

На правах рукописи

ПОТАПОВ ВИКТОР АНДРЕЕВИЧ

**ПОИСК ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ
ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К САХАРНОМУ ДИАБЕТУ ТИПА 2**

03.01.03 - Молекулярная биология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук**

Москва – 2010

Работа выполнена в Лаборатории молекулярной диагностики и геномной дактилоскопии Государственного научно-исследовательского института генетики и селекции промышленных микроорганизмов (ФГУП «ГосНИИ генетика»).

Научный руководитель:

доктор биологических наук,
профессор

Чистяков Дмитрий Александрович

Научный консультант:

доктор биологических наук,
профессор

Носиков Валерий Вячеславович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
Московский государственный
медико-стоматологический университет

Бирюкова Елена Валерьевна

доктор биологических наук, профессор
Институт молекулярной генетики РАН

Сломинский Петр Андреевич

Ведущая организация:

**Медико-Генетический Научный
Центр РАМН**

Защита состоится «__» октября 2010 г. в ___ часов на заседании Диссертационного совета Д.217.013.01 при Государственном научно-исследовательском институте генетики и селекции промышленных микроорганизмов по адресу: 117545, Москва, 1-й Дорожный проезд, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУП «ГосНИИ генетика».

Автореферат разослан «___» сентября 2010 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета
кандидат химических наук

Т.Л. Воюшина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. На рубеже XX-XXI веков был отмечен существенный рост заболеваемости сахарным диабетом типа 2 (СД типа 2). Особенно резкое увеличение количества людей с этим заболеванием наблюдается в промышленно развитых странах. В России количество больных СД типа 2 составляет около 9-ти миллионов человек. Основную массу больных этим типом диабета (более 98%) составляют пациенты, у которых диабет развивается сравнительно поздно, в основном, после 35-летнего возраста. Главная проблема СД типа 2 заключается в том, что это заболевание приводит к развитию ряда сосудистых осложнений, что является одной из основных причин инвалидизации и смертности у пациентов.

Изучение сахарного диабета имеет многолетнюю историю, но до сих пор факторы, приводящие к этому заболеванию, и их взаимодействие между собой до конца не изучены. Также до сих пор не ясно, почему, при одинаковых условиях внешней среды и образа жизни у одних людей имеет место развитие диабета, а у других не возникает никаких нарушений. В связи с этим, изучение генетической предрасположенности к сахарному диабету имеет огромное значение. При этом, наряду с полными геномными поисками, одним из наиболее эффективных подходов является использование полиморфных маркеров различных генов-кандидатов, то есть тех генов, чьи белковые продукты (ферменты, регуляторные белки и пептиды, структурные белки) могут быть потенциально вовлечены в развитие этого заболевания.

Цель и задачи исследования. Целью данной работы было изучение ассоциации ряда полиморфных маркеров генов-кандидатов с развитием СД типа 2 и с несколькими метаболическими характеристиками в русской популяции. В соответствии с указанной целью нами были поставлены следующие задачи:

1. Определить в выборках больных (n = 387) и здоровых (n = 290) индивидов частоты аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов, кодирующих: субъединицу белка Kir6.2 канала транспорта ионов калия (*KCNJ11*), рецептор к сульфонилмочевине (*ABCC8*), транскрипционный фактор 7 (*TCF7L2*), белок адипонектин (*ADIPOQ*), рецепторы типа 1 и 2 к адипонектину (*ADIPOR1* и *2*), рецептор, активируемый пролифератором пероксисом типа γ 2 (*PPARG2*), регуляторную субъединицу белка, ассоциированного с ингибированием сигнальной циклинзависимой протеинкиназы CDK5 (*CDKAL1*), переносчик ионов цинка

(*SLC30A8*), инсулиноподобный фактор роста типа 2 (*IGF2BP2*), продукт гена ассоциированного с ожирением (*FTO*). Кроме того нами была изучена ассоциация с СД типа 2 полиморфных маркеров в хромосомных областях, где расположены гены *CDKN2A/2B* и *HHEX/IDE*.

2. Провести сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов полиморфных маркеров данных генов-кандидатов в исследованных выборках для выявления ассоциации изученных маркеров с развитием болезни и определения вклада данных генов в наследственную предрасположенность к патологии.
3. Провести сравнительный анализ распределения генотипов полиморфных маркеров данных генов-кандидатов в исследованных выборках больных и здоровых индивидов для выявления корреляции между изученными полиморфными маркерами и рядом метаболических показателей, таких как, базальный уровень глюкозы, уровень глюкозы через 2 часа после ППТГ (пероральный глюкозотолерантный тест), базальный уровень инсулина в крови, уровень инсулина через 2 часа после ППТГ, индексы НОМА-IR и НОМА- β .

Научная новизна работы. В данной работе впервые исследована ассоциация с СД типа 2 полиморфных маркеров *rs5219* гена *KCNJ11*, *rs1799859* гена *ABCC8*, *rs13266634* гена *SLC30A8*, *rs7903146* и *rs12255372* гена *TCF7L2*, *rs7756992*, *rs9465871*, *rs7754840* и *rs10946398* гена *CDKAL1*, *rs10811661* в области генов *CDKN2A/2B*, *rs4402960* гена *IGF2BP2*, *rs8050136* гена *FTO*, *rs1111875* в области генов *HHEX/IDE*, *rs1801282* гена *PPARG2*, *rs1501299* гена *ADIPOQ*, *rs2275738* гена *ADIPOR1*, *rs11061971* и *rs16928751* гена *ADIPOR2* в русской популяции. Также впервые была изучена корреляция между носительством определенных генотипов и рядом метаболических характеристик у больных с СД типа 2.

Обнаружена ассоциация полиморфных маркеров *rs5219* гена *KCNJ11*, *rs1799859* гена *ABCC8*, *rs13266634* гена *SLC30A8*, *rs7903146* гена *TCF7L2*, *rs10811661* в области генов *CDKN2A/2B*, *rs1801282* гена *PPARG2*, *rs11061971* гена *ADIPOR2*, *rs7756992*, *rs9465871* и *rs10946398* гена *CDKAL1* с СД типа 2.

С изменением базального уровня глюкозы были ассоциированы полиморфные маркеры: *rs12255372* гена *TCF7L2* и *rs1501299* гена *ADIPOQ*. С изменениями уровня глюкозы через 2 часа после ППТГ были ассоциированы следующие полиморфные маркеры: *rs1799859* гена *ABCC8*, *rs12255372* и *rs7903146* гена *TCF7L2*, *rs13266634* гена *SLC30A8*, *rs1501299* гена *ADIPOQ*, *rs2275738* гена *ADIPOR1* и *rs9465871* гена *CDKAL1*.

С изменением базального уровня инсулина были ассоциированы полиморфные маркеры: *rs1799859* гена *ABCC8*, *rs12255372* и *rs7903146* гена *TCF7L2*, *rs11061971* и *rs16928751* гена *ADIPOR2*, *rs9465871* гена *CDKAL1*. С изменениями уровня инсулина через 2 часа после ППТГ были ассоциированы следующие полиморфные маркеры: *rs5219* гена *KCNJ11*, *rs1799859* гена *ABCC8*, *rs12255372* и *rs7903146* гена *TCF7L2*, *rs13266634* гена *SLC30A8*, *rs16928751* гена *ADIPOR2*, *rs7756992* и *rs9465871* гена *CDKAL1* и *rs10811661* в области генов *CDKN2A/2B*.

С изменением индекса НОМА-β были ассоциированы полиморфные маркеры *rs1799859* гена *ABCC8*, *rs12255372* и *rs7903146* гена *TCF7L2*, *rs13266634* гена *SLC30A8*, *rs1501299* гена *ADIPOQ*, *rs7756992* гена *CDKAL1*, *rs10811661* в области генов *CDKN2A/2B*. С изменением индекса НОМА-IR: маркеры *rs2275738* гена *ADIPOR1*, *rs16928751* и *rs11061971* гена *ADIPOR2*, *rs8050136* гена *FTO*.

Практическая ценность работы. Выявление ассоциации полиморфных маркеров генов *KCNJ11*, *TCF7L2*, области *CDKN2A/2B*, *PPARG2*, *ABCC8*, *ADIPOR2*, *SLC30A8*, *CDKAL1* может способствовать выявлению групп с высоким риском развития СД типа 2, а также использоваться для более точного прогноза течения заболевания и для выбора индивидуальной терапии при СД типа 2.

Апробация работы. Диссертационная работа была представлена на заседании Секции молекулярной биологии Ученого Совета ФГУП “ГосНИИ генетика” от 25 мая 2010 г. Результаты настоящей работы доложены автором диссертации на V-ом съезде Вавиловского общества генетиков и селекционеров (г. Москва, 2009), V-ом Всероссийском диабетологическом конгрессе (г. Москва, 2010) и VI-ом Съезде Российского общества медицинских генетиков (г. Ростов-на-Дону, 2010).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 5 статей, а также тезисы докладов и сообщений на отечественных конференциях.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из следующих разделов: введения, обзора литературы, описания использованных материалов и методов, результатов и их обсуждения, выводов и списка литературы. Материалы диссертации изложены на 107 страницах машинописного текста и содержат 38 таблиц, 6 рисунков и 2 схемы.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Выборка образцов и методы исследования. Для исследования ассоциации полиморфных маркеров генов-кандидатов был использован метод ПЦР с последующим анализом длины рестриктазных фрагментов ДНК в акриламидном или агарозном геле. Основные статистические методы: для сравнения частот аллелей и генотипов исследуемых полиморфных маркеров в группах с наличием и отсутствием заболевания нами использовался критерий χ^2 . В исследованиях типа «случай-контроль» относительный риск развития заболевания оценивается с помощью показателя соотношения шансов (odds ratio, OR).

Для проведения исследования использовали две группы пациентов. В исследования было включено 376 пациентов с установленным диагнозом СД типа 2 («СД2+») на основании клинических и биохимических исследований. Контрольная группа («СД2-») представляла собой случайную выборку из 210 пациентов без признаков заболевания (табл. 1).

Таблица 1.

Метаболические характеристики	СД2+ (n = 376)	СД2- (n = 210)
Базальный уровень глюкозы (моль/л)	9,9 ± 1,7	5,7 ± 0,5
Уровень глюкозы через 2 часа после ППГТ* (моль/л)	12,4 ± 1,2	6,8 ± 0,7
Базальный уровень инсулина (мЕд/л)	14,8 ± 7,7	10,2 ± 6,2
Уровень инсулина через 2 часа после ППГТ (мЕд/л)	84,0 ± 32,1	48,2 ± 19,9
НОМА-b	46,2 ± 22,4	92,7 ± 46,3
НОМА-IR	6,5±1,6	2,6±0,6

* ППГТ – пероральный глюкозо-толерантный тест

У всех пациентов были измерены следующие параметры: базальная концентрация глюкозы и инсулина в крови, концентрация глюкозы и инсулина в крови через 2 часа после ППГТ, а также рассчитаны индексы НОМА-IR (Homeostasis model assessment–insulin resistance) и НОМА-β (homeostasis model assessment of β-cell function), необходимые соответственно для оценки функционирования β-клеток и оценки инсулинорезистентности тканей (Matthews et al, 1985).

Исследуемые группы формировались из числа пациентов Эндокринологического Научного Центра (г. Москва) и Тюменской Государственной Медицинской Академии (г. Тюмень). Выборки были этнически однородны и составлены из русских (на основании индивидуального опроса).

2. Описание изучаемых генов и полученные результаты.

2.1 Ген белка Kir6.2 (KCNJ11). Ген *KCNJ11* расположен на хромосоме 2q36. Продукт гена – белок Kir6.2 – является одной из двух субъединиц (вторая – рецептор к сульфонилмочевине), которые образуют канал для транспорта ионов калия. Белок Kir6.2 состоит из четырех субъединиц и образует пору для транспорта ионов калия (Aguilar-Vuyan et al, 1999). При низком уровне глюкозы в крови и при низкой концентрации АТФ внутри β-клеток, канал транспорта ионов калия открыт, за счет чего создается мембранный потенциал, который препятствует проникновению в клетку ионов кальция, необходимых для секреции гранул, содержащих инсулин (Slinderlands et al, 2007). Мутации в гене *KCNJ11* приводят к изменениям в структуре белка Kir6.2 и нарушениям функционирования канала. Канал не закрывается в присутствии АТФ, мембрана остается поляризованной и секреции инсулина не происходит. В ряде работ было показано, что полиморфный маркер *rs5219 (Gly23Lys)* этого гена ассоциирован с СД типа 2 и с некоторыми нарушениями в работе канала транспорта ионов калия.

При анализе распределения частот аллелей и генотипов этого маркера в группах «СД2+» и «СД2-» были обнаружены статистически достоверные различия (табл. 2). Легко видеть, что носительство аллеля *Lys* и генотипа *Glu/Lys* и *Lys/Lys* повышало риск развития СД типа 2 (*OR* = 1,35, 1,07 и 1,53, соответственно). В то же время носительство аллеля *Glu* и генотипа *Glu/Glu* уменьшало риск развития заболевания (*OR* = 0,74 и 0,63, соответственно). При анализе ассоциации данного полиморфного маркера со значениями метаболических показателей глюкозотолерантности и функции β-клеток также были обнаружены статистически достоверные различия. У носителей генотипов *Glu/Lys* и *Lys/Lys* в группе "СД2+" наблюдалась более низкая концентрация инсулина через 2 часа после ППТГ.

Таблица 2.

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs5219* гена *KCNJ11* в группах «СД2+» и «СД2-».

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение χ^2	Уровень значимости <i>p</i>	OR	
	СД2+ n = 376	СД2- n = 210			Значение	CI 95%
Аллель <i>Gly</i>	360 / 0,484	235 / 0,560	6,15	0,013	0,74	0,58 - 0,94
Аллель <i>Lys</i>	384 / 0,516	185 / 0,440			1,35	1,07 - 1,72
Генотип <i>Glu/Glu</i>	71 / 0,202	60 / 0,286	7,05	0,029	0,63	0,43 - 0,93
Генотип <i>Glu/Lys</i>	212 / 0,565	115 / 0,548			1,07	0,76 - 1,51
Генотип <i>Lys/Lys</i>	81 / 0,234	35 / 0,167			1,53	0,99 - 2,36

2.2. Ген рецептора к сульфонилмочевине (ABCC8). Ген *ABCC8* расположен на хромосоме 11p15.1. Кодированный им рецептор к сульфонилмочевине (SUR1) является компонентом канала транспорта ионов калия, зависящего от АТФ. Этот канал регулирует секрецию инсулина из β-клеток посредством изменения мембранного потенциала. Повышение уровня глюкозы в крови приводит к повышению уровня АТФ и к уменьшению проницаемости этого канала, мембранный потенциал снижается, а поступление ионов Ca^{2+} в клетку увеличивается, что в свою очередь приводит к увеличению секреции гранул с инсулином (Seino et al, 2003).

При анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs1799859* гена *ABCC8* в группах «СД2+» и «СД2-» были обнаружены статистически достоверные различия (табл. 3).

Таблица 3.

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs1799859* гена *ABCC8* в группах «СД2+» и «СД2-»

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение χ^2	Уровень значимости <i>p</i>	OR	
	СД2+ n = 376	СД2- n = 210			Значение	CI 95%
Аллель <i>G</i>	512 / 0,681	323 / 0,769	10,23	0,001	0,64	0,49 - 0,84
Аллель <i>A</i>	240 / 0,319	97 / 0,231			1,56	1,19 - 2,05
Генотип <i>GG</i>	174 / 0,463	126 / 0,600	10,56	0,005	0,57	0,41 - 0,81
Генотип <i>GA</i>	164 / 0,436	71 / 0,338			1,51	1,07 - 2,15
Генотип <i>AA</i>	38 / 0,101	13 / 0,062			1,70	0,89 - 3,28

Легко видеть, что носительство аллеля *G* и генотипа *GG* уменьшает риск развития (*OR* = 0,64 и 0,57, соответственно), а наличие аллеля *A* и генотипов *GA* и *AA* наоборот повышает риск развития СД типа 2 (*OR* = 1,56, 1,51 и 1,70, соответственно).

При анализе ассоциации данного полиморфного маркера со значениями метаболических показателей глюкозотолерантности и функции β-клеток были обнаружены статистически достоверные различия. В группе «СД2+» у пациентов с генотипами *AA* и *AG* наблюдался повышенный уровень глюкозы и инсулина через 2 часа после ППТГ, а также повышение уровня базального инсулина по сравнению с пациентами с генотипом *GG*. В группе "СД2-" у носителей генотипов *AA* и *AG* (по сравнению с носителями генотипа *GG*) была обнаружена корреляция с пониженным базальным уровнем инсулина, понижением уровня инсулина через 2 часа после ППТГ и с уменьшением индекса НОМА-β.

2.3 Ген транскрипционного фактора 7 (TCF7L2). Ген *TCF7L2* расположен на хромосоме 10q25.3 и кодирует транскрипционный фактор, который является составной частью сигнального пути Wnt. Данный сигнальный путь задействован в регуляции механизмов роста, развития и функционирования различных клеток, в том числе и β -клеток поджелудочной железы (Jin et al, 2008).

При анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs7903146* гена *TCF7L2* в группах «СД2+» и «СД2-» нами были обнаружены статистически достоверные различия (табл. 4).

Таблица 4.

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера <i>rs7903146</i> гена <i>TCF7L2</i> в группах «СД2+» и «СД2-»						
Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение χ^2	Уровень значимости <i>P</i>	OR	
	СД2+ n = 376	СД2- n = 210			Значение	CI 95%
Аллель С	405 / 0,539	268 / 0,638	10,92	0,001	0,66	0,52 - 0,85
Аллель Т	347 / 0,461	152 / 0,362			1,51	1,18 - 1,93
Генотип СС	120 / 0,319	82 / 0,390	14,13	0,001	0,73	0,51 - 1,04
Генотип СТ	165 / 0,439	104 / 0,495			0,80	0,57 - 1,12
Генотип ТТ	91 / 0,242	24 / 0,114			2,47	1,52 - 4,02

Легко видеть, что носительство аллеля *T* и генотипа *TT* повышало риск развития СД типа 2 (*OR* = 1,51 и 2,47, соответственно). В то же время носительство аллеля *C*, генотипов *CT* и *CC* уменьшало риск развития заболевания (*OR* = 0,66, 0,73 и 0,80, соответственно).

При анализе ассоциации данного полиморфного маркера со значениями метаболических показателей глюкозотолерантности и функции β -клеток также были обнаружены статистически достоверные различия. Для носителей генотипов *CT* и *TT* в группе "СД2+" и в группе "СД2-", наблюдалось снижение базального уровня инсулина и уровня инсулина через 2 часа после ППТГ, а так же увеличение уровня глюкозы через 2 часа после ППТГ и уменьшение индекса НОМА- β .

При анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs12255372* гена *TCF7L2* в группах «СД2+» и «СД2-» нами не было найдено статистически значимых различий (табл. 5).

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs12255372* гена *TCF7L2* в группах «СД2+» и «СД2-»

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение χ^2	Уровень значимости <i>p</i>
	СД2+ n = 376	СД2- n = 210		
Аллель G	504 / 0,670	296 / 0,705	1,48	0,223
Аллель T	248 / 0,330	124 / 0,295		
Генотип GG	162 / 0,431	97 / 0,462	2,85	0,240
Генотип GT	180 / 0,479	102 / 0,486		
Генотип TT	34 / 0,090	11 / 0,052		

При анализе ассоциации данного полиморфного маркера со значениями метаболических показателей глюкозотолерантности и функции β -клеток были обнаружены статистически достоверные различия. В группах «СД2+» и «СД2-» у носителей генотипов *GT* и *TT* по сравнению с носителями генотипа *GG* наблюдались снижение базального уровня инсулина через 2 часа после ППТГ, повышение уровня глюкозы через 2 часа после ППТГ, а также снижение индекса НОМА- β .

Таким образом, полиморфный маркер *rs7903146* гена *TCF7L2* ассоциирован с СД типа 2 в русской популяции, а полиморфный маркер *rs12255372* не показал связи с заболеванием. Однако оба эти полиморфных маркера оказались ассоциированы с изменением метаболических показателей глюкозотолерантности и функции β -клеток как у больных, так и у здоровых людей.

2.4. Ген трансмембранного переносчика цинка типа 8 (SLC30A8). Ген расположен на хромосоме 8q24.11 и кодирует трансмембранный белок-транспортёр ионов цинка типа 8 (ZnT-8). Наибольший уровень экспрессии этого гена наблюдается именно в панкреатических β -клетках. ZnT-8 выполняет функцию канала, через который ионы Zn^{2+} поступают в секреторные везикулы. Внутри везикул ионы Zn^{2+} образуют комплекс с инсулином, в результате чего инсулин образует гексамерную структуру (Luizzi et al, 2004). Таким образом, каналы транспорта ионов цинка играют важную роль в регуляции созревания, хранения и секреции инсулина β -клетками (Sladek et al, 2007).

При анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs13266634* гена *SLC30A8* в группах «СД2+» и «СД2-» были обнаружены статистически достоверные различия (табл. 6).

Таблица 6.

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs13266634* гена *SLC30A8* в группах «СД2+» и «СД2-»

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение χ^2	Уровень значимости p	OR	
	СД2+ n = 376	СД2- n = 210			значение	CI 95%
Аллель С	583 / 0,775	299 / 0,712	5,81	0,016	1,40	1,06 - 1,83
Аллель Т	169 / 0,225	121 / 0,288			0,72	0,55 - 0,94
Генотип СС	226 / 0,601	109 / 0,519	6,15	0,046	1,40	0,99 - 1,96
Генотип СТ	131 / 0,348	81 / 0,386			0,85	0,60 - 1,21
Генотип ТТ	19 / 0,051	20 / 0,095			0,51	0,26 - 0,97

Легко видеть, что носительство аллеля С и генотипа СС повышает риск развития СД типа 2 ($OR = 1,40$). В то же время носительство аллеля Т, генотипов СТ и ТТ уменьшает риск развития заболевания ($OR = 0,72, 0,51$ и $0,85$, соответственно).

При анализе ассоциации данного полиморфного маркера со значениями метаболических показателей глюкозотолерантности и функции β -клеток также были обнаружены статистически достоверные различия. В группе «СД2+» только уровень инсулина через 2 часа после ППТГ у носителей генотипов СТ и ТТ оказался выше чем у носителей генотипа СС. В группе «СД2-» у носителей генотипов СТ и ТТ уровень инсулина после ППТГ и индекс НОМА- β оказался выше, а уровень глюкозы ниже, чем у носителей генотипов СС.

Таким образом, полиморфный маркер *rs13266634* гена *SLC30A8* ассоциирован с СД типа 2 и со значениями метаболических показателей функции β -клеток в русской популяции.

2.5. Ген белка, ассоциированного с регуляторной субъединицей-1 циклинзависимой киназы типа 5 (*CDKAL1*). Ген *CDKAL1* расположен на хромосоме бр22.3. Продукт данного гена имеет значительную гомологию с ингибитором CDK5RAP1 киназы CDK5. Предполагается, что *CDKAL1* также играет роль ингибитора активности киназы CDK5, которая играет существенную роль в эффективности секреции гранул инсулина в кровотока (Ubeda et al, 2006; Wei et al, 2005). Для изучения ассоциации гена *CDKAL1* с СД типа 2 мы использовали четыре полиморфных маркера, расположенных в интроне 5 этого гена.

При анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs7756992* гена *CDKAL1* в группах «СД2+» и «СД2-» были обнаружены статистически достоверные различия (табл. 7).

Таблица 7.

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs7756992* гена *CDKAL1* в группах «СД2+» и «СД2-»

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение χ^2	Уровень значимости p	OR	
	СД2+ n = 376	СД2- n = 210			значение	CI 95%
Аллель А	484 / 0,643	302 / 0,719	7,03	0,008	0,70	0,54 - 0,91
Аллель G	268 / 0,357	118 / 0,281			1,42	1,10 - 1,84
Генотип АА	170 / 0,452	111 / 0,529	7,15	0,028	0,74	0,52 - 1,03
Генотип АG	144 / 0,382	80 / 0,381			1,01	0,71 - 1,42
Генотип GG	62 / 0,166	19 / 0,090			2,00	1,16 - 3,44

Легко видеть, что носительство аллеля А и генотипа АА снижает риск развития СД типа 2 ($OR = 0,70$ и $0,74$, соответственно), в то же время у носителей аллеля G и генотипа GG риск развития СД типа 2 увеличен ($OR = 1,42$ и $2,00$).

При анализе ассоциации данного полиморфного маркера со значениями метаболических показателей глюкозотолерантности и функции β -клеток были обнаружены статистически достоверные различия. В группах «СД2+» и «СД2-» обнаружена корреляция между генотипами АG и GG и снижением уровня инсулина через 2 часа после ППТГ, а также снижением индекса НОМА- β .

При анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs9465871* гена *CDKAL1* в группах «СД2+» и «СД2-» были обнаружены статистически достоверные различия (табл. 8).

Таблица 8.

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs9465871* гена *CDKAL1* в группах «СД2+» и «СД2-»

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение χ^2	Уровень значимости p	OR	
	СД2+ n = 376	СД2- n = 210			значение	CI 95%
Аллель С	430 / 0,572	277 / 0,660	8,66	0,003	0,69	0,54 - 0,88
Аллель Т	322 / 0,428	143 / 0,340			1,45	1,13 - 1,86
Генотип СС	113 / 0,301	90 / 0,429	10,25	0,006	0,57	0,40 - 0,81
Генотип СТ	204 / 0,543	97 / 0,462			1,38	0,98 - 1,94
Генотип ТТ	59 / 0,157	23 / 0,110			1,51	0,90 - 2,53

Легко видеть, что у носителей аллеля *C* и генотипа *CC* понижен риск развития СД типа 2 ($OR = 0,69$ и $0,57$, соответственно), в то время у носителей аллеля *T* и генотипов *CT* и *TT* риск развития СД типа 2 увеличен ($OR = 1,45$, $1,38$ и $1,51$, соответственно).

При анализе ассоциации данного полиморфного маркера со значениями метаболических показателей глюкозотолерантности и функции β -клеток были обнаружены статистически достоверные различия. В группах «СД2+» и «СД2-» обнаружена корреляция между генотипами *CT* и *TT* и снижением уровня инсулина через 2 часа после ППГТ, а также снижением индекса НОМА- β . Кроме того в группе «СД2+» обнаружена корреляция между генотипами *CT* и *TT* и снижением базального уровня инсулина, а также увеличением концентрации глюкозы в крови

При анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs10946398* гена *CDKAL1* в группах «СД2+» и «СД2-» также были обнаружены статистически достоверные различия (табл. 9). Легко видеть, что у носителей аллеля *A* понижен риск развития СД типа 2 ($OR = 0,70$), в то время у носителей аллеля *C* риск развития СД типа 2 увеличен ($OR = 1,44$).

При анализе ассоциации данного полиморфного маркера со значениями метаболических показателей глюкозотолерантности и функции β -клеток были обнаружены статистически достоверные различия. В группах «СД2+» и «СД2-» наличие генотипа *AC* или *CC* было ассоциировано с более низкой концентрацией инсулина через 2 часа после ППГТ по сравнению с носителями генотипа *AA*. Также наблюдалось снижение индекса НОМА- β в группе «СД2+» у обладателей генотипов *AC* или *CC*.

Таблица 9.

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs10946398* гена *CDKAL1* в группах «СД2+» и «СД2-»

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение χ^2	Уровень значимости P	OR	
	СД2+ n = 376	СД2- n = 210			значение	CI 95%
Аллель <i>A</i>	564 / 0,750	341 / 0,812	5,87	0,015	0,70	0,52 - 0,93
Аллель <i>C</i>	188 / 0,250	79 / 0,188			1,44	1,07 - 1,93
Генотип <i>A/A</i>	218 / 0,580	141 / 0,671	5,38	0,068	0,68	0,47 - 0,96
Генотип <i>A/C</i>	128 / 0,340	59 / 0,281			1,32	0,91 - 1,91
Генотип <i>C/C</i>	30 / 0,080	10 / 0,048			1,73	0,83 - 3,62

При анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs7754840* гена *CDKAL1* в группах «СД2+» и «СД2-» достоверных статистических различий обнаружено не было (табл. 10).

Таблица 10.

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs7754840* гена *CDKAL1* в группах «СД2+» и «СД2-»

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение χ^2	Уровень значимости p
	СД2+ n = 376	СД2- n = 210		
Аллель <i>C</i>	548 / 0,730	295 / 0,702	1,00	0,316
Аллель <i>G</i>	202 / 0,270	125 / 0,298		
Генотип <i>CC</i>	192 / 0,511	97 / 0,462	1,28	0,526
Генотип <i>CG</i>	161 / 0,438	101 / 0,481		
Генотип <i>GG</i>	19 / 0,051	12 / 0,057		

При анализе ассоциации данного полиморфного маркера со значениями метаболических показателей глюкозотолерантности и функции β -клеток также не было обнаружено статистически достоверных различий.

2.6. Хромосомная область *CDKN2A/CDKN2B*. Ингибиторы циклинзависимых

киназ входят в семейство белков, участвующих в регуляции клеточного цикла, пролиферации и дифференциации клеток. В различных исследованиях было показано, что нарушения функций ингибиторов циклинзависимых киназ приводят к нескольким видам рака, развитию ишемической болезни сердца и сахарному диабету (Fajas et al, 2010).

Гены *CDKN2A* и *2B* расположены рядом на хромосоме 9p21. Продукты этих генов участвует в контроле пролиферации β -клеток. Гены *CDKN2A* и *2B* кодируют несколько продуктов (Sato et al, 2010) – белки p16INK4A и p14ARF (белковые продукты альтернативного сплайсинга гена *CDKN2A*), p15INK4B (продукт гена *CDKN2B* - ингибитор клеточного цикла) и ANRIL (некодирующая регуляторная РНК, синтезирующаяся с противоположной цепи ДНК).

Один из продуктов гена *CDKN2A*, p16INK4A, участвует в контроле пролиферации β -клеток. Было показано, что с возрастом происходит накопление в клетках p16INK4a/v. Это приводит к ингибированию киназы Cdk4 и к нарушению пролиферации β -клеток (Krishnamurthy et al, 2006). Вероятно, *CDKN2A* вовлечен в развитие сахарного диабета типа 2 вследствие уменьшения количества и регенеративного потенциала β -клеток при

старении, что приводит к общему снижению эндокринной функции поджелудочной железы (Teschen et al, 2009).

В исследованиях на мышах было показано, что продукт гена *CDKN2B* влияет на секрецию инсулина посредством регуляции экспрессии гена *E2F1* (Sherr et al, 2001). Транскрипционный фактор *E2F1* непосредственно контролирует экспрессию гена *KCNJ11*. В разных линиях мышей с нарушением функции одного из генов *CDKN-E2F1-KCNJ11*, наблюдалось ухудшение секреции инсулина (Rane et al, 1999).

При анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs10811661*, расположенного между генами *CDKN2A* и *2B*, в группах «СД2+» и «СД2-» были обнаружены статистически достоверные различия (табл. 11). Легко видеть, что у носителей аллеля *T* и генотипа *T/T* понижен риск развития СД типа 2 ($OR = 0,60$ и $0,55$, соответственно), в то время как у носителей аллеля *C* и генотипов *TC* и *CC* риск развития СД типа 2 увеличен ($OR = 1,66$, $1,20$ и $2,14$, соответственно).

Таблица 11.

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs10811661* гена *CDKN2A* в группах «СД2+» и «СД2-»

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение χ^2	Уровень значимости p	OR	
	СД2+ n = 375	СД2- n = 210			значение	CI 95%
Аллель <i>T</i>	424 / 0,565	287 / 0,683	15,72	0,0001	0,60	0,47 - 0,77
Аллель <i>C</i>	326 / 0,435	133 / 0,317			1,66	1,29 - 2,13
Генотип <i>TT</i>	124 / 0,331	99 / 0,471	14,98	0,0006	0,55	0,39 - 0,78
Генотип <i>CT</i>	176 / 0,469	89 / 0,424			1,20	0,86 - 1,69
Генотип <i>CC</i>	75 / 0,200	22 / 0,105			2,14	1,28 - 3,55

2.7. Ген белка, связывающего мРНК инсулиноподобного фактора роста 2 (*IGF2BP2*). Ген расположен на хромосоме 3q27.2. В семейство генов *IGFBP* входят 6 структурно схожих белков. Часть из них связываются с высоким сродством с инсулиноподобными факторами роста 1 и 2 (IGF-1, 2) (Bach et al, 2002; Firth et al, 2002). В 99% случаев продукт гена *IGF2BP2* образует комплекс с мРНК гена *IGF2*, что резко ускоряет деградацию молекул мРНК гена *IGF2* (Rajaram et al, 1997) и что, таким образом, регулирует уровень его трансляции. Предполагается, что ген *IGF2* непосредственно влияет на выживание β -клеток (Petrik et al, 1998).

При анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs4402960* гена *IGF2BP2* в группах «СД2+» и «СД2-» достоверных статистических

различий обнаружено не было (табл. 12). При анализе ассоциации данного полиморфного маркера со значениями метаболических показателей глюкозотолерантности и функции β -клеток также не было обнаружено статистически достоверных различий.

Таблица 12.

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs4402960* гена *IGF1B2* в группах «СД2+» и «СД2-»

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение χ^2	Уровень значимости p
	СД2+ (n = 376)	СД2- (n = 210)		
Аллель <i>G</i>	480 / 0,638	284 / 0,676	1,71	0,192
Аллель <i>T</i>	272 / 0,362	136 / 0,324		
Генотип <i>GG</i>	143 / 0,380	91 / 0,433	1,92	0,382
Генотип <i>GT</i>	194 / 0,516	102 / 0,486		
Генотип <i>TT</i>	39 / 0,104	17 / 0,081		

2.8. Хромосомная область *HHEX-IDE*. Одним из итогов нескольких масштабных геномных поисков стало обнаружение хромосомной области 10q24, включающей гены *HHEX* и *IDE*, ассоциированной с развитием СД типа 2. Ген *HHEX* кодирует транскрипционный фактор, экспрессия которого наблюдается на эмбриональной стадии в вентролатеральной части передней кишки, из которой в дальнейшем образуются поджелудочная железа и печень (Bort et al, 2004). Ген *IDE* кодирует белок инсулиназу, представляющую собой фермент, расщепляющий инсулин, который участвует в процессах деградации инсулина и других пептидных гормонов (Duckworth et al, 1998).

При анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs1111875* расположенного в области *HHEX-IDE* в группах «СД2+» и «СД2-» достоверных статистических различий обнаружено не было (табл. 13).

При анализе ассоциации данного полиморфного маркера со значениями метаболических показателей глюкозотолерантности и функции β -клеток также не было обнаружено статистически достоверных различий.

Таблица 13.

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs1111875* области *HHEX-IDE* в группах «СД2+» и «СД2-»

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение χ^2	Уровень значимости p
	СД2+ (n = 376)	СД2- (n = 210)		
Аллель G	478 / 0,636	269 / 0,641	0,03	0,871
Аллель A	274 / 0,364	151 / 0,359		
Генотип GG	148 / 0,395	84 / 0,398	0,05	0,976
Генотип GA	182 / 0,483	103 / 0,485		
Генотип AA	46 / 0,123	24 / 0,117		

2.9. Ген белка адипонектина (*ADIPOQ*). Белок адипонектин – продукт гена *ADIPOQ*, который расположен на хромосоме 3q27. Адипонектин вырабатывается клетками белой жировой ткани и относится к семейству коллектинов. Частично гомологичен с коллагеном VIII и X и комплементом C1q (Hotta et al, 2000). Имеются данные, что повышение концентрации эндогенного (Spranger et al, 2003), а также введение экзогенного рекомбинантного адипонектина, увеличивает чувствительность клеток к инсулину, а пониженная концентрация адипонектина является одной из причин развития инсулинорезистентности (Gu et al, 2004).

При анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs2241766* гена *ADIPOQ* в группах «СД2+» и «СД2-» достоверных статистических различий обнаружено не было (табл. 14).

Таблица 14.

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs2241766* гена *ADIPOQ* в группах «СД2+» и «СД2-»

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение χ^2	Уровень значимости p
	СД2+ (n = 376)	СД2- (n = 210)		
Аллель T	692 / 0,920	385 / 0,917	0,05	0,831
Аллель G	60 / 0,080	35 / 0,083		
Генотип TT	327 / 0,870	181 / 0,862	0,10	0,949
Генотип TG	38 / 0,101	23 / 0,110		
Генотип GG	11 / 0,029	6 / 0,029		

При анализе ассоциации данного полиморфного маркера со значениями метаболических показателей глюкозотолерантности и функции β -клеток были обнаружены статистически достоверные различия. В группах «СД2+» и «СД2-» уровень глюкозы через 2 часа после ППТГ оказался выше у носителей генотипов *GG* и *TG*. В группе «СД2+» генотипы *GG* и *TG* коррелируют с повышенным уровнем инсулина.

2.10. Гены рецепторов к адипонектину типа 1 и 2 (*ADIPOR1* и 2). Существуют

два вида рецепторов к адипонектину. Рецепторы типа 1 преимущественно располагаются в скелетной мускулатуре, а типа 2 экспрессируются преимущественно в печени. Ген *ADIPOR1* расположен на хромосоме 1q32, а ген *ADIPOR2* на хромосоме 12p13.33 (Yamauchi et al, 2003).

При анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs2275738* гена *ADIPOR1* в группах «СД2+» и «СД2-» достоверных статистических различий обнаружено не было (табл.15). В тоже время при анализе ассоциации данного полиморфного маркера со значениями метаболических показателей глюкозотолерантности и функции β -клеток были обнаружены статистически достоверные различия.

Таблица 15.

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs2275738* гена *ADIPOR1* в группах «СД2+» и «СД2-»

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение χ^2	Уровень значимости p
	СД2+ (n = 376)	СД2- (n = 210)		
Аллель T	393 / 0,523	205 / 0,486	1,47	0,226
Аллель C	359 / 0,477	215 / 0,514		
Генотип TT	122 / 0,324	58 / 0,274	1,65	0,437
Генотип CT	149 / 0,396	99 / 0,425		
Генотип CC	105 / 0,279	63 / 0,302		

В группе «СД2+» наблюдался пониженный уровень базального инсулина, инсулина через 2 часа после ППТГ и увеличение индекса НОМА-IR у носителей генотипов *AG* и *GG* по сравнению с *AA*. В группе «СД2-» у носителей генотипов *CT* и *TT* был повышен уровень концентрации глюкозы через 2 часа после ППТГ.

При анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs11061971* гена *ADIPOR2* в группах «СД2+» и «СД2-» были обнаружены статистически достоверные различия (табл.16). Легко видеть, что носительство аллеля *A* ассоциировано со снижением риска развития СД типа 2 ($OR = 0,76$), в то время как у носителей аллеля *T* риск развития СД типа 2 был существенно выше ($OR = 1,31$).

Таблица 16.

**Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов
полиморфного маркера *rs11061971* гена *ADIPOR2* в группах «СД2+» и «СД2-»**

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение χ^2	Уровень значимости p	OR	
	СД2+ n = 376	СД2- n = 210			значение	CI 95%
Аллель А	452 / 0,601	279 / 0,664	4,59	0,032	0,76	0,59 - 0,98
Аллель Т	300 / 0,399	141 / 0,336			1,31	1,02 - 1,69
Генотип АА	139 / 0,370	92 / 0,438	4,72	0,094	0,75	0,53 - 1,06
Генотип АТ	174 / 0,463	95 / 0,452			1,04	0,74 - 1,46
Генотип ТТ	63 / 0,168	23 / 0,110			1,64	0,98 - 2,73

При анализе ассоциации данного полиморфного маркера со значениями метаболических показателей глюкозотолерантности и функции β -клеток были обнаружены статистически достоверные различия. В группах «СД2+» и «СД2-» наблюдается повышение базального уровня инсулина для генотипов АТ и ТТ по сравнению с генотипом АА. В группе «СД2+» индекс НОМА-IR у носителей генотипов АТ и ТТ оказался также повышенным.

При анализе распределения частот аллелей и генотипов другого полиморфного маркера (*rs16928751*) гена *ADIPOR2* в группах «СД2+» и «СД2-» достоверных статистических различий обнаружено не было (табл. 17).

Таблица 17.

**Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов
полиморфного маркера *rs16928751* гена *ADIPOR2* в группах «СД2+» и «СД2-»**

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение χ^2	Уровень значимости p
	СД2+ (n = 376)	СД2- (n = 210)		
Аллель G	621 / 0,826	360 / 0,857	1,94	0,164
Аллель А	131 / 0,174	60 / 0,143		
Генотип GG	258 / 0,686	154 / 0,733	2,05	0,359
Генотип GA	105 / 0,279	52 / 0,248		
Генотип AA	13 / 0,035	4 / 0,019		

Однако при анализе ассоциации данного полиморфного маркера со значениями метаболических показателей глюкозотолерантности и функции β -клеток были обнаружены статистически достоверные различия. Для носителей генотипов GG и GA характерно повышение базального уровня инсулина и индекса НОМА-IR в обоих исследуемых группах. В группе «СД2+» уровень инсулина через 2 часа после ППТТ был выше у носителей генотипов GG и GA.

2.11. Ген, ассоциированный с ожирением и увеличением массы жировой ткани (*FTO*). Ген *FTO* расположен на хромосоме 16q12.2. До сих пор остается не совсем ясна функциональная роль этого гена в развитии ожирения. Экспрессия гена *FTO* наблюдается в различных тканях особенно в гипоталамусе, печени, мышечной ткани, адипоцитах и β -клетках поджелудочной железы (Stratigopoulos et al, 2008). При анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs8050136* гена *FTO* в группах «СД2+» и «СД2-» достоверных статистических различий обнаружено не было (табл. 18).

Таблица 18.

**Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов
полиморфного маркера *rs8050136* гена *FTO* в группах «СД2+» и «СД2-»**

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение χ^2	Уровень значимости p
	СД2+ (n = 376)	СД2- (n = 210)		
Аллель С	612 / 0,809	346 / 0,824	0,39	0,533
Аллель А	144 / 0,191	74 / 0,176		
Генотип СС	253 / 0,668	145 / 0,690	0,36	0,835
Генотип АС	106 / 0,281	56 / 0,267		
Генотип АА	19 / 0,050	9 / 0,043		

Однако при анализе ассоциации данного полиморфного маркера со значениями метаболических показателей глюкозотолерантности и функции β -клеток нами удалось обнаружить статистически достоверные различия. В группе «СД2+» индекс НОМА-IR был увеличен у носителей генотипов АС и АА.

2.12. Рецептор активируемый пролифератором перексисом типа $\gamma 2$ (*PPARG2*). Рецептор PPAR $\gamma 2$ кодируется геном *PPARG2*, расположенным на хромосоме 3p25. PPAR $\gamma 2$, образующий гетеродимер с ретиноидным рецептором, вовлечен в контроль экспрессии генов, участвующих в регуляции обмена жирных кислот и адипогенез (Cecil et al, 2006). Мутации в гене *PPARG2* приводят к развитию синдрома, который проявляется как комплекс клинических симптомов: для него характерны инсулинорезистентность, дислипидемия, гипертензия. Все это приводит к нарушению действия инсулина на ткани, увеличению массы тела и нарушению гомеостаза глюкозы (Yen et al, 1997).

При анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs1801282* гена *PPARG2* в группах «СД2+» и «СД2-» были обнаружены статистически достоверные различия (табл.19).

Таблица 19.

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs1801282* гена *PPARG2* в группах «СД2+» и «СД2-»

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение χ^2	Уровень значимости p	OR	
	СД2+ n = 376	СД2- n = 210			Значение	CI 95%
Аллель А	673 / 0,895	358 / 0,852	4,61	0,0317	1,48	1,03 - 2,11
Аллель С	79 / 0,105	62 / 0,148			0,68	0,47 - 0,97
Генотип АА	301 / 0,801	153 / 0,729	4,64	0,0982	1,50	1,01 - 2,22
Генотип АС	71 / 0,189	52 / 0,248			0,71	0,47 - 1,06
Генотип СС	4 / 0,011	5 / 0,024			0,44	0,12 - 1,66

Легко видеть, что у носителей аллеля *C* понижен риск развития СД типа 2 ($OR = 0,67$), в то время у носителей аллеля *A* риск развития СД типа 2 был увеличен ($OR = 1,50$).

При анализе ассоциации данного полиморфного маркера со значениями метаболических показателей глюкозотолерантности и функции β -клеток также были обнаружены статистически достоверные различия. В группе «СД2-» наблюдалось уменьшение базального уровня инсулина и глюкозы, уровня глюкозы через 2 часа после ППТГ в случае носителей генотипов *АС* и *СС*. В группе «СД2+» наблюдалось уменьшение уровня инсулина через 2 часа после ППТГ и снижение индекса НОМА-IR у носителей генотипов *СС* и *АС*.

Заключение

На основании полученных нами данных, можно сделать вывод о том, что в русской популяции основную роль в развитии СД типа 2 играют гены, влияющие на уровень синтеза и секреции инсулина в β -клетках поджелудочной железы (*ABCC8*, *KCNJ11*, *TCF7L2*, *SLC30A8*). В то же время гены, определяющие пониженную чувствительность периферических тканей к действию инсулина (*PPARG2*, *ADIPOQ*, *ADIPOR1* и *ADIPOR2*), в гораздо меньшей степени ассоциированы с развитием СД типа 2. Ряд генов (*IGF2BP2*, *HHEX/IDE*, *FTO*, *ADIPOQ*), для которых была обнаружена ассоциация с СД типа 2 в других популяциях, в русской популяции не были ассоциированы с этим заболеванием. В тоже время следует отметить, что один из полиморфных маркеров гена *ADIPOR2* показал ассоциацию с развитием СД типа 2 в

русской популяции, хотя в полных геномных поисках ассоциация этого гена с СД типа 2 не была обнаружена.

Все эти данные говорят о важности исследования предрасполагающих генетических факторов, вклад которых в развитие заболевания существенно изменяется в зависимости от популяции. Выявление генетических маркеров риска СД типа 2 позволяет лучше понять основной патологический механизм развития этого заболевания и в соответствии с этим выбрать оптимальную терапию заболевания, а также использовать полученные данные для профилактики СД типа 2 у здоровых людей.

Выводы

1. Обнаружена ассоциация полиморфного маркера *rs1799859* гена *ABCC8* с СД типа 2 в русской популяции. Было показано, что наличие аллеля *A*, генотипа *GA* и *AA* повышало риск развития СД типа 2.
2. Обнаружена ассоциация полиморфного маркера *rs5219* гена *KCNJ11* с СД типа 2 в русской популяции. Было показано, что наличие *Lys* и генотипа *Glu/Lys* и *Lys/Lys* повышало риск развития СД типа 2.
3. Обнаружена ассоциация полиморфного маркера *rs12255372* гена *TCF7L2* с СД типа 2 в русской популяции. Было показано, что наличие аллеля *T* и генотипа *TT* повышало риск развития СД типа 2.
4. Обнаружена ассоциация полиморфного маркера *rs13266634* гена *SLC30A8* с СД типа 2 в русской популяции. Было показано, что наличие аллеля *C* и генотипа *CC* повышало риск развития СД типа 2.
5. Обнаружена ассоциация полиморфных маркеров *rs7756992*, *rs10946398* и *rs9465871* гена *CDKAL1* с СД типа 2 в русской популяции. У носителей аллеля *G* (*rs7756992*) и генотипа *GG*, *C* (*rs10946398*) и генотипов *АС* и *СС*, аллеля *T* (*rs9465871*) и генотипов *CT* и *TT* риск развития СД типа 2 был увеличен.
6. Обнаружена ассоциация полиморфного маркера *rs10811661* в области генов *CDKN2B/2A* с СД2 в русской популяции. Было показано, что у носителей аллеля *C* и генотипов *T/C* и *C/C* риск развития СД типа 2 был увеличен.
7. Обнаружена ассоциация полиморфного маркера *rs11061971* гена *ADIPOR2* с СД типа 2 в русской популяции. Было показано, что у носителей аллеля *T* риск развития СД типа 2 был увеличен.

8. Обнаружена ассоциация полиморфного маркера *rs1801282* гена *PPARG2* с СД типа 2 в русской популяции. Было показано, что у носителей аллеля *A* риск развития СД типа 2 был увеличен.
9. Полиморфные маркеры *rs1799859* гена *ABCC8*, *rs12255372* и *rs7903146* гена *TCF7L2*, *rs13266634* гена *SLC30A8*, *rs7756992*, *rs10946398* и *rs9465871* гена *CDKAL1* и *rs10811661* в области генов *CDKN2B/2A* ассоциированы с понижением индекса НОМА-β. Варианты генов связанные с пониженным индексом НОМА-β вовлечены в развитие СД типа 2 через нарушения функции β-клеток. Полиморфные маркеры *rs11061971* и *rs16928751* гена *ADIPOR2*, *rs2275738* гена *ADIPOR1*, *rs1801282* гена *PPARG2* и *rs8050136* гена *FTO* ассоциированы с повышением индекса НОМА-IR. Варианты генов связанные с повышенным индексом НОМА-IR участвуют в патогенезе СД типа 2 через развитие устойчивости к инсулину в периферических тканях.

Список опубликованных автором работ:

1. Potapov V.A., Chistiakov D.A., Dubinina A., Shamkhalova M.S., Shestakova M.V., Nosikov V.V. "Adiponectin and adiponectin receptor gene variants in relation to type 2 diabetes and insulin resistance-related phenotypes." *Review Diabetes Research*, 5(1), 28-37 (2008).
2. Potapov V.A., Chistiakov D.A., Shamkhalova M.S., Shestakova M.V., Nosikov V.V." *TCF7L2 rs12255372* and *SLC30A8 rs13266634* confer susceptibility to type 2 diabetes in a Russian population." *Diabetes and Metabolic Syndrome Clinical Research Review*,3(4), 219-223 (2009).
3. Chistiakov D.A., Potapov V.A., Khodirev D.S., Shamkhalova M.S., Shestakova M.V., Nosikov V.V. "The *PPARγ Pro12Ala* variant is associated with insulin sensitivity in Russian normoglycaemic and type 2 diabetic subjects." *Diabetes Vascular Disease Research*, 7(1), 56-62 (2010).
4. Потапов, В.А., Шамхалова, М.Н., Сметанина, С.А., Бельчикова, Л.Н., Суплотова, Л.А., Шестакова, М.В., Носиков, В.В. (2010) Полиморфные маркеры *rs12255372* и *rs13266634* генов *TCF7L2* и *SLC30A8* связаны с развитием сахарного диабета типа 2 в русской популяции. *Генетика*, 46(8), 1123-1231 (2010).

5. Chistiakov D.A., Potapov V.A., Khodirev D.C., Shamkhalova D.S., Shestakova M.V., Nosikov V.V. "Replication of association between polymorphisms of the pancreatic ATP-sensitive potassium channel and susceptibility to type 2 diabetes in two Russian urban populations." *Central European Journal of Biology*, 5(1), 67-77 (2010).
6. Потапов В.А., Фесенко Д.О., Ходырев Д.С., Никитин А.Г., Чистяков Д.А., Наседкина Т.В., Носиков В.В. Молекулярно-генетическая диагностика подтипов сахарного диабета типа 2 с использованием биологического чипа. Тезисы *V-ого съезда Вавиловского общества генетиков и селекционеров*, стр. 483, Москва, Россия (21 – 28 июня 2009 г.).
7. Потапов, В.А., Чистяков, Д.А., Шамхалова, М.Ш., Шестакова, М.В., Суплотова, Л.А., Носиков, В.В. Изучение ассоциации полиморфных маркеров генов *ABCC8*, *KCNJ11*, *TCF7L2*, *SLC30A8* и *PPARG2* с сахарным диабетом типа 2. Материалы *VI-ого Съезда Российского общества медицинских генетиков*, стр. 147, г. Ростов-на Дону, Россия (14 – 18 мая 2010 г.).
8. Потапов, В.А., Чистяков, Д.А., Железнякова, А.А., Сметанина, С.А., Суплотова, Л.А., Шестакова, М.В., Носиков, В.В. Достижения и перспективы молекулярной генетики сахарного диабета типа 2. Сборник тезисов *V-ого Всероссийского диабетологического конгресса*, стр. 85, Москва, Россия (23 – 26 мая 2010 г.).