результаты могут быть полезны для разработки индивидуальных подходов к профилактике и лечению нарушений углеводного обмена у данной группы населения.

### **Список литературы**

1. Богданова О.Г., Мыльникова И.В. Метаболический синдром: ситуация в мире, клиничко-диагностические критерии и факторы риска (обзор литературы) // Гигиена и санитария. 2020. Т.99. №10. С.1165-1169.
2. Чмелев С.А. Демографические процессы в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре за 2022 год (статистические материалы). Ханты-Мансийск. 2023. 71 с.
3. Зенина С.Г., Демидова Т.Ю. Молекулярно-генетические особенности развития сахарного диабета и возможности персонализации терапии // Сахарный диабет. 2020. Т. 23. №5. С. 467–474.
4. Moore S.F., Williams C.M., Brown E., Blair T.A., Harper M.T., Coward R.J., Poole A.W., Hers I. Loss of the insulin receptor in murine megakaryocytes/platelets causes thrombocytosis and alterations in IGF signaling // Cardiovasc. Res. 2015. Vol. 107. Is. 1. P.9-19. DOI: 10.1093/cvr/cvv132.

5. Tayel S.I., Khader H.F., El-Helbawy N.G., Ibrahim W.A. Association of deletion allele of insertion/deletion polymorphism in  $\alpha 2B$  adrenoceptor gene and hypertension with or without type 2 diabetes mellitus // *Appl. Clin. Genet.* 2012. Vol. 5. P. 111-118. DOI: 10.2147/TACG.S33814.
6. Kirkpatrick C.L., Marchetti P., Purrello F., Piro S., Bugliani M., Bosco D., de Koning E.J., Engelse M.A., Kerr-Conte J., Pattou F., Wollheim C.B. Type 2 diabetes susceptibility gene expression in normal or diabetic sorted human alpha and beta cells: correlations with age or BMI of islet donors // *PLoS One.* 2010. Vol. 5. Is. 6. P. 11053. DOI: 10.1371/journal.pone.0011053.
7. 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. Vol. 20. Is. 6. P. 329-335. DOI: 10.1089/met.2021.0136.
8. Raghubeer S., Matsha T.E. Methylenetetrahydrofolate (MTHFR), the One-Carbon Cycle, and Cardiovascular Risks // *Nutrients.* 2021. Vol. 13. Is. 12. P. 4562. DOI: 10.3390/nu13124562.
9. Scullion S.M., Gurgul-Convey E., Elsner M., Lenzen S., Flatt P.R., McClenaghan N.H. Enhancement of homocysteine toxicity to insulin-secreting BRIN-BD11 cells in combination with alloxan // *J. Endocrinol.* 2012. Vol. 214. Is. 2. P. 233-238. DOI: 10.1530/JOE-11-0461.
10. Sato H., Nagashima K., Ogura M., Sato Y., Tahara Y., Ogura K., Yamano G., Sugizaki K., Fujita N., Tatsuoka H., Usui R., Mukai E., Fujimoto S., Inagaki N. Src regulates insulin secretion and glucose metabolism by influencing subcellular localization of glucokinase in pancreatic  $\beta$ -cells // *J. Diabetes Investig.* 2016. Vol. 7. Is. 2. P. 171-178. DOI: 10.1111/jdi.12407.
11. Graus-Nunes F., Souza-Mello V. The renin-angiotensin system as a target to solve the riddle of endocrine pancreas homeostasis // *Biomed Pharmacother.* 2019 Vol. 109. P. 639-645. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.10.191.
12. Акимова Е.В., Акимов М.Ю., Фролова Е.Ю., Гафаров В.В., Кузнецов В.А. Распространенность гипергликемии как компонента метаболического синдрома у мужчин открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города (эпидемиологическое исследование) // *Российский кардиологический журнал.* 2019. №6. С.92-96.
13. Mattsson N., Rönneaa T., Juonala M., Viikari J.S., Raitakari O.T. The prevalence of the metabolic syndrome in young adults. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study // *J. Intern Med.* 2007. Vol.261.Is.2. P.159-169. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2006.01752.x.
14. Zhang C., Qi L., Hunter D.J., Meigs J.B., Manson J.E., van Dam R.M., Hu F.B. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene and the risk of type 2 diabetes in large cohorts of U.S. women and men // *Diabetes.* 2006. Vol. 55. Is. 9. P. 2645-2648. DOI: 10.2337/db06-0643.
15. Katsoulis K., Paschou S.A., Hatzi E., Tigas S., Georgiou I., Tsatsoulis A. TCF7L2 gene variants predispose to the development of type 2 diabetes mellitus among individuals with metabolic

syndrome // Hormones (Athens). 2018. Vol. 17. Is. 3. P. 359-365. DOI: 10.1007/s42000-018-0047-  
Z.