



# Гендерные различия генетической предрасположенности к сахарному диабету 2 типа

Авзалетдинова Д. Ш.<sup>1</sup>, Моругова Т. В.<sup>1</sup>, Кочетова О. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа

<sup>2</sup> Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, г. Уфа

**Введение.** В последние годы уделяется большое внимание гендерным различиям в предрасположенности к сахарному диабету 2 типа (СД2), что обусловлено гормональными и генетическими особенностями мужчин и женщин и требует углубленного изучения. **Цель.** Выявить генетические маркеры предрасположенности к СД2 в зависимости от пола по 17-ти полиморфным маркерам генов, вовлеченных в различные звенья патогенеза СД2.

**Материал и методы.** Включено 536 пациентов с СД2 и 1476 здоровых лиц. Амплификацию 17-ти полиморфных локусов генов проводили методом полимеразной цепной реакции. Ассоциации ДНК-полиморфизмов с СД2 оценены методом логистической регрессии с использованием программы SNPStats. Степень ассоциаций оценивали в значениях показателей отношения шансов (OR). Применяли поправку на множественность сравнений, многофакторный анализ.

**Результаты.** Генотипы повышенного риска СД2 для мужчин: СС маркера CCL20 rs6749704 (OR=3,85, P=0,0002) в рецессивной модели, D/I маркера CCR5 rs333 (OR=4,42, P=0,0208); по маркеру GRIA1 rs2195450 – СТ и ТТ в доминантной модели (OR=2,42, P=0,0002), ТТ – в рецессивной (OR=2,89, P=0,0070). Генотипы повышенного риска СД2 у женщин по маркеру TCF7L2 rs7903146 – СТ и ТТ в доминантной модели (OR=1,69, P=0,0003), ТТ – в рецессивной (OR=1,61, P=0,0124), по маркеру ADIPOQ rs17366743 – ТС (OR=2,55, P=0,0168).

**Заключение.** Установленные генотипы повышенного риска СД2 в зависимости от гендерной принадлежности позволяют персонализировать подходы к первичной профилактике СД2.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа; генетические маркеры; полимеразная цепная реакция; гены хемокинов; глутаматные рецепторы; инсулинорезистентность; ген адипонектина ADIPOQ; ген транскрипционного фактора 7 TCF7L2.

**Для цитирования:** Авзалетдинова Д. Ш., Моругова Т. В., Кочетова О. В. Гендерные различия генетической предрасположенности к сахарному диабету 2 типа. *FOCUS Эндокринология*. 2023; 4(3): 29–35. doi: 10.15829/2713-0177-2023-3-12

## Sex differences in type 2 diabetes genetic susceptibility

Avzaletdinova D.S.<sup>1</sup>, Morugova T.V.<sup>1</sup>, Kochetova O.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bashkir State Medical University

<sup>2</sup> Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences

**Introduction.** In the last few years gender and sex differences in type 2 diabetes (T2D) predisposition are paid much attention. This gap can be caused by the hormonal and genetic background and require further traits.

**Aim.** The aim of this study was to identify genetic markers of T2D predisposition depending on sex using 17 polymorphic markers of genes involved in various links of T2D pathogenesis.

**Material and Methods.** 536 patients with T2D and 1,476 healthy individuals were examined. Amplification of 17 polymorphic gene loci was performed by polymerase chain reaction. Associations of DNA polymorphisms with T2D were evaluated by logistic regression using the SNPStats program. The degree of association was assessed in the odds ratio (OR) scores. Correction for multiplicity of comparisons and multivariate analysis was used.

**Results.** The genotypes of increased T2D risk for men are CC of CCL20 rs6749704 marker (OR = 3.85, P = 0.0002) in recessive model, D/I of CCR5 rs333 marker (OR = 4.42, P = 0.0208); by GRIA1 marker rs2195450 - CT and TT in the dominant model (OR = 2.42, P = 0.0002), TT - in the recessive model (OR = 2.89, P = 0.0070). The genotypes of increased risk of T2D in women according to the marker TCF7L2 rs7903146 - CT and TT in the dominant model (OR = 1.69, P = 0.0003), TT - in recessive (OR = 1.61, P = 0.0124), according to the marker ADIPOQ rs17366743 - TC (OR = 2.55, P = 0.0168).

**Conclusion.** The established genotypes of increased T2D risk depending on gender make it possible to personalize approaches to primary T2D prevention.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus; genetic markers; polymerase chain reaction; chemokine genes; glutamate receptors; insulin resistance; adiponectin gene ADIPOQ; transcription factor 7 gene TCF7L2

**For citation:** Avzaletdinova D.S.1, Morugova T.V.1, Kochetova O.V. Sex differences in type 2 diabetes genetic susceptibility. *FOCUS Endocrinology*. 2023; 4(3): 29–35. doi: 10.15829/2713-0177-2023-3-12

## Введение

Одним из острейших вопросов современной медицины является управление сахарным диабетом 2-го типа (СД2), что обусловлено высокой инвалидизацией и экспоненциальным ростом заболеваемости во всем мире.

В последние годы много внимания уделяется гендерным различиям заболеваемости СД2, его клинической картины, ответа на терапию, подверженности осложнениям, что связывают с гормональными, психосоциальными и генетическими аспектами.

По данным Международной федерации диабета (IDF) от 2021 года, распространенность СД2 в возрастной категории молодых и лиц среднего возраста выше среди мужчин, чем среди женщин [1]. СД2 у мужчин манифестирует в более молодом возрасте и на фоне меньшего индекса массы тела (ИМТ) по сравнению с женщинами [2, 3]. В целом, для мужчин более характерна инсулинорезистентность, гипергликемия натощак и висцеральное ожирение, чем для женщин [4]. На момент манифестации СД2 у женщин имеется большое бремя факторов риска заболевания (артериальная гипертензия, ожирение). В исследовании Karlsson T. et al. (2019) показано, что висцеральное ожирение является независимым фактором риска инсулинорезистентности, СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний в большей степени для женщин, чем для мужчин [5].

СД2 представляет собой классическое многофакторное заболевание, к развитию которого причастно множество аллельных вариантов генов, а также триггеры окружающей среды. Большинство работ по исследованию генетических маркеров предрасположенности к СД2 направлено на исследование генов, ответственных за функцию инсулинпродуцирующих бета-клеток, а также генов, продукты которых имеют отношение к патогенезу инсулинорезистентности.

Исследования генов-кандидатов, вовлеченных в другие механизмы формирования СД2, не столь многочисленны. В настоящее время представления о патогенезе СД2 и его осложнениях значительно расширились, обсуждается роль хронического воспаления, регуляция которого осуществляется хемокинами [6]. В отношении генов, кодирующих хемокины, имеются лишь единичные разрозненные исследования их ассоциаций с СД2 [7, 8].

За последние годы стало очевидно, что решающую роль в развитии ожирения и сопутствующих ему заболеваний играет головной мозг, в том числе нарушение работы центра голода и насыщения в гипоталамусе [9]. Выдвинута гипотеза о том, что в патогенез метаболических заболеваний вовлечены гены, характеризующие психологические зависимости, в том числе причастные к нейромедиаторам центральной нервной системы, включая глутамат [10, 11]. Работ по оценке вклада генов глутаматергической системы в формирование СД2 практически нет [12].

Цель исследования: выявить генетическое маркеры предрасположенности к сахарному диабету 2 типа в зависимости от пола по 17-ти полиморфным маркерам генов, продукты которых участвуют в патогенезе СД2.

**Материалы и методы:** в исследование включены 536 пациентов с СД2 (132 мужчины и 404 женщины) и 1476 лиц контрольной группы (634 мужчин и 842 женщины) без клинических и лабораторных признаков СД. Медиана, первый и третий квартили (Q1; Q3) возраста в исследуемой группе составила 62,0 (55,0; 69,0) лет, в контрольной – 47,0 (40,0; 55,0) лет.

Дизайн исследования: одномоментное сравнительное исследование.

### Критерии включения в основную группу:

1. Наличие информированного согласия на участие в исследовании.
2. Принадлежность к этнической группе русских, татар до 3 поколения.
3. Проживание от момента рождения в Республике Башкортостан.
4. Диагноз сахарного диабета 2 типа, установленный по критериям ВОЗ (1999).
5. Наличие сахароснижающей терапии.

### Критерии исключения для основной группы:

1. Клинические признаки других типов сахарного диабета.
2. Наличие родства с другими участниками исследования.
3. Беременность, лактация.

### Критерии включения в контрольную группу:

1. Наличие информированного согласия на участие в исследовании.
2. Принадлежность к этнической группе русских, татар до 3 поколения.
3. Проживание от момента рождения в Республике Башкортостан.

### Критерии исключения для контрольной группы:

1. Наличие клинических и лабораторных (гипергликемия, повышение HbA1c) признаков сахарного диабета.
2. Наличие родства с другими участниками исследования.
3. Беременность, лактация.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Все лица, участвовавшие в исследовании, подписывали информированное согласие, утвержденное локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

У всех больных и здоровых проводили забор 5 мл венозной крови натощак в вакуумные пробирки Vacuette. Экстракцию геномной ДНК из цельной крови осуществляли методом фенольно-хлороформной экстракции.

Аmplификацию 17-ти полиморфных локусов изучаемых генов проводили методом полимеразной цепной ре-

акции (ПЦР) синтеза ДНК на амплификаторе «Терцик» («ДНК-технология», г. Москва) и T100 Thermal Cycler (Bio-Rad, США). Для определения нуклеотидных замен проводили гидролиз амплифицированных фрагментов соответствующей рестриктазой. Фрагменты ДНК после амплификации и рестрикции разделяли при помощи электрофореза в 7% полиакриламидном геле. После окончания электрофореза гель окрашивали раствором бромистого этидия и визуализировали в проходящем ультрафиолетовом свете. Фиксацию результатов электрофореза проводили с использованием геле-документирующей системы Vilber Lourmat (Франция). Генотипирование двух локусов было выполнено с помощью ПЦР в реальном времени по технологии Taqman.

Для исследования были выбраны полиморфные маркеры генов хемокинов и их рецепторов *CCL2* (*rs1024611*), *CCL5* (*rs2107538*), *CCL11* (*rs16969415*), *CCL17* (*rs223828*), *CCL20* (*rs6749704*), *CX3CR1* (*rs3732378*) и *CCR5* (*rs333*), рецептора лептина *LEPR* (*rs1137100*), рецепторов глутамата *GRIN2B* (*rs7301328* и *rs1805476*), *GRIA1* (*rs2195450*), транскрипционного фактора 7 *TCF7L2* (*rs7903146*), рецептора липопротеинов низкой плотности *LRP5* (*rs3736228*), активируемого пролифераторами пероксисом рецептора гамма *PPARG2* (*rs1801282*), рецептора к меланокортину 4 *MC4R* (*rs17782313*), адипонектина *ADIPOQ* (*rs17366743*), липопротеинлипазы *LPL* (*rs320*).

Размер выборки рассчитывали с помощью программного обеспечения Quanto v.1.2.4 исходя из ожидаемой мощности анализа 80% на основе частот минорных аллелей (MAF) исследованных SNP-кандидатов (1000Genomes), с учетом распространенности СД2 в РФ по состоянию на 01.01.2021 3%, среди мужчин 2%, среди женщин 4%, OR (Odds Ratio – показатель отношения шансов) 1,5–2,0 и уровне значимости 0,05 [13, 14]. Размер выборки данного исследования (n=536 для пациентов с СД2 и n=1476 для контрольной группы) был определен как достаточный для обнаружения ассоциаций между исследованными полиморфными маркерами и СД2.

Для проверки соответствия эмпирического распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесию Харди-Вайнберга использовали точный критерий Фишера.

Степень ассоциаций оценивали в значениях показателей отношения шансов (Odds Ratio, OR). OR=1 рассматривали как отсутствие ассоциации; OR более 1 как положительную ассоциацию («фактор предрасположенности»), OR менее 1 – как отрицательную ассоциацию аллеля или генотипа с заболеванием («фактор устойчивости»).

Ассоциации ДНК-полиморфизмов с предрасположенностью к СД2 были оценены методом логистической регрессии путем анализа таблиц сопряженности с расчетом критерия  $\chi^2$  и OR с 95% доверительным интервалом (CI – confidence interval) с использованием статистического пакета SNPStats (Sole X. et al.,

2006). При анализе использованы аддитивная, рецессивная, доминантная и сверхдоминантная модели наследования. Выбор наиболее предпочтительной модели произведен с учетом наименьшего значения информационного критерия Акаике (AIC) [15].

Для снижения вероятности ошибок первого рода (отвержение верной нулевой гипотезы) применяли поправку на множественность сравнений по методу Бенджамини-Хохберга с использованием FDR-теста (false discovery rate).

При выявлении ассоциаций полиморфных маркеров с СД2, проводился многофакторный анализ с включением в модель в качестве независимых ковариат возраста участников исследования, ИМТ, длительности диабета, показателя HbA1c.

## Результаты исследования

### Данные анализа ассоциаций полиморфных маркеров генов хемокинов и их рецепторов с СД2

У мужчин выявлены статистически значимые различия в распределении частот генотипов и аллелей полиморфных маркеров *CCL2 rs1024611*, *CCR5 rs333* и *CCL20 rs6749704* между группой пациентов с СД2 и контрольной группой (Таблица 1).

У женщин выявлены статистически значимые различия в распределении частот генотипов и аллелей полиморфного маркера *CCL20 rs6749704* между группой пациентов с СД2 и контрольной группой (Таблица 1).

При проведении многофакторного анализа с включением в качестве ковариат возраста и ИМТ в группе мужчин подтвердилась ( $R^2=0,1363$ ,  $P<0,001$ ) ассоциация с СД2 двух выявленных ранее в ходе логистического регрессионного анализа полиморфных маркеров: *CCL20 rs6749704* ( $\beta=0,3225$ ,  $P=0,0011$ ), *CCR5 rs333* ( $\beta=-0,2753$ ,  $P=0,0038$ ). В группе женщин ассоциация полиморфного маркера *CCL20 rs6749704* ( $\beta=0,03098$ ,  $P=0,4861$ ) с СД2 при многофакторном анализе утратилась.

Таким образом, среди исследованных полиморфных маркеров генов хемокинов и их рецепторов независимым маркером повышенного риска СД2 для мужчин является генотип *CC* маркера *CCL20 rs6749704* (OR=3,85, 95% CI 2,13–6,97,  $P=0,0002$ ) в рецессивной модели и генотип *D/I* маркера *CCR5 rs333* (OR=4,42, 95% CI 1,25–15,57,  $P=0,0208$ ).

### Данные анализа ассоциаций полиморфных маркеров генов рецепторов глутамата с СД2.

У мужчин выявлены статистически значимые различия в распределении частот генотипов и аллелей полиморфного маркера *GRIA1 rs2195450* между пациентами с СД2 и лицами без диабета (Таблица 2). При проведении многофакторного анализа с включением в качестве ковариат возраста и ИМТ, ассоциация полиморфного маркера *GRIA1 rs2195450* с СД2 в группе мужчин подтвердилась ( $R^2=0,1363$ ,  $P<0,001$ ;  $\beta=-0,1706$ ,  $P=0,0173$ ).

**Таблица 1**  
**Частоты генотипов и аллелей по полиморфным маркерам генов хемокинов и их рецепторов у пациентов с СД2 и лиц контрольной группы**

Ген, SNP	Генотипы, аллели	СД2 n (%)	Контроль n (%)	P	OR (95% CI)
Мужчины					
CCL2 rs1024611	GG	3 (2,73)	45 (13,08)	<b>0,0028</b>	0,16 (0,05–0,53)
	AG	43 (39,09)	147 (42,73)		0,69 (0,44–1,09)
	AA	64 (58,18)	152 (44,19)		1,00
	G	49 (22,27)	237 (34,45)	<b>0,0040</b>	0,55 (0,40–0,80)
	A	171 (77,75)	451 (65,55)		1,82 (1,25–2,49)
	N	110	344		-
CCL20 rs6749704	CC	21 (20,0)	33 (6,1)	<b>0,0008</b>	4,39 (2,32–8,33)
	CT	44 (41,9)	232 (42,88)		1,31 (0,82–2,08)
	TT	40 (38,1)	276 (51,02)		1,00
	C	86 (40,95)	298 (27,54)	<b>0,0016</b>	1,85 (1,37–2,53)
	T	124 (59,05)	784 (72,46)		0,54 (0,40–0,73)
	N	105	541		-
CCR5 rs333	D/D	0	0	<b>0,0208</b>	-
	I/D	22 (22,00)	3 (6,00)		4,42 (1,25–15,27)
	I/I	78 (78,00)	47 (94,00)		1,00
	D	22 (11,00)	3 (3,00)	0,3554	2,59 (1,49–17,92)
	I	178 (89,00)	97 (97,00)		0,39 (0,06–0,67)
	N	100	50		-
Женщины					
CCL20 rs6749704	CC	57 (17,59)	18 (6,98)	<b>0,0040</b>	2,94 (1,65–5,26)
	CT	126 (38,89)	109 (42,25)		1,07 (0,76–1,52)
	TT	141 (43,52)	131 (50,78)		1,00
	C	240 (37,04)	145 (28,1)	<b>0,0088</b>	1,51 (1,14–1,83)
	T	408 (62,96)	371 (71,9)		0,66 (0,55–0,88)
	N	324	258		-

**Примечания:** n – число генотипов/аллелей; N – число лиц в выборке; P – статистическая значимость различий с учетом поправки на множественность сравнений; OR – показатель соотношения шансов; 95% CI – 95% доверительный интервал.

**Таблица 2**  
**Частоты генотипов и аллелей по полиморфному маркеру rs2195450 гена рецептора глутамата GRIA1 у пациентов с СД2 и лиц контрольной группы (мужчины)**

Ген, SNP	Генотипы, аллели	СД2 n (%)	Контроль n (%)	P	OR (95% CI)
GRIA1 rs2195450	TT	13 (12,38)	23 (4,67)	<b>0,0003</b>	3,86 (1,84–8,13)
	CT	43 (40,95)	135 (27,38)		2,18 (1,38–3,43)
	CC	49 (46,67)	335 (67,95)		1,00
	T	69 (32,86)	181 (18,36)	<b>6,6x10<sup>-5</sup></b>	2,03 (1,45–2,71)
	C	141 (67,14)	805 (81,64)		0,49 (0,37–0,69)
	N	105	493		-

**Примечания:** n – число генотипов/аллелей; N – число лиц в выборке; P – вероятность нулевой гипотезы с учетом поправки на множественность сравнений; OR – показатель соотношения шансов; 95% CI – 95% доверительный интервал.

**Таблица 3**  
**Анализ ассоциаций полиморфного маркера GRIA1 rs2195450 с СД2 у мужчин**

Генотипы	СД2 (N=105), n (%)	Контроль (N=493), n (%)	OR (95% CI)	AIC	P
Доминантная модель					
CC	49 (46,7)	335 (68,0)	1,00	543,2	<b>0,0002</b>
CT и TT	56 (53,3)	158 (32,0)	2,42 (1,58–3,72)		
Рецессивная модель					
CC и CT	92 (87,6)	470 (95,3)	1,00	552,1	<b>0,0070</b>
TT	13 (12,38)	23 (4,67)	2,89 (1,41–5,91)		
Аддитивная модель	---	---	2,04 (1,48–2,81)	541,3	<b>0,0002</b>

**Примечания:** n – число лиц с данным генотипом; N – число лиц в выборке; P – вероятность нулевой гипотезы с учетом поправки на множественность сравнений; OR – показатель соотношения шансов для минорного аллеля; 95% CI – 95% доверительный интервал; AIC – информационный критерий Акаике.

У женщин между группой пациентов с СД2 и контрольной группой статистически значимых различий в распределении частот генотипов и аллелей полиморфных маркеров *GRIN2B rs7301328* и *rs1805476*, *GRI1 rs2195450* не выявлено.

По полиморфному маркеру *GRI1 rs2195450* предрасполагающими генотипами для мужчин являются *CT* и *TT* в доминантной модели ( $OR=2,42$ , 95% CI 1,58–3,72,  $P=0,0002$ ), *TT* в рецессивной модели ( $OR=2,89$ , 95% CI 1,141–5,91,  $P=0,0070$ ). Значимой явилась также ассоциация в аддитивной модели ( $OR=2,04$ , 95% CI 1,48–2,81,  $P=0,0002$ ) (Таблица 3).

#### Анализ ассоциаций полиморфных маркеров генов, взаимосвязанных с функцией бета-клеток и инсулинорезистентностью, с СД2.

У мужчин не было выявлено статистически значимых различий в распределении частот генотипов и аллелей полиморфных маркеров *TCF7L2 (rs7903146)*, *LRP5 (rs3736228)*, *PPARG2 (rs1801282)*, *MC4R (rs17782313)*, *ADIPOQ (rs17366743)*, *LPL*

(*rs320*) между группой пациентов с СД2 и контрольной группой.

У женщин выявлены различия в распределении частот генотипов и аллелей полиморфных маркеров *TCF7L2 rs7903146* и *ADIPOQ rs17366743* между больными СД2 и здоровыми (Таблица 4). При проведении многофакторного анализа с включением в качестве ковариат возраста и ИМТ ( $R^2=0,2748$ ,  $P<0,001$ ) ассоциация полиморфных маркеров *TCF7L2 rs7903146* и *ADIPOQ rs17366743* с СД2 в группе женщин подтвердилась ( $\beta=0,2228$ ,  $P=0,0004$ ;  $\beta=-0,1519$ ,  $P=0,0277$ , соответственно).

По полиморфному маркеру *TCF7L2 rs7903146* (Таблица 5) генотипами риска у женщин явились *CT* и *TT* в доминантной модели ( $OR=1,69$ , 95% CI 1,29–2,22,  $P=0,0003$ ), *TT* в рецессивной модели ( $OR=1,61$ , 95% CI 1,12–2,30,  $P=0,0124$ ). Значимой явилась также ассоциация в аддитивной модели ( $OR=1,44$ , 95% CI 1,20–1,73,  $P=0,0003$ ).

По полиморфному маркеру *ADIPOQ rs17366743* генотипом риска является *TC* ( $OR=2,55$ , 95% CI 1,26–5,14,  $P=0,0168$ ).

**Таблица 4**  
Частоты генотипов и аллелей по полиморфным локусам генов у пациентов с СД2 и лиц контрольной группы (женщины)

Ген, SNP	Генотипы, аллели	СД2 n (%)	Контроль n (%)	P	OR (95% CI)
<i>TCF7L2</i> <i>rs7903146</i>	<i>TT</i>	69 (19,60)	74 (13,17)	<b>0,0018</b>	1,97 (1,34–2,80)
	<i>CT</i>	141 (40,06)	188 (33,45)		1,58 (1,18–2,13)
	<i>CC</i>	142 (40,34)	300 (53,38)		1,00
	<i>T</i>	279 (39,63)	336 (29,89)	<b>0,0015</b>	1,42 (1,18–1,69)
	<i>C</i>	425 (60,37)	788 (70,11)		0,71 (0,59–0,85)
	<i>N</i>	352	562		-
<i>ADIPOQ</i> <i>rs17366743</i>	<i>CC</i>	0 (0)	0 (0)	<b>0,0168</b>	-
	<i>TC</i>	37 (14,51)	11 (6,25)		2,55 (1,26–5,14)
	<i>TT</i>	218 (85,49)	165 (93,75)		1,00
	<i>C</i>	37 (7,25)	11 (3,13)	<b>0,0300</b>	2,58 (1,50–5,95)
	<i>T</i>	473 (92,75)	347 (96,87)		0,39 (0,17–0,67)
	<i>N</i>	255	179		-

**Примечания:** n – число лиц с данным генотипом/аллелем; N – число лиц в выборке; P – статистическая значимость различий с учетом поправки на множественность сравнений; OR – показатель соотношения шансов; 95% CI – 95% доверительный интервал.

**Таблица 5**  
Анализ ассоциаций полиморфного маркера *TCF7L2 rs7903146* с СД2 (женщины)

Генотипы	СД2 (N=352), n (%)	Контроль (N=562), n (%)	OR (95% CI)	AIC	P
Доминантная модель					
<i>CC</i>	142 (40,3)	300 (53,4)	1,00	1207,6	<b>0,0003</b>
<i>CT</i> и <i>TT</i>	210 (59,7)	262 (46,6)	1,69 (1,29–2,22)		
Рецессивная модель					
<i>CC</i> и <i>CT</i>	283 (80,4)	488 (86,8)	1,00	1215,7	<b>0,0124</b>
<i>TT</i>	69 (19,6)	74 (13,2)	1,61 (1,12–2,3)		
Аддитивная модель	-	-	1,44 (1,20–1,73)	1207,1	<b>0,0003</b>

**Примечания:** n – число лиц с данным генотипом; N – число лиц в выборке; P – статистическая значимость различий с учетом поправки на множественность сравнений; OR – показатель соотношения шансов; 95% CI – 95% доверительный интервал; AIC – информационный критерий Акаике.

## Обсуждение

В данном исследовании установлены ассоциации полиморфных маркеров генов хемокинов и их рецепторов с риском СД2 у мужчин. По-видимому, выявленные ассоциации реализуются через инсулинорезистентность, поскольку есть данные о том, что уровень *CCL20* в крови больных СД2 по сравнению с лицами без диабета повышен, и аллель *C* ассоциирован с повышенным уровнем *CCL20* в крови [16, 17].

*CCL5* является одним из хемокинов, которые активируют макрофаги и тем самым способствуют миграции моноцитов, усилению локальной провоспалительной реакции и оксидативного стресса, развитию инсулинорезистентности. Рецептор хемокинов 5 *CCR5* экспрессируется на поверхности клеток-участников хронического низкоинтенсивного воспаления (Т-клеток, макрофагов), его лигандами являются С–С хемокины, которые действуют в основном как агонисты рецептора *CCR5*, стимулируя миграцию клеток и опосредуя воспалительные реакции (преимущественно *CCL3*, *CCL4*, *CCL5*).

Аллель *D* полиморфного маркера *rs333* гена *CCR5* характеризуется делецией 32 пар оснований в кодирующем регионе, что приводит к изменениям аминокислотной последовательности второй внутриклеточной петли рецепторного белка, ухудшает экспрессию *CCR5* на поверхности клеточной мембраны и его связывание с лигандами. Следствием этого является дисрегуляция миграции лейкоцитов и метаболического воспаления [18, 19].

В данной работе впервые выявлена ассоциация полиморфного маркера *rs2195450* гена рецептора глутамата *GRI1* с СД2 у мужчин. Глутаматная система тесно связана с ключевыми патогенетическими механизмами СД2 – ожирением и нарушением секреции инсулина. В экспериментах на животных активация рецепторов глутамата в гипоталамусе приводит к перееданию. Рецепторы глутамата также экспрессируются в поджелудочной железе, и глутамат модулирует функцию ее эндокринных клеток [20].

По-видимому, в детерминацию СД2 у мужчин в большей степени вносит вклад периферическая и центральная инсулинорезистентность (нечувствительность гипоталамуса к анорексигенному сигналу инсулина), развивающаяся вследствие хронического низкоинтенсивного воспаления жировой ткани, а также нарушение глутаматной передачи в центре голода и насыщения головного мозга, что усугубляет имеющееся ожирение и замыкает порочный круг метаболических нарушений.

Ассоциации полиморфных маркеров *rs17366743* гена адипонектина *ADIPOQ* и *rs7903146* гена транс-

крипционного фактора *TCF7L2* были ранее показаны во многих популяциях, однако их взаимосвязь с СД2 не рассматривалась в зависимости от пола [21–23].

Ген адипонектина *ADIPOQ* считают одним из значимых факторов, влияющих на чувствительность к инсулину. Адипонектин секретируется адипоцитами, его дефицит играет ключевую роль в воспалительной реакции, связанной с инсулинорезистентностью, СД2 и метаболическим синдромом [24–26]. Ген транскрипционного фактора *TCF7L2* кодирует ядерный рецептор бета-катенина, канонического активатора Wnt–сигнального пути, и влияет на синтез и секрецию инсулина.

В представленном исследовании установлена ассоциация полиморфных маркеров генов адипонектина и транскрипционного фактора 7 с СД2 у женщин.

По-видимому, формирование СД2 у женщин в большей степени взаимосвязано с нарушением функции инсулинпродуцирующих бета-клеток и снижением стимулированной секреции инсулина, манифестирующими на фоне периферической инсулинорезистентности, обусловленной воспалением жировой ткани, что согласуется с данными литературы [4].

## Заключение

СД2 у мужчин ассоциирован с генотипами полиморфных маркеров генов системы хемокинов и глутамата. Повышенный риск СД2 у мужчин маркируют генотип *CC* гена хемокина 20 *CCL20* (*rs6749704*) в рецессивной модели (OR=3,85, P=0,0002), генотип *D/I* гена рецептора хемокинов 5 *CCR5* (*rs333*), OR=4,42, P=0,0208; генотипы *CT* и *TT* гена рецептора глутамата *GRI1* (*rs2195450*) в доминантной модели (OR=2,42, P=0,0002) и генотип *TT* гена *GRI1* (*rs2195450*) в рецессивной модели (OR=2,89, P=0,0070).

СД2 у женщин ассоциирован с полиморфными маркерами гена транскрипционного фактора 7 и адипонектина. Повышенный риск СД2 у женщин маркируют генотипы *CT* и *TT* гена транскрипционного фактора 7 *TCF7L2* (*rs7903146*) в доминантной модели (OR=1,69, P=0,0003), генотип *TT* гена *TCF7L2* (*rs7903146*) в рецессивной модели (OR=1,61, P=0,0124), генотип *TC* гена адипонектина *ADIPOQ* (*rs17366743*), OR=2,55, P=0,0168.

Выявленные генетические маркеры предрасположенности к СД2 в зависимости от гендерной принадлежности наводят на мысль о различиях в патогенезе СД2 у мужчин и женщин и могут быть полезными в понимании механизмов развития заболевания в зависимости от пола, персонализации первичной профилактики и терапевтических мероприятий.

## Литература/References

1. International Diabetes Federation (2021) IDF Diabetes Atlas, 10th edn. International Diabetes Federation, Brussels.
2. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G (2016) Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus. *Endocr Rev* 37(3):278–316. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1137>.
3. Tramunt B, Smati S, Grandgeorge N et al (2020) Sex differences in metabolic regulation and diabetes susceptibility. *Diabetologia* 63(3):453–461. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05040-3>.
4. Kautzky-Willer A, Leutner M, & Harreiter J. Sex differences in type 2 diabetes. *Diabetologia* 66, 986–1002 (2023). <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05891-x>.

5. Karlsson T, Rask-Andersen M, Pan G et al (2019) Contribution of genetics to visceral adiposity and its relation to cardiovascular and metabolic disease. *Nat Med* 25(9): 1390–1395. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0563-7>.
6. Chemokines in prediabetes and type 2 diabetes: a meta-analysis / X. Pan, A. C. Kaminga, S. W. Wen, A. Liu // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 622438.
7. Kochetova OV, Avzaletdinova DS, Morugova TV, Mustafina OE. Chemokine gene polymorphisms association with increased risk of type 2 diabetes mellitus in Tatar ethnic group, Russia. *Mol Biol Rep.* 2019 Feb;46(1):887–896. doi: 10.1007/s11033-018-4544-6.
8. Cerejio R, Quesada-López T, Gavalda-Navarro A, Tarascó J, Pellitero S, Reyes M, Puig-Domingo M, Giral M, Sánchez-Infantes D, Villarroya F. The chemokine CXCL14 is negatively associated with obesity and concomitant type-2 diabetes in humans. *Int J Obes (Lond).* 2021 Mar;45(3):706–710. doi: 10.1038/s41366-020-00732-y.
9. Jais, A. Hypothalamic inflammation in obesity and metabolic disease / A. Jais, J. C. Brüning // *J. Clin. Invest.* – 2017. – Vol. 127, № 1. – P. 24–32.
10. The role of eating behavior traits in mediating genetic susceptibility to obesity / R. Jacob, V. Drapeau, A. Tremblay [et al.] // *Amer. J. Clin. Nutr.* – 2018. – Vol. 108, № 3. – P. 445–452.
11. Combinations of SNP genotypes from the wellcome trust case control study of bipolar patients / E. Mellerup, M. B. Jørgensen, H. Dam, G. L. Møller // *Acta Neuropsychiatry.* – 2018. – Vol. 30, № 2. – P. 106–110.
12. Kochetova OV, Avzaletdinova DS, Korytina GF, Morugova TV, Mustafina OE. The association between eating behavior and polymorphisms in GRIN2B, GRIK3, GRIA1 and GRIN1 genes in people with type 2 diabetes mellitus. *Mol Biol Rep.* 2020 Mar;47(3):2035–2046. doi: 10.1007/s11033-020-05304-x.
13. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клиничко-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Видулова [и др.] // *Сахарный диабет.* – 2021. – Т. 24, № 3. – С. 204–221. – DOI 10.14341/DM12759.
14. Gauderman, W. J. Sample size requirements for association studies of gene-gene interaction / W. J. Gauderman // *Amer. J. Epidemiol.* – 2002. – Vol. 155, № 5. – P. 478–484.
15. Кутихин, А. Г. Современные тенденции статистической обработки данных и представления результатов в кандидатных генетико-эпидемиологических исследованиях / А. Г. Кутихин, А. Е. Южалин, А. В. Понасенко // *Фундаментальная и клиническая медицина.* – 2017. – Т. 2, № 2. – С. 77–82.
16. Higher circulating levels of chemokines CXCL10, CCL20 and CCL22 in patients with ischemic heart disease / A. Safa, H. R. Rashidinejad, M. Khalili [et al.] // *Cytokine.* – 2016. – Vol. 83. – P. 147–157.
17. The combined effect of IL-17F and CCL20 gene polymorphism in susceptibility to multiple sclerosis in Egypt / F. Z. El Sharkawi, S. A. Ali, M. I. Hegazy, H. B. Atya // *Gene.* – 2019. – Vol. 15, № 685. – P. 164–169.
18. Bernas S. N. et al. CCR5Δ32 mutations do not determine COVID-19 disease course // *International Journal of Infectious Diseases.* – 2021. – Т. 105. – С. 653–655.
19. Ellwanger J. H. et al. Beyond HIV infection: neglected and varied impacts of CCR5 and CCR5Δ32 on viral diseases // *Virus research.* – 2020. – Т. 286. – С. 198040.
20. Welters A, Klüppel C, Mrugala J, Wörmeyer L, Meissner T, Mayatepek E, Heiss C, Eberhard D, Lammert E. NMDAR antagonists for the treatment of diabetes mellitus-Current status and future directions. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Sep;19 Suppl 1:95–106. doi: 10.1111/dom.13017.
21. Осокина, И. В. Изучение генетической предрасположенности к сахарному диабету 2 типа в якутской популяции / И. В. Осокина, Ф. А. Платонов // *Евразийский союз ученых (ЕСУ).* – 2018. – Т. 4, № 49. – С. 53–57.
22. Ассоциация аллелей гена адипонектина с сахарным диабетом 2-го типа у жителей Башкортостана / Д. Ш. Авзалетдинова, О. В. Кочетова, Л. Ф. Шарипова [и др.] // *Проблемы эндокринологии.* – 2019. – Т. 65, № 1. – С. 31–38.
23. Анализ ассоциаций полиморфного маркера rs7903146 гена TCF7L2 с сахарным диабетом 2 типа в татарской этнической группе, проживающей в Башкортостане / Д. Ш. Авзалетдинова, Л. Ф. Шарипова, О. В. Кочетова [и др.] // *Сахарный диабет.* – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 119–124.
24. Jaganathan, R. Emerging role of adipocytokines in type 2 diabetes as mediators of insulin resistance and cardiovascular disease / R. Jaganathan, R. Ravindran, S. Dhanasekaran // *Can. J. Diabetes.* – 2018. – Vol. 42, № 4. – P. 446–456 e441.
25. The role of adipokines in skeletal muscle inflammation and insulin sensitivity / T. Nicholson, C. Church, D. J. Baker, S. W. Jones // *J. Inflamm. (Lond).* – 2018. – Vol. 15. – P. 9.
26. Metabolic adaptation in obesity and type ii diabetes: myokines, adipokines and hepatokines / K.-J. Oh, D. Lee, W. Kim [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – Vol. 18, № 1. – P. 8.

Отношения и деятельность: нет.

\*Авзалетдинова Д. Ш., к.м.н., доцент, доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. E-mail: hypocrat@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1590-6433,

Моругова Т. В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. E-mail: tmorugova@yandex.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7405-486X,

Кочетова О. В., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории физиологической генетики Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр» РАН. Адрес: 450054, г. Уфа, пр. Октября, д. 71. E-mail olga\_mk78@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2071-0969.

\*Автор, ответственный за контакт с редакцией: hypocrat@mail.ru

Рукопись получена 02.10.2023 Рецензия получена 22.11.2023

Принята к публикации 04.12.2023

Relationships and Activities: none.

\*Diana Sh. Avzaletdinova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Endocrinology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of Russia. Address: 450008, Ufa, st. Lenina, 3. ORCID: 0000-0002-1590-6433,

Tatiana V. Morugova – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head. Department of Endocrinology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of Russia. Address: 450008, Ufa, st. Lenina, 3. E-mail: tmorugova@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7405-486X,

Olga V. Kochetova – Candidate of Biological Sciences, senior researcher at the Laboratory of Physiological Genetics of the Institute of Biochemistry and Genetics, a separate structural unit of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences. Address: 450054, Ufa, Oktyabrya Ave., 71. E-mail olga\_mk78@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2071-0969.

\*Corresponding author: hypocrat@mail.ru

Received: 02.10.2023 Revision Received: 22.11.2023 Accepted: 04.12.2023