

Ассоциация генов *CSK*, *MTHFR*, *ACE*, *ADRA2B*, *TCF7L2* с метаболическим синдромом у коренных и некоренных молодых жителей Западной Сибири

Е.В. Корнеева^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0143-982X>, evkorneeva39@rambler.ru

М.И. Воевода², <https://orcid.org/0000-0001-9425-413X>, director@frcftm.ru

В.Н. Максимов³, <https://orcid.org/0000-0002-7165-4496>, medik11@mail.ru

С.Е. Семаев³, <https://orcid.org/0000-0003-3999-8501>, niitpm.office@gmail.com

¹ Сургутский государственный университет; 628412, Россия, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Сургут, проспект Ленина, д. 1

² Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины; 630117, Россия, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2

³ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1

Резюме

Введение. В связи с негативной тенденцией роста сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний среди лиц молодого возраста, актуальной становится необходимость изучения генов, участвующих в развитии метаболических нарушений.

Цель. Изучить распространенность вариантов генов *CSK*, *MTHFR*, *ACE*, *ADRA2B*, *TCF7L2* и их ассоциацию с метаболическим синдромом у коренных и некоренных мужчин и женщин, проживающих на территории Ханты-Мансийского автономного округа – Югры.

Материалы и методы. К исследованию привлечены 863 человека, проживающих в городе Сургуте и в Сургутском районе Ханты-Мансийского автономного округа – Югры в возрасте от 18 до 44 лет. Коренное население (280 человек) представлено 76 мужчинами и 204 женщинами, некоренное население (583 человек) – 207 мужчинами и 376 женщинами. Были выделены ДНК генов *CSK*, *ACE*, *ADRA2B*, *MTHFR* и *TCF7L2* методом полимеразной цепной реакции.

Результаты. Установлено, что среди коренных (ханты) и некоренных мужчин и женщин есть некоторые отличия в распространенности аллелей и генотипов вариантов генов в сравнении с международной базой GnomAD (v.3.1), что связано с особенностями этнического состава и окружающей среды. Обнаружена ассоциация варианта rs1799752 гена *ACE* с метаболическим синдромом у некоренных жителей: у женщин с генотипом ID ($p = 0,027$), у мужчин с генотипом DD ($p = 0,019$).

Заключение. Таким образом, между коренными и некоренными жителями не выявлено статистически значимых различий в частоте аллелей и генотипов вариантов rs1378942 гена *CSK*, rs1801133 гена *MTHFR*, rs1799752 гена *ACE*, rs28365031 гена *ADRA2B* и rs7903146 гена *TCF7L2*. В группе некоренных жителей наличие метаболического синдрома чаще ассоциируется с носительством варианта rs1799752 гена *ACE*. Результаты исследований могут быть использованы для разработки индивидуальных подходов к лечению и профилактике, учитывающих генетические особенности каждого человека.

Ключевые слова: коренные (ханты) жители, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия

Для цитирования: Корнеева ЕВ, Воевода МИ, Максимов ВН, Семаев СЕ. Ассоциация генов *CSK*, *MTHFR*, *ACE*, *ADRA2B*, *TCF7L2* с метаболическим синдромом у коренных и некоренных молодых жителей Западной Сибири. *Медицинский совет*. 2024;18(23):46–53. <https://doi.org/10.21518/ms2024-520>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Association of genes *CSK*, *MTHFR*, *ACE*, *ADRA2B*, *TCF7L2* with metabolic syndrome in indigenous and non-indigenous young residents of Western Siberia

Elena V. Korneeva^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0143-982X>, evkorneeva39@rambler.ru

Mikhail I. Voevoda², <https://orcid.org/0000-0001-9425-413X>, director@frcftm.ru

Vladimir N. Maksimov³, <https://orcid.org/0000-0002-7165-4496>, medik11@mail.ru

Sergey E. Semaev³, <https://orcid.org/0000-0003-3999-8501>, niitpm.office@gmail.com

¹ Surgut State University; 1, Lenin Ave., Surgut, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra, 628412, Russia

² Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine; 2, Timakova St., Novosibirsk, 630117, Russia

³ 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; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia

Abstract

Introduction. Due to the negative trend of growth of cardiovascular and endocrine diseases among young people, the need to study the genes involved in the development of metabolic disorders is becoming urgent.

Aim. To study the prevalence of variants of genes *CSK*, *MTHFR*, *ACE*, *ADRA2B*, *TCF7L2* and their association with metabolic syndrome in indigenous and non-indigenous men and women living in the Khanty-Mansiysk autonomous okrug – Yugra.

Materials and methods. The study involved 863 people living in the city of Surgut and in the Surgut district of the Khanty-Mansiysk autonomous okrug – Yugra aged 18 to 44 years. The indigenous population (280 people) is represented by 76 men and 204 women, the non-indigenous population (583 people) is represented by 207 men and 376 women. The DNA of genes *CSK*, *ACE*, *ADRA2B*, *MTHFR* and *TCF7L2* was isolated by polymerase chain reaction.

Results. It was found that among indigenous (khanty) and non-indigenous men and women there are some differences in the prevalence of alleles and genotypes of gene variants in comparison with the international GnomAD database (v.3.1), which is associated with the peculiarities of ethnic composition and environment. The association of the rs1799752 variant of the gene *ACE* with metabolic syndrome was found in non-indigenous people: in women with the genotype ID ($p = 0.027$), in men with the genotype DD ($p = 0.019$).

Conclusion. Thus, there were no statistically significant differences between indigenous and non-indigenous residents in the frequency of alleles and genotypes of variants rs1378942 of the gene *CSK*, rs1801133 of the gene *MTHFR*, rs1799752 of the gene *ACE*, rs28365031 of the gene *ADRA2B* and rs7903146 of the gene *TCF7L2*. In the group of non-indigenous residents, the presence of metabolic syndrome is more often associated with the carrier variant rs1799752 of the gene *ACE*. The research results can be used to develop individual approaches to treatment and prevention that take into account the genetic characteristics of each person.

Keywords: indigenous (khanty) residents, Khanty-Mansi autonomous okrug – Yugra, obesity, dyslipidemia, arterial hypertension

For citation: Korneeva EV, Voevoda MI, Maksimov VN, Semaev SE. Association of genes *CSK*, *MTHFR*, *ACE*, *ADRA2B*, *TCF7L2* with metabolic syndrome in indigenous and non-indigenous young residents of Western Siberia. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(23):46–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-520>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Метаболический синдром (МС) – это комплекс нарушений, включающий в себя ожирение, повышенное АД, нарушения липидного и углеводного обмена и другие факторы, которые увеличивают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета [1]. Исследования последних лет показывают, что генетические факторы играют важную роль в развитии МС [2]. Также существуют исследования, которые позволяют выявить генетические маркеры, связанные с конкретными факторами риска МС, например с ожирением, артериальной гипертензией (АГ), гипергликемией и дислипидемией. Одним из наиболее изученных генов, который может быть связан с нарушением функционирования сердечно-сосудистой системы, является ген *CSK*. Он кодирует семейство тирозинкиназ, которые играют важную роль в регуляции роста и дифференцировки клеток, тем самым поддерживая нормальное функционирование организма. Недавние исследования показали, что при нарушении экспрессии гена *CSK* происходит увеличение активности тирозинкиназы, которая негативно влияет на эндотелиальные клетки, нефроны, клетки, продуцирующие гормоны [3]. В ряде зарубежных и отечественных работ была подтверждена связь между аллелем Т варианта rs1378942 гена *CSK* и уровнями АД [4]. По мнению исследователей, люди с этим вариантом гена могут иметь повышенный риск развития АГ [5–7]. В развитии сосудистых осложнений активно участвует ген *ACE*, который кодирует ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) [8]. Исследования показывают, что у носителей аллеля D, что соответствует повышенному или высокому уровню АПФ, чаще развиваются ИБС, АГ, нефропатии и атеросклеротические

поражения сосудов¹ [9, 10]. В регуляции АД активное участие принимает ген *ADRA2B*, который кодирует симпатические рецепторы. По мнению многих авторов, именно связь раннего начала развития АГ у носителей гомозиготных генотипов II и DD является достоверно значимой [11]. В настоящее время активно изучается связь гена *ADRA2B* и повышение АД опосредованно, через гиперинсулинемию [12]. Роль гипергомоцистеинемии в развитии тромбоза и атеросклеротического поражения сосудов, недостаточности поджелудочной железы достаточно широко известна. Одним из генов, который влияет на уровень гомоцистеина, является ген *MTHFR* (метилентетрагидрофолатредуктаза)² [13, 14]. Гипергомоцистеинемия часто связана с мутацией в гене *MTHFR* (цитозин заменяется на тимин). Именно у носителей генотипа ТТ часто встречается гипергомоцистеинемия [13, 14]. Роль в развитии СД отводится и гену *TCF7L2*, активно участвующего в регуляции секреции инсулина и созревании β-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы [15, 16]. Результаты ряда исследований показали, что генотипы СТ и ТТ варианта rs7903146 гена *TCF7L2* связаны с повышенным риском развития СД 2-го типа и печеночной резистентностью к инсулину [17].

Выявление генетических маркеров предрасположенности к МС позволит определить группы людей, которые имеют повышенный риск развития метаболических нарушений, и своевременно принять меры по профилактике.

Цель – изучить распространенность вариантов генов *CSK*, *MTHFR*, *ACE*, *ADRA2B*, *TCF7L2* и их ассоциацию с метаболическим синдромом у коренных и некоренных мужчин и женщин, проживающих на территории Ханты-Мансийского автономного округа – Югры.

¹ *ACE*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1636>.

² *MTHFR*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4524>.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование «случай-контроль» проведено на базе Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики СО РАН (НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН). С письменного информированного согласия к исследованию привлечены 863 человека, проживающих в городе Сургуте и в Сургутском районе Ханты-Мансийского автономного округа – Югры (ХМАО – Югры). Возраст участников от 18 до 44 лет. Коренное население (280 человек) представлено 76 мужчинами и 204 женщинами, некоренное население (583 человека) – 207 мужчинами и 376 женщинами. Критерии включения: молодой возраст – 18–44 года; длительное проживание на территории ХМАО – Югры; отсутствие неинфекционных хронических заболеваний; отсутствие беременности и грудного вскармливания у женщин. Проведение исследования одобрено этическим комитетом НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (№1 от 01.10.2015) [18].

Для диагностики МС были учтены при проведении исследования следующие критерии, рекомендованные экспертами Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) [19]: измерение окружности талии, которая должна быть более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин, измерение и оценка АД, которое должно быть не менее 130/85 мм рт. ст. [20, 21], определение уровней холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) (более 3,0 ммоль/л), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП) (менее 1,0 ммоль/л у мужчин и менее 1,2 ммоль/л у женщин), триглицеридов (ТГ) (не менее 1,7 ммоль/л) и глюкозы плазмы натощак (ГПН) (не менее 6,1 ммоль/л) [18]. Согласно общепринятым методикам были выделены ДНК следующих генов: *CSK*, *ACE*, *ADRA2B*, *MTHFR* и *TCF7L2* [22–25].

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация полученного материала осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.22. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерий Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). Для описания количественных показателей использовали значения медианы (Me),

нижний и верхний квартили (25;75), абсолютные значения (n) и доли (%). При сравнении относительных показателей был использован показатель отношения шансов (ОШ) с доверительным интервалом (95% ДИ). Статистическая значимость (p) – менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

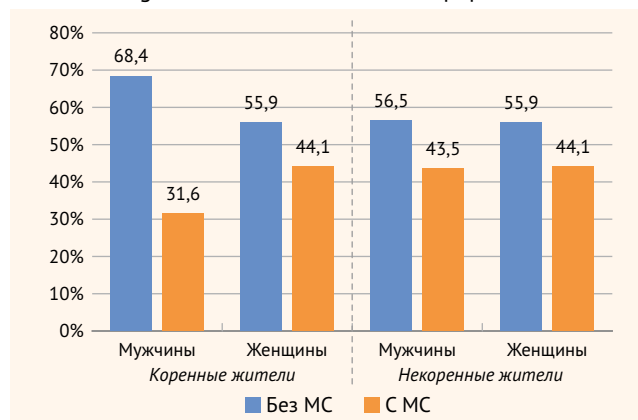
Метаболический синдром в общей выборке был установлен у 42,9% жителей. У коренных жителей МС встречался у 40,7% человек, из них у женщин-ханты на 12,5% чаще, чем у мужчин-ханты (p = 0,058). У некоренных жителей частота МС составила 43,9%, при этом у мужчин и женщин статистически не отличалась (p = 0,876) (рисунок).

В табл. 1, 2 представлены показатели антропометрического и лабораторного обследования молодых жителей округа, согласно критериям МС [19].

В ходе исследования были проанализированы данные по 5 вариантам генов: rs1378942 гена *CSK*, rs1799752 гена *ACE*, rs28365031 гена *ADRA2B*, rs1801133 гена *MTHFR* и rs7903146 гена *TCF7L2*. По результатам исследования установлено, что у всех обследованных молодых людей наиболее часто встречались аллель Т (на 30,8%), гетерозиготный генотип TG (на 23,8%) варианта rs1378942 гена *CSK*. Также было выявлено, что аллель D (на 36,0%), генотип ID (на 45,0%) и генотип DD (на 14,8%) варианта rs28365031 гена *ADRA2B* встречались в общей выборке мужчин и женщин чаще, чем в базе GnomAD³. Однако при сравнении с данными базы GnomAD, у обследованных

³ The genome Aggregation Database (GnomAD). Available at: <https://gnomad.broadinstitute.org/>.

● **Рисунок.** Распространенность метаболического синдрома среди коренных и некоренных жителей в общей выборке
● **Figure.** Prevalence of metabolic syndrome among indigenous and non-indigenous inhabitants in the ITT population



● **Таблица 1.** Характеристика коренных мужчин и женщин с метаболическим синдромом, Me, (25; 75)

● **Table 1.** Characteristics of indigenous men and women with metabolic syndrome, Me, (25; 75)

	ОТ, см	ХС-ЛНП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС-ЛВП, ммоль/л	ГПН, ммоль/л	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.
Мужчины, n = 76	97,5	2,88	1,75	1,30	5,26	120,0	77,5
	94,0; 99,0	2,46; 3,31	1,15; 2,58	0,90; 1,80	4,92; 6,75	115,0; 126,0	70,0; 85,0
Женщины, n = 204	90,5	3,04	2,22	1,35	6,56	120,0	80,0
	87,0; 98,0	2,64; 3,32	1,87; 2,80	1,00; 1,70	4,89; 7,40	110,0; 126,0	70,0; 85,0

● **Таблица 2.** Характеристика некоренных мужчин и женщин с метаболическим синдромом, Ме [25; 75]
 ● **Table 2.** Characteristics of non-indigenous men and women with metabolic syndrome, Me [25; 75]

	ОТ, см	ХС-ЛНП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС-ЛВП, ммоль/л	ГПН, ммоль/л	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.
Мужчины, n = 207	98,0	3,20	2,60	1,30	6,62	115,0	75,0
	95,0; 105,0	2,90; 3,77	2,10; 3,30	1,10; 1,60	5,54; 7,40	110,0; 129,0	70,0; 81,0
Женщины, n = 376	94,0	3,20	2,60	1,30	6,30	120,0	75,0
	88,0; 98,0	2,90; 3,70	1,90; 3,08	1,00; 1,60	5,10; 7,66	110,0; 130,0	70,0; 85,0

жителей ХМАО – Югры на 10,1% реже встречался гомозиготный вариант DD варианта rs1799752 гена *ACE*. Также было обнаружено, что аллель G (на 30,8%) и генотип GG (на 42,3%) варианта rs1378942 гена *CSK* встречались у обследованных жителей ХМАО – Югры чаще, чем в базе GnomAD (табл. 3). Установлено, что в общей выборке частота аллеля D варианта rs1799752 гена *ACE* оказалась выше на 12,0%, чем в общей популяции [26]. Относительно частоты аллеля T варианта rs1801133 гена *MTHFR* в общей выборке не было отмечено значимых отличий от частоты данного аллеля у жителей России (от 29,0 до 32,0% в разных регионах) [27] и у жителей Европы (34,8%) [26]. Интересные результаты были получены при изучении частоты аллеля D rs28365031 гена *ADRA2B* у молодых жителей ХМАО – Югры. Оказалось, что она ниже в среднем по России и жителей Финляндии, но не отличалась от частоты у жителей Японии и Кореи [28]. Аллель T варианта rs7903146 гена *TCF7L2* в общей выборке распространен в 3 раза чаще, чем у азиатских народов, и реже на 7,8%, чем у европейцев [29] (табл. 3).

У жителей с МС носительство аллелей и генотипов было статистически незначимым по сравнению с группой молодых людей без МС. У молодых жителей, носителей редкого аллеля T и генотипа TT варианта rs1378942 гена *CSK*, установлено более частое наличие МС по сравнению с общей выборкой и с базой данных GnomAD (v.3.1), но данное различие было не достоверным. У молодых жителей без МС имела тенденция к более частой распространенности редкого генотипа DD варианта rs28365031 гена *ADRA2B* ($p = 0,086$) (табл. 3).

В общей выборке молодых коренных жителей округа полученные результаты распространения генотипов не отличаются от данных, полученных из международной базы данных генома (GnomAD) (v.3.1) финно-угорского населения Европы (табл. 4). Генотипы TG rs1378942 гена *CSK*, ID rs1799752 гена *ACE*, CC rs1801133 гена *MTHFR* и CC rs7903146 гена *TCF7L2* являются наиболее распространенными среди молодых коренных жителей ХМАО – Югры и финно-угорского населения Европы в целом.

У коренных жителей с МС носительство аллелей и генотипов статистически не отличалось от распространенности у коренных жителей без МС. При сравнении между коренными мужчинами и женщинами выявлена тенденция к более частому формированию МС у женщин-носителей генотипа ID варианта rs28365031 гена *ADRA2B* (на 16,5%, $p = 0,083$), генотипа TT варианта rs7903146 гена *TCF7L2* (на 50,0%, $p = 0,053$), генотипа CT rs1801133

● **Таблица 3.** Распространенность аллелей и генотипов вариантов исследуемых генов в общей выборке в сравнении с базой GnomAD (v.3.1)

● **Table 3.** Prevalence of alleles and genotypes of the studied gene variants in the ITT population in comparison with GnomAD database (v.3.1)

Вариант гена	Генотипы / аллель	Данные GnomAD, %	Полученные результаты			
			В общей выборке, %	С МС, %	Без МС, %	p
rs1378942 гена <i>CSK</i>	GG	62,3	20,0	19,5	20,5	0,348
	TG	26,5	50,3	49,2	51,1	
	TT	11,5	29,7	31,4	28,4	
	G	76,0	45,2	44,1	46,0	0,411
	T	24,0	54,8	55,9	54,0	
rs1801133 гена <i>MTHFR</i>	CC	59,1	52,8	54,1	51,9	0,600
	CT	32,7	37,1	36,5	37,5	
	TT	8,2	10,1	9,5	10,5	
	C	75,5	71,4	72,3	70,7	0,465
	T	24,5	28,6	27,7	29,3	
rs1799752 гена <i>ACE</i>	II	19,6	26,9	29,2	25,6	0,761
	ID	48,6	51,4	48,6	53,5	
	DD	31,8	21,7	22,2	21,3	
	I	50,2	52,6	53,5	51,9	0,514
	D	49,8	47,4	46,5	48,1	
rs28365031 гена <i>ADRA2B</i>	II	96,5	40,0	40,3	39,8	0,086
	ID	0,2	45,2	47,3	43,6	
	DD	0,0	14,8	12,4	16,6	
	I	98,6	62,6	63,9	61,6	0,317
	D	1,4	37,4	36,1	38,4	
rs7903146 гена <i>TCF7L2</i>	CC	61,3	61,6	62,2	61,3	0,435
	CT	31,9	32,3	31,1	33,3	
	TT	6,8	6,0	6,8	5,5	
	C	77,2	77,8	77,7	77,9	0,926
	T	22,8	22,2	22,3	23,1	

Примечание. p – уровень статистической значимости между жителями с МС и без МС.

гена *MTHFR* (на 23,0%, $p = 0,059$), но показатели не достигают уровня достоверности (табл. 4).

Исследование показало, что среди некоренных жителей округа чаще встречаются гомозиготные генотипы CC rs1801133 гена *MTHFR* и CC rs7903146 гена *TCF7L2*, чем в базе данных GnomAD (табл. 5).

В ходе исследования была обнаружена ассоциация между вариантом rs1799752 гена *ACE* и наличием МС у некоренных жителей округа. У женщин, являющихся носителями генотипа ID, МС встречалась чаще, чем у мужчин ($p = 0,027$). Также было выявлено, что МС чаще

диагностирован у некоренных мужчин с генотипом DD ($p = 0,019$) (табл. 5). Полученные результаты подтверждаются рядом исследований. При сравнении частоты генотипов гена *ACE* в группах пациентов с изолированной АГ и в рамках МС установлен преобладающий генотип DD в группе пациентов с МС ($p < 0,05$) [30]. Согласно проведенным исследованиям, у шорцев носителей аллеля D отмечается значительно более высокий уровень риска развития АГ при наличии МС [31]. Частота генотипа DD гена *ACE* ассоциировалась с гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией среди сельского населения Ядав из Индии ($p < 0,05$) [32].

● **Таблица 4.** Распространенность аллелей и генотипов вариантов исследуемых генов у коренных жителей в общей выборке и в группе с метаболическим синдромом в сравнении с данными базой GnomAD (v.3.1) финно-угорского населения Европы
● **Table 4.** Prevalence of alleles and genotypes of the studied gene variants in indigenous inhabitants in the ITT population and in the group with metabolic syndrome in comparison with GnomAD (v.3.1) database of the Finno-Ugrian population of Europe

Вариант гена	Генотипы	Данные GnomAD, %	Полученные результаты					
			Оба пола, %	Мужчины, %		Женщины, %		p
				С МС	Без МС	С МС	Без МС	
rs1378942 гена <i>CSK</i>	GG	20,2	17,5	18,8	81,3	40,5	59,5	0,120
	TG	47,5	45,6	32,3	67,7	41,6	58,4	0,353
	TT	32,3	36,8	37,9	62,1	50,8	49,2	0,252
rs1801133 гена <i>MTHFR</i>	CC	51,5	54,4	34,0	66,0	42,2	57,8	0,339
	CT	42,4	36,0	23,8	76,2	46,8	53,2	0,059
	TT	6,1	9,6	37,5	62,5	44,4	55,6	0,741
rs1799752 гена <i>ACE</i>	II	32,3	26,1	38,1	61,9	55,8	44,2	0,172
	ID	52,5	52,1	26,5	73,5	36,6	63,4	0,275
	DD	15,2	21,8	33,3	66,7	50,0	50,0	0,213
rs28365031 гена <i>ADRA2B</i>	II	0,0	41,8	39,3	60,7	47,7	52,3	0,435
	ID	0,0	46,1	27,0	73,0	43,5	56,5	0,083
	DD	0,0	12,1	27,3	72,7	33,3	66,7	0,720
rs7903146 гена <i>TCF7L2</i>	CC	60,6	63,6	33,3	66,7	42,6	57,4	0,262
	CT	33,3	31,4	34,8	65,2	46,2	53,8	0,344
	TT	6,1	5,0	0,00	100,0	50,0	50,0	0,053

Примечание. p – уровень статистического различия формирования МС у носителей разных генотипов.

● **Таблица 5.** Распространенность аллелей и генотипов вариантов исследуемых генов у некоренных жителей в общей выборке и в группе с метаболическим синдромом в сравнении с данными базой GnomAD (v.3.1) населения Европы (не финны)
● **Table 5.** Prevalence of alleles and genotypes of the studied gene variants in non-indigenous inhabitants in the ITT population and in the group with metabolic syndrome in comparison with GnomAD (v.3.1) database of the population of Europe (non-Finnish)

Вариант гена	Генотипы	Данные GnomAD, %	Полученные результаты					
			Оба пола, %	Мужчины, %		Женщины, %		p
				С МС	Без МС	С МС	Без МС	
rs1378942 гена CSK	GG	16,7	20,3	45,5	54,5	45,1	54,9	0,968
	TG	43,9	50,4	43,1	56,9	42,5	57,5	0,916
	TT	39,4	29,3	42,6	57,4	46,7	53,3	0,614

● **Таблица 5 (окончание).** Распространенность аллелей и генотипов вариантов исследуемых генов у некоренных жителей в общей выборке и в группе с метаболическим синдромом в сравнении с данными базой GnomAD (v.3.1) населения Европы (не финны)

● **Table 5 (ending).** Prevalence of alleles and genotypes of the studied gene variants in non-indigenous inhabitants in the ITT population and in the group with metabolic syndrome in comparison with GnomAD (v.3.1) database of the population of Europe (non-Finnish)

Вариант гена	Генотипы	Данные GnomAD, %	Полученные результаты					
			Оба пола, %	Мужчины, %		Женщины, %		p
				С MC	Без MC	С MC	Без MC	
rs1801133 гена <i>MTHFR</i>	CC	40,6	53,5	46,7	53,3	45,1	54,9	0,799
	CT	45,9	37,1	41,6	58,4	43,4	56,6	0,766
	TT	13,5	9,4	36,0	64,0	41,7	58,3	0,656
rs1799752 гена <i>ACE</i>	II	33,2	27,2	48,3	51,7	42,6	57,4	0,486
	ID	47,3	51,1	35,2	64,8	48,4	51,6	0,027*
	DD	19,5	21,6	58,5	41,5	36,5	63,5	0,019**
rs28365031 гена <i>ADRA2B</i>	II	99,8	39,1	40,2	59,8	43,8	56,2	0,591
	ID	0,0	44,8	50,6	49,4	46,6	53,4	0,545
	DD	0,2	16,1	33,3	66,7	38,1	61,9	0,656
rs7903146 гена <i>TCF7L2</i>	CC	48,1	60,7	47,4	52,6	44,0	56,0	0,550
	CT	42,4	32,8	37,7	62,3	42,1	57,9	0,539
	TT	11,5	6,5	43,8	56,2	57,1	42,9	0,419

Примечание. p – уровень статистического различия формирования MC у носителей разных генотипов, *p – между некоренными женщинами и мужчинами с генотипом ID, **p – между некоренными мужчинами и женщинами с генотипом DD.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенный сравнительный анализ показал, что у молодых людей, проживающих на территории ХМАО – Югра, есть некоторые отличия в распространенности аллелей и генотипов вариантов генов по сравнению с данными базы GnomAD и литературными данными, что связано с особенностями этнического состава и окружающей среды. В общей выборке между коренными и некоренными жителями, проживающими в ХМАО – Югре, не выявлено статистически значимых различий в частоте аллелей и генотипов

вариантов rs1378942 гена *CSK*, rs1801133 гена *MTHFR*, rs1799752 гена *ACE*, rs28365031 гена *ADRA2B* и rs7903146 гена *TCF7L2*. Установлено, что в группе некоренных жителей наличие метаболического синдрома чаще ассоциируется с носительством варианта rs1799752 гена *ACE*. Результаты исследований могут быть использованы для разработки индивидуальных подходов к лечению и профилактики, учитывающих генетические особенности каждого человека.

Поступила / Received 28.10.2024
Поступила после рецензирования / Revised 12.11.2024
Принята в печать / Accepted 14.11.2024

Список литературы / References

- Michalsen VL, Wild SH, Kvaløy K, Svartberg J, Melhus M, Broderstad AR. Obesity measures, metabolic health and their association with 15-year all-cause and cardiovascular mortality in the SAMINOR 1 Survey: a population-based cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):510. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02288-9>.
- Collins RL, Brand H, Karczewski KJ, Zhao X, Alföldi J, Francioli LC et al. A structural variation reference for medical and population genetics. *Nature.* 2020;581(7809):444–451. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2287-8>.
- Mulerova T, Uchasova E, Ogarkov M, Barbarash O. Genetic forms and pathophysiology of essential arterial hypertension in minor indigenous peoples of Russia. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):169. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01464-7>.
- Qian X, Li Y, Liu X, Tu R, Tian Z, Zhang H et al. C-src tyrosine kinase gene rs1378942 polymorphism and hypertension in Asians: Review and meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2018;487:202–209. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.10.003>.
- Lee HJ, Kang JO, Kim SM, Ji SM, Park SY, Kim ME et al. Gene Silencing and Haploinsufficiency of Csk Increase Blood Pressure. *PLoS ONE.* 2016;11(1):0146841. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146841>.
- Zhai Y, Yang J, Zhang J, Yang J, Li Q, Zheng T. Src-family Protein Tyrosine Kinases: A promising target for treating Cardiovascular Diseases. *Int J Med Sci.* 2021;18(5):1216–1224. <https://doi.org/10.7150/ijms.49241>.
- Платунова ИМ, Никулина СЮ, Чернова АА, Прокопенко СВ, Никулин ДА. Роль гена CSK в развитии ишемического инсульта. *Современные проблемы науки и образования.* 2016;(6). Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25913>.
- Platonova IM, Nikulina SYu, Chernova AA, Prokopenko SV, Nikulin DA. The role of the CSK gene in the development of ischemic stroke. *Modern Problems of Science and Education.* 2016;(6). (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25913>.
- Шестакова МВ. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений. *Сахарный диабет.* 2010;13(3):14–19. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5481>.
- Shestakova MV. 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.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5481>.

9. Tired L, Rigat B, Visvikis S, Breda C, Corvol P, Cambien F, Soubrier F. Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am J Hum Genet.* 1992;51(1):197–205. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1319114>.
10. Liu JY, Yi YZ, Guo QW, Jia KX, Li XC, Cai JJ et al. Associations of ACE I/D and AGTR1 rs5182 polymorphisms with diabetes and their effects on lipids in an elderly Chinese population. *Lipids Health Dis.* 2024;23(1):231. <https://doi.org/10.1186/s12944-024-02222-w>.
11. Whaley-Connell A, Johnson MS, Sowers JR. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;52(5):401–409. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2009.12.004>.
12. Eldeeb HM, Elgharabawy RM, Abd Elmoniem AE, Ahmed AA. Alpha-2 beta-adrenergic receptor (301-303 I/D) gene polymorphism in hypertension and type 2 diabetes mellitus diseases among Saudi cases in the Qassim region. *Sci Prog.* 2021;104(2):368504211012162. <https://doi.org/10.1177/00368504211012162>.
13. Chen L, Wu C, Dong Z, Cao S, Ren N, Yan X. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and elevated plasma homocysteine levels in small vessel disease. *Brain Behav.* 2023;13(5):2960. <https://doi.org/10.1002/brb3.2960>.
14. Liang Z, Li K, Chen H, Jia J, Li J, Huo Y. The Association of Plasma Homocysteine Concentrations with a 10-Year Risk of All-Cause and Cardiovascular Mortality in a Community-Based Chinese Population. *Nutrients.* 2024;16(12):1945. <https://doi.org/10.3390/nu16121945>.
15. Li R, Ou J, Li L, Yang Y, Zhao J, Wu R. The Wnt Signaling Pathway Effector TCF7L2 Mediates Olanzapine-Induced Weight Gain and Insulin Resistance. *Front Pharmacol.* 2018;9:379. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00379>.
16. Cropano C, Santoro N, Groop L, Dalla Man C, Cobelli C, Galderisi A et al. The rs7903146 Variant in the TCF7L2 Gene Increases the Risk of Prediabetes/Type 2 Diabetes in Obese Adolescents by Impairing β -Cell Function and Hepatic Insulin Sensitivity. *Diabetes Care.* 2017;40(8):1082–1089. <https://doi.org/10.2337/dc17-0290>.
17. Caro-Gomez MA, Naranjo-González CA, Gallego-Lopera N, Parra-Marín MV, Valencia DM, Arcos EG et al. Association of Native American ancestry and common variants in ACE, ADIPOR2, MTNR1B, GCK, TCF7L2 and FTO genes with glycemic traits in Colombian population. *Gene.* 2018;677:198–210. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.07.066>.
18. Воевода МИ, Корнеева ЕВ. Метаболический синдром у лиц молодого возраста, проживающих в Ханты-Мансийском автономном округе – Югра. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;6(1):61–68. Режим доступа: https://smr.krasgmu.ru/journal/2369_8_voevoda.pdf.
19. Воевода МИ, Корнеева ЕВ. Metabolic syndrome in young subjects residing in the Khanty-Mansi autonomous okrug – Yugra. *Siberian Medical Review.* 2023;6(1):61–68. (In Russ.) Available at: https://smr.krasgmu.ru/journal/2369_8_voevoda.pdf.
20. Бутрова СА, Звенигородская ЛА, Кошельская ОА, Кухарчук ВВ, Мамедов МН, Медведева ИВ и др. Рекомендации экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). 2009. Режим доступа: <https://profmedforum.ru/assets/files/09-04-2018/metab1-vse.pdf>.
21. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227–3237. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
22. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension.* 2020;75(6):1334–1357. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>.
23. Föding M, Hörl WH, Sunder-Plassmann G. Molecular biology of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase. *J Nephrol.* 2000;13(1):20–33. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10720211/>.
24. Lindpaintner K, Pfeffer MA, Kreutz R, Stampfer MJ, Grodstein F, LaMotte F et al. A prospective evaluation of an angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism and the risk of ischemic heart disease. *N Engl J Med.* 1995;332(11):706–711. <https://doi.org/10.1056/NEJM199503163321103>.
25. Fujimura H, Kawasaki T, Sakata T, Ariyoshi H, Kato H, Monden M, Miyata T. Common C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene increases the risk for deep vein thrombosis in patients with predisposition of thrombophilia. *Thromb Res.* 2000;98(1):1–8. [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(99\)00231-5](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(99)00231-5).
26. Snapir A, Heinonen P, Tuomainen TP, Alhopuro P, Karvonen MK, Lakka TA et al. An insertion/deletion polymorphism in the alpha2B-adrenergic receptor gene is a novel genetic risk factor for acute coronary events. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(6):1516–1522. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01201-3](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01201-3).
27. Phan L, Jin Y, Zhang H, Qiang W, Shekhtman E, Shao D et al. ALFA: Allele Frequency Aggregator. *National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine.* 2020. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/docs/gsr/alfa/.
28. Трифонова ЕА, Еремина ЕР, Урнов ФД, Степанов ВА. Генетическое разнообразие и структура неравновесия по сцеплению гена MTHFR в популяциях Северной Евразии. *Acta Naturae.* 2012;4(1):53–69. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskoe-raznoobrazie-i-struktura-neravnovesiya-po-stsepleniyu-gena-mthfr-v-populyatsiyah-severnoy-evrazii>.
29. Trifonova EA, Eremina ER, Urnov FD, Stepanov VA. Genetic diversity and structure of linkage disequilibrium of the MTHFR gene in populations of Northern Eurasia. *Acta Naturae.* 2012;4(1):53–69. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskoe-raznoobrazie-i-struktura-neravnovesiya-po-stsepleniyu-gena-mthfr-v-populyatsiyah-severnoy-evrazii>.
30. Губина МА, Бабенко ВН, Бацевич ВА, Лейбова НА, Забияко АП. Полиморфизм митохондриальной ДНК и шести генов ядерного генома в популяции амурских эвенков. *Генетика.* 2022;58(1):52–67. <https://doi.org/10.31857/S0016675822010039>.
31. Gubina MA, Babenko VN, Batsevich VA, Leibova NA, Zabyako AP. Polymorphism of mitochondrial DNA and six nuclear genes in the Amur Evenk population. *Genetics.* 2022;58(1):52–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S0016675822010039>.
32. Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, Cummings BB, Alfoldi J, Wang Q et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature.* 2020;581(7809):434–443. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2308-7>.
33. Кубанова АП, Зотова ТЮ, Азова ММ, Аит Аисса А. Влияние полиморфизма гена ACE на течение артериальной гипертензии в рамках метаболического синдрома. *Вестник новых медицинских технологий.* 2016;23(4):66–70. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-polimorfizma-gena-ace-na-techenie-arterialnoy-gipertenzii-v-ramkah-metabolicheskogo-sindroma>.
34. Kubanova AP, Zotova TYu, Azova MM, Aissa A. The ACE gene polymorphism influence on the course of hypertension in the Caucasians as part of the metabolic syndrome. *Journal of New Medical Technologies.* 2016;23(4):66–70. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-polimorfizma-gena-ace-na-techenie-arterialnoy-gipertenzii-v-ramkah-metabolicheskogo-sindroma>.
35. Мулерова ТА, Цыганкова ДП, Огарков МЮ. Связь полиморфных вариантов генов-кандидатов ACE, AGT, AGTR1, MTHFR и NOS3 с артериальной гипертензией в рамках метаболического синдрома в коренной малочисленной популяции шорцев. *Ожирение и метаболизм.* 2021;18(2):190–197. <https://doi.org/10.14341/omet12295>.
36. Mulerova TA, Tsygankova DP, Ogarkov MYu. Polymorphic variants of ACE, AGT, AGTR1, MTHFR and NOS3 candidate genes connected with arterial hypertension as part of the metabolic syndrome among the shor people. *Obesity and Metabolism.* 2021;18(2):190–197. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12295>.
37. Kumari N, Ahirwar R, Yadav A, Ramakrishnan L, Sagar SK, Mondal PR. ACE Gene I/D Polymorphism and Cardiometabolic Risk Factors: A Cross Sectional Study of Rural Population. *Biochem Genet.* 2024;62(2):1008–1020. <https://doi.org/10.1007/s10528-023-10462-1>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.В. Корнеева, М.И. Воевода, В.Н. Максимов
 Концепция и дизайн исследования – Е.В. Корнеева, М.И. Воевода, В.Н. Максимов
 Написание текста – Е.В. Корнеева
 Сбор и обработка материала – Е.В. Корнеева, С.Е. Семаев
 Обзор литературы – Е.В. Корнеева
 Анализ материала – Е.В. Корнеева, М.И. Воевода, В.Н. Максимов
 Статистическая обработка – Е.В. Корнеева, М.И. Воевода, В.Н. Максимов
 Редактирование – М.И. Воевода, В.Н. Максимов
 Утверждение окончательного варианта статьи – М.И. Воевода, В.Н. Максимов

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena V. Korneeva, Mikhail I. Voevoda, Vladimir N. Maksimov

Study concept and design – Elena V. Korneeva, Mikhail I. Voevoda, Vladimir N. Maksimov

Text development – Elena V. Korneeva

Collection and processing of material – Elena V. Korneeva, Sergey E. Semaev

Literature review – Elena V. Korneeva

Material analysis – Elena V. Korneeva, Mikhail I. Voevoda, Vladimir N. Maksimov

Statistical processing – Elena V. Korneeva, Mikhail I. Voevoda, Vladimir N. Maksimov

Editing – Mikhail I. Voevoda, Vladimir N. Maksimov

Approval of the final version of the article – Mikhail I. Voevoda, Vladimir N. Maksimov

Информация об авторах:

Корнеева Елена Викторовна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, Сургутский государственный университет; 628412, Россия, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Сургут, проспект Ленина, д. 1; evkorneeva39@rambler.ru

Воевода Михаил Иванович, академик РАН, д.м.н., профессор, директор, Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины; 630117, Россия, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2; director@frcftm.ru

Максимов Владимир Николаевич, д.м.н., доцент, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; medik11@mail.ru

Семаев Сергей Евгеньевич, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; niitpm.office@gmail.com

Information about the authors:

Elena V. Korneeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of internal diseases, Surgut State University; 1, Lenin Ave., Surgut, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug - Yurga, 628412, Russia; evkorneeva39@rambler.ru

Mikhail I. Voevoda, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine; 2, Timakov St., Novosibirsk, 630117, Russia; director@frcftm.ru

Vladimir N. Maksimov, Dr. Sci. (Med.), Professor, 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; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; medik11@mail.ru

Sergey E. Semaev, Junior Research Associate, Laboratory of Molecular Genetic Investigation of Therapeutic Diseases, 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; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; niitpm.office@gmail.com