

Ассоциация нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* с дислипидемией при сахарном диабете 1 типа

Р.И. Малиевская ✉, Д.Ш. Авзалетдинова, О.А. Малиевский, О.В. Кочетова

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, г. Уфа

РЕЗЮМЕ

Цель. Провести анализ ассоциации варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* с различными метаболическими нарушениями у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1).

Дизайн. Одномоментное кросс-секционное исследование.

Материалы и методы. Обследованы 147 неродственных пациентов с СД1. У них измеряли рост, массу тела, окружности талии и бедер, индекс массы тела. Лабораторные исследования включали определение уровней общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов. Вариант нуклеотидной последовательности исследован при помощи полимеразной цепной реакции. С применением критерия χ^2 оценено соответствие частоты генотипов равновесию Харди — Вайнберга. Анализ ассоциации генотипов с инсулинорезистентностью проводили с использованием онлайн-программы SNPStats. Анализ ассоциаций представлен в кодоминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и аддитивной моделях, а также в ходе аллельного теста.

Результаты. Распределение генотипов и аллелей варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* у всех пациентов соответствовало равновесию Харди — Вайнберга. Отмечена значимая ассоциация генотипов А/С и А/А в доминантных моделях с повышенными уровнями липопротеинов низкой плотности и холестерина. В сверхдоминантной модели определена ассоциация генотипа А/С с повышенным уровнем триглицеридов, а также с увеличенной окружностью талии и избыточной массой у пациентов с СД1 (отношение шансов — 10,5, 95% доверительный интервал: 3,94–27,99, $p < 0,0001$, $p^{\text{FDR}} = 0,0001$ и отношение шансов — 5,70, 95% доверительный интервал: 2,28–14,26, $p = 0,0001$, $p^{\text{FDR}} = 0,0002$ соответственно). Для всех вышеуказанных показателей аллель А был рискованным. Ассоциации генотипов и аллелей варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* с пониженным уровнем липопротеинов высокой плотности не найдены.

Заключение. Нуклеотидная последовательность rs3730089 гена *PIK3R1* связана с нарушениями липидного обмена у пациентов с СД1. Аллель А является рискованным. Данный вариант нуклеотидной последовательности может быть ассоциирован с инсулинорезистентностью у лиц с СД1.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, ген *PIK3R1*, нуклеотидная последовательность rs3730089, дислипидемия.

Для цитирования: Малиевская Р.И., Авзалетдинова Д.Ш., Малиевский О.А., Кочетова О.В. Ассоциация нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* с дислипидемией при сахарном диабете 1 типа. Доктор.Ру. 2025;24(4):30–36. DOI: 10.31550/1727-2378-0F2.25_A

Association of the rs3730089 Nucleotide Sequence of the *PIK3R1* Gene with Dyslipidemia in Type 1 Diabetes Mellitus

R.I. Malievskaya ✉, D.Sh. Avzaletdinova, O.A. Malievskiy, O.V. Kochetova

Bashkir State Medical University; Ufa, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To analyze the association of the rs3730089 nucleotide sequence variant of the *PIK3R1* gene with various metabolic disorders in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM).

Design. A one-stage cross-sectional study.

Materials and methods. 147 unrelated patients with T1DM were examined. Their height, body weight, waist and hip circumferences, and body mass index were measured. Laboratory tests included the determination of total cholesterol, high- and low-density lipoprotein cholesterol, and triglycerides. The variant of the nucleotide sequence was investigated using a polymerase chain reaction. Using the χ^2 criterion, the correspondence of the frequency of genotypes to the Hardy — Weinberg equilibrium was estimated. The association of genotypes with insulin resistance was analyzed using the online SNPStats program. Association analysis is presented in codominant, dominant, recessive, overdominant, and additive models, as well as during the allele test.

Results. The distribution of genotypes and alleles of the rs3730089 nucleotide sequence variant of the *PIK3R1* gene in all patients corresponded to the Hardy — Weinberg equilibrium. There was a significant association of A/C and A/A genotypes in dominant models with elevated levels of low-density lipoproteins and cholesterol. In the overdominant model, the association of the A/C genotype with elevated triglyceride levels, as well as with increased waist circumference and overweight in patients with T1DM was determined (odds ratio — 10.5, 95% confidence interval: 3.94–27.99, $p < 0.0001$, $p^{\text{FDR}} = 0.0001$ and odds ratio — 5.70, 95% confidence interval: 2.28–14.26, $p = 0.0001$, $p^{\text{FDR}} = 0.0002$, respectively). For all of the above indicators, allele A was risky. Associations of genotypes and alleles of the rs3730089 nucleotide sequence variant of the *PIK3R1* gene with a reduced level of high-density lipoproteins have not been found.

Conclusion. The nucleotide sequence rs3730089 of the *PIK3R1* gene is associated with lipid metabolism disorders in patients with T1DM. Allele A is risky. This variant of the nucleotide sequence may be associated with insulin resistance in people with T1DM.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, *PIK3R1* gene, nucleotide sequence rs3730089, dyslipidemia.

✉ Малиевская Рамзия Илюсовна / Malievskaya, R.I. — E-mail: ramsiya1987@mail.ru

For citation: Malievskaya R.I., Avzaletdinova D.Sh., Malievskiy O.A., Kochetova O.V. Association of the rs3730089 nucleotide sequence of the *PIK3R1* gene with dyslipidemia in type 1 diabetes mellitus. Doctor.Ru. 2025;24(4):30–36. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-OF2.25_A

ВВЕДЕНИЕ

Проведено значительное количество исследований, направленных на выявление ассоциации вариантов нуклеотидных последовательностей различных генов с рядом метаболических показателей у людей без диабета, у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа (СД2). Так, в одном из исследований продемонстрирована ассоциация генотипа ТТ нуклеотидной последовательности rs4994 гена β 3-адренорецептора с более высокими показателями окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), процентного содержания жира в организме [1].

В метаанализе S. Li и соавт. (2022) показано, что носители аллеля G варианта нуклеотидной последовательности rs1801282 гена *PPARG2* имели бóльшие индекс массы тела (ИМТ), ОТ и содержание общего холестерина (ОХС) [2]. По данным других авторов, у носителей генотипов СТ-СС нуклеотидной последовательности rs2494732 гена *AKT1* была избыточная масса тела [3]. В работе G. Cadby и соавт. (2022) определены генетические варианты, ассоциированные с показателями липидного метаболизма [4].

Данные исследования вносят вклад в понимание механизмов развития метаболического синдрома и инсулинорезистентности (ИР) как его патофизиологической основы.

В последние десятилетия отмечается рост распространенности ИР среди пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) [5]. Однако исследований по выявлению генетических ассоциаций с метаболическими параметрами у больных СД1 не так много. По данным R.C. Morí и соавт. (2021), у лиц с СД1 наблюдается связь минорного аллеля Т варианта нуклеотидной последовательности rs846906 с более высокими ИМТ и ОТ [6].

A. Maguolo и соавт. (2022) включили в модель полигенной оценки риска шесть генов — *IRS1* (rs1801278), *ENPP1* (rs1044498), *TRIB3* (rs2295490), *PPARG* (rs1801282), *GCKR* (rs780094) и *IGF1* (rs35767). Найдена ассоциация этой модели с уровнем триглицеридов (ТГ), соотношением ОТ/ОБ [7]. В другом исследовании вариант нуклеотидной последовательности rs12970134 гена *MC4R* ассоциировался с более высоким средним значением гликированного гемоглобина [8].

Мы предположили наличие ассоциации варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* с рядом метаболических нарушений. Ген *PIK3R1* расположен на 5q13.1, содержит 23 экзона и кодирует регуляторную субъединицу фермента фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K). Данный фермент состоит из каталитической (p110) и регуляторной (p85) субъединиц. Фермент PI3K подразделяется на три класса, среди которых класс I участвует в регуляции углеводного гомеостаза [9]. После связывания белка-субстрата инсулинового рецептора (IRS-1) с доменом PIK3RI инициируется преобразование фосфоинозитолдифосфата в фосфоинозитолтрифосфат, что приводит к активации системы протеинкиназы Akt. В адипоцитах и миоцитах под воздействием Akt активируется белок Akt — substrate of 160 kDa (AS160), необходимый для транслокации транспортера глюкозы 4 (GLUT4) на клеточную мембрану и обеспечения адекватного транспорта глюкозы в клетки. Путь PI3K — Akt имеет большое значение не только для гомеостаза глюкозы, но и для метаболизма липидов [10].

Таким образом, данный фермент участвует в передаче сигнала инсулина, а варианты нуклеотидных последовательностей кодирующего его гена могут быть ассоциированы с СД2, статин-индуцированным диабетом, повышенными ИМТ и количеством висцерального жира, нарушением липидного профиля [11–13]. В доступной нам литературе не найдены исследования ассоциаций вариантов нуклеотидных последовательностей гена *PIK3R1* с метаболическими показателями у лиц с СД1.

Цель исследования: провести анализ ассоциации варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* с различными метаболическими нарушениями у пациентов с СД1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Набор пациентов осуществлялся на базе отделения эндокринологии ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница № 21 г. Уфа». В исследование включены 147 неродственных пациентов с СД1, среди которых 75 (51%) мужчин и 72 (49%) женщины. Медиана возраста составила 31 [29; 34] год, медиана длительности СД1 — 13 [12; 15] лет, медиана ИМТ — 23,0 [22,3; 24,0] кг/м². Количество пациентов с нормальным ИМТ — 102 (69,4%), с избыточной массой тела — 37 (25,2%), с ожирением — 8 (5,4%), все они имели 1-ю степень ожирения. У 33 (22,5%) больных отмечалась артериальная гипертензия.

Критерии включения в исследование: СД1, возраст пациентов 18 лет, длительность СД1 более 1 года, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: наличие других, в том числе эндокринных, заболеваний, влияющих на углеводный обмен, в частности тиреотоксикоза, феохромоцитомы, эндогенного и экзогенного гиперкортицизма, наличие моногенных форм сахарного диабета и ИР, прием метформина, гиполипидемических препаратов, острые заболевания, острые осложнения диабета, беременность и лактация, проведение гемодиализа и терминальная стадия хронической болезни почек, отказ пациента от участия в исследовании.

Проведено антропометрическое исследование с измерением роста, массы тела, ОТ и ОБ, расчетом ИМТ у всех больных. ИМТ оценивали, согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (1997).

Лабораторное исследование включало определение показателей ОХС, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), ТГ.

В качестве пороговых значений выбраны критерии метаболического синдрома International Diabetes Federation: для мужчин ОТ $\geq$ 94 см, для женщин $\geq$ 80 см, уровень ХС ЛПВП $<$ 1,03 ммоль/л для мужчин, $<$ 1,29 ммоль/л для женщин, ТГ $\geq$ 1,7 ммоль/л [14]. Гиперхолестеринемией считался уровень ОХС $\geq$ 5 ммоль/л, а гиперлипотеинемией — содержание ХС ЛПНП $\geq$ 3 ммоль/л¹.

У всех пациентов выделение ДНК венозной крови производилось путем фенольно-хлороформной экстракции. Вариант нуклеотидной последовательности исследован при помощи полимеразной цепной реакции. С применением критерия χ^2 оценено соответствие частоты генотипов равновесию

¹ Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации. М.; 2023. 101 с.

Харди — Вайнберга. Анализ ассоциации генотипов с нарушениями липидного обмена проводили с использованием онлайн-программы SNPStats. Поправка на множественность сравнения оценена при помощи онлайн-калькулятора <https://tools.carbocation.com/FDR>. Ассоциация была значимой при $p^{FDR} < 0,05$. Анализ ассоциаций представлен в кодоминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и аддитивной моделях, а также в ходе аллельного теста. Оптимальная модель определялась по наименьшему значению информационного критерия Акаике (AIC).

Исследование проводилось в соответствии с положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями человека». Протокол исследования одобрен на заседании локального этического комитета ФГБОУ

ВО БГМУ Минздрава России (протокол № 6 от 24.06.2024 г. и протокол № 2 от 13.02.2025 г.). Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение генотипов варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* у всех пациентов соответствовало равновесию Харди — Вайнберга.

В таблицах 1–6 представлены результаты оценки ассоциации генотипов варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* в кодоминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и аддитивной моделях с различными видами нарушений липидного обмена, а также с увеличенной ОТ и избыточной массой тела у пациентов с СД1.

Таблица 1. Анализ ассоциации генотипов варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* с повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, n (%)

Table 1. Analysis of the association of genotypes of the rs3730089 nucleotide sequence variant of the *PIK3R1* gene with elevated low-density lipoprotein cholesterol in patients with type 1 diabetes mellitus, n (%)

Модель	ХС ЛПНП < 3,0 ммоль/л (n = 84)	ХС ЛПНП ≥ 3,0 ммоль/л (n = 63)	Отношение шансов (95% доверительный интервал)	p (p ^{FDR})
Кодоминантная				
С/С	76 (90,5)	43 (68,2)	1,00	0,003 (0,004)
А/С	7 (8,3)	18 (28,6)	4,54 (1,76–11,75)	
А/А	1 (1,2)	2 (3,2)	3,53 (0,31–40,13)	
Доминантная				
С/С	76 (90,5)	43 (68,2)	1,00	< 0,0001 (0,0005)
А/С и А/А	8 (9,5)	20 (31,8)	4,42 (1,79–10,88)	
Рецессивная				
С/С и А/С	83 (98,8)	61 (96,8)	1,00	0,4 (0,4)
А/А	1 (1,2)	2 (3,2)	2,72 (0,24–30,70)	
Сверхдоминантная				
С/С и А/А	77 (91,7)	45 (71,4)	1,00	0,0012 (0,0022)
А/С	7 (8,3)	18 (28,6)	4,4 (1,71–11,35)	
Аддитивная				
–	–	–	3,50 (1,54–7,96)	0,0013 (0,0022)

Примечание. Здесь и далее p^{FDR} — статистическая значимость различий с учетом поправки на множественность сравнений.

Note. Here and after, the p^{FDR} is the statistical significance of the differences, adjusted for the multiplicity of comparisons.

Таблица 2. Анализ ассоциации генотипов варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* со сниженным уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, n (%)

Table 2. Analysis of the association of genotypes of the rs3730089 nucleotide sequence variant of the *PIK3R1* gene with a reduced level of high-density lipoprotein cholesterol in patients with type 1 diabetes mellitus, n (%)

Кодоминантная модель	ХС ЛПВП ≥ 1,03 ммоль/л у мужчин и ≥ 1,29 ммоль/л у женщин (n = 119)	ХС ЛПВП < 1,03 ммоль/л у мужчин и < 1,29 ммоль/л у женщин (n = 28)	Отношение шансов (95% доверительный интервал)	p (p^{FDR})
С/С	99 (83,2)	20 (71,4)	1,00	0,38 (0,38)
А/С	18 (15,1)	7 (25,0)	1,93 (0,71–5,21)	
А/А	2 (1,7)	1 (3,6)	2,48 (0,21–28,63)	

Таблица 3. Анализ ассоциации генотипов варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* с повышенным уровнем общего холестерина (ОХС) у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, n (%)

Table 3. Analysis of the association of genotypes of the rs3730089 nucleotide sequence variant of the *PIK3R1* gene with elevated total cholesterol in patients with type 1 diabetes mellitus, n (%)

Модель	ОХС < 5,0 ммоль/л (n = 78)	ОХС ≥ 5,0 ммоль/л (n = 69)	Отношение шансов (95% доверительный интервал)	p
Кодоминантная				
С/С	69 (88,4)	50 (72,5)	1,00	0,046 (0,057)
А/С	8 (10,3)	17 (24,6)	2,93 (1,17–7,33)	
А/А	1 (1,3)	2 (2,9)	2,76 (0,24–31,29)	
Доминантная				
С/С	69 (88,4)	50 (72,5)	1,00	0,013 (0,033)
А/С и А/А	9 (11,6)	19 (27,5)	2,91 (1,22–6,97)	
Рецессивная				
С/С и А/С	77 (98,7)	67 (97,1)	1,00	0,49 (0,49)
А/А	1 (1,3)	2 (2,9)	2,30 (0,20–25,92)	
Сверхдоминантная				
С/С и А/А	70 (89,7)	52 (75,4)	1,00	0,02 (0,03)
А/С	8 (10,3)	17 (24,6)	2,86 (1,15–7,13)	
Аддитивная				
–	–	–	2,46 (1,12–5,37)	0,018 (0,033)

Таблица 4. Анализ ассоциации генотипов варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* с повышенным уровнем триглицеридов (ТГ) у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, n (%)

Table 4. Analysis of the association of genotypes of the rs3730089 nucleotide sequence variant of the *PIK3R1* gene with elevated triglyceride levels in patients with type 1 diabetes mellitus, n (%)

Модель	ТГ < 1,7 ммоль/л (n = 124)	ТГ ≥ 1,7 ммоль/л (n = 23)	Отношение шансов (95% доверительный интервал)	p (p ^{FDR})
Кодоминантная				
C/C	106 (85,5)	13 (56,5)	1,00	0,0028 (0,0047)
A/C	15 (12,1)	10 (43,5)	5,44 (2,03–14,57)	
A/A	3 (2,4)	0	0 (0–NA)	
Доминантная				
C/C	106 (85,5)	13 (56,5)	1,00	0,0028 (0,0047)
A/C и A/A	18 (14,5)	10 (43,5)	4,53 (1,73–11,88)	
Рецессивная				
C/C и A/C	121 (97,6)	23 (100,0)	1,00	0,31 (0,31)
A/A	3 (2,4)	0	0 (0–NA)	
Сверхдоминантная				
C/C и A/A	109 (87,9)	13 (56,5)	1,00	< 0,0001 (0,0005)
A/C	15 (12,1)	10 (43,5)	5,59 (2,09–4,97)	
Аддитивная				
–	–	–	2,75 (1,21–6,24)	0,019 (0,024)

Сравнение частот аллелей варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* гена у пациентов с метаболическими нарушениями и без таковых представлено в таблице 7.

Отмечена значимая ассоциация генотипов А/С и А/А в доминантных моделях с повышенными уровнями ХС ЛПНП и ОХС (см. табл. 1 и 3). Значение АІС для ХС ЛПНП составило 193,2, для ОХС — 201,1, а других моделей для ХС

Таблица 5. Анализ ассоциации генотипов варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* с избыточной массой тела у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, n (%)

Table 5. Analysis of the association of overweight rs3730089 nucleotide sequence variant of the *PIK3R1* gene in patients with type 1 diabetes mellitus, n (%)

Модель	Индекс массы тела < 25 кг/м² (n = 102)	Индекс массы тела ≥ 25 кг/м² (n = 45)	Отношение шансов (95% доверительный интервал)	p
Кодоминантная				
СС	91 (89,2)	28 (62,2)	1,00	< 0,0001
АС	9 (8,8)	16 (35,6)	5,78 (2,30–14,50)	
АА	2 (2,0)	1 (2,2)	1,62 (0,14–18,60)	
Доминантная				
СС	91 (89,2)	28 (62,2)	1,00	< 0,0001
АС и АА	11 (10,8)	17 (37,8)	5,02 (2,11–11,97)	
Рецессивная				
С/С и А/С	100 (98)	44 (97,8)	1,00	0,92
А/А	2 (2)	1 (2,2)	1,14 (0,10–12,86)	
Сверхдоминантная				
С/С и А/А	93 (91,2)	29 (64,4)	1,00	0,0001
А/С	9 (8,8)	16 (35,6)	5,70 (2,28–14,26)	
Аддитивная				
–	–	–	3,43 (1,58–7,45)	0,0012

Таблица 6. Анализ ассоциации генотипов варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* с увеличенной окружностью талии (ОТ) у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, n (%)

Table 6. Analysis of the association of the rs3730089 nucleotide sequence variant of the *PIK3R1* gene with increased waist circumference in patients with type 1 diabetes mellitus, n (%)

Модель	ОТ < 94 см у мужчин и < 80 см у женщин (n = 105)	ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин (n = 42)	Отношение шансов (95% доверительный интервал)	p
Кодоминантная				
СС	96 (91,4)	23 (54,8)	1,00	< 0,0001
АС	7 (6,7)	18 (42,9)	10,73 (4,01–28,73)	
АА	2 (1,9)	1 (2,9)	2,09 (0,18–24,02)	
Доминантная				
СС	96 (91,4)	23 (54,8)	1,00	< 0,0001
АС и АА	9 (8,6)	19 (45,2)	8,81 (3,53–21,99)	
С/С и А/С	103 (98,1)	41 (97,6)	1,00	0,86
А/А	2 (1,9)	1 (2,4)	1,26 (0,11–14,23)	
Сверхдоминантная				
С/С и А/А	98 (93,3)	24 (57,1)	1,00	< 0,0001
А/С	7 (6,7)	18 (42,9)	10,5 (3,94–27,99)	
Аддитивная				
–	–	–	5,45 (2,37–12,51)	< 0,0001

ЛПНП — 195,2, 204,1, 194,3 и 194,4, для ОХС — 203,1, 206,8, 201,8 и 201,6. В сверхдоминантной модели определена ассоциация генотипа А/С с повышенным уровнем ТГ (см. табл. 4), а также с увеличенной ОТ и избыточной массой тела (см. табл. 5, 6). Значение АИС для ТГ составило 120,4, для увеличенной ОТ — 154,6, для избыточной массы тела — 170,5. Значения АИС других моделей для

ТГ составили 121,7, 122,6, 130,5 и 126, для увеличенной ОТ — 156,3, 156, 179,9 и 161,5, для избыточной массы тела — 172,3, 171,4, 185,1 и 174,6. Для всех вышеуказанных показателей аллель А являлся рискованным (см. табл. 7).

Ассоциации генотипов и аллелей варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* с пониженным уровнем ЛПВП не найдены (см. табл. 2, 7).

Таблица 7. Частоты аллелей варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* у пациентов с различными метаболическими нарушениями, n (%)
Table 7. Allele frequencies of the rs3730089 nucleotide sequence variant of the *PIK3R1* gene in patients with various metabolic disorders, n (%)

Показатель	Аллели	Есть	Нет	p (p ^{FDR})	Отношение шансов (95% доверительный интервал)
Гиперхолестеринемия	C	117 (85)	146 (94)	0,024 (0,029)	2,621 (1,188–5,782)
	A	21 (15)	10 (6)		
	Всего	138 (100)	156 (100)	–	–
Гипертриглицеридемия	C	36 (78)	227 (92)	0,016 (0,024)	3,003 (1,308–6,894)
	A	10 (22)	21 (8)		
	Всего	46 (100)	248 (100)	–	–
Повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности	C	104 (83)	159 (95)	0,002 (0,004)	3,737 (1,656–8,434)
	A	22 (17)	9 (5)		
	Всего	126 (100)	168 (100)	–	–
Снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности	C	47 (84)	216 (91)	0,210 (0,210)	1,881 (0,748–4,637)
	A	9 (16)	22 (9)		
	Всего	56 (100)	238 (100)	–	–
Окружность талии ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин	C	64 (76)	199 (95)	< 0,001 (0,004)	5,654 (2,421–13,394)
	A	20 (24)	11 (5)		
	Всего	84 (100)	210 (100)	–	–
Индекс массы тела ≥ 25 кг/м ²	C	72 (80)	191 (94)	0,002 (0,004)	3,674 (1,613–8,430)
	A	18 (20)	13 (6)		
	Всего	90 (100)	204 (100)	–	–

ОБСУЖДЕНИЕ

Вариант нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* расположен в экзоне 6 и приводит к замене метионина на изолейцин в белке, снижая экспрессию белка регуляторной субъединицы PI3K, но при этом увеличивая его взаимодействие с IRS-1 и оказывая в итоге незначительное влияние на сигнальный путь инсулина. Однако в сочетании с вариантами в других генах, кодирующих сигнальные белки, в совокупности он может подействовать на общий сигнальный путь инсулина [15].

У женщин индейского племени Пима, носительниц аллеля Ile в гомозиготном состоянии, редко встречался СД2, тогда как женщины-носительницы генотипов Met/Met и Met/Ile имели СД2 в 72% и 71% случаев соответственно [16]. В исследовании М. Park и соавт. (2025) отмечена ассоциация варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* с развитием статин-индуцированного диабета [13].

Ряд исследователей продемонстрировали связь rs3730089 с ИР. Так, по данным А.Н. Karadoğan и соавт. (2018), *PI3KR1* rs3730089 ассоциировался с СД2, ожирением, ИР [17]. Исследование rs3730089 у женщин индейцев племени Пима, не страдающих диабетом, не выявило ассоциацию между ним и чувствительностью к инсулину, измеренной в ходе гиперинсулинемического эугликемического клэмпа [16]. Однако в более раннем исследовании 380 здоровых людей европеоидной расы показано, что у гомозиготных носителей Ile/Ile константа утилизации глюкозы была снижена на 40%, а индекс чувствительности к инсулину — на 32% [18].

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Малиевская Р.И. — разработка дизайна исследования, отбор, обследование пациентов, обзор публикаций по теме

В работе R. Mir (2021) аллель А варианта нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PI3KR1* был ассоциирован с СД2, но не обнаружены различия в распределении генотипов с разными метаболическими параметрами [12]. Авторы объясняют это малым размером выборки. В китайской популяции генотип Ile/Ile ассоциировался с СД2 и артериальной гипертензией [19].

Гетерогенность результатов исследований отчасти можно объяснить межрасовой генетической неоднородностью (различной частотой минорного аллеля, колеблющейся от 14% в шведской и японской популяциях до 20% в китайской популяции и 25% у индейцев племени Пима) [19].

В нашем исследовании при участии пациентов с СД1 генотипы А/С и А/А были связаны с рядом метаболических нарушений: повышением уровней ЛПНП, ОХС, а генотип А/С — с возрастанием показателей ТГ, ОТ и с избыточной массой. Частота минорного аллеля А для повышенных уровней ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ОТ и избыточной массы тела, по нашим данным, составляет соответственно 15%, 22%, 17%, 24%, 20%. Нарушения липидного обмена являются маркерами ИР. Таким образом, можно предположить, что данный вариант нуклеотидной последовательности будет фактором риска ИР у пациентов с СД1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вариант нуклеотидной последовательности rs3730089 гена *PIK3R1* ассоциирован с нарушениями липидного обмена у пациентов с СД1. Аллель А является рисковым. Этот вариант нуклеотидной последовательности может быть связан с ИР у лиц с СД1.

статьи, написание текста рукописи; Авзалетдинова Д.Ш. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных; Малиевский О.А. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Кочетова О.В. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Malievskaya, R.I. — development of research design, selection, examination of patients, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript; Avzaletdinova, D.Sh. — collection of clinical material, processing, analysis and interpretation of data, statistical data processing; Malievskiy, O.A. — development of research design, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Kochetova, O.V. — collection of clinical material, processing, analysis and interpretation of data.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

The authors state the lack of external funding for the study.

Этическое утверждение и информированное согласие / Ethics approval and consent for publication

Исследование проводилось в соответствии с положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями человека». Протокол исследования одобрен на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол № 6 от 24.06.2024 г. и протокол № 2 от 13.02.2025 г.). Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

The study was carried out in accordance with the provisions of the Constitution of the Russian Federation and the Declaration of Helsinki of the World Medical Association "Recommendations for physicians engaged in human biomedical research". The study protocol was approved at a meeting of the local ethics committee of the Bashkir State Medical University (protocol No 6 dated 24.06.2024 and protocol No 2 dated 13.02.2025). All patients signed an informed voluntary consent to the participation in the study.

Об авторах / About the authors

Малиевская Рамзия Илюсовна / Malievskaya, R.I. — ассистент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 2226-4343. <http://orcid.org/0000-0001-9841-0611>. E-mail: ramsiya1987@mail.ru

Авзалетдинова Диана Шамилевна / Avzaletdinova, D.Sh. — д. м. н., профессор кафедры эндокринологии; ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 5540-6951. <http://orcid.org/0000-0002-1590-6433>. E-mail: hyppocrat@mail.ru

Малиевский Олег Артурович / Malievskiy, O.A. — д. м. н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 6813-5061. <http://orcid.org/0000-0003-2599-0867>. E-mail: malievsky@list.ru

Кочетова Ольга Владимировна / Kochetova, O.V. — к. б. н., доцент кафедры биологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. <http://orcid.org/0000-0003-2071-0969>. E-mail: olga_mk78@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Potocka N., Skrzyba M., Zadarko-Domaradzka M., Barabas Z. et al. Effects of the Trp64Arg polymorphism in the ADRB3 gene on body composition, cardiorespiratory fitness, and physical activity in healthy adults. *Genes (Basel)*. 2023;14(8):1541. DOI: 10.3390/genes14081541
- Li S., He C., Nie H., Pang Q. et al. G allele of the rs1801282 polymorphism in PPARγ gene confers an increased risk of obesity and hypercholesterolemia, while t allele of the rs3856806 polymorphism displays a protective role against dyslipidemia: a systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;13:919087. DOI: 10.3389/fendo.2022.919087
- Кочетова О.В., Шангареева З.А., Авзалетдинова Д.Ш., Викторова Т.В. и др. Роль гена AKT1 при развитии сахарного диабета тиа 2 и его осложнений. *Молекулярная медицина*. 2024;22(3):57–65. Kochetova O.V., Shangareeva Z.A., Avzaletdinova D.Sh., Viktorova T.V. et al. The role of the AKT1 gene in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Molecular Medicine*. 2024;22(3):57–65. (in Russian). DOI: 10.29296/24999490-2024-03-09
- Cadby G., Giles C., Melton P.E., Huynh K. et al. Comprehensive genetic analysis of the human lipidome identifies loci associated with lipid homeostasis with links to coronary artery disease. *Nat. Commun.* 2022;13(1):3124. DOI: 10.1038/s41467-022-30875-7
- Lavens A., De Block C., Oriot P., Crenier L. et al. Metabolic health in people living with type 1 diabetes in Belgium: a repeated cross-sectional study. *Diabetologia*. 2024;67(12):2678–90. DOI: 10.1007/s00125-024-06273-7
- Mori R.C., Santos-Bezerra D.P., Pelaez T.S., Admoni S.N. et al. Variants in HSD11B1 gene modulate susceptibility to diabetes kidney disease and to insulin resistance in type 1 diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2021;37(1):e3352. DOI: 10.1002/dmrr.3352
- Maguolo A., Rioda M., Zusi C., Emiliani F. et al. Cardiovascular risk factors in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: the role of insulin resistance and associated genetic variants. *Horm. Res. Paediatr.* 2023;96(3):306–15. DOI: 10.1159/000527520
- Miller R.G., McGurnaghan S.J., Onengut-Gumuscu S., Chen W.M. et al. Insulin resistance-associated genetic variants in type 1 diabetes. *J. Diabetes Complications*. 2021;35(4):107842. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107842
- Tsay A., Wang J.C. The role of PIK3R1 in metabolic function and insulin sensitivity. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(16):12665. DOI: 10.3390/ijms241612665
- Wu W., Xia X., Tang L., Luo J. et al. Phosphoinositide 3-kinase as a therapeutic target in angiogenic disease. *Exp. Eye Res.* 2023;236:109646. DOI: 10.1016/j.exer.2023.109646
- Donlon T.A., Chen R., Masaki K.H., Willcox B.J. et al. Association with longevity of phosphatidylinositol 3-kinase regulatory subunit 1 gene variants stems from protection against mortality risk in men with cardiovascular disease. *Gerontology*. 2022;68(2):162–70. DOI: 10.1159/000515390
- Mir R., Elfaki I., Duhier F.M.A., Alotaibi M.A. et al. Molecular determination of mirRNA-126 rs4636297, phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 1-gene variability rs713645, rs706713 (Tyr73Tyr), rs3730089 (Met326Ile) and their association with susceptibility to T2D. *J. Pers. Med.* 2021;11(9):861. DOI: 10.3390/jpm11090861
- Park M., Kim J.S., Park Y.A., Lee D.H. et al. Association between insulin-associated gene polymorphisms and new-onset diabetes mellitus in statin-treated patients. *Eur. J. Clin. Invest.* 2025;55(4):e14366. DOI: 10.1111/eci.14366
- Sun H., Saeedi P., Karuranga S., Pinkepank M. et al. IDF Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2022;183:109119. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109119
- Almind K., Delahaye L., Hansen T., Van Obberghen E. et al. Characterization of the Met326Ile variant of phosphatidylinositol 3-kinase p85alpha. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002;99(4):2124–8. DOI: 10.1073/pnas.042688799
- Baier L.J., Wiedrich C., Hanson R.L., Bogardus C. Variant in the regulatory subunit of phosphatidylinositol 3-kinase (p85alpha): preliminary evidence indicates a potential role of this variant in the acute insulin response and type 2 diabetes in Pima women. *Diabetes*. 1998;47(6):973–5. DOI: 10.2337/diabetes.47.6.973
- Karadoğan A.H., Arikoglu H., Göktürk F., İçşioğlu F. et al. PIK3R1 gene polymorphisms are associated with type 2 diabetes and related features in the Turkish population. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2018;27(7):921–7. DOI: 10.17219/acem/68985
- Hansen T., Andersen C.B., Echwald S.M., Urhammer S.A. et al. Identification of a common amino acid polymorphism in the p85alpha regulatory subunit of phosphatidylinositol 3-kinase: effects on glucose disappearance constant, glucose effectiveness, and the insulin sensitivity index. *Diabetes*. 1997;46(3):494–501. DOI: 10.2337/diab.46.3.494
- Chen S., Yan W., Huang J., Ge D. et al. Association analysis of the variant in the regulatory subunit of phosphoinositide 3-kinase (p85alpha) with type 2 diabetes mellitus and hypertension in the Chinese Han population. *Diabet. Med.* 2005;22(6):737–43. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2005.01490.x

Поступила / Received: 21.02.2025

Принята к публикации / Accepted: 22.03.2025