

<https://doi.org/10.54500/2790-1203-2024-4-124-80-86>

ӘЖ 616.379-008.64

ГТАХР 76.03.55

Шолу мақала

## Метаболикалық синдром кезінде генетикалық предикторлар және ферритиннің деңгейі арасындағы байланыс

Қалдархан Д.К.<sup>1</sup>, Нускабаева Г.О.<sup>2</sup>, Садыкова К.Ж.<sup>3</sup>, Бабаева А.С.<sup>4</sup>, Шойбек А.М.<sup>5</sup>, Ошибаева А.Е.<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Медицина факультетінің PhD-докторанты, Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ түрік университеті, Түркістан, Қазақстан. E-mail: dr.dkaldarkhan@gmail.com

<sup>2</sup> Медицина факультетінің деканы, Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ түрік университеті, Түркістан, Қазақстан. E-mail: nuskabaeva.gulnaz@ayu.edu.kz

<sup>3</sup> Арнайы клиникалық пәндер кафедрасының меңгерушісі, Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ түрік университеті, Түркістан, Қазақстан. E-mail: karlygash.sadykova@ayu.edu.kz

<sup>4</sup> Арнайы клиникалық пәндер кафедрасының доцентінің міндетін ақарушы, Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ түрік университеті, Түркістан, Қазақстан. E-mail: altinay.babayeva@ayu.edu.kz

<sup>5</sup> Қоғамдық денсаулық сақтау және ғылыми зерттеулер кафедрасының магистр-оқытушысы, Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Түркістан, Қазақстан. E-mail: azamat.shoibek@ayu.edu.kz

<sup>6</sup> Ғылым және стратегиялық даму вице-ректоры, Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Түркістан, Қазақстан. E-mail: info@ayu.edu.kz

### Түйіндеме

Метаболикалық синдром – іш айналымының үлкен өлшемімен, инсулинге төзімділікпен, гипертониямен және гиперлипидемиямен сипатталатын патологиялық жағдай ретінде анықталады. Әлем бойынша жұқпалы ауруларды сәтті бағындыру жүзеге асқанымен, бұл жаңа жұқпалы емес ауру қазіргі әлем тұрғындарының денсаулығына үлкен қауіп төндірді.

Гиперферритинемияның метаболикалық синдром компоненттерімен байланысы және гендік предикторлары бойынша соңғы 5 жылдық зерттеулердің көрсеткіштері оң мәнді нәтиже көрсетті және жиі кездесетін генетикалық детерминанттары арасында нақты байланысқа баға берілгені анықталды. Гиперферритинемияның метаболикалық синдром патогенезінде инсулин резистенттіліктің дамуында, бауыр стеатозы/фиброзы және жүрек қан тамыр жүйесі ауруларының пайда болуының патогенезінде қосылатын негізгі каскадтардың бірі ретінде сипатталған. Гиперферритинемияның дамуында негізгі бес геннің рөлі: HFE (гемохроматоз), HJV (гемоджувеллин), HAMP (гепцидинді антимикробты пептид), TFR2 (трансферринді рецептор 2) и FP (ферропортин) нақты зерттеулермен дәлелденген.

Гиперферритинемия және метаболикалық синдром компоненттері арасындағы байланысын және гендік предикторларын анықтау қазіргі таңда өзекті дәрігерлердің әр науқасқа жекеденген ем жүргізуіне өз үлесін қосады.

Түйін сөздер: метаболикалық синдром, гиперферритинемия, гендік предиктор, инсулин резистенттілік, ген полиморфизмі.

Corresponding author: Dana Kaldarkhan, PhD-doctoral student of the Medical Faculty of the International Kazakh-Turkish University named after Khoja Ahmed Yasawi, Turkestan, Kazakhstan.

Postal code: X41A4E4

Address: Kazakhstan, Turkestan, Bekzat Sattarkhanov Street, 29

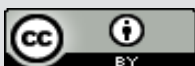
Phone: +77716460932

E-mail: dr.dkaldarkhan@gmail.com

2024; 4 (124): 80-86

Received: 27-09-2024

Accepted: 18-11-2024



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

## Кіріспе

Метаболикалық синдром (МС) – инсулинге төзімділік, атерогенді дислипидемия (жоғарғы тығыздықты липопротеидтердің төмендеуі, тығыздығы төмен липопротеидтердің жоғарылауы, 3 глицеридтердің жоғарылауы), орталық семіздік және гипертония симптомдарын қамтитын аса күрделі синдром [1]. Бұл көп факторлы инфекциялық емес ауру аурушандылығы және өлім-жітім көрсеткіштері бойынша әлемнің қоғамдық денсаулық сақтау жүйесі үшін айтарлықтай ауыртпалық салуда [2].

Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының мәліметі бойынша, дислипидемияның өлім-жітімге, аурушандылыққа және терапия шығындарына әсері және липидті профильдегі ауытқулар коронарлық артерия ауруының жаһандық ауыртпалығының 50%-дан астамымен айтарлықтай байланысты. Екінші жағынан, екінші типті қант диабеті таралуы және оның асқинулары, соның ішінде нефропатия, нейропатия, ретинопатия, гипертония, дислипидемия, зат алмасумен байланысты стеатогепатит, жүрек-қан тамырлары аурулары және жүйелі қабыну бүкіл әлемде өршиді [3]. МС, орташа дәрежедегі семіздік, қант диабеті, гипертония және дислипидемия сияқты бірнеше факторларды қамтитын жағдай, сонымен қатар жүрек-қан тамырлары ауруларының немесе инсульттің даму қаупі және өлім қаупін арттырады [4].

МС диагностикалық критерийлері бүкіл әлемде толық стандартталмағанымен, әртүрлі халықаралық ұйымдар МС бағалау және диагностикалау үшін келесі бес көрсеткішті пайдаланады: орташа деңгейдегі семіздік (бел шеңбері және дене салмағының индексі және бел/жамбас қатынасы арқылы ұсынылған), аш қарынға тапсырылған глюкоза деңгейі, үшглицерид деңгейі, жоғары тығыздықты липопротеид деңгейі және қан қысымы МС-ның негізгі компоненттерін құрайды [5].

Қазақстан халқының тұрғындары арасында да МС-ның таралуы артуда. Қазақстан Республикасының Ұлттық өкілдік зерттеулерінің нәтижелері бойынша МС компоненттерінің ересектер арасында таралуы 53,1% құрады. 2012 жылы Қазақ тамақтану академиясының зерттеу нәтижелері бойынша артық дене салмағының орташа таралуы әйелдерде 30,6% және ерлерде 36,8% құрады; семіздіктің орташа таралуы әйелдерде 27,6%, ерлерде 15,9% құрады. Бұл Қазақстан халқының жартысынан астамы артық МС компоненттерінен - дене салмағынан және семіздіктен зардап шегетінін білдіреді. 2019 жылғы мәліметтерге сүйенсек, Түркістан облысында МС таралуы 28,5% құрады. Ер адамдарға қарағанда әйел адамдар арасында таралуы екі есе жоғары екені анықталды ( $p < 0,0001$ ) [6].

Қарағанды облысы тұрғындарында МС таралуы келесідей: ер адамдар - 30-39 жас аралығында - 3,2% жағдайды, 40-49 жас аралығында - 12,2%, 50-ден 59 жасқа дейін - 14,6%, 60-69 жасқа дейін - 22,6%; әйелдер: 30-дан 39 жасқа дейін - 5% аз, 40-тан 49 жасқа дейін - 17%, 50-ден 59-ға дейін - 30,8%, 60-69 жас аралығында - 36,7% кездесу жиілігі нәтижесін көрсетті. Жалпы Қарағанды облысы тұрғындарында МС таралуы 22% нәтижені көрсетті [7].

Алматы қаласы тұрғындарында 35-70 жас аралығындағы тұрғындарында орташа есеппен МС-ның таралуы 32,8% - 40,3% құрады [8]. Осы аталған статистикалық көрсеткіштер МС аса қауіптілігіне және ағымдағы уақыт пандемиясына айналғанына нақты дәлел.

МС адам ағзасындағы ақуыздың, майдың, көмірсулардың алмасуының метаболикалық бұзылуының патологиялық жағдайы [9]. Бұл күрделі метаболикалық бұзылулар тобынан тұратын синдром, негізгі патологиялық генезі инсулинге төзімділікке және созылмалы төмен дәрежелі қабынуға алып келеді. Соңғы зерттеулер бойынша осы жағдайға алып келетін негізгі қауіп факторлары эндогенді - гендердің полиморфизмы және экзогенді - төмен физикалық белсенділік болып табылады [5]. Аталған этиологиялық факторлар висцеральды семіздікке алып келеді. Висцеральды семіздік өз кезегінде МС-ның патогенезінде негізгі орын алатын инсулинге төзімділік және жүйелі қабыну каскадтарын іске қосады [10].

Инсулинге төзімділік инсулиннің қалыпты физиологиялық мөлшерінде глюкозаның тіндермен дұрыс сіңірілмеуі, гиперинсулинемияны шақырады. Бұл МС-мен және жүрек-қан тамырлары ауруларымен (ЖҚА) байланысты 2 типті қант диабетінің негізгі факторы [11]. инсулинге төзімділік инсулин рецепторларының ақаулары және глюкозаның сіңуін және инсулин сигналын бұзатын бос май қышқылдарының жоғарылауы сияқты факторлардан туындауы мүмкін. Бұл атеросклероздың дамуына ықпал ететін атерогендік дислипидемияға әкеледі [12]. Май қышқылдары, сонымен қатар, тіндерге глюкозаның сіңуін нашарлатады, инсулиннің артық өндірілуіне ықпал етеді, гиперинсулинемия нәтижесінде инсулин секрециясын тежеледі. Сонымен қатар, инсулинге төзімділік тотығу стрессімен және қабынумен байланысты [1].

Жүйелі қабыну каскадының қосылуы келесідей жүзеге асады. Майлы тін қабынуға жүйелі қабынуды шақыратын факторларды бөліп, МС-ды дамыта алады. Себебі, майлы тін ол инсулинге төзімділік, гипертония және жүрек-қан тамырлары ауруларымен байланысты IL-6 және TNF- $\alpha$  сияқты қабыну факторларын секрециялайды. Бұл цитокиндер инсулин сигналын бұзады және айналымдағы бос май қышқылдарын күшейте алады [6].

Инсулинге төзімділік тіндердің инсулин әсеріне сезімталдығының төмендеуімен сипатталады, бұл инсулин секрециясының компенсаторлық жоғарылауына әкеледі [13]. Бірнеше зерттеулер көрсеткендей, темір мен ферритин деңгейінің орташа жоғарылауы МС-ның таралуының жоғарылауымен байланысты және инсулинге төзімділіктің белгісі болып табылады [14]. Темірдің эндогендік қорларының жоғарылауы глюкозаға төзбеушіліктің, 2 типті қант диабетінің және инсулинге төзімділік синдромының дамуымен байланысты. Темірдің шамадан тыс жүктелуі ұйқы безінің бета-жасушаларының тотыға зақымдалуына әкеледі және ферритиннің жоғары қалыпты концентрациясымен ұсынылған темір қорының тіпті орташа жоғарылауы қант диабетімен байланысты екендігі туралы дәлелдер артып келеді [15].

**Зерттеудің мақсаты:** МС кезінде генетикалық предикторлар және ферритин деңгейі арасындағы байланысына әдеби шолу жасау.

## Әдебиет көздерін іздеу стратегиясы

Әдебиеттерді шолу барысында PubMed, Medline, Google Scholar, Embase, Web of Science ғылыми дерекқорларынан 2019 жылдан 2024 жылға дейін жарияланған мақалалар талданды. Іздеу үшін "Метаболикалық синдром", "Гендік полиморфизм", "Ферритин", "Гендік предиктор" түйін сөздері қолданылды.

Әдеби шолу үшін келесі критерийлерге сәйкес

## МС клиникалық параметрлері және ферритин деңгейі арасындағы байланыс

Сарысулық ферритин (СФ) және МС арасындағы байланыстың механизмі көп факторлы болуы мүмкін. МС - бұл гипертония, қандағы глюкозаның жоғарылауы, орталық семіздік және дислипидемия сияқты қауіп факторларының күрделі жинақталуы [16]. СФ және МС арасындағы байланыс СФ-нің МС қауіп факторларына әсерімен байланысты. СФ адамдардағы темірдің сақталу деңгейін бағалау үшін биомаркер ретінде кеңінен қолданылады. Көптеген зерттеулер СФ жүрек-қан тамырлары аурулары [17], 2 типті қант диабеті [18] және созылмалы бүйрек аурулары [19] сияқты әртүрлі метаболикалық аурулардың пайда болуы мен дамуына қатысатынын көрсетті.

Сонымен қатар, ферритин реактивті оттегі түрлерін өндіруге белсенді қатыса алады [20]. Бұл MetS компоненттеріне әсер етеді. СФ жоғарылауы жоғары цитотоксикалық гидроксил топтарына айналатын бос радикалдардың шамадан тыс генерациясына әкеледі, бұл тіндердің зақымдалуына, липидтердің асқын тотығуына және сайып келгенде, липидтердің қалыптан тыс метаболизміне әкеледі, бұл семіздік пен гипертриглицеридемияға әкеледі [21]. Ферритиннің қандағы глюкоза деңгейіне әсер ету механизмі инсулинге төзімділікті түсіндіруі мүмкін. Оттегінің шамадан тыс реактивті түрлері инсулиннің бұлшықет пен бауырға жеткізілу деңгейіне әсер ететін фенилаланин қалдықтарын гидроксилдеу арқылы инсулин рецепторларының сезімталдығын төмендетуі мүмкін [22]. Сонымен қатар, ферритиннің жоғарылауы бактериялардың активтенуіне және астерлерден β-жасушаларды зақымдауы мүмкін липополисахаридтер мен липотейхой қышқылы сияқты қабыну заттарының өндірілуіне әкелуі мүмкін. Инсулинге төзімділік гипертониямен де байланысты [23].

## МС кезінде ферритиннің генетикалық предикторлары

Ферритиннің шамадан тыс организмде жиналуы тұқым қуалайтын, жүре пайда болған немесе аралас факторлардан туындайтын патологиялық жағдай [28].

Темірдің жиналуының клиникалық көріністері аритмия, ЖҚЖ аурулары, гиперпигментация, гипотиреоз, диабет, гепатомегалия және т.б. нозологиялардың симптомдарымен байланысты [29]. Гиперферритинемияның бес негізгі генде генетикалық детерминанттары анықталған - HFE (гемохроматоз), HJV (гемоджувелин), HAMP (гепцидинді антимикробты пептид), TfR2 (трансферринді рецептор 2) и FP (ферропортин) - гиперферритинемияға жауап береді [30]. Аталған мутациялар аутосомды - рецессивті беріледі. Әр мутацияның өзіне тән клиникалық белгілері бар және мутацияны ерте сатыда анықтау көптеген асқынуларды алдын алуда маңызды роль атқарады. Генетикалық детерминанттарды анықтау темірдің жиналуының ауырлығын, мүшелердің зақымдануын, емдеуге реакцияны

келетін мақалалар қарастырылды:

1. Толық мәтінді мақалалар;
2. МС және ферритин арасындағы байланысын зерттеген мақалалар;
3. МС кезінде ферритиннің генетикалық детерминанттарын анықтап баға берген зерттеулер.

СФ-нің жоғарылауы және МС арасындағы байланыс көп ғылыми топтармен зерттелген. J.T Salonen және басқалардың зерттеуінде СФ деңгейінің жоғарылауы липидтердің дисрегуляциясына әкелетінін және ер адамдарда миокард инфарктысының (МИ) екі есе жиі кездесетінін анықтаған [24]. J. Li және басқалардың (2017) соңғы зерттеуінде СФ деңгейінің жоғарылауы және дислипидемияның дамуының арасындағы байланыс ер және әйел адамдарда жас, ДСИ, өмір сүру салты факторларымен байланысты емес екенін көрсетті [25].

Соңғы зерттеулердің нәтижелеріне сүйене отырып жаслаған жүйелі шолуларда СФ және МС арасындағы мөлшер-жауап арақатынасында сызықты байланыс анықталған. Анықталған байланыс жыныс бойынша ажыратылды. Себебі, әйелдерде постменапауза кезеңінде СФ деңгейінің төмендеуі байқалған. Мөлшер - жауап арақатынасы СФ деңгейінің әр 50 мкг/л жоғарылауы МС даму қауіпін ерлерде 14%-ға, әйелдерде 14%-ға жоғарылататыны анықталды. Себебі, СФ МС компоненттеріне тікелей әсер етеді [26].

СФ деңгейінің қалыптыдан 1,5 есе жоғарылауы бауырда фиброздың 1,66 есе өршуіне алып келген [18]. Жақында пәнаралық сарапшылар тобы "Метаболикалық гиперферритинемия" (МГФ) анықтамасын енгізу арқылы гиперферритинемия мен МС-мен сипатталатын жағдайға нақты инвазивті емес диагностикалық критерийлер ұсынды және МГФ ауырлық дәрежесінің бағасын алдын ала белгіледі. МГФ МС компоненттерімен көптеген зерттеулерде анықталған нақты байланысының негізгі себебі беймәлім [27].

және симптомдардың пайда болу жасын болжауға көмектеседі [30].

A. Castiella және тағы басқалардың зерттеуінде HFE генінің H63D полиморфизмі ферритиннің сарысулық деңгейіне тікелей әсері анықталған [31]. Гиперферритинемиясы және H63D полиморфизмі бар науқастар жалпы популяциямен салыстырғанда саны екі есе жиі кездескенін көрсеткен. Зерттеулер нәтижелері бойынша HFE генінің H63D полиморфизмі метаболикалық гиперферритинемияның предикторы ретінде қарастыруға болатыны анықталды. Метаболикалық гиперферритинемиясы бар науқастардың 89%-да МС этиологиялық факторлары семіздік және артық салмақ кездескен. МС және гиперферритинемиясы бар науқастардың 56 пайызы H63D/H63D генотипімен индуцирленгені анықталды [32].

Метаболикалық гиперферритинемияның жоғары дәрежелі деңгейіне және бауырдағы

фиброзданудың аса қатерлі өзгерістеріне церулоплазмин (ЦП) генінің мутациясының әсері анықталған [33]. Бірақ соңғы зерттеулер де ЦП генінің жаңа полиморфизмі C.2689delC және белгілі C.606dupA аллельдері ацерулоплазминемияға алып келетіні анықталды. Ацерулоплазминемияның негізгі симптомдары анемия, гиперферритинемия және диабет, неврологиялық бұзылыстарды қамтиды [34].

Соңғы EASL (European Association for the Study of the Liver) диагностика және емдеу нұсқауларында гиперферритинемиясы бар науқастардың барлығы және келесі полиморфизм p.C282Y (гомозиготалы емес) анықталған жағдайда MPT түсіруге жолдама берілетіні нақтыланған. HFE генінің вариациясынан туындаған HH1 (бірінші типті гемохроматоз) Еуропа елдерінде ең жиі гиперферритинемияға алып келетін гендік мутация. Гиперферритинемияның клиникалық көріністері және тіннің зақымдалу денгейі темірдің организмде жиналу жылдамдығымен және мөлшерімен тығыз байланысты, сонымен организмнің тотығулық процесстерге қарсы тұру қабілетімен де тығыз байланысты [35]. Ювенильді гемохроматоз кезінде диабет және кардиомиопатияның жиі таралуы ұйқыбезінің β-клеткаларының ерте жаста темірдің уыттылығына аса сезімталдығын көрсетеді. Темірдің баяу жылдамдықта жиналуы және кеш әсерлі фенотиптер бауырдың фиброз немесе [15], [36] циррозға және ГЦК алып келуі мүмкін, яғни классикалық асқынуларға әкеліп соқтырады [11], [15]. Бірінші типті гемохроматоз соңғы он жылдықта біршама өзгеріске ұшырады. Таралуы төмендеуімен және асқыну жағдайларының азаюымен сипатталады. Осы нәтижелер диагностиканың және гемохроматоз емінің дұрыс жүргізілуімен тікелей байланысты [37].

L. Valenti және т.б зерттеуінде PNPLA3 (patatin like phospholipase domain containing 3) гені I148M аллелінің мутациясы бауырда стеатоз, фиброз, цирроз дамуындағы негізгі факторы ретінде көрсетілген және полиморфизмнің ДСИ, гиперферритинемиямен бірлесе әсер ететіні анықталған. Генетикалық предиктор ретінде скрининг жасау арқылы бауырлық асқынуларды алдын алуда маңыздылығы жоғары генетикалық маркер ретінде қарастыруға болады

## Қорытынды

МС компоненттері және гиперферритинемия арасында байланыс көптеген зерттеулермен дәлелденген. Гиперферритинемияға әсер ететін генетикалық предикторларды анықтау қазіргі таңда өзекті жекеленген емдеу стратегиясын жүргізуге үлесін қосады. Нақты генетикалық полиморфизмдерді анықтау арқылы медицина мамандары емдеу жоспарларын тәуекел тобындағы адамдар үшін ерте анықтау мен жекелендірілген емдеу стратегияларын жақсарту үшін бейімдей алады. Бұл сайып келгенде тұрғындар арасында хабардарлықты арттыруға және ауыр асқынулардың алдын алуға жол береді. Гиперферритинемияны кешенді зерттеуі жағдайдың генетикалық және клиникалық аспектілерін қамтып қана қоймайды, сонымен қатар оның диагностикасы мен емделуіне байланысты көп қырлы мәселелерді шешудің жол картасын ұсынады.

## Әдебиет

1. Sachinidis A., Doulmas M., Imprialos K., Stavropoulos K. et al. Dysmetabolic iron overload in metabolic syndrome. *Current pharmaceutical design*, 2020; 26(10): 1019-1024. [[Crossref](#)]
2. Saklayen M.G. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Current hypertension reports*, 2018; 20(2): 1-8.

[36]. F. Stickel және т.б зерттеуінде PCSK7 (proprotein convertase subtilisin-kexin type 7) генінің rs236918 полиморфизмі гиперферритинемиясы бар науқастарда бауыр циррозының дамуымен нақты байланыс көрсетілген [37].

J. Kim және тағы басқалардың зерттеуінде гиперферритинемия мен генетикалық факторлардың арасындағы байланыстың әсерінен екінші типті қант диабетінің даму қатерін анықтаған [38]. Зерттеушілер арасындағы байланысты анықтау мақсатында 3405 науқасқа толық геномды анализ жасалды. Нәтижесінде 18 бірнуклеотидті полиморфизмнің (SNP) ішінен келесі 4 полиморфизм гиперферритинемияның және қант диабетінің дамуымен тікелей байланыс көрсеткен: LINC00312 (long intergenic non-protein coding) гені rs355140, PDGFA (platelet-derived growth factors) гені rs4075576, PTPRD (protein tyrosine phosphatase receptor type D) гені rs1332202 және LINC00900 (long intergenic non-protein coding) гені rs713157. Көрсетілген нәтижелер ферритиннің жоғарылауы және жоғарыдағы әдіс бойынша генотиптеу қант диабетінің даму қаупін болжауға көмектеседі және қант диабетінің патогенезінде генетикалық және экологиялық факторлардың маңыздылығы жоғары екеніне жоғарыда көрсетілген нәтижелер нақты дәлел. Гиперферритинемияның деңгейіне генетикалық предикторлармен қатар этникалық шығу тегінің де айырмашылығы маңызды фактор болуы мүмкін [39]. Мысалы, Азия халқы соның ішінде Шығыс Азия елдерінің халқында Еуропа, Афроамерикалық және Оңтүстік Азия халқына қарағанда жоғары деңгейлі гиперферритинемия байқалған.

Аталған айырмашылық ер және әйелдер арасында бірдей арақатынаста. Сонымен қатар этникалық жұптық айырмашылықтар да байқалды. Мысалы, Азия халқының ферритин көрсеткіштері Еуропа және афроамерикалықтармен салыстырғанда жоғары болса, Еуропа ерлерінде ферритин афроамерикалықтарға қарағанда жоғары деңгей көрсетті. Жоғарыдағы тұжырымдар темір және ферритиннің денгейін анықтауда генетикалық фактор әсер ететін этникалық таралудағы айырмашылықты маңызды фактор ретінде қарастыруға болады.

**Қаржыландыру.** Бұл зерттеу Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің Ғылым комитетімен қаржыландырылды (Грант №br24992814).

**Мүдделер қақтығысы.** Авторлар мүдделер қақтығысы жоқ екенін мәлімдемейді.

**Зерттеудің ашықтығы.** Авторлар осы мақаланың мазмұнына толық жауап береді.

**Авторлардың қосқан үлесі.** Концептуализация - Қ.Д.Қ. және Ш.А.М., әдістеме - С.К.Ж.; тексеру - Н.Г.О.; ресми талдау-Б.А.С.; жазу (түпнұсқа жоба) - С. К.Ж.; жазу (шолу және редакциялау) - О.А.Е.

Барлық авторлар қолжазбаның соңғы нұсқасымен келісіп, авторлық құқықты беру формасына қол қойды.



[Crossref]

3. Богданова О.Г., Мылъникова И.В. Метаболический синдром: ситуация в мире, клинико-диагностические критерии и факторы риска //Гигиена и санитария. - 2020. - Т. 99. - №10. - С. 1165-1169. [Google Scholar]

Bogdanova O.G., Myl'nikova I.V. *Metabolicheskij sindrom: situaciya v mire, kliniko-diagnosticheskie kriterii i faktory` riska (Metabolic syndrome: global situation, clinical and diagnostic criteria and risk factors) [in Russian].* Gigena i sanitariya, 2020; 99(10): 1165-1169. [Google Scholar]

4. Al Akl N.S., Khalifa O., Errafii K., Arredouani A. Association of dyslipidemia, diabetes and metabolic syndrome with serum ferritin levels: a middle eastern population-based cross-sectional study. *Scientific Reports*, 2021; 11(1): 24080. [Crossref]

5. Nguyen H.D., Ardeshir A., Fonseca V.A., Kim W.K. Cluster of differentiation molecules in the metabolic syndrome. *Clinica Chimica Acta*, 2024; 119819. [Crossref]

6. Альмуханова А.Б., Раисова А.Е., Зайнутдинова Н.Р., Зинбай Ф.А. Распространенность метаболического синдрома у детей и подростков //Вестник Казахского Национального медицинского университета. - 2021. - №1. - с. 78-80. [Google Scholar]

Al'muxanova A.B., Raisova A.E., Zajnutdinova N.R., Zinbaj F.A. *Rasprostranennost` metabolicheskogo sindroma u detej i podrostkov (Prevalence of metabolic syndrome in children and adolescents) [in Russian]. Vestnik Kazaxskogo Nacional`nogo medicinskogo universiteta*, 2021; 1: 78-80. [Google Scholar]

7. Tursynbekova A.E., Karibaev K.R., Tokmurzieva G.Zh., Kulzhanov M.K. Prevalence of metabolic syndrome and its main components in the civil servants of Almaty. *Journal Medicine*, 2018; 192(6): 9-15. [Crossref]

8. Kahn C.R., Wang G., Lee K.Y. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *The Journal of clinical investigation*, 2019; 129(10): 3990-4000. [Crossref]

9. Varra F.N., Varras M., Varra V.K., Theodosios-Nobelos P. Molecular and pathophysiological relationship between obesity and chronic inflammation in the manifestation of metabolic dysfunctions and their inflammation mediating treatment options. *Molecular Medicine Reports*, 2024; 29(6): 95. [Crossref]

10. De Gobbi M., Roetto A., Piperno A., Mariani R. et al. Natural history of juvenile haemochromatosis. *British journal of haematology*, 2002; 117(4): 973-979. [Crossref]

11. Hsu C.N., Hou C.Y., Hsu W.H., Tain Y.L. Early-life origins of metabolic syndrome: mechanisms and preventive aspects. *International journal of molecular sciences*, 2021; 22(21): 11872. [Google Scholar]

12. Litwin M., Kulaga Z. Obesity, metabolic syndrome, and primary hypertension. *Pediatric Nephrology*, 2021; 36(4): 825-837. [Crossref]

13. Gesteiro E., Megía A., Guadalupe-Grau A., Fernandez-Veledo S. et al. Early identification of metabolic syndrome risk: A review of reviews and proposal for defining pre-metabolic syndrome status. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2021; 31(9): 2557-2574. [Crossref]

14. Piperno A., Pelucchi S., Mariani R. Inherited iron overload disorders. *Translational gastroenterology and hepatology*, 2020; 5. [Crossref]

15. Shi Y., Zou Y., Shen Z., Xiong Y. et al. Trace elements, PPARs, and metabolic syndrome. *International journal of molecular sciences*, 2020; 21(7): 2612. [Crossref]

16. Klip I.T., Voors A.A., Swinkels D.W., Bakker S.J. et al. Serum ferritin and risk for new-onset heart failure and cardiovascular events in the community. *European Journal of Heart Failure*, 2017; 19(3): 348-356. [Crossref]

17. Chen L., Li Y., Zhang F., Zhang S. et al. Elevated serum ferritin concentration is associated with incident type 2 diabetes mellitus in a Chinese population: A prospective cohort study. *Diabetes research and clinical practice*, 2018; 139: 155-162. [Crossref]

18. Balla J., Balla G., Zarjou A. Ferritin in kidney and vascular related diseases: novel roles for an old player. *Pharmaceuticals*, 2019; 12(2): 96. [Crossref]

19. Hayakawa M., Hattori K., Sugiyama S., Ozawa T. Age-associated oxygen damage and mutations in mitochondrial DNA in human hearts. *Biochemical and biophysical research communications*, 1992; 189(2): 979-985. [Crossref]

20. Barciszewski J., Barciszewska M.Z., Siboska G., Rattan S.I. et al. Some unusual nucleic acid bases are products of hydroxyl radical oxidation of DNA and RNA. *Molecular Biology Reports*, 1999; 26: 231-238. [Crossref]

21. Hudish L.I., Reusch J.E., Sussel L.  $\beta$  Cell dysfunction during progression of metabolic syndrome to type 2 diabetes. *The Journal of clinical investigation*, 2019; 129(10): 4001-4008. [Crossref]

22. Zhang W.C.B., Yang X.I.N.G., Bing S.H.A.O. Serum ferritin and the risk of metabolic syndrome: a systematic review and dose-response meta-analysis of cross-sectional studies. *Biomedical and Environmental Sciences*, 2021; 34(8): 623-631. [Crossref]

23. Salonen J.T., Nyssönen K., Korpela H., Tuomilehto J. et al. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation*, 1992; 86(3): 803-811. [Crossref]

24. Li J., Bao W., Zhang T., Zhou Y. et al. Independent relationship between serum ferritin levels and dyslipidemia in Chinese adults: a population study. *PLoS One*, 2017; 12(12): e0190310. [Crossref]

25. Klip I.T., Voors A.A., Swinkels D.W., Bakker S.J. et al. Serum ferritin and risk for new-onset heart failure and cardiovascular events in the community. *European Journal of Heart Failure*, 2017; 19(3): 348-356. [Crossref]

26. Valenti L., Corradini E., Adams L.A., Aigner E. et al. Consensus Statement on the definition and classification of metabolic hyperferritinaemia. *Nature Reviews Endocrinology*, 2023; 19(5): 299-310. [Crossref]

27. Corradini E., Buzzetti E., Pietrangelo A. Genetic iron overload disorders. *Molecular aspects of medicine*, 2020; 75: 100896. [Crossref]

28. Kalluru P.K.R., Mamilla M., Valisekka S.S., Mandyam S. et al. Aminotransferases in relation to the severity of dengue: a systematic review. *Cureus*, 2023; 15(5). [Crossref]

29. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on haemochromatosis. *Journal of hepatology*, 2022; 77(2): 479-502. [Crossref]

30. Alexander J., Kowdley K.V. Hereditary hemochromatosis: genetics, pathogenesis, and clinical management. *Annals of hepatology*, 2005; 4(4): 240-247. [Google Scholar]

31. Castiella A, Zapata E, Zubiaurre L, Alustiza J.M. et al. Impact of H63D mutations, magnetic resonance and metabolic syndrome among outpatient referrals for elevated serum ferritin in the Basque Country. *Annals of Hepatology*, 2015; 14(3): 333-339. [[Google Scholar](#)]
32. Xiao Y, Zhu C, Jiang F, Gao Q. et al. Novel ceruloplasmin gene mutation causing aceruloplasminemia with diabetes in a Chinese woman: a case report. *Annals of Palliative Medicine*, 2022; 11(7): 2516522-2512522. [[Crossref](#)]
33. Xu W.Q, Ni W, Wang R.M., Dong Y. et al. A novel ceruloplasmin mutation identified in a Chinese patient and clinical spectrum of aceruloplasminemia patients. *Metabolic Brain Disease*, 2021; 36(8): 2273-2281. [[Crossref](#)]
34. Zhang X, Zuo R, Xiao S, Wang L. Association between iron metabolism and non-alcoholic fatty liver disease: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 2017–2018) and a controlled animal study. *Nutrition & Metabolism*, 2022; 19(1): 81. [[Crossref](#)]
35. Horniblow R.D., Pathak P, Balacco D.L., Acharjee A. et al. Iron-mediated epigenetic activation of NRF2 targets. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2022; 101: 108929. [[Crossref](#)]
36. Valenti L, Maggioni P, Piperno A, Rametta R. et al. Patatin-like phospholipase domain containing-3 gene I148M polymorphism, steatosis, and liver damage in hereditary hemochromatosis. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 2012; 18(22): 2813. [[Crossref](#)]
37. Stickel F, Buch S, Zoller H, Hultcrantz R. et al. Evaluation of genome-wide loci of iron metabolism in hereditary hemochromatosis identifies PCSK7 as a host risk factor of liver cirrhosis. *Human molecular genetics*, 2014; 23(14): 3883-3890. [[Crossref](#)]
38. Kim J, Woo H.W, Shin M.H., Kim Y.M. et al. Genome-wide gene and serum ferritin interaction in the development of type 2 diabetes in adults aged 40 years or older. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2022; 32(1): 231-240. [[Crossref](#)]
39. Moksnes M.R., Graham S.E., Wu K.H., Hansen A.F. et al. Genome-wide meta-analysis of iron status biomarkers and the effect of iron on all-cause mortality in HUNT. *Communications Biology*, 2022; 5(1): 591. [[Crossref](#)]

### Взаимосвязь между генетическими предикторами и уровнем ферритина при метаболическом синдроме (Обзор литературы)

[Қалдархан Д.К.](#)<sup>1</sup>, [Нускабаева Г.О.](#)<sup>2</sup>, [Садькова К.Ж.](#)<sup>3</sup>, [Бабаева А.С.](#)<sup>4</sup>, [Шойбек А.М.](#)<sup>5</sup>, [Ошибаева А.Е.](#)<sup>6</sup>

<sup>1</sup> PhD-докторант медицинского факультета, Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави, Туркестан, Казахстан. E-mail: dr.dkaldarkhan@gmail.com

<sup>2</sup> Декан медицинского факультета, Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави, Туркестан, Казахстан. E-mail: nuskabaeva.gulnaz@ayu.edu.kz

<sup>3</sup> Заведующая кафедрой Специальных клинических дисциплин, Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави, Туркестан, Казахстан. E-mail: karlygash.sadykova@ayu.edu.kz

<sup>4</sup> И.о. доцента кафедры Специальных клинических дисциплин, Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави, Туркестан, Казахстан. E-mail: altynai.babaeva@ayu.edu.kz

<sup>5</sup> Магистр-преподаватель кафедры общественного здравоохранения и научных исследований, Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави, Туркестан, Казахстан. E-mail: azamat.shoibek@ayu.edu.kz

<sup>6</sup> Вице-ректор по науке и стратегическому развитию, Международный казахско-турецкий университет

имени Ходжи Ахмеда Ясави, Туркестан, Казахстан. E-mail: info@ayu.edu.kz

#### Резюме

Метаболический синдром определяется как патологическое состояние, характеризующееся абдоминальным ожирением, инсулинорезистентностью, гипертензией и гиперлипидемией. Хотя успешное завоевание инфекционных заболеваний во всем мире было осуществлено, это новое неинфекционное заболевание представляет серьезную угрозу для здоровья современного мира.

Гиперферритинемия в патогенезе метаболического синдрома запускает каскад механизмов участвующих в развитии инсулинорезистентности, стеатоза/фиброза печени и т.д. В ходе специальных исследований была доказана роль пяти ключевых генов в развитии гиперферритинемии: HFE (гемохроматоз), HJV (гемоявелин), HAMP (антимикробный пептид гепсидина), TFR2 (рецептор трансферрина 2) и FP (ферропортин).

Определение взаимосвязи и генных предикторов между гиперферритинемией и компонентами метаболического синдрома способствует тому, что в настоящее время врачи начали проводить персонализированное лечение для каждого пациента.

Ключевые слова: метаболический синдром, гиперферритинемия, генный предиктор, инсулинорезистентность, полиморфизм генов.

### The relationship between genetic predictors and ferritin levels in metabolic syndrome (Literature review)

[Dana Kaldarkhan](#)<sup>1</sup>, [Gulnaz Nuskabaeva](#)<sup>2</sup>, [Karlygash Sadykova](#)<sup>3</sup>, [Altynai Babaeva](#)<sup>4</sup>, [Azamat Shoibek](#)<sup>5</sup>, [Ainash Oshibayeva](#)<sup>6</sup>

<sup>1</sup> PhD-student at the Faculty of Medicine, Khoja Ahmed Yasawi International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Kazakhstan. E-mail: dr.dkaldarkhan@gmail.com

<sup>2</sup> Dean of the Faculty of Medicine, Khoja Ahmed Yasawi International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Kazakhstan.

E-mail: nuskabaeva.gulnaz@ayu.edu.kz

<sup>3</sup> Head of the Department of Special Clinical Disciplines, Khoja Ahmed Yasawi International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Kazakhstan. E-mail: karlygash.sadykova@ayu.edu.kz

<sup>4</sup> Acting Associate Professor of the Department of Special Clinical Disciplines,

Khoja Ahmed Yasawi International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Kazakhstan. E-mail: altinay.babayeva@ayu.edu.kz

<sup>5</sup> Master-Lecturer of the Department of Public Health and Scientific Research, Khoja Ahmed Yasawi International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Kazakhstan. E-mail: azamat.shoibek@ayu.edu.kz

<sup>6</sup> Vice Rector for Science and Strategic Development, Khoja Ahmed Yasawi International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Kazakhstan. E-mail: info@ayu.edu.kz

## Abstract

Metabolic syndrome is defined as a pathological condition characterized by abdominal obesity, insulin resistance, hypertension and hyperlipidemia. Although the successful conquest of infectious diseases worldwide has been accomplished, this new non-communicable disease poses a serious threat to the health of the modern world.

Hyperferritinemia in the pathogenesis of metabolic syndrome triggers a cascade of mechanisms involved in the development of insulin resistance, liver steatosis/fibrosis, etc. In the course of special studies, the role of five key genes in the development of hyperferritinemia has been proven: HFE (hemochromatosis), HJV (hemojuvelin), HAMP (antimicrobial peptide hepcidin), TFR2 (transferrin receptor 2) and FP (ferroportin).

The determination of the relationship and gene predictors between hyperferritinemia and the components of metabolic syndrome contributes to the fact that doctors have now begun to provide personalized treatment for each patient.

**Key words:** metabolic syndrome, hyperferritinemia, gene predictor, insulin resistance, gene polymorphism.