

ОБЩЕЕ И ОСОБЕННОЕ В ГЕНОМЕ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 1 И ТИПА 2

А.Н. Кучер^{1,2}, доктор биологических наук, профессор,
Н.В. Тарасенко^{1,3}, кандидат медицинских наук, В.П. Пузырев^{1,3}, академик РАН, профессор

¹Научно-исследовательский институт медицинской генетики,
Российская Федерация, 634050, Томск, Набережная р. Ушайки, д. 10;

²Национальный исследовательский Томский государственный университет,
Российская Федерация, 634050, Томск, пр. Ленина, 36;

³Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения,
Российской Федерации, Российская Федерация, 634050, Томск, Московский тракт, 2

E-mail: nataly.tarasenko@medgenetics.ru

Введение. Сахарный диабет типа 1 (СД1) и типа 2 (СД2) характеризуется рядом общих этиологических факторов и имеет сходные механизмы развития. Представляется актуальной оценка общей генетической компоненты в возникновении и формировании 2 типов диабета.

Целью исследования было на основании анализа генетических баз данных провести поиск общих и специфических генов для СД1 и СД2.

Материалы. Источниками данных об ассоциациях генетических маркеров с СД1 и СД2 послужили 2 базы – *The Genetic Association Database (GAD)* и *Catalog of Published Genome-Wide Association Studies (GWAS)*; сведения о биологических процессах, в которые вовлечены ассоциированные гены, взяты из *Human Protein Reference Database*.

Результаты. Современные генетические базы данных (*GAD* и *GWAS*) фиксируют 381 ген, варианты которых ассоциированы с развитием СД у человека, из них 92 специфичны для СД1, 237 – для СД2, а 59 генов являются общими для этих заболеваний. Общие для 2 заболеваний гены оказались также ассоциированы с диабетическими осложнениями, параметрами углеводного обмена и рядом других сложнонаследуемых заболеваний и признаков (ожирение, ишемическая болезнь сердца, показатели метаболизма липидов, хронические заболевания кишечника). Среди общих для СД1 и СД2 генов наибольшее значение имеют гены, продукты которых задействованы в передаче сигналов и клеточных взаимодействиях, а также вовлеченные в регуляцию метаболизма (главным образом обеспечивающие энергетические пути). Среди специфичных для СД1 более представлены гены иммунного ответа, для СД2 – гены, продукты которых регулируют метаболизм нуклеиновых кислот.

Заключение. В структуре наследственной компоненты предрасположенности к СД1 и СД2 идентифицируются как специфические, так и общие гены. Утверждается, что как персонализация, так и унификация в лечении и прогнозе при различных формах нарушений углеводного обмена, складывающихся в многообразие нозологических форм СД, должны учитываться в организации медицинской помощи больным.

Ключевые слова: наследственная предрасположенность, сахарный диабет типа 1, сахарный диабет типа 2, общие гены, специфические гены

GENERAL AND SPECIFIC IN THE GENOME OF PATIENTS WITH TYPE 1 AND TYPE 2 DIABETES

A.N. Kucher^{1,2}, N.V. Tarasenko^{1,3}, V.P. Puzrev^{1,3}

¹Research Institute of Medical Genetics, Naberezhnaya Ushaiki, 10, Tomsk, 634050, Russian Federation;

²National Research Tomsk State University, Lenina Prospekt, 36, Tomsk, 634050, Russian Federation;

³Siberian State Medical University, Moskovski Trakt, 2, Tomsk, 634050, Russian Federation

Introduction. Diabetes mellitus type 1 and type 2 are having a number similar etiological factors and certain resemblance in the mechanisms of the disease. Therefore it is important to try to estimate the role of common genetic component in the genesis and formation of diabetes of both types.

The aim of the study. Search for general and specific genes for type 1 and type 2 diabetes by analyzing the genetic databases.

Methods. Sources of information about the associations of genetic markers with diabetes mellitus type 1 and 2 are two databases: *The Genetic Association Database (GAD)* and *Catalog of Published Genome-Wide Association Studies (GWAS)*; associated genes are involved in biological processes, information on which are taken from *Human Protein Reference Database*.

Results. Modern genetic databases (*GAD* and *GWAS*) define 381 gene variants that are associated with the manifestation of diabetes in humans, 92 of them – are specific to type 1 diabetes, 237 – specific to type 2 diabetes, and 59 genes are common to these diseases. Genes that are common to these two diseases were also associated with diabetic complications, glucose metabolism indices and some other diseases and symptoms (obesity, ischemic heart disease, biochemical markers of lipid metabolism, chronic bowel diseases). Among the common genes for type 1 diabetes and type 2 diabetes there are the most important genes whose products are involved in signal transduction and cell interactions, as well as those involved in the regulation of metabolism (mainly providing energy pathways). Most of genes that are specific to type 1 diabetes, there are genes of the immune response. Specific genes for type 2 diabetes – those whose products regulate the metabolism of nucleic acids.

Conclusion. In the structure of inherited predisposition to type 1 diabetes and type 2 diabetes are identified specific and common genes. Personalization and unification in the treatment and prognosis of various forms of disorders of carbohydrate metabolism, «evolving» into the variety of nosological forms of diabetes, should be taken into account in the organization of medical care to patients.

Key words: inherited predisposition, type 1 diabetes, type 2 diabetes, common genes, specific genes

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является клинически и генетически гетерогенной болезнью. Наиболее часты 2 формы – СД типа 1 (СД1) и СД типа 2 (СД2). СД1 – аутоиммунное заболевание, которое развивается, как правило, в раннем возрасте, в то время как СД2 – хроническое метаболическое заболевание, проявляющееся нарушением обмена углеводов и начинаяющееся чаще у лиц среднего и пожилого возраста. Оба типа СД относятся к категории многофакторных заболеваний (МФЗ) и являются результатом взаимодействия многочисленных генетических и средовых факторов (табл. 1).

Уровень конкордантности по СД1 для монозиготных близнецов составляет 21–70%, для дигиготных – 13%, по СД2 аналогичные показатели превышают 60 и 40% соответственно, т.е. наследуемость данных типов СД может достигать 70–80%. Помимо наследственной компоненты, к числу этиологических факторов для них относят: инфекционные заболевания, некоторые особенности питания, побочные эффекты лекарственных препаратов, избыточную массу тела, стрессовые ситуации и др. (см. табл. 1), т.е. регистрируется определенная общность этиологической картины для СД1 и СД2.

В большей степени различия между СД1 и СД2 регистрируются по патогенезу. Развитие СД1 протекает в несколько этапов: повреждение β -клеток различными диабетогенными факторами – запуск аутоиммунных процессов – формирование аутоиммунного инсулиита – уменьшение количества β -клеток и, как следствие, снижение уровня секреции инсулина, что в конечном итоге приводит к полному прекращению синтеза инсулина [1, 10–12]. Однако у больных СД1 на определенных доклинических этапах также могут развиваться преходящие нарушения толерантности к глюкозе и повышенное содержание уровня глюкозы натощак [13–15]. Основным методом лечения СД1 является инсулинотерапия.

При СД2 гипергликемия является следствием невосприимчивости клеток к инсулину (инсулинерезистентность) и формируется на фоне снижения функциональной активности клеток поджелудочной железы, вырабатывающих инсулин [3, 8, 16, 17]. Поэтому помимо корректировки образа жизни (физическая активность, снижение массы тела, изменение характера питания), больным СД2 назначают различные сахароснижающие препараты. Однако по мере прогрессирования СД2 у больных постепенно может развиться недостаточность функции β -клеток вплоть до полного прекращения синтеза инсулина с потребностью в инсулинозаместительной терапии. Отметим, что в настоящее время инсулин (аналоги инсулина) рекомендуется использовать для лечения не только СД1, но и СД2 (даже на более ранних стадиях болезни) [2, 4]. В этой связи следует упомянуть акселерационную гипотезу, выдвинутую в 2001 г. T. Wilkin, согласно которой СД1 и СД2

представляют собой «континuum, где плавная регулировка взаимодействия между инсулинерезистентностью и генетическим ответом определяет возраст, в котором потеря β -клеток становится критической» [18–20]. Таким образом, и в патогенезе между СД1 и СД2 выявляются общие черты, а различия затрагивают не столько качественную, сколько количественную сторону процесса (выраженность, интенсивность, продолжительность; табл. 1).

Общим для данных 2 форм патологии являются также осложнения, которые развиваются на фоне нарушения углеводного обмена и гипергликемии (диабетическая нефропатия, ретинопатия, нейропатия, кетоацидоз и др.; см. табл. 1). Возникает вопрос: в какой степени эти общие этиологические, патогенетические и терапевтические совпадения имеют генетическую основу?

Попытки найти общие генетические маркеры между СД1 и СД2 предпринимались неоднократно. Так, проверяли информативность ассоциированных маркеров с одним типом диабета для другого типа [21, 22]; такие исследования, как правило, выполняли с привлечением небольшого числа генетических маркеров.

С развитием геномных технологий (в том числе GWAS) и расширением возможности изучения генетической компоненты различных типов диабета работы в этом направлении продолжились, но стратегия исследований не изменилась (проводился анализ небольшого числа генов), а полученные результаты были противоречивыми (в одних работах выявлялись общие для СД1 и СД2 гены, в других это не подтверждалось [23–27]).

Попытка установить сходство между СД1 и СД2 (наряду с 5 другими заболеваниями) по результатам GWAS была выполнена A. Torkamani и соавт. [28], которые, хотя и указали на наличие 30 общих для данных патологий SNP, но на основании значимости метаболических процессов с вовлечением ассоциированных генов отнесли СД1 и СД2 к 2 наиболее дистанцированным между собой группам (анализировали 3 группы болезней: СД1 и ревматоидный артрит; болезнь Крона и гипертония; СД2 и биполярные расстройства, а также ИБС. Общность патогенетической компоненты между гестационным диабетом, с одной стороны, а с другой – СД1 и СД2, оценивала также с использованием транскриптомного анализа [29]. Согласно полученным результатам, генетический профиль пациентов с СД1 был ближе к таковому у пациентов с гестационным диабетом, чем при СД2. Однако в дальнейшем эти исследователи отметили, что профиль транскрипции может модулироваться рядом факторов (например, лекарственными препаратами: инсулин и метформин различаются по влиянию на транскрипционные профили) [30].

Проблема общности генетической компоненты СД1 и СД2 продолжает обсуждаться, но единого мнения по данному вопросу нет. В настоящей работе представлен анализ крупных баз данных.

Таблица 1

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ, ПАТОГЕНЕЗА И КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ СД1 И СД2 (по [1–10])

Параметр	СД1	СД2
Этиология		
Наследуемость	До 0,70	0,63–0,86
Возрастная группа	Дети и подростки, иногда взрослые	Взрослые, иногда дети и подростки
Нарушения иммунитета	Часто	Редко
Инфекции	Энтеровирусы (Коксаки, ротавирус, вирус эпидемического паротита), цитомегаловирус, вирус Эштейна–Барр, краснухи, ветряной оспы; бактерии (фенотип «дырявой кишечки», микобактерии паратуберкулеза – МАР)	Возможно, грипп
Питание	Ранний прикорм коровьим молоком Употребление злаковых (пшеница) Недостаток витамина D в раннем возрасте	Избыточное питание, высокая калорийность пищи, недостаток питания, недостаток белка в пище
Лекарственные препараты	Антибиотики	Диуретики
Образ жизни	–	Низкая физическая активность
Избыточная масса тела	Не общепризнан	Характерен
Стресс	Часто	Часто
Патогенез		
Предиабет	При интеркуррентных заболеваниях, при манифестиации заболевания	Характерна
Гипергликемия на почве	При интеркуррентных заболеваниях	Характерна
Нарушенная толерантность к глюкозе	Возможна при лекомпенсации заболевания	Всегда
Инсулинорезистентность	В большинстве случаев	Нет
Автоиммунное поражение β-клеток	Аутоантитела к островковым клеткам, инсулину, глутаматдекарбоксилазе, тирозинфосфатазе	Не характерны
Выработка инсулина β-клетками	Отсутствует или слабая (гибель β-клеток)	Относительная недостаточность (снижение секреторной резерва β-клеток; уменьшение количества β-клеток)
Осложнения		
Нефропатия	Есть	Есть
Ретинопатия	–//–	–//–
Непропатия	–//–	–//–
Кетоацидоз	–//–	–//–
Гепатоз	–//–	–//–
Липодистрофия	В местах введения инсулина	В местах введения инсулина
Сочетанные заболевания		
Автоиммунные	Часто (автоиммунный тиреондит, целиакия)	Редко
Сердечно-сосудистые	Присоединяются с возрастом	Часто (ИБС, гипертензия, инфаркт, инсульт)
Лечение		
Инсулин	Базовая терапия	В тяжелых случаях; новые рекомендации для лечения
Сахароснижающие препараты	Не применяют	Базовая терапия
Диета	Снижение потребления углеводов, жиров и т.д.	Снижение потребления углеводов, жиров и т.д.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для определения генов, предрасполагающих к СД1 и СД2, использованы 2 источника данных: сводка по 1568 генам, ассоциированным с различными заболе-

ваниями, информация по которым взята из базы The Genetic Association Database (в дальнейшем – выборка GAD) [31] и сведения из Catalog of Published Genome-Wide Association Studies (NHGRI GWAS Catalog) [32, 33],

в котором содержится информация о результатах широкогеномных ассоциативных исследований (в дальнейшем – выборка GWAS).

В базе GAD преобладают данные об ассоциативных исследованиях, выполненных с использованием кандидатного подхода при выборе генов для анализа; все случаи, когда в базу были включены гены, ассоциация которых с СД1 или СД2 впервые установлена при проведении GWAS, из дальнейшего рассмотрения были исключены. Данные из базы GWAS позволили провести анализ генов, ассоциация которых установлена на основании широкогеномных ассоциативных исследований. Критерием включения в анализ генов из обоих источников являлась регистрация ассоциаций с одним или несколькими полиморфными вариантами, локализованными в гене (или в непосредственной близости к 3'UTR или 5'UTR), подтвержденная хотя бы в одном исследовании для выборки больных СД1 или СД2. В случае когда в базах не указывалась форма диабета, с которой установлена ассоциация полиморфного варианта, гены в анализ не включали.

Информация о биологических процессах, в которые вовлечены гены, ассоциированные с СД, взята из Human Protein Reference Database (HPRD) [34].

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ, АССОЦИРОВАННЫХ С СД1 И СД2 ПО ДАННЫМ GWAS [32]

Характеристики полиморфных вариантов	СД1		СД2	
Число (n) ассоциированных SNP:	78*		191*	
в том числе локализованы:	#	%	#	%
в межгенных регионах	20	25,64	76	39,79
вблизи 3'UTR	1	1,28	–	–
вблизи 5'UTR	6	7,69	1 (6*)	0,52
в генах, в том числе:	51 (56*)	65,38	114 (120*)	59,69
3'UTR	–	–	5	4,17
синонимичные замены	2	3,57	1	0,83
миссенс-замены	7	12,50	9	6,67
в интроне	46	82,14	99	83,33
некодирующая РНК	1	1,79	6	5,00
Всего генов	59	–	89*	–
Общие гены	Всего – 2: GLIS3; RASGRP1			
Общие хромосомные регионы	Всего – 15: 2q24.2; 4q27; 5q31.1; 6p21.32; 6q22.32; 7p15.1; 9p24.2; 10q23.31; 12q13.2; 14q32.2; 15q14; 15q25.1; 17q12; 19q13.32; Xq28			

Примечания.* – в 3 случаях SNP локализованы в участках, перекрывающихся несколькими генами (в том числе 1 SNP локализован в 3 генах – во всех случаях в интронах; 1 SNP – в интроне 2 генов и в последовательности гена некодирующей РНК; 1 SNP – в интроне одного гена и кодирующим участке другого гена (миссенс-замена)); ** – в 9 случаях SNP локализованы в участках, перекрывающихся несколькими генами, во всех случаях – в 2 генах (в том числе 4 SNP локализованы в интроне одного и вблизи 5'UTR другого гена, 2 SNP – в интронах обоих генов; 1 SNP – в интроне одного гена и участке ДНК некодирующей РНК, 1 SNP – в кодирующем регионе одного гена (миссенс-замена) и вблизи 5'UTR другого гена; 1 SNP – в участке гена некодирующей РНК и в 3'UTR другого гена); * – с учетом перекрывающихся генов: * – включены 7 генов, вблизи 3'UTR или 5'UTR, в которых были локализованы ассоциированные SNP; ** – включены 6 генов, вблизи 5'UTR, в которых были локализованы ассоциированные SNP.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно результатам широкогеномных ассоциативных исследований (GWAS) [32], с СД1 ассоциированы 78, а с СД2 – 191 полиморфный вариант (SNP) (табл. 2); 1/4 SNP из числа ассоциированных с СД1 и 40% SNP из числа ассоциированных с СД2 локализованы в межгенных регионах, маркируя только информативные для дальнейших поисковых исследований регионы хромосом.

В генах локализованы 60% SNP, ассоциированных с СД2, и около 65% SNP, ассоциированных с СД1 (для данного типа диабета около 9% SNP были локализованы вблизи 3'UTR или 5'UTR). Всего при СД1 ассоциации установлены для 55 генов, при СД2 – для 89 генов. Лишь небольшой процент ассоциированных внутригенных полиморфных вариантов приводил к несинонимичной замене (для СД1 – это варианты, локализованные в генах CAPSL, CD226, IFIH1, IL7R, SH2B3, TYK2, PTPN22; для СД2 – в генах C6orf57, KCNJ11, PPARG, SLC16A11, SLC30A8, THADA, WFS1, KCNK17, KCNK16) или был локализован в регуляторном регионе (3'UTR). Для обоих типов СД >80% ассоциированных SNP располагались в интронах (см. табл. 2).

Согласно данным GWAS, общими для СД1 и СД2 являются только 2 гена – GLIS3 и RASGRP1; общих полиморфных вариантов для этих типов СД не зарегистрировано.

Полученные результаты не согласуются с данными A. Torkamani и соавт. [28], которые отмечали наличие 30 общих SNP между СД1 и СД2, однако эта работа хотя и базировалась на результатах GWAS, но была выполнена с использованием иных критерии к определению ассоциированных с данными типами диабета SNP (и, соответственно, общих SNP). К числу общих для СД1 и СД2 генов авторы этой работы отнесли 14 генов (ACSL1, CAMK2D, CDR2L, DNMT3A, HTR3B, IL28A, LRIG1, NUP155, OR2B3, POU6F2, PTPRT, RALGAP1, RNF220, ZNF311), спектр которых также не согласуется с полученным в настоящем исследовании. В то же время число хромосомных регионов, в которых были локализованы полиморфные варианты, ассоциированные и с СД1, и с СД2, оказалось в настоящем исследовании 15 (см. табл. 2). Отметим, что в ряде случаев, когда ассоциации регистрировались для вариантов, локализованных в межгенных участках генома, исследователи к категории генов-кандидатов относили близлежащие (или те, для которых ассоциация была ранее

показана при использовании кандидатного подхода), причем это мог быть не один ген, а несколько. Если принять во внимание и данные гены, то к категории предрасполагающих к СД1 следовало бы отнести 95 генов, а к СД2 – 106 генов. Однако в дальнейшем при определении общих и специфичных генов мы учитывали только 55 и 89 генов, предрасполагающих соответственно к СД1 и СД2, т.е. только те, в которых были локализованы ассоциированные с болезнями SNP.

Несколько иная картина наблюдается при анализе ассоциаций, полученных при использовании кандидатного подхода (база данных GAD): с СД1 ассоциации установлены для 99 генов, с СД2 – для 212 генов (в том числе 4 – локализованы в mtДНК – *MT-ND2, MT-TL1, MTP, MT-TS2*); общими для данных типов диабета были 57 генов, но среди них не было общих для СД1 и СД2 по данным GWAS (табл. 3) – эти гены вообще не привлекались к исследованию при проведении работ с использованием кандидатного подхода.

Крайне невысока степень перекрывания ассоциированных с данными патологиями генов, установленных с применением кандидатного подхода и широкогеномных ассоциативных исследований: таких генов для СД1 – 8 и для СД2 – 7; новых общих генов при перекрестном рассмотрении ассоциированных генов по 2 использованным базам не выявлено (см. табл. 3). Таким образом, если обобщить данные ассоциативных исследований, полученные с использованием 2 подходов, то можно заключить, что всего ассоциации установлены с 388 генами, среди которых 92 гена специфичны для СД1 и 237 – для СД2; для 59 генов установлена ассоциация с обоими типами СД.

Общие гены, предрасполагающие к СД1 и СД2, в сравнении с другими заболеваниями

Чтобы попытаться понять природу общности генов, ассоциированных и с СД1, и с СД2, был проведен дополнительный анализ вовлеченностя этих генов в формирование предрасположенности к другим формам диабета, в детерминацию вариабельности показателей метаболизма углеводов и осложнений диабета, а также анализ ассоциаций с некоторыми состояниями (в том числе заболеваниями), которые могут быть значимы для развития того или иного типа диабета, с учетом особенностей их патогенеза.

По данным полигеномных ассоциативных исследований, лишь для 6 из числа общих генов

были установлены ассоциации с одним или несколькими привлеченными к анализу показателями углеводного обмена и (или) осложнениями диабета, в том числе: уровень глюкозы – 3 гена, инсулина – 2 гена, гликированного гемоглобина – 1 ген, показатель, отражающего функционирование β-клеток поджелудочной железы (НОМА-В), – 1 ген, аутоантитела к антигенам β-клеток поджелудочной железы – 1 ген и для 1 гена показана ассоциация с диабетической ретинопатией (табл. 4; в таблицу не включены гены, для которых не установлена ассоциация ни с одним из анализируемых показателей/болезней).

Что касается ассоциативных исследований с использованием кандидатного подхода (данные GAD), то 17 общих генов показали ассоциации с резистентностью к инсулину, 8 – с нарушением толерантности к глюкозе, 1 – с преддиабетом. Кроме того, для 24 генов отмечена ассоциация либо с другими формами диабета (в том числе 6 генов – с гестационным диабетом, 2 – с неональным), либо мутации в данных генах приводили к развитию моногенных форм СД – MODY2, MODY3, MODY6, MODY9 и MODY10. Примечательно также, что 34 из 57 (59,6%) общих для СД1 и СД2 генов показали ассоциации с диабетическими осложнениями: 38% – с диабетической нефропатией, по 24% – с ангиопатией и ретинопатией и т.д. (см. табл. 4).

Таблица 3
ОБОВЩЕННЫЕ ДАННЫЕ АССОЦИАТИВНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КАНДИДАТНОГО ПОДХОДА И РЕЗУЛЬТАТОВ ШИРОКОГЕНОМНОГО АССОЦИАТИВНОГО АНАЛИЗА: ОБЩИЕ ГЕНЫ ДЛЯ СД1 И СД2; ГЕНЫ, АССОЦИАЦИЯ КОТОРЫХ С ТИПАМИ ДИАБЕТА ПОДТВЕРЖДЕНА РАЗНЫМИ ПОДХОДАМИ

Группа генов	Гены
Общие гены, ассоциированные с СД1 и СД2 по данным и GAD, и GWAS	Нет
Общие гены, ассоциированные с СД1 и СД2, по данным GAD	<i>ACE, ACVR1, ADIPOQ, AGER, AGT, AKR1B1, AKR1B10, APOB, APOC3, ATP1A1, BDKRB1, BTC, CCR2, CCR5, CTLA4, ENPP1, GCK, HLA-DQA1, HLA-DQB1, HLA-DRB1, HNF1A, HP, ICAM1, IDDM2, IFNG, IGF1, IGF2, IL6, INS, IRS1, IRS2, ITGA2, LDLR, LIPC, LPL, LTA, MICA, MOK, MTHFR, NEUROD1, NOS2A, NOS3, NPY, PAX4, PON1, PON2, REG1A, SOD2, SOD3, SUMO4, TLR4, TNF, TNFRSF1A, UCP1, UCP2, UTS2, VDR</i>
Общие гены, ассоциированные с СД1 и СД2 по данным GWAS	<i>GLIS3, RASGRP1</i>
Общие гены, ассоциированные с СД1 по данным GAD и с СД2 по данным GWAS	Нет
Общие гены, ассоциированные с СД1 по данным GWAS и с СД2 по данным GAD	Новых, по сравнению с общими для GAD нет; есть подтверждение ассоциации для СД1, которые для GAD оказались ассоциированными и с СД1, и с СД2
Гены, ассоциация которых с СД1 подтверждена данными GAD и GWAS	<i>CTLA4, HLA-DQA1, HLA-DRB1, IGF2, IL10, IL2RA, INS, PTEN22</i>
Гены, ассоциация которых с СД2 подтверждена данными GAD и GWAS	<i>HNF1A, HNF4A, IRS1, KCNJ11, LEP, PPARG, TCF7L2</i>
Всего общих генов	59

Таблица 4

АССОЦИАЦИИ ОБЩИХ ДЛЯ СД1 И СД2 ГЕНОВ С ДРУГИМИ ФОРМАМИ ДИАБЕТА, ОСЛОЖНЕНИЯМИ ДИАБЕТА И ПОКАЗАТЕЛЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Общие для СД1 и СД2 гены	Ассоциации с клиническими признаками при СД по данным GWAS	Другие формы диабета и показатели метаболизма углеводов					Осложнения диабета				
		Формы диабета	тип МОДY	инсулиновая резистентность	нарушение толерантности к глюкозе	диабет	некропатия	ангиопатия	нейропатия	ретинопатия	микронефроз
<i>ACE</i>		Д		+	+		+	+		+	
<i>ACVR1</i>											+
<i>ADIPOQ</i>		Д		+	+		+	+			+
<i>AGER</i>							+	+		+	
<i>AGT</i>		Д		+			+			+	
<i>AKRIB1</i>							+				
<i>AKRIB10</i>							+				
<i>APOB</i>							+		+		
<i>APOC3</i>					+			+	+		
<i>ATP1A1</i>		Д									
<i>BDKRB1</i>							+				
<i>CCR2</i>							+				
<i>CCR5</i>							+				
<i>CTLA4</i>		Д								+	+
<i>ENPP1</i>		Д									
<i>GCK</i>	ГТ, УГ	Г, Н	2	+	+						
<i>GLIS3</i>		УГ, НОМА-В									
<i>HLA-DQAI</i>							+				
<i>HLA-DQBI</i>				Г, Д							
<i>HLA-DQRBI</i>		Д									
<i>HNFIA</i>		Г, Д	3							+	
<i>HP</i>							+	+			+
<i>CAMI</i>				+			+			+	
<i>IFNG</i>				+							
<i>IGF1</i>	УИ, УГ					+			+	+	
<i>IGF2</i>		Д									
<i>INS</i>	АТ	Г, Н, Д	10	+			+	+			
<i>INSR</i>	ДР, УИ	Д		+							
<i>IIRS1</i>		Г, Д		+							
<i>ITGA2</i>		Д					+	+	+	+	
<i>LIPC</i>				+			+	+			
<i>LPL</i>		Д		+					+		
<i>MICA</i>		Д								+	
<i>MOK</i>							+			+	
<i>MTHFR</i>											
<i>NEUROD1</i>						+					
<i>NOS2A</i>										+	

Продолжение табл. 4

Общие для СД1 и СД2 гены	Ассоциации с клиническими признаками при СД по данным GWAS	Другие формы диабета и показатели метаболизма углеводов						Осложнения диабета				
		Форма диабета	тип MODY	инсулинорезистентность	нарушение углеводного обмена	предрасположенность к диабету	инфаркт миокарда	диабетическая ретинопатия	нейропатия	ретинопатия	кетоацидоз	
<i>NOS3</i>		Д		+			+	+		+	*	
<i>NPF</i>				+			+	+		+	*	
<i>PAX4</i>		Д	9									
<i>PON1</i>		Д		+			+	+		+	*	
<i>PON2</i>							+	+		+		
<i>RASGRP1</i>	AT											
<i>SOD2</i>							+		+			
<i>SOD3</i>				+					+			
<i>SUMO4</i>							+					
<i>TLR4</i>		Д							+			
<i>TNF</i>				+	+							
<i>UCP1</i>		Д		+					+			
<i>UCP2</i>		Д		+								
<i>UTS2</i>		Г						+				
ИТОГО		Г - 6	5	17	8	1	22	14	7	14	2	6
% от 57 генов		Г - 10,5	8,8	29,8	14,0	1,8	38,6	24,6	12,3	24,6	3,5	10,5
Всего ассоциированных генов по GAD		Г - 9	-	86	26	2	59	38	12	26	2	17
% от 1586 генов GAD		Г - 0,6	-	5,4	1,6	0,1	3,7	2,4	0,8	1,6	0,1	1,1

Примечание. Д – диабет с неуточненным типом; Г – гестационный диабет; Н – неонатальный диабет; ГГ – уровень гликированного гемоглобина; УГ – уровень глюкозы; HOMA-B – показатель функционирования β-клеток; УИ – уровень инсулина; АТ – уровень аутоантител к антигенам β-клеток поджелудочной железы при СД1; ДР – диабетическая ретинопатия; * – тип осложнения не указан.

Это может свидетельствовать о том, что гены, которые контролируют риск развития СД, предрасполагают также к развитию диабетических осложнений. Если допустить, что данные гены предрасполагают к риску развития не диабета, а только его осложнений, то ассоциации с заболеванием в этом случае могут быть вторичными (при условии, когда критерием включения в выборку больных являлось наличие осложнения, т.е. более тяжелых форм течения диабета). Для генов, которые показали ассоциации только с СД2 и с СД1 (тем более в случае ассоциаций с другими формами диабета или показателями нарушения углеводного обмена), но не с осложнениями, с высокой степенью вероятностью можно заключить, что в этом случае речь идет именно о формировании предрасположенности к диабету – данные гены вовлечены в процессы, контролирующие метаболизм углеводов, в частности, это относится к генам *GCK*, *HLA-DQB1*, *INS*, *IRSI*, *NEUROD1*, *PAX4* (см. табл. 4).

То, что выявление общих генов для СД1 и СД2 не является случайностью, подтверждается тем, что доля ассоциированных с другими формами диабета, показателями метаболизма углеводов и осложнениями диабета от числа общих генов в разы (а иногда и на порядок) выше,

чем аналогичные оценки для всей выборки генов, для которых установлены ассоциации с болезнями по данным GAD (см. табл. 4). Так, если к инсулиновой резистентности предрасполагали 17 из 57 общих генов (29,8%), то в общей выборке базы GAD – только 86 из 1586 (5,4%); к диабетической ретинопатии предрасполагали соответственно 22 из 57 (38,6%) и 59 из 1586 (3,7%) генов и т.д.

Среди заболеваний многофакторной природы, которые в той или иной степени могут быть вовлечены в формирование предрасположенности (или определять характер течения) диабета, нами были проанализированы: ожирение, ИБС, метаболический синдром, атеросклероз, панкреатит, заболевания щитовидной железы, а также учтены ассоциации с показателями метаболизма липидов (табл. 5; в таблицу не включены гены, для которых не установлена ассоциация ни с одним из анализируемых показателей/болезней).

С данными болезнями и тем или иным показателем метаболизма липидов ассоциации (с учетом данных GAD и GWAS) установлены для 47 генов из 59 общих для СД1 и СД2. Наибольшее число генов оказалось вовлечено в формирование предрасположенности к ИБС (каждый 2-й общий ген), ожирению и в метаболизм ли-

пидов (каждый 3-й общий ген). Эти заболевания, как и инсулинорезистентность, имеют общий патофизиологический механизм, заключающийся в хронической активации иммунной системы [35].

Наименьшее число ассоциаций установлено для панкреатита, но это может быть следствием небольшого числа исследований, выполненных с привлечением данных маркеров. В то же время для указанных заболеваний (как и для рассмотренных выше, а также далее – заболеваний кишечника) эти ассоциации также не могут рассматриваться как случайные, поскольку доля генов, ассоциированных с другими патологиями, среди общих

генов для СД1 и СД2 и среди всех генов, ассоциации с которыми приведены в базе данных GAD, различаются в разы, а иногда и на порядок: соответственно 36,8 и 8,0% для ожирения, 50,9 и 9,5% – для ИБС, 31,6 и 4,5% – для показателей липидного обмена (табл. 5). Отметим, что 10 генов из числа ассоциированных, как правило, с несколькими рассмотренными заболеваниями были информативны также при анализе болезней сердечно-сосудистого континуума – синдрома, включающей такую патологию, как ИБС, артериальная гипертензия, ожирение, метаболический синдром, СД2, дислипидемии [36].

Таблица 5

АССОЦИАЦИИ ОБЩИХ ДЛЯ СД1 И СД2 ГЕНОВ С НЕКОТОРЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МНОГОФАКТОРНОЙ ПРИРОДЫ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ (ПО ДАННЫМ GAD И GWAS)

Общие для СД1 и СД2 гены	Ожирение	ИБС	Метаболическая синдром	Атеросклероз	Панкреатит	Патология эндокринной железы	Метаболическая липидная	Болезнь Крона	Известный клифт	Панкреатит	Воспалительные заболевания кишечника
<i>ACE</i>	+	+	+				+				
<i>ACPI</i>	+						+				
<i>ADIPOQ</i>	+	+	+				+				
<i>AGER</i>				*							
<i>AGT</i>	+	+									
<i>APOB</i>	*	*	*				++				
<i>APOC3</i>	+	+	+				++				
<i>BDKRB1</i>											
<i>CCR2</i>		+						+		#	
<i>CCRS</i>		+								#	
<i>CTLA4</i>						++		+	+	+	+
<i>ENPP1</i>	*					*					
<i>GCK</i>	+		#								
<i>HLA-DQAI</i>					*	*		#		++	
<i>HLA-DQBI</i>	+				+	+		#		++	
<i>HLA-DRBI</i>	+					*		++	+	+	
<i>HNFIA</i>				*			#				
<i>HP</i>						#		+	+		*
<i>ICAM1</i>	+						++	++	+	+	#
<i>IFNG</i>	+								#	+	#
<i>IGFI</i>	+										
<i>IGF2</i>	+										
<i>IL6</i>	+	+		+					+	+	
<i>INS</i>	+										
<i>INSR</i>	+					#	+				
<i>IRS1</i>	+	+									
<i>ITGA2</i>			+								

При работе с базами данных привлек внимание тот факт, что многие общие для СД1 и СД2 гены оказались ассоциированы с заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит, целиакия и обозначенные общей группой «воспалительные заболевания кишечника»). В результате детального анализа было установлено, что с тем или иным заболеванием кишечника оказались ассоциированы 19 (32,2%) из 50 общих для данных типов диабета генов (см. табл. 5), причем для 3 генов (*CTLA4*, *ICAM1*, *TNF*) ассоциации были зарегистрированы со

всеми указанными выше патологическими состояниями кишечника, еще для 5 генов – с 3 из 4 патологиями кишечника. В ряде случаев ассоциации были получены как при использовании кандидатного подхода, так и при проведении широкогеномных ассоциативных исследований (гены *HLA-DQ4* и *HLA-DQ8* – для целиакии, *ICAM1* и *TNF* – для болезни Крона). Одним из возможных объяснений данного факта может быть то, что любая патология кишечника приводит к нарушению всасывания макро- и микронутриентов, в том числе необходимых

Продолжение табл. 5

Общие для СД1 и СД2 гены	Онкология	ИБС	Метаболический синдром	Атеросклероз	Панкреатит	Патологический желудок	Метаболизм липидов	Болезнь Крона	Язвенный колит	Целиакия	Воспалительные заболевания кишечника
<i>LDLR</i>	+	+ #				+	+ #				
<i>LIPC</i>	+ #	+	#				+ #				
<i>LPL</i>	+ #	+ #	+ #				+ #				
<i>LTA</i>		+					+	#			
<i>MICA</i>									+	+	
<i>MOX</i>		+									
<i>MTHFR</i>		+					+				
<i>NOS2A</i>		+									
<i>NOS3</i>		+	+	+			+				
<i>NPY</i>	*										
<i>PON1</i>	+	+		+			+				+
<i>PON2</i>		+		+			+				
<i>RASGRP1</i>							#				
<i>TLR4</i>	#	+		*	*	#	*	*	*		
<i>TNF</i>	+	+		+	+	+	+ #	+	+	+	+
<i>TNFRSF1A</i>	*	+					*	*	*		
<i>UCP1</i>	+		+				+				
<i>UCP2</i>		+	+								
<i>UTS2</i>							+		#		
<i>VDR</i>	+					+		*	*		#
Всего по GAD из 57 генов:											
абс.	21	29	7	7	4	7	18	10	10	8	5
%	36,8	50,9	12,3	12,3	7,0	12,3	31,6	17,5	17,5	14,0	8,8
Всего ассоциированных генов по GAD из 1586 генов:											
абс.	127	150	34	31	22	23	79	54	48	19	23
%	8,0	9,5	2,1	2,0	1,4	1,5	4,5	3,4	3,0	1,2	1,5
Всего по GWAS из 59 генов:											
абс.	4	2	4	–	–	2	8	7	2	4	3
Итого по GAD и GWAS	23	29	10	–	–	8	21	14	12	10	8
%	39,0	49,2	16,9	–	–	13,6	35,6	23,7	20,3	16,9	13,6

Примечание. + – ассоциация с патологией по данным GAD; # – ассоциация с патологией по данным GWAS.

для нормального протекания процессов углеводного метаболизма. В данном случае наличие генетических вариантов, повышающих риск развития заболеваний кишечника, может быть как минимум неблагоприятным фоном для проявления эффектов генетических вариантов, предрасполагающих к развитию СД1 либо СД2. Но нельзя также исключать общность генетической компоненты для данных форм заболеваний.

Среди всех генов, для которых установлена ассоциация с СД1, на долю предрасполагающих к болезням кишечника приходится 24,7%, в том числе 15,1% – к болезни Крона, имеющей аутоиммунную природу, и равный процент генов, ассоциированных с 3 другими заболеваниями кишечника (см. табл. 5), тогда как среди предрасполагающих к СД2 генов лишь каждый 10-й был ассоциирован с одной или несколькими болезнями кишечника (доля генов, ассоциированных с отдельными болезнями кишечника, была примерно равной: 4,8–6,8%). Аналогичный анализ для общих и специфичных для СД1 и СД2 генов (табл. 6) показал, что именно среди общих генов избыточно представлены те, которые предрасполагали также к болезням кишечника (32,2%), а среди специфичных для соответствующих типов диабета на долю этих генов приходится относительно небольшой процент. Так, среди специфичных для СД1 таких генов было 18,5% (с отдельной патологией кишечника были ассоциированы 5,4–8,7% генов), среди специфичных для СД2 – только 5,9% (для отдельных патологий – 0,8–3,4%) (см. табл. 6). Таким образом, генетическая компонента, предрасполагающая к развитию болезней кишечника и, соответственно, приводящая к нарушению обеспечения организма макро- и микронутриентами, может быть значимой и для формирования диабета, тип которого, возможно, определяется другими генетическими составляющими.

Функциональная характеристика общих и специфичных для СД1 и СД2 генов

Для 97% генов, ассоциированных с СД1 и с СД2 по данным GAD, и для более чем 70% генов по данным GWAS известны биологические процессы, и регуляцию которых они вовлечены (табл. 7). Несмотря на то, что содержащаяся в использованных для анализа базах данных информация о предрасполагающих генах была получена

с применением разных подходов (метод кандидатных генов (база GAD) и широкогеномные ассоциативные исследования – база GWAS), в обоих случаях наблюдается определенное сходство в значимости биологических процессов как для СД1, так и для СД2. Во-первых, для обоих типов наиболее значим вклад генов, задействованных в передаче сигнала и в клеточных взаимодействиях (для обоих источников доля таких генов выше среди ассоциированных с СД2). Во-вторых, гены, вовлеченные в регуляцию иммунного ответа, более значимы для СД1, чем для СД2. В-третьих, среди ассоциированных с СД1 и СД2 генов невысок процент тех, продукты которых участвуют в регуляции метаболизма протеинов и некоторых других биологических процессов выполняют транспортные функции, регулируют процессы роста и поддерживает нормальное функциональное состояние клеток. Но были и некоторые различия при анализе данных из разных баз. Так, по данным GAD, ассоциированные с СД2 гены вовлечены в большее число биологических процессов, чем ассоциированные с СД1, чего не наблюдается при анализе данных широкогеномных ассоциативных исследований (GWAS). В отличие от данных, полученных при использовании кандидатного подхода (GAD), результаты широкогеномного ассоциативного исследования указывают на важность для СД2 и особенно СД1 генов, продукты которых относятся к категории биологических процессов «регуляция нуклеобаз, нуклеозидов, нуклеотидов и метаболизм нукleinовых кислот» (хотя небольшой процент ассоциированных с диабетом генов данной категории приводится и в базе данных GAD). К данной категории отнесены гены, кодирующие транскрипционные факторы, ДНК- и РНК-связывающие протеины, ядерные рецепторы и некоторые другие молекулы. Возможно, данный класс генов еще в недостаточной степени изучен с точки зрения вовлеченности в молекулярные механизмы патогенеза СД.

Если сравнивать значимость специфических и общих биологических процессов (на основании общих и специфичных генов) для развития СД1 и СД2, то наибольшие изменения (по сравнению с охарактеризованными выше) регистрируются в «структуре» специфических биологических процессов для СД1: существенно возросла значимость генов, отвечающих за иммунных

Таблица 6

ДОЛЯ ОБЩИХ И СПЕЦИФИЧНЫХ ГЕНОВ СД1 И СД2,
АССОЦИИРОВАННЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА; % (%)

Заболевания кишечника	СД1 (146 генов)	СД2 (294 гена)	Общие гены для СД1 и СД2 (59 генов)	Специфичные гены	
				СД1 (92 гена)	СД2 (237 генов)
Болезнь Крона	22 (15,1)	20 (6,8)	14 (23,7)	8 (8,7)	6 (2,5)
Воспалительные заболевания кишечника	16 (11,0)	16 (5,4)	8 (13,6)	8 (8,7)	8 (3,4)
Целиакия	16 (11,0)	14 (4,8)	10 (16,9)	6 (6,3)	4 (1,7)
Язвенный колит	17 (11,6)	14 (4,8)	12 (20,3)	5 (5,4)	2 (0,8)
Всего генов	36 (24,7)	33 (11,2)	19 (32,2)	17 (18,5)	14 (5,9)

Примечание. В графах СД1 и СД2 приведены сведения, полученные для всех генов, ассоциации для которых были установлены с использованием как кандидатного подхода, так и широкогеномных ассоциативных исследований.

ответ (что согласуется с представлениями об аутоиммунной основе данного типа диабета), и несколько понизилась (2–3-я позиции) значимость биологических процессов, связанных с передачей сигнала и клеточными взаимодействиями (см. табл. 7). «Структура» значимости биологических процессов для сахарного СД2 не претерпела столь выраженных преобразований и в большей степени были затронуты менее значимые биологические процессы (в частности, регуляция нуклеобаз, нуклеозидов, нуклеотидов и метаболизм нуклеиновых кислот). Что касается общих генов для СД1 и СД2, то 36,8% из них отвечают за передачу сигнала и столько же – за клеточные взаимодействия, существенный процент (по 24,6%) приходится на такие биологические процессы, как энергетический метаболизм и метаболизм; 14 генов отвечают за иммунный ответ.

Число общих для СД1 и СД2 значимых биологических процессов оказалось меньше, чем специфичных (см. табл. 7). В то же время общие гены для СД1 и СД2 характеризовались более выраженным плейотропным эффектом, так как в среднем на 1 ген приходилось 1,77 биологических процесса – наиболее функционально «нагружены» гены *IGF1* (вовлечены в 7 процессов) и *SOD2* (3 процесса); для специфичных в отношении СД1 и СД2 генов аналогичные значения были равны соответственно 1,41 и 1,52; в данной категории генов максимально число биологических процессов для предрасполагающих к СД1 генов установлено для *IL4R* и *KIAA1109* (каждый вовлечен в 4 биологических процесса), для предрас-

полагающих к СД2 – для *PRKCZ* (4 процесса) и *AGTR1* и *ST6GAL1* (по 3 процесса).

Для продуктов ряда генов, попавших в категорию общих для СД1 и СД2, доказана их патогенетическая значимость в отношении СД2 (патогенез СД2 достаточно хорошо изучен и на клеточном, и молекулярном уровне [3, 8, 16, 17, 37]). К числу таких генов относятся *TNF*, *IL6*, *NOS3*, *ICAM1*, *IRSI*, *TLR4*, *TNFRSF1A* и др. Объясняма значимость в развитии СД2 и других общих генов с учетом того, в регуляцию каких биологических процессов они вовлечены и какова их функция (метаболизм белков, жиров, углеводов, межклеточные взаимодействия и т.д.). Труднее с позиций классических представлений о патогенезе объяснить, какова значимость ряда общих генов в развитии СД1 (за исключением генов иммунного ответа, так как данный тип диабета относится к категории аутоиммунных заболеваний). Но эти результаты не столь неожиданные, если принять во внимание современные взгляды на механизмы развития данного заболевания (общность не только этиологических, но патогенетических механизмов между СД1 и СД2).

Согласно имеющимся данным, вклад большинства ассоциированных с СД1 и СД2 генов в риск развития заболевания невысок. Об этом свидетельствуют результаты как широкогеномных ассоциативных исследований, так и работ, выполненных с использованием кандидатного подхода. Так, по данным GWAS, значение отношения шансов (OR) > 2,0 получено только для 1 из ассоциированных с СД2 полиморфных вариантов – для аллеля G rs1230492,

Таблица 7

ВОВЛЕЧЕННОСТЬ ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С СД1 И СД2,
В РАЗЛИЧНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ; в (%) [из 34]

Биологический процесс	Данные GAD		Данные GWAS		Обобщенные данные по GAD и GWAS		
	СД1	СД2	СД1	СД2	общие для СД1 и СД2	специфические для СД1	специфические для СД2
Неизвестен	3 (3,0)	7 (3,3)	16 (29,1)	25 (28,1)	2 (3,4)	17 (18,5)	30 (12,7)
Известен	96 (97,0)	205 (96,7)	39 (70,9)	64 (71,9)	57 (96,6)	75 (81,5)	207 (87,3)
Передача сигнала	27 (28,1)	71 (34,6)	13 (33,3)	25 (39,1)	21 (36,8)	18 (24,0)	73 (35,3)
Клеточные взаимодействия	26 (27,1)	63 (30,7)	12 (30,8)	25 (39,1)	21 (36,8)	17 (22,7)	65 (31,4)
Иммунный ответ	23 (24,0)	13 (6,3)	10 (25,6)	1 (1,6)	8 (14,0)	23 (30,7)	6 (2,9)
Энергетический путь	19 (19,8)	43 (21,0)	2 (5,1)	3 (4,7)	14 (24,6)	7 (9,3)	32 (15,5)
Метаболизм	19 (19,8)	46 (22,4)	2 (5,1)	3 (4,7)	14 (24,6)	7 (9,3)	35 (16,9)
Метаболизм протеинов	5 (5,2)	16 (7,8)	1 (2,6)	2 (3,1)	2 (3,5)	4 (5,3)	16 (7,7)
Регуляция нуклеобаз, нуклеозидов, нуклеотидов и метаболизм нукleinовых кислот	6 (6,3)	25 (12,2)	11 (28,2)	15 (23,4)	4 (7,0)	13 (17,3)	34 (16,4)
Транспорт	7 (7,3)	19 (9,3)	0	9 (14,1)	5 (8,8)	2 (2,7)	22 (10,6)
Рост и(или) содержание клетки	4 (4,2)	5 (2,4)	1 (2,6)	5 (7,8)	2 (3,5)	3 (4,0)	8 (3,9)
Антиапоптоз	2 (2,1)	5 (2,4)	0	0	2 (3,5)	0	3 (1,5)
Прочие	15 (15,6)	22 (10,7)	5 (12,8)	6 (9,4)	8 (14,0)	12 (16,0)	20 (9,7)
Всего биологических процессов	19	26	13	15	15	20	27
В среднем биологических процессов на 1 ген	1,59	1,49	1,46	1,47	1,77	1,41	1,52

локализованного в интроне гена *HIGD1C* (OR=2,5, 95% доверительный интервал – CI 1,53–4,09); данный аллель в контрольной группе регистрируется с частотой 0,15. Для СД1 таких полиморфных вариантов 2, и значения OR более высокие: для аллеля G rs9272346, локализованного вблизи 5' региона гена *HLA-DQ41* OR = 5,48; 95% CI 4,83–6,24, частота рискового аллеля в контроле – 0,61; для аллеля A rs2647044, локализованного в межгенных регионах (вблизи псевдогена *MTCO3P1*, который расположен на хромосоме 6 в кластере генов *HLA*) – OR=8,30; 95% CI 6,97–9,89, частота рискового аллеля в контроле – 0,13. Если эти гены можно рассматривать как главные (или гены с более выраженным эффектом), то все другие ассоциированные с данными заболеваниями гены могут обуславливать аддитивный генетический фон для реализации главных генов (олигогенов). И соответственно, сочетание генетических (с учетом генетических особенностей главных генов и генов, формирующих аддитивный фон) и средовых факторов будет определять как уровень здоровья, так и тип диабета, который, в свою очередь, при неблагоприятных генетических и средовых условиях будет детерминироваться именно тем, какие главные гены несут неблагоприятные аллельные варианты.

Следует отметить, что и при выполнении ассоциативных исследований с использованием кандидатного подхода, и при выполнении GWAS, на данных которых базировалось настоящее исследование, в поле зрения исследователей попадают высокополиморфные варианты, которые не исчерпывают все многообразие типов полиморфизмов, потенциально способных влиять на формирование подверженности любым заболеваниям, в том числе и СД. К тому же при использовании кандидатного подхода привлекаются полиморфные варианты, локализованные в кодирующих белки генах. То, что среди полиморфных вариантов, ассоциированных с СД1, и с СД2, по данным GWAS высока доля локализованных в межгенных регионах, может свидетельствовать о значимой генетической компоненте, реализующейся через регуляторные механизмы. Это подтверждается и данными оригинальных исследований. К их числу можно отнести работы по изучению роли микроРНК в определении риска развития и прогрессии как СД1, так и СД2 [38–41]. Некоторые из микроРНК вовлечены в регуляцию работы общих для СД1 и СД2 генов (например, miR-9 влияет на уровень экспрессии *UCPI*) и других генов, участвующих в процессах высвобождения инсулина β-клетками поджелудочной железы и в целом детерминирующих их функционирование и поддержание нормальной массы этих клеток (miR-9a, -15a, -21, -29a, -30d, -34a, -96, -124a, -146, -375). Кроме того, микроРНК задействованы в процессах регуляции чувствительности к инсулину и инсулинорезистентности (miR-143, -802,

-181a, -200a/b/c, -96, -126 и др.). Спектр микроРНК, которые рассматриваются как потенциальнозначимые для СД1 и СД2, перекрывается – общими являются miR-375, -24, -29a, -25 и др. Интересно, что гены некоторых из таких микроРНК локализованы в общих (по данным GWAS) регионах хромосом для этих 2 типов СД.

По оценкам исследователей, на настоящий момент известна лишь небольшая доля генетической компоненты, определяющей предрасположенность к диабету (и для СД1, и для СД2 – приблизительно только 10%), и высокая доля приходится на «недостающую наследственность» [42, 43]. В познании генетической компоненты и для СД1, и для СД2 существенная роль отводится таким направлениям исследования, как поиск редких вариантов, предполагающих к развитию заболеваний (в том числе с использованием технологий экзомного секвенирования, NGS-технологий) и CNV (Copy Number Variation); изучение транскриптома (в том числе с применением данных о малых некодирующих РНК), выявление эпигеномных механизмов развития болезни (через метилирование ДНК и модификацию гистонов, микроРНК) [40, 43, 44]. Только использование всего арсенала современных методологических подходов может значительно расширить наши представления как о генетической компоненте в целом, так и об общих и специфических генетических профилях для отдельных типов диабета, а также понять их природу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленные к настоящему времени данные убедительно свидетельствуют о том, что СД1 и СД2 являются многофакторными заболеваниями, формирующими в результате воздействия во многом сходных средовых факторов, которые реализуются при наличии генетической предрасположенности к развитию данных заболеваний. Генетическая компонента обоих типов диабета имеет как общую, так и специфическую составляющую. Анализ баз данных GAD и GWAS показал, что доля общих генов, контролирующих предрасположенность к СД1, составляет около 40% всех ассоциированных с данным заболеванием генов, для СД2 на долю таких генов приходится >20%. Среди общих для данных болезней генов наибольшее значение имеют гены, продукты которых задействованы в передаче сигналов и клеточных взаимодействиях, а также вовлеченные в регуляцию метаболизма (главным образом обеспечивающие энергетические пути). Среди специфичных для СД1 более представлены гены иммунного ответа, для СД2 – гены, продукты которых регулируют метаболизм нуклеиновых кислот. Присутствие в геномах больных общих и специфических генов СД должно предполагать в организации лечения и профилактики, наряду со специализированными подходами, унифицированные методы оказания помощи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Питтерс-Хармел Э., Матур Р. Сахарный диабет: диагностика и лечение. М.: Практика, 2008: 496. (Piters-Harmel Je., Matur R. Diabetes Mellitus: Diagnosis and Treatment. M.: Praktika, 2008: 496 (in Russian))
- Аметов А.С., Камынина А.Л. Обновленные клинические рекомендации ААСЕ по диагностике и лечению сахарного диабета типа 2 (персонализированная профилактическая диабетология). Эндокринология: новости, мнения, обсуждение. 2013; 2: 42–54 (in Russian).
- Ткачук В.А., Воротников А.В. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину. Сахарный диабет. 2014; 2: 29–40. (Tkachuk V.A., Vorotnikov A.V. Molecular mechanisms of insulin resistance. Diabetologia. 2014; 2: 29–40. (in Russian))
- prehensive diabetes management algorithm 2013 (personalized prophylactic diabetes). Endokrinologija: novosti, mnenija, obuchenie. 2013; 2: 42–54 (in Russian))

- (Kachuk V.A., Vorotnikov A.V. Molecular mechanisms of insulin resistance development. *Diabetes Mellitus*. 2014; 2: 29–40 (In Russian))
4. Галян Г.Р. Национальный экспертизный совет по сахарному диабету: нерешенные проблемы и новые возможности терапии сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2014; 3: 129–33.
- (Galstyan G.R. National advisory board on diabetes mellitus: unsolved issues and new opportunities for diabetes treatment. *Diabetes Mellitus*. 2014; 3: 129–33 (In Russian))
5. Poulsen P., Kyvik K.O., Vaag A., Beck-Nielsen H. Heritability of Type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance – a population-based twin study. *Diabetologia*. 1999; 42 (2): 139–45.
6. Redondo M.J., Fain P.R., Eisenbarth G.S. Genetics of type 1A diabetes. Recent progress in hormone research. 2000; 56: 69–89.
7. Hyttinen V., Kaprio J., Kinnunen L., Koskenvuo M., Tuomi-Lihto J. Genetic liability of type 1 diabetes and the onset age among 22,650 young Finnish twin pairs: a nationwide follow-up study. *Diabetes*. 2003; 52 (4): 1052–5.
8. Leahy J.L. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Archives of medical research*. 2005; 36 (3): 197–209.
9. Robles D.T., Eisenbarth G.S. Type 1A diabetes induced by infection and immunization. *Journal of autoimmunity*. 2001; 16 (3): 355–62.
10. Van Belle T.L., Coppieters K.T., Von Herrath M.G. Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies. *Physiological reviews*. 2011; 91 (1): 79–118.
11. Никонова Т.В. Современные аспекты патогенеза сахарного диабета 1 типа. *Сахарный диабет*. 2006; 3: 59–64.
- (Никонова Т.В. Contemporary aspects of pathogenesis of type 1 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2006; 3: 59–64 (In Russian))
12. Bluestone J.A., Herold K., Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature*. 2011; 464 (7293): 1293–300.
13. Никонова Т.В., Пекарева Е.В., Дедов И.И. Функциональная активность β-клеток и периферическая инсулиноврезистентность у пациентов с различными вариантами дебюта сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2012; 3: 24–6.
- (Никонова Т.В., Пекарева Е.В., Дедов И.И. Functional activity and peripheral insulin resistance in patients with different types of onset of diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2012; 3: 24–6 (In Russian))
14. Blasov K., Bulum T., Zibar K., Duvnjak L. Relationship between adiponectin level, insulin sensitivity, and metabolic syndrome in type 1 diabetic patients. *International journal of endocrinology*. 2013; 2013: 55906.
15. Chilarin J.J., Flores Le-Roux J.A., Benaliges D., Pedro-Botet J. Type 1 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Metabolism*. 2014; 63 (2): 181–7.
16. Stumvoll M., Goldstein B.J., van Haeften T.W. Pathogenesis of type 2 diabetes. *Endocrine research*. 2007; 32 (1–2): 19–37.
17. Alsaifi M., Gerich J.E. Pathogenesis of type 2 Diabetes. *Atlas of Diabetes*. Springer US. 2012: 149–66.
18. Wilkin T.J. Acceleration hypothesis: weight gain as missing link between type I and type II diabetes. *Diabetologia*. 2001; 44: 914–22.
19. Wilkin T.J. Diabetes: 1 and 2, or one and the same? Progress with the accelerator hypothesis. *Pediatric Diabetes*. 2008; 9 (10): 23–32.
20. Wilkin T.J. Acceleration hypothesis: a review of the evidence for insulin resistance as basis for type I as well as type II diabetes. *Int. J. Obes. (Lond)*. 2009 (7): 716–26.
21. <http://geneticassociationdb.nih.gov>.
22. <http://www.hugenavigator.net/HUGENavigator>
23. Cooper J.D., Smyth D.J., Bailey R., Payne F., Downes K., Godfrey L.M., Masters J., Zeileis L.R., Vella A., Walker N.M., Todd J.A. The candidate genes TAF5L, TCF7, PDCD1, IL6 and ICAM1 cannot be excluded from having effects in type 1 diabetes. *BMC Medical Genetics*. 2007; 8: 71.
24. Cooper J.D., Walker N.M., Healy B.C., Smyth D.J., Downes K., Todd J.A. Type 1 Diabetes Genetics Consortium, Genetics Consortium Analysis of 55 autoimmune disease and type 1 diabetes loci: further confirmation of chromosomes 4q27, 12q13.2 and 12q24.13 as type 1 diabetes loci, and support for a new locus: 12q13.3–q14.1. *Genes Immun*. 2009; 10 (1): 95–120.
25. Owen K.R., McCarthy M.I. Type 1 and type 2 diabetes – chalk and cheese? *Diabetologia*. 2009; 52: 1983–6.
26. Raj S.M., Howson J.M.M., Walker N.M., Cooper J.D., Smyth D.J., Field S.F., Stevens H.E., Todd J.A. No association of multiple type 2 diabetes loci with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2009; 52: 2109–16.
27. Grant S.F.A., Hakanson H., Schwartz S. Can the Genetics of Type 1 and Type 2 Diabetes Shed Light on the Genetics of Latent Autoimmune Diabetes in Adults? *Endocrine Reviews*. 2010; 31 (2): 183–93.
28. Torkamani A., Topal E.J., Schork N.J. Pathway analysis of seven common diseases assessed by genome-wide association. *Genomics*. 2008; 92 (5): 265–72.
29. Collares C.V.A., Evangelista A.F., Xavier D.J., Takahashi P., Almeida R., Macedo C., Manoel-Castaño F., Foss M.C., Foss-Freitas M.C., Rossi D.M., Sakamoto-Hojo E.T., Passos G.A., Donadi E.A. Transcriptome meta-analysis of peripheral lymphomononuclear cells indicates that gestational diabetes is closer to type 1 diabetes than to type 2 diabetes mellitus. *Mol. Biol. Rep.* 2013; 40: 5351–8.
30. Evangelista A.F., Collares C.V.A., Xavier D.J., Macedo C., Manoel-Castaño F.S., Rossi D.M., Foss-Freitas M.C., Foss M.C., Sakamoto-Hojo E.T., Nguyen C., Putthier D., Passos G.A., Donadi E.A. Integrative analysis of the transcriptome profiles observed in type 1, type 2 and gestational diabetes mellitus reveals the role of inflammation. *BMC Medical Genomics*. 2014; 7 (28).
31. Zhang Y., De S., Game J.R., Smith K., Wang S.A., Becker K.G. Systematic analysis, comparison, and integration of disease based human genetic association data and mouse genetic phenotypic information. *BMC Medical Genomics*. 2010; 3: 1.
32. Hindorf L.A., MacArthur J., Morales J., Juniors H.A., Hall P.N., Klemm A.K., Manolio T.A. A Catalog of Published Genome-Wide Association Studies. Available at: www.genome.gov/gwastudies.
33. Weiler D., MacArthur J., Morales J., Burdett T., Hall P., Juniors H., Klemm A., Flück P., Manolio T., Hindorf L., Parkinson H. The NHGRI GWAS Catalog: a curated resource of SNP-trait associations. *Nucleic Acids Research*. 2014; 42 (Database issue): 1001–6.
34. Prasad T.S.K., Goel R., Kandasamy K., Keerthikumar S., Kumar S., Mathivanan S., Tellicherry D., Raju R., Shafreen B., Venugopal A., Balakrishnan L., Marimuthu A., Banerjee S., Somanathan D.S., Sebastian A., Rani S., Ray S., Harry Kishore C.J., Kanith S., Ahmed M., Kashyap M.K., Mohammad R., Ramachandra Y.L., Krishna V., Rahman B.A., Mohan S., Ranganathan P., Ramabadran S., Chaerkady R., Pandey A. Human Protein Reference Database – 2009 Update. *Nucleic Acids Research*. 2009; 37 (Database issue): 767–72.
35. Понадев М.А., Кветная И.М., Ильинский А.Н., Процдров С.С., Кветная Г.Н., Бессарбов В.И. Ожирение: молекулярные механизмы и оптимизация терапии. *Молекулярная медицина*. 2013; 2: 3–12. [Ponadov M.A., Kvetsnaya I.M., Il'inskii A.N., Protsdrov S.S., Kvetsnaya G.N., Besarbov V.I. The obesity: the molecular mechanisms and the optimization of target therapy. *Molekulyarnaya meditsina*. 2013; 2: 3–12 (In Russian))]
36. Puzrev V.P., Makareva O.A., Freidlin M.B. Syntropy, genetic testing and personalized medicine. *Personalized Medicine*. 2010; 7 (4): 399–405.
37. McArdle M.A., Flanagan O.M., Connaughton R.M., McMorrow A.M., Roche H.M. Mechanisms of obesity-induced inflammation and insulin resistance: insights into the emerging role of nutritional strategies. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2013; 4: 52.
38. Ferland-McCollough D., Ozanne S.E., Sidde K., Wills A.E., Bushell M. The involvement of microRNAs in Type 2 diabetes. *Biochem. Soc. Trans.* 2010; 38 (6): 1565–70.
39. Esguerra J.L., Mollet I.G., Satunkhe V.A., Wendt A., Elbass L. Regulation of Pancreatic Beta Cell Stimulus-Secretion Coupling by microRNAs. *Genes (Basel)*. 2014; 5 (4): 1018–31.
40. Xie Z., Chang C., Zhou Z. Molecular Mechanisms in Autoimmune Type 1 Diabetes: a Critical Review. *Clinic Rev Allerg. Immunol*. 2014; 47: 174–92.
41. Chen H., Lan H.-Y., Roukos D.H., Cho W.C. Application of microRNAs in diabetes mellitus. *Journal of Endocrinology*. 2014; 222: 1–10.
42. Hight B.F., Scott L.J., Stenhouse D., Morris A.P., Dina C., Welch R.P., Zeggini E., Huth C., Aulchenko Y.S., Thorleifsson G., McCulloch L.J., Ferreira T., Grallert H., Amin N., Wu G., Willer C.J., Raychaudhuri S., McCarroll S.A., Langenberg C., Hofmann O.M., Dupuis J., Qi L., Segre A.V., van Hoek M., Navarro P., Aulde K., Balkau B., Benedictsson R., Bennett A.J., Blagjeva R., Boenewinkel E., Bonnycastle LL., Bengtsson Boström K., Bravenboer B., Bumpstead S., Butt N.P., Charpentier G., Chines P.S., Cornelis M., Couper D.J., Crawford G., Doney A.S., Elliott K.S., Elliott A.L., Erdos M.R., Fox C.S., Franklin C.S., Ganser M., Gieger C., Grarup N., Green T., Griffin S., Groves C.J., Guiducci C., Hadjadj S., Hassanalil N., Herder C., Isomaa B., Jackson A.U., Johnson P.R., Jorgenson T., Kao W.H., Klopp N., Kong A., Kraft P., Kuusisto J., Lauritzen T., Li M., Lieverse A., Lindgren C.M., Lyssenko V., Mane M., Meitinger T., Midthjell K., Moriken M.A., Narisu N., Nilsson P., Owen K.R., Payne F., Perry J.R., Petersen A.K., Platow C., Prentice C., Prokopenko I., Rathmann W., Rayner N.W., Robertson N.R., Rocheleau G., Roden M., Sampson M.J., Saxena R., Shields B.M., Shrader P., Sigurdsson G., Sparsi T., Straszlburger K., Stringham H.M., Sun Q., Swift A.J., Thorand B., Tichet J., Tuomi T., van Dam R.M., van Haeften T.W., van Herpt T., van Vliet-Ostaptchouk J.V., Walters G.B., Weedon M.N., Wijmenga C., Witteman J., Bergman R.N., Cauchi S., Collins F.S., Glynn A.L., Gyllysten U., Hansen T., Hide W.A., Hitman G.A., Hofman A., Hunter D.J., Hveem K., Laakso M., Moesk K.L., Morris A.D., Palmer C.N., Pramstaller P.P., Rudan I., Sijbrands E., Stein L.D., Tuomi-Lihto J., Utterlind A., Walker M., Wareham N.J., Watanabe R.M., Abecasis G.R., Boehm B.O., Campbell H., Daly M.J., Hattersley A.T., Hu F.B., Meigs J.B., Pankow J.S., Pedersen O., Wichmann H.E., Barroso I., Roize J.C., Froyling T.M., Groop L., Sladek R., Thorsteinsdottir U., Wilson J.F., Illig T., Froguel P., van Dulmen C.M., Stefansson K., Attshuler D., Boehnke M., McCarthy M.I., MAGIC Investigators, GIANT Consortium. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nat. Genet.* 2010; 42: 579–89.
43. Imamura M., Maeda S. Genetics of type 2 diabetes: the GWAS era and future perspectives. *Endocr. J.* 2011; 58 (9): 723–39.
44. Gilbert E.R., Liu D. Epigenetics: the missing link to understanding β-cell dysfunction in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Epigenetics*. 2012; 7 (8): 841–52.

Поступила 15 января 2015 г.