

*На правах рукописи*

**ВАХРОМЕЕВА**

Ксения Александровна

**ПОЛИМОРФНЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ  
МАРКЕРЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА  
И ИХ АССОЦИАЦИИ С КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ  
ПОКАЗАТЕЛЯМИ В РУССКОЙ ПОПУЛЯЦИИ**

14.01.02 – эндокринология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Тюмень - 2015

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Тюменская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор  
*Суплотова Людмила Александровна*

**Научный консультант:**

доктор биологических наук, профессор  
*Носиков Валерий Вячеславович*

**Официальные оппоненты:**

*Бирюкова Елена Валерьевна*

доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

*Петунина Нина Александровна*

доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой эндокринологии Института профессионального образования ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится 12 мая 2015 года в 10:00 на заседании диссертационного совета Д 208.101.02 при ГБОУ ВПО ТюмГМА Минздрава России, по адресу: г. Тюмень, ул. Одесская, 54.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ГБОУ ВПО ТюмГМА Минздрава России [www.tyumsma.ru](http://www.tyumsma.ru).

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук



Л. В. Вихарева

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

В настоящее время сахарный диабет 2-го типа (СД2) является наиболее частой формой сахарного диабета и характеризуется развитием специфических микро- и макрососудистых осложнений, приводящих к ранней инвалидизации и преждевременной смерти пациентов. Медицинская и социальная значимость СД2 обуславливает особую роль мероприятий по его профилактике, ранней диагностике и предупреждению осложнений (Morrish et al., 2001; IDF Diabetes Atlas, 2013).

По своей природе СД2 – генетически детерминированное заболевание с полигенным типом наследования. Сегодня вследствие активного внедрения в клиническую практику технологических достижений современной медицинской науки, в частности, методов молекулярно-генетического анализа, становится возможным формирование подходов к профилактике и доклинической диагностике СД2, базирующихся на понимании молекулярных основ его этиологии и патогенеза. В последние годы активно изучаются генетические аспекты развития СД2, его осложнений и сопутствующих метаболических нарушений во многих популяциях. В настоящий момент во французской (Sladek et al., 2007), финской и шведской (Saxena et al., 2007), британской (Zeggini et al., 2007), исландской (Steinthorsdottir et al., 2007), китайской (Tsai et al., 2010), японской (Yamauchi et al., 2010) популяциях установлены группы полиморфных генетических маркеров, ассоциированных с развитием СД2. Однако несмотря на понимание значительной роли наследственных факторов в формировании СД2, генетическая составляющая, ответственная за его развитие, до сих пор полностью не установлена. Объединение в мета-анализы популяционных данных также не дало однозначного ответа на вопрос о генетических дефектах при СД2 (Billings et al., 2010; Herder et al., 2011). Очевидно, это связано с его сложной природой, как многофакторного заболевания, то есть с необходимостью исследования роли большого числа полиморфных генетических маркеров, их взаимодействий, а также взаимосвязей между наследственной предрасположенностью и средовыми факторами. Разнообразие генетических маркеров, характерных для различных популяционных групп, подтверждает особую значимость этнической составляющей для выявления наследственных рисков. В русской популяции исследованы отдельные гены-кандидаты (Майоров А.Ю., 2009; Чистяков Д.А. с соав., 2010; Потапов В.А., 2010; Рожнова Н.А., 2011; Бондарь И.А. с соав., 2014), что определяет актуальность и необходимость подробного, комплексного изучения генетических основ СД2 в русской популяции, с учетом тестирования многих аллельных вариантов генов-кандидатов, анализа их сочетаний, а также ассоциаций с клиническими и гормонально-метаболическими проявлениями. Настоящее исследование выполнено в рамках государственного контракта по программе «СТАРТ-12», при государственной поддержке в форме субсидии за счет средств бюджета Тюменской области на создание опытного образца технологической инновации, при грантовой поддержке Тюменского регионального медицинского общества в области исследований и внедрения инновационных технологий в области здравоохранения.

**Цель исследования:** установить ассоциации полиморфных генетических маркеров с СД2 и клинико-метаболическими факторами риска развития заболевания в русской популяции Тюменской области.

**Задачи исследования:**

1. Изучить ассоциации 96 полиморфных генетических маркеров с развитием СД2 в русской популяции Тюменской области.
2. Оценить риски развития СД2 у носителей различных аллелей и генотипов изучаемых полиморфных генетических маркеров, ассоциированных с СД2.
3. Определить вклад в развитие СД2 сочетаний аллелей и генотипов полиморфных генетических маркеров, ассоциированных с СД2, с помощью полигенного анализа.
4. Провести анализ ассоциации 96 полиморфных генетических маркеров с клиническими и метаболическими факторами риска СД2.

**Научная новизна исследования**

Впервые в русской популяции Тюменской области установлены ассоциации с СД2 полиморфных маркеров *rs11642841* гена *FTO*, ассоциированного с жировой массой и ожирением, *rs571312* гена рецептора меланокортина-4 (*MC4R*), *rs2943634* гена субстрата инсулинового рецептора-1 (*IRS1*), *rs1470579* гена белка 2, связывающего инсулиноподобный фактор роста-2 (*IGF2BP2*), *rs163184* гена, кодирующего субъединицу-1 канала, зависящего от ионов калия (*KCNQ1*), *rs11924032* гена внутриклеточного транспортера глюкозы типа 2 (*SLC2A2*), *rs11634397* гена, кодирующего домен 6 цинкового пальца (*ZFAND6*), *rs7172432* гена, кодирующего домен C2, зависящий от ионов кальция (*C2CD4A*).

Впервые получены данные, свидетельствующие, что повышают риск развития СД2 в русской популяции Тюменской области аллель *A* и генотип *AA* маркера *rs571312* гена *MC4R*, аллель *C* и генотип *CC* маркера *rs2943634* гена *IRS1*, аллель *C* маркера *rs1470579* гена *IGF2BP2*, генотип *GG* маркера *rs163184* гена *KCNQ1*, аллель *A* маркера *rs7172432* гена *C2CD4A*.

Впервые выявлено, что с пониженным риском развития СД2 в русской популяции Тюменской области ассоциированы генотип *CC* маркера *rs11642841* гена *FTO*, аллель *C* и генотип *CC* маркера *rs571312* гена *MC4R*, аллель *A* и генотип *AC* маркера *rs2943634* гена *IRS1*, аллель *A* маркера *rs1470579* гена *IGF2BP2*, генотип *AG* маркера *rs11924032* гена *SLC2A2*, аллель *G* маркера *rs7172432* гена *C2CD4A*, генотип *AG* маркера *rs11634397* гена *ZFAND6*.

Впервые при анализе многих генов установлены ассоциации сочетаний аллелей *A* маркера *rs11642841* гена *FTO* и аллеля *A* маркера *rs7172432* гена *C2CD4A* с повышенным риском развития СД2 в русской популяции Тюменской области.

Впервые получены данные о распределении частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров *rs12779790* (*CDC123/CAMK1D*), *rs163184*, *rs231262* и *rs2237892* (*KCNQ1*), *rs7593730* (*RBMS1-ITGB6*), *rs2943634* (*IRS1*), *rs10830963* и *rs1387153* (*MTNR1B*), *rs11708067* (*ADCY5*), *rs340874* (*PROX1*), *rs2191349* и *rs10244051* (*DGKB-TMEM195*), *rs7957197* (*HNF1A*), *rs1531343* (*HMGA2*), *rs13292136* (*CHCHD9*), *rs243021* (*BCL11A*), *rs4457053* (*ZBED3*), *rs972283*

(*KLF14*), *rs896854* (*TP53INP1*), *rs1552224* (*CENTD2*), *rs8042680* (*PRC1*), *rs5945326* (*DUSP9*), *rs12454712* (*BCL2*), *rs16906158* (*FOLH1*), *rs11671664* (*GIPR*), *rs11924032* (*SLC2A2*), *rs7172432* (*C2CD4A-C2CD4B*), *rs6815464* (*MAEA*), *rs7041847* (*GLIS3*), *rs6017317* (*FITM2-R3HDML-HNF4A*), *rs831571* (*PSMD6*), *rs9470794* (*ZFAND3*), *rs3786897* (*PEPD*), *rs11920090* (*SLC2A2*), *rs560887* (*G6PC2*), *rs7034200* (*GLIS3*), *rs10885122* (*ADRA2A*), *rs11605924* (*CRY2*), *rs7944584* (*MADD*), *rs174550* (*FADS1*), *rs35767* (*IGF1*), *rs11071657* (*C2CD4B*), *rs16926246* (*HK1*), *rs1046896* (*FN3K*), *rs1800562* (*HFE*), *rs855791* (*TMPRSS6*), *rs4737009* (*ANK1*), *rs552976* (*G6PC2*), *rs11642841* и *rs1558902* (*FTO*), *rs2867125* (*TMEM18*), *rs571312* (*MC4R*), *rs10938397* (*GNPDA*), *rs646776* (*CELSR2-PSRC1-SORT1*), *rs579459* (*ABO*), *rs12413409* (*CYP17A1-CNNM2-NT5C2*), *rs964184* (*ZNF259-APOA5-A4-C3-A1*), *rs1122608* и *rs2228671* (*LDLR*) у пациентов с СД2 и контрольной группы в русской популяции Тюменской области.

Впервые установлено, что в русской популяции Тюменской области повышающими риск развития ожирения являются аллель *A* маркера *rs11642841* гена *FTO*, аллель *A* маркера *rs1558902* гена *FTO*, аллель *A* и генотип *AA* маркера *rs243021* гена *BCL11A*, а снижающими риск являются аллель *C* и генотип *CC* маркера *rs11642841* гена *FTO*, аллель *T* маркера *rs1558902* гена *FTO*, аллель *G* маркера *rs243021* гена *BCL11A*.

Впервые обнаружено, что с риском развития ИР в русской популяции Тюменской области ассоциированы аллель *A* маркера *rs11642841* гена *FTO*, генотип *AC* маркера *rs8050136* гена *FTO*, аллель *A* маркера *rs7172432* гена *C2CD4A*, аллель *A* и генотип *AA* маркера *rs571312* гена *MC4R*, аллель *C* маркера *rs7593730* в области *RBMS1-ITGB6*, аллель *A* маркера *rs7172432* гена *C2CD4A*, а со снижением риска развития ИР связаны аллель *G* маркера *rs7172432* гена *C2CD4A*, аллель *C* и генотип *CC* маркера *rs11642841* гена *FTO*, аллель *T* маркера *rs7593730* в области *RBMS1-ITGB6*, аллель *C* и генотип *CC* маркера *rs571312* гена *MC4R*.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Полученные данные расширяют наши представления о генетике СД2 в русской популяции. Сбор и анализ данных о распределении частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров СД2, расчет относительных рисков носительства определенных аллелей, генотипов и их сочетаний в конкретных популяциях являются основой развития методов персонафицированной медицины. Так, по результатам выполненной диссертационной работы в Федеральной службе по интеллектуальной собственности получено свидетельство о регистрации базы данных «Набор генетических полиморфизмов для проведения генетического тестирования индивидуальной предрасположенности к сахарному диабету 2 типа» (№ 2014620078 от 13.01.14). Выявленные ассоциации полиморфных генетических маркеров с клинико-метаболическими показателями в перспективе могут быть использованы для формирования групп пациентов с высоким риском развития СД2, требующих применения индивидуальных программ профилактики.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Развитие СД2 в русской популяции Тюменской области ассоциировано с полиморфными маркерами *rs2943641* и *rs2943634* гена *IRS1*, *rs8050136* и *rs11642841* гена *FTO*, *rs571312* гена *MC4R*, *rs1470579* гена *IGF2BP2*, *rs163184* гена *KCNQ1*, *rs11924032* гена *SLC2A2*, *rs11634397* гена *FAND6*, *rs7172432* гена *C2CD4A*.

2. Развитие ожирения в русской популяции Тюменской области связано с носительством *rs8050136*, *rs11642841* и *rs1558902* гена *FTO*, *rs2241766* гена *ADIPOQ*, *rs243021* гена *BCL11A*.

3. Полиморфные маркеры *rs8050136* и *rs11642841* гена *FTO*, *rs7172932* гена *C2CD4A2*, *rs571312* гена *MC4R*, *rs16928751* гена *ADIPOR2* и *rs7593730* в области *PBMS1-ITGB6* ассоциированы с развитием ИР в русской популяции Тюменской области.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в работу эндокринологического отделения ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1». Полученные данные используются в учебно-педагогической работе кафедры терапии с курсом эндокринологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО ТюмГМА Минздрава России.

### **Апробация результатов исследования**

Основные аспекты диссертационной работы были представлены и обсуждались на 54-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием (Астана, 2012), на VI Всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва, 2012), на конгрессе «Человек и лекарство. Урал-2012» (Тюмень, 2012), на XIII-ой Всероссийской Выставке Научно-технического творчества молодежи (Москва, 2013), на I научно-практической конференции «Клинические наблюдения и научные исследования аспирантов, интернов и ординаторов» (Тюмень, 2014), на выставке «Информационные технологии в медицине» (Москва, 2012, 2014). Результаты работы отмечены дипломом 1-й степени на 54-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием (Астана, 2012), дипломом 1-й степени на I научно-практической конференции «Клинические наблюдения и научные исследования аспирантов, интернов и ординаторов» (Тюмень, 2014), медалью ВВЦ «За успехи в научно-техническом творчестве» (Москва, 2013). Официальная апробация диссертации состоялась на заседании проблемной комиссии «Современные технологии диагностики, лечения и профилактики внутренних заболеваний (эндокринология, неврология, дерматовенерология, психиатрия, офтальмология) – терапевтические аспекты» в ГБОУ ВПО ТюмГМА Минздрава России (протокол № 3 от 12.11.14).

### **Публикации**

Материалы диссертации отражены в 13 научных публикациях, из них 3 статьи опубликованы в журналах из перечня Всероссийской аттестационной комиссии.

## Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 131 странице машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 37 таблицами и 7 рисунками. Список литературы включает 241 наименование, в том числе 65 отечественных и 176 зарубежных источников.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Диссертационная работа выполнена на базе ГБОУ ВПО ТюмГМА Минздрава России (ректор – член-корр. РАН И.В. Медведева) в соответствии с положениями Конституции Российской Федерации и Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей».

В исследование при добровольном информированном согласии были включены 192 неродственных испытуемых женского (n=120) и мужского (n=72) пола. Набор пациентов проведен в Многопрофильной клинике ГБОУ ВПО ТюмГМА Минздрава России (главный врач – Р.Н. Багиров), а также ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1» (главный врач – С.Е. Ярцев). В соответствии с дизайном исследования сформированы 2 группы испытуемых (рис. 1). В основную группу были включены 36 (37,5%) мужчин и 60 (62,5%) женщин – всего 96 пациентов с СД2. В основной группе средний возраст на момент обследования составлял 52,5 [44,5; 62,0] года, а стаж СД2 – 4,0 [2,0; 9,0] года. Группа контроля представлена 96 условно здоровыми индивидами, из них 36 (37,5%) мужчин и 60 (62,5%) женщин русской национальности, без ожирения, имеющих показатели общего холестерина и толерантность к глюкозе в пределах нормы. Средний возраст в группе контроля составил 47,0 [30,0; 74,0] лет и был сопоставим с основной группой (p=0,29).

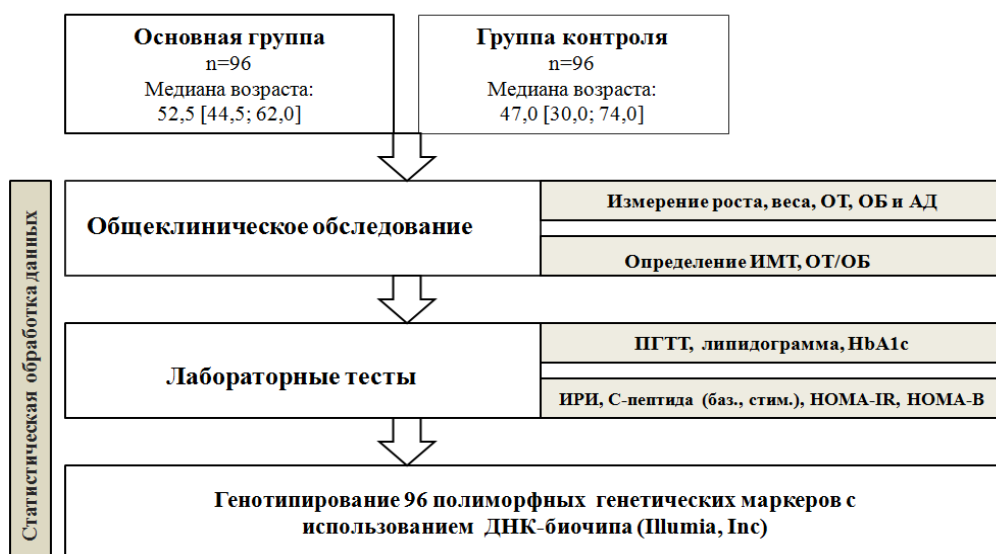


Рис. 1. Схема исследования полиморфных генетических маркеров сахарного диабета 2-го типа

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины с установленным согласно критериям ВОЗ (1999) диагнозом СД2, русской национальности, проживающие на территории Тюменской области. Этническую принадлежность выясняли путем индивидуального опроса, учитывая данные до третьего поколения.

Критерии исключения из исследования: пациенты с подтвержденным диагнозом сахарного диабета 1-го типа, больные гестационным диабетом, а также индивиды, имеющие клинические симптомы вторичного диабета.

Все участники проходили общеклиническое обследование с оценкой жалоб, изучением анамнеза заболевания, наследственности и объективных данных клинического осмотра. Постановку клинического диагноза СД2 проводили согласно критериям ВОЗ (1999). Оценка массы тела осуществлялась с использованием индекса массы тела, установление типа распределения жировой клетчатки осуществлялось по индексу отношения объема талии к бедрам согласно рекомендациям ВОЗ (1997). Артериальная гипертензия была верифицирована в соответствии с рекомендациями Всероссийского национального общества кардиологов (2008). Лабораторная диагностика проводилась в клиничко-биохимической лаборатории Многопрофильной клиники ГБОУ ВПО ТюмГМА Минздрава России (зав. лабораторией - Н.Ю. Южакова). Для оценки состояния углеводного обмена применялся пероральный глюкозо-толерантный тест с исследованием базальной и стимулированной концентрации глюкозы («Glucose», Biosystems), иммунореактивного инсулина («DRG Insulin ELISA EIA-2935») и С-пептида («Beringwerke-AG»). Дополнительно исследовались уровни аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы («АСТ», Biocon), липидограмма («Холестерол», Biosystems; «Триглицериды», Biocon; «HDL холестерин», Human). Уровни гликированного гемоглобина (HbA1c) определяли на анализаторе DCA2000+ (Bayer). Для определения ИР и функциональной активности В-клеток поджелудочной железы применялась математическая модель оценки гомеостаза (Homeostasis Model Assessment – НОМА), в частности, индекс НОМА-IR и индекс НОМА-В.

Генотипирование образцов ДНК 192 участников исследования проведено в лаборатории ЗАО «Геноаналитика» (директор по науке – к. ф-м. н. А.М. Мазур) научного парка МГУ, г. Москва (лицензия № ЛО-77-01-005379). Идентификация генотипов полиморфных маркеров проводилась по протоколу BeadChip GoldenGate Illumina ([http://support.illumina.com/downloads/goldengate\\_genotyping\\_assay\\_guide\\_\(15004006\\_b\).ilmn](http://support.illumina.com/downloads/goldengate_genotyping_assay_guide_(15004006_b).ilmn)) с использованием синтезированного ДНК-биочипа, содержащего 96 однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с СД2 в европейской популяции *rs1801282 (PPARG)*, *rs5219 (KCNJ11)*, *rs7903146* и *rs12255372 (TCF7L2)*, *rs13266634 (SLC30A8)*, *rs1111875* и *rs5015480 (HHEX)*, *rs7754840 (CDKAL1)*, *rs4402960* и *rs1470579 (IGF2BP2)*, *rs10811661 (CDKN2A/B)*, *rs1801214* и *rs10010131 (WFS1)*, *rs757210* и *rs4430796 (HNF1B)*, *rs7961581 (TSPAN8)*, *rs4607103 (ADAMTS9)*, *rs10923931 (NOTCH2)*, *rs12779790 (CDC123/CAMK1D)*, *rs7578597 (THADA)*, *rs864745 (JAZF1)*, *rs163184*, *rs231262* и *rs2237892 (KCNQ1)*, *rs7593730 (RBMS1-ITGB6)*, *rs2943641*



и *rs2943634 (IRS1)*, *rs10830963*, *rs1387153 (MTNR1B)*, *rs11708067 (ADCY5)*, *rs340874 (PROX1)*, *rs4607517* и *rs1799884 (GCK)*, *rs780094 (GCKR)*, *rs2191349* и *rs10244051 (DGKB-TMEM195)*, *rs7957197 (HNF1A)*, *rs1531343 (HMGA2)*, *rs13292136 (CHCHD9)*, *rs243021 (BCL11A)*, *rs4457053 (ZBED3)*, *rs972283 (KLF14)*, *rs896854 (TP53INP1)*, *rs1552224 (CENTD2)*, *rs8042680 (PRC1)*, *rs5945326 (DUSP9)*, *rs3794991 (GATAD2A)*, *rs10770141 (TH/INS)*, *rs12454712 (BCL2)*, *rs16906158 (FOLH1)*, *rs11671664 (GIPR)*, *rs11924032 (SLC2A2)*, *rs11061971* и *rs16928751 (ADIPOR2)*, *rs2241766* и *rs1501299 (ADIPOQ)*, *rs7756992* и *rs10946398 (CDKAL1)*; с СД2 в азиатских популяциях *rs76124633 (URE2E2)*, *rs7172432 (C2CD4A-C2CD4B)*, *rs2237892 (KCNQ1)*, *rs6815464 (MAEA)*, *rs7041847 (GLIS3)*, *rs6017317 (FITM2-R3HDML-HNF4A)*, *rs831571 (PSMD6)*, *rs9470794 (ZFAND3)*, *rs3786897 (PEPD)*; с различными нарушениями углеводного обмена *rs11920090 (SLC2A2)*, *rs560887 (G6PC2)*, *rs7034200 (GLIS3)*, *rs10885122 (ADRA2A)*, *rs11605924 (CRY2)*, *rs7944584 (MADD)*, *rs174550 (FADS1)*, *rs35767 (IGF1)*, *rs11071657 (C2CD4B)*, *rs16926246 (HK1)*, *rs1046896 (FN3K)*, *rs1800562 (HFE)*, *rs855791 (TMPRSS6)*, *rs4737009 (ANK1)*, *rs552976 (G6PC2)*, *rs1799884 (GCK)*, *rs1387153 (MTNR1B)*; с ожирением *rs8050136*, *rs11642841* и *rs1558902 (FTO)*, *rs2867125 (TMEM18)*, *rs571312 (MC4R)*, *rs10938397 (GNPDA)*, а также с нарушенным липидным обменом и артериальной гипертонией *rs646776 (CELSR2-PSRC1-SORT1)*, *rs3798220 (LPA)*, *rs579459 (ABO)*, *rs12413409 (CYP17A1-CNNM2-NT5C2)*, *rs964184 (ZNF259-APOA5-A4-C3-A1)*, *rs1122608*, *rs2228671 (LDLR)*. При этом данных, полученных в ходе генотипирования полиморфизмов *rs5219 (KCNJ11)*, *rs10770141 (TH/INS)*, *rs3794991 (GATAD2A)*, *rs37982220 (LPA)*, *rs76124633 (URE2E2)*, *rs7961581 (TSPAN9)*, было недостаточно для статистической обработки. Вследствие чего перечисленные позиции в дальнейшем не исследовались.

Статистический анализ полученных данных проведен с применением пакета прикладных программ STATISTICA 6.0, SPSS 13.0. Количественные показатели, подчиняющиеся нормальному распределению, представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. При распределении, отличном от нормального, количественные показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (25%; 75%)). При сравнении средних значений двух независимых выборок, подчиняющихся нормальному распределению, применялся статистический тест Стьюдента. Сравнение двух независимых выборок с непараметрическим распределением проводилось с помощью теста Колмогорова-Смирнова и U-теста по методу Манна-Уитни. Для определения взаимосвязи качественных и/или количественных показателей применялся коэффициент корреляции Спирмена. Анализ качественных показателей проведен методом подсчета абсолютных и относительных частот с построением таблиц сопряженности. Достоверность различий частот в изучаемых признаках оценивалась с помощью критерия  $\chi^2$ , для малых выборок рассчитывался непараметрический точный критерий Фишера. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

Относительный риск заболевания по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как отношение шансов. Значения отношения шансов рассчитывали с

помощью программы «Калькулятор для расчета отношения шансов» ([http://gen-exp.ru/calculator\\_or.php](http://gen-exp.ru/calculator_or.php)). Для установления значимых связей СД2 и носительства сочетаний аллелей и/или генотипов (полигенный анализ) применяли оригинальное программное обеспечение APSampler (<http://code.google.com/p/apsampler/>), использующее метод Монте-Карло марковскими цепями и байесовскую непараметрическую статистику.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Характеристика клинических и гормонально-метаболических показателей в исследуемых группах

В результате проведенного обследования установлено, что все участники основной группы (100%) имели избыток массы тела или ожирение (среднее значение ИМТ -  $36 \pm 5,8$  кг), при этом преобладало распределение жировой ткани по абдоминальному типу (88,54%). Пациенты основной группы в 65,6% случаев имели отягощенную по СД2 наследственность, преимущественно по материнской линии (30,2%). Диабетическая ретинопатия диагностирована в 44,79% случаев, полинейропатия – в 55,2%, а диабетическая нефропатия – у 38,54% больных. Гликемия натощак, постпрандиальная гликемия, уровни ИРИ и С-пептида являются основными характеристиками течения и прогрессирования СД2. Проведенный сравнительный анализ установил, что пациенты с СД2 имели более высокие показатели ( $p < 0,001$ ) как базального, так и стимулированного уровня глюкозы 5,6 [4,9; 7,1] и 7,11 [5,6; 13,3] ммоль/л, чем в группе контроля: 4,95 [4,69; 5,35] и 5,0 [4,5; 5,79] ммоль/л соответственно (рис. 2).

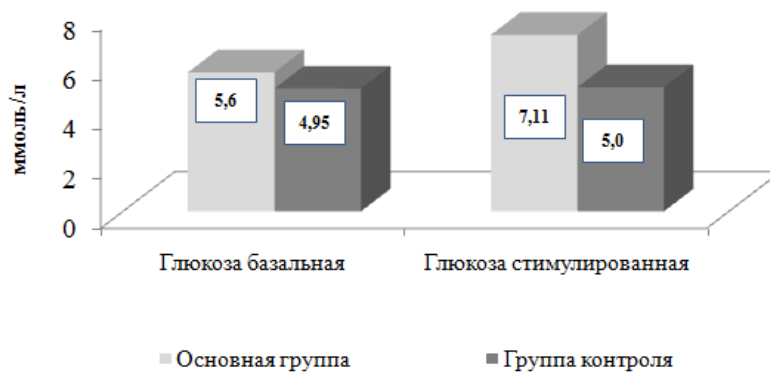


Рис. 2. Медиана концентраций базального и стимулированного уровней глюкозы в группах исследования ( $p < 0,0001$ )

Базальный и стимулированный уровни гликемии влияют на показатели гликированного гемоглобина, являющегося так же, как и постпрандиальная гликемия, индикатором риска развития сосудистых осложнений. В основной группе HbA1c менее 7% имели 66,7% пациентов, более 7% – 33,3%. Среднее значение уровня HbA1c в основной группе – 7,05 [6,4; 8,3] %.

Сравнительный анализ показателей функциональной активности В-клеток (ИРИ и С-пептида) представлен на рис. 3.

Пациенты основной группы имели более высокие и базальные, и стимулированные значения ИРИ (16,0 [10,1; 19,9] и 31,0 [19,6; 47,2] мкЕд/мл), С-

пептида (2,8 [19,1; 4,7] и 5,8 [2,9; 8,5] нг/мл), чем в группе контроля: 8,5 [6,4; 10,9] и 21,4 [12,7; 30,5] мкЕд/мл, а также 1,7 [1,4; 2,5] и 4,7 [3,2; 6,7] соответственно ( $p < 0,001$ ).

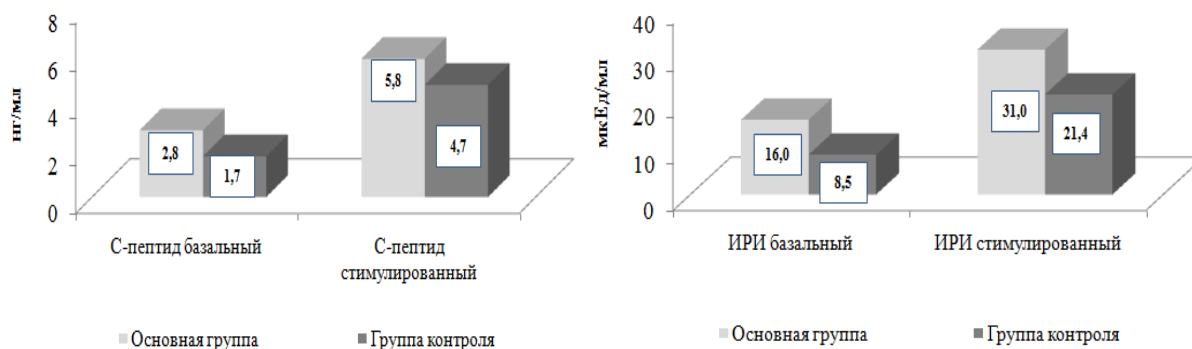


Рис. 3. Медианы концентраций базального и стимулированного уровней ИРИ и С-пептида в группах исследования ( $p < 0,0001$ )

У пациентов с СД2 обнаружено (рис. 4) снижение функциональной активности В-клеток (индекс НОМА-В – 80,95 [56,41; 129,74]%) на фоне возрастающей ИР (индекс НОМА-ИР – 4,8 [3,4; 8,2]) по сравнению с группой контроля: 109,3 [67,64; 156,36] и 1,9 [1,6; 2,3] соответственно ( $p < 0,0001$ ).

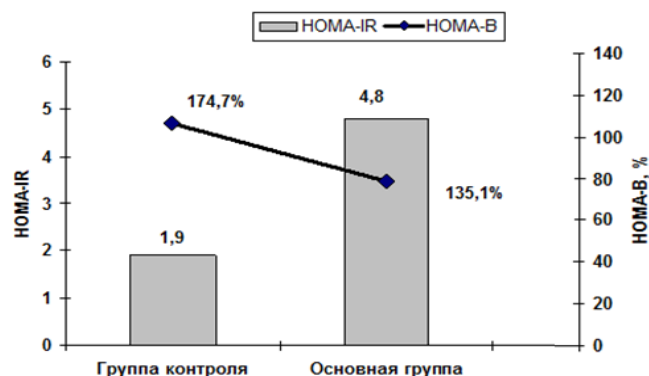


Рис. 4. Сравнительная характеристика индексов НОМА-В и НОМА-ИР в группах исследования ( $p < 0,05$ )

Таким образом, установлено, что для пациентов с СД2 типично наличие ожирения с распределением жировой ткани по абдоминальному типу. При сравнительной характеристике гормонально-метаболических показателей выявлено, что среди больных СД2, в отличие от группы контроля, характерны более высокие значения индекса НОМА-ИР, показателей уровня гликемии, С-пептида, а также ИРИ, который носит компенсаторный характер и направлен на поддержание эугликемии.

#### **Анализ ассоциаций исследуемых полиморфных генетических маркеров с сахарным диабетом 2-го типа, его клиническими и метаболическими показателями**

В процессе обработки данных, полученных при генотипировании образцов ДНК 192 участников исследования, отмечено, что распределение частот

аллелей и генотипов полиморфных маркеров *rs1801214* и *rs10010131* (*WFS1*), *rs10946398* (*CDKAL1*), *rs13292136* (*CHCHD9*), *rs16926246* (*HK1*), *rs5945326* (*DUSP9*), *rs855791* (*TMPRSS6*) не соответствует равновесию Харди-Вайнберга. В дальнейшем относительные риски носительства данных маркеров не рассчитывались. Установлено, что в русской популяции Тюменской области с СД2 ассоциированы полиморфные маркеры *rs2943641* и *rs2943634* (*IRS1*), *rs8050136* и *rs11642841* (*FTO*), *rs571312* (*MC4R*), *rs1470579* (*IGF2BP2*), *rs163184* (*KCNQ1*), *rs11924032* (*SLC2A2*), *rs11634397* (*ZFAND6*), *rs7172432* (*C2CD4A*). Дополнительно, с целью выявления в русской популяции взаимосвязей исследуемых полиморфных генетических маркеров с клиническими и метаболическими показателями СД2, проведен анализ ассоциаций изучаемых однонуклеотидных полиморфизмов с ожирением и ИР. При исследовании ассоциаций изучаемых полиморфных генетических маркеров с ожирением испытуемые основной группы (n=96) сравнивались с пациентами нормальной массы тела из группы контроля (n=71). При исследовании ассоциаций с ИР группы испытуемых были разделены на подгруппу пациентов с СД2 и ИР (n=65) и подгруппу пациентов без СД2 и без ИР (n=81). В результате в русской популяции Тюменской области установлены связи полиморфных маркеров *rs8050136* и *rs11642841* (*FTO*), *rs7172432* (*C2CD4A*) и *rs571312* (*MC4R*), *rs16928751* (*ADIPOR2*), *rs7593730* (*PBMS1-ITGB6*) с ИР. Сравнение пациентов с избытком массы тела и ожирением и участников контрольной группы с нормальной массой тела выявило ассоциации полиморфных маркеров *rs8050136*, *rs11642841* и *rs1558902* (*FTO*), *rs2241766* (*ADIPOQ*), *rs243021* (*BCL11A*) с ожирением.

Далее для каждого из установленных полиморфных генетических маркеров рассчитаны показатели отношения шансов и определены аллели и генотипы, ассоциированные с повышенным и с пониженным риском развития СД2, ИР и ожирения.

***Ассоциации полиморфных маркеров rs1470579 гена IGF2BP2, rs163184 гена KCNQ1, rs2943642 и rs2943634 гена IRS1, rs11924032 гена SLC2A2 и rs11634397 гена ZFAND6 с сахарным диабетом 2-го типа***

Расчет отношения шансов позволил выявить ассоциации с СД2 полиморфного маркера *rs1470579* гена *IGF2BP2*, впервые исследованного в русской популяции. Представленный ген *IGF2BP2* кодирует белок 2, связывающий инсулиноподобный фактор роста-2 – один из трех агентов, регулирующих трансляцию ИФР-2, как главного фактора роста плода (Nielsen et al., 1999). Эксперименты на мышах, посвященные изучению апоптоза В-клеток и ИФР-2, как фактору их выживания, показали, что гибель В-клеток связана с падением экспрессии ИФР-2 в постнатальном периоде, что, вероятно, связано с ингибирующим влиянием фактора *IGF2BP2* (Petrik et al., 1999). Согласно результатам проведенного анализа в русской популяции Тюменской области с риском СД2 ассоциирован аллель *C* (OR=1,59 [1,01-2,48]; p=0,04), а со снижением риска развития СД2 связан аллель *A* (OR=0,63 [0,40-0,99]; p=0,04) полиморфного маркера *rs1470579* гена *IGF2BP2* (рис. 5).

Ассоциация полиморфного маркера *rs163184* гена *KCNQ1*, кодирующего субъединицу-1 канала, зависящего от ионов калия, дефекты которого в подже-

лудочной железе влияют на режим секреции инсулина (Ahlqvist et al., 2011), в российской популяции представлена впервые. Показатель отношения шансов генотипа GG полиморфного маркера *rs163184* гена *KCNQ1* составил 3,45 ([1,20-9,96];  $p=0,03$ ), что позволило отнести данный генотип к маркерам повышенного риска развития СД2 (рис. 5).

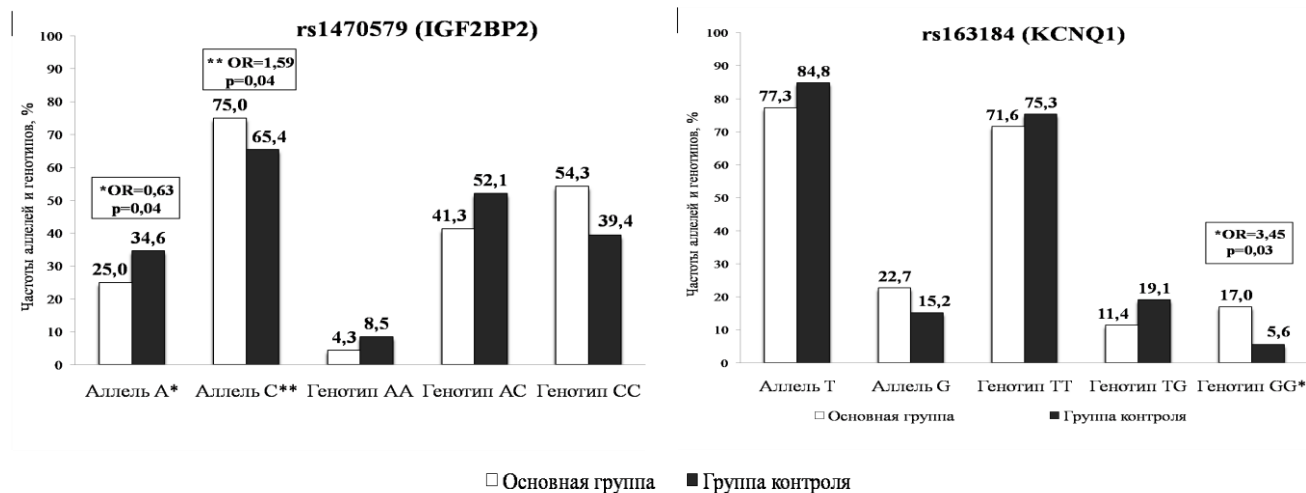


Рис. 5. Распределение частот аллелей и генотипов *rs1470579* гена *IGF2BP2* и *rs163184* гена *KCNQ1* у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и в группе контроля

Относительно гена *IRS1* – гена субстрата инсулинового рецептора-1, запускающего внутриклеточные процессы усвоения глюкозы (Almind et al., 1993), установлено, что повышающими риск развития СД2 являются аллель C (OR=1,6 [1,08-2,57];  $p=0,03$ ) и генотип CC (OR=2,24 [1,24-4,03];  $p=0,03$ ) полиморфного маркера *rs2943641* гена *IRS1* и аллель C (OR=1,67 [1,05-2,66];  $p=0,03$ ) и генотип CC (OR=2,3 [1,23-4,32];  $p=0,03$ ) полиморфного маркера *rs2943634* гена *IRS1*, а снижающими риск – аллель T (OR=0,60 [0,39-0,93];  $p=0,03$ ) и генотип TC (OR=0,50 [0,28-0,90];  $p=0,03$ ) полиморфного маркера *rs2943641* гена *IRS1* и аллель A (OR=0,60 [0,38-0,95];  $p=0,03$ ) и генотип AC (OR=0,48 [0,26-0,89];  $p=0,03$ ) полиморфного маркера *rs2943634* гена *IRS1* (рис.6).

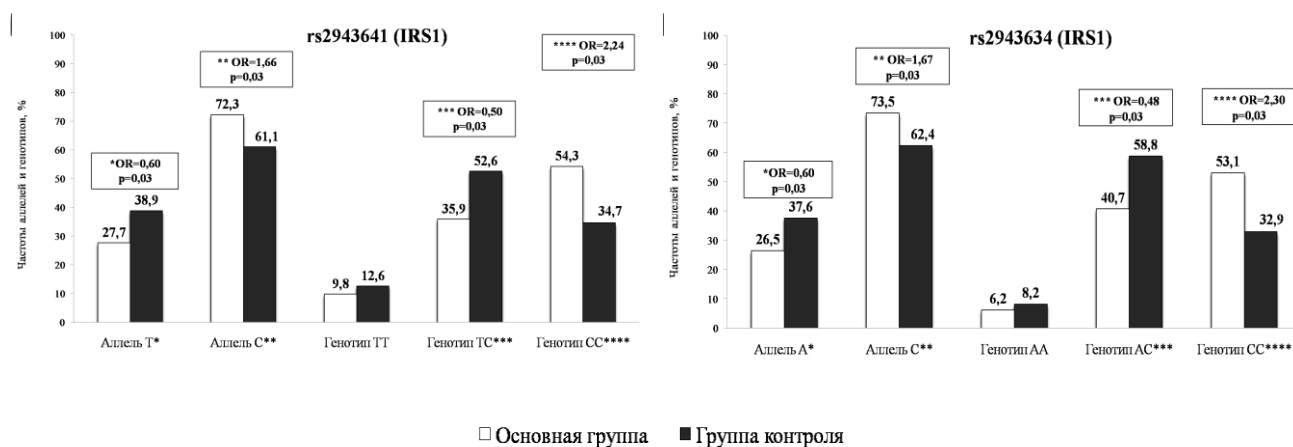


Рис. 6. Распределение частот аллелей и генотипов *rs2943641* гена *IRS1* и *rs2943634* гена *IRS1* у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и в группе контроля

Ген *SLC2A2* кодирует внутриклеточный транспортер глюкозы типа 2, переносящий глюкозу через мембрану в кишечнике, почках, В-клетках поджелудочной железы против градиента концентрации (Tiedge et al., 1991). При расчете отношения шансов установлено, что с пониженным риском развития СД2 ассоциирован генотип *AG* (OR=0,43 [0,20-0,91]; p=0,04) полиморфного маркера *rs11924032* гена *SLC2A2* (рис.7).

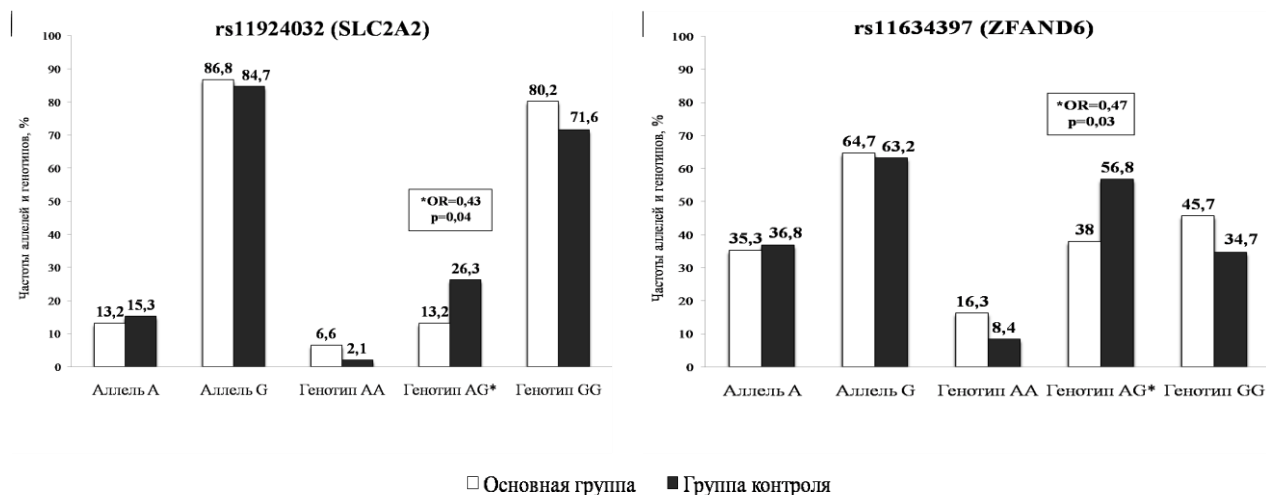


Рис. 7. Распределение частот аллелей и генотипов *rs11924032* гена *SCL2A2* и *rs11634397* гена *ZFAND6* у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и в группе контроля

Носительство генотипа *AG* маркера *rs11634397* гена *ZFAND6*, функция которого требует уточнения, ассоциировано (рис. 7) с пониженным риском развития СД2 (OR=0,47 [0,26-0,84]; p=0,03). Следует отметить тот факт, что в русской популяции ассоциации полиморфного маркера *rs11634397* гена *ZFAND6* с СД2 установлены впервые.

#### **Ассоциации полиморфных маркеров *rs7593730* в области *RBMS1-ITGB6* и *rs16928751* гена *ADIPOR2* с инсулинорезистентностью**

В ходе анализа ассоциации исследуемых полиморфных генетических маркеров с метаболическими показателями СД2 установлена связь с развитием ИР полиморфного маркера *rs16928751* гена рецептора адипонектина *ADIPOR2* и полиморфного маркера *rs7593730*, располагающегося между генами *RBMS1* и *ITGB6* в локусе 2q24 (рис. 8).

Маркерами, связанными с повышенным риском формирования ИР, являются аллель *A* полиморфного маркера *rs16928751* гена *ADIPOR2* (OR=1,71 [1,02-2,87]; p=0,04) и аллель *C* полиморфного маркера *rs7593730* в области *PBMS1-ITGB6* (OR=1,58 [1,01-2,46]; p=0,04). Аллель *G* (*rs16928751*) и аллель *T* (*rs7593730*) ассоциированы со сниженным риском ИР (OR=0,58 [0,35-0,98]; p=0,04) и (OR=0,63 [0,41-0,99]; p=0,04). Полиморфный маркер *rs7593730* в области *RBMS1-ITGB6* в русской популяции исследован впервые.

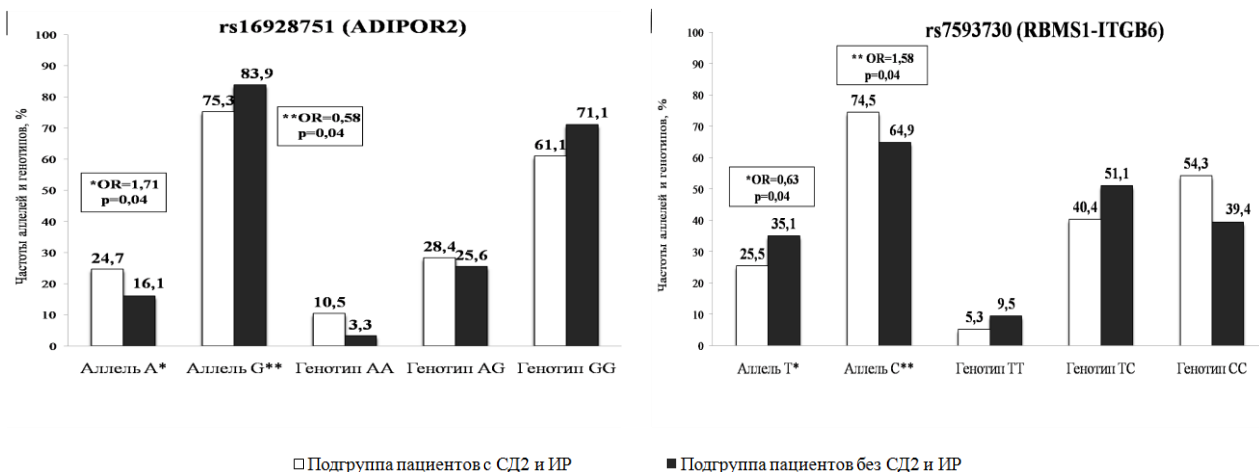


Рис. 8. Распределение частот аллелей и генотипов *rs16928751* гена *ADIPOR2* и *rs7593730* в области *RBMS1-ITGB61* в подгруппе пациентов с СД2 и ИР и у пациентов без СД2 и ИР

### Ассоциации полиморфных маркеров *rs1558902* гена *FTO*, *rs2241766* гена *ADIPOQ* и *rs243021* гена *BCL11A* с ожирением

Дополнительно, в ходе изучения исследуемых генетических маркеров, выявлены ассоциации с ожирением полиморфного маркера *rs1558902* гена *FTO*, ассоциированного с жировой массой и ожирением, полиморфного маркера *rs2241766* гена гормона висцеральной жировой ткани – адипонектина *ADIPOQ* и полиморфного маркера *rs243021* гена В-клеточной лимфомы *BCL11A* (рис. 9). Установлены взаимосвязи с повышенным риском развития ожирения аллеля А (OR=1,61 [1,03-2,52]; p=0,04) полиморфного маркера *rs1558902* гена *FTO* и аллеля Т (OR=2,07 [1,04-4,14]; p=0,04) полиморфного маркера *rs2241766* гена *ADIPOQ*.

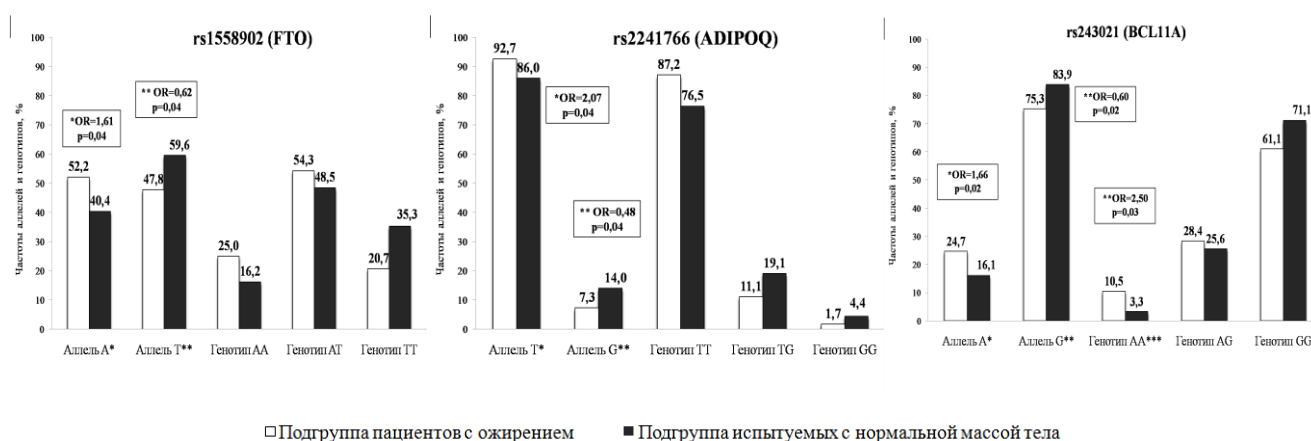


Рис. 9. Распределение частот аллелей и генотипов *rs1558902* гена *FTO*, *rs2241766* гена *ADIPOQ* и *rs243021* гена *BCL11A* у испытуемых с нормальной массой тела и у пациентов с ожирением

Также связь со сниженными рисками ожирения аллеля Т (OR=0,62 [0,40-0,97]; p=0,04) *rs1558902* гена *FTO*, аллеля G (OR=0,48 [0,24-0,96]; p=0,04) *rs2241766* гена *ADIPOQ*.

Впервые в русской популяции установлены ассоциации с ожирением полиморфного маркера *rs243021* гена *BCL11A*. В исследовании DIAGRAM+

указанный полиморфный маркер ген отмечен как маркер риска развития СД2 (OR=1,08 [1,06-1,10]) (Voight et al., 2010). В настоящем исследовании расчет отношения шансов выявил, что аллель *A* (OR=1,66 [1,07-2,56]; p=0,02) и генотип *AA* (OR=2,50 [1,07-5,84]; p=0,03) полиморфного маркера *rs243021* гена *BCL11A* ассоциированы с повышенным риском возникновения ожирения, а аллель *C* полиморфного маркера *rs243021* гена *BCL11A* – со снижением рисков (OR=0,6 [0,39-0,93]; p=0,02).

**Перекрестные ассоциации полиморфных маркеров *rs11642841* и *rs8050136* гена *FTO*, *rs7172432* гена *C2CD4A* и *rs571312* гена *MC4R* с сахарным диабетом 2-го типа, инсулинорезистентностью и ожирением**

Следует особо отметить, что часть исследуемых полиморфных генетических маркеров продемонстрировали связи не только с СД2, но и с развитием ИР и ожирением (табл. 1). Так, получены данные о перекрестных ассоциациях полиморфных маркеров *rs7172932* гена *C2CD4A2* и *rs571312* гена *MC4R* с ИР и СД2, а *rs8050136* и *rs11642841* гена *FTO* с ожирением, ИР и СД2, что, вероятно, свидетельствует о патогенетической взаимосвязи и сходной генетической природе этих состояний.

Таблица 1

**Риски развития сахарного диабета 2-го типа, инсулинорезистентности и ожирения у носителей различных аллелей и генотипов исследуемых полиморфных генетических маркеров в русской популяции Тюменской области**

	Ассоциированы с повышенным риском				Ассоциированы с пониженным риском			
	<i>rs11642841</i> ( <i>FTO</i> )	<i>rs8050135</i> ( <i>FTO</i> )	<i>rs7172432</i> ( <i>C2CD4A</i> )	<i>rs571312</i> ( <i>MC4R</i> )	<i>rs11642841</i> ( <i>FTO</i> )	<i>rs8050135</i> ( <i>FTO</i> )	<i>rs7172432</i> ( <i>C2CD4A</i> )	<i>rs571312</i> ( <i>MC4R</i> )
СД2			<i>A</i>	<i>A</i>			<i>G</i>	<i>C</i>
				<i>AA</i>	<i>CC</i>	<i>CC</i>		<i>CC</i>
ИР	<i>A</i>		<i>A</i>	<i>A</i>	<i>C</i>		<i>G</i>	<i>C</i>
		<i>AC</i>		<i>AA</i>	<i>CC</i>	<i>CC</i>		<i>CC</i>
Ожирение	<i>A</i>	<i>A</i>			<i>C</i>	<i>C</i>		
					<i>CC</i>	<i>CC</i>		

В отношении полиморфного маркера *rs571312* гена рецептора меланокортина-4 *MC4R* установлено, что со снижением риска развития ИР и СД2 связаны аллель *C* (OR=0,37 [0,20-0,69]; p=0,002 и OR=0,51 [0,30-0,87]; p=0,01) и генотип *CC* (OR=0,42 [0,20-0,87]; p=0,01 и OR=0,56 [0,30-1,05]; p=0,03), а аллель *A* (OR=2,71 [1,44-5,09]; p=0,002 и OR=1,96 [1,15-3,34]; p=0,01) и генотип *AA* (OR=10,76 [1,31-88,60]; p=0,01 и OR=8,86 [1,08-72,31]; p=0,03) ассоциированы с повышенным риском развития ИР и СД2. Точная роль полиморфных маркеров генов *FTO* и *MC4R* в формировании ожирения и СД2 требует дальнейшего изучения. Однако уже сегодня появляются данные о том, что возможен кумулятивный эффект сочетания различных полиморфных маркеров данных генов. Так Cauchi с соавторами в 2008 году подтвердил сочетанный эффект *rs1421085* гена *FTO* и *rs17782313* гена *MC4R* на формирование ожирения у европейцев (Cauchi et al., 2008).



Расчет отношения шансов для аллелей и генотипов *rs11642841* и *rs8050136* гена *FTO* показал, что в русской популяции с пониженным риском развития СД2 ассоциированы генотип *CC* полиморфного маркера *rs8050136* (OR=0,45 [0,24-0,87]; p=0,05) и генотип *CC* маркера *rs11642841* (OR=0,44 [0,23-0,84]; p=0,04). При исследовании распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs8050136* гена *FTO* у пациентов с избытком массы тела и ожирением, страдающих СД2, и в группе испытуемых с нормальной массой тела без СД2 выявлено, что с повышенным риском развития ожирения связан аллель *A* (OR=1,92 [1,22-3,02]; p=0,005), снижают риск развития заболевания аллель *C* (OR=0,52 [0,33-0,82]; p=0,005) и генотип *CC* (OR=0,35 [0,18-0,70]; p=0,009). При анализе распределения частот аллелей и генотипов в группе пациентов с ИР и СД2 и у испытуемых без СД2 и ИР также были получены ассоциации с маркером *rs8050136* гена *FTO*. В соответствии с общей тенденцией рисковым, ассоциированным с ИР является генотип *AC* (OR=2,10 [1,06-4,17]; p=0,03), а со снижением риска развития ИР связан генотип *CC* (OR=0,36 [0,16-0,79]; p=0,03). Для полиморфного маркера *rs11642841* гена *FTO* в русской популяции Тюменской области повышающим риск развития ожирения является аллель *A* (OR=1,64 [1,02-2,65]; p=0,007), а понижающими риск – аллель *C* и генотип *CC* (OR=0,61 [0,38-0,98]; p=0,004 и OR=0,37 [0,17-0,82]; p=0,004). Повышающим риск формирования ИР является аллель *A* (OR=1,88 [1,19-2,96]; p=0,007) полиморфного маркера *rs11642841* гена *FTO*, снижают риск ИР аллель *C* (OR=0,61 [0,38-0,98]; p=0,04) и генотип *CC* (OR=0,37 [0,17-0,82]; p=0,04).

Ассоциации с СД2 и ИР полиморфного маркера *rs7172432* гена *C2CD4A* впервые исследованы в русской популяции. Точная роль продукта гена *C2CD4A* в формировании нарушений углеводного обмена не установлена, однако при расчете отношения шансов в русской популяции Тюменской области аллель *A* показал ассоциации с повышенным риском развития СД2 (OR=1,60 [1,01-2,52]; p=0,04). Ассоциированным с ИР также является аллель *A* (OR=1,65 [1,05-2,58]; p=0,03). Аллель *G* полиморфного маркера *rs7172432* гена *C2CD4A* связан с пониженным риском развития СД2 (OR=0,63 [0,40-0,99]; p=0,04) и ИР (OR=0,61 [0,39-0,95]; p=0,03).

Отдельного внимания заслуживает тот факт, что при полигенном анализе выявлена ассоциация с СД2 сочетания аллелей полиморфных маркеров генов *FTO* и *C2CD4A*. С помощью программного обеспечения на основе алгоритма APSampler, основанного на динамическом методе Монте-Карло, выполнен комплексный анализ кумулятивного эффекта носительства сочетаний двух и более полиморфных генетических маркеров на формирование СД2. Исследовались сочетания аллелей и генотипов полиморфных генетических маркеров *rs8050136* и *rs11642841* (*FTO*), *rs571312* (*MC4R*), *rs2943641* и *rs2943634* (*IRS1*), *rs7172432* (*C2CD4A*), *rs1470579* (*IGF2BP2*), *rs163184* (*KCNQ1*), *rs11924032* (*SLC2A2*), *rs11634397* (*ZFAND6*), уже показавшие ассоциации с СД2 в изучаемой популяции. Выявлена биаллельная комбинация аллеля *A* полиморфного маркера *rs8050136* гена *FTO* и аллеля *A* полиморфного маркера *rs7172432* гена *C2CD4A*. Аллель *A* полиморфного маркера *rs8050136* гена *FTO* самостоятельно

не был значимо ассоциирован с развитием СД2 (ассоциацию со сниженным риском развития СД2 продемонстрировал гомозиготный генотип *CC* (OR=0,45 [0,24-0,87];  $p=0,05$ ), однако его роль выявлена в составе комбинации с аллелем *A* полиморфного маркера *rs7172432* гена *C2CD4A*, носительство которого по данным настоящего исследования связано с повышенной предрасположенностью к СД2 (OR=1,60 [1,01-2,52];  $p=0,04$ ). При анализе ассоциаций сочетаний аллелей исследуемых генов установлено, что совместное носительство комбинации аллеля *A* полиморфного маркера *rs8050136* гена *FTO* и аллеля *A* полиморфного маркера *rs7172432* гена *C2CD4A* ассоциировано с повышенными рисками формирования СД2 (OR=1,97 [1,18-3,29];  $p=0,006$ ). При этом выявленное сочетание аллелей характеризуется большей значимостью ассоциации, чем входящие в сочетание аллели по одиночке, следовательно, полученные результаты соответствуют критерию минимального множества аллелей, и данную комбинацию можно отнести к дополнительным значимым маркерам генетического риска СД2.

### ВЫВОДЫ

1. В русской популяции Тюменской области с СД2 ассоциированы полиморфные маркеры *rs8050136* и *rs11642841* гена *FTO*, *rs2943641* и *rs2943634* гена *IRS1*, *rs571312* гена *MC4R*, *rs1470579* гена *IGF2BP2*, *rs163184* гена *KCNQ1*, *rs11924032* гена *SLC2A2*, *rs11634397* гена *ZFAND6*, *rs7172432* гена *C2CD4A*.
2. Повышают риск развития СД2 в русской популяции Тюменской области аллель *A* (OR=1,96;  $p=0,01$ ) и генотип *AA* (OR=8,86;  $p=0,03$ ) маркера *rs571312* гена *MC4R*, аллель *C* (OR=1,55;  $p=0,03$ ) и генотип *CC* (OR=2,24;  $p=0,03$ ) маркера *rs2943641* гена *IRS1* и аллель *C* (OR=1,67;  $p=0,03$ ) и генотип *CC* (OR=2,3;  $p=0,03$ ) маркера *rs2943634* гена *IRS1*, аллель *C* (OR=1,59;  $p=0,04$ ) маркера *rs1470579* гена *IGF2BP2*, генотип *GG* (OR=3,45;  $p=0,03$ ) маркера *rs163184* гена *KCNQ1*, аллель *A* (OR=1,6;  $p=0,04$ ) маркера *rs7172432* гена *C2CD4A*.
3. С пониженным риском развития СД2 в русской популяции Тюменской области ассоциированы генотип *CC* (OR=0,45;  $p=0,05$ ) маркера *rs8050136* гена *FTO*, генотип *CC* (OR=0,44;  $p=0,04$ ) маркера *rs11642841* гена *FTO*, аллель *C* (OR=0,51;  $p=0,01$ ) маркера *rs571312* гена *MC4R*, аллель *T* (OR=0,6;  $p=0,03$ ) и генотип *TC* (OR=0,5;  $p=0,03$ ) маркера *rs2943641* гена *IRS1*, аллель *A* (OR=0,6;  $p=0,03$ ) и генотип *AC* (OR=0,48;  $p=0,03$ ) маркера *rs2943634* гена *IRS1*, аллель *A* (OR=0,63;  $p=0,04$ ) маркера *rs1470579* гена *IGF2BP2*, генотип *AG* (OR=0,43;  $p=0,04$ ) маркера *rs11924032* гена *SLC2A2*, аллель *G* (OR=0,63;  $p=0,04$ ) маркера *rs7172432* гена *C2CD4A*, генотип *AG* (OR=0,47;  $p=0,03$ ) маркера *rs11634397* гена *ZFAND6*.
4. Сочетание аллелей *A* маркера *rs11642841* гена *FTO* и аллеля *A* маркера *rs7172432* гена *C2CD4A* при полигенном анализе ассоциировано в русской популяции Тюменской области с повышенным риском развития СД2 (OR=1,97;  $p=0,006$ ).

5. В русской популяции Тюменской области повышающими риск развития ожирения являются аллель *A* (OR=1,92; p=0,005) маркера *rs8050136* гена *FTO*, аллель *A* (OR=1,88; p=0,007) маркера *rs11642841* гена *FTO*, аллель *A* (OR=1,61; p=0,04) маркера *rs1558902* гена *FTO*, аллель *T* (OR=2,07; p=0,04) маркера *rs2241766* гена *ADIPOQ*, аллель *A* (OR=1,66; p=0,02) и генотип *AA* (OR=2,5; p=0,03) гена *BCL11A*, а снижающими риск являются аллель *C* (OR=0,52; p=0,005) и генотип *CC* (OR=0,35; p=0,009) маркера *rs8050136* гена *FTO*, аллель *C* (OR=0,53; p=0,007) и генотип *CC* (OR=0,34; p=0,008) маркера *rs11642841* гена *FTO*, аллель *T* (OR=0,62; p=0,04) маркера *rs1558902* гена *FTO*, аллель *G* (OR=0,48; p=0,04) маркера *rs2241766* гена *ADIPOQ*, аллель *G* (OR=0,6; p=0,02) маркера *rs243021* гена *BCL11A*.
6. С риском развития ИР ассоциированы генотип *AC* (OR=1,36; p=0,03) маркера *rs8050136* гена *FTO*, аллель *A* (OR=1,64; p=0,04) маркера *rs11642841* гена *FTO*, аллель *A* (OR=2,71; p=0,002) и генотип *AA* (OR=10,76; p=0,01) маркера *rs571312* гена *MC4R*, аллель *C* (OR=1,58; p=0,04) маркера *rs7593730* в области *RBMS1-ITGB6*, аллель *A* (OR=1,71; p=0,04) маркера *rs16928751* гена *ADIPOR2*, аллель *A* (OR=1,65; p=0,03) маркера *rs7172432* гена *C2CD4A*, а со снижением риска развития ИР связаны аллель *C* (OR=0,61; p=0,04) и генотип *CC* (OR=0,37; p=0,04) маркера *rs11642841* гена *FTO*, аллель *C* (OR=0,37; p=0,002) и генотип *CC* (OR=0,42; p=0,01) маркера *rs571312* гена *MC4R*, аллель *T* (OR=0,63; p=0,04) маркера *rs7593730* в области *RBMS1-ITGB6*, аллель *G* (OR=0,58; p=0,04) маркера *rs16928751* гена *ADIPOR2*, аллель *G* (OR=0,61; p=0,03) маркера *rs7172432* гена *C2CD4A*.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Молекулярно-генетическое тестирование полиморфных маркеров *rs8050136* и *rs11642841* гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением (*FTO*), *rs2943641* и *rs2943634* гена субстрата инсулинового рецептора-1 (*IRS1*), *rs571312* гена рецептора меланокортина-4 (*MC4R*), *rs1470579* гена белка 2, связывающего инсулиноподобный фактор роста-2 (*IGF2BP2*), *rs163184* гена, кодирующего субъединицу-1 канала, зависимого от ионов калия (*KCNQ1*), *rs11924032* гена внутриклеточного транспортера глюкозы типа 2 (*SLC2A2*), *rs11634397* гена, кодирующего домен 6 цинкового пальца (*ZFAND6*), *rs7172432* гена, кодирующего домен C2, зависимый от ионов кальция (*C2CD4A*) может быть использовано для формирования группы риска по развитию СД2.
2. Выявление носительства рисков комбинации аллеля *A* полиморфного маркера *rs8050136* гена *FTO* и аллеля *A* полиморфного маркера *rs7172432* гена *C2CD4A* обосновывает включение пациентов в группу высокого риска и необходимость проведения профилактических мероприятий по предупреждению СД2.

**Список опубликованных работ и свидетельств о регистрации  
объекта интеллектуальной собственности**

1. Суплотова Л.А., Сметанина С.А., Плотников Н.В., **Мурычева (Вахромеева) К.А.** Клинико-метаболические и молекулярно-генетические ассоциации у женщин репродуктивного возраста при инсулинорезистентности, ожирении и метаболическом синдроме // **Медицинская наука и образование Урала.** - 2013. - №№ 2 (74). - С. 84-91
2. **Мурычева (Вахромеева) К.А.**, Бельчикова Л.Н., Суплотова Л.А., Носиков В.В. Значение однонуклеотидных полиморфизмов *rs5219* гена *KCNJ11* и *rs11061971* гена *ADIPOR2* в формировании риска сахарного диабета 2 типа // Материалы 54-ой научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием, АО "Медицинский университет Астана". - 2012. - С. 129-130.
3. Суплотова Л.А., Бельчикова Л.Н., **Мурычева (Вахромеева) К.А.**, Носиков В.В. Ассоциация полиморфного маркера *rs11061971* гена *ADIPOR2* с сахарным диабетом 2 типа // Проблемы эндокринологии. - 2012. - №4.- Выпуск 2. - С. 8.
4. Суплотова Л.А., Бельчикова Л.Н., **Мурычева (Вахромеева) К.А.**, Носиков В.В. Ассоциация однонуклеотидного полиморфизма *rs5219* гена *KCNJ11* с сахарным диабетом 2 типа // Материалы II научно-практической конференции эндокринологов УрФО «Актуальные проблемы современной эндокринологии». Екатеринбург. - 2012. - С. 19-20.
5. Суплотова Л.А., Бельчикова Л.Н., **Мурычева (Вахромеева) К.А.**, Рожнова Н.А., Носиков В.В. Изучение ассоциаций генетического полиморфизма *rs5219* гена *KCNJ11* с сахарным диабетом 2 типа в русской популяции // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Терапевтическая школа С.П. Боткина и ее вклад в развитие отечественной клинической медицины». СПб. - 2012. - С. 13-14.
6. Суплотова Л.А., Бельчикова Л.Н., **Мурычева (Вахромеева) К.А.**, Носиков В.В. Ассоциация полиморфного маркера *rs11061971* гена *ADIPOR2* с сахарным диабетом 2-го типа // Сборник тезисов VI Всероссийского конгресса эндокринологов. Москва. – 2012. - С. 29.
7. **Мурычева (Вахромеева) К.А.** Genetics of Type 2 Diabetes: Insulin Resistance // Материалы 46 Всероссийской научной конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации». Тюмень. - 2012. - С. 146-147.
8. Суплотова Л.А., Бельчикова Л.Н., **Мурычева (Вахромеева) К.А.** Эпидемиологическая характеристика показателей распространенности и заболеваемости сахарным диабетом 2 типа в Тюменской области по данным регионального регистра за 2002-2012 гг. // Сборник тезисов VI Всероссийского диабетологического конгресса. Москва. - 2013. - С. 36.
9. **Мурычева (Вахромеева) К.А.**, Суплотова Л.А., Бельчикова Л.Н. Ассоциации полиморфных генетических маркеров с сахарным диабетом 2 типа в русской популяции // Сборник тезисов II Всероссийского конгресса Ин-

новационные технологии в эндокринологии с участием стран СНГ. Москва. - 2014. - С. 71.

10. **Мурычева (Вахромеева) К.А.**, Суплотова Л.А., Бельчикова Л.Н. Ассоциации полиморфного маркера *rs163184* гена *KCNQ1* с сахарным диабетом 2 типа // Материалы «Человек и лекарство. Урал 2014». Тюмень. - 2014. - С. 65-66.
11. **Мурычева (Вахромеева) К.А.** Ассоциации полиморфных маркеров *rs2943641* и *rs2943634* гена *IRS1* с сахарным диабетом 2 типа // Материалы 48 Всероссийской научной конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации». Тюмень. - 2014. - С. 114-115.
12. Суплотова Л.А., **Вахромеева К.А.**, Бельчикова Л.Н., Носиков В.В. Поиск ассоциации полиморфных генетических маркеров с сахарным диабетом 2 типа в русской популяции // **Медицинская наука и образование Урала.** - 2014. - №4. - С. 79-85.
13. Суплотова Л.А., **Вахромеева К.А.**, Бельчикова Л.Н., Носиков В.В. Ассоциации полиморфных генетических маркеров гена *FTO* с сахарным диабетом 2 типа в русской популяции Тюменской области // **Медицинская наука и образование Урала.** - 2014. - №4. - С. 25-29.
14. Свидетельство о регистрации базы данных «Набор генетических полиморфизмов для проведения генетического тестирования индивидуальной предрасположенности к сахарному диабету 2 типа». Автор: **Мурычева (Вахромеева) К.А.** № 2014620078 от 13.01.14.
15. Свидетельство о регистрации базы данных «Генетические полиморфизмы, ассоциированные с сахарным диабетом 2 типа». Автор: **Мурычева (Вахромеева) К.А.** № 2012620304 от 23.03.12.

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АД	- артериальное давление
ВОЗ	- Всемирная организация здравоохранения
ДНК	- дезоксирибонуклеиновая кислота
ИМТ	- индекс массы тела
ИР	- инсулинорезистентность
ИРИ	- иммунореактивный инсулин
ИФР-2	- инсулиноподобный фактор роста-2
ОБ	- окружность бедер
ОТ	- окружность талии
ПССП	- пероральные сахароснижающие препараты
ПГТТ	- пероральный глюкозо-толерантный тест
СД2	- сахарный диабет 2-го типа
НОМА-В	- индекс функциональной активности В-клеток поджелудочной железы
НОМА-IR	- индекс инсулинорезистентности

**ВАХРОМЕЕВА**

Ксения Александровна

**ПОЛИМОРФНЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ  
МАРКЕРЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА  
И ИХ АССОЦИАЦИИ С КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ  
ПОКАЗАТЕЛЯМИ В РУССКОЙ ПОПУЛЯЦИИ**

14.01.02 – эндокринология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Подписано в печать 4.03.2015 г.

Формат 60x80/16. Печ. л. 1,0. Печать цифровая.

Тираж 100. Зак. № 14.

Типография ООО «Максимус»,

Тюмень, ул. 50 лет ВЛКСМ, 51 корп., оф. 524.

Тел. (3452) 55-23-52.