

**Шабанова Елизавета Сергеевна**

**АССОЦИАЦИЯ РЯДА ВАРИАНТОВ НУКЛЕОТИДНОЙ  
ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ГЕНОВ С ПРОГНОЗОМ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО  
ДИАБЕТА ВТОРОГО ТИПА**

3.1.19. Эндокринология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

Научно-исследовательском институте терапии и профилактической медицины – филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН)

**Научный руководитель:**

доктор медицинский наук, профессор

**Максимов Владимир Николаевич**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинский наук, профессор

**Валеева Фарида Вадутовна**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России), заведующая кафедрой эндокринологии.

доктор медицинский наук, доцент

**Саприна Татьяна Владимировна**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России), профессор кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и клинической фармакологии.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург).

Защита диссертации состоится « 3 » апреля 2026 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.239.02 созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» по адресу: 630089, г. Новосибирск, улица Бориса Богаткова, 175/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (630089, г. Новосибирск, улица Бориса Богаткова, 175/1, <http://www.iimed.ru>).

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

Ученый секретарь Диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

**С. В. Мустафина**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является социально значимым заболеванием, распространенность которого неуклонно растет в течение последних лет. По последним оценкам Международной Федерации Диабета, 589 миллионов взрослых (20—79 лет) во всем мире страдают сахарным диабетом, а к 2050 году их число возрастет до 853 миллионов (IDF Diabetes Atlas, 11th edn., 2025). В 2024 году во всем мире в возрасте 20—79 лет от осложнений сахарного диабета умерло около 34 миллионов человек. 1 из 8 взрослых подвержен высокому риску развития СД2 и поскольку это хроническое заболевание, которое длится всю жизнь, профилактика СД2 стала серьезной проблемой для систем здравоохранения во всем мире. Всемирная организация здравоохранения и Американская диабетическая ассоциация разработали диагностические критерии для выявления сахарного диабета, но, учитывая сложность и трудности, связанные с ранним выявлением данного заболевания, полагаться только на лабораторные показатели не стоит (Информационная бюллетень ВОЗ по диабету, 2024).

СД2 в значительной степени связан с генетической предрасположенностью, что объясняет неуклонный рост числа исследований, сравнивающих точность прогнозирования риска развития СД2 с использованием генетических показателей (Liu Y. et al., 2024; Moura F. A. et al., 2025). Современные крупномасштабные полногеномные исследования и высокопроизводительное секвенирование позволили выявить сотни генетических вариантов, ассоциированных с СД2 (Suzuki K. et al., 2024; Vujkovic M. et al., 2020). Актуален поиск новых проверенных на конкретных популяциях молекулярно-генетических маркеров риска развития СД2 с их последующим включением в рискометры. Более точное прогнозирование сахарного диабета позволит применять профилактические мероприятия и лечение более персонализировано, эффективно и экономично.

### **Степень разработанности темы исследования**

С целью поиска молекулярно-генетических маркеров СД2 проведено множество исследований (Langenberg C. et al., 2018; Stančáková L. et al., 2014) Исследования дизайна «случай–контроль» в основном касаются сравнения частот аллелей и генотипов молекулярно-генетических маркеров риска развития СД2 между группой лиц с СД2 и контрольной группой (Goto A. et al., 2017; Grant A. et al., 2019). Так как данные исследования проводятся в определенных половых, возрастных, этнических группах, в силу генетической гетерогенности разных стран и значительных различий в условиях жизни населения, возможно появление разнородности полученных результатов (Osman W. et al., 2018; Plengvidhya N. et al., 2018). Поэтому требуется проверка причастности к СД2 молекулярно-генетических маркеров, выявленных в зарубежных исследованиях, в каждой популяции.

В настоящее время для прогнозирования СД2 используются различные рискометры, основанные на анкетировании, определении биохимических показателей или генетических маркерах, которые более удобны и информативны, чем обычный скрининговый тест на уровень глюкозы в крови. Точность моделей, основанных на различных комбинациях традиционных клинических факторов риска, обычно повышается за счет добавления генетических данных (Herder C. et al., 2011). Это дает возможность использовать генетические методы для потенциального улучшения подхода к раннему выявлению СД2 и

более точной адаптации профилактических мер, что в теории должно повысить точность моделей риска и обеспечить необходимый персонализированный подход в диагностике заболевания. Таким образом, остается актуальным поиск новых, проверенных на конкретных популяциях молекулярно-генетических маркеров риска развития СД2.

### **Цель исследования**

Поиск и изучение ассоциации вариантов нуклеотидной последовательности генов с развитием сахарного диабета 2 типа в течение 10 лет наблюдения в популяции г. Новосибирска с последующей оценкой возможности их использования в качестве маркеров прогноза развития сахарного диабета 2 типа.

### **Задачи исследования**

1. Сравнить в группе сахарного диабета 2 типа и в контрольной группе частоты генотипов и аллелей вариантов нуклеотидной последовательности генов, которые ассоциированы с сахарным диабетом 2 типа по данным полногеномных ассоциативных исследований (rs7903146 гена *TCF7L2*, rs13266634 гена *SLC30A8*, rs1799883 гена *FABP2*, rs17782313 гена *MC4R*, rs6773957 гена *ADIPOQ*, rs2237892 гена *KCNQ1*).

2. Провести анализ ассоциаций генотипов и аллелей исследуемых вариантов нуклеотидной последовательности генов с клиническими, антропометрическими и лабораторными показателями в группе сахарного диабета 2 типа и в контрольной группе.

3. Изучить возможность использования исследуемых вариантов нуклеотидной последовательности генов в качестве маркеров прогноза развития сахарного диабета 2 типа в течение 10 лет наблюдения и включения их в модель рискметра по этому заболеванию.

### **Научная новизна работы**

Впервые на основе проспективного наблюдения репрезентативной популяционной выборки жителей г. Новосибирска (975 человек), проведено исследование «случай–контроль» с разделением групп в зависимости от развития СД2 за 10 лет наблюдения. Впервые в исследуемой популяции с целью поиска и оценки ассоциации прогноза развития СД2 с молекулярно-генетическими маркерами, были генотипированы варианты нуклеотидной последовательности (ВНП) в гене *TCF7L2* (rs7903146), гене *SLC30A8* (rs13266634), гене *FABP2* (rs1799883), гене *MC4R* (rs17782313), гене *ADIPOQ* (rs6773957) и гене *KCNQ1* (rs2237892). Выполнено сравнение полученных результатов с зарубежными данными, полученными в других этнических группах. Впервые в изучаемой популяции, при логистическом регрессионном анализе было учтено влияние носительства определенных генотипов на фенотипические признаки (систолическое и диастолическое артериальное давление, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), соотношение окружности талии к окружности бедер, показатели липидного профиля, уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН), наличие курения в анамнезе). Впервые в России был проведен мультивариантный логистический регрессионный анализ с включением исследуемых ВНП генов и факторов риска (в виде непрерывных переменных) из модели прогноза 10-летнего риска развития СД2, предложенной Мустафиной С. В. с соавторами (2018 г.), отдельно для мужчин и женщин.

Получены новые данные об ассоциации риска развития СД2 с генотипами изучаемых ВНП генов. Генотипы ТТ и ТС rs7903146 гена *TCF7L2* являются генотипами риска развития СД2 (относительный риск (ОР) 3,90; 95% доверительный интервал (95%ДИ) 2,31—6,61;

$p < 0,001$ ; OR 1,86; 95%ДИ 1,42—2,43;  $p < 0,001$  соответственно). Генотип CC rs7903146 гена *TCF7L2* ассоциирован с протективным эффектом в отношении СД2 (OR 0,37; 95%ДИ 0,29—0,49;  $p < 0,001$ ). При включении в модель оценки риска развития СД2 генотипов варианта rs7903146 гена *TCF7L2* они сохранили свою значимость и у мужчин, и у женщин. Гомозиготный генотип TT rs13266634 гена *SLC30A8* является генотипом риска развития СД2 у женщин всех возрастных групп (OR 1,51; 95%ДИ 1,11—2,05;  $p = 0,008$ ). Генотип CC rs13266634 гена *SLC30A8* ассоциирован с протективным эффектом в отношении СД2 у женщин 55 лет и старше (OR 0,57; 95%ДИ 0,35—0,92;  $p = 0,026$ ). Не обнаружено значимой ассоциации rs1799883 гена *FABP2*, rs2237892 гена *KCNQ1*, rs6773957 гена *ADIPOQ* и rs17782313 гена *MC4R* с риском развития СД2. Однако по результатам регрессионного анализа было выяснено, что аллель А ВНП rs1799883 гена *FABP2* ассоциирован с высоким уровнем глюкозы плазмы крови у мужчин по сравнению с гомозиготами GG, а генотип TT ВНП rs17782313 гена *MC4R* ассоциирован с ИМТ, индексом атерогенности (ИА) и уровнем триглицеридов (ТГ) с учетом возраста по сравнению с носителями аллеля С. Впервые было выяснено, что генотипы ВНП rs7903146 гена *TCF7L2* и rs13266634 гена *SLC30A8* могут рассматриваться в качестве кандидатов на внесение в рискметр СД2. Помимо этого в работе разработаны собственные пилотные варианты шкал риска для оценки прогноза развития СД2 у мужчин и женщин в возрасте 45—69 лет в течение 10 лет наблюдения.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты исследования позволяют предварительно оценить частоту генотипов и аллелей, изучаемых ВНП в популяции г. Новосибирска и способствуют лучшему пониманию ряда популяционных особенностей, что в перспективе позволит выработать необходимый, индивидуализированный подход к тактике ведения пациентов. Полученные данные об ассоциации изученных маркеров с прогнозом развития СД2 могут быть полезны при планировании дальнейших исследований, нацеленных на разработку рискметров СД2.

### **Методология и методы исследования**

Дизайн диссертационного исследования – одноцентровое наблюдательное когортное проспективное исследование, группы сформированы по принципу «случай–контроль». Группа «случай» – лица, у которых за 10 лет наблюдения выявлен новый случай СД2, «контроль» – лица сопоставимые по полу и возрасту, у которых за соответствующий период не развились нарушения углеводного обмена. В ходе молекулярно-генетической части исследования применены такие специальные методы как фенол-хлороформная экстракция дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени, ПЦР с последующим анализом длин рестрикционных фрагментов. При обработке полученных результатов использовались общепринятые методы статистического анализа.

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

1. С высоким риском развития сахарного диабета 2 типа в популяции г. Новосибирска в течение 10 лет наблюдения ассоциированы варианты нуклеотидной последовательности rs7903146 гена *TCF7L2* и rs13266634 гена *SLC30A8*.

2. Варианты нуклеотидной последовательности rs7903146 гена *TCF7L2* и rs13266634 гена *SLC30A8* могут рассматриваться в качестве кандидатов для включения в рискметр сахарного диабета 2 типа для сибирской популяции.

3. Не выявлено ассоциации с риском развития сахарного диабета 2 типа в популяции г. Новосибирска в течение 10 лет наблюдения вариантов нуклеотидной последовательности: rs1799883 гена *FABP2*, rs17782313 гена *MC4R*, rs6773957 гена *ADIPOQ*, rs2237892 гена *KCNQ1*.

### **Степень достоверности результатов исследования**

Достоверность результатов обусловлена достаточным количеством лиц в исследуемых группах: группа СД2 – 443 человека, группа контроля – 532 человека. Группы сформированы из базы данных международного проекта HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe – Здоровье, алкоголь и психосоциальные факторы в Восточной Европе). Проект HAPIEE поддержан грантами WT 064947/Z/01/Z; 081081/Z/06/Z; NIA, USA (1R01 AG23522). Методики обследования, использованные в данном проекте, были стандартизованы для всех участников, лабораторные исследования выполнены с контролем качества по протоколу международного проекта, что подтверждает достоверность результатов и выводов диссертационной работы. В ходе проведения молекулярно-генетической части работы использовались современные методы исследования. Полученные результаты обработаны с использованием общепринятых методов статистического анализа. Диссертационная работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № АААА-А17-117112850280-2.

### **Апробация и внедрение материалов диссертации**

Основные результаты, положения и выводы исследования были представлены на Конгрессе эндокринологов Сибирского федерального округа (г. Новосибирск, 2018), VIII съезде терапевтов Сибирского федерального округа (г. Новосибирск, 2022), III Российской конференции с международным участием «Фундаментальные исследования в эндокринологии: современная стратегия развития и технологии персонализированной медицины (г. Новосибирск, 2024), опубликованы в реферируемых изданиях и не получили существенных критических замечаний и комментариев.

Апробация диссертационной работы прошла на заседании межлабораторного семинара Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН) 9 сентября 2025 года (Протокол № 01-2025 от 09.09.2025).

Полученные результаты, выводы и практические рекомендации диссертационной работы внедрены в учебный процесс НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН и используются в образовательных программах клинической ординатуры по специальностям Терапия, Эндокринология, Генетика. Материалы и выводы диссертации используются в научной деятельности лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН.

### **Публикации результатов исследования**

По материалам диссертации опубликовано 8 тезисов докладов и 3 статьи в центральных российских журналах, рекомендованных Перечнем Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Российской Федерации и относящихся к категории К1, все статьи опубликованы в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus и Web of Science).

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 161 странице машинописного текста, включает в себя введение, три главы, выводы, список используемых сокращений, библиографический указатель. Работа иллюстрирована 18 рисунками и 17 таблицами. Список цитируемой литературы включает 21 ссылку на отечественные и 230 ссылок на зарубежные источники.

## **Личный вклад автора**

Автор принимал участие в разработке научной концепции и дизайна диссертационного исследования. Автором проведен анализ данных литературы и выбраны молекулярно-генетические маркеры, которые были включены в исследование. Автором самостоятельно разработаны методики ПЦР для каждого варианта нуклеотидной последовательности генов, включенного в исследование. Сформированы группы исследования и отобраны образцы ДНК, самостоятельно проведены все генетические исследования. Автором выполнен анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных результатов. В соавторстве написаны и опубликованы печатные работы в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК, в которых отражены полученные результаты.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Дизайн исследования построен по принципу «случай–контроль» на основе данных проспективного наблюдения репрезентативной популяционной выборки жителей г. Новосибирска, сформированной по программе НАРИЕЕ («случай» – лица, у которых за 10 лет наблюдения выявлен СД2 и «контроль» – лица, у которых за 10 летний период не развились нарушения углеводного обмена).

Группа СД2 составила 443 человека (29,6% мужчин и 70,4% женщин) со средним возрастом  $56,2 \pm 6,7$  года с подтвержденным диагнозом СД2. В качестве контроля отобрано 532 человека (32,7% мужчин и 67,3% женщин) без нарушения углеводного обмена, средний возраст составил  $56,1 \pm 7,1$  года. Кроме того, исключение диагноза сахарного диабета было сделано по результатам анализа медицинских карт пациентов. Обе группы были сформированы на основе популяционной выборки в возрасте 45—69 лет (9360 человек), обследованной ранее в г. Новосибирске в международном проекте НАРИЕЕ в 2003—2005 годах и повторно обследованной в 2015—2017 годах. Исходная репрезентативная выборка мужчин и женщин в возрасте 45—69 лет была сформирована на основе избирательных списков по таблицам случайных чисел. Отклик составил 61% от числа приглашенных. Исследование было одобрено Этическим комитетом НИИ терапии СО РАМН. Программа исследования включала: измерение артериального давления, антропометрию, социально-демографические характеристики, опрос о курении, потреблении алкоголя, уровне физической активности, оценку липидного профиля, опрос на выявление стенокардии напряжения, электрокардиографию покоя в 12-ти отведениях. В течение 10 лет в наблюдаемой когорте проводился сбор данных о новых случаях СД2 на основе двух источников информации: при проведении повторного скрининга той же выборки в 2007—2008 годах и на основе сбора данных о наблюдаемой когорте из Новосибирского городского регистра СД2 в течение 2003—2014 годов. Всего за период наблюдения, среди выделенной когорты, зарегистрировано 462 (5,0%) новых случаев СД2 для дальнейшего изучения.

Выбор генов-кандидатов определялся известными данными о связи их ВВП с СД2. Так же при выборе генов-кандидатов учитывались возможные механизмы их реализации в патогенезе СД2.

Выделение ДНК из крови проводилась методом фенол-хлороформной экстракции. Детекцию ВВП rs7903146 гена *TCF7L2*, rs13266634 гена *SLC30A8*, rs1799883 гена *FABP2* и rs17782313 гена *MC4R* проводили методом анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Праймеры подбирались индивидуально, для каждого варианта. Смесь для ПЦР включала буфер,  $MgCl_2$ , праймеры, смесь dNTP, ДНК и Taq ДНК полимеразу. Амплификацию проводили в специально подобранном для каждого варианта температурном режиме. Рестрикция проводилась с рестриктазами, интересующего сайта распознавания. Детекцию продуктов амплификации и рестрикции осуществляли методом электрофореза в 4% полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием.

ВВП rs6773957 гена *ADIPOQ* и rs2237892 гена *KCNQ1* тестировали с помощью ПЦР в реальном времени в соответствии с протоколом фирмы производителя (зонды TaqMan, Applied Biosystems, USA) на приборе AppliedBiosystemsStepOnePlus. Методика основана на использовании TaqMan зондов, которые представляют собой олигонуклеотиды, комплементарные участку амплифицируемой области. Зонды мечены на 3'-конце фосфатом и гасителем флуоресценции, 5'-конец содержит флуоресцирующую метку. Зонд комплементарно связывается с участком ДНК, в процессе элонгации ДНК-полимеразы за счет 5'-экзонуклеазной активности отщепляет метку от гасителя, и детектируется возникшая флуоресценция. Образец считался положительным, если его качество составляло 95%. Образцы, не соответствующие этому показателю качества, были проанализированы повторно (100% образцов были подвергнуты анализу генотипа).

Оценку соответствия частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга проводили с использованием критерия  $\chi^2$ . Достоверность различий частот генотипов между группой СД2 и контрольной группой рассчитывали с использованием критерия хи-квадрат по Пирсону и точного двустороннего критерия Фишера с поправкой Йетса на непрерывность. Для всех анализов статистически значимым считалось значение  $p < 0,05$ . Для составления статистических моделей оценки риска применялась бинарная логистическая регрессия с функцией последовательного включения и исключения признаков. Для проверки связи между ВВП генов и метаболическими характеристиками использовался дисперсионный анализ. Расчеты выполняли с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics 28.

Исследование выполнено с соблюдением этических принципов и с разрешения локального этического комитета НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В контрольной группе наблюдаемые частоты генотипов, изучаемых ВВП, соответствуют ожидаемым частотам в соответствии с равновесием Харди-Вайнберга.

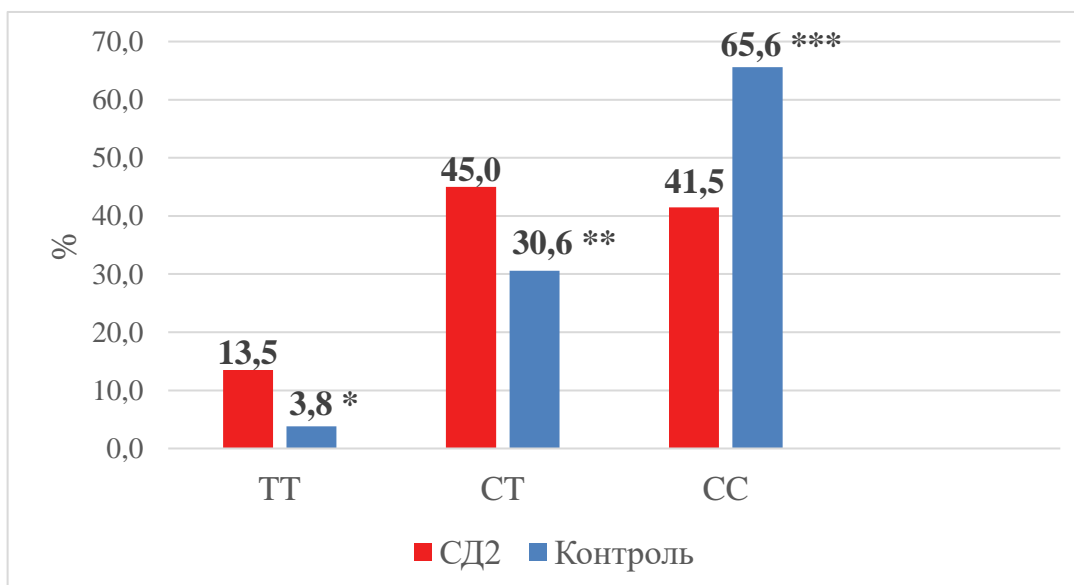
При сравнении группы СД2 и контрольной группы по частотам генотипов ВВП rs1799883 гена *FABP2*, rs17782313 гена *MC4R*, rs6773957 гена *ADIPOQ* и rs2237892 гена *KCNQ1* статистически достоверных различий найдено не было ( $p > 0,05$ ), в том числе и при разделении групп по полу и возрасту.

### rs7903146 гена *TCF7L2* и его ассоциация с СД2

При сравнении группы СД2 и контрольной группы по частотам генотипов ВНП rs7903146 гена *TCF7L2* были найдены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ); Таблица 1, Рисунок 1.

Таблица 1 – Частоты генотипов и аллелей ВНП rs7903146 гена *TCF7L2* в группе СД2 и контрольной группе

Генотип	Группа СД2		Контрольная группа	
	n	%	n	%
ТТ	57	13,5	20	3,8
СТ	190	45,0	159	30,6
СС	175	41,5	341	65,6
Всего	422	100,0	520	100,0
Соответствие ХВ			$\chi^2=0,07$	
Примечание: n – число индивидов, $\chi^2$ – хи-квадрат, вероятность соответствия наблюдаемого распределения частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга (соответствие ХВ).				



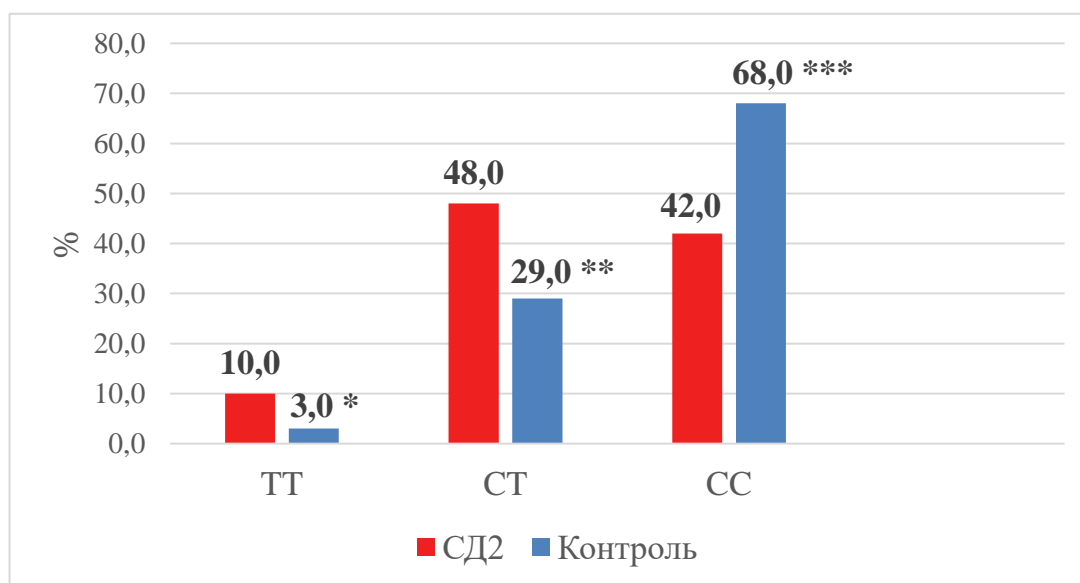
Примечание: \* указывает на статистически значимые различия ( $p < 0,05$ )

Рисунок 1 – Сравнение частот генотипов ВНП rs7903146 гена *TCF7L2* в группе СД2 и контрольной группе

Было обнаружено статистически значимое увеличение доли гомозигот ТТ и гетерозигот СТ в группе СД2 по сравнению с контрольной группой. Относительный риск развития СД2 у носителей генотипа ТТ в 3,9 раза выше (ОР 3,90; 95%ДИ 2,31—6,61;  $p < 0,001$ ) по сравнению с носителями двух других генотипов. Относительный риск развития СД2 у носителей генотипа СТ в 1,86 раза выше (ОР 1,86; 95%ДИ 1,42—2,43;  $p < 0,001$ ) по сравнению с носителями других генотипов. Так же было найдено статистически значимое снижение доли гомозигот СС в группе СД2, относительный риск 0,37 (95%ДИ 0,29—0,49;  $p < 0,001$ ).

При сравнении групп разделенных по полу по частотам генотипов ВВП rs7903146 гена *TCF7L2* были найдены статистически значимые различия ( $p < 0,001$  в обеих группах).

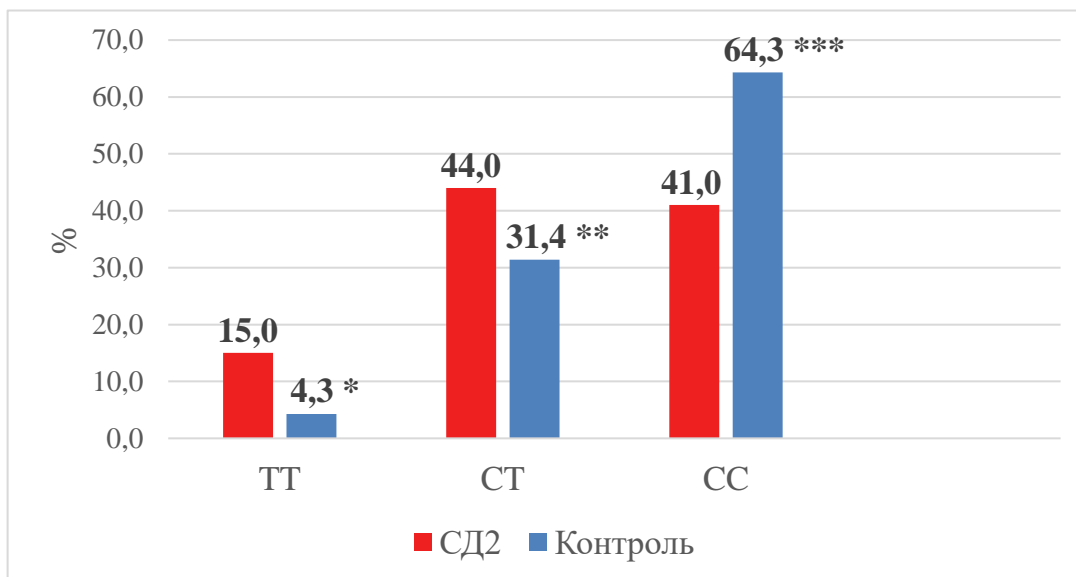
У мужчин было обнаружено статистически значимое увеличение доли гомозигот ТТ и гетерозигот СТ в группе СД2 по сравнению с контрольной группой. Относительный риск развития СД2 у мужчин носителей генотипа ТТ в 3,6 раза выше (ОР 3,60; 95%ДИ 1,25—10,38;  $p = 0,014$ ) по сравнению с мужчинами носителями двух других генотипов. Относительный риск развития СД2 у мужчин носителей генотипа СТ в 2,26 раза выше (ОР=2,26; 95%ДИ 1,40—3,65;  $p = 0,001$ ) по сравнению с мужчинами носителями других генотипов. Так же было найдено статистически значимое снижение доли гомозигот СС в группе СД2, относительный риск 0,34 (95%ДИ 0,21—0,55;  $p < 0,001$ ); Рисунок 2.



Примечание: \* указывает на статистически значимые различия ( $p < 0,05$ )

Рисунок 2 – Сравнение частот генотипов ВВП rs7903146 гена *TCF7L2* в группе СД2 и контрольной группе у мужчин

У женщин относительный риск развития СД2 у носителей генотипа ТТ в 4 раза выше (ОР 4,0; 95%ДИ 2,18—7,35;  $p < 0,001$ ) по сравнению с женщинами носителями двух других генотипов. Относительный риск развития СД2 у женщин носителей генотипа СТ в 1,7 раза выше (ОР 1,70; 95%ДИ 1,23—2,35;  $p = 0,001$ ) по сравнению с женщинами носителями других генотипов. Так же было найдено статистически значимое снижение доли гомозигот СС в группе СД2, относительный риск 0,39 (95%ДИ 0,28—0,53;  $p < 0,001$ ); Рисунок 3.

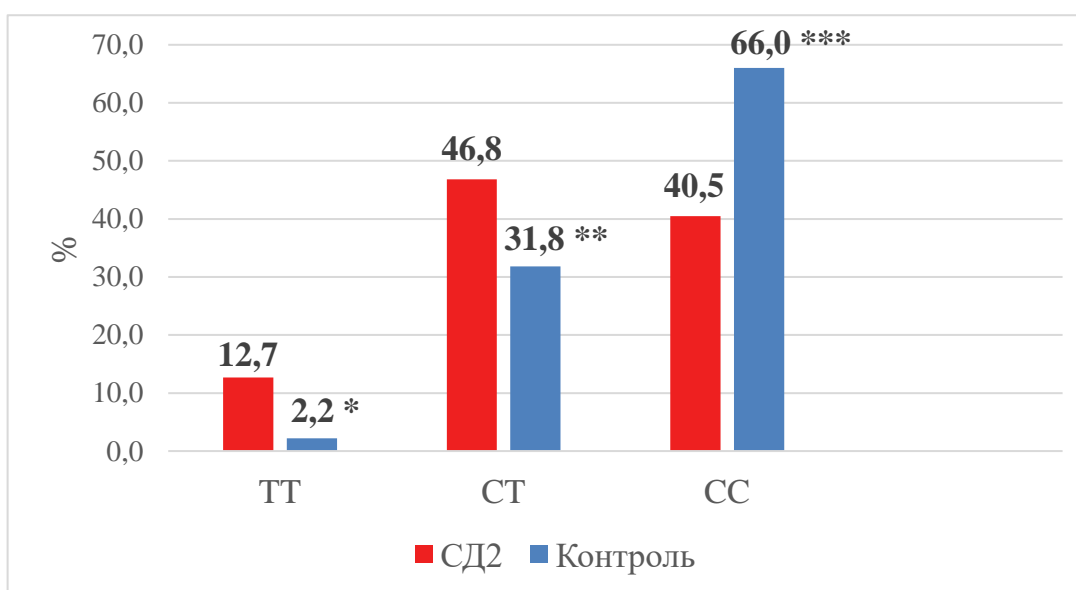


Примечание: \* указывает на статистически значимые различия ( $p < 0,05$ )

Рисунок 3 – Сравнение частот генотипов ВВП rs7903146 гена *TCF7L2* в группе СД2 и контрольной группе у женщин

При сравнении групп разделенных по возрасту по частотам генотипов ВВП rs7903146 гена *TCF7L2* были найдены статистически значимые различия ( $p < 0,001$  в обеих группах).

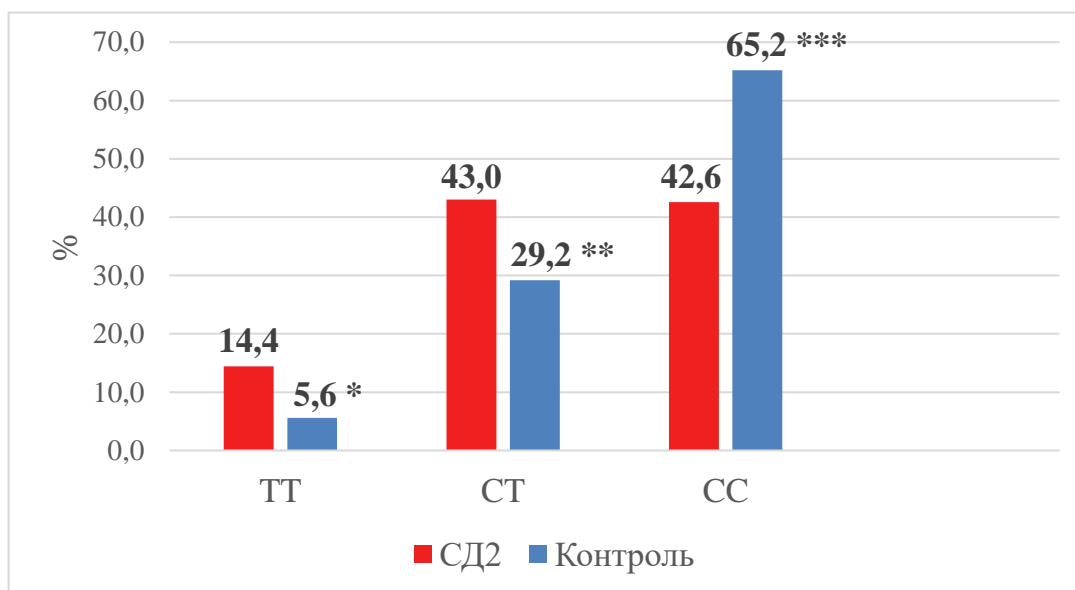
В результате этого исследования у лиц младше 55 лет было обнаружено статистически значимое увеличение доли гомозигот ТТ и гетерозигот СТ в группе СД2 по сравнению с контрольной группой. Относительный риск развития СД2 у людей младше 55 лет носителей генотипа ТТ в 6,47 раза выше (ОР 6,47; 95%ДИ 2,63—15,92;  $p < 0,001$ ) по сравнению с носителями двух других генотипов изучаемой возрастной группы. Относительный риск развития СД2 у среди людей младше 55 лет носителей генотипа СТ в 1,89 раза выше (ОР 1,89; 95%ДИ 1,30—2,73;  $p = 0,001$ ) по сравнению с носителями других генотипов в изучаемой подгруппе. Так же было найдено статистически значимое снижение доли гомозигот СС в группе СД2 (ОР 0,35; 95%ДИ 0,24—0,51;  $p < 0,001$ ); Рисунок 4.



Примечание: \* указывает на статистически значимые различия ( $p < 0,05$ )

Рисунок 4 – Сравнение частот генотипов ВВП rs7903146 гена *TCF7L2* в группе СД2 и контрольной группе у лиц младше 55 лет

У лиц 55 лет и старше было обнаружено статистически значимое увеличение доли гомозигот ТТ и гетерозигот СТ в группе СД2 по сравнению с контрольной группой. Относительный риск развития СД2 у людей 55 лет и старше носителей генотипа ТТ в 2,86 раза выше (ОР 2,86; 95%ДИ 1,47—5,58;  $p=0,002$ ) по сравнению с носителями двух других генотипов изучаемой возрастной группы. Относительный риск развития СД2 у людей 55 лет и старше носителей генотипа СТ в 1,83 раза выше (ОР 1,83; 95%ДИ 1,24—2,70;  $p=0,003$ ) по сравнению с носителями других генотипов в изучаемой подгруппе. Так же было найдено статистически значимое снижение доли гомозигот СС в группе СД2 (ОР 0,34; 95%ДИ 0,27—0,58;  $p<0,001$ ); Рисунок 5.

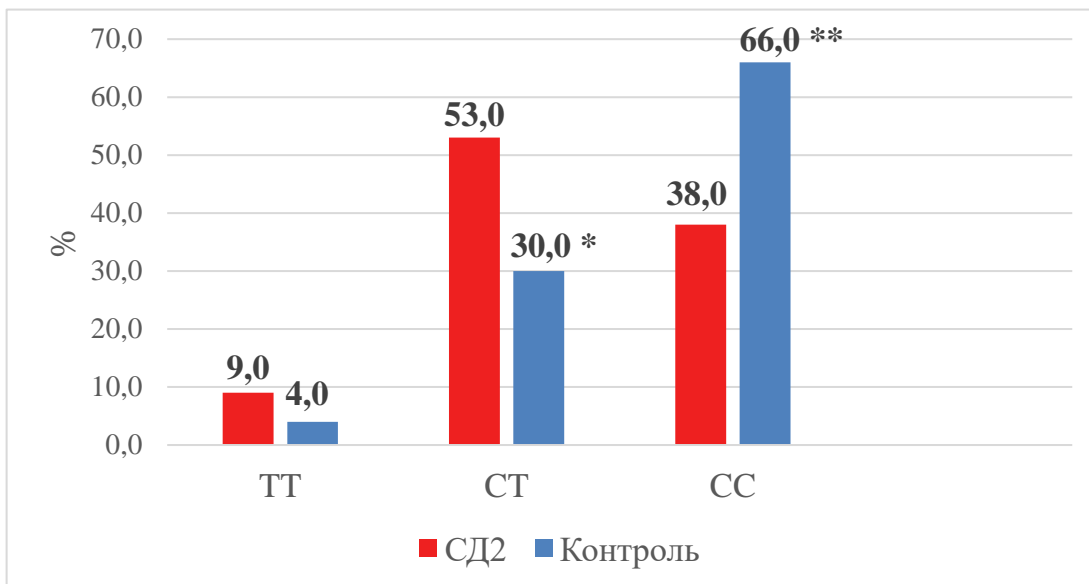


Примечание: \* указывает на статистически значимые различия ( $p<0,05$ )

Рисунок 5 – Сравнение частот генотипов ВНП rs7903146 гена *TCF7L2* в группе СД2 и контрольной группе у лиц 55 лет и старше

При сравнении групп разделенных по полу и возрасту по частотам генотипов ВНП rs7903146 гена *TCF7L2* были найдены статистически значимые различия ( $p=0,002$  у мужчин младше 55 лет,  $p=0,006$  у мужчин 55 лет и старше;  $p<0,001$  у женщин всех возрастов).

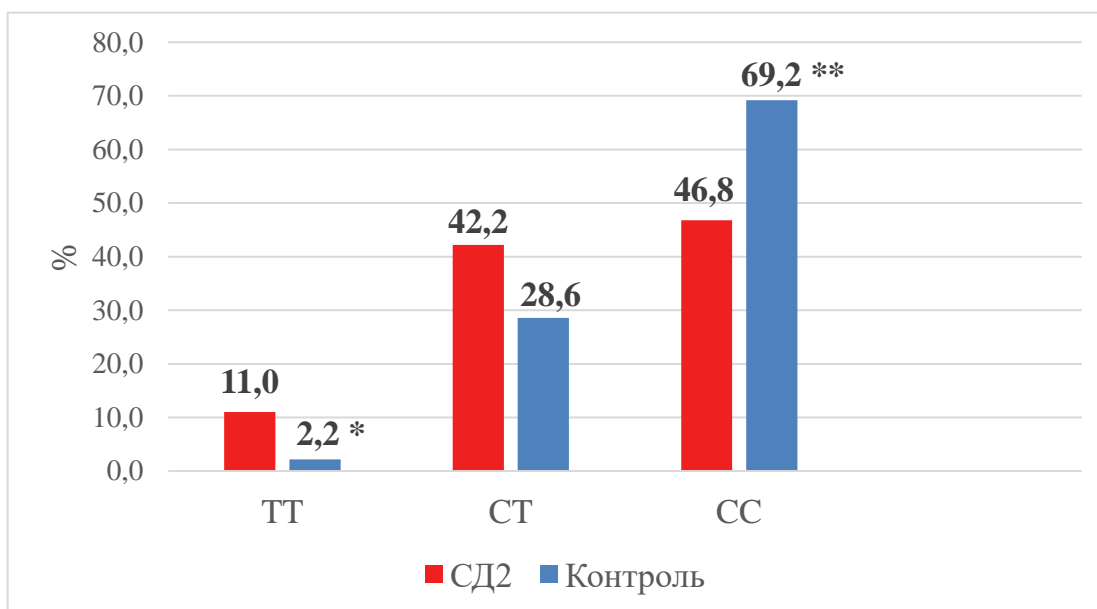
По итогу исследования у мужчин младше 55 лет не было обнаружено статистически значимого различия между гомозиготами ТТ в группе СД2 и контрольной группе ( $p=0,303$ ). Обнаружено статистически значимое увеличение доли гетерозигот СТ в группе СД2 по сравнению с контрольной группой. Относительный риск развития СД2 у мужчин младше 55 лет носителей генотипа СТ в 2,77 раза выше (ОР 2,77; 95%ДИ 1,39—5,54;  $p=0,006$ ) по сравнению с носителями двух других генотипов изучаемой половозрастной группы. Так же было найдено статистически значимое снижение доли гомозигот СС в группе СД2 (ОР 0,30; 95%ДИ 0,15—0,60;  $p=0,001$ ); Рисунок 6.



Примечание: \* указывает на статистически значимые различия ( $p < 0,05$ )

Рисунок 6 – Сравнение частот генотипов ВВП rs7903146 гена *TCF7L2* в группе СД2 и контрольной группе у мужчин младше 55 лет

У мужчин 55 лет и старше относительный риск развития СД2 у носителей генотипа ТТ в 5,47 раза выше (ОР 5,47; 95%ДИ 1,10—27,24;  $p = 0,033$ ) по сравнению с носителями двух других генотипов изучаемой половозрастной группы. Не было обнаружено статистически значимого различия между гетерозиготами СТ среди мужчин данного возраста в группе СД2 и контрольной группе ( $p = 0,090$ ). Было найдено статистически значимое снижение доли гомозигот СС в группе СД2 (ОР 0,40; 95%ДИ 0,20—0,80;  $p = 0,008$ ); Рисунок 7.

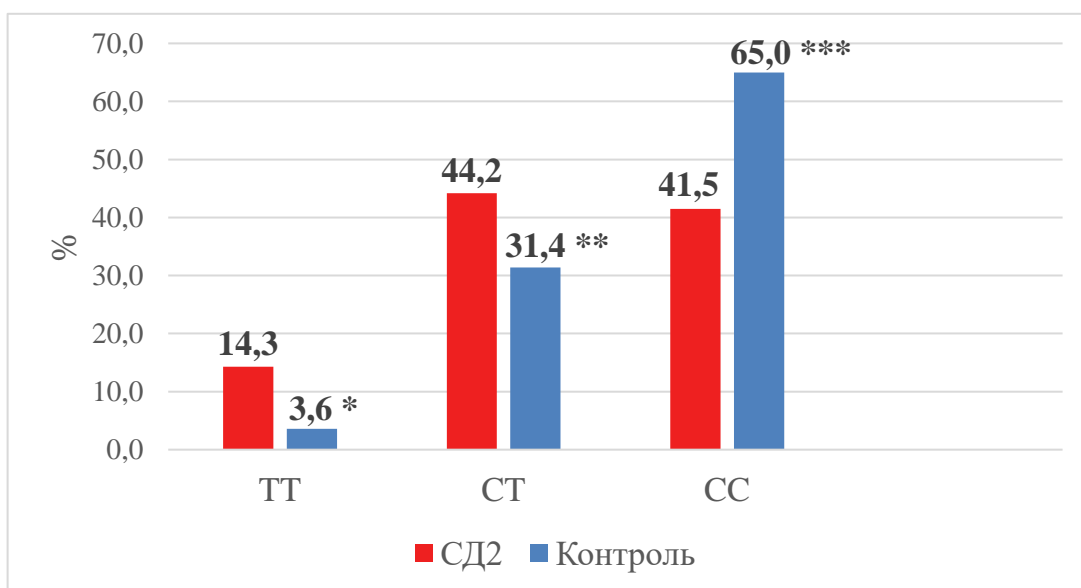


Примечание: \* указывает на статистически значимые различия ( $p < 0,05$ )

Рисунок 7 – Сравнение частот генотипов ВВП rs7903146 гена *TCF7L2* в группе СД2 и контрольной группе у мужчин 55 лет и старше

У женщин младше 55 лет было обнаружено статистически значимое увеличение доли гомозигот ТТ и гетерозигот СТ в группе СД2 по сравнению с контрольной группой. Относительный риск развития СД2 у женщин младше 55 лет носителей генотипа ТТ в

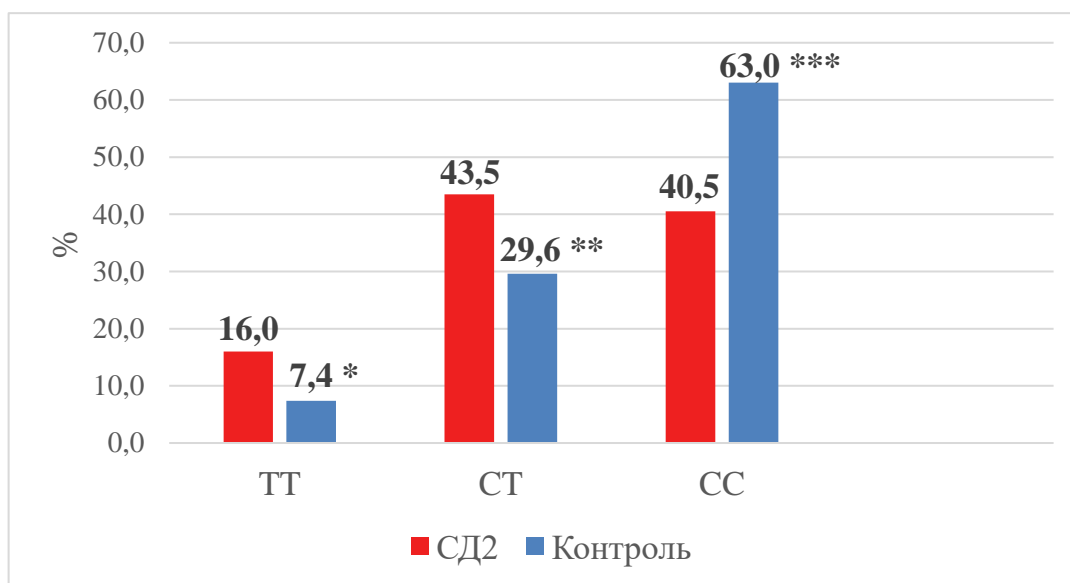
4,4 раза выше (ОР 4,40; 95%ДИ 1,81—10,56;  $p=0,001$ ) по сравнению с носителями двух других генотипов изучаемой популяционной группы. Относительный риск развития СД2 у женщин младше 55 лет носителей генотипа СТ в 1,73 раза выше (ОР 1,73; 95%ДИ 1,11—2,68;  $p=0,018$ ) по сравнению с контрольной группой. Так же было найдено статистически значимое снижение доли гомозигот СС в группе СД2 (ОР 0,38; 95%ДИ 0,25—0,60;  $p<0,001$ ); Рисунок 8.



Примечание: \* указывает на статистически значимые различия ( $p<0,05$ )

Рисунок 8 – Сравнение частот генотипов ВВП rs7903146 гена *TCF7L2* в группе СД2 и контрольной группе у женщин младше 55 лет

У женщин 55 лет и старше относительный риск развития СД2 у носителей генотипа ТТ в 2,37 раза выше (ОР 2,37; 95%ДИ 1,13—5,0;  $p=0,027$ ) по сравнению с носителями двух других генотипов изучаемой популяционной группы. Относительный риск развития СД2 у женщин 55 лет и старше носителей генотипа СТ в 1,83 раза выше (ОР 1,83; 95%ДИ 1,13—2,94;  $p=0,016$ ) по сравнению с носителями других генотипов в изучаемой подгруппе. Так же было найдено статистически значимое снижение доли гомозигот СС в группе СД2 (ОР 0,40; 95%ДИ 0,25—0,64;  $p<0,001$ ); Рисунок 9.



Примечание: \* указывает на статистически значимые различия ( $p<0,05$ )

Рисунок 9 – Сравнение частот генотипов ВВП rs7903146 гена *TCF7L2* в группе СД2 и контрольной группе у женщин 55 лет и старше

Таким образом, возможно предположить, что гомозиготный генотип СС является условно протективным в отношении СД2 независимо от пола и возраста. Гомозиготный генотип ТТ ассоциирован с высоким риском СД2 у женщин всех изучаемых возрастных групп и у мужчин 55 лет и старше, а гетерозиготный генотип СТ коррелирует с риском СД2 у всех женщин и у мужчин младше 55 лет.

Для оценки риска развития СД2 в течение 10 лет Мустафиной С. В. с соавторами была разработана шкала риска с использованием пороговых значений факторов риска, отдельно для мужчин и женщин. У мужчин в конечный вариант модели риска СД2 в качестве его предикторов включены такие факторы риска, как глюкоза (Cut-off) –  $\geq 6,0$  ммоль/л, ИМТ (Cut-off) –  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup>, холестерин липопротеидов высокой плотности (Cut-off) –  $\geq 0,9$  ммоль/л, ТГ (Cut-off) –  $\geq 1,4$  ммоль/л, артериальная гипертензия (АГ) 1 –  $\geq 150/90$  мм рт.ст. У женщин в окончательную модель риска развития СД2 вошли предикторы, отличные от мужчин: ОТ (Cut-off)  $\geq 95$  см, глюкоза (Cut-off)  $\geq 5,7$  ммоль/л, ТГ (Cut-off)  $\geq 1,5$  ммоль/л, АГ1  $\geq 135/90$  мм рт.ст., ИМТ (Cut-off)  $\geq 32$  кг/м<sup>2</sup> (Мустафина С. В. и др., 2016). Нами был проведен мультивариантный логистический регрессионный анализ, включающий, помимо предложенных переменных, генотипы ВНП rs7903146 гена *TCF7L2*. При включении в модель ВНП rs7903146 гена *TCF7L2* сохранил свое прогностическое значение ИМТ у мужчин ( $p < 0,001$ ), а у женщин ОТ ( $p < 0,001$ ), АГ ( $p = 0,001$ ) и уровень ГПН ( $p < 0,001$ ). Генотипы ТТ и СТ сохранили свою прогностическую значимость, как у мужчин, так и у женщин, причем добавление генотипов в модель улучшило точность прогноза.

Была выявлена ассоциация между ВНП rs7903146 гена *TCF7L2* и риском СД2 в европейской популяции, которая затем была воспроизведена в популяциях Восточной Азии, включая китайцев и японцев (Grant S. F. et al., 2006; Hayashi T. et al., 2007; Horikoshi M. et al., 2007). Аллель риска Т rs7903146 был ассоциирован с СД2 в трех этнических группах: у европеоидов (отношение шансов (ОШ) 1,573; 95%ДИ 1,100—2,250;  $p = 0,0131$ ), афроамериканцев (ОШ 2,011; 95%ДИ 1,265—3,196;  $p = 0,003$ ) и латиноамериканцев (ОШ 1,897; 95%ДИ 1,204—2,989;  $p = 0,006$ ) (Barra G. V. et al., 2012; Cropano C. et al., 2017). В исследовании населения Таиланда обнаружили значительную ассоциацию аллеля Т ВНП rs7903146 с высоким риском СД2. В отличие от популяций с европейскими и африканскими предками, аллель риска Т rs7903146 был редким в таиской когорте с частотой минорного аллеля 0,08 (Plengvidhya N. et al., 2018). В другом исследовании среди таиского населения ВНП rs290487 гена *TCF7L2* был ассоциирован с высоким риском развития СД2 и его сосудистыми осложнениями (Rattanatham R. et al., 2021). Исследование иранской популяции продемонстрировало ассоциацию между ВНП rs7903146 гена *TCF7L2* и СД2 (Vatankhah K. et al., 2020). Однако в Китае не обнаружили ассоциации между rs7903146 и СД2 в азиатской популяции (Ding W. et al., 2018). В Новосибирской области в исследовании «случай–контроль» обнаружили ассоциацию rs7903146 с СД2 (Бондарь И. А. и др., 2013). Она также подтверждена по результатам одномоментного исследования европеоидов Западной Сибири (Орлов П. С. и др., 2015).

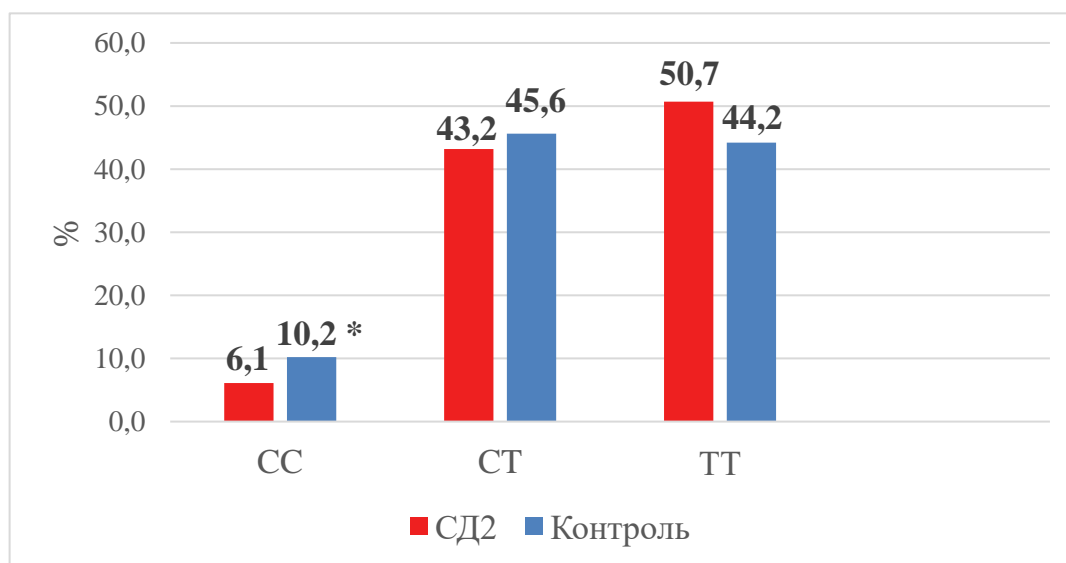
Наше проспективное исследование подтвердило ассоциацию ВНП rs7903146 гена *TCF7L2* с возникновением СД2 у жителей г. Новосибирска. Разработанные модели рискметров с включением данного ВНП обладают хорошей точностью прогноза, которая превышает точность, достигнутую в финском исследовании (Liu J. et al., 2022).

### rs13266634 гена *SLC30A8* и его ассоциация с СД2

При сравнении группы СД2 и контрольной группы по частотам генотипов ВНП rs13266634 гена *SLC30A8* были найдены статистически значимые различия ( $p=0,027$ ); Таблица 2, Рисунок 10.

Таблица 2 – Частоты генотипов и аллелей ВНП rs13266634 гена *SLC30A8* в группе СД2 и контрольной группе

Генотип	Группа СД2		Контрольная группа	
	n	%	n	%
СС	27	6,1	54	10,2
СТ	191	43,2	242	45,6
ТТ	224	50,7	235	44,2
Всего	422	100,0	831	100,0
Соответствие ХВ			$\chi^2=0,52$	
Примечание: n – число индивидов, $\chi^2$ – хи-квадрат, вероятность соответствия наблюдаемого распределения частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга (соответствие ХВ).				

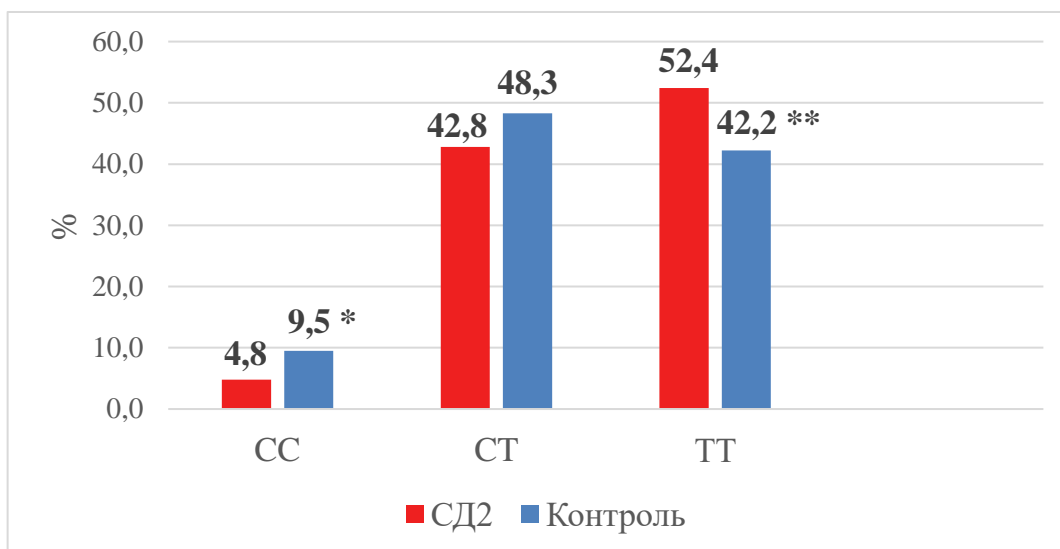


Примечание: \* указывает на статистически значимые различия ( $p<0,05$ )

Рисунок 10 – Сравнение частот генотипов ВНП rs13266634 гена *SLC30A8* в группе СД2 и контрольной группе

В результате данной работы не было обнаружено достоверных различий доли гомозигот ТТ и гетерозигот СТ в группе СД2 по сравнению с контрольной группой ( $p=0,053$  и  $p=0,476$  соответственно). Было найдено статистически значимое снижение доли гомозигот СС в группе СД2 (ОР 0,58; 95%ДИ 0,36—0,93;  $p=0,026$ ), что указывает на его условно протективный эффект в отношении СД2.

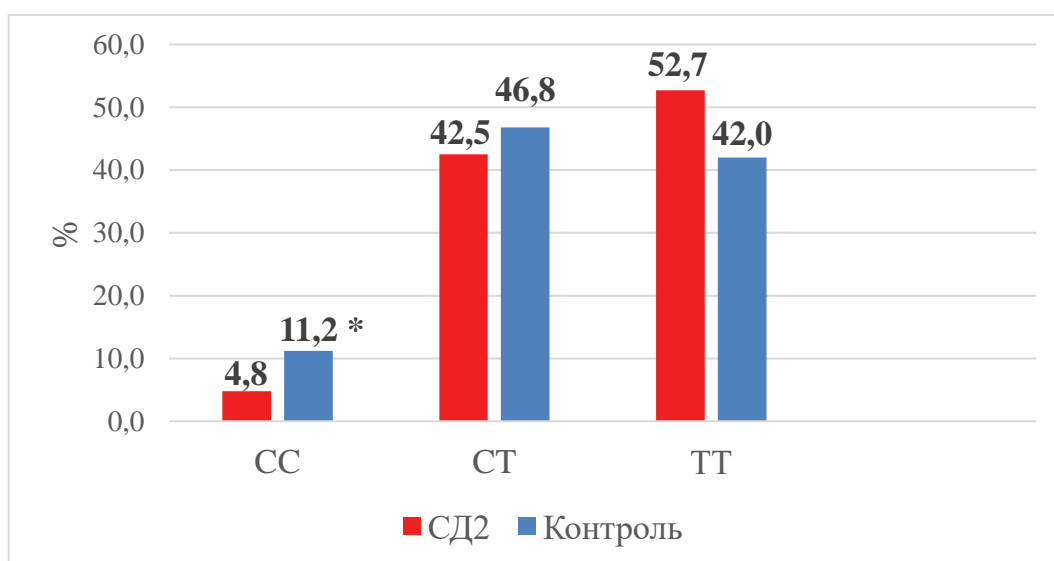
При сравнении групп, разделенных по полу, по частотам генотипов ВПП rs13266634 гена *SLC30A8* статистически значимые различия были найдены только у женщин ( $p=0,007$ ). Было найдено статистически значимое увеличение доли гомозигот ТТ в группе СД2 по сравнению с контрольной группой. Относительный риск развития СД2 у женщин носителей генотипа ТТ в 1,51 раза выше (ОР 1,51; 95%ДИ 1,11—2,05;  $p=0,008$ ) по сравнению с женщинами носителями двух других генотипов. Так же было найдено статистически значимое снижение доли гомозигот СС в группе СД2 (ОР 0,48; 95%ДИ 0,26—0,90;  $p=0,025$ ); Рисунок 11.



Примечание: \* указывает на статистически значимые различия ( $p<0,05$ )

Рисунок 11 – Сравнение частот генотипов rs13266634 гена *SLC30A8* в группе СД2 и контрольной группе у женщин

При разделении групп по полу и возрасту были найдены статистически значимые различия у женщин 55 лет и старше ( $p=0,032$ ), а именно статистически значимое снижение доли гомозигот СС в группе СД2 – ОР 0,40 (95%ДИ 0,17—0,93;  $p=0,033$ ); Рисунок 12.



Примечание: \* указывает на статистически значимые различия ( $p<0,05$ )

Рисунок 12 – Сравнение частот генотипов ВПП rs13266634 гена *SLC30A8* в группе СД2 и контрольной группе у женщин 55 лет и старше

При проведении мультивариантного логистического регрессионного анализа, включающего генотипы ВНП rs13266634 гена *SLC30A8* в модель прогноза 10-летнего риска развития СД2, предложенной Мустафиной С. В. с соавторами, сохранили свое прогностическое значение у мужчин ИМТ ( $p < 0,001$ ), у женщин – ГПН ( $p < 0,001$ ), ИМТ ( $p = 0,014$ ), ОТ ( $p < 0,001$ ), АГ ( $p = 0,001$ ), генотип СС сохранили свою прогностическую значимость у женщин ( $p = 0,029$ ).

Множество метаанализов демонстрируют, что rs13266634 гена *SLC30A8* может быть важным генетическим фактором риска СД2 среди азиатских и европейских, но не африканских популяций (Cheng L. et al., 2015; Drake I. et al., 2017). В рамках исследования населения Таиланда выяснилось, что ВНП rs13266634 гена *SLC30A8* незначительно ассоциирован с риском развития СД2 (Plengvidhya N. et al., 2018). В исследовании мексиканских американцев не было обнаружено статистически значимых результатов относительно генотипа СТ ВНП rs13266634 и риском СД2 (DeMenna J. et al., 2014). Изучение ассоциации данного ВНП с СД2 в Индии подтвердило ассоциацию ВНП rs13266634 гена *SLC30A8* с предрасположенностью к СД2 (Sarkar P. et al., 2019). В исследовании «случай–контроль», включающем только этнических казахов вариант rs13266634 гена *SLC30A8* был достоверно ассоциирован с СД2. Было показано, что аллель Т rs13266634 в *SLC30A8* обладает протективным эффектом относительно СД2 в казахской когорте (Sikhayeva N. et al., 2017). У населения Северо-Восточной Индии была установлена значимая ассоциация генотипа ТТ с СД2 по сравнению с двумя другими генотипами после поправки на возраст, пол и ИМТ (Sarkar P. et al., 2019). Аналогичные данные были опубликованы относительно бангладешцев (Aka D. et al., 2021). Между вариантом rs13266634 гена *SLC30A8* и СД2 среди иранской популяции выявлена статистически значимая ассоциация. При оценке генотипа анализ данных показал, что генотип ТТ играет роль в риске СД2 (Soltanian A. R. et al., 2020). Аналогичные результаты среди иранского населения были получены в Тегеране (Vatankhah K. et al., 2020). В другом исследовании населения юго-востока Ирана генотип СС варианта rs13266634 демонстрировал протективный эффект в отношении СД2, что согласуется с нашими результатами (Sargazi S. et al., 2020). В большом метаанализе, объединяющем исследования ассоциации между вариантом rs13266634 и СД2 среди китайского населения, аллель С напротив, был ассоциирован с высоким риском развития СД2 и с нарушениями регуляции глюкозы (Dong F. et al., 2018; Wang Y. et al., 2018). В российском исследовании, где сравнивались 862 пациента с диагнозом СД2 с контрольной группой, состоящей из 443 случайно выбранных пациентов, генотип ТТ ВНП rs13266634 гена *SLC30A8* продемонстрировал ассоциацию с СД2 (Nikitin A. G. et al., 2017).

Наше проспективное исследование подтвердило ассоциацию ВНП rs13266634 гена *SLC30A8* с возникновением СД2 у жителей г. Новосибирска. Таким образом, можно сказать, что ВНП rs13266634 гена *SLC30A8* безусловно вносит вклад в развитие СД2 и может быть включен в рискметр по данному заболеванию.

### **rs1799883 гена *FABP2* и его ассоциация с СД2**

При сравнении группы СД2 и контрольной группы по частотам генотипов ВНП rs1799883 гена *FABP2* статистически достоверных различий найдено не было ( $p > 0,05$ ), в том числе и при разделении по полу и возрасту.

Мы провели логистический регрессионный анализ и включили в модель прогноза 10-летнего риска развития СД2, предложенной Мустафиной С. В. с соавторами, помимо предложенных предикторов СД2, генотипы ВНП rs1799883 гена *FABP2* (Мустафина С. В. и др., 2016). При использовании дисперсионного анализа ANOVA не удалось получить корректный результат, так как он не учитывает такую значимую ковариату, как возраст, но унивариантный GLM регрессионный анализ ВНП rs1799883 гена *FABP2* подтвердил ассоциацию между проанализированными генотипами (AA + GA, GG) и уровнем ГПН у мужчин ( $p=0,027$ ).

Полученные данные об ассоциации ВНП rs1799883 гена *FABP2* с ГПН согласуются с данными других исследований и подтверждают предположение о важной роли этого ВНП в патогенезе СД2. Так, в казахской когорте обнаружена значимая ассоциация изучаемого ВНП с различными клиническими параметрами, ассоциированными с СД2, риском ожирения и метаболическим синдромом, аналогичные данные получены для индийского населения, однако в исследовании «случай–контроль» в Китае и Финляндии ассоциация не подтвердилась (Qiu C. J. et al., 2014; Sikhayeva N. et al., 2017). Предыдущие исследования обнаружили значительную связь между вариантом rs1799883 гена *FABP2* и возникновением СД2 или сниженной чувствительностью к инсулину, что не согласуется с нашими результатами (Salto L. M. et al., 2016). В Якутии показатели уровня ГПН у гомозиготных носителей генотипа GG были достоверно ниже, чем у носителей других генотипов (Сыдыкова Л. А. и др., 2023).

В нашем исследовании rs1799883 гена *FABP2* не подтвердил свою ассоциацию с СД2 в исследуемой выборке жителей г. Новосибирска, в том числе при разделении групп по полу и возрасту. Однако установлено, что носительство аллеля А ВНП rs1799883 гена *FABP2* ассоциировано с высоким уровнем ГПН у мужчин по сравнению с носителями генотипа GG, что согласуется с данными других исследований (Qiu C. J. et al., 2014).

### **rs17782313 гена *MC4R* и его ассоциация с СД2**

При сравнении группы СД2 и контрольной группы по частотам генотипов ВНП rs17782313 гена *MC4R* статистически достоверных различий найдено не было ( $p>0,05$ ), в том числе и при разделении по полу и возрасту.

Были построены однофакторные дисперсионные модели, где ВНП rs17782313 гена *MC4R* являлся детерминированной факторной переменной, возраст – ковариатой, а в качестве зависимых переменных были последовательно тестированы ИМТ, общий холестерин, холестерин липопротеидов высокой плотности, холестерин липопротеидов низкой плотности, ТГ и ИА. Проверка гипотезы об однородности дисперсий была проведена с помощью теста Ливиня. По результатам анализа статистически значимым оказались ИМТ ( $p<0,006$ ), ИА ( $p=0,023$ ) и ТГ ( $p=0,001$ ). ИМТ, ИА, ТГ с учетом возраста оказались достоверно ниже у носителей генотипа ТТ ВНП rs17782313 гена *MC4R* по сравнению с носителями аллеля С.

ВНП rs17782313 гена *MC4R* показал ассоциацию с СД2 в нескольких недавних исследованиях (Osman W. et al., 2018; Sull J. W. et al., 2020). Обширный метаанализ, включающий 123373 человека, подтвердил независимую от ИМТ ассоциацию ВНП rs17782313 вблизи гена *MC4R* с риском СД2 в исследуемой популяции, состоящей из европейцев и азиатов (Takeuchi F. et al., 2011). На основании другого метаанализа было установлено, что rs17782313 ассоциирован с высоким риском развития СД2 и АГ (Yang H.

et al., 2024). В еще одном крупном метаанализе продемонстрирована ассоциация изучаемого варианта гена *MC4R* с инсулинорезистентностью и СД2 даже после поправки на ИМТ (Xi B. et al., 2012). В ряде исследований было показано, что аллель С варианта rs17782313 гена *MC4R* ассоциирован с более высоким риском СД2 именно у женщин (Marcadenti A. et al., 2013; Sull J. W. et al., 2020).

В нашем исследовании ВНП rs17782313 вблизи гена *MC4R* не подтвердил свою ассоциацию с СД2 в исследуемой выборке жителей г. Новосибирска, в том числе при разделении групп по полу и возрасту. Однако была найдена ассоциация rs17782313 с ИМТ, что соответствует вышеупомянутым литературным данным.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты работы свидетельствуют об ассоциации с развитием СД2 ВНП rs7903146 гена *TCF7L2*. В группе СД2 частота носителей генотипов ТТ и СТ значительно больше, чем в группе контроля. Риск развития СД2 в 3,9 раза выше у носителей генотипа ТТ по сравнению с носителями двух других генотипов и в 1,86 раза выше у носителей генотипа СТ. Также найдено статистически значимое снижение доли гомозигот СС в группе СД2, что говорит о его условно протективном эффекте в отношении СД2. При разделении групп по полу и возрасту протективный эффект генотипа СС сохранился. Гомозиготный генотип ТТ ассоциирован с высоким риском СД2 у женщин всех изучаемых возрастных групп и мужчин 55 лет и старше, а гетерозиготный генотип СТ ассоциирован с риском СД2 у всех женщин и мужчин моложе 55 лет. Следует отметить, что риск развития СД2 у носителей генотипа ТТ до 55 лет в 6,5 раза выше по сравнению с носителями двух других генотипов. У мужчин в контроле с возрастом уменьшается доля носителей генотипа ТТ (с 4 до 2,2%) с параллельным ростом в группе с СД2 (с 9 до 11%). Эти разнонаправленные изменения приводят к тому, что у мужчин с СД2 до 55 лет доля носителей генотипа ТТ в 2,25 раза выше, чем в контроле, тогда как в 55 лет и старше – в 5 раз выше. То есть с возрастом риск развития СД2 у мужчин-носителей генотипа ТТ возрастает. А у женщин противоположная тенденция: с СД2 до 55 лет доля носителей генотипа ТТ в 3,97 раза выше, чем в контроле, тогда как в 55 лет и старше – в 2,16 раза выше. То есть с возрастом риск развития СД2 у женщин-носителей генотипа ТТ снижается.

При исследовании rs13266634 гена *SLC30A8* было найдено увеличение доли гомозигот ТТ в группе СД2 по сравнению с контрольной группой. Относительный риск развития СД2 у женщин-носителей генотипа ТТ в 1,5 раза выше по сравнению с женщинами-носителями двух других генотипов. У женщин 55 лет и старше, было найдено снижение доли гомозигот СС в группе СД2, а относительно генотипа ТТ различия хоть и статистически незначимы, но близки к пороговым. Таким образом, изучаемый ВНП безусловно ассоциирован с развитием СД2. При создании модели, где зависимой переменной являлось наличие или отсутствие СД2, а в качестве предикторов были включены биохимические, антропометрические показатели и генотипы ВНП rs13266634 гена *SLC30A8*, оказались значимыми по критерию Вальда у мужчин ГПН, а у женщин ГПН и ОТ.

Установлено, что носительство аллеля А ВНП rs1799883 гена *FABP2* ассоциировано с высоким уровнем ГПН у мужчин по сравнению с гомозиготами GG.

По результатам построения однофакторной дисперсионной модели, где ВНП rs17782313 гена *MC4R* являлся детерминированной факторной переменной, возраст –

ковариатой, а в качестве зависимых переменных был последовательно тестирован ряд биохимических показателей, значимыми оказались ИМТ, ИА и ТГ. ИМТ, ИА и ТГ с учетом возраста оказались достоверно ниже у носителей генотипа ТТ ВНП rs17782313 гена *MC4R* по сравнению с носителями аллеля С.

Исследуемые ВНП были включены в модель прогноза 10-летнего риска развития СД2, предложенной Мустафиной С. В. с соавторами, для оценки целесообразности их включения в рискометр. При включении в модель rs7903146 гена *TCF7L2* сохранили свое прогностическое значение у мужчин ИМТ и ГПН, а у женщин – ГПН, АГ и ОТ. Генотипы ТТ и СТ также сохранили свою прогностическую значимость как у мужчин, так и у женщин, причем добавление генотипов в модель улучшило точность прогноза. При включении в модель rs13266634 гена *SLC30A8*, сохранили свое прогностическое значение у мужчин ИМТ, а у женщин – ГПН, ИМТ, ОТ, АГ, генотип СС сохранили свою прогностическую значимость у женщин. При аналогичном анализе с включением в рискометр rs17782313 гена *MC4R*, сохранил свое прогностическое значение ИМТ у мужчин, у женщин – ГПН, ИМТ, ОТ и АГ.

Поскольку точность генетического прогнозирования зависит от количества задействованных генов и распространенности аллелей риска и рисков, ассоциированных с генотипами, необходимо выявить большое количество дополнительных распространенных вариантов с небольшим эффектом или небольшое количество редких вариантов с более сильным эффектом. Новые гены, ассоциированные с СД2, выявленные в ходе полногеномных исследований ассоциаций, для которых требуются десятки тысяч случаев для получения достаточной статистической мощности, приводят к незначительному увеличению риска для каждого варианта.

В целом, необходимы дополнительные исследования, направленные на более глубокое понимание генетических механизмов и потенциальных причинно-следственных связей риска развития СД2, обусловленного ВНП, которые могут дать более полное представление о вариантах персонализированной терапии для пациентов с более высоким риском развития СД2.

## ВЫВОДЫ

1. При сравнении группы сахарного диабета 2 типа и контрольной группы по частотам генотипов варианта нуклеотидной последовательности rs7903146 гена *TCF7L2* были найдены статистически значимые различия: увеличение доли гомозигот ТТ и гетерозигот СТ (ОР 3,90; 95%ДИ 2,31—6,61;  $p < 0,001$ ; ОР 1,86; 95%ДИ 1,42—2,43;  $p < 0,001$  соответственно), снижение доли гомозигот СС в группе сахарного диабета 2 типа по сравнению с контрольной группой (ОР 0,37; 95%ДИ 0,29—0,49;  $p < 0,001$ ).

2. При сравнении группы сахарного диабета 2 типа и контрольной группы по частотам генотипов варианта нуклеотидной последовательности rs13266634 гена *SLC30A8* были найдены статистически значимые различия: увеличение доли гомозигот ТТ у женщин всех возрастных групп (ОР 1,51; 95%ДИ 1,11—2,05;  $p = 0,008$ ), снижение доли гомозигот СС у женщин 55 лет и старше в группе сахарного диабета 2 типа по сравнению с контрольной группой (ОР 0,57; 95%ДИ 0,35—0,92;  $p = 0,026$ ).

3. По частотам генотипов и аллелей вариантов нуклеотидной последовательности rs1799883 гена *FABP2*, rs17782313 гена *MC4R*, rs6773957 гена *ADIPOQ*, rs2237892 гена *KCNQ1* не было найдено значимых различий между группой сахарного диабета 2 типа и контрольной группой ( $p > 0,05$ ).

4. Аллель А варианта нуклеотидной последовательности rs1799883 гена *FABP2* ассоциирован с высоким уровнем глюкозы плазмы крови у мужчин по сравнению с гомозиготами GG ( $p = 0,027$ ).

5. Генотип ТТ варианта нуклеотидной последовательности rs17782313 гена *MC4R* ассоциирован с низкими уровнями индекса массы тела ( $p = 0,006$ ), индекса атерогенности ( $p = 0,023$ ) и триглицеридов ( $p = 0,001$ ) с учетом возраста по сравнению с носителями аллеля С.

6. Варианты нуклеотидной последовательности rs7903146 гена *TCF7L* и rs13266634 гена *SLC30A8* могут рассматриваться в качестве генетических маркеров сахарного диабета 2 типа с целью включения в рискметр сахарного диабета 2 типа для сибирской популяции.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Полученные данные могут быть использованы для профилактики, предупреждения развития и ранней диагностики сахарного диабета 2 типа. Для стратификации риска сахарного диабета 2 типа наряду с традиционными клиническими факторами риска рекомендовано использовать молекулярно-генетический анализ на определение генотипов вариантов нуклеотидной последовательности rs7903146 гена *TCF7L2* и rs13266634 гена *SLC30A8*. Варианты нуклеотидной последовательности rs7903146 гена *TCF7L2* и rs13266634 гена *SLC30A8* рекомендовано включить в рискметр сахарного диабета 2 типа для сибирской популяции.

### **СПИСОК СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Ассоциация полиморфизмов генов *TCF7L2*, *FABP2*, *KCNQ1*, *ADIPOQ* с прогнозом развития сахарного диабета 2-го типа / Е. С. Мельникова, О. Д. Рымар, А. А. Иванова [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92. – № 10. – С. 40—47.
2. Ассоциация полиморфизмов генов *SLC30A8* и *MC4R* с прогнозом развития сахарного диабета 2-го типа / Е. С. Мельникова, С. В. Мустафина, О. Д. Рымар [и др.] Сахарный диабет. – 2022. – Т. 25. – № 3. – С. 215—225.
3. Актуальность включения вариантов нуклеотидной последовательности в шкалы риска сахарного диабета 2 типа: обзор литературы / Е. С. Шабанова, О. Д. Рымар, С. В. Мустафина, В. Н. Максимов // Доктор.Ру. – 2025.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
ВНП	вариант нуклеотидной последовательности
ГПН	глюкоза плазмы натощак
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИА	индекс атерогенности
ИМТ	индекс массы тела
ОР	относительный риск
ОТ	окружности талии
ОШ	отношение шансов
ПЦР	полимеразная цепная реакция
СД2	сахарный диабет второго типа
ТГ	триглицериды
95%ДИ	95% доверительный интервал