

REPORTS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

ISSN 2224-5227

<https://doi.org/10.32014/2020.2518-1483.123>

Volume 5, Number 333 (2020), 86 – 93

УДК 616

МРНТИ 76.00.00

V.V. Benberin, T.A. Voshchenkova, A.A. Nagymtayeva,
A.S. Sibagatova, K.M. Akhmetova, A.N. Makhmutova

Medical Center Hospital of the President's Affairs Administration
of the Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, Kazakhstan.

E-mail: Benberin@bmc.mcupd.kz, Vochshenkova@bmc.mcupd.kz, Nagimtayeva@bmc.mcupd.kz,
Sibagatova@bmc.mcupd.kz, AkhmetovaKM@bmc.mcupd.kz, Makhmutova@bmc.mcupd.kz

INFLUENCE ON HOMEOSTASIS AS THE CRITERION FOR SELECTING SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS FOR THE STUDY OF METABOLIC SYNDROM IN THE KAZAKH POPULATION

Abstract. Metabolic syndrome (MS) is increasingly cited as the world's leading health risk. The sequence of events toward multimorbidity in most cases passes through MS. According to the research, MS heritability ranges from 23 to 27% in Europeans, and 51 to 60% in Asians.

The purpose of the review: to form a strategy for the selection of single nucleotide polymorphisms (SNPs) for the study of MS in the Kazakh population based on the effect of SNPs on homeostasis indicators

The stable symptom complex of MS is a complicated dynamic system of successive accumulations of dysmetabolic disorders of homeostasis. This system starts the development of subsequent age-associated diseases), such as cardiometabolic, neurodegenerative, and malignant neoplasms.

The system for selecting SNPs for the MS study, proposed on the basis of the concept of homeostasis dysfunction, assumes, in conditions of limited resources, to see the greatest level of their influence within the conditional framework of three genetic models of homeostasis dysregulation: insulin resistance, oxidative stress, and chronic inflammation. This approach is fundamentally different from the traditional approach involving candidate genes. It is expected that scientific research in this direction will contribute not only to the understanding of general biological processes, but also to the targeted search for genetic determinants and for new opportunities for personalized interventions.

Key words: Metabolic syndrome, single nucleotide polymorphisms, homeostasis.

Introduction. MS is increasingly cited as the world's leading health risk. It combines a group of features including IR, excess fat deposit, and high blood pressure. These signs, with the accumulation of violations of physiological control (homeostasis) in the human body, contribute to the premature onset of AAD. Homeostasis disorders in MS are predominantly associated with IR, OS and ChI [1]. Multimorbidity indicates the irreversibility of homeostasis disorders[2].

To develop a management technology for MS means to solve the problem of shifting the onset of a number of significant diseases associated with age to a later age period. It is assumed that the MS pathogenesis is based on the interaction between genetic, environmental and lifestyle factors. Probably, for this reason, studies of genetic associations in MS are extremely confused, and the genetic structure has not yet concrete confirmation of its specificity and significance.

Future studies of the hereditary nature of MS may be more fruitful if we focus on the analysis of the interactions of genetic determinants. It is already obvious that the risk of AAD is influenced not by loci with the main phenotypic influence, but by multiple variants of a weak effect. Interacting, they give a unique complex effect of such a multifactorial state as MS, which precedes most AAD.

MS arises as a result of the sequential accumulation of dysmetabolic disorders of the homeostasis with a relatively strong contribution of genetic factors. According to some studies, the heritability of MS ranges from 23 to 27% in Europeans, and from 51 to 60% in Asians [3].

The general scheme of the formation of a stable symptom complex of MS and subsequent AAD is as follows.

Food overload results in hyperinsulinemia and hyperlipidemia. Against this, the regulating receptors of homeostasis contribute to the compensatory shutdown of insulin dependence. At the muscle level, their insulin sensitivity and glucose utilization decrease, at the adipocyte level, their insulin sensitivity and glucose uptake decrease, and the process of fat accumulation (abdominal obesity (AO)) is triggered.

Prolonged compensatory disconnection of insulin dependence, fixing itself at the transcriptional level, leads to a restructuring of the entire metabolism and the formation of IR, which maintains constant activation of stress-dependent kinases, OS and ChI in adipocytes. As a consequence, a violation of the endothelial barrier develops with the formation of endothelial dysfunction and the development of AH to already declared obesity and IR as prediabetes [4].

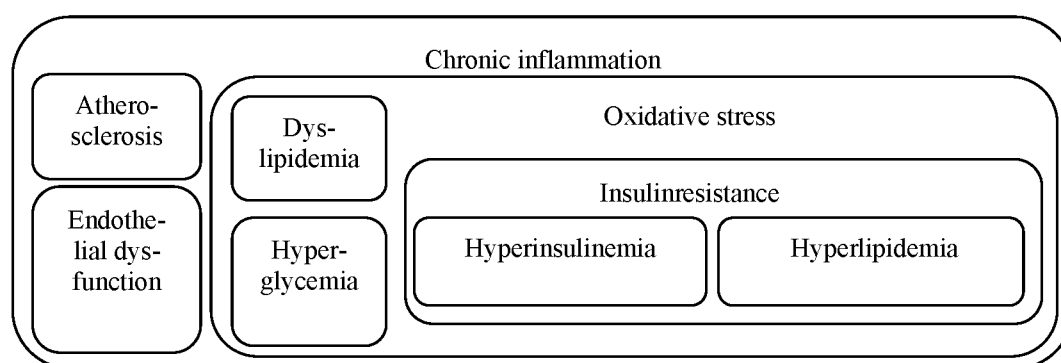


Figure 1 - The relationship between homeostasis disorders in MS

It is obvious that the pathogenesis of MS is much more complex and is accompanied by numerous effects of known and still unknown molecules and signaling pathways [5]. Future studies of the hereditary nature of MS may be more fruitful if we focus on the analysis of the interactions of genetic determinants. It is already obvious that the risk of AAD is influenced not by loci with the main phenotypic influence, but by multiple variants of a weak effects. Interacting, they give a unique complex effect of such a multifactorial state as MS, which precedes most AAD.

Methods. The purpose of the selection of SNPs was the need to obtain a list of SNPs, presumably significant for MS and the early realization of associated diseases in persons of the Kazakh ethnic group in the third generation. In this case, it is necessary to provide for the conditions for the future research:

- financial compliance: financial stability of the study in conditions of limited financial resources, which do not allow conducting a classical study in accordance with the requirements of GWAS;
- technological compliance: competitiveness of results in the research market;
- scientific relevance: scientific novelty of the research, which consists in testing the scientific hypothesis for the Kazakh population;
- compliance with the needs of practical health care: a scientific idea for an inexpensive and effective technology of preclinical diagnosis of AAD in MS for the Kazakh population.

There are many converging biological processes underlying the unique stability of homeostasis, in which more than one million already identified or not yet identified SNPs can participate. In this regard, the selection of the SNP was carried out sequentially in 3 stages.

At the first stage, candidates were selected for research from the Catalog compiled on the basis of GWAS of the National Human Genome Research Institute. Sample condition: association of SNP with AAD and signs of MS in the complex: type 2 diabetes mellitus / insulin sensitivity, function and

proliferation of beta cells of the pancreas, blood sugar level; AO / improper lipolysis; arterial hypertension / membrane traffic, vascular wall dysfunction, systolic pressure; MN / protein aggregation, control of molecular damage, proliferation, lysosomal autophagy; NDD / nerve cell differentiation, immune inflammation. A total of 1,220 SNP candidates were selected for the study.

The study of subsequent studies (related publications containing links to basic publications) allowed us to deepen our understanding of the participation of individual SNPs in the homeostasis of the human body. We used the resources of the US National Library of Medicine, which indexes over 23 million biomedical publications. At the second stage of selection, the number of SNP candidates for the study decreased from 1220 to 240, which could be conditionally associated with the causal consequences of homeostasis disturbance for MS: IR, OS, ChI. At the 3rd stage of selection, we carried out the final selection of SNPs that have an effect on the largest number of homeostasis links.

Thus, the non-random selection of SNPs associated with AAD and their subsequent distribution between the main interrelated phenotypes of MS made it possible to determine from the opposite 114 SNPs, suggesting a genetic influence on the early, at working age, development of AAD in the Kazakh population.

Results. A list of 128 SNPs was obtained, on the one hand, has an effect on several links of homeostasis involved in the implementation of MS, on the other hand, it has a direct relationship with AAD, realized at the age of up to 60 years in individuals of other populations. Moreover, each of the SNPs has an impact on several links in the pathogenesis of MS, while maintaining the priority value of one of them (figure 2).

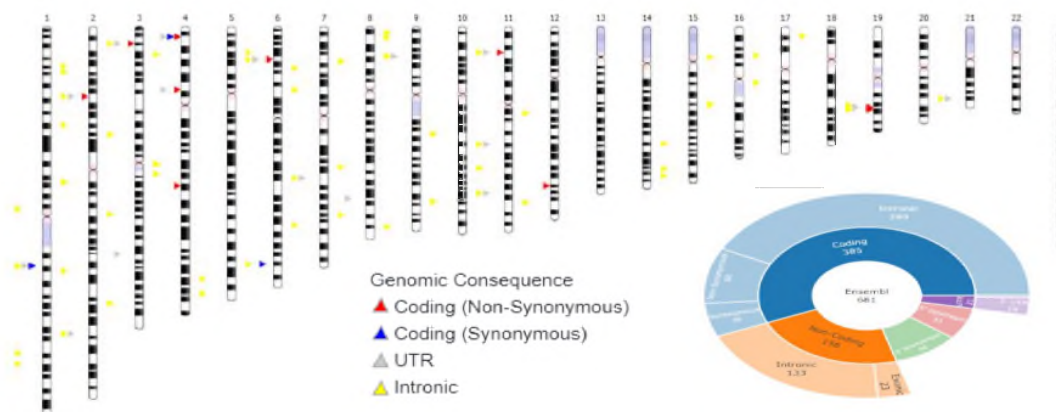


Figure 2 - Graphical representation of the panel of genetic polymorphisms (n = 128)

The pathway to target disruption of homeostasis to see some systemic damage to molecular pathways limited the number of SNPs occupying exon positions (19 of 128).

Discussion. MS is a genetically complex disorder where traditional genetic analytics are unable to explain its entire symptom complex. Known genes can explain only part of the expected heritability. The identification of associations by linkage analysis is very difficult, since the genetic risk can spread throughout the genome, and not be concentrated in one locus. The results of SNP selection suggest that multiple loci in AAD may be associated with specific MS phenotypes, which gives hope for the development of future therapeutic approaches targeting the involved genetic pathways, taking into account the principle of «common disease-common approaches» [5,6]. The SNPs selected for the study are conditionally divided into 3 phenotype / genotypic models, which, from our point of view, have for the development of MS and subsequent AADs.

Loss of glycaemic control has a strong relationship with lipid metabolism; identification of genetic variants of IR would allow choosing the right path in the search for potential therapeutic targets [7]. Table 3 shows SNPs that have shown themselves to have a predominant effect on the maintenance of IR.

Table 1 - SNPs that have a predominant effect on maintaining IR

The reference sequence	Functionality class	OR (95% CI) / Beta
rs5945326	Regulatory region	1.27 [1.18-1.37]
rs340874	Exon	NR
rs7578597	Exon	1.15 [1.10-1.20]
rs243021	Intron	1.08 [1.06-1.10]
rs7593730	Intron	1.11 [1.08-1.16]
rs6543087	Intron	1.11 [1.08-1.13]
rs7578326	Regulatory region	1.11 [1.08-1.13]
rs4402960	Intron	1,14 (1,08-1,21)
rs4607103	Intron	1.09 [1.06-1.12]
rs11708067	Intron	1.09 [1.08-1.11]
rs1801214	Exon	1.13 [1.08-1.18]

The reference sequence	Functionality class	OR (95% CI) / Beta
rs7756992	Intron 5	1.15 [1.13-1.17]
rs972283	Intergenic	1.07 [1.05-1.10]
rs3802177	UTR	1.15 [1.10-1.21]
rs896854	Intron	1.06 [1.04-1.09]
rs1575972	Intergenic	1.1 [1.06-1.14]
rs7041847	Intron	1.05 [1.01-1.09]
rs4506565	Intron	1,36 (1,20-1,54)
rs7903146	Intron	1.37 [1.31-1.43]
rs10830963	Intron	1.1 [1.09-1.12]
rs5219	Nonsense	1.19 [1.11-1.27]

OS is associated with abnormal redox status predominantly due to altered redox signaling [8]. Table 2 shows SNPs that showed their negative impact on its maintenance.

Table 2 - SNPs with a primary effect on OS maintenance

The reference sequence	Functionality class	OR (95% CI) / Beta
rs3814316	Exon	NR
rs4072037	Splicing	NR
rs7554672	Intergenic	1.21[NR]
rs10923931	Intron	1.13 [1.08-1.17]
rs13016963	Intron	1.27[1.09-1.19]
rs1035142	UTR	0.64[0.09–0.03]
rs62106670	Intron	1.05[1.04-1.07]
rs59308963	Intron	1.05[1.03-1.07]
rs1470579	Intron	1.17[1.11-1.23]
rs1801282	Exon	1.14[1.08-1.20]
rs1648707	Intergenic	0.94 [NR]
rs76551843	Intron	1.31[1.19–1.44]
rs4976790	Intron	1.08[1.05–1.10]
rs1799945	Exon	0.6270 [NR]
rs1562430	Intron	1.17[1.10-1.25]
rs6988985	Intergenic	0.46[0.15-0.35]
rs28834970	Intron	1.10[1.08-1.13]
rs72652411	Intron	NR
rs62560775	Intron	1.11[1.06–1.15]
rs1011970	Intron	1.07[1.04-1.09]
rs564398	UTR	1.13 [1.08-1.19]
rs17490626	Intron	1.16[1.09-1.24]
rs7957197	Intron	1.07[1.05-1.10]
rs1121980	Intron	1.66[1.37-2.01]
rs9939609	Intron	0.36 [NR]
rs17817449	Intron	NR

The reference sequence	Functionality class	OR (95% CI) / Beta
rs12149832	Intron	0.08[0.07-0.09]
rs11075995	Intron	1.11[1.07-1.15]
rs12601991	Intron	NR
rs4430796	Intron	1.22[1.15-1.30]
rs11868035	Splicing	1.19[1.07-1.33]
rs403814	Intron	1.15[1.07-1.23]
rs11672691	Exon	1.11[1.02-1.20]
rs887391	Intron	1.31[1.17-1.46]
rs25487	Exon	1.24[1.01-1.51]
rs1799782	Exon	0.41[0.08-2.08]
rs4962416	Intron	1.17 [1.05-1.30]
rs17021918	Intron	1.09 [1.07-1.11]
rs2121875	Intron	1.05 [1.03-1.07]
rs12543663	Intron	1.04 [0.72-1.49]
rs6983561	Intron	1.61 [1.45-1.78]
rs16901979	Intergenic	1.42 [NR]
rs16902094	Intron	1.21 [1.25-1.26]
rs2075650	Intron	2.53[2.37-2.71]
rs55886062	Intron	1.1 [1.08-1.12]
rs4973768	UTR	1.38 [NR]
rs121434592	Intron	1.47[1.19-1.41]
rs11571747	Intron	1.72[1.09-1.13]
rs11571746	Intron	1.69[1.09-1.33]
rs13389423	Intron	1.68[1.49-1.9]
rs3218695	Intron	NR
rs2227924	Intron	NR

ChI is also accompanied by neuroinflammation and subsequent neurodegeneration [9]. Table 3 provides a list of SNPs that suggest a predominant negative effect on ChI maintenance.

Table 3 - SNPs with a predominant impact on ChI maintenance

The reference sequence	Functionality class	OR (95% CI)/ Beta	The reference sequence	Functionality class	OR (95% CI)/ Beta
rs1856746	Intron	2.96 [1.89-4.64]	rs675026	Exon	0.72 [1.11-1.3]
rs2791713	Intergenic	3.00 [1.90, 4.73]	rs6978712	Intergenic	2.02 [1.53-2.68]
rs1003376	Intron	3.00 [0.04-036]	rs7801190	Exon	1.31 [1.19-1.44]
rs2236935	Intron	NR	rs3800688	Intron	1.197
rs2236936	Intron	NR	rs2191349	Intergenic	NR
rs11674694	Intron	NR	rs864745	Intron	1.1 [1.07-1.13]
rs897876	Intron	1.036 [NR]	rs11781551	Intergenic	0.0078
rs113296370	Intergenic	8.83 [8.01-9.65]	rs11787792	Intron	1.15 [1.10-1.20]
rs4665630	Intron	1.21 [1.13-1.3]	rs17584499	Intron	1.57 [1.36-1.82]
rs11124945	Intron	NR	rs1110183	Intron	NR
rs780094	Intron	0,71 (0,58–0,85)	rs1552224	UTR	1.14[1.11-1.17]
rs5186	UTR	7.3 [1.9-31.9]	rs1387153	Intergenic	1.09[1.06-1.11]
rs11931074	Intron	1.37 [1.27-1.48]	rs2292239	Intron	1.28[1.21-1.35]
rs356219	Intron	1.29 [1.25-1.33]	rs3184504	Exon	0.4480[NR]
rs181489	Intron	NR	rs1550576	Intergenic	1.92[NR]
rs2737029	Intron	1.38 [1.20-1.59]	rs2398162	Exon	1.31[1.03-1.67]
rs11724635	Intron	1.15 [1.11-1.19]	rs2241423	Intron	0.13 [0.09-0.17]
rs2736990	Intron	1.29 [1.18-1.43]	rs11646213	Intergenic	1.28[1.15-1.43]
rs13107325	Exon	0.19 [0.11-0.27]	rs13333226	Intron	1.15[1.10-1.19]
rs10026364	Intergenic	1.28 [1.15-1.42]	rs1108775	Intergenic	1.00[0.72, 1.39]
rs1834481	Intergenic	NR	rs7412	Exon	3.0[2.82-3.64]
rs10021303	Intron	NR	rs429358	Exon	6.0[1.56-1.80]
rs35529250	Exon	NR	rs157582	Intron	0.1[NR]
rs991316	Intergenic	1.62 [NR]	rs1735151	Exon	1.16[1.09-1.24]
rs6842241	Intergenic	1.18 [1.11-1.25]	rs2822693	Intergenic	2.22[1.32-2.04]
rs6596140	Intergenic	NR	rs1475591	Intergenic	1.18[1.10-1.27]
rs1173771	Intergenic	0.2610 [NR]			

Studies of SNPs in terms of their maintenance of dysregulation of homeostasis make it possible to consider MS as a complex dynamic system. Connections along the causal chain from DNA variant to trait variation can be extremely complex. Revealing the functional impact of regulatory variations will still require careful experimental work [10]. Only a combination of genome-wide studies of genetic variation, detailed phenotypic and omic data on millions of people can become a source for new fundamental discoveries. A large sample size is critical for identifying significant SNPs, especially their more elusive trans-acting variants.

However, new scientific ideas that take into account different physiological conditions, worked out in detail in small cohorts united by a single ethnicity, may also provide directions for future research in the field of MS genetics [11]. In this regard, a systemic sample of SNPs focused on the main pathogenetic mechanisms of MS leading to chronic destabilization of homeostasis, and their subsequent assessment can become the basis for initiating such ideas.

Conclusions. The sequence of events in a person's life on the way to multimorbidity in most cases runs through MS. It is the optimal time for interventions that can affect reversible homeostasis disorders. The system for selecting SNPs for MS studies, proposed on the basis of the concept of maintaining homeostasis dysfunction, assumes, in conditions of limited resources, to see the greatest level of their influence on the phenotype.

This approach not only promotes understanding of general biological processes, but also provides a targeted search for genetic determinants for scientific research, as well as new opportunities for personalized interventions.

**В.В. Бенберин, Т.А.Вошенкова, А.А. Нағымтаева,
А.С. Сibaғатова, К.М. Ахметова, А.Н. Махмутова**

Қазақстан Республикасы Президенті Іс басқармасы
Медициналық орталығының ауруханасы, Нұр-Сұлтан, Қазақстан

ГОМЕОСТАЗҒА ӘСЕР ЕТУ – ҚАЗАҚ ПОПУЛЯЦИЯСЫНДАҒЫ МЕТАБОЛИЗМ СИНДРОМЫН ЗЕРТТЕУ ҮШІН БІРНУКЛЕОТИДТІ ПОЛИМОРФИЗМДЕРДІ ІРІКТЕУДІҢ ӨЛШЕМ-ШАРТТАРЫ

Аннотация. Метаболизм синдромын (МС) әдетте әлемде денсаулықтың негізгі қаупі деп атайды. Мультиморбидтілік жолындағы оқиғалардың реттілігі көп жағдайда МС арқылы өтеді. Зерттеулерге сәйкес, МС тұқым қуалаушылығы еуропалықтарда 23-тен 27%-ке дейін, ал азиаттарда 51-ден 60%-ке дейін кездеседі.

Шолудың мақсаты – үшінші буындағы қазақ этносының өкілдерінде МС және сонымен ассоциацияланған (байланысты) ауруларды дер кезінде анықтау үшін болжамды маңызы бар бірнуклеотидті полиморфизмдер (БНП) тізбесін қалыптастыру. Бұл ретте зерттеу үшін келесі шарттарды қарастыру қажет: қаржылық сәйкестік (шектеулі ресурстар жағдайындағы қаржылық тұрақтылық); технологиялық сәйкестік (ғылыми зерттеулер нарығындағы нәтижелердің бәсекеге қабілеттілігі); ғылыми сәйкестік (өзінің ғылыми гипотезасын тексеруден тұратын ғылыми жаңалық); практикалық денсаулық сақтау қажеттіліктеріне сәйкестік (қазақ популяциясындағы МС жанындағы ЖАА (жас ассоциацияланған (жаспен байланысты) аурулар) клиникаға дейінгі диагностикасының арзан және тиімді технологиясы үшін ғылыми идея).

МС тұрақты симптом кешені – гомеостаздың дисметаболизмдік бұзылыстарының дәйекті жинақталуының күрделі динамикалық жүйесі. Аталған жүйе кейіннен жас-ассоциацияланған кардиометаболизмдік (КМА), нейродегенеративті (НДА), сондай-ақ қатерлі ісіктер (ҚІ) сияқты аурулардың басталуына алып келеді. МС – гомеостаздың қайтымды бұзылысына әсер етуі ықтимал араласудың онтайлы уақыты. МС басқару технологиясын жасау дегеніміз – жасқа байланысты бірқатар маңызды аурулардың пайда болғаннан кейінгі жас кезеңіне ауысу мәселесін шешу деген сөз.

Гомеостаздың бірегей тұрақтылығы негізінде жатқан көптеген тоғысатын биологиялық процестер бар, онда қазірдің өзінде сәйкестендірілген немесе сәйкестендірілмеген бір миллион емес, одан да көп БНП қатыса алады. Осыған байланысты БНП іріктеу 3 кезеңде жүйелі түрде жүргізілді.

Бірінші кезеңде адам геномын зерттеу ұлттық институтының қауымдастықтарын (GWAS) толық геномдық іздеу негізінде құрылған каталогтан зерттеу үшін СНП-кандидаттар іріктелді. Іріктеу шарты: БНП-ның ЖАА-мен және МС белгілерімен бірге келесі жиынтықтағы ассоциациялануы: ҚД2/ инсулинге сезімталдық, ұйқыбездің бета жасушаларының қызметі мен көбеюі, қандағы қант деңгейі; АС (абдоминалды семіздік/ дұрыс емес липолиз; АГ (артериялық гипертензия) / мембраналық трафик, тамыр қабырғасының дисфункциясы, систоалық қысым деңгейі; ҚІ (қатерлі ісік) / белоктардың агрегациясы, молекулалық зақымдануды бақылау, пролиферация (көбею), лизосомалық аутофагия; НДА (нейродегенеративті аурулар) / жүйке жасушаларының дифференциациясы, иммундық қабыну. Барлығы 1 220 БНП-кандидат зерттеу үшін іріктелді. Кейінгі зерттеулерді зерделеу (негізгі жарияланымдарға сілтемелері бар байланысты жарияланымдар) жеке БНП-ның адам организмнің гомеостазына қатысуы туралы түсінігімізді тереңдетуге мүмкіндік берді. 23 миллионнан астам биомедициналық басылымдарды индекстейтін АҚШ Ұлттық медициналық кітапханасының ресурстары пайдаланылды. Іріктеудің екінші кезеңінде зерттеуге СНП-кандидаттар саны 1220-дан 240-қа дейін қысқарды, оларды МС үшін гомеостаздың бұзылуының себептік салдарымен шартты түрде байланыстыруға болады: инсулинге төзімділік (ИТ), тотығу стресі (ТС), созылмалы қабыну (СҚ). Іріктеудің үшінші кезеңінде біз гомеостаз байланыстарының ең көп санына әсер ететін БНП-ны соңғы іріктеуді жүзеге асырдық.

Осылайша МС және ЖАА-мен байланысты БНП-ны кездейсоқ таңдау, олардың кейіннен МС-тың негізгі өзара байланысты фенотиптері арасында бөлінуі қазақ популяциясында ЖАА-ның дамуына ерте, еңбекке қабілетті жаста генетикалық әсер ететінін болжамдайтын 128 БНП-ны кері анықтауға мүмкіндік берді. Гомеостаз дисфункциясы тұжырымдамасы негізінде ұсынылған МС зерттеуіне арналған БНП іріктеу жүйесі шектеулі ресурстар жағдайында гомеостазды дисрегуляциялаудың 3 фенотипі/генотиптік модельдерінде олардың әсерінің ең жоғары деңгейін көруге мүмкіндік береді: ИТ, ТС және СҚ. Бұл тәсіл кандидат гендердің қатысуы негізінде дәстүрлі тәсілден түбегейлі ерекшеленеді. Реттеуші вариациялардың функционалды әсерін анықтау әлі де мұқият эксперименттік жұмысты қажет етеді. Тек генетикалық вариациялардың толық геномдық зерттеулерінің, миллиондаған адамдар туралы егжей-тегжейлі фенотиптік және омникалық мәліметтердің үйлесімі жаңа іргелі ашылулардың қайнар көзі бола алады. Іріктеудің үлкен көлемі маңызды БНП-ны, әсіресе олардың транс-қолданыстағы нұсқаларын анықтау үшін өте маңызды. Десек те, түрлі физиологиялық жағдайларды ескеретін жаңа ғылыми идеялар, біртұтас этникалық топтармен біріктірілген шағын когорттарда егжей-тегжейлі зерттеліп, МС генетикасы саласындағы болашақ

зерттеулерге бағыт бере алады. Осыған байланысты гомеостаздың созылмалы тұрақсыздануына әкелетін МС-тың негізгі патогенетикалық механизмдеріне бағытталған БНП-ны жүйелі іріктеу және оларды кейінгі бағалау осындай идеяларды бастауға негіз бола алады. Бұл бағыттағы ғылыми ізденіс жалпы биологиялық процестерді түсінуге ғана емес, сонымен бірге ғылыми зерттеулер үшін генетикалық детерминанттарды мақсатты іздеуге, сондай-ақ жеке араласудың жаңа мүмкіндіктеріне ықпал етеді деп күтілуде.

Шолу «Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігінің Ғылым комитеті» ММ тапсырысы бойынша BR05236375 «Қазақ популяциясындағы метаболизмдік синдроммен ассоциацияланған аурулардың генетикалық қаупінің ерекшеліктерін зерттеу» ғылыми-техникалық бағдарламасы шеңберінде жасалды. Ұсынылған тәсілдің дұрыстығы бағдарламаның эксперименттік бөлігі аяқталғаннан кейін түсінікті болады.

Түйін сөздер: метаболизм синдромы, бірнуклеотидті полиморфизм, гомеостаз.

**В.В. Бенберин, Т.А. Вощенко, А.А. Нагимтаева,
А.С. Сибагатова, К.М. Ахметова, А.Н. Махмутова**

Medical Center Hospital of the President's Affairs Administration
of the Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, Kazakhstan

ВЛИЯНИЕ НА ГОМЕОСТАЗ – КРИТЕРИЙ ОТБОРА ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В КАЗАХСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Аннотация. Метаболический синдром (МС) все чаще называют основным риском для здоровья в мире. Последовательность событий на пути к мультиморбидности в большинстве случаев проходит через МС. Согласно исследованиям, наследуемость МС составляет от 23 до 27% у европейцев, и от 51 до 60% – у азиатов.

Цель обзора: сформировать перечень однонуклеотидных полиморфизмов (ОМП), предположительно значимых для ранней реализации МС и ассоциированных с ним заболеваний у лиц казахского этноса в третьем поколении. При этом необходимо предусмотреть следующие условия последующего исследования: финансовое соответствие (финансовая устойчивость в условиях ограниченных ресурсов); технологическое соответствие (конкурентоспособность результатов на рынке научных исследований); научное соответствие (научная новизна, заключающаяся в проверке собственной научной гипотезы); соответствие потребностям практического здравоохранения (научная идея для недорогой и эффективной технологии доклинической диагностики ВАЗ при МС в казахской популяции).

Устойчивый симптомокомплекс МС представляет собой сложную динамическую систему последовательных накоплений дисметаболических нарушений гомеостаза. Эта система дает начало последующим возраст-ассоциированным заболеваниям (ВАЗ), таким как кардиометаболические (КМЗ), нейродегенеративные (НДЗ), а также злокачественным новообразованиям (ЗНО). МС является оптимальным временем для вмешательств, способных влиять на обратимые нарушения гомеостаза. Разработать технологию управления МС – значит, решить проблему сдвига наступления ряда значимых заболеваний, ассоциированных с возрастом, на более поздний возрастной период.

Существует множество сходящихся биологических процессов, лежащих в основе уникальной устойчивости гомеостаза, в которых может участвовать не один миллион уже идентифицированных или пока не идентифицированных ОМП. В этой связи отбор ОМП был проведен последовательно в 3 этапа.

На первом этапе был проведен отбор SNP-кандидатов для исследования из Каталога, составленного на основе полногеномных поисков ассоциаций (GWAS) Национального института исследования генома человека. Условие для выборки: ассоциация ОМП с ВАЗ и признаками МС в комплексе: СД2/чувствительность к инсулину, функция и пролиферация бета-клеток поджелудочной железы, уровень сахара в крови; АО/неправильный липолиз; АГ/мембранный трафик, дисфункция сосудистой стенки, уровень систолического давления; ЗНО/агрегация белков, контроль молекулярных повреждений, пролиферация, лизосомная аутофагия; НДЗ/ дифференцировка нервных клеток, иммунное воспаление. Всего было выбрано 1 220 ОМП-кандидатов для исследования. Изучение последующих исследований (связанные публикации, содержащие ссылки на базовые публикации) позволило нам углубить понимание участия отдельных ОМП в гомеостазе человеческого организма. Были использованы ресурсы Национальной медицинской библиотеки США, индексирующей более 23 млн биомедицинских публикаций. На втором этапе отбора число ОМП-кандидатов для исследования сократилось с 1220 до 240, которые можно было условно связать с причинными для МС последствиями нарушения гомеостаза: инсулинорезистентность (ИР), окислительный стресс (ОС), хроническое воспаление (ХВ). На 3 этапе отбора мы осуществили завершающий отбор ОМП, имеющих эффект на наибольшее число звеньев гомеостаза.

Таким образом, неслучайный выбор ОНП, связанных с МС и ВАЗ, их последующее распределение между основными взаимосвязанными фенотипами МС позволил от обратного определить 128 ОНП, предполагающих генетическое влияние на раннее, в трудоспособном возрасте, развитие ВАЗ в казахской популяции. Предлагаемая на основе концепции дисфункции гомеостаза система отбора ОНП для исследования МС предполагает в условиях ограниченных ресурсов увидеть наибольший уровень их влияния в условных рамках 3 фенотип/генотипических моделей дисрегуляции гомеостаза: ИР, ОС и ХВ. Такой подход принципиально отличен от традиционного подхода с участием генов-кандидатов. Выявление функционального воздействия регуляторных вариаций по-прежнему будут требовать тщательной экспериментальной работы. Только комбинация полногеномных исследований генетических вариаций, подробных фенотипических и омнических данных о миллионах людей способны стать источником для новых фундаментальных открытий. Большой объем выборки имеет решающее значение для определения значимых ОНП, особенно более неуловимых их трансдействующих вариантов. Тем не менее, новые научные идеи, учитывающие различные физиологические условия, детально отработанные на небольших когортах, объединенных единой этнической принадлежностью, также могут дать направления для будущих исследований в области генетики МС. В этой связи системная выборка ОНП, ориентированная на основные патогенетические механизмы МС, ведущие к хронической дестабилизации гомеостаза, и их последующая оценка могут стать основой для инициации таких идей. Ожидается, что научный поиск в этом направлении будет способствовать не только пониманию общих биологических процессов, но и целенаправленному поиску генетических детерминант для научных исследований, а также новым возможностям для персонализированных вмешательств.

Обзор выполнен в рамках научно технической программы BR05236375 «Исследование особенностей генетического риска заболеваний, ассоциированных с метаболическим синдромом в казахской популяции, по заказу ГУ «Комитет науки Министерства образования и науки Республики Казахстан». Правильность представленного подхода будет понятна после завершения экспериментальной части программы.

Ключевые слова: синдром метаболизма, один нуклеотидный полиморфизм, гомеостаз.

Information about authors:

Benberin V.V., Academician of NAS RK, Doctor of Medical Sciences, Professor; <https://orcid.org/0000-0002-7286-1593>;
Voshchenkova T.A., Master of Business Administration; <https://orcid.org/0000-0003-0935-6217>;
Nagimtayeva A.A., Candidate of Medical Sciences, <https://orcid.org/0000-0002-9139-7431>;
Sibagatova A.S., Master in Health Care Management, <https://orcid.org/0000-0001-6399-3810>;
Akhmetova K.M., Master in Preventive Medicine, <https://orcid.org/0000-0001-7500-4813>;
Makhmutova A.N., Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of Chemistry, <https://orcid.org/0000-0003-0618-8545>

REFERENCES

- [1] Veen LV, Morra J, Palanica A, Fossat Y. Homeostasis as a proportional-integral control system. *NPJ Digit Med.* 2020;3:77. Published 2020 May 22. doi:10.1038/s41746-020-0283-x
- [2] Simmons, R.K., Alberti, K.G.M.M., Gale, E.A.M. et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia* 53, 600–605 (2010). <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1620-4>
- [3] Kong X., Zhang X., Xing X., et al. The association of type 2 diabetes loci identified in genome-wide association studies with metabolic syndrome and its components in a chinese population with type 2 diabetes // *PLoSOne*. 2015. Vol. 10, №11. P. e0143607.
- [4] Dizaji F. The investigations of genetic determinants of the metabolic syndrome // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2018. Vol. 12. P. 783–789.
- [5] Barbitoff YA, Tsarev AA, Vashukova ES, et al. A Data-Driven Review of the Genetic Factors of Pregnancy Complications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 May;21(9). DOI: 10.3390/ijms21093384.
- [6] Adams B, Jacocks L, Guo H. Higher BMI is linked to an increased risk of heart attacks in European adults: a Mendelian randomisation study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2020 May;20(1):258. DOI: 10.1186/s12872-020-01542-w.
- [7] Bu SY. Genetically Mediated Lipid Metabolism and Risk of Insulin Resistance: Insights from Mendelian Randomization Studies. *Journal of Lipid and Atherosclerosis*. 2019 Sep;8(2):132-143. DOI: 10.12997/jla.2019.8.2.132.
- [8] Touyz RM, Rios FJ, Alves-Lopes R, Neves KB, Camargo LL, Montezano AC. Oxidative Stress: A Unifying Paradigm in Hypertension. *Can J Cardiol*. 2020;36(5):659-670. doi:10.1016/j.cjca.2020.02.081
- [9] Crispino, M.; Trinchese, G.; Penna, E.; Cimmino, F.; Catapano, A.; Villano, I.; Perrone-Capano, C.; Mollica, M.P. Interplay between Peripheral and Central Inflammation in Obesity-Promoted Disorders: The Impact on Synaptic Mitochondrial Functions. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 5964.
- [10] Leyla Djangugurova, Nazym Altynova, Oksana Cherednichenko, Elmira Khussainova & Yuri E. Dubrova (2020) The effects of DNA repair polymorphisms on chromosome aberrations in the population of Kazakhstan, *International Journal of Radiation Biology*, 96:5, 614-621, DOI: 10.1080/09553002.2020.1711460
- [11] Wojcik G., Graff M., Nishimura K., et al. Genetic analyses of diverse populations improves discovery for complex traits // *Nature*. 2019. Vol. 570(7762). P. 514-518.