



© Титова В.В., Демидова Т.Ю., Балхиярова Ж.Р., Тимашева Я.Р., 2026



Полногеномный анализ генетических вариантов, ассоциированных с секрецией энтеропанкреатических гормонов у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа

Титова В.В.¹✉, Демидова Т.Ю.¹, Балхиярова Ж.Р.^{2,3}, Тимашева Я.Р.^{2,4}

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет), Москва, Россия

²Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

³Школа биологических наук Университета Суррея, Гилфорд, Великобритания

⁴Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, Россия

Цель исследования – изучить ассоциации генетических вариантов, выявленных методом полногеномного генотипирования, с клинико-метаболическими характеристиками пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа (СД2), включая базальную и постпрандиальную концентрации глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкагона, а также показатель функции β -клеток поджелудочной железы (HOMA-B). **Материалы и методы.** Проведено полногеномное генотипирование ДНК 100 пациентов с впервые выявленным СД2 с использованием микрочипов Illumina Infinium I Array. Анализ генетических ассоциаций выполнялся с использованием обобщенных линейных моделей (GLM) в рамках аддитивной генетической модели с поправкой на возраст, пол и первые две главные компоненты анализа главных компонент (PCA). Уровни ГПП-1 и глюкагона оценивались натощак и через 30 мин. после стандартного завтрака, уровень инсулина – натощак и через 120 мин. На основании значений глюкозы и инсулина рассчитывался индекс HOMA-B. Порог полногеномной значимости был установлен на уровне $p < 5 \times 10^{-8}$.

Результаты. Более 30 генетических вариантов продемонстрировали значимые ассоциации с уровнем ГПП-1 натощак, включая локусы в генах, участвующих в дифференцировке миоцитов и адипоцитов (HDAC9, rs17347800; $p = 2,83 \times 10^{-8}$), ангиогенезе (EFNB2, rs56077446; $p = 8,73 \times 10^{-10}$), транспорте холестерина и ожирении (INSIG2, rs62164898; $p = 1,47 \times 10^{-10}$), переключении между гликолизом и окислительным фосфорилированием (ADCY10, rs73022199; $p = 7,16 \times 10^{-9}$). Для уровня ГПП-1 после стимуляции статистически значимых ассоциаций выявлено не было. Базальная концентрация глюкагона была ассоциирована с локусами AKAP14 (rs141362915; $p = 2,22 \times 10^{-10}$), EGR2 (rs2664317; $p = 1,3 \times 10^{-8}$), CNTN3 (rs676403; $p = 8,15 \times 10^{-9}$), уровень глюкагона через 30 мин. после нагрузки – с генами GPR19 (rs10772590; $p = 1,81 \times 10^{-8}$), псевдогеном KRT8P17 (rs3005547; $p = 1,35 \times 10^{-9}$), регионом AL049634.2-SIRPB1 (rs3848789; $p = 2,56 \times 10^{-8}$) и SLC45A4 (rs78605132; $p = 1,65 \times 10^{-8}$). Для значений HOMA-B обнаружены ассоциации с неаннотированными локусами AL354984.1 (rs6015149; $p = 4,33 \times 10^{-9}$) и AC034195.1 (rs7624611; $p = 2,3 \times 10^{-9}$).

Закключение. Впервые выявлены генетические варианты, ассоциированные с базальным уровнем ГПП-1 у пациентов с впервые диагностированным СД2. Отсутствие значимых ассоциаций для стимулированного уровня ГПП-1 может свидетельствовать о различиях в генетической регуляции базальной и постпрандиальной секреции инкретинов. Различные наборы ассоциированных генов для базального и стимулированного уровней глюкагона подтверждают существование дискретных механизмов генетического контроля этих состояний. Полученные данные расширяют представления о генетической регуляции инкретиновой системы и секреции глюкагона при СД2, что может иметь значение для разработки персонализированных подходов к терапии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, полногеномное генотипирование, GWAS, глюкагоноподобный пептид-1, глюкагон, HOMA-B, генетические варианты

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования: отсутствует.

Для цитирования: Титова В.В., Демидова Т.Ю., Балхиярова Ж.Р., Тимашева Я.Р. Полногеномный анализ генетических вариантов, ассоциированных с секрецией энтеропанкреатических гормонов у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа. FOCUS Эндокринология. 2026;7(2):6–16.

<https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-2-04>



Genome wide analysis of genetic variants associated with the secretion of enteropancreatic hormones in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus

Victoria V. Titova¹ ✉, Tatiana Yu. Demidova¹, Zhanna R. Balkhiyarova^{2, 3}, Yanina R. Timasheva^{2, 4}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

³School of Biosciences, University of Surrey, Guildford, United Kingdom

⁴Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia

Aim of the study. To study the associations of genetic variants identified by genome-wide genotyping with clinical and metabolic characteristics of patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM), including basal and postprandial glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucagon levels, as well as a pancreatic β -cell function index (HOMA-B). **Material and methods.** Genome-wide genotyping of DNA from 100 patients with newly diagnosed T2DM was performed using Illumina Infinium I Array microarrays. Genetic association analysis was performed using generalized linear models (GLMs) within an additive genetic model, adjusted for age, sex, and the first two principal components of a principal component analysis (PCA). GLP-1 and glucagon levels were measured fasting and 30 minutes after a standard breakfast, and insulin levels were measured fasting and 120 minutes after a standard breakfast. The HOMA-B index was calculated based on glucose and insulin values. The genome-wide significance threshold was set at $p < 5 \times 10^{-8}$. **Results.** More than 30 genetic variants showed significant associations with fasting GLP-1 levels, including loci in genes involved in myocyte and adipocyte differentiation (HDAC9, rs17347800; $p = 2.83 \times 10^{-8}$), angiogenesis (EFNB2, rs56077446; $p = 8.73 \times 10^{-10}$), cholesterol transport and obesity (INSIG2, rs62164898; $p = 1.47 \times 10^{-10}$), and the switch between glycolysis and oxidative phosphorylation (ADCY10, rs73022199; $p = 7.16 \times 10^{-9}$). No statistically significant associations were found for post-stimulation GLP-1 levels. Basal glucagon concentration was associated with the loci AKAP14 (rs141362915; $p = 2.22 \times 10^{-10}$), EGR2 (rs2664317; $p = 1.3 \times 10^{-8}$), CNTN3 (rs676403; $p = 8.15 \times 10^{-9}$), glucagon level 30 min after exercise – with the genes GPR19 (rs10772590; $p = 1.81 \times 10^{-8}$), pseudogene KRT8P17 (rs3005547; $p = 1.35 \times 10^{-9}$), region AL049634.2-SIRPB1 (rs3848789; $p = 2.56 \times 10^{-8}$) and SLC45A4 (rs78605132; $p = 1.65 \times 10^{-8}$). HOMA-B was associated with the unannotated loci AL354984.1 (rs6015149; $p = 4.33 \times 10^{-9}$) and AC034195.1 (rs7624611; $p = 2.3 \times 10^{-9}$). **Conclusion.** Genetic variants associated with basal GLP-1 levels in patients with newly diagnosed T2DM were identified for the first time. The lack of significant associations for stimulated GLP-1 levels may indicate differences in the genetic regulation of basal and postprandial incretin secretion. Different sets of associated genes for basal and stimulated glucagon levels support the existence of discrete mechanisms of genetic control of these conditions. The obtained data expand our understanding of the genetic regulation of the incretin system and glucagon secretion in T2DM, which may be important for the development of personalized approaches to therapy.

Key words: type 2 diabetes, genome-wide genotyping, GWAS, glucagon-like peptide-1, glucagon, HOMA-B, genetic variants

The authors declare no conflict of interests.

Source of funding: None.

For citation: Titova VV, Demidova TYu, Balkhiyarova ZhR, Timasheva YaR. Genome wide analysis of genetic variants associated with the secretion of enteropancreatic hormones in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. Focus Endocrinologia = FOCUS Endocrinology. 2026;7(2):6–16. <https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-2-04>

Введение

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) является одним из наиболее распространенных метаболических заболеваний, которое характеризуется хронической гипергликемией, инсулинорезистентностью и относительной недостаточностью секреции инсулина. По данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF), в 2025 г. количество людей с диабетом достигло 589 млн, а к 2050 г. ожидается увеличение этого показателя до 853 млн [1]. Патогенез СД2 многофакторен и включает сложное взаимодействие генетических, эпигенетических и средовых факторов. За последние 15 лет полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) выявили более 1200 локусов, связанных с риском развития этого заболевания, однако большинство из них локализованы в некодирующих регионах, а их функциональная роль остается не до конца понятной [2].

Особый интерес представляет система инкретинов — глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (ГИП), которые секретируются энтероэндокринны-

ми клетками в ответ на прием пищи и стимулируют секрецию инсулина. ГПП-1 также подавляет секрецию глюкагона, замедляет опорожнение желудка, снижает аппетит и способствует выживанию β -клеток. При СД2 инкретиновый эффект снижен, что послужило основой для создания агонистов рецепторов ГПП-1 (арГПП-1) и ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) — эффективных классов сахароснижающих препаратов. Однако индивидуальная вариабельность эндогенной секреции энтеропанкреатических гормонов остается высокой, и генетические факторы могут играть важную роль в модуляции как эндогенной секреции инкретинов, так и их действия.

Несмотря на успехи в изучении генетики СД2, исследования, непосредственно направленные на поиск генетических детерминант уровней ГПП-1 и глюкагона у пациентов с диабетом, немногочисленны. В своей работе Torekov S.S. et al. показали, что вариант rs4664447 в гене глюкагона (*GCG*) влияет на базальные и стимулированные концентрации инсулина, глюкагона и ГПП-1 [3]. Bohm A. et al. в свою очередь выявили взаимодействие варианта rs6741949 в гене дипептидил-

пептидазы-4 *DPP4* с ожирением в отношении секреции ГПП-1 [4]. Однако эти исследования были ограничены генами-кандидатами и небольшими выборками. Полногеномный подход с использованием современных методов секвенирования позволяет обнаружить редкие и структурные варианты, способные объяснить часть «недостающей наследуемости» СД2 и связанных с ним фенотипов.

Особый научный и клинический интерес представляет дифференциация регуляции базальной (натощак) и стимулированной (постприандиальной) секреции ГПП-1 и глюкагона. Базальный уровень этих гормонов поддерживается тоническими сигналами (вегетативная нервная система, базальный уровень питательных веществ, паракринные взаимодействия), тогда как стимулированная секреция запускается быстрыми метаболическими, нейрогенными и гормональными механизмами. Генетические факторы могут по-разному влиять на эти два состояния, что имеет прямое клиническое значение: например, пациенты с генетически обусловленным низким уровнем базального ГПП-1 могут больше выиграть от применения арГПП-1, тогда как дефект стимулированной секреции может потребовать приема иДПП-4.

Функция β -клеток, оцениваемая по индексу НОМА-В, также может меняться в зависимости от генетических факторов. Классические GWAS выявили варианты в генах *TCF7L2*, *KCNJ11*, *ABCC8*, *CDKAL1*, влияющие на секрецию инсулина [5]. При этом остаются неизвестными многие локусы, особенно редкие варианты и некодирующие РНК, которые могут регулировать биогенез инсулина, пролиферацию β -клеток и их устойчивость к стрессу.

Цель исследования

Изучение ассоциации генетических вариантов, выявленных методом полногеномного генотипирования GWAS, с уровнями ГПП-1 натощак и после стимуляции, концентрацией глюкагона (базальной и постприандиальной), а также с функцией β -клеток поджелудочной железы (НОМА-В) у пациентов с впервые выявленным СД2.

Материал и методы

Дизайн исследования и характеристика выборки

В исследование были включены 100 пациентов с впервые диагностированным СД2. Диагноз устанавливался в соответствии с критериями Комитета экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по сахарному диабету (1999) и российскими клиническими рекомендациями [6]. У всех участников отсутствовали клинические признаки, указывающие на другие формы сахарного диабета.

Для выполнения генетического анализа использовались образцы слюны с последующим выделением ДНК и полногеномным генотипированием с использованием микрочипов Illumina Infinium I Array (Illumina,

США). Перед сбором биоматериала участникам рекомендовалось воздерживаться от приема пищи, напитков и курения в течение не менее 30 мин. Объем собранной слюны составлял не менее 2 мл, а время сбора не превышало 30 мин. после вскрытия пробирки.

Клиническое и лабораторное обследование

Всем участникам проводилось антропометрическое обследование, включавшее измерение массы тела и роста с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ) по формуле *масса тела (кг)/рост (м)²*. Оценивались уровни глюкозы плазмы натощак и после приема пищи, гликированного гемоглобина (HbA1c), С-пептида, а также показатели липидного спектра, включая общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП).

Концентрации глюкагона, инсулина, С-пептида и ГПП-1 определялись натощак (0 мин.). После стандартного тестового завтрака (соотношение белки/жиры/углеводы = 17,86/15,45/42,32 г; энергетическая ценность 382,0 ккал) уровни глюкагона и ГПП-1 измерялись через 30 мин., а инсулина и С-пептида — через 120 мин.

Забор венозной крови для определения глюкагона и ГПП-1 делался в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА), для определения инсулина и С-пептида — в пробирки с разделительным гелем. После взятия крови образцы центрифугировали при 3000 об./мин. в течение 15 мин. Полученную плазму отделяли и хранили при температуре -80 °C до выполнения анализа.

Оценка концентраций инсулина и С-пептида производилась методом иммунохемилюминесцентного анализа на автоматическом анализаторе LIAISON XL (DiaSorin S.p.A., Италия). Уровни глюкагона и ГПП-1 измеряли методом иммуноферментного анализа (ELISA) с применением наборов BioVendor. Концентрацию глюкозы в плазме оценивали глюкозооксидазным методом, уровень HbA1c — методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Инсулинорезистентность определялась с использованием индекса НОМА-IR, рассчитываемого по формуле: $НОМА-IR = 1,5 \times (С-пептид [нг/мл] \times глюкоза натощак [ммоль/л] \times 18) / 2800$. Функция β -клеток поджелудочной железы оценивалась с помощью индекса НОМА-В по формуле: $НОМА-В = (20 \times инсулин [мМЕ/мл]) / (глюкоза натощак [ммоль/л] - 3,5)$ [7]. Расчетную скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) определяли по формуле СКД-EPI [8].

Контроль качества генотипирования

Контроль качества генотипических данных выполнялся с использованием программного пакета PLINK v1.90 [9]. Первоначально в анализ были включены 29472 324 генетических варианта и 100 образцов ДНК. На первом этапе оценивались доля пропущенных генотипов (call rate) и уровень гетерозиготности для каждого образца. Из дальнейшего анализа исключались об-

разцы с долей успешно определенных генотипов менее 97% и с аномально высоким уровнем гетерозиготности ($>0,4$). Далее делали проверку соответствия генетически определенного пола данным фенотипической анкеты с использованием процедуры --Check-sex; образцы с несоответствием пола исключались из анализа.

На уровне генетических вариантов проводилась фильтрация по следующим критериям: доля пропущенных генотипов для $SNV < 2\%$ (--geno 0.02), соответствие равновесию Харди – Вайнберга ($p > 0,0001$) и минимальная частота минорного аллеля (MAF) $> 1\%$.

Для оценки родства между участниками выполнялся анализ идентичности по происхождению (identity-by-descent, IBD) после предварительного LD-pruning (--indep-pairwise 50 5 0.05). Потенциальная популяционная стратификация и этнические выбросы оценивались методом многомерного шкалирования (multidimensional scaling, MDS) на основе матрицы генетических расстояний.

Статистический анализ

Анализ ассоциаций между генетическими вариантами и уровнями ГПП-1, глюкогона, а также показателями функции β -клеток осуществлялся с применением обобщенных линейных моделей (general linear models, GLM), реализованных в программном пакете PLINK v2.0 [10], в рамках аддитивной генетической модели. Аддитивная модель предполагает пропорциональное увеличение эффекта с увеличением числа аллелей риска. В модели ассоциации включали поправки на возраст, пол и первые две главные компоненты анализа главных компонент (principal component analysis, PCA) для учета возможной популяционной стратификации. Для визуализации результатов полногеномного ассоциативного анализа и построения Манхэттенских графиков применялся программный пакет LocusZoom [11] с аннотацией генов на основе референсных баз данных UCSC Genome Browser [12] и Ensembl [13], а также с использованием данных о неравновесии по сцеплению (linkage disequilibrium, LD) из проекта 1000Genomes [14]. Порог статистической значимости для результатов полногеномного анализа был установлен на уровне $p < 5 \times 10^{-8}$.

Результаты

Общая характеристика пациентов с впервые выявленным СД2

Среди 100 пациентов, включенных в исследование, было 56 (56%) мужчин и 44 (44%) женщин. Средний возраст участников составил $53,97 \pm 1,21$ года (95% доверительный интервал (ДИ): 51,57–56,37). Большинство пациентов (67%) относились к возрастной группе до 60 лет.

Результаты исследования секреции ключевых гормонов, участвующих в регуляции гомеостаза глюкозы, выявили характерные для СД2 нарушения. Медиана концентрации глюкогона натощак была равна 0,79 пмоль/л [0,16; 1,37]. Этот показатель демон-

стрирует значительный разброс значений (от минимально определяемых до повышенных), что отражает гетерогенность состояния α -клеток поджелудочной железы в исследуемой когорте. Часть пациентов уже на момент дебюта СД2 имеет абсолютную или относительную гиперглюкагонию, являющуюся одним из патогенетических факторов гипергликемии. Медиана уровня глюкогона через 30 мин. после нагрузки стандартным завтраком составила 0,55 пмоль/л [0,38; 1,34]. Снижение содержания глюкогона после приема пищи отражает сохранение нормального паттерна его секреции в ответ на углеводную нагрузку. При этом у части пациентов наблюдается парадоксальное повышение глюкогона. Медиана концентрации ГПП-1 натощак была низкой – 0,01 пмоль/л [0,009; 0,01], что соответствует физиологической норме (базальная секреция ГПП-1 минимальна). При этом наблюдалось повышение уровня ГПП-1 после стимуляции до медианного значения 0,79 пмоль/л [0,2; 2,11]. Широкий межквартильный размах свидетельствует о высокой вариабельности инкретинового ответа среди пациентов. У значительной части больных постпрандиальный выброс ГПП-1 остается недостаточным, что является характерным признаком дисфункции L-клеток кишечника и нарушенного инкретинового эффекта при СД2.

Результаты геномного анализа

Для выявления генетических детерминант, ассоциированных с секрецией гормонов, которые регулируют углеводный обмен, а также с ключевыми клинико-метаболическими характеристиками пациентов с впервые диагностированным СД2, был проведен полногеномный поиск ассоциаций (GWAS). В анализ были включены количественные признаки, полученные до начала медикаментозной терапии.

Для исследованных фенотипов были установлены генетические ассоциации, достигающие порога полногеномной значимости ($p < 5 \times 10^{-8}$). Наиболее значимые сигналы локализовались на нескольких хромосомах и были аннотированы с использованием референсных геномных баз данных. Для выявленных локусов дополнительно был выполнен анализ региональной структуры ассоциаций и частоты рекомбинации с построением Манхэттенских графиков и локус-специфических графиков ассоциаций (рис. 1, табл. 1).

Наибольшее число статистически значимых ассоциаций было обнаружено для уровня ГПП-1 натощак. Этот показатель был ассоциирован более чем с 30 генетическими локусами, включая варианты в/или вблизи генов *HDAC9* (rs17347800), *EFNB2* (rs56077446), *INSIG2* (rs62164898), *ADCY10* (rs73022199), *HTT*, *HTT-AS* (rs16843779) и *DIP2C* (rs10128281). В то же время для уровня ГПП-1 после стимуляции статистически значимых ассоциаций выявлено не было.

Уровень глюкогона натощак продемонстрировал ассоциации с вариантами в генах *CNTN3* (rs676403), *EGR2* (rs2664317) и *AKAP14* (rs141362915). Для стимулированного уровня глюкогона были идентифициро-

Таблица 1. Статистически значимые ассоциации между генетическими вариантами и уровнем энтеропанкреатических гормонов у исследованных пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа**Table 1.** Statistically significant associations between genetic variants and enteropancreatic hormone levels in the studied patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus

Ген	rsID	Хромосома	Позиция	MA	MAF	Beta	SE	p
Базальный уровень глюкагоноподобного пептида-1								
DIP2C	rs10128281	10	577901	C	0,045977	0,131862	0,014238	$1,96 \times 10^{-14}$
AC004922.1, ARPC1B	rs10261635	7	99378863	A	0,057471	0,109767	0,014859	$1,06 \times 10^{-10}$
GPR19, AC008115.2	rs10772590	12	12670487	T	0,086207	0,085491	0,013969	$2,96 \times 10^{-8}$
LRRFIP1	rs10929247	2	237761029	A	0,04023	0,112672	0,017347	$5,77 \times 10^{-9}$
PLXDC2	rs11011675	10	19919801	G	0,05814	0,112178	0,014242	$1,23 \times 10^{-11}$
AC013727.2, LINC01965	rs11696025	2	103876236	C	0,081395	0,086878	0,013782	$1,38 \times 10^{-8}$
FAT1	rs11726072	4	186622373	A	0,068966	0,093002	0,014498	$8,21 \times 10^{-9}$
AL132709.7	rs117431598	14	101083424	T	0,057471	0,105929	0,014769	$2,81 \times 10^{-10}$
LINC00499	rs13435856	4	138614145	T	0,045977	0,105965	0,017566	$4,32 \times 10^{-8}$
GUSBP11, AP000347.1	rs141619474	22	23701211	C	0,069767	0,091927	0,014659	$1,59 \times 10^{-8}$
HTT, HTT-AS	rs16843779	4	3062967	A	0,051724	0,115598	0,014897	$1,95 \times 10^{-11}$
MYO3B	rs16857984	2	170228572	T	0,074713	0,089156	0,014136	$1,31 \times 10^{-8}$
HDAC9	rs17347800	7	18477656	A	0,08046	0,085163	0,013891	$2,83 \times 10^{-8}$
RAB40B	rs2244323	17	82687122	A	0,051724	0,115115	0,014892	$2,24 \times 10^{-11}$
RNU6-21P	rs35710809	16	62263992	G	0,063218	0,099768	0,014571	$1,21 \times 10^{-9}$
AL049634.2, SIRPB1	rs3848789	20	1569008	C	0,063218	0,098119	0,014706	$2,64 \times 10^{-9}$
NIPAL2	rs4518635	8	98301790	G	0,05814	0,10953	0,014936	$1,44 \times 10^{-10}$
EFNB2	rs56077446	13	106490151	G	0,063954	0,104141	0,015025	$8,73 \times 10^{-10}$
TFDP3	rs5977823	X	133207300	A	0,034483	0,103942	0,017103	$3,56 \times 10^{-8}$
AL022161.1	rs5990087	X	95379204	A	0,063218	0,084278	0,01163	$2,01 \times 10^{-10}$
INSIG2	rs62164898	2	118107981	T	0,08046	0,089373	0,012215	$1,47 \times 10^{-10}$
DMD	rs6527265	X	33175693	A	0,069767	0,072984	0,011344	$7,84 \times 10^{-9}$
AL137003.2	rs6942123	6	16832875	T	0,081395	0,086609	0,01403	$2,44 \times 10^{-8}$
AOPEP	rs7031637	9	94889113	C	0,046512	0,104768	0,016995	$2,53 \times 10^{-8}$
ADCY10	rs73022199	1	167894792	A	0,05814	0,091065	0,014109	$7,16 \times 10^{-9}$
ARFGEF3	rs76338350	6	138188768	T	0,045977	0,109606	0,017836	$2,66 \times 10^{-8}$
SOX21-AS1	rs77123768	13	94835289	A	0,075581	0,087146	0,014267	$3,22 \times 10^{-8}$
POLD2P1	rs77640068	5	93278734	C	0,051724	0,119226	0,014376	$1,69 \times 10^{-12}$
MIR466	rs78080157	3	31069664	C	0,068966	0,082001	0,013602	$4,4 \times 10^{-8}$
USH2A	rs78112818	1	216136210	C	0,045977	0,102885	0,017024	$4,12 \times 10^{-8}$
HDAC11-AS1	rs78375098	3	13478875	T	0,097701	0,081894	0,011762	$7,23 \times 10^{-10}$
CNTN4	rs79103752	3	2978213	A	0,045977	0,107294	0,017084	$1,48 \times 10^{-8}$
AC126121.3	rs79863630	3	59604478	C	0,045977	0,104797	0,016866	$1,97 \times 10^{-8}$
PAQR8, EFHC1	rs9370116	6	52398313	C	0,045977	0,106583	0,017025	$1,61 \times 10^{-8}$
Базальный уровень глюкагона								
AKAP14	rs141362915	X	119913265	C	0,045977	2,2958	0,317746	$2,22 \times 10^{-10}$
EGR2	rs2664317	10	63002609	A	0,126437	1,35267	0,214391	$1,3 \times 10^{-8}$
CNTN3	rs676403	3	74289602	C	0,063218	1,76325	0,27481	$8,15 \times 10^{-9}$
GPR19, AC008115.2	rs10772590	12	12670487	T	0,086207	2,04173	0,327513	$1,81 \times 10^{-8}$
KRT8P17	rs3005547	X	58348439	C	0,040698	2,48998	0,364438	$1,35 \times 10^{-9}$
AL049634.2, SIRPB1	rs3848789	20	1569008	C	0,063218	2,19205	0,356214	$2,56 \times 10^{-8}$
SLC45A4	rs78605132	8	141216356	A	0,051724	2,64466	0,422847	$1,65 \times 10^{-8}$
Индекс НОМА-В								
AL354984.1	rs6015149	20	57964388	T	0,046875	59,6918	9,20175	$4,33 \times 10^{-9}$
AC034195.1	rs7624611	3	3593098	C	0,057895	50,5265	7,61757	$2,3 \times 10^{-9}$

Примечание: позиция согласно Genome Reference Consortium Human Build 38.

MA – минорный аллель; MAF – частота минорного аллеля; Beta – размер эффекта, SE – стандартная ошибка; p – уровень значимости.

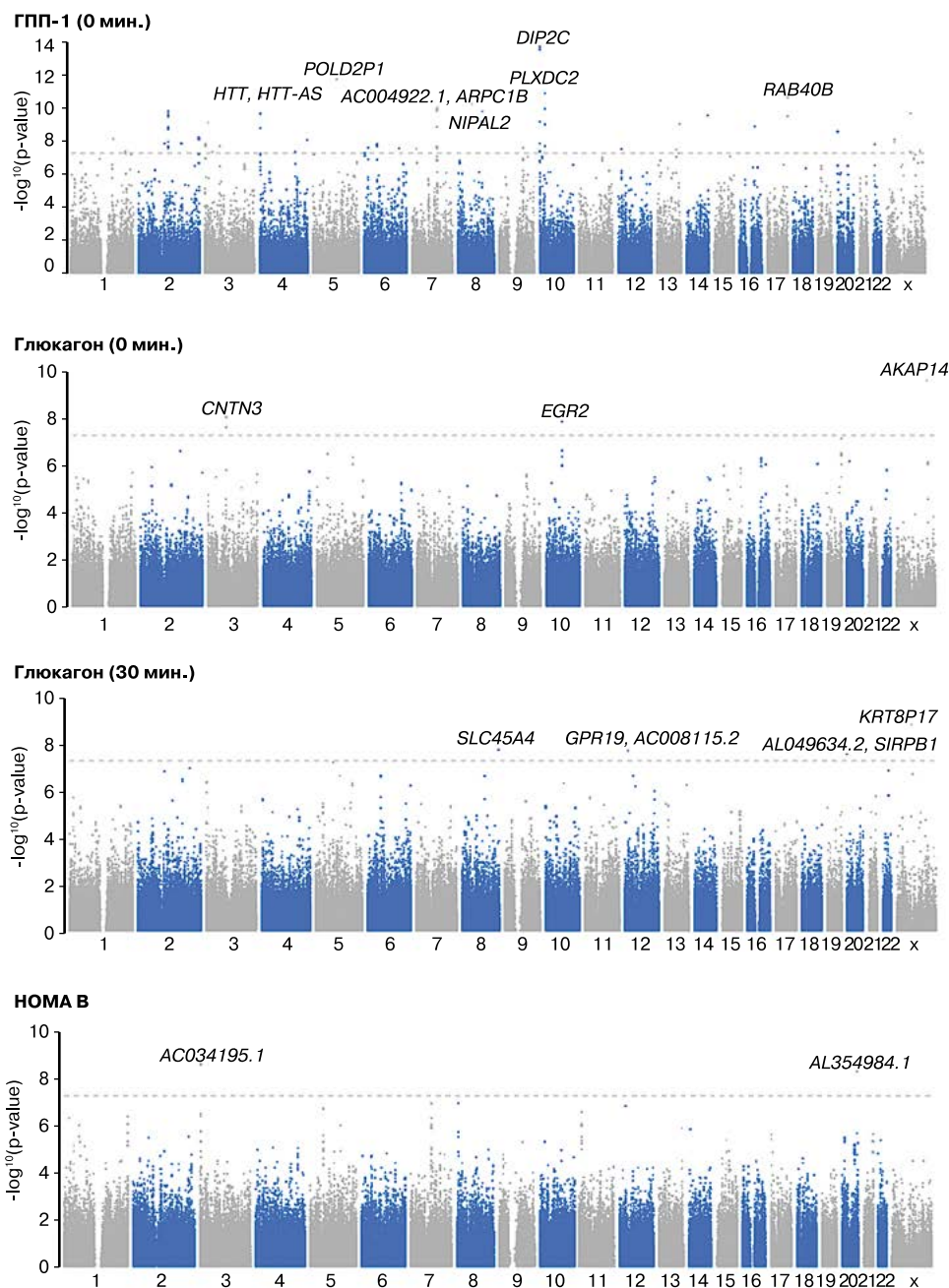


Рисунок 1. Манхэттенский график ассоциаций вариантов генов с уровнем глюкагоноподобного пептида-1, глюкагона и значением индекса НОМА-В

Figure 1. Manhattan plot of associations of gene variants with the level of glucagon-like peptide-1, glucagon, and the HOMA-B index value

Примечание: на оси X представлены хромосомы и положение генетических вариантов в геноме, на оси Y – значения $-\log_{10}(p)$ для ассоциаций. Горизонтальная линия обозначает порог статистической значимости.

ваны ассоциации с локусами *SLC45A4* (rs78605132), *GPR19* *AC008115.2* (rs10772590), *AL049634.2* *SIRPB1* (rs3848789) и *KRTBP17* (rs3005547). Анализ индекса НОМА-В выявил статистически значимые ассоциации с вариантами rs7624611 в локусе *AC034195.1* и rs6015149 в *AL354984.1*. Значения ИМТ до начала терапии были ассоциированы с вариантом rs73085729 в гене *LINC02101*. Дополнительно были проанализированы генетические ассоциации с показателями липидного обмена. Уровень ОХС до начала лечения был связан

с локусом *LINC01310* (rs12484846), уровень триглицеридов – с *PCNX1* (rs12432180). Для концентрации липопротеидов очень низкой плотности были установлены ассоциации с генами *CNTNAP2* (rs7792711), *FXVD6P1* (rs1147903), *ZNF37A* *AL117339.5* (rs1985261) и *PCNX1* (rs12432180).

Обсуждение

В настоящем исследовании у пациентов с впервые выявленным СД2 проведен полногеномный ассоциа-

тивный анализ, направленный на поиск генетических вариантов, связанных с секрецией энтеропанкреатических гормонов и функцией β -клеток. Наиболее значимые результаты были получены для базального уровня ГПП-1, с которым ассоциировались более 30 генетических локусов. В то же время в отношении стимулированного уровня ГПП-1 статистически значимых ассоциаций обнаружено не было. Кроме того, были идентифицированы варианты, ассоциированные с уровнем глюкозагона натощак и после пищевой нагрузки, а также с показателем функции β -клеток НОМА-В.

Генетические детерминанты базального уровня ГПП-1

Выявленные локусы затрагивают гены, участвующие в ключевых метаболических и клеточных процессах. Так, ген *HDAC9*, ассоциированный с уровнем ГПП-1 натощак, кодирует гистондеацетилазу, которая регулирует дифференцировку миоцитов и адипоцитов. Согласно литературным данным, *HDAC9* выступает негативным регулятором адипогенеза, его экспрессия снижается в преадипоцитах перед дифференцировкой, однако это снижение нарушается при диете с высоким содержанием жиров, что опосредует ингибирование адипогенеза. При этом в эксперименте на мышах удаление гена *HDAC9* защищало их от вызванных высокожировой диетой увеличения веса, дисфункции жировой ткани, стеатоза печени и улучшало чувствительность тканей к инсулину. Варианты гена *HDAC9* связаны с патогенезом ряда заболеваний, включая сердечно-сосудистые, аутоиммунные, рак, остеопороз, ожирение и фиброз печени. Вовлеченность *HDAC9* в контроль секреции ГПП-1 может быть опосредована его влиянием на дифференцировку энтероэндокринных клеток или на вегетативную регуляцию кишечника [15].

Ген *EFNB2* отвечает за регуляцию контактов и сигнализации между перицитами и эндотелием сосудистой стенки, а также регулирует подвижность перицитов, что необходимо для нормального функционирования сосудов. Снижение экспрессии *EFNB2* приводит к нарушению миграции и пролиферации перицитов; это, в свою очередь, вызывает блокирование пост-ишемического ангиогенеза и нарушает поддержание целостности сосудов при диабете [16].

Белок, кодируемый геном *INSIG2*, вовлечен в контроль метаболизма холестерина и жирных кислот через регуляцию транскрипционных факторов SREBF. При этом *INSIG2* является преобладающей изоформой в адипоцитах и регулирует транскрипцию генов, стимулирующих синтез жирных кислот и адипогенез, что делает его кандидатным геном ожирения [17]. Однако результаты ассоциации варианта rs7566605 с ожирением неоднозначны: в одних исследованиях гомозиготы по минорному аллелю С были связаны с повышенным риском ожирения (отношение шансов (ОШ) 1,22), в других обнаруживалась обратная тенденция, а мета-анализ показал лишь погранично значимое повышение ИМТ у носителей СС. Кроме того, установлено

трехлокусное взаимодействие вариантов генов *INSIG2*, *SCAP* и *SREBP2*, при котором лица из группы высокого риска имеют на 79,9% повышенную вероятность развития ожирения по сравнению с группой низкого риска [18]. В нашей работе *INSIG2* оказался связан с уровнем ГПП-1 натощак, что согласуется с ролью жировой ткани и липидного обмена в патогенезе СД2 и модуляции инкретиновой секреции.

Ген *ADCY10*, кодирующий растворимую аденилатциклазу (sAC), выполняет функцию ключевого регулятора клеточного энергетического метаболизма, действуя как биоэнергетический переключатель между аэробным гликолизом и окислительным фосфорилированием. Подавление активности sAC (фармакологическое или генетическое) приводит к характерным метаболическим сдвигам: увеличению потребления глюкозы, повышению секреции лактата, снижению выработки пирувата, повышению цитозольного соотношения $[NADH]/[NAD^+]$ и угнетению окислительного фосфорилирования. Механизм действия sAC заключается в том, что генерируемый ею цАМФ через эффектор Ерас1 регулирует комплекс-I зависимое дыхание митохондрий, тем самым контролируя цитозольный $NADH/NAD^+$ редокс-статус и поддерживая энергетический гомеостаз клетки. Таким образом, *ADCY10* обеспечивает взаимную регуляцию гликолиза и окислительного фосфорилирования на посттрансляционном уровне, позволяя клетке адаптировать продукцию АТФ к текущим метаболическим потребностям [19]. *ADCY10* может влиять на энергетический метаболизм L-клеток, тем самым модулируя базальную секрецию ГПП-1.

Ген *HTT* (хантингтин) выполняет функции каркасного белка, который благодаря HEAT-повторам взаимодействует с белками молекулярного моторного аппарата (динеином, динактином и кинезином), обеспечивая транспорт везикул по цитоскелету, а также влияет на процессы эндоцитоза и экзоцитоза, поддерживая клеточный гомеостаз. *HTT* опосредует транспорт фермента GAPDH (ключевого фермента гликолиза), регулируя поставку энергии для быстрого везикулярного транспорта. Мутантная форма хантингтина (mHTT) модулирует экспрессию переносчиков глюкозы GLUT1 и GLUT4, а также сортилина SORCS1, нарушая механизмы секреции инсулина и инсулиновой чувствительности; это связывает патологию болезни Хантингтона с метаболическими нарушениями, включая диабетические фенотипы. Таким образом, *HTT* выступает не только как регулятор внутриклеточного транспорта, но и как ген, вовлеченный в кросс-регуляцию эндоцитозно-экзоцитозных путей, важных для метаболизма глюкозы и функции β -клеток [20].

Важно отметить, что уровень ГПП-1 после стимуляции не имел ассоциаций ни с одним из изученных генов. Это может указывать на то, что базальная и стимулированная секреция ГПП-1 контролируются различными генетическими механизмами, причем по-

следняя в большей степени определяется факторами окружающей среды (составом пищи, кишечной микробиотой) или посттрансляционными процессами.

Генетические варианты, ассоциированные с уровнем глюкогона

Для глюкогона натошак выявлены локусы в генах *AKAP14* (rs141362915), *EGR2* (rs2664317) и *CNTN3* (rs676403). Ген *AKAP14* кодирует одноименный белок (А-киназный якорный белок 14), который функционирует как якорь для протеинкиназы А (РКА). Он связывает регуляторные субъединицы РКА типа II, локализуя их в определенных участках клетки для обеспечения точной передачи сигналов. Белок закрепляет РКА в аксонах ресничек и таким образом может играть роль в регуляции частоты биения ресничек [21]. *EGR2* кодирует белок Egr2 (ранний фактор роста 2), необходимый для развития заднего мозга и миелинизации периферической нервной системы, а также играет важную роль в индукции анергии Т-клеток и в супрессорной активности LAG3⁺ регуляторных Т-клеток (LAG3⁺ Tregs). Последние подавляют гуморальный иммунный ответ посредством продукции трансформирующего фактора роста $\beta 3$ зависимым от *EGR2* и *EGR3* образом [22]. Экспрессия *EGR2* повышается во время старения, а ее угнетение с помощью siRNA в клетках DS HMEC и HMF временно обращает фенотип старения вспять. Белок *EGR2* активирует промоторы ARF и p16 и напрямую связывается с обоими промоторами. Потеря *EGR2* снижает уровни p16 и увеличивает пул клеток p16⁺ p21⁺ с «обратным» фенотипом в популяции. Более того, сверхэкспрессия *EGR2* достаточна для индукции старения. *EGR2* является прямым транскрипционным активатором путей p16/pRB и ARF/p53/p21 в процессе старения и новым маркером старения [23].

CNTN3 (контактин 3) — член семейства контактинов, который преимущественно экспрессируется в нервной системе. Следовательно, он может участвовать в формировании и поддержании специфических нейронных сетей. *CNTN3* может быть связан с пролиферацией клеток, апоптозом и прогрессированием клеточного цикла, его экспрессия ассоциирована с развитием колоректального рака и рака молочной железы [24].

Уровень глюкогона через 30 мин. после нагрузки ассоциирован с вариантами в генах *GPR19* (rs10772590), псевдогене *KRT8P17* (rs3005547), регионе *AL049634.2* — *SIRPB1* (rs3848789) и *SLC45A4* (rs78605132). *GPR19* — рецептор, сопряженный с G-белком, эндогенный лиганд которого неизвестен; его экспрессия обнаружена в поджелудочной железе, и он может участвовать в регуляции секреции глюкогона. *SIRPB1* (ген сигнального регуляторного белка $\beta 1$ — SIRP $\beta 1$) — это ассоциированный с DAP12 трансмембранный рецептор, экспрессируемый в подгруппе гематопоетических клеток. Экспрессия *SIRPB1* повышается, и он действует как фагоцитарный рецептор на микроглии у пациентов с болезнью Альцгеймера. *SIRPB1* выступает

интерферон-индуцированным рецептором микроглии, который способствует удалению нейронных обломков и агрегатов А β путем стимуляции фагоцитоза [25]. Интересно, что другие члены семейства *SIRP* (например, *SIRP γ*) вовлечены в регуляцию Т-клеток и ассоциированы с сахарным диабетом 1-го типа. Возможно, *SIRPB1* модулирует воспалительный микроокружение островков, влияя на функцию α -клеток. Ген *SLC45A4* кодирует нейрональный транспортер полиаминов и глюкозы. К настоящему времени установлена связь этого гена с 55 различными признаками, отражающими состояние скелетной, репродуктивной, психической, иммунной, сердечно-сосудистой, неврологической и метаболической функций [26, 27]. Различия в наборе генов для базального и стимулированного глюкогона подтверждают концепцию, что регуляция этого гормона в покое и после приема пищи имеет разную генетическую основу.

Генетические ассоциации с функцией β -клеток (НОМА-В)

Для показателей индекса НОМА-В, отражающего функцию β -клеток, обнаружены ассоциации с генами *AL354984.1* и *AC034195.1*, которые представляют собой некодирующие РНК или неохарактеризованные локусы. Это открытие требует дальнейшего изучения, так как эти регионы могут содержать регуляторные элементы, влияющие на биогенез инсулина, пролиферацию β -клеток или их выживаемость в условиях гипергликемии.

Гены, ассоциации с которыми не достигли статистической значимости, также имеют связь с регуляцией углеводного обмена, инсулинорезистентностью и артериальной гипертензией по данным литературы. *ADD-1* (SREBP-1c) — транскрипционный медиатор инсулина, регулирующий гены липогенеза (*FAS*, лептин) в фибробластах, адипоцитах и печени и гены гликолиза (гексокиназа, *HKII*) в скелетных мышцах; его гиперэкспрессия имитирует действие инсулина, а доминантно-негативная форма блокирует его [28]. Полиморфизмы гена *ADD1* ассоциированы у пациентов с СД2 с 2,57-кратным возрастанием риска гипертензии, утолщением интимы-медиа сонных артерий, увеличением смертности (ОШ до 2,18) [29]. Ген *GRK4*, экспрессируемый в сосудах и почках, через вариант 142V усиливает экспрессию рецептора AT1R и NF- κ B, повышая вазоконстрикцию и жесткость аорты, а также нарушает натриевый обмен через десенситизацию дофаминовых рецепторов. Варианты *GRK4* (особенно A142V) улучшают антигипертензивный ответ на прием лозартана, а полиморфизм rs1557213 (аллель G) повышает риск развития СД2 (ОШ 2,44) и гипертензии [30–32].

FN3K дегликирует белки, снижая образование конечных продуктов гликирования; его варианты (в частности, rs1056534) связаны с активностью фермента FN3K (фруктозамин-3-киназа), уровнем HbA1c и прогрессированием диабетической нефропатии, причем

повышать экспрессию *FN3K* может прием метформина [33, 34]. Гомолог *FN3KRP* фосфорилирует фруктозамин-6-фосфаты, участвуя в детоксикации продуктов гликирования, и его подавление влияет на эндосомальный транспорт [35]. Ген *JMJD1C* кодирует гистоновую деметилазу, которая активирует транскрипцию липогенных генов в печени. Дисрегуляция *JMJD1C* ведет к гепатостеатозу и инсулинорезистентности. Полиморфизмы этого гена ассоциированы с уровнями ТГ и развитием СД2 по данным GWAS. Кроме того, *JMJD1C* влияет на риск формирования диабета через регуляцию глобулина, связывающего половые гормоны [36].

APOLD1 (VERGE) в эндотелии регулирует сосудистую проницаемость и ангиогенез, усиливая сигналы протеинкиназы C и вызывая перестройку актина; его экспрессия индуцируется ишемией и факторами роста [39]. *FKBP1A* — ген иммуофилина, играющий важную роль в передаче сигналов в иммунных клетках и модулирующий TGF- β -сигналинг. Экспрессия этого гена повышена при раке поджелудочной железы (диагностический маркер) и других опухолях, но эффекты тканеспецифичны [40]. *SIRPG* кодирует белок SIRP γ , который через связь с CD47 регулирует адгезию и миграцию Т-клеток. Вариант гена rs6043409 влияет на сплайсинг: аллель G повышает экспрессию SIRP γ на поверхности лимфоцитов и риск развития аутоиммунных заболеваний (включая сахарный диабет 1-го типа), тогда как аллель A является защитным [41].

Ранее проведенные GWAS выявили несколько вариантов, связанных с секрецией инкретинных гормонов, глюкагона и инсулина, а также показателями индексов HOMA-B и HOMA-IR. В одном из исследований с участием 46 186 человек без диабета было идентифицировано 16 локусов, связанных с уровнем глюкозы натощак и показателем индекса HOMA-B (в или около генов *ADCY5*, *MADD*, *ADRA2A*, *CRY2*, *FADS1*, *GLIS3*, *SLC2A2*, *PROX1*, *FAM148B*, *GCK*, *GCKR*, *G6PC2*, и *MTNR1B*), и 2 локуса, связанных со значениями HOMA-IR (*GCKR*, *IGF1*), что подчеркивает разную генетическую основу этих фенотипов [42]. В другом исследовании была обнаружена ассоциация аллеля C rs5742612 со снижением инсулиночувствительности (индекс HOMA-S) ($\beta = -0,131$, $p = 0,008$) и уровня инсулина натощак ($\beta = 0,022$, $p = 0,006$), а также с повышением секреции инсулина (индекс HOMA-B) ($\beta = 0,099$, $p = 0,008$; AUC инсулина, $\beta = 0,112$, $p = 0,012$). Модель линейной регрессии также показала, что аллель A rs2288377 был связан со сниженной чувствительностью к инсулину (HOMA-S) ($\beta = -0,159$, $p = 0,001$), с уровнем инсулина натощак ($\beta = 0,143$, $p = 0,001$) и повышенной секрецией инсулина (HOMA-B: $\beta = 0,114$, $p = 0,017$; AUC инсулина: $\beta = 0,042$, $p = 0,002$) [43].

Метаанализ GWAS и полногеномного исследования экзома (ExWAS) с участием 7828 человек позволил установить 6 локусов, значительно связанных с концентрацией инкретинных гормонов. Эти локусы расположены в генах *SLC5A1* (кодирует SGLT1, натрий-зависимый

переносчик глюкозы), *GIPR* (рецептор ГИП), *ABO* (ген группы крови), *GLP2R* (рецептор ГПП-2), *F13A1* и *HOXD1*. Иммуногистохимическое исследование подтвердило экспрессию *GIPR*, *ABO* и *HOXD1* в энтероэндокринных клетках, что поддерживает гипотезу об их роли в секреции гормонов [44].

Ассоциации генетических факторов с секрецией глюкагона изучались на финской популяционной когорте PPP-Botnia (Prevalence, Prediction and Prevention of diabetes) из 4654 человек с нормальным уровнем глюкозы в крови. Носители вариантов риска в генах *BCL11A*, *HHEX*, *ZBED3*, *HNFI1A*, *IGF1* и *NOTCH2* имели повышенные, тогда как носители вариантов в генах *CRY2*, *IGF2BP2*, *TSPAN8* и *KCNJ11*, напротив, пониженные концентрации глюкагона натощак и/или через 2 ч после приема пищи *in vivo*. Варианты в генах *BCL11A*, *TSPAN8* и *NOTCH2* влияли на секрецию этого гормона как *in vivo*, так и *in vitro*. Вариант *MTNR1B* явно выбивался из общего ряда при анализе взаимосвязи между секрецией и действием инсулина, а также между уровнями инсулина, глюкозы и глюкагона [45]. Torekov S.S. et al. продемонстрировали, что вариант rs4664447 в гене глюкагона (*GCG*) ассоциирован со снижением уровней инсулина, глюкагона и ГПП-1. В нашем исследовании мы не обнаружили ассоциаций в гене *GCG*, что может быть связано с небольшой выборкой или различиями в популяции [3]. Добавим, что Bohm A. et al. сообщили о варианте rs6741949 в *DPP4*, который ассоциирован с ожирением через влияние на секрецию ГПП-1. В нашей когорте подобных ассоциаций выявлено не было, что могло быть обусловлено отсутствием стратификации исследованных пациентов по степени ожирения [4]. В то же время наше исследование впервые идентифицировало новые локусы (*HDAC9*, *EFNB2*, *ADCY10* и др.), что расширяет список генов-кандидатов.

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов. Прежде всего относительно небольшой объем выборки ($n = 100$) ограничивает статистическую мощность исследования и повышает вероятность как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов, несмотря на использование строгого порога полногеномной значимости. Кроме того, отсутствие независимой репликационной выборки не позволяет в полной мере подтвердить воспроизводимость выявленных ассоциаций. Следует также отметить, что уровни ГПП-1 и глюкагона в нашей работе определялись однократно, тогда как секреция энтеропанкреатических гормонов характеризуется выраженной динамичностью и зависит от множества физиологических факторов. В исследовании не учитывались возможные генотип-средовые взаимодействия, включая особенности питания, уровень физической активности, состав кишечной микробиоты пациентов и другие метабо-

лические факторы, способные влиять на секрецию инкретинов и глюкагона. Дополнительным ограничением является отсутствие функциональной валидации выявленных локусов. Значительная часть ассоциированных вариантов локализована в некодирующих или недостаточно аннотированных регионах генома, что затрудняет интерпретацию их биологической роли и требует дальнейших функциональных и экспериментальных исследований. Кроме того, исследование проводилось в рамках одной этнической группы, а это может ограничивать возможность экстраполяции полученных результатов на другие популяции.

Заключение

Проведенное исследование выявило широкий спектр генетических вариантов, ассоциированных с регуляцией энтеропанкреатических гормонов и функцией β -клеток у пациентов с впервые выявленным СД2. Базальный уровень ГПП-1 продемонстрировал ассоциации более чем с 30 генетическими локусами, связанными с процессами адипогенеза, ангиогенеза, липидного обмена и клеточного энергетического метаболизма. Отсутствие значимых ассоциаций для стимулированного уровня ГПП-1 может свидетельствовать

о различиях в механизмах регуляции базальной и пост-прандиальной секреции инкретинов.

Установлено, что базальная и стимулированная секреция глюкагона связаны с различными наборами генетических вариантов, что подтверждает существование дискретных механизмов генетической регуляции функции α -клеток в различных метаболических состояниях. Выявленные ассоциации с новыми локусами *AKAP14*, *EGR2*, *CNTN3*, *GPR19*, *SIRPB1* и *SLC45A4* расширяют современные представления о молекулярных механизмах дисфункции α - и L-клеток при СД2 и указывают на потенциальную роль ранее недостаточно изученных генов в патогенезе заболевания. Полученные результаты подчеркивают значимость генетических факторов в межиндивидуальной вариативности секреции инкретинов и глюкагона и могут иметь значение для дальнейшего развития персонализированных подходов к терапии СД2, ориентированных на инкретиновую систему (например, применение препаратов классов арГПП-1, иДПП-4). Вместе с тем необходимы дальнейшие исследования на более крупных и независимых выборках, а также функциональная валидация выявленных генетических вариантов и ассоциированных сигнальных путей.

Литература/References

- Duncan BB, Magliano DJ, Boyko EJ. IDF Diabetes Atlas 11th edition 2025: Global prevalence and projections for 2050. *Nephrol Dial Transplant*. 2025;41(1):7–9. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaf177>
- Suzuki K, Hatzikotoulas K, Southam L, Taylor HJ, Yin X, Lorenz KM, et al. Genetic drivers of heterogeneity in type 2 diabetes pathophysiology. *Nature*. 2024;627(8003):347–57. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07019-6>
- Torekov SS, Ma L, Grarup N, Hartmann B, Hainerova IA, Kielgast U, et al. Homozygous carriers of the G allele of rs4664447 of the glucagon gene (GCG) are characterised by decreased fasting and stimulated levels of insulin, glucagon and glucagon-like peptide (GLP)-1. *Diabetologia*. 2011;54(11):2820–31. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2265-7>
- Bohm A, Wagner R, Machicao F, Holst JJ, Gallwitz B., Stefan N, et al. DPP4 gene variation affects GLP-1 secretion, insulin secretion, and glucose tolerance in humans with high body adiposity. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181880. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181880>
- Mahajan A, Taliun D, Thurner M, Robertson NR, Torres JM, Rayner NW, et al. Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps. *Nat Genet*. 2018;50(11):1505–13. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0241-6>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Сухарева О.Ю., Мокрышева Н.Г., Андреева Е.Н., Безлепкина О.Б. с соавт. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. 12-й выпуск. Сахарный диабет. 2025;28(5S):1–175. [Dedov II, Shestakova MV, Sukhareva OYu, Mokrysheva NG, Andreeva EN, Bezlepina OB, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Sukhareva OYu. 12th Edition. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2025;28(5S):1–175 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/DM2025S5>
- Song Y, Manson JE, Tinker L, Howard BV, Kuller LH, Nathan L, et al. Insulin sensitivity and insulin secretion determined by homeostasis model assessment and risk of diabetes in a multiethnic cohort of women: The Women's Health Initiative Observational Study. *Diabetes Care*. 2007;30(7):1747–52. <https://doi.org/10.2337/dc07-0358>
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HJ, et al.; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604–12. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>
- Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MA, Bender D, et al. PLINK: A tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet*. 2007;81(3):559–75. <https://doi.org/10.1086/519795>
- Chang CC, Chow CC, Tellier LC, Vattikuti S, Purcell SM, Lee JJ. Second-generation PLINK: Rising to the challenge of larger and richer datasets. *Gigascience*. 2015;4:7. <https://doi.org/10.1186/s13742-015-0047-8>
- Boughton AP, Welch RP, Flickinger M, VandeHaar P, Taliun D, Abecasis GR, Boehnke M. LocusZoom.js: Interactive and embeddable visualization of genetic association study results. *Bioinformatics*. 2021;37(18):3017–18. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btab186>
- Casper J, Speir, ML, Raney, BJ, Perez G, Nassar LR, Lee CM, et al. The UCSC Genome Browser database: 2026 update. *Nucleic Acids Res*. 2026;54(D1):D1331–D1335. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaf1250>
- Dyer SC, Austine-Orimoloye O, Azov AG, Barba M, Barnes I, Barrera-Enriquez VP, et al. Ensembl 2025. *Nucleic Acids Res*. 2025;53(D1):D948–D957. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae1071>
- Fairley S, Lowy-Gallego E, Perry E, Flicek P. The International Genome Sample Resource (IGSR) collection of open human genomic variation resources. *Nucleic Acids Res*. 2020;48(D1):D941–D947. <https://doi.org/10.1093/nar/gkgz836>
- Hu S, Cho, EH, Lee JY. Histone deacetylase 9: Its role in the pathogenesis of diabetes and other chronic diseases. *Diabetes Metab J*. 2020;44(2):234–44. <https://doi.org/10.4093/dmj.2019.0243>
- Caporali A, Meloni M, Nailor A, Mitic T, Shantikumar S, Riu F, et al. p75NTR-dependent activation of NF- κ B regulates microRNA-503 transcription and pericyte-endothelial crosstalk in diabetes after limb ischaemia. *Nat Commun*. 2015;6:8024. <https://doi.org/10.1038/ncomms9024>
- Andreasen CH, Mogensen MS, Borch-Johnsen K, Sandbaek A, Lauritzen T, Sørensen TI, et al. Non-replication of genome-wide based associations between common variants in INSIG2 and PFKF and obesity in studies of 18,014 Danes. *PLoS One*. 2008;3(8):e2872. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002872>
- Franks PW, Jablonski KA, Delahanty LM, McAteer JB, Kahn SE, Knowler WC, Florez JC; Diabetes Prevention Program Research Group. Assessing gene-therapeutic interactions at the FTO and INSIG2 loci on obesity-related traits in the Diabetes Prevention Program. *Diabetologia*. 2008;51(12):2214–23. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1158-x>
- Chang JC, Go S, Gilgioni EH, Duijs S, Panneman DM, Rodenburg RJ, et al. Soluble adenylyl cyclase regulates the cytosolic NADH/NAD⁺ redox state and the bioenergetic switch between glycolysis and oxidative phosphorylation. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*. 2021;1862(4):148367. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2020.148367>
- Chaves G, Stanley J, Pourmand N. Mutant huntingtin affects diabetes and Alzheimer's markers in human and cell models of Huntington's disease. *Cells*. 2019;8(9):962. <https://doi.org/10.3390/cells8090962>
- Kultgen PL, Byrd SK, Ostrowski LE, Milgram SL. Characterization of an A-kinase anchoring protein in human ciliary axonemes. *Mol Biol Cell*. 2002;13(12):4156–66. <https://doi.org/10.1091/mbc.e02-07-0391>
- Okamura T, Yamamoto K, Fujio K. Early growth response gene 2-expressing CD4⁺LAG3⁺ regulatory T cells: The therapeutic potential for treating autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2018;9:340. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00340>
- Tyler EJ, Gutierrez Del Arroyo A, Hughes BK, Wallis R, Garbe JC, Stampfer MR, et al. Early growth response 2 (EGR2) is a novel regulator of the senescence programme. *Aging Cell*. 2021;20(3):e13318. <https://doi.org/10.1111/acel.13318>
- Zhou J, Xie Z, Cui P, Su Q, Zhang Y, Luo L, et al. SLC1A1, SLC16A9, and CNTN3 are potential biomarkers for the occurrence of colorectal cancer. *Biomed Res Int*. 2020;2020:1204605. <https://doi.org/10.1155/2020/1204605>
- Gaikwad S, Larionov S, Wang Y, Dannenberg H, Matozaki T, Monsonego A, et al. Signal regulatory protein-beta1: A microglial modulator of phagocytosis

- in Alzheimer's disease. *Am J Pathol.* 2009;175(6):2528–39. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.090147>
26. Middleton SJ, Markusson S, Akerlund M, Deme JC, Tseng M, Li W, et al. SLC45A4 is a pain gene encoding a neuronal polyamine transporter. *Nature.* 2025;646(8084):404–12. <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09326-y>
 27. Chen W, Huang F, Huang J, Li Y, Peng J, Zhuang Y, et al. SLC45A4 promotes glycolysis and prevents AMPK/ULK1-induced autophagy in TP53 mutant pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Gene Med.* 2021;23(9):e3364. <https://doi.org/10.1002/jgm.3364>
 28. Gosmain Y, Lefai E, Ryser S, Roques M, Vidal H. Sterol regulatory element-binding protein-1 mediates the effect of insulin on hexokinase II gene expression in human muscle cells. *Diabetes.* 2004;53(2):321–29. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.2.321>
 29. Yazdanpanah M, Sayed-Tabatabaei FA, Hofman A, Aulchenko YS, Oostra BA, Stricker BH, et al. The alpha-adducin gene is associated with macrovascular complications and mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2006;55(10):2922–27. <https://doi.org/10.2337/db06-0302>
 30. Chen K, Fu C, Chen C, Liu L, Ren H, Han Y, et al. Role of GRK4 in the regulation of arterial AT1 receptor in hypertension. *Hypertension.* 2014;63(2):289–96. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01766>
 31. Qingkai Y, Changqing Y. GRK4 variant influences the antihypertensive effect and target organ protection of losartan. *Int J Clin Exp Med.* 2019;12(11):12854–60.
 32. Du B, Jia X, Tian W, Yan X, Wang N, Cai D, et al. Associations of SUCNR1, GRK4, CAMK1D gene polymorphisms and the susceptibility of type 2 diabetes mellitus and essential hypertension in a northern Chinese Han population. *Chinese Han population. J Diabetes Complications.* 2021;35(1):107752. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107752>
 33. Avemaria F, Carrera P, Lapolla A, Sartore G, Chillelli NC, Paleari R, et al. Possible role of fructosamine 3-kinase genotyping for the management of diabetic patients. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53(9):1315–20. <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-0207>
 34. Alderawi A, Caramori G, Baker EH, Hitchings AW, Rahman I, Rossios C, et al. FN3K expression in COPD: A potential comorbidity factor for cardiovascular disease. *BMJ open respiratory research.* 2020;7(1):e000714. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000714>
 35. Szwergold BS. Fructosamine-6-phosphates are deglycated by phosphorylation to fructosamine-3,6-bisphosphates catalyzed by fructosamine-3-kinase (FN3K) and/or fructosamine-3-kinase-related-protein (FN3KRP). *Med Hypotheses.* 2007;68(1):37–45. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2006.06.030>
 36. Viscarra JA, Wang Y, Nguyen HP, Choi YG, Sul HS. Histone demethylase JMJD1C is phosphorylated by mTOR to activate de novo lipogenesis. *Nat Commun.* 2020;11(1):796. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14617-1>
 37. Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2006;295(11):1288–99. <https://doi.org/10.1001/jama.295.11.1288>
 38. Lempiäinen JK, Niskanen EA, Vuoti KM, Lampinen RE, Göös H, Varjosalo M, Palvimäki JJ. Agonist-specific protein interactomes of glucocorticoid and androgen receptor as revealed by proximity mapping. *Mol Cell Proteomics.* 2017;16(8):1462–74. <https://doi.org/10.1074/mcp.M117.067488>
 39. Regard JB, Scheek S, Borbiev T, Lanahan AA, Schneider A, Demetriades AM, et al. Verge: A novel vascular early response gene. *J Neurosci.* 2004;24(16):4092–103. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4252-03.2004>
 40. Watcharanurak P, Mutirangura A, Aksornkitti V, Bhummaphan N, Puttipanyalears C. The high FKBP1A expression in WBCs as a potential screening biomarker for pancreatic cancer. *Sci Rep.* 2024;14(1):7888. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-58324-z>
 41. Piccio L, Vermi W, Boles KS, Fuchs A, Strader CA, Facchetti F, et al. Adhesion of human T cells to antigen-presenting cells through SIRPbeta2-CD47 interaction costimulates T-cell proliferation. *Blood.* 2005;105(6):2421–27. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-07-2823>
 42. Dupuis J, Langenberg C, Prokopenko I, Saxena R, Soranzo N, Jackson AU, et al. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. *Nat Genet.* 2010;42(2):105–16. <https://doi.org/10.1038/ng.520>
 43. Wang R, Xu D, Liu R, Zhao L, Hu L, Wu P. Microsatellite and single nucleotide polymorphisms in the insulin-like growth factor 1 promoter with insulin sensitivity and insulin secretion. *Med Sci Monit.* 2017;23:3722–36. <https://doi.org/10.12659/msm.902956>
 44. Almgren P, Lindqvist A, Krus U, Hakaste L, Ottosson-Laakso E, Asplund O, et al. Genetic determinants of circulating GIP and GLP-1 concentrations. *JCI Insight.* 2017;2(21):e93306. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.93306>
 45. Jonsson A, Ladenwall C, Ahluwalia TS, Kravic J, Krus U, Taneera J, et al. Effects of common genetic variants associated with type 2 diabetes and glycemic traits on α - and β -cell function and insulin action in humans. *Diabetes.* 2013;62(8):2978–83. <https://doi.org/10.2337/db12-1627>

Рукопись получена 20.02.2026. Рецензия получена 13.04.2026. Принята к публикации 25.05.2026.

Received: 20.02.2026. Revision Received: 13.04.2026. Accepted: 25.05.2026.

ВКЛАД АВТОРОВ

Титова В.В. — обзор литературы, написание текста, перевод на английский язык, редактирование текста.

Демидова Т.Ю. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Балхиярова Ж.Р. — статистическая обработка материала.

Тимашева Я.Р. — анализ материала.

Все авторы принимали участие в обсуждении результатов и формировании заключительной версии статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Victoria V. Titova — literature review, writing the text, collection and processing of material, translation into English.

Tatiana Yu. Demidova — study concept and design, writing the text, collection and processing of material, editing the text, approval of the final version of the article.

Yanina R. Timasheva — analysis of material.

Zhanna R. Balkhiyarova — statistical processing of material.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Титова Виктория Викторовна ✉ — ассистент кафедры эндокринологии Института клинической медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет). Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. ORCID: 0000-0002-8684-6095; eLibrary SPIN: 7864-2910; e-mail: meteora-vica@mail.ru

Демидова Татьяна Юльевна — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ. ORCID: 0000-0001-6385-540X; Scopus Author ID: 7003771623; eLibrary SPIN: 9600-9796; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Балхиярова Жанна Радиковна — научный сотрудник, ассистент. ORCID: 0000-0003-3553-7126; eLibrary SPIN: 3176-3244; e-mail: jane125@yandex.ru

Тимашева Янина Римовна — старший научный сотрудник, доцент кафедры. ORCID: 0000-0002-9918-6962; eLibrary SPIN: 9962-8494; e-mail: ianina_t@mail.ru

AUTHORS INFO

Victoria V. Titova ✉ — assistant at the Department of endocrinology, Pirogov Russian National Research Medical University. Address: 1 Ostrovitynova St., Moscow, 117997, Russia. ORCID: 0000-0002-8684-6095; eLibrary SPIN: 7864-2910; e-mail: meteora-vica@mail.ru

Tatiana Yu. Demidova — Dr. Sci (Med), professor, Honored Doctor of the Russian Federation. ORCID: 0000-0001-6385-540X; Scopus Author ID: 7003771623; eLibrary SPIN: 9600-9796; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Zhanna R. Balkhiyarova — research fellow, assistant. ORCID: 0000-0003-3553-7126; eLibrary SPIN: 3176-3244; e-mail: jane125@yandex.ru

Yanina R. Timasheva — senior scientist, associate professor. ORCID: 0000-0002-9918-6962; eLibrary SPIN: 9962-8494; e-mail: ianina_t@mail.ru