

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Авзалетдинова Диана Шамилевна

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ
САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА**

3.1.19. – Эндокринология

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Моругова Татьяна Вячеславовна

Уфа – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	20
1.1 Этиология и патогенез сахарного диабета 2 типа.....	20
1.2 Низкоинтенсивное воспаление в патогенезе сахарного диабета 2 типа.....	24
1.3 Роль глутаматергической системы в развитии сахарного диабета 2 типа.....	30
1.4 Полиморфные маркеры генов как факторы риска сахарного диабета 2 типа.....	34
1.5 Пищевое поведение и его роль в формировании сахарного диабета 2 типа.....	41
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	53
2.1 Дизайн исследования.....	53
2.2 Общая характеристика исследуемых групп.....	56
2.3 Методы исследования.....	57
2.3.1 Общеклинические методы.....	58
2.3.2 Анкетирование.....	59
2.3.3 Молекулярно-генетический анализ.....	61
2.4 Статистическая обработка данных.....	63
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.....	68
3.1 Клиническая характеристика пациентов с сахарным диабетом 2 типа...	68
3.2 Анализ ассоциаций полиморфных маркеров генов с риском сахарного диабета 2 типа в этнических группах	79
3.3 Анализ ассоциаций полиморфных маркеров генов хемокинов и их рецепторов с риском сахарного диабета 2 типа.....	85
3.4 Анализ ассоциаций полиморфных маркеров генов хемокинов и их рецепторов с клиническими проявлениями сахарного диабета 2 типа	97
3.5 Анализ ассоциаций полиморфных маркеров генов рецепторов	

глутамата с риском сахарного диабета 2 типа.....	101
3.6 Анализ ассоциаций полиморфных маркеров генов рецепторов глутамата с клиническими проявлениями сахарного диабета 2 типа	107
3.7 Анализ ассоциаций полиморфных маркеров генов, взаимосвязанных с функцией бета-клеток и инсулинорезистентностью, с риском сахарного диабета 2 типа.....	109
3.8 Многофакторный анализ.....	116
3.9 Анализ ассоциаций полигенных комбинаций с риском сахарного диабета 2 типа.....	118
3.10 Пищевое поведение пациентов с сахарным диабетом 2 типа.....	124
3.11 Анализ ассоциаций полиморфных маркеров генов с пищевым поведением пациентов с сахарным диабетом 2 типа	135
3.12 Прогностическая модель развития сахарного диабета 2 типа.....	146
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	152
ВЫВОДЫ.....	165
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	168
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	169
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	172
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	211

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является наиболее распространенным заболеванием эндокринной системы, которое во всех странах представляет собой серьезную проблему для здравоохранения из-за его высокой распространенности и тенденции к увеличению, связанных с ним заболеваемости и смертности, а также огромного экономического ущерба.

Распространенность СД2 неуклонно прогрессирует во всем мире. По оценкам Международной Федерации Диабета (IDF – International Diabetes Federation), в 2021 г. зарегистрировано 537 млн больных сахарным диабетом, с предполагаемым ростом числа заболевших до 783 млн к 2045 г. [206].

Число пациентов с СД2 в России увеличилось за 20 лет более чем в 2 раза — до 4,43 млн человек в 2020 г., и продолжает расти. Данные Государственного регистра больных сахарным диабетом в Российской Федерации (РФ) на 1 января 2021 г. показали, что на диспансерном учете состоят более 4,4 млн больных СД2.

СД2 является мощным фактором развития серьезных сердечно-сосудистых событий (MACE – Major Adverse Cardiac Events) и риска смертности. В структуре смертности больных СД2 в РФ преобладают такие причины, как хроническая сердечная недостаточность (ХСН), острые сердечно-сосудистые события, нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, которые составляют 52% всех причин смерти [73]. По результатам крупного национального эпидемиологического исследования NATION, проведенного в России, более 50% случаев СД2 оказались не диагностированы, что еще более увеличивает риск развития сосудистых осложнений диабета [30].

С декабря 2019 г. с распространением опасного вирусного заболевания — COVID-19 (Coronavirus Disease 2019), вызванного новым РНК-коронавирусом SARS-COV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus-2), проблема

СД2 раскрылась с новой стороны, поскольку пациенты с сахарным диабетом входят в категорию высокого риска инфицирования вирусом SARS-COV-2, тяжелого течения болезни и смертельного исхода [40].

Традиционно лечение СД2 включает коррекцию образа жизни, диеты и физических нагрузок, лекарственную терапию пероральными сахароснижающими препаратами или инсулином. В последние годы произошли кардинальные изменения в подходах к лечению СД2. Наряду с достижением гликемического контроля, в число приоритетных задач терапии вошли кардио- и нефропротекция. Появились несколько новых классов сахароснижающих препаратов, точкой приложения которых являются различные звенья патогенеза СД2 (ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа, агонисты глюкагоноподобного пептида 1, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа), что привело к существенным изменениям в структуре терапии пациентов с СД2.

Несмотря на это, удержание ремиссии СД2 в долгосрочной перспективе представляет большие сложности, а эффективных мер профилактики заболевания не разработано [71].

СД2 типа – классическое многофакторное заболевание, в этиопатогенезе которого играют роль множество аллельных вариантов генов, а также факторы окружающей среды. Научным сообществом прилагаются значительные усилия для выявления генетической основы патогенеза СД2, и к настоящему времени установлено, что к его развитию предрасполагают аллельные варианты порядка 1000 генов [76, 77, 108, 144, 187, 225]. Ряд полиморфизмов связан с риском развития сахарного диабета, другие с его осложнениями, эффективностью терапии, коморбидными состояниями, вариантами клинического течения [223, 310].

Большинство работ по исследованию генетических маркеров предрасположенности к СД2 направлено на исследование генов, ответственных за функцию инсулинпродуцирующих бета-клеток, а также генов, продукты которых имеют отношение к патогенезу инсулинорезистентности.

Исследования генов-кандидатов, вовлеченных в другие механизмы формирования СД2, не столь многочисленны. В настоящее время представления о патогенезе СД2 и его осложнений значительно расширились, обсуждается роль хронического воспаления жировой ткани, регуляция которого осуществляется в том числе цитокинами и их подсемейством хемокинами [163]. В отношении генов, кодирующих хемокины, имеются лишь единичные разрозненные исследования их ассоциаций с СД2 [116, 177].

За последние годы стало очевидно, что решающую роль в развитии ожирения и сопутствующих ему заболеваний играет головной мозг, в том числе нарушение работы центров потребления пищи и энергозатрат в гипоталамусе [218]. Выдвинута гипотеза о том, что в патогенез метаболических заболеваний вовлечены гены, характеризующие психологические зависимости, в том числе, причастные к нейромедиаторам центральной нервной системы [148, 322]. Работ по оценке вклада генов глутаматергической системы в формирование СД2 нет.

В настоящее время накоплен массив данных о том, в патогенезе многофакторных заболеваний, в том числе СД2, определяющую роль играют не отдельные полиморфные маркеры, а комбинации предрасполагающих аллелей генов-кандидатов [9, 252]. Однако исследования, направленные на установление взаимосвязи сочетаний большого числа аллельных вариантов генов-кандидатов с развитием СД2, малочисленны и носят фрагментарный характер.

Степень разработанности темы исследования

В основе этиопатогенеза СД2 лежит взаимодействие наследственных и средовых факторов, поэтому исследования ассоциации полиморфных генетических маркеров с СД2 является одним из актуальных направлений современной медицины.

В частности, из генов, определяющих синтез и секрецию инсулина, значительная роль в предрасположенности к СД2 отводится гену транскрипционного фактора *TCF7L2*, который кодирует ядерный рецептор

бета-катенина, канонического активатора Wnt–сигнального пути [117, 118, 121]. Ассоциация с полиморфными маркерами гена *TCF7L2* была установлена во многих популяциях, в том числе в Российской Федерации (у русских, татар) [3, 15, 17].

Из генетических вариантов, участвующих в формировании резистентности к инсулину, важную роль отводят гену адипонектина, который играет ключевую протективную роль в воспалительной реакции, связанной с инсулинорезистентностью, СД2 и метаболическим синдромом. Мета-анализ ряда зарубежных исследований продемонстрировал ассоциацию полиморфных маркеров гена адипонектина *ADIPOQ* (*rs16861194*, *rs266729* и *rs2241766*) с СД2 [88]. В Российской Федерации полиморфные маркеры гена *ADIPOQ* ассоциированы с СД2 у якутов (*rs2241766*), татар Башкортостана (*rs17366743*), у русских ассоциации для маркеров *rs266729*, *rs2241766*, *rs1501299* не выявлены [6, 11, 35, 53, 87].

Ген *PPARG*, кодирующий ядерный рецептор PPAR-gamma (молекулярная мишень для сахароснижающих препаратов из группы глитазонов), был первым, чьи ассоциации с СД2 воспроизводились в европейских и азиатских популяциях [308, 312]. Полиморфный маркер *rs1801284* гена *PPARG* ассоциирован с развитием СД2 у русских жителей Новосибирской области, а у жителей Башкортостана, в популяции якутов и русских г. Тюмени данная взаимосвязь не показана [15, 21, 53, 13].

Исследования генов-кандидатов, вовлеченных в другие звенья патогенеза СД2, не столь многочисленны.

В последние годы в патогенезе СД2 и его сосудистых осложнений обсуждается роль хронического воспаления висцеральной жировой ткани, регуляция которого осуществляется цитокинами и хемокинами [163]. Исследование В.И. Коненкова и соавт. [10] включало изучение ассоциации комбинаций полиморфных маркеров генов цитокинов (*IL1B*, *IL4*, *IL6*, *IL10* и *TNFA*) у больных СД2 русских женщин. В работе Е. Simeoni и соавт. [106] показана ассоциация полиморфного маркера *rs1024611* гена хемокина *CCL2* с

инсулинорезистентностью и СД2 у европеоидов, в работе R. Shah и соавт. [177] - ассоциация полиморфного маркера *rs3732378* гена рецептора хемокина фракталкина *CX3CR1* с СД2.

В последнее время обсуждается роль возбуждающего аминокислотного нейромедиатора глутамата в патогенезе СД2. Глутамат способствует экзоцитозу инсулина в ответ на стимуляцию бета-клеток глюкозой, а также необходим для инкретин-опосредованной секреции инсулина [139, 256]. Вместе с тем, исследований по оценке вклада генов глутаматергической системы в формирование СД2 ранее не проводилось.

Наиболее значимым триггером СД2 считают наличие ожирения, развивающегося преимущественно в связи с перееданием, дизрегуляцией пищевого поведения, нарушением работы центров контроля потребления пищи и энергозатрат в гипоталамусе [51, 218, 250]. Исследований пищевого поведения у пациентов с СД2 недостаточно, а их данные противоречивы [8, 45].

Из генов, влияющих на пищевое поведение, в отношении СД2 изучен ген рецептора меланокортинстимулирующего гормона 4 (*MC4R*). Продукт гена *MC4R* влияет на формирование аппетита, массу тела и развитие инсулинорезистентности. Данные крупного мета-анализа свидетельствуют об ассоциации полиморфного маркера *rs17782313* гена *MC4R* с СД2 [152]. В Российской Федерации ассоциация с риском развития СД2 по локусу гена *MC4R* *rs571323* получена у русских г. Тюмени и у жителей Башкортостана [9, 57].

Данные исследований свидетельствуют, что развитие хронических осложнений СД зависит не только от эффективности гликемического и метаболического контроля, но и обусловлено полиморфными маркерами генов [111, 145, 167, 194, 234, 285, 309].

Полученные на сегодняшний день ассоциации все еще не находят своего применения в клинической практике, поскольку при учете риска необходимо проводить расчет вклада не одного однонуклеотидного локуса, а учитывать аддитивный эффект аллелей различных генов, а также разнообразные факторы внешней среды.

Цель исследования

Оценить роль полиморфных маркеров генов глутаматергической системы и семейства хемокинов, определяющих низкоинтенсивное воспаление жировой ткани, и показателей пищевого поведения в формировании патогенеза сахарного диабета 2 типа и его клинико-метаболических особенностей.

Задачи исследования

1. Определить ассоциации сахарного диабета 2 типа с генотипами по полиморфным маркерам генов хемокинов и их рецепторов *CCL2* (*rs1024611*), *CCL5* (*rs2107538*), *CCL11* (*rs16969415*), *CCL17* (*rs223828*), *CCL20* (*rs6749704*), *CX3CR1* (*rs3732378*) и *CCR5* (*rs333*), рецептора лептина *LEPR* (*rs1137100*), рецепторов глутамата *GRIN2B* (*rs7301328* и *rs1805476*), *GRIA1* (*rs2195450*), транскрипционного фактора 7 *TCF7L2* (*rs7903146*), рецептора липопротеинов низкой плотности *LRP5* (*rs3736228*), активируемого пролифераторами пероксисом рецептора гамма *PPARG2* (*rs1801282*), рецептора к меланокортину 4 *MC4R* (*rs17782313*), адипонектина *ADIPOQ* (*rs17366743*), липопротеинлипазы *LPL* (*rs320*).
2. Определить ассоциации сахарного диабета 2 типа с комбинациями генотипов и аллелей по полиморфным маркерам генов: транскрипционного фактора 7 *TCF7L2* (*rs7903146*), рецептора липопротеинов низкой плотности *LRP5* (*rs3736228*), активируемого пролифераторами пероксисом рецептора гамма *PPARG2* (*rs1801282*), рецептора к меланокортину 4 *MC4R* (*rs17782313*), адипонектина *ADIPOQ* (*rs17366743*), липопротеинлипазы *LPL* (*rs320*), хемокинов и их рецепторов *CCL2* (*rs1024611*), *CCL5* (*rs2107538*), *CCL11* (*rs16969415*), *CCL17* (*rs223828*), *CCL20* (*rs6749704*), *CX3CR1* (*rs3732378*) и *CCR5* (*rs333*), рецептора лептина *LEPR* (*rs1137100*), рецепторов глутамата *GRIN2B* (*rs7301328*, *rs1805476*), *GRIA1* (*rs2195450*).
3. Установить ассоциации клинико-метаболических особенностей у пациентов с

сахарным диабетом 2 типа с полиморфными маркерами генов хемокинов и их рецепторов *CCL2* (*rs1024611*), *CCL5* (*rs2107538*), *CCL11* (*rs16969415*), *CCL17* (*rs223828*), *CCL20* (*rs6749704*), *CX3CR1* (*rs3732378*) и *CCR5* (*rs333*), рецептора лептина *LEPR* (*rs1137100*), рецепторов глутамата *GRIN2B* (*rs7301328*, *rs1805476*), *GRIA1* (*rs2195450*).

4. Установить показатели ограничительного, эмоциогенного, экстернального пищевого поведения, отношения к приему пищи и импульсивности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.
5. Разработать прогностическую модель сахарного диабета 2 типа с учетом полиморфных маркеров генов и внешних факторов.

Научная новизна исследования

Проведен анализ ассоциаций 17-ти полиморфных маркеров генов с СД2, из них впервые – по полиморфным маркерам генов хемокинов и их рецепторов, а также генов рецепторов глутамата.

Показано отсутствие ассоциаций отдельных полиморфных маркеров генов хемокинов и их рецепторов *CCL2* (*rs1024611*), *CCL5* (*rs2107538*), *CCL11* (*rs16969415*), *CCL17* (*rs223828*), *CX3CR1* (*rs3732378*), рецептора лептина *LEPR* (*rs1137100*), рецептора глутамата *GRIN2B* (*rs7301328*, *rs1805476*), рецептора липопротеинов низкой плотности *LRP5* (*rs3736228*), активируемого пролифераторами пероксисом рецептора гамма *PPARG2* (*rs1801282*), рецептора к меланокортину 4 *MC4R* (*rs17782313*), липопротеинлипазы *LPL* (*rs320*) с риском развития СД2.

При анализе ассоциаций 17-ти полиморфных маркеров с СД2 у мужчин и женщин выявлены гендерные различия генетической предрасположенности к СД2 по полиморфным маркерам генов. Маркерами повышенного риска СД2 у мужчин являются генотип *CC* полиморфного маркера *rs6749704* гена *CCL20* (OR=3,85, 95% CI 2,13-6,97, $P^{FDR}=0,0002$), генотип *D/I* полиморфного маркера *rs333* гена *CCR5* (OR=4,42, 95% CI 1,25-15,57, $P^{FDR}=0,0208$), генотипы *CT* и *TT*

полиморфного маркера *rs2195450* гена *GRIA1* (OR=2,42, 95% CI 1,58-3,72, $P^{\text{FDR}}=0,0002$).

Маркерами повышенного риска СД2 у женщин являются генотипы *CT* и *TT* полиморфного маркера *rs7903146* гена *TCF7L2* (OR=1,69, 95% CI 1,29-2,22, $P^{\text{FDR}}=0,0003$), генотип *TC* полиморфного маркера *rs17366743* гена *ADIPOQ* (OR=2,55, 95% CI 1,26-5,14, $P^{\text{FDR}}=0,0168$).

Впервые изучен характер полигенных взаимодействий между 17-ю полиморфными маркерами генов, продукты экспрессии которых участвуют в различных звеньях патогенеза СД2: нарушение функции бета-клеток (*TCF7L2*, *LRP5*), инсулинорезистентность (*PPARG2*, *MC4R*, *ADIPOQ*), дислипидемия (*LPL*), низкоинтенсивное воспаление жировой ткани (*CCL2*, *CCL5*, *CCL11*, *CCL17*, *CCL20*, *CX3CR1* и *CCR5*), нарушение деятельности центра потребления пищи и энергозатрат в гипоталамусе (*GRIN2B*, *GRIA1*, *LEPR*), с целью оценки вклада их комбинации в патогенез СД2. Идентифицировано 27 сочетаний генотипов и/или аллелей, значимо ассоциированных с СД2.

Наибольший риск СД2 ассоциирован с сочетанием генотипа *TCF7L2 rs7903146*T/T* и аллеля *LEPR rs1137100*G* (OR=7,19, $P_{\text{Bonf}}=5,93 \times 10^{-4}$). Значимыми маркерами пониженного риска СД2 являются сочетания аллелей *TCF7L2 rs7903146*C*, *ADIPOQ rs17366743*T* и *CCR5 rs333*I* (OR=0,15, $P_{\text{Bonf}}=4,95 \times 10^{-4}$), а также сочетанием аллелей *TCF7L2 rs7903146*C*, *ADIPOQ rs17366743*T* (OR=0,18, $P_{\text{Bonf}}=9,89 \times 10^{-4}$).

Максимальный риск СД2 у мужчин связан с сочетанием генотипа *CCL20 rs6749704*C/C* и аллеля *CCL2 rs1024611*A* (OR=6,3, $P_{\text{Bonf}}=0,009$). Пониженный риск СД2 у мужчин ассоциирован с сочетаниями аллелей *CCL20 rs6749704*T* и *GRIA1 rs2195450*C* (OR=0,27, $P_{\text{Bonf}}=0,009$), а также аллелей *CCL20 rs6749704*T* и *CCL11 rs16969415*C* (OR=0,20, $P_{\text{Bonf}}=0,040$).

В группе женщин максимальный риск СД2 ассоциирован с сочетанием аллеля *LEPR rs1137100*G*, генотипа *TCF7L2 rs7903146*T/T* и аллеля *MC4R rs17782313*T* (OR=9,51, $P_{\text{Bonf}}=0,002$), а также аллеля *LEPR rs1137100*G* и генотипа *TCF7L2 rs7903146*T/T* (OR=6,57, $P_{\text{Bonf}}=0,017$). Наиболее значимым

маркером пониженного риска СД2 у женщин явилось сочетание генотипа *ADIPOQ rs17366743**T/T и аллеля *TCF7L2 rs7903146**C (OR=0,26, $P_{Bonf}=9,27 \times 10^{-4}$).

Выявлены ассоциации полиморфных маркеров генов рецепторов хемокинов и глутамата с метаболическим статусом пациентов. Впервые установлено, что генотип *I/I* гена рецептора хемокина *CCR5 (rs333)* ассоциирован с повышенными показателями общего холестерина ($P^{ADJ}=0,012$), ЛПНП ($P^{ADJ}=0,0001$) и ЛПВП ($P^{ADJ}=0,033$) у пациентов с СД2, а генотипы *AC* и *CC* гена рецептора глутамата *GRIN2B (rs1805476)* ассоциированы с повышенным индексом массы тела ($P^{ADJ}=0,025$) и более высоким уровнем ЛПНП ($P^{ADJ}=0,036$) у пациентов с СД2.

Установлены особенности пищевого поведения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) по сравнению со здоровыми лицами. Для пациентов с СД2 более характерно эмоциогенное пищевое поведение, независимо от степени ожирения ($P=0,0001$), но менее - ограничительное ($P=0,0001$) и экстернальное ($P=0,0040$). У пациентов с СД2 ниже показатель импульсивности ($P=0,0001$). Выраженность эмоциогенного ($r=0,500$, $P<0,0001$) и экстернального ($r=0,390$, $P=0,0003$) пищевого поведения у пациентов с СД2 коррелируют с индексом массы тела. Установлена связь постпрандиальной гликемии с эмоциогенным пищевым поведением ($r=0,304$, $P=0,0052$), а также постпрандиальной ($r=0,260$, $P=0,0175$) и тощаковой гликемии ($r=0,228$, $P=0,0379$) с экстернальным пищевым поведением. Выявлена зависимость состояния липидного обмена пациентов с СД2 от пищевого поведения. Показаны изменения пищевого поведения в зависимости от возраста пациентов и длительности СД2.

Впервые проведен анализ ассоциаций ограничительного, эмоциогенного, экстернального пищевого поведения, отношения к приему пищи и импульсивности у пациентов с СД2 с полиморфными маркерами генов, продукты экспрессии которых участвуют в реализации пищевого поведения: рецептора меланокортина 4 *MC4R (rs17782313)*, рецептора лептина *LEPR (rs1137100)*, рецепторов глутамата *GRIN2B (rs7301328)*, *GRIN2B (rs1805476)*, *GRIK3 (rs534131)*, *GRI1 (rs2195450)*, *GRIN1 (rs6293)*, хемокинов и их рецепторов *CCL2*

(*rs1024611*), *CCL5* (*rs2107538*), *CCL11* (*rs16969415*), *CCL17* (*rs223828*), *CCL20* (*rs6749704*), *CX3CR1* (*rs3732378*) и *CCR5* (*rs333*).

Результаты, полученные в ходе проведенного исследования, могут быть рассмотрены в качестве научно-практической основы для оптимизации подходов к диагностике, лечению и персонализированному мониторингу СД2.

Теоретическая и практическая значимость работы

Определение предикторов сахарного диабета 2 типа и его хронических осложнений является одним из направлений персонализированной медицины.

В диссертационной работе представлены результаты, раскрывающие ранее неизвестные аспекты генетической детерминации хемокинов и их рецепторов, а также глутаматергической системы у человека, что доказывает их вовлеченность в формирование факторов этиопатогенеза сахарного диабета 2 типа, в том числе через реализацию пищевого поведения.

Установленные ассоциации аллельных вариантов полиморфных маркеров генов предрасположенности к сахарному диабету 2 типа с клинико-метаболическими особенностями течения заболевания позволят использовать полученные данные для оценки его прогрессирования.

Полученные результаты ассоциации генетических маркеров с сахарным диабетом 2 типа расширяют мировую базу данных полиморфных маркеров генов-кандидатов заболевания. Представленное исследование подтверждает полигенность и многофакторный характер сахарного диабета 2 типа, позволяет определить новые потенциальные мишени для создания препаратов для лечения и профилактики сахарного диабета 2 типа.

Методология и методы исследования

Методологически и теоретически исследование базировалось на работах отечественных и зарубежных авторов в области эндокринологии, генетики,

эпидемиологии. В ходе исследования применялись системный подход и методы статистического анализа.

При проведении исследования использовались различные диагностические методы: сбор анамнеза, анкетирование с использованием опросников пищевого поведения, общеклиническое обследование, антропометрические данные, клинико-лабораторные, инструментальные исследования пациентов с СД2 и пациентов группы контроля, молекулярно-генетическое тестирование на наличие носительства полиморфных маркеров генов, ассоциированных с СД2.

При расчетах вводились поправки на множественность тестирования, этническую принадлежность. Выполнялся мета-анализ, многофакторный анализ с учетом ко-вариат (возраст, индекс массы тела, длительность диабета, показатель гликогемоглобина, терапия), анализ полигенных взаимодействий и оценка полигенного риска.

Положения, выносимые на защиту

1. Сахарный диабет 2 типа ассоциирован с полиморфными маркерами *rs6749704* гена хемокина *CCL20*, *rs333* гена рецепторов хемокинов *CCR5*, *rs2195450* гена рецептора глутамата *GRIA1*, *rs7903146* гена транскрипционного фактора 7 *TCF7L2*, *rs17366743* гена адипонектина *ADIPOQ*. Выявлены гендерные различия генетической предрасположенности к сахарному диабету 2 типа по полиморфным маркерам генов.
2. Комбинации аллелей и генотипов по полиморфным маркерам генов, продукты экспрессии которых взаимосвязаны с различными звеньями патогенеза сахарного диабета 2 типа: нарушением функции бета-клеток (*TCF7L2*, *LRP5*), инсулинорезистентностью (*PPARG2*, *MC4R*, *ADIPOQ*), дислипидемией (*LPL*), низкоинтенсивным воспалением жировой ткани (*CCL2*, *CCL5*, *CCL11*, *CCL17*, *CCL20*, *CX3CR1* и *CCR5*), дизрегуляцией

деятельности центра потребления пищи и энергозатрат (*GRIN2B*, *GRIA1*, *LEPR*) ассоциированы с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от гендерной принадлежности.

3. Полиморфные маркеры *rs333* гена рецепторов хемокинов *CCR5*, *rs1805476* гена рецепторов глутамата *GRIN2B* ассоциированы с метаболическими особенностями сахарного диабета 2 типа.
4. Пищевое поведение и импульсивность у пациентов с сахарным диабетом 2 типа отличаются от лиц без диабета. Типы пищевого поведения взаимосвязаны с состоянием углеводного обмена, индексом массы тела и другими модуляторами, реализующими патогенетические механизмы развития сахарного диабета 2 типа.
5. Риск сахарного диабета 2 типа формируется при взаимодействии аллелей/генотипов множества полиморфных маркеров с внешними факторами – возрастом, индексом массы тела, типом пищевого поведения.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Отраженные в диссертации научные положения соответствуют направлениям исследований специальности 3.1.19 «Эндокринология»:

п.3. Исследование аспектов цитогенетики эндокринных заболеваний: идентификация генов гормонов, генов рецепторов гормонов и генов других молекул, идентификация генетических дефектов, обуславливающих развитие эндокринных заболеваний. Выявление молекулярно-генетических маркеров предрасположенности, разработка методов прогнозирования и ранней диагностики эндокринных заболеваний, обоснование персонализированного подхода в терапии;

п. 4. Развитие представлений об этиологии и патогенезе заболеваний эндокринной системы, метаболических заболеваний и состояний на основе системного анализа, фундаментальных и прикладных исследований.

Степень достоверности полученных результатов

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные автором в диссертации, основаны на изучении результатов анкетирования, общеклинического обследования, антропометрических данных, клинико-лабораторных, инструментальных, молекулярно-генетических исследований пациентов с сахарным диабетом 2 типа и группы контроля и достаточного объема клинического материала. В работе использованы современные методы исследования, соответствующие поставленным задачам. Выводы аргументированы и вытекают из проведенных автором исследований. Статистическая обработка выполнена согласно современным требованиям медицинской и генетической статистики.

Внедрение результатов исследования

Основные положения работы используются в учебном процессе на кафедрах эндокринологии и биологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее - ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России), медицинской генетики и фундаментальной медицины ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Связь работы с научными программами

Тема диссертации утверждена Ученым советом лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол № 4 от 27.04.2021 года) и связана с планом научно-исследовательской работы университета. Номер государственной регистрации АААА-А17-117112820042-5.

Публикации по теме диссертации

Материалы диссертационной работы представлены в 42 научных публикациях (из них 11 - в журналах, внесенных в список Высшей аттестационной комиссии, 4 — в журналах Web of Science и Scopus Q1 и Q2; патент на изобретение - 1).

Апробация результатов работы

Основные аспекты диссертационной работы были представлены и обсуждены на: II Всероссийском конгрессе эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии» с участием стран СНГ (Москва, 2014); VII диабетологическом конгрессе «Сахарный диабет в XXI веке - время объединения усилий» (Москва, 2015); VI Международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения-2015» (Санкт-Петербург, 2015); VII Всероссийском конгрессе эндокринологов «Достижения персонализированной медицины сегодня - результаты практического здравоохранения завтра» (Москва, 2016); IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика 2017» (Москва, 2017); II Российской мультидисциплинарной конференции с международным участием «Сахарный диабет – 2017: от мониторинга к управлению» (Новосибирск, 2017); I Всероссийской конференции с международным участием “Сахарный диабет: макро- и микрососудистые осложнения” (Москва, 2017); VII (XXV) Всероссийском диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет - пандемия XXI века» (Москва, 2018); III Всероссийской конференции с международным участием «Сахарный диабет, его осложнения и хирургические инфекции» (Москва, 2019); VII съезде Вавиловского общества генетиков и селекционеров, посвященном 100-летию кафедры генетики СПбГУ (Санкт-Петербург, 2019); VIII Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое

здравоохранение» (Москва, 2019); VII Всероссийской научной конференции с международным участием «Геномная медицина в пренатальной диагностике, генетическом паспорте и в генной терапии» (Санкт-Петербург, 2020); IX (XXVIII) Национальном диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века» (Москва, 2022); I Международном Евроазиатском форуме врачей внутренней медицины (Уфа, 2022); Научно-образовательной онлайн Школе для специалистов Приволжского и Уральского федеральных округов 10-11 декабря 2022 г.; научно-практической онлайн конференции с международным участием «Достижения современной эндокринологии и диабетологии» (Уфа, 2023); III Конференции по лечению и диагностике сахарного диабета «Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике» (Москва, 2023).

Официальная апробация диссертации состоялась на заседании проблемной комиссии «Внутренние болезни» ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол № 47 от 04 октября 2022 г.).

Структура диссертации

Диссертация изложена на русском языке в объеме 225 страниц машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, главы результатов и обсуждения собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка использованной литературы, приложения. Работа иллюстрирована 58 таблицами и 11 рисунками. Список использованной литературы включает 344 источника: 73 отечественных и 271 зарубежных.

Благодарности

Автор глубоко признателен Президенту ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России академику РАН Дедову И.И., заместителю директора ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» академику РАН Мельниченко Г.А., директору ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» член-корр. РАН Мокрышевой Н.Г., д.м.н. Мазуриной Н.В., д.м.н. Никоновой Т.В., д.м.н. Викуловой О.К. за рекомендации по оформлению результатов исследования; научному консультанту – зав. кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, д.м.н., профессору Моруговой Т.В. за советы и рекомендации; д.м.н. Викторовой Т.В. за научно-методическую помощь в обсуждении результатов; к.б.н. Кочетовой О.В. за помощь в проведении экспериментов; к.м.н. Тимашевой Я.Р., к.м.н. Насибуллину Т.Р., д.б.н. Кориотиной Г.Ф., к.м.н. Балхияровой Ж.Р. за помощь в биоинформатической обработке первичных данных.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Этиология и патогенез сахарного диабета 2 типа

В последние годы представление об этиологии и патогенезе сахарного диабета 2 типа значительно расширились. На сегодня описано 11 патогенетических звеньев формирования СД2. В их число входят нарушения обмена инкретинов, изменения микробиома кишечника и нейротрансмиттерной передачи в головном мозге (Рисунок 1).

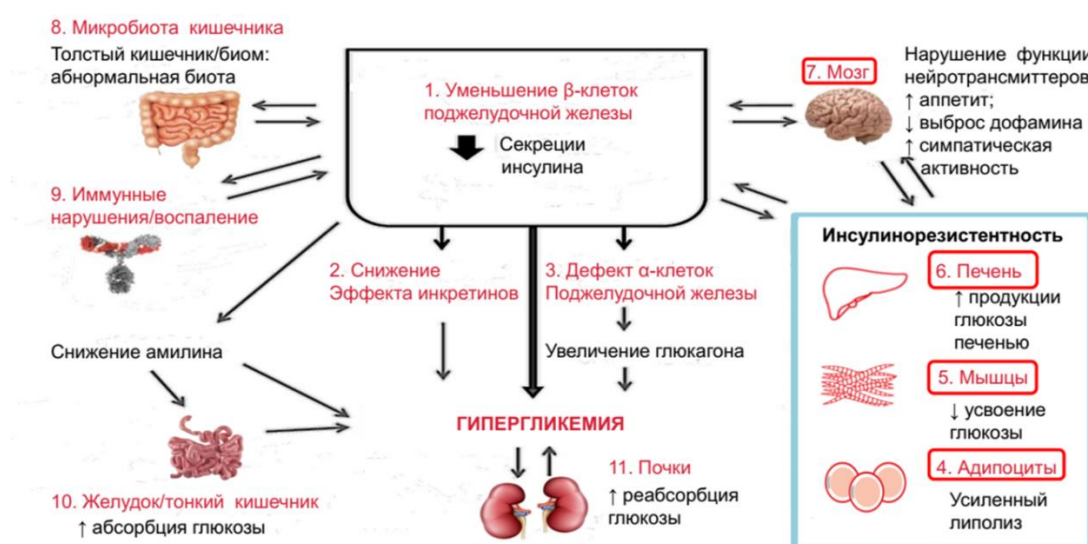


Рисунок 1 - Патогенез сахарного диабета 2 типа [325].

Однако ведущими механизмами формирования СД2 остаются сниженная секреция инсулина и инсулинорезистентность. При этом инсулинорезистентность фигурирует в трех факторах из 11 – отдельно выделяют инсулинорезистентность печени, мышц и жировой ткани, подчёркивая таким образом их неравнозначный вклад в формирование СД2.

Инсулинорезистентность – это сниженный биологический ответ периферических тканей на инсулиновый сигнал. В печени инсулинорезистентность проявляется в стимуляции глюконеогенеза, в жировой

ткани — в активации липолиза и повышенном образовании свободных жирных кислот, в мышцах — в снижении поглощения и утилизации глюкозы миоцитами.

Ожирение считают одним из главных факторов риска развития СД2. Механизм взаимосвязи ожирения и СД2 реализуется через низкоинтенсивное, так называемое метаболическое, воспаление в жировой ткани и развитие инсулинорезистентности. Вместе с тем, известно, что далеко не все люди с избыточным весом имеют СД2, и наоборот, не все пациенты с СД2 полные. Существует гипотеза, согласно которой условием развития СД2 при ожирении является генетически обусловленная недостаточная компенсаторная способность инсулинпродуцирующих бета-клеток к увеличению секреции инсулина в условиях инсулинорезистентности, что приводит в итоге к гипергликемии.

Исследования генетической предрасположенности к развитию СД2 показали, что наиболее значимым предиктором заболевания являются полиморфные варианты гена *TCF7L2*, ассоциированные с функцией бета-клеток. Вместе с тем, далеко не все случаи СД2 ассоциированы с *TCF7L2*.

С другой стороны, не все лица с ожирением инсулинорезистентны. По-видимому, наличие и выраженность инсулинорезистентности при ожирении обусловлены степенью низкоинтенсивного хронического воспаления в жировой ткани, в том числе, во взаимосвязи с полиморфными локусами генов, кодирующих белки-участники подобного воспаления.

Макрофаги инфильтрируют не только жировую ткань, но и островки Лангерганса, где на ранних стадиях ожирения способствуют адаптации бета-клеток к повышенной потребности организма в инсулине, обеспечивая увеличение массы бета-клеток и ангиогенез, что показано в эксперименте на мышцах [216].

В дальнейшем, когда ожирение становится хроническим, секреция инсулина в конечном итоге больше не компенсирует повышенную потребность в инсулине, что приводит к гипергликемии и СД2. Эта недостаточность β -клеток связана с локальным воспалением островков и выработкой воспалительных эффекторов (IL-1 β , TNF- α , CCL-2) [171, 294]. Этот феномен связан с увеличением

количества макрофагов в островках у грызунов, вызванном диетой, или генетически страдающих ожирением, а также у пациентов с СД2 [257, 282].

Механизм развития инсулинорезистентности связан не только с паракринным действием хемокинов на саму жировую ткань, но и выработкой жировой тканью и поступлением в кровоток гормоноподобных веществ - адипокинов, которые регулируют баланс энергии, участвуя в контроле аппетита и метаболической активности других органов, таких как скелетные мышцы и печень [90, 321].

В.В. Климонтов и соавт. [18, 23, 41] и др. показали, что дисфункция жировой ткани у больных СД2 проявляется увеличением концентраций в сыворотке крови адипокинов: лептина, резистина, висфатина и адипсина [276, 335].

Изменения секреции адипокинов при этом связывают с формированием резистентности к инсулину, хроническим воспалением, метаболическими расстройствами [217, 245].

Таким образом, жировая ткань может способствовать развитию как локальной, так и системной инсулинорезистентности через аутокринные эффекты воспалительных клеток и/или молекул на сигнал инсулина и метаболизм в адипоцитах, и эндокринные эффекты воспалительных молекул, секретируемых жировой тканью (известных как адипокины) на чувствительность к инсулину других тканей, в особенности мышц и печени.

Молекулярные механизмы, с помощью которых воспаление жировой ткани способствует резистентности к инсулину, недостаточно изучены и могут быть многофакторными. Макрофаги и Т-клетки, инфильтрирующие жировую ткань, высвобождают цитокины типа 1, такие как $\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$ и $\text{IFN}\gamma$, которые вызывают резистентность к инсулину в различных типах клеток, включая адипоциты и миоциты скелетных мышц, за счет паракринных или эндокринных эффектов [84, 91, 126, 127, 212, 301]. Эти цитокины действуют посредством взаимодействия со своими рецепторами на клетках, активируя серию

внутриклеточных сигнальных путей, которые нарушают передачу сигналов инсулина и вызывают резистентность к инсулину в клетках.

Биологическое действие инсулина реализуется после его связывания с рецептором на поверхности инсулин-чувствительных клеток. Стимулированный инсулиновый рецептор фосфорилирует сам себя и несколько субстратов, включая члены семейства субстратов инсулинового рецептора (IRS), таким образом, иницируя передачу сигнала [279]. Ингибирование передачи сигналов, возникающих при связывании инсулина с его рецептором, является основным механизмом, посредством которого воспаление приводит к инсулинорезистентности. Воздействие на клетки $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$ или повышенных уровней свободных жирных кислот, посредством киназ IKK/NF- κB (киназный комплекс ядерного фактора каппа би), JNK (c-Jun N-terminal kinase) и других MAPK (mitogen-activated protein kinase - митоген-активируемые протеинкиназы), таких как p38 MAPK, стимулирует ингибирующее фосфорилирование сериновых остатков IRS-1. Это фосфорилирование снижает как фосфорилирование тирозина IRS-1 в ответ на инсулин, так и способность IRS-1 связываться с рецептором инсулина, и тем самым ингибирует передачу сигналов и действие инсулина на пострецепторном уровне [267, 338].

За последние годы стало очевидно, что решающую роль в развитии ожирения и сопутствующих ему заболеваний играет головной мозг. Большинство доказательств указывает на разобщение процессов потребления пищи и расхода энергии из-за воспаления и глиоза в гипоталамусе, вызванных высококалорийной диетой. Питание, приводящее к ожирению, вызывает ранние воспалительные эффекты в гипоталамусе, которые предшествуют воспалительным событиям в периферических тканях [218].

Гипоталамус воспринимает и интегрирует обратную связь от адипостатических гормонов (инсулина и лептина), которые циркулируют в количестве, пропорциональном состоянию питания и запасам жировой ткани. Инсулин и лептин действуют непосредственно на популяции нейронов в аркуатном ядре медиобазального гипоталамуса, чтобы контролировать гомеостаз

энергии. Посредством активации нейронов, продуцирующих проопиомеланокортин (POMC) и ингибирования нейронов, синтезирующих белок AgRP, адипостатические сигналы активируют нейроны, экспрессирующие MC4R, в паравентрикулярном ядре гипоталамуса. В условиях голодания экспрессия AgRP увеличивается, тогда, как экспрессия POMC снижается, что приводит к снижению передачи сигналов MC4R.

При достаточном поступлении пищи уровень AgRP снижается, а уровень POMC увеличивается, это запускает передачу сигналов MC4R и приводит к формированию чувства насыщения и стимулированию расхода энергии. Воспаление нейронов и последующая резистентность нейронов аркуатного ядра гипоталамуса к инсулину и лептину нарушают эту петлю метаболической обратной связи, еще больше способствуя увеличению потребления пищи и увеличению массы тела [218].

Инсулин контролирует высвобождение жирных кислот из белой жировой ткани не только посредством прямого воздействия на адипоциты, но и через гипоталамус путем уменьшения поступления сигналов симпатической нервной системы в белую жировую ткань [286]. Таким образом, инсулинорезистентность гипоталамуса выражается не только в нарушении работы центра голода и насыщения, но стимуляции липолиза в белой жировой ткани за счет активации симпатической нервной системы. Метаболическое воспаление как периферических тканей, так и гипоталамуса является ключевым звеном патогенеза инсулинорезистентности и СД2, а его участники – потенциальными терапевтическими мишенями.

1.2 Низкоинтенсивное воспаление в патогенезе сахарного диабета 2 типа

Многочисленные исследования последних лет продемонстрировали важную роль хронического низкоинтенсивного воспаления в патогенезе ожирения и СД2 [274].

Ожирение и сопутствующее ему воспаление жировой ткани тесно взаимосвязаны с инсулинорезистентностью [174, 203, 253]. По сравнению с жировой тканью у лиц с нормальной массой тела, жировая ткань тучных людей продуцирует провоспалительные цитокины, которые могут подавлять передачу инсулинового сигнала [214].

В жировой ткани наблюдаются изменения, характерные для воспаления: инфильтрация нейтрофилами, макрофагами, лимфоцитами, секреция хемокинов и молекул адгезии, трансформация моноцитов в макрофаги [143, 258, 283]. Вследствие влияния хемокинов и их рецепторов, таких как CCR2/CCL2, CCR1/CCL5 и других, количество макрофагов в жировой ткани увеличивается. Считается установленным, что хроническое воспаление, сопровождающееся выработкой ряда цитокинов, может ингибировать каскад сигнала инсулинового рецептора, и таким образом способствует развитию СД2 [287].

Хемокины можно считать ключевыми молекулами, регулирующими патофизиологические процессы при СД2 и связанных с ним сосудистых осложнений [142]. Фактически, после активации патогенными раздражителями, эндотелиальные клетки способны инициировать воспалительный ответ, чтобы привлечь иммунные клетки к месту повреждения, и секреция хемокинов является одним из первых шагов этого процесса [344]. Все остальные действующие лица воспаления, а именно, гладкомышечные клетки сосудов (ГМК), тромбоциты, макрофаги, моноциты и лейкоциты широко экспрессируют различные хемокины и их специфические рецепторы [344]. Хемокины представляют собой самое большое семейство цитокинов, состоящее из четырех подсемейств (C, CC, CXC и CX3C).

Несмотря на определенные успехи в изучении патогенеза воспалительной реакции при ожирении, первоначальные патогенетические факторы развития воспаления в жировой ткани не ясны. Возможно, в гипертрофированных адипоцитах активно происходит липолиз. Образующиеся при этом жирные кислоты, взаимодействуя с TLR-4, индуцируют экспрессию хемокинов, что приводит к накоплению и активации макрофагов в жировой ткани [85, 97, 236].

Макрофаги, активированные продукцией молекул клеточной адгезии (ICAM, VCAM, Р- и Е-селектина), некоторых хемокинов (CCL2, CCL3, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11) и их рецепторов (CCR1, CCR2, CCR3, CCR5), создают условия для миграции моноцитов, усиления локальной провоспалительной активации и системы оксидативного стресса [246, 302]. У трансгенных мышей с повышенной продукцией CCL2 в адипоцитах значительно больше активированы макрофаги жировой ткани [237]. У таких животных развивается периферическая и печеночная инсулинорезистентность. Пониженное количество макрофагов наблюдается в жировой ткани мышей с направленной делецией гена *CCL2* или его рецептора [237]. Ряд авторов установили повышение уровня CCL2 у больных СД2. Определена роль полиморфных вариантов гена *CCL2* в механизмах инсулинорезистентности, хотя полученные результаты часто противоречивы [280, 288].

Доказано, что интенсивность такого воспаления прямо коррелирует со степенью ожирения [203]. Позже было показано, что в жировой ткани продуцируется большое количество различных хемокинов (CCL2, CCL3, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11) и активируются рецепторы хемокинов CCR1, CCR2, CCR3, CCR5 [156]. Таким образом, хемокины, хемокиновые рецепторы и другие участники воспалительного процесса играют важную роль в патогенезе ожирения и формировании в начале нарушений толерантности к глюкозе, а в последствии СД2, что подтверждает различие патогенеза СД2 у лиц с ожирением и без ожирения. Они также способствуют осложнениям СД2.

Данные о распределении генотипов полиморфных вариантов генов, участвующих в патогенезе вялотекущего хронического воспаления, важны, так как результаты изучения роли генов воспаления при СД2 и ожирении часто противоречивы. Возможно, это обусловлено преимущественно этническими различиями среди участников такого исследования, которые влияют на возникающие ассоциации.

В частности, полиморфный маркер *rs1024611* гена *CCL2* и *rs2107538* гена *CCL5* являются промоторными SNP, влияющими на экспрессию генов *CCL2* и

CCL5 [248]. Y. Ye и соавт. [102] пришли к выводу, что SNP *rs223828 CCL17* связан с повышенными концентрациями *CCL17* в сыворотке и напрямую влияет на активность промотора гена *CCL17*.

Полиморфизм *rs1024611 (-2518A/G)* в *CCL2* ассоциирован с развитием ожирения, СД2 и резистентности к инсулину у пациентов из Германии, Мексики, Японии [116, 119, 135, 211, 238]. Кроме того, этот SNP оказался ассоциированным с одним из микрососудистых осложнений сахарного диабета, хронической болезнью почек, у корейцев, азиатских индийцев и северо-западного индийского населения Пенджаба с СД2 [115, 154, 275]. Полиморфный маркер *rs1024611* гена *CCL2* также был достоверно ассоциирован с диабетической язвой стопы, атеросклерозом, сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт), гестационным сахарным диабетом, посттрансплантационным сахарным диабетом [113, 16, 136, 134, 249, 307].

Аллельные варианты *rs2107538* гена *CCL5* и *rs223828* гена *CCL17* являются генетическими маркерами для оценки предрасположенности к ишемической болезни сердца у этнических китайцев хань [102, 109]. Недавние исследования показывают, что ген *CCL11* может быть связан с воспалительными заболеваниями, такими как атеросклероз, инфаркт миокарда и инсульт [107, 209].

Известно, что *CCL20* является адипохемокином, экспрессия которого модулируется анатомическим расположением жировой ткани и степенью ожирения [213]. Выявлена повышенная экспрессия генов *CCL5* и *CCL20* в адипоцитах, при этом их экспрессия в висцеральном жире была выше, чем в подкожном. Зрелые адипоциты у тучных людей выделяют большее количество *CCL20*, чем у худых [213]. Исследования показали, что *CCL20* играет важную роль в накоплении Т-лимфоцитов в жировой ткани. Показано также, что лимфоциты жировой ткани являются регуляторами инсулин-опосредованного липогенеза [213].

Известно, что SNP *G(-403)A* в промоторной области гена *CCL5* ассоциирован с усилением транскрипции *RANTES* [125]. К.Н. Jeong и соавт. [290]

показали, что аллель *T* гена *CCL5 rs2107538* ассоциирован с развитием посттрансплантационного сахарного диабета у корейцев. E. Simeoni и соавт. [116] также показали, что носители аллеля *rs2107538*T* имеют повышенный риск развития ишемической болезни сердца. Показано, что пара лиганд–рецептор CCR5–CCL5 участвует в регуляции (активации) передачи инсулинового сигнала в гипоталамусе и влияет на метаболизм глюкозы в гепатоцитах, увеличивая массу тела животных с нокаутом *Ccl5*. Показано, что хемокины CCL5, CCL11 способствуют развитию инсулинорезистентности [130].

Эотаксин CCL11 продуцируется многими типами клеток человека, в том числе сосудистыми и гладкомышечными клетками. Его рецептор CCR3 экспрессируется в атеросклеротических бляшках и участвует не только в привлечении эозинофилов, но и базофилов, нейтрофилов и моноцитов, регулируя воспалительный процесс при СД2 и ожирении. Ряд авторов выявили повышение уровня эотаксина в плазме больных ожирением [169]. Кроме того, обнаружена повышенная экспрессия эотаксина в жировой ткани. Нет исследований влияния эотаксина на СД2, однако ряд исследователей подчеркивают связь CCL11 с ожирением [178]. Считается, что эотаксин является ключевым регулятором иммунных процессов. Блокада CCL11 может привести к подавлению возрастной клеточной дисфункции [263]. Повышенный уровень CCL11 наблюдается у пожилых людей.

CCL17 – Th2-ассоциированный хемокин, принимающий участие в воспалительных процессах; участвует в патогенезе астмы и аллергии. Он активируется цитокинами, такими, как TNF, IL-4 и IL-13, и связывается с 4 рецептором С-С хемокинов (CCR4). CCL17 выполняет ряд функций, включая миграцию Th2- и регуляторных Т-клеток, ингибирование рецепторов TLR2 и TLR4 [133]. Показано общее влияние указанного гена на аллергические заболевания. Полиморфный маркер *rs223828* гена *CCL17* влияет на связывание факторов транскрипции с промотором гена *CCL17* и промоторную активность. Согласно Y. Ye и соавт. [102], минорный аллель *T* связан с гиперактивностью гена, тогда как аллель *C* связан с пониженной активностью гена. По данным

научной литературы, этот аллель также ассоциирован с риском развития атеросклеротических бляшек, повышенной концентрацией *CCL17* и ряда аллергических заболеваний (атопический дерматит и др.), коронарной аневризмы, рассеянного склероза, ишемической болезни сердца [102, 182]. Ассоциация полиморфных вариантов гена *CCL17* с риском развития СД2 не изучалась. В то же время наблюдается повышенная экспрессия *CCL17* у пациентов с ожирением и у больных СД2. *CCL17* является хемоаттрактантом для Th2-лимфоцитов, базофилов и макрофагов. Известно, что жировая ткань у больных СД2 имеет хемоаттрактантный профиль [313].

Хемокин CX3CL1 (фракталкин) существует в двух формах: мембраносвязанной, обеспечивающей адгезию лейкоцитов к эндотелию кровеносных сосудов, и растворимой, действующей как хемоаттрактант. Уровни фракталкина в плазме крови выше у пациентов с СД2 по сравнению со здоровыми людьми [183]. Фракталкин взаимодействует с рецептором CX3CR1, обнаруженным на мембранах Т-лимфоцитов, моноцитов, дендритных клеток, естественных клеток-киллеров и гладкомышечных клеток, обеспечивая тем самым их миграцию, адгезию и пролиферацию [337].

Фракталкиновый рецептор необходим для сосудистого рекрутирования воспалительных моноцитов и развития богатых макрофагами атеросклеротических поражений [157, 176]. Знания о роли фракталкина в воспалении жировой ткани ограничены, но последние данные свидетельствуют о том, что фракталкин экспрессируется в адипоцитах, и что передача сигналов рецептора фракталкина в макрофагах подавляется агонистами рецептора, активированного пролифераторами пероксисом PPAR- γ [96]. Фармакологическое ингибирование CX3CR1 уменьшает клинические проявления заболеваний, связанных с низкоинтенсивным воспалением, включая экспериментальный атеросклероз у мышей и рассеянный склероз у крыс [265, 266].

Роль полиморфного маркера *rs3732378* гена рецептора фракталкина является спорной. Показана ассоциация между аллелем *CX3CR1*4* и более

низкими показателями клеточной адгезии и хемотаксиса лейкоцитов, а также снижением риска ИБС [141]. В то же время было установлено, что аллель *CX3CR1*А* ассоциирован с СД2 у европейских американцев [177]. Согласно результатам метаанализа 49 исследований, генотип *CX3CR1*G/A* ассоциирован со сниженным риском атеросклероза и ИБС, в то время как генотип *CX3CR1*А/А* ассоциирован с повышенным риском ишемического инсульта [147, 328].

Хемокины действуют как сигнальные молекулы, которые могут активировать различные провоспалительные пути, индуцирующие, в свою очередь, различные воспалительные факторы. Поэтому целью данного исследования был анализ вклада полиморфных вариантов генов, участвующих в хроническом воспалении жировой ткани - *CCL2 rs1024611*, *CCL5 rs2107538*, *CCL11 rs16969415*, *CCL17 rs223828*, *CCL20 rs6749704*, *CX3CR1 rs3732378* и *CCR5 rs333*, в развитие СД2.

1.3 Роль глутаматергической системы в развитии сахарного диабета 2 типа

Даже незначительное снижение массы тела улучшает гликемический контроль у пациентов с СД2 и снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [198]. Избыточный вес и ожирение возникают в результате нарушений пищевого поведения, особенно переедания. Сочетание двух специфических особенностей личности, таких как сниженный когнитивный контроль и низкая стрессоустойчивость, связано с риском ожирения [260].

Аппетит регулируется скоординированным взаимодействием между кишечником, жировой тканью и мозгом. Основным местом регуляции аппетита является гипоталамус, где взаимодействие между орексигенными нейронами, экспрессирующими белок, родственной нейропептиду Y/агути (AgRP), и анорексигенными нейронами контролирует энергетический гомеостаз. Было показано, что в гипоталамусе несколько периферических сигналов модулируют активность этих нейронов, включая нейропептиды и аминокислотные нейротрансмиттеры.

Глутамат является доминирующим возбуждающим аминокислотным нейромедиатором в центральной нервной системе (ЦНС). При стимуляции глутамат высвобождается в синаптическую щель для связывания и воздействия на постсинаптические рецепторы: ионотропные (N-метил-d-аспартат (NMDA), d,l-альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-изоксазолпропионовая кислота (AMPA), каиновая кислота) и метаботропные рецепторы (mGluRs).

NMDAR представляют собой гетеротетрамерные катионопроницаемые глутаматные рецепторы, широко экспрессируемые в ЦНС, а также обнаруженные в эндотелиальных клетках сосудов, гладкомышечных клетках дыхательных путей, остеобластах, остеокластах и бета-клетках поджелудочной железы. Активация NMDAR рецепторов способствуют внутриклеточной доставке Ca^{2+} и активации кальций/кальмодулин-зависимой протеинкиназы (CaMKK). NMDAR играют важную роль в ЦНС, регулируя клеточную коммуникацию, синаптическую пластичность (формирование памяти и процессы обучения), а также выживание или гибель нейронов [261].

Интрацеребровентрикулярная и латеральная гипоталамическая инъекция глутамата или его возбуждающих аминокислотных агонистов, каиновой кислоты, AMPA и NMDA быстро вызывают интенсивное потребление пищи у крыс [138, 226]. Точно так же интрацеребровентрикулярно вводимые агонисты mGluR5 стимулируют потребление еды у грызунов, тогда как антагонист mGluR5 ингибирует прием пищи [317].

Нейроны ЦНС и β -клетки поджелудочной железы, продуцирующие инсулин, имеют некие общие черты, например, сходные механизмы высвобождения гормонов и нейротрансмиттеров, механизмы защиты от окислительного стресса и экспрессию сходных генов. По аналогии с нейронами ЦНС, NMDAR рецепторы также экспрессируются в ткани поджелудочной железы. Общеизвестно, что глутамат модулирует функцию эндокринных клеток поджелудочной железы [139].

Таким образом, глутаматная система тесно связана с ключевыми патогенетическими механизмами СД2 — ожирением и нарушением секреции

инсулина. Гены, участвующие в синтезе, метаболизме и регуляции как глутамата, так и его рецепторов, могут рассматриваться как потенциальные кандидаты на роль генов предрасположенности к расстройствам пищевого поведения и СД2.

Существует всего несколько исследований генов глутаматной системы, и ни одно из них не фокусируется на их связи с пищевым поведением у пациентов с СД2. В ряде исследований показаны ассоциации генов глутаматной системы с психическими заболеваниями, включая шизофрению, болезнь Альцгеймера, алкоголизм [29, 101, 123, 273, 291].

Исследование М. Gast и соавт. [324] предполагает, что полиморфный маркер *rs2237781* гена метаботропного рецептора глутамата 8 (*GRM8*) может влиять на регуляцию пищевого поведения человека и потенциально может быть вовлечен в предрасположенность человека к аддиктивному поведению.

Между тем, Т. Liu и соавт. [173] обнаружили, что именно ионотропные рецепторы NMDA и AMPA на нейронах AgRP играют критическую роль в контроле энергетического баланса, указывая на то, что индуцированная голоданием активация нейронов, высвобождающих AgRP, связана с заметно повышенным глутаматергическим входом.

Было показано, что стимуляция глюкозой вызывает внутриклеточное увеличение глутамата в бета-клетках поджелудочной железы, в то время как глутамат и его метаболиты, в свою очередь, способствуют высвобождению инсулина. Внеклеточный глутамат активирует рецепторы глутамата и приводит к высвобождению инсулина и глюкагона. Внеклеточный глутамат секретируется альфа-клетками или образуется в плазме крови и транспортируется в панкреатические островки через фенестрированный эндотелий их сосудистых стенок. Так, показано, что глутамат модулирует функцию эндокринных клеток поджелудочной железы [256].

Наибольшее количество ассоциаций выявлено для гена *GRIN2B*, расположенного на хромосоме 12 (12p12). Этот ген состоит из 13 экзонов и кодирует 2B субъединицу глутаматного ионотропного рецептора типа NMDA, [251]. Полиморфный маркер *rs7301328* представляет собой синонимическую

замену (с.366C>G) в экзоне 2 гена рецептора N-метил-D-аспартата (*GRIN2B*) [101].

По данным литературы, полиморфный маркер *rs7301328* гена *GRIN2B* ассоциирован с биполярным расстройством, шизофренией, импульсивным расстройством личности у малазийцев и девиантным поведением у китайцев и другими психоневрологическими расстройствами [26, 164, 212].

А.Э. Гареева и соавт. [26] показали ассоциацию аллеля *GRIN2B rs1805476*C* с риском развития параноидной шизофрении у русских и татар. Сообщалось, что *GRIN2B rs1805476* и *rs1805502* (функционально значимая замена в регуляторной области гена *GRIN2B*) находятся в неравновесном сцеплении и влияют на экспрессию гена *GRIN2B* и высвобождение глутамата в головном мозге [323]. С помощью магнитно-резонансной спектроскопии установлено, что у носителей варианта *rs1805476*C* снижена концентрация глутаматергического вещества в передней поясной коре, поэтому этот полиморфизм может способствовать регуляции экспрессии *GRIN2B* и влиять на высвобождение глутамата в головном мозге [193].

Для полиморфных вариантов гена *GRIN1 (rs4880213)* сообщалось об ассоциации с депрессией и деструктивным поведением [212]. Полиморфный маркер *rs6293* гена *GRIN1* ассоциирован с энцефалитом, возрастом манифестации болезни Хантингтона, определяет корковую пластичность и возбудимость [188, 196, 197]. А. Hazer и N. Tunal [197] определили связь генотипа *GRIN1 rs6293*G/G* с риском болезни Хантингтона у населения Турции.

GRIK3 принадлежит к семейству глутаматкаинатных рецепторов, состоящих из четырех субъединиц и функционирующих как активируемые лигандом ионные каналы. Полиморфные варианты этого гена связаны с шизофренией, алкоголизмом, большими депрессивными расстройствами и суицидами [243, 271, 297].

Интронный полиморфизм *rs2195450* в гене *GRIA1* был связан с риском мигрени, особенно в азиатских популяциях. По данным ряда авторов, этот полиморфизм не является функционально значимым, а его ассоциация с

заболеванием, вероятно, обусловлена тесным сцеплением с другим функционально значимым полиморфным маркером, либо этот полиморфизм приводит к альтернативному сплайсингу и изменяет степень десенситизации рецепторов [271].

Целью данного исследования был анализ ассоциаций полиморфных маркеров генов ионотропных глутаматергических рецепторов *GRIN2B* *rs7301328* и *rs1805476*, *GRIA1* *rs2195450* с СД2.

1.4 Полиморфные маркеры генов как факторы риска сахарного диабета 2 типа

В последние десятилетия интенсивно развиваются подходы к поиску генов, обуславливающих многофакторные заболевания. В отношении генетических исследований СД2, накоплен мировой опыт как с использованием подхода “ген-кандидат”, так и с применением стратегии полногеномного поиска (Genome Wide Association Study – GWAS).

Ранее молекулярно-генетические основы многофакторных заболеваний исследовали методом изучения неравновесности по сцеплению (linkage disequilibrium - LD) протяженных последовательностей в поражённых семьях, с помощью которого были установлены два гена предрасположенности к СД2, один из них – ген транскрипционного фактора 7 (*TCF7L2* - transcription factor 7-like 2).

Впервые ген *TCF7L2* (10q25.3) был описан как предрасполагающий к СД2 у американцев мексиканского происхождения [230]. Позже данный регион был более подробно картирован у исландцев с использованием 228 микросателлитных маркеров, покрывающих 10,5-Mbp, что позволило ограничить участок в 3 интроне гена. В последующем ассоциации нескольких однонуклеотидных полиморфных маркеров (single nucleotide polymorphism - SNP) гена *TCF7L2* с СД2 нашли подтверждение в разных этнических группах [331]. На сегодня это наиболее значимый генетический маркер СД2.

«По данным крупного мета-анализа восьми однонуклеотидных полиморфизмов гена *TCF7L2* в различных этнических группах, с риском развития СД2 более всего соотносятся шесть из них (*rs7903146*, *rs12255372*, *rs11196205*, *rs7901695*, *rs7895340* и *rs4506565*)» [304].

Ген *TCF7L2* кодирует один из протеинов Wnt-сигнального пути, необходимого для процессов эмбриогенеза, органогенеза, туморогенеза [220]. Нарушения в передаче Wnt-сигнала обуславливают снижение пролиферации β -клеток и экспрессии глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), что способствует формированию СД2 [342].

Механизм, посредством которого ген *TCF7L2* предрасполагает к СД2, до сих пор до конца не уточнен. Полиморфный маркер *rs7903146* гена *TCF7L2* показал ассоциацию с функцией β -клеток в ряде исследований [210, 305].

Выдвинуто несколько гипотез, объясняющих взаимосвязь данного гена с СД2. Продукт гена *TCF7L2* может нарушать способность панкреатических островков продуцировать инсулин в ответ на стимуляцию инсулиотропным интестинальным гормоном ГПП-1 или глюкозой [158]. Эта гипотеза основана на том наблюдении, что *TCF7L2* влияет на экспрессию мРНК прекурсора глюкагона *in vitro* и что делеция этого гена в нокаутированных моделях мышей приводит к потере эпителиальных секретирующих клеток кишечника, которые продуцируют ГПП-1 и другие гормоны [162]. В исследованиях на клеточных линиях с использованием сверхэкспрессии и нокаутирования была показана роль *TCF7L2* в образовании инсулиновых гранул и экзоцитозе.

L.M. Hart и соавт. [149] проанализировали совместное влияние 8 локусов предрасположенности к СД2, ассоциированных с функцией β -клеток, в том числе *TCF7L2*, на секрецию инсулина, стимулируемую тремя различными секретагогами в ходе гипергликемических клэмпов. Выявлена достоверная отрицательная корреляция между числом рискованных аллелей и первой фазой секреции инсулина. При этом количество рискованных аллелей не было взаимосвязано со второй фазой секреции инсулина. Это предполагает, что

сочетание данных рисковых аллелей преимущественно регулирует экзоцитоз гранул инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой [149].

В скандинавском исследовании было показано, что аллель *rs7903146*T* гена *TCF7L2* ассоциирован с риском развития СД2, нарушенной секрецией инсулина, действием инкретинов и усиленной продукцией глюкозы печенью [239]. Примечательно, что у гомозиготных носителей аллеля *rs7903146*T* транскрипционная активность гена *TCF7L2* в панкреатических островках была в пять раз выше, чем у обладателей других генотипов. Полагают, что транскрипционный фактор, кодируемый геном *TCF7L2*, влияет на экспрессию гена проглюкагона и на синтез ГПП-1 в интестинальных эндокринных L-клетках [158]. Исследования, проводимые на людях, продемонстрировали, что у обладателей аллеля риска *rs7903146*T* концентрация ГПП-1 находится в пределах референсных значений, но имеет место неадекватный выброс инсулина в ответ на введение ГПП-1 [211, 305].

Ген *TCF7L2* участвует в сосудистом ремоделировании через регуляцию пролиферации гладкомышечных клеток и роста эндотелиальных клеток, что позволяет сделать вывод о его влиянии на развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Носители *T*-аллеля полиморфизма *rs7903146* этого гена имеют более высокий риск развития кардиоваскулярных заболеваний, в частности коронарного атеросклероза [293].

Полиморфизм *rs7903146* гена *TCF7L2* взаимосвязан с развитием патологической неоваскуляризации сетчатки и формированием пролиферативной диабетической ретинопатии при СД2 типа [306]. Наличие *T* аллеля полиморфизма *rs7903146* гена *TCF7L2* обуславливает высокий риск развития диабетической нефропатии, поскольку диабет и хроническая болезнь почек (ХБП) в основе имеют воспалительный компонент, в котором задействован Wnt-путь [100].

В работах отечественных авторов сообщается о том, что полиморфные маркеры *rs12255372* и *rs7903146* гена *TCF7L2* ассоциированы с развитием СД2 у русских жителей Новосибирской области, г. Тюмени и г. Москвы, а полиморфный маркер *rs7903146* гена *TCF7L2* ассоциирован с развитием СД2 у татар [3, 15, 17,

59]. Вместе с тем в работах Ф.В. Валеевой и соавт. [5], К.А. Вахромеевой [22] значимых различий по распределению частот и генотипов данных локусов гена *TCF7L2* в группах пациентов и здоровых лиц у русских и татар выявлено не было.

Идентификация генов заболевания может быть также осуществлена на основе тестирования ассоциаций не в семьях, а в популяциях - так называемое исследование «генов-кандидатов», имеющих функциональное значение и вовлечённых в патогенез исследуемого заболевания. В различных исследованиях было заявлено об ассоциациях множества полиморфных маркеров генов-кандидатов с СД2, но ассоциации только шести из них были реплицированы в других исследованиях: гена рецептора гамма, активируемого пролифератором пероксисом *PPARG* (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), субстрата инсулинового рецептора 1 *IRS1* (insulin receptor substrate 1), выпрямляющего канала калиевого потока 11, подсемейство J *KCNJ11* (potassium inwardly rectifying channel, subfamily J, member 11), вольфрамина *WFS1* (Wolfram syndrome 1), гомеобоксов A *HNF1A* и B *HNF1B* (homeobox A, homeobox B).

Ген *PPARG2* (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), кодирующий ядерный рецептор PPAR-gamma 2 типа, экспрессирующийся исключительно в жировой ткани, был первым, чьи ассоциации с СД2 воспроизводились в разных исследованиях [120, 326, 341]. Рецептор PPAR-gamma – это молекулярная мишень для тиазолидиндионовых соединений из класса сенситайзеров (пероральных сахароснижающих препаратов).

PPAR-гамма регулирует дифференцировку адипоцитов: PPARG-нокаутированные мыши не способны к формированию жировой ткани даже на обогащенной жирами диете [170].

Ген *PPARG* вовлечен в индукцию транскрипции генов, продукты которых способствуют развитию воспалительных заболеваний, ожирения, а также определяют чувствительность к инсулину [170, 333]. Мутации в этом гене ассоциированы с развитием инсулинорезистентности, нарушением обмена жирных кислот, дислипидемией и метаболическим синдромом, с нарушением гомеостаза глюкозы, нарушением дифференцировки адипоцитов [79, 114].

Полиморфный маркер *rs1801282* этого гена является однонуклеотидной заменой цитозина на гуанин в 12 кодоне, в результате чего происходит замена пролина на аланин (*Pro12Ala*) в белке. Примерено у 15% европеоидов в положении 12 белкового продукта гена *PPARG2* находится аланин, что связано с повышенной транскрипционной активностью, повышенной чувствительностью к инсулину и протекцией в плане риска развития СД2 [79]. В семейных исследованиях, с использованием теста неравновесности по сцеплению (transmission disequilibrium test – TDT), аллель *Pro* чаще передавалась потомкам с СД2 [318]. Комбинация данных этих исследований в мета-анализ поддержала ассоциацию между полиморфизмом *Pro12Ala* и СД2 [326].

Крупнейший мета-анализ ассоциаций полиморфного маркера *rs1801282* гена *PPARG2* с СД2, включающий 32 849 пациентов и 47 456 лиц контрольной группы, подтвердил, что аллель *12Pro* обуславливает повышенный риск заболевания [308]. Вместе с тем в исследовании О. Ludovico и соавт. [199] полиморфный маркер *rs1801282* гена *PPARG2* не показал взаимосвязи с СД2. Возможно, это обусловлено популяционно-генетическими особенностями обследованных выборок. Так, ряд исследований продемонстрировал, что аллель *G* (*Ala12*) обуславливает резистентность к развитию СД2 у европеоидов, индийцев, но, как показал L.L. Li и соавт. [184], не ассоциирован с риском заболевания у китайцев [277].

В популяциях РФ также была показана ассоциация полиморфного маркера *rs1801282* гена *PPARG2* с СД2 у русских жителей Москвы и Новосибирской области, вместе с тем у жителей Республики Башкортостан, якутов, русских Тюмени взаимосвязи *rs1801282* гена *PPARG2* с СД2 не выявлено [13, 15, 21, 53, 319].

Важный прорыв в понимании генетики СД2 произошёл в 2007 г. с публикацией результатов нескольких GWAS, в которых были использованы ДНК-чипы с более полумиллионом SNP для типирования большого числа пациентов и здоровых лиц. Результаты первого GWAS по СД2 опубликовал в 2007 г. R. Sladek и соавторы (Франция). Несколькими месяцами позже это исследование повторили

другие группы европейских исследователей (Welcome Trust Case Control Consortium, Великобритания; Инициативное исследование генетики диабета в Финляндии и Швеции; FUSION - Finland-United States Investigation of NIDDM, Финляндия).

В названных исследованиях были идентифицированы новые локусы, а также подтверждены ассоциации с несколькими ранее известными локусами СД2. Примерно в это же время был картирован ген, ассоциированный с ожирением (*FTO*), а значит, косвенно и с диабетом [74].

В 2010 г. были опубликованы результаты первого GWAS, проведенного в неевропеоидной популяции (японцы) [298, 332]. Согласно итогам этого GWAS, только 8 маркеров пяти локусов (при сопоставлении с 15 маркерами десяти локусов у европейцев) показали ассоциацию с СД2, при этом максимальный показатель соотношения шансов был у аллелей генов, влияющих на регенеративные способности бета-клеток [76]. Исследования, проведенные в популяции жителей Индии (сидхов), подтвердили ассоциацию с заболеванием 8 локусов, среди которых были *PPARG* (*rs1801282*) и *TCF7L2* (*rs7903146*) [207]. В этом исследовании наиболее сильными предикторами СД2, как и у европейцев, оказались полиморфные варианты генов *TCF7L2*.

По мере накопления результатов GWAS появилась возможность осуществлять крупномасштабные мета-анализы. Мета-анализ DIAGRAM (3 GWAS) идентифицировал 6 новых локусов СД2; DIAGRAM plus (8 GWAS): 14 локусов, два из которых были описаны ранее, 12 новых локусов. Мета-анализ MAGIC включил в себя 21 GWAS (46 186 здоровых добровольцев европейского происхождения). Было обнаружено 9 локусов, ассоциированных с уровнем глюкозы крови натощак и пять – с риском СД2 [255].

Гены, выявленные в GWAS и мета-анализах, могут быть сгруппированы на основе их ассоциаций с фенотипами заболевания и ключевой ролью в патогенезе СД2. Это группа генов, влияющих на функцию инсулинпродуцирующих клеток (в т.ч. *TCF7L2*), и группа генов, опосредующих инсулинорезистентность (в т.ч. *PPARG*, ген адипонектина *ADIPOQ*). Адипонектин секретируется адипоцитами и

играет центральную роль в развитии воспалительной реакции, связанной с инсулинорезистентностью, метаболическим синдромом и СД2, поэтому ген, кодирующий адипонектин, может рассматриваться в качестве гена-кандидата СД2.

В ходе метаанализа нескольких исследований зарубежных авторов установлена ассоциация аллелей гена адипонектина *ADIPOQ* (*rs16861194*, *rs266729* и *rs2241766*) с СД2 [88]. В Российской Федерации полиморфные маркеры гена *ADIPOQ* ассоциированы с СД2 в популяциях якутов (*rs2241766*) и татар (*rs17366743*), в популяции русских ассоциации не выявлены [6, 11, 35, 53, 87].

В качестве потенциального кандидатного гена СД2 рассматривается ген липопротеинлипазы *LPL*, вовлеченный в регуляцию липидного обмена и патогенез артериальной гипертензии [7]. Исследования по анализу распределения частот полиморфных вариантов гена *LPL* у пациентов с СД2 в этнических группах Российской Федерации малочисленны. Ассоциация выявлена в популяциях якутов и татар [4, 53].

Ген *LRP5* кодирует трансмембранный рецептор липопротеинов низкой плотности, который является также рецептором Wnt сигнального пути. Сигнальный путь Wnt играет ключевую роль в регуляции бета-клеточной функции поджелудочной железы, а также является связующим звеном между адипогенезом и остеогенезом. Ассоциация с СД2 показана в этнической группе татар [4].

Установление в качестве патогенетических звеньев развития СД2 и его осложнений роли хронического воспаления и нарушений ангиогенеза, регуляция которых осуществляется факторами роста и цитокинами, инициировало исследования ассоциаций полиморфизмов генов цитокинов с резистентностью к инсулину и СД2 [70, 75, 112, 163, 281, 289]. Сочетания аллельных вариантов гена сосудистого эндотелиального фактора роста *VEGF*, гена фактора некроза опухоли альфа *TNFA*, интерлейкинов *IL1B*, *IL10*, *IL6*, *IL4* могут выступать в качестве генетических маркеров высокого и низкого риска СД2 у женщин европеоидного происхождения [10]. Показана взаимосвязь комбинаций аллельных вариантов гена сосудистого эндотелиального фактора роста *VEGF*, гена фактора некроза опухоли

альфа *TNFA*, генов интерлейкинов *IL1B*, *IL10*, *IL6*, *IL4* и генов матриксных метталопроотеиназ *MMP2*, *MMP3* и *MMP9* с хронической болезнью почек и ишемической болезнью сердца у пациентов с СД2 [18, 38, 58].

Анализ данных свидетельствует о том, что полученные на сегодняшний день ассоциации все еще не находят своего применения в клинической практике, поскольку при учете риска необходимо проводить расчет вклада не одного однонуклеотидного локуса, а учитывать аддитивный эффект аллелей различных генов, а также разнообразные факторы внешней среды.

1.5 Пищевое поведение и его роль в формировании сахарного диабета 2 типа

Пищевое поведение (ПП) представляет собой «ценностное отношение к пище и ее приему, преимущественный стереотип питания в обычных условиях и при стрессовых нагрузках, ориентацию на образ собственного тела и деятельность по его формированию» [49].

Адекватной формой пищевого поведения считается прием пищи с целью удовлетворения потребности в питательных веществах для поддержания энергетического и пластического равновесия организма.

Под нарушениями ПП (НПП) понимают такие расстройства, при которых потребление пищи по составу, количеству, способу употребления и приготовления не соответствует потребности в питательных веществах и энергии [61]. НПП по типу переедания закономерно приводят к развитию ожирения, в свою очередь метаболические и гормональные изменения, характерные для ожирения, оказывают значимое влияние на психоэмоциональный фон, замыкая петлю обратной связи дисфункционального пищевого паттерна [25, 33, 62].

НПП являются результатом суммарного влияния различных факторов (в том числе генетических, гуморальных, психологических, психосоциальных), оказывающих регулирующее влияние на прием пищи [31, 48, 61].

Единого подхода к классификации НПП до настоящего времени не выработано. К основным диагностическим категориям относят нервную анорексию, нервную булимию и неспецифические расстройства ПП (eating disorders not otherwise specified, EDNOS), включающие в себя приступообразное (компульсивное) переедание (binge-eating disorder, BED) и синдром ночной еды (night eating syndrome – NES).

Распространен взгляд на НПП как на социально приемлемый вариант аддиктивного (зависимого) поведения, выражающийся в стремлении к уходу от реальности путем изменения своего психического состояния. Такой взгляд на проблему объединяет НПП с другими видами зависимостей. В их основе зачастую лежит стремление компенсировать хронический эмоциональный дефицит, недостаток теплоты в отношениях, заботы, внимания и любви [48, 52, 54, 62, 64].

Для выявления НПП используются различные опросники, из которых наиболее широко используется Голландский опросник пищевого поведения (англ. Dutch Eating Behavior Questionnaire – DEBQ) [63].

Инструмент высоко цитируется (почти 8000 цитирований в Google Scholar), переведен более чем на 15 языков, валидирован отечественными исследователями [315, 329, 334, 339].

Опросник DEBQ позволяет выявлять следующие НПП: экстернальный тип – вследствие преимущественной реакции на внешние стимулы при принятии решения о приеме пищи, без учета потребности организма в еде; эмоциогенный – когда прием пищи становится реакцией на эмоциональный дискомфорт; ограничительный – использование различных преднамеренных ограничений в питании в целях снижения или поддержания желаемой массы тела [50].

Экстернальное ПП характеризуется повышенной чувствительностью к внешним стимулам приема пищи (накрытый стол, принимающий пищу человек и др.), при этом нет достаточной реакции на внутренние стимулы (чувство голода, метаболические изменения, наполнение желудка и его моторика). Такие пациенты едят неосознанно, вне зависимости от времени последнего приема пищи,

определяющее значение имеет доступность продуктов, что приводит к перееданию «за компанию», перекусам «по дороге», перееданию в гостях, покупке излишка продуктов. При экстернальном ПП стимулом к приему пищи является не только повышенный аппетит, но и медленно формирующееся, неполноценное чувство насыщения – возникновение сытости запаздывает по времени и ощущается лишь как механическое переполнение желудка.

В случае эмоциогенного ПП (гиперфагическая реакция на стресс) стимулом к приему пищи является эмоциональный дискомфорт – пациент ест не потому, что голоден, а потому, что беспокоен, тревожен, удручен, раздражителен, обижен – «заедает свои проблемы». Это связывают с неадекватной interoцептивной чувствительностью и ошибочным восприятием физиологических симптомов, ассоциированных с эмоциями, как внутреннее состояние голода [330].

У людей с гармоничным ПП типичным адаптивным ответом на плохое настроение является потеря аппетита, потому что дистресс обычно связан с физиологическими реакциями, которые имитируют физиологические корреляты сытости, например, замедление моторики желудка и высвобождении глюкозы в кровоток [195].

Однако так называемые эмоциональные едоки показывают нетипичный ответ на дистресс потреблением энергоемкой пищи и, таким образом, дополнительных калорий, что может привести к увеличению веса и, в конечном счете, ожирению [215, 224, 247]. Согласно психосоматической теории, эта нетипичная стрессовая реакция формируется в детстве, когда ребенка кормят в ответ на эмоциональные раздражители, а не на сигналы голода [131]. С годами это приводит к девиантному ПП, и прием пищи в ответ на негативные эмоции служит средством снижения тревожности [296].

Ограничительное ПП проявляется избыточными пищевыми самоограничениями, сменяющимися периодами переедания, что сопровождается новым интенсивным набором массы тела. Подобные «качели» приводят к состоянию хронического психологического стресса: в период ограничений человек страдает от сильного голода, а во время переедания – от того, что вновь

набирает лишнюю массу тела. При ограничительном ПП снижается самооценка, формируются чувство вины, отвращение к себе, убеждение в бесперспективности терапии. Эмоциональная нестабильность, возникающая во время применения строгих диет, получила название «диетической депрессии», которая часто приводит к отказу от дальнейшего соблюдения диеты, новому интенсивному набору массы тела и рецидиву ожирения [25, 42, 64].

Пищевое поведение определяется аппетитом – феноменом, отражающим взаимодействие биологической регуляции внутреннего состояния организма и адаптации к внешнему миру [64].

Аппетит регулируется скоординированным взаимодействием между кишечником, жировой тканью и мозгом. Основным центром регуляции аппетита является гипоталамус, где взаимодействие между орексигенными нейронами (в вентромедиальной части аркуатного ядра), экспрессирующими нейропептид Y (NPY) и агути-связанный протеин (AgRP), и анорексигенными (в вентролатеральной части аркуатного ядра), экспрессирующими проопиомеланокортин кокаин (POMC) и кокаин/амфетамин-регулируемый транскрипт (CART), контролирует энергетический гомеостаз.

POMC дает начало пептидным продуктам, включая АКТГ, альфа, бета и гамма МСГ, бета-эндорфин [250].

Активация POMC-экспрессирующих нейронов в гипоталамическом аркуатном ядре запускает высвобождение α -MSH, который активирует рецепторы меланокортина MC3R и MC4R в паравентрикулярном ядре, что приводит к подавлению потребления пищи и увеличению энергозатрат. Увеличение потребления пищи и ожирение рассматриваются как результат делеции *MC3R* и *MC4R* [83, 303].

С другой стороны, стимуляция AgRP-экспрессирующих нейронов в гипоталамическом дугообразном ядре высвобождает AgRP пептид, который антагонизирует действие α – MSH на MC4R, тем самым увеличивая потребление пищи.

Две основные группы периферических сигналов информируют мозг об энергетическом состоянии организма: кратковременные сигналы, вырабатываемые желудочно-кишечным трактом, и долговременные сигналы, продуцируемые жировой тканью. Существует множество анорексигенных гормонов кишечника, вызывающих потерю аппетита, к ним относятся: холецистокинин (ССК), глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1), пептид YY (PYY) и оксинтомодулин (ОХМ) [179, 222, 231, 264]. Гормоны поджелудочной железы, такие как панкреатический полипептид (РР), глюкагон, инсулин и амилин также проявляют анорексигенное действие [93, 181, 232, 262].

Жировая ткань продуцирует анорексигенные сигналы - лептин, адипонектин, резистин [86, 137, 205]. Единственным периферическим гормоном с орексигенным действием является грелин, вырабатываемый в кишечнике [191].

Лептин – это адипоцитокин, который относят также и к гормонам, он секретируется в основном адипоцитами, и некоторыми другими тканями, например, слизистой оболочкой желудка, и действует как сигнальная молекула, участвуя в регуляции массы тела. Достигая мозга, лептин влияет на гипоталамические рецепторы, приводя к уменьшению аппетита, стимулируя потребление энергии и потерю массы тела [228, 259].

Рецептор лептина (LEPR) принадлежит к суперсемейству цитокиновых рецепторов и представляет собой трансмембранный белок со многими сплайсинговыми изоформами (одна длинная изоформа и несколько коротких изоформ). Длинная изоформа LEPR биологически активна и обильно экспрессируется в гипоталамусе, где она активирует датчик сигналов янус-киназы и систему активации транскрипции (STAT), что приводит к изменениям транскрипции или трансляции гипоталамических нейропептидов.

Активация рецептора лептина вызывает снижение секреции нейропептида Y, самого мощного эндогенного стимулятора аппетита. Параллельно происходит снижение секреции агути-связанного белка, который является антагонистом анорексигенных рецепторов меланокортина 1 и 4 [235].

Помимо периферических сигналов, деятельность орексигенных и анорексигенных нейронов гипоталамуса регулируется посредством синаптической передачи, реализуемой с участием аминокислотных нейротрансмиттеров, основными из которых являются глутамат и гамма-аминомасляная кислота.

При стимуляции глутамат выделяется в синаптическую щель и реализует свои эффекты посредством связывания с постсинаптическими рецепторами, будь то ионотропные (N-метил-D-аспартат (NMDA), D,L-альфа-амино-3-гидрокси-5-метилизоксазолпропионовая кислота (AMPA), каиновая кислота) или метаботропные рецепторы (mGluR), присутствующие как в нейронах, так и астроцитах [160].

Интрацеребровентрикулярное введение глутамата, также как и его введение в латеральную область гипоталамуса, или его возбуждающих аминокислотных агонистов, каиновой кислоты, AMPA или NMDA, быстро вызывает интенсивное потребление пищи у крыс [138, 226].

Аналогично, интрацеребровентрикулярное введение агониста mGluR5 стимулирует питание у грызунов, в то время как антагонист рецепторов mGluR5 замедляет его [317]. Вышеупомянутые исследования подтверждают роль передачи сигналов глутамата для активации потребления пищи.

Для того, чтобы оценить влияние глутамата на NPY/AgRP и POMC/CART-экспрессирующие нейроны, Т. Liu и соавт. [173] проводили исследования на мышах, лишенных NMDA-рецепторов на AgRP и на POMC нейронах. Авторы обнаружили, что NMDA-рецепторы на AgRP нейронах, но не на POMC-экспрессирующих нейронах, играют критическую роль в контроле энергетического баланса, поскольку активация AgRP-высвобождающих нейронов натошак связана со значительным увеличением глутаматергического ввода [173].

Y. Yang и соавт. [204], используя электрофизиологические, фармакологические и оптогенетические методы исследования, обнаружили, что лишение пищи повышает возбуждающий синаптический вклад. По данным этих авторов, кишечный грелин действует на пресинаптические рецепторы для

увеличения высвобождения глутамата и активации NPY/AgRP-экспрессирующих нейронов через ионотропные глутаматные рецепторы.

Особенности пищевого поведения, наряду с генетической предрасположенностью, вовлечены в этиопатогенез ожирения [185, 260].

Молекулярно-генетические механизмы СД2 и ожирения пересекаются: по данным полногеномных исследований, шесть генетических локусов, ассоциированных с ожирением, предрасполагают также и к развитию СД2, и среди них - ген рецептора к меланокортину 4 типа (*MC4R*) [21, 110, 152, 190, 244, 327]. При этом механизм, посредством которого осуществляется влияние гена *MC4R* на предрасположенность к ожирению и СД2, не ясен.

Ген *MC4R* экспрессируется в ядрах гипоталамуса, вовлечен в сигнальный путь «лептин-меланокортин», регулирует аппетит, потребление пищи и поддержание энергетического гомеостаза путем интеграции сигналов его агониста α -меланоцит-стимулирующего гормона и его антагониста – Agouti-связанного пептида, что продемонстрировано на мышах [168]. Результатом стимуляции рецепторов меланокортина мозга является снижение потребления пищи и потеря веса.

Данные крупных мета-анализов полногеномных исследований, выполненных в европейских и азиатских популяциях, подтверждают роль аллельных вариантов гена *MC4R* (*rs17782313*) в развитии СД2 [152, 244, 327]. В Российской Федерации показана ассоциация другого полиморфного маркера гена *MC4R* (*rs571312*) с СД2 у русских жителей г. Тюмень [21].

С другой стороны, варианты гена *MC4R* *rs17782313* являются одними из наиболее значимых в этиологии ожирения. Так, взаимосвязь минорного аллеля С полиморфного маркера *rs17782313* гена *MC4R* с повышенным ИМТ неоднократно продемонстрирована в исследованиях [14, 186, 202, 299].

Несмотря на то, что взаимосвязь гена *MC4R* с массой тела и СД2 неоднократно установлена многочисленными исследованиями, точный механизм данного влияния не ясен.

Существует точка зрения, согласно которой MC4R взаимодействует с серотониновыми и допаминовыми рецепторами, что объясняет возможное участие MC4R в регуляции настроения [82]. Использование у нокаутных мышей по гену *MC4R* антидепрессанта d-фенфлурамина (агониста серотониновых 2C-рецепторов) показало снижение эффекта антидепрессанта [82, 166, 284]. На молекулярном уровне было подтверждено, что при стресс-индуцированной адаптации запускается синаптическая передача сигналов с участием MC4R в зоны мозга, связанные с вознаграждением и повышенной выработкой допамина [94]. Исследования на животных показали, что дефицит рецепторов к меланокортину 4-го типа может приводить к повышенному потреблению пищи в целом, так и к предпочтению жирной пищи [140, 175].

Полиморфный маркер *rs17782313* связан с депрессивным настроением и обусловленным этим фактом увеличением приема пищи [104]. В двух исследованиях чилийских детей, страдающих ожирением и имеющих генотип C/C полиморфного маркера *rs17782313*, было показано увеличение пищевого удовольствия при употреблении сладкой пищи [241, 242]. Исследования, как на животных моделях, так и на людях выявили ассоциацию полиморфного маркера *rs17782313* гена *MC4R* с употреблением алкоголя [99].

Рядом авторов получены данные о роли маркера *rs17782313 MC4R* в формировании нарушений пищевого поведения по типу переедания, а также в развитии депрессии. А. Horstmann и соавт. [151] обнаружили, что у гомозиготных носителей аллеля C увеличен объем серого вещества в структурах головного мозга, регулирующих пищевое поведение, а также выше показатели эмоционального переедания, причем данная взаимосвязь прослеживалась только у женщин.

Z. Yilmaz и соавт. [104] впервые сообщили о том, что ассоциация полиморфного маркера *rs17782313* гена *MC4R* (аллель C) повышенным ИМТ реализуется через его взаимосвязь с эмоциогенным пищевым поведением.

Рецептор лептина кодируется геном, расположенным на хромосоме 1p31, состоящим из 20 экзонов, 19 интронов, размером более 70 kb.

Однонуклеотидные мутации (SNP) гена рецептора лептина (*LEPR*), которые приводят к преждевременной терминации внутриклеточного домена белка, считаются ответственными за ожирение. В частности, полиморфизм *rs1137101* приводит к аминокислотной замене глутамина на аргинин во внеклеточной области *LEPR*, что может иметь потенциальные функциональные последствия [300].

В различных этнических группах, однонуклеотидные полиморфизмы гена рецептора лептина ассоциированы с ожирением, инсулинорезистентностью, СД2 и уровнем лептина в крови [122].

Полиморфный маркер *LEPR rs1137101* (Q223R) ассоциирован с СД2 в популяции русских, украинцев, греков, с ожирением и уровнем лептина у жителей Индонезии и в европеоидных популяциях, а также с синдромом поликистозных яичников [4, 92, 122, 153, 227].

Выявление психологических и биологических причин нарушений пищевого поведения, приводящего к развитию СД2 и ожирению, может в дальнейшем обеспечить более эффективное управление весом у пациентов и улучшение качества жизни или выздоровление. В мире накоплен опыт исследований роли наследственности в этиологии нарушений пищевого поведения, многие из которых выполнены близнецовым или семейными методами.

Систематические генетико-эпидемиологические исследования нарушений пищевого поведения ведутся в США под руководством K.S. Kendler в Вирджинском институте психиатрии и генетики поведения на материале близнецового регистра штата Вирджиния. По данным этого регистра, коэффициент наследуемости одного из расстройств пищевого поведения – нервной булимии – составил 55%, компульсивного переедания – 49% [314, 320].

Близнецовые исследования показали наличие общих генетических факторов нарушений пищевого поведения и тревожных расстройств [15, 64, 292].

Известно, что различные формы аддиктивного поведения имеют тенденцию сочетаться или переходить друг в друга, что доказывает общность механизмов их функционирования [66]. Например, курильщик с многолетним стажем,

отказавшись от сигарет, может испытывать постоянное желание есть. Человек, зависимый от героина, часто пытается поддержать ремиссию с помощью употребления более легких наркотиков или алкоголя [34]. Следовательно, несмотря на кажущиеся внешние различия, рассматриваемые формы поведения имеют принципиально схожие психологические механизмы. В связи с этим выделяют общие признаки зависимого поведения.

Р. Яacob и соавт. [322] выдвинули предположение, что проблема генетической наследуемости метаболических заболеваний может напрямую зависеть от генов, характеризующих психологические зависимости.

Одним из потенциальных механизмов формирования зависимого поведения являются нарушения функционирования нейромедиаторов и процессов нейротрансмиссии, что лежит в основе гипотезы формирования широкого спектра психических расстройств и нервных заболеваний. Такие ключевые системы, как дофаминергическая и серотонинергическая, а также глутаматергическая, достаточно широко изучены в связи с развитием психических заболеваний (шизофрении), депрессивных расстройств, алкоголизма, наркологической и игровой зависимости, суицидального поведения [28].

Однако исследований нарушений пищевого поведения и связанных с ним метаболических заболеваний, прежде всего СД2 типа и ожирения, как в России, так и в мире недостаточно.

Данные литературы о взаимосвязи расстройств пищевого поведения с СД2 противоречивы. Так, ряд авторов не выявили влияния расстройств пищевого поведения на риск развития СД2 [132, 155, 165, 233].

Ж.Е. Mitchell и соавт. [129] на достаточно большой выборке пациентов с ожирением (2 225 человек) показали, что компульсивное переедание было ассоциировано с нарушенной гликемией натощак.

Первым исследованием, продемонстрировавшим значительную связь между компульсивным перееданием, нервной булимией и риском СД2, стала работа J.G. Johnson и соавт. [221], включавшая 4 651 человек. Среди лиц с компульсивным перееданием наблюдалась более высокая распространенность СД2 по сравнению

с лицами без компульсивного переедания (6,0 и 2,7% соответственно, $P<0,05$). Аналогичным образом, среди пациентов с нервной булимией распространенность СД2 была выше, чем у пациентов без расстройств пищевого поведения (9,1 и 2,7%; соответственно, $P<0,05$).

А. Раевуогі и соавт. [201] обследовали 2342 пациента с расстройствами пищевого поведения (включая 171 человек с компульсивным перееданием и 1260 - с нервной булимией) и 9368 лиц контрольной группы (включая 684 человек без компульсивного переедания и 5040 - без нервной булимии).

Распространенность СД2 в начале наблюдения составила 15,2% в группе компульсивного переедания и 2,2% в группе без компульсивного переедания ($P<0,001$); 1,5% в группе нервной булимии и 0,3% в группе без нервной булимии ($P<0,001$). Через 16 лет наблюдения, частота новых случаев СД2 составила 16,0% в группе компульсивного переедания против 2,47% в группе без компульсивного переедания ($P<0,05$); 2,94% в группе нервной булимии против 1,71% в группе без нервной булимии ($P<0,05$). Таким образом, компульсивное переедание увеличивало риск новых случаев СД2 в 6,5 раз, а нервная булимия - в 1,7 раз.

Результаты А. Раевуогі и соавт. [201] показывают, что компульсивное переедание и нервная булимия связаны как с долей существующих случаев СД2, так и с появлением новых случаев СД2.

Эти результаты согласуются с исследованием Р. de Jonge и соавт. [124], проведенного в 2014 году, включившего 52 095 взрослых лиц из 19 стран, из них 2580 имели СД2. Оба расстройства пищевого поведения – и компульсивное переедание (OR 2,6; $P<0,001$) и нервная булимия (OR 2,14; $P=0,003$) повышали риск развития СД2.

Систематический обзор и мета-анализ десяти из 1057 исследований подтвердил повышенный риск развития СД2 у лиц с нервной булимией и компульсивным перееданием [98].

Особый интерес в данном аспекте представляет исследование глутаматергической системы. Глутамат является наиболее распространенным возбуждающим нейромедиатором центральной нервной системы (ЦНС)

млекопитающих, который обеспечивает проведение нервных импульсов через глутаматергические синапсы в мозге.

Глутамат, как и другие нейротрансмиттеры, оказывает свое плеiotропное действие путем взаимодействия с различными типами рецепторов. Вклад полиморфных вариантов генов глутаматных рецепторов в развитие нарушений пищевого поведения ранее систематически не изучался. Есть только единичные работы по ассоциации генов глутаматергической системы с нарушенным пищевым поведением [150].

Вместе с тем, глутаматергическая система играет роль ключевого звена множества неврологических и психиатрических заболеваний. Доказана роль нарушений метаболизма глутамата в патогенезе более чем 30 нозологий [19].

В тоже время, имеется достаточно данных по ассоциации полиморфных вариантов генов каинатного рецептора глутамата типа 5 (*GRIK5*) и NMDA-рецептора глутамата 2B (*GRIN2B*) с биполярными расстройствами, психическими заболеваниями, задержкой психического развития, заболеваниями нервной системы [25, 29, 43].

Полученные ранее данные свидетельствуют о том, что полиморфные варианты генов глутаматных рецепторов могут быть важным фактором риска развития заболеваний, связанных с нарушенным пищевым поведением.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Дизайн: одномоментное сравнительное исследование.

Критерии включения в основную группу:

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

Критерии исключения для основной группы:

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

Критерии включения в контрольную группу:

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

Критерии исключения для контрольной группы:

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

Этническую принадлежность выясняли путем индивидуального опроса, учитывая данные до третьего поколения.

Диссертационная работа выполнена на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский

государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – академик РАН Павлов В.Н.). Молекулярно-генетические исследования проводились на базе Института биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук (директор – член-корр. РАО Хуснутдинова Э.К.).

Этические принципы. Исследование проводилось в соответствии с положениями Конституции Российской Федерации и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями человека».

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Все лица, участвовавшие в исследовании, подписывали информированное согласие, утвержденное локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (председатель - д.м.н., профессор Хасанов А.Г.).

В исследование при добровольном информированном согласии в соответствии с критериями включения и исключения были набраны в группу участников исследования с СД2 536 неродственных участников исследования женского (n=404) и мужского (n=132) пола, в группу контроля 1476 неродственных участников исследования женского (n=842) и мужского (n=634) пола. Набор произведен из пациентов, состоящих на диспансерном наблюдении клинических баз поликлиник г. Уфы, ГБУЗ РБ «Верхнеяркеевская ЦРБ» (главный врач – Х.М. Мухамадиев).

Дизайн исследования схематично представлен на рисунке 2.

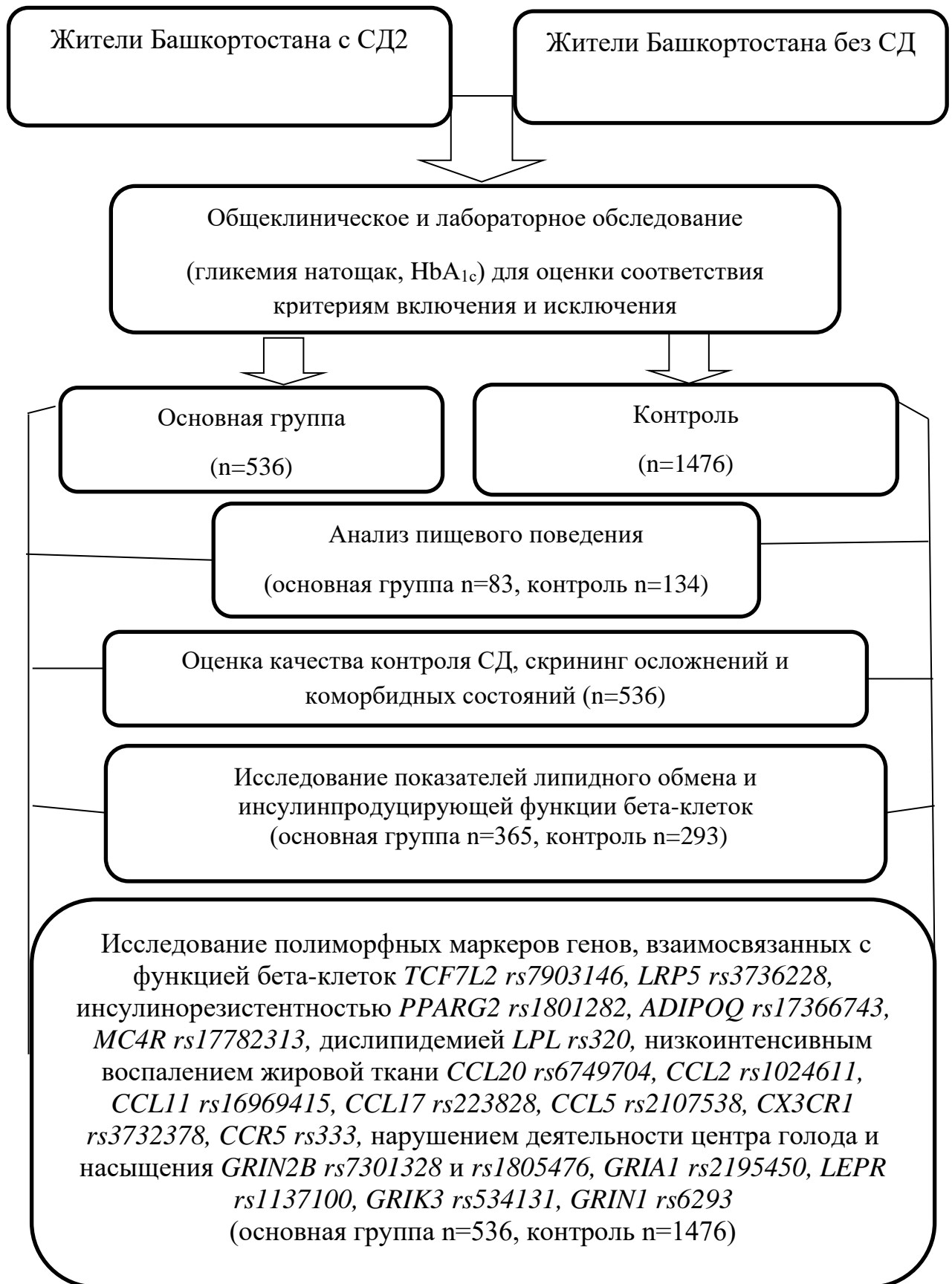


Рисунок 2 - Дизайн исследования.

2.2 Общая характеристика групп исследуемых

В исследование включено 2012 неродственных участников исследования, из которых 536 участников имели СД2 и были отнесены в основную группу (из них 326 татар (82 мужчины и 244 женщины) – 60,8% и 210 русских (50 мужчин и 160 женщин – 39,2%), а 1476 условно здоровых участников исследования составляли группу контроля (727 татар (353 мужчин и 374 женщины) - 49,1% и 749 русских (281 мужчин и 468 женщин) – 50,7%).

Анализ ассоциаций изученных полиморфных маркеров с СД2 первоначально проведен отдельно в этнических группах русских и татар. Для увеличения мощности данного исследования, был выполнен мета-анализ ассоциаций изученных полиморфных маркеров с СД2.

В основную группу вошли 132 (24,6%) мужчин и 404 (75,4%) женщин, медиана (25; 75 перцентиль) возраста которых на момент обследования составляла 62,0 (55,0; 69,0) года. Медиана (25; 75 перцентиль) возраста дебюта СД2 составила 54,0 (48,0; 61,0) лет, а медиана (25; 75 перцентиль) длительности СД2 – 6,0 (3,0; 11,0) лет. Среди больных СД2 в сельской местности проживают 250 человек (46,6%), 286 (53,4%) - жители города Уфа. Отягощенную наследственность по СД2 имели 166 (31%) пациентов основной группы.

Нормальную массу тела имели 63 (13,4%) пациента основной группы, избыточную массу тела 170 (36,1%), страдали ожирением первой степени 162 (34,4%), второй - 59 (12,5%) третьей – 17 (3,6%).

В контрольную группу вошли 634 (43%) мужчины и 842 (57%) женщины, медиана (25; 75 перцентиль) возраста которых составляла 47,0 (40,0; 55,0) лет, практически здоровых, неродственных между собой, без признаков сахарного диабета в медицинском анамнезе. Из них 250 (16,9%) исследуемых в группе контроля - жители сельской местности, 1276 (83,1%) - жители города Уфа. Нормальную массу тела имели 239 (32,1%) участников контрольной группы, избыточную массу тела 286 (38,4%), страдали ожирением первой степени 147 (19,8%), второй - 48 (6,5%) и третьей – 24 (3,2%).

Следует отметить, что основным принципом формирования основной группы было наличие СД2. При этом участники исследования в исследуемых группах были сопоставимы по возрасту ($P>0,05$) и этнической принадлежности ($P>0,05$).

2.3 Методы исследования

Всем участникам настоящего исследования было проведено общеклиническое обследование с оценкой жалоб, изучена наследственная отягощенность, проанализированы истории болезни и объективные данные клинических обследований. Результаты общеклинического обследования, продолжительность заболевания, паспортные данные, полный клинический диагноз, антропометрические данные, клинико-лабораторные и инструментальные исследования отражены в индивидуальной медицинской карте.

Клинический диагноз СД2 определялся согласно диагностическим критериям Всемирной организации здравоохранения (1999-2013 гг.): концентрация глюкозы натощак в плазме крови более 7,0 ммоль/л, либо концентрация глюкозы в плазме более 11,1 ммоль/л спустя 2 часа после проведения ПГТТ.

Форма диабетической нейропатии устанавливалась при наличии характерных жалоб (парестезии, которые проявляются ощущением «ползания мурашек», снижение чувствительности, боли, онемение в ногах, «синдром беспокойных ног», зябкость ног, гипестезия - проявляется выпадением чувствительности по типу «чулок» и «перчаток» и др.), а также при осмотре ног с исследованием вибрационной чувствительности с помощью градуированного камертона (128 Гц) на медиальной поверхности головки 1-й плюсневой кости. Тактильную чувствительность проверяли касанием монофиламентом (массой 10 грамм) подошвенной поверхности стопы в проекции головок плюсневых костей и дистальной фаланги 1 пальца, температурную чувствительность - касанием теплым/холодным предметом, болевую - покалыванием неврологической иглой.

Пациенты осматривались офтальмологом для верификации диабетической ретинопатии. Состояние глазного дна оценивалось с использованием классификации диабетической ретинопатии [1].

Верификацию диабетической нефропатии проводили согласно классификации стадий ХБП у больных СД2 по уровню скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и альбуминурии [1].

Антропометрическое исследование включало измерение роста, стоя на стандартном медицинском ростомере с точностью до 0,5 см, определение массы тела на электронных стационарных весах напольного типа «ВМЭН-150-50 / 100-Д2-А» (Россия) с точностью до 50 грамм.

Массу тела оценивали с использованием индекса массы тела (ИМТ, или индекс Кетле), рассчитываемым по формуле: масса (кг)/рост (м^2). По классификации ВОЗ (1997) ИМТ интерпретировался следующим образом: дефицит массы тела ($\text{ИМТ} < 18,5 \text{ кг/м}^2$), нормальная масса тела (ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м^2), избыточная масса тела (ИМТ от 25,0 до 29,9 кг/м^2), ожирение I степени (ИМТ от 30,0 до 34,9 кг/м^2), ожирение II степени (ИМТ от 35,0 до 39,9 кг/м^2), ожирение III степени ($\text{ИМТ} \geq 40,0 \text{ кг/м}^2$).

2.3.1 Общеклинические методы

Определение уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) проводили методом точечной фотометрии на биохимическом анализаторе «Olimpus» фирмы «Abbott» (Германия) наборами Beckman Coulter. Определение содержания С-пептида в сыворотке крови проводили методом ферментативно-усиленной хемилюминесценции на автоматическом анализаторе IMMULITE фирмы Diagnostic Products Corporation (США) с использованием реактивов фирмы Diagnostic Products Corporation.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по стандартной формуле СКD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Был использован on-line калькулятор, размещенный на сайте https://www.msmanuals.com/medical-calculators/GFR_CKD_EPI-ru.htm.

Формула СКD-EPI является приоритетной, так как лучше соотносится с референтными методами определения СКФ и не требует приведения к стандартам площади тела $1,73 \text{ м}^2$ что исключает погрешность у людей с избыточной массой тела.

Гликированный гемоглобин (HbA1c) определяли с помощью теста HbA1c, который был сертифицирован в соответствии с Программой стандартизации гликогемоглобина Naional Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) и нормализован до контрольных значений.

2.3.2 Анкетирование

Для анкетирования были использованы следующие опросники пищевого поведения.

1. Голландский опросник пищевого поведения DEBQ (The Dutch Eating Behaviour Questionnaire) для выявления ограничительного, эмоциогенного и экстернального пищевого поведения [330]. Вопросы 1-10 представляют шкалу ограничительного пищевого поведения, для которого характерны хаотичные, резкие ограничения в приемах пищи, которые не выдерживаются больными в течение длительного периода, что ведет к декомпенсации в психической и вегетативной сферах, и в конечном итоге – к развитию «диетической депрессии» [20, 24].

Вопросы 11- 23 – шкала эмоционального пищевого поведения, при котором желание поесть возникает в ответ на негативные эмоциональные состояния.

Вопросы 24-33 – шкала экстернального пищевого поведения, при котором желание поесть стимулирует не реальное чувство голода, а внешний вид еды, ее запах, текстура либо вид других людей, принимающих пищу.

Средние показатели ограничительного, эмоциогенного и экстернального пищевого поведения для людей с нормальным весом составляют 2,4, 1,8 и 2,7 балла соответственно. Если по какой-либо из шкал набрано баллов больше среднего значения, то можно диагностировать нарушения в пищевом поведении.

2. Тест отношения к приему пищи (англ. Eating Attitudes Test (EAT-26) для скрининга нервной анорексии и нервной булимии. Если суммарный балл шкалы превышает значение 20, то есть высокая вероятность расстройства пищевого поведения.

3. Тест уровня импульсивности В.А. Лосенкова. Испытуемому предлагают опросник с четырехбальной шкалой ответов по каждому вопросу. В процессе обработки результатов подсчитывают величину показателя импульсивности «Пи». Он представляет собой сумму баллов, набранную по шкалам всего опросника.

Импульсивность - эта черта, противоположная волевым качествам целеустремленности и настойчивости. Чем больше величина показателя импульсивности «Пи», тем больше показатель импульсивности.

Если величина «Пи» находится в пределах 66-80, то импульсивность высокого уровня (выражена сильно); если его величина 35-65, то уровень ее средний (импульсивность умеренная); если 34 и меньше – то импульсивность низкого уровня. Высокий уровень импульсивности характеризует человека с недостаточным самоконтролем в общении и деятельности. Импульсивные люди часто имеют неопределенные жизненные планы, у них нет устойчивых интересов, и они увлекаются то одним, то другим.

Люди с низким уровнем импульсивности, наоборот, целенаправленны, имеют ясные ценностные ориентации, проявляют настойчивость в достижении поставленных целей, стремятся доводить начатое до конца.

2.3.3 Молекулярно-генетический анализ

Выделение геномной ДНК. ДНК выделяли из периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Кровь набирали в вакутейнеры с консервантом, в качестве которого использовался ЭДТА в соотношении с кровью 1:4. Для выделения ДНК к 5 мл крови добавляли 30 мл лизирующего буфера (320 мМ сахарозы, 1% тритон X-100, 5мМ MgCl₂, 10мМ трис-HCl, pH 7,6) и центрифугировали при 40 °С и 4000 об./мин. в течение 20 минут. Надосадочную жидкость сливали, к осадку добавляли 20 мл лизирующего буфера и центрифугировали при тех же условиях в течение 10 минут. К полученному осадку добавляли 800 мкл буфера Saline ЭДТА (25 мМ ЭДТА, pH 8,0, 75 мМ NaCl). Затем ресуспензировали полученный раствор и переносили его в двухмиллилитровые стерильные пластиковые пробирки, добавляли 80 мкл 10% SDS, 20 мкл протеиназы К (10 мг/мл) и инкубировали при 37 °С в течение 16 часов.

Экстракцию ДНК проводили в три этапа: раствором забуференного фенола (200 мкл меркаптоэтанола на 50 мл фенола – Трис-HCl, pH 7,8), смесью фенола – хлороформа (1:1) и хлороформом (2 мл изоамилового спирта на 48 мл хлороформа) в равных объемах (1000 мкл) с плавным перемешиванием на ротаторе в течение 10 мин., центрифугированием при 6000 об/мин в течение 10 минут и отбором водной фазы после каждого этапа. ДНК осаждали из раствора в стеклянных плоскодонных конических колбах объемом 50 мл 96% раствором охлажденного этанола в соотношении 1:3. Полученную ДНК промывали 70% раствором этилового спирта, подсушивали на воздухе, растворяли в деионизированной воде и хранили при -20 °С. Выделенную ДНК использовали для проведения ПЦР [47].

Амплификацию изученных локусов *ADIPOQ* rs17366743, *LPL* rs320, *LRP5* rs3736228, *MC4R* rs17782313, *CCL20* rs6749704, *CCL2* rs1024611, *CCL11* rs16969415, *CCL17* rs223828, *CCL5* rs2107538, *CX3CR1* rs3732378, *CCR5* rs333, *GRIN2B* rs7301328 и rs1805476, *GRIA1* rs2195450, *LEPR* rs1137100, *GRIK3*

rs534131, *GRIN1 rs6293* проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК на амплификаторе “Терцик” производства компании «ДНК-технология» (г. Москва) и T100 Thermal Cycler (Bio-Rad, США). Последовательности специфичных олигонуклеотидных праймеров, размеры амплифицируемых фрагментов представлены в доступной литературе. Для амплификации использовали реакционную смесь объёмом 25 мкл, которая содержала 2,5 мкл 10xTaq-буфера (67 mM трис-HCl (pH 8,8), 16,6 mM (NH₄)₂SO₄, 2,5mM MgCl₂, 0,01% Tween-20), 0,1 мкг геномной ДНК, смесь dNTP (dATP, dGTP, dCTP, dTTP по 200 мкМ каждого), 1 ед. ДНК-полимеразы *Termus aquaticus* (производства фирмы «Силекс», г. Москва) и 5-10 пМ локуспецифичных олигонуклеотидных праймеров. Режим амплификации был следующим: предварительная денатурация (94 °C, 4 мин.), 27-30 циклов амплификации: денатурация – 94 °C, 45 сек.; отжиг – 60°C, 45 сек.; синтез – 72 °C, 45 сек., завершающий синтез (72 °C, 7-10 мин.).

Рестрикционный анализ. Для определения нуклеотидных замен проводили гидролиз амплифицированных фрагментов соответствующей рестриктазой. Рестрикцию полиморфных маркеров *rs17366743* гена *ADIPOQ*, *rs320* гена *LPL*, *rs3736228* гена *LRP5*, *rs17782313* гена *MC4R*, *rs6749704* гена *CCL20*, *rs1024611* гена *CCL2*, *rs16969415* гена *CCL11*, *rs223828* гена *CCL17*, *rs2107538* гена *CCL5*, *rs3732378* гена *CX3CR1*, *rs333* гена *CCR5*, *rs7301328* и *rs1805476* гена *GRIN2B*, *rs2195450* гена *GRIA1*, *rs1137100* гена *LEPR*, *rs534131* гена *GRIK3*, *rs6293* гена *GRIN1* проводили с помощью эндонуклеаз рестрикции RsaI, HindIII, DraIII, BcnI при температуре 37°C согласно рекомендациям фирм-производителей.

Электрофорез. Фрагменты ДНК размером менее 600 пар оснований после амплификации и рестрикции разделяли при помощи электрофореза в 7% полиакриламидном геле (ПААГ) (исходное соотношение акриламида и метиленбисакриламида – 29:1). Электрофорез проводили в 1×ТБЕ буфере (0,089 М трис-HCl; 0,089 М борная кислота; 0,002 М ЭДТА, pH=8,0) при напряжении 300В. Перед нанесением на гель пробы смешивали в соотношении 5:1 с краской,

содержащей 0,25% бромфенолового синего, 0,25% ксиленцианола и 15% фикола. После окончания электрофореза гель окрашивали раствором бромистого этидия и визуализировали в проходящем ультрафиолетовом свете. Фиксацию результатов электрофореза проводили с использованием гель-документирующей системы Vilber Lourmat (Франция).

ПЦР в режиме реального времени по технологии Taqman. Полиморфные маркеры *rs7903146* гена *TCF7L2*, *rs1801282* гена *PPARG2* изучали с помощью амплификации и флуоресцентной детекции с помощью амплификатора CFX96 Touch (BioRad, США) и набора ООО «ТестГен» (г. Ульяновск, Россия). Наборы включают все реагенты, достаточные для постановления 400/600/1200 реакций амплификации в 10 мкл реакционной смеси по одному локусу.

Последовательности праймеров, флуоресцентных зондов и условия амплификации полиморфных маркеров *rs7903146* гена *TCF7L2* и *rs1801282* гена *PPARG2* доступны в литературных источниках.

2.4 Статистическая обработка данных

Статистический анализ полученных данных проведен с применением пакета прикладных программ Microsoft Excel, версия 7.0, IBM SPSS Statistics v.22 (SPSS Inc., США); STATISTICA (StatSoft Inc. версия 6,0, США). Гипотеза о нормальности распределения проверялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Учитывая, что распределение большинства изученных признаков было отличным от нормального, применяли методы непараметрической статистики.

Межгрупповые различия по количественному признаку оценивали с помощью критерия Манна-Уитни и ANOVA Краскела-Уоллиса. Взаимосвязь признаков изучали с помощью рангового корреляционного анализа Спирмена, многофакторного пошагового регрессионного анализа. Переменные с распределением, отличным от нормального, перед включением в многофакторные модели подвергали логарифмированию. Данные представлены как медианы (25-е; 75-е процентиля) [60].

Размер выборки рассчитывали с помощью программного обеспечения Quanto v.1.2.4 исходя из ожидаемой мощности анализа 80% на основе частот минорных аллелей (MAF) исследованных SNP-кандидатов (1000Genomes), с учетом распространенности СД2 в РФ по состоянию на 01.01.2021 3%, среди мужчин 2%, среди женщин 4%, OR 1,5-2,0 и уровне значимости 0,05 (Таблица 1) [73, 180].

Таблица 1 - Расчетный размер выборки для проведения анализа ассоциаций исследованных полиморфных маркеров с СД2

Ген, SNP	MAF	N (мужчины/женщины)
<i>CCL2 rs1024611</i>	<i>G</i> 0,36	133 (119/150)
<i>CCL11 rs16969415</i>	<i>T</i> 0,08	361 (321/412)
<i>CCL17 rs223828</i>	<i>T</i> 0,12	257 (229/293)
<i>CCL20 rs6749704</i>	<i>C</i> 0,23	162 (145/184)
<i>CCL5 rs2107538</i>	<i>T</i> 0,31	139 (125/158)
<i>CX3CR1 rs3732378</i>	<i>G</i> 0,23	162 (145/184)
<i>CCR5 rs333</i>	<i>D</i> 0,18	190 (169/216)
<i>LEPR rs1137100</i>	<i>G</i> 0,32	138 (123/156)
<i>GRIN2B rs7301328</i>	<i>C</i> 0,44	129 (115/145)
<i>GRIN2B rs1805476</i>	<i>C</i> 0,42	129 (116/145)
<i>GRIA1 rs2195450</i>	<i>T</i> 0,11	276 (245/314)
<i>TCF7L2 rs7903146</i>	<i>T</i> 0,23	162 (145/184)
<i>LRP5 rs3736228</i>	<i>T</i> 0,12	257 (229/293)
<i>PPARG2 rs1801282</i>	<i>G</i> 0,18	190 (169/216)
<i>ADIPOQ rs17366743</i>	<i>C</i> 0,08	361 (321/412)
<i>MC4R rs17782313</i>	<i>C</i> 0,24	158 (141/179)
<i>LPL rs320</i>	<i>G</i> 0,26	151 (135/172)

Таким образом, размер выборки данного исследования (n=536 для пациентов с СД2 и n=1476 для контрольной группы) был определен как достаточный для обнаружения ассоциаций между исследованными полиморфными маркерами и СД2.

Степень ассоциаций оценивали в значениях показателей отношения шансов (Odds Ratio, OR). OR=1 рассматривали как отсутствие ассоциации; OR более 1 как положительную ассоциацию («фактор предрасположенности»), OR менее 1 – как отрицательную ассоциацию аллеля или генотипа с заболеванием («фактор устойчивости»). Доверительный интервал представляет собой интервал значений, в пределах которого с вероятностью 95% находится ожидаемое значение OR.

Анализ ассоциаций изученных полиморфных маркеров с СД2 проведен в этнических группах русских и татар, после чего, для усиления мощности исследования, выполнен мета-анализ при помощи программного обеспечения PLINK 1.9 [268]. Для вычисления среднего значения OR для аллелей и уровня значимости при мета-анализе рассматривались модели фиксированного и случайного эффекта.

Модель фиксированного эффекта предполагает, что все различия между исследованиями, включенными в мета-анализ, обусловлены только малыми размерами выборок, и наблюдается один для всех анализируемых популяций эффект изученного аллеля. Модель со случайными эффектами предполагает, что наблюдаемые различия между популяциями, включенными в анализ, обусловлены особенностями выборок и различиями эффекта в выборках.

Выбор модели мета-анализа основывался на показателе гетерогенности выборок Q (критерий Кохрена). При выраженной гетерогенности выборок ($P < 0,10$) использовалась модель со случайными эффектами, при однородности выборок ($P > 0,10$) применялась модель фиксированного эффекта [37].

Для определения оптимальной модели наследования и относительного риска заболевания (OR) по конкретным генотипам с поправкой на этническую принадлежность использована программа SNPStats (<https://www.snpstats.net/start.htm>) [44].

Для проверки соответствия эмпирического распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесию Харди-Вайнберга использовали точный критерий Фишера. Достоверность различий частот распределения изучаемых признаков в альтернативных группах определяли по критерию χ^2 с поправкой

Йетса на непрерывность и двустороннему варианту точного метода Фишера для четырехпольных таблиц [42]. При анализе использованы аддитивная, рецессивная, доминантная и сверхдоминантная модели наследования [44]. Выбор наиболее предпочтительной модели произведен с учетом наименьшего значения информационного критерия Акаике (AIC) [44].

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Для снижения вероятности ошибок первого рода (отвержение верной нулевой гипотезы) применяли поправку на множественность сравнений по методу Бенджамини-Хохберга с использованием FDR (false discovery rate)-теста, а также поправку Бонферони [128].

При выявлении ассоциаций полиморфных маркеров с СД2 или клинико-метаболическими показателями, проводили многофакторный анализ с включением в модель в качестве независимых ко-вариат возраста участников исследования, ИМТ, длительности диабета, показателя HbA1c, получаемой терапии.

Поиск комбинаций аллельных вариантов, ассоциированных с заболеванием, проводился с использованием алгоритма APSampler 3.6.0 (<https://code.google.com/p/apsampler>), использующего метод Монте-Карло с цепями Маркова (MCMC), основанный на байесовских подходах [78]. С целью поправки на множественность сравнений для снижения вероятности ошибки первого рода использовали пермутационный тест.

Для создания предиктивных моделей использовали метод логистической регрессии с пошаговым включением переменных. В уравнение регрессии включали переменные, коэффициенты для которых достигали уровня значимости $P_w < 0,05$ по критерию Вальда при нулевой гипотезе [65]. Помимо отдельных полиморфных маркеров, в качестве отдельных предикторов отбирались парные сочетания маркеров. Для этого рассчитывались показатели информационной значимости как отдельных маркеров $I(A)$ и $I(B)$, так и информационная значимость их взаимодействия $I(A;B)$. В качестве парных сочетаний отбирались

пары, для которых $I(A;B) \geq I(A)+I(B)$. Процедура расчёта показателей информационной значимости описана в работе А. Jakulin и I. Bratko [219], и реализована в программе MDR 2.06. Оценку качества бинарной классификации проводили с использованием ROC-анализа (ROC – receiver operating characteristic) [36]. Для количественной интерпретации ROC применяли показатель AUC (area under ROC curve) [36]. Качество теста оценивали с использованием экспертной шкалы для значений AUC (интервал AUC 0,9–1,0 – отличное качество модели, 0,8–0,9 – очень хорошее, 0,7–0,8 – хорошее, 0,6–0,7 – среднее, 0,5–0,6 – неудовлетворительное качество модели).

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Клиническая характеристика пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Обследовано 536 больных СД2. Распределение больных СД2 по полу и возрасту представлено в таблице 2. Медиана (25; 75 перцентиль) возраста обследуемых 62,0 (55,0; 69,0) лет. Медиана (25; 75 перцентиль) возраста дебюта СД2 - 54,0 (48,0; 61,0) лет. Медиана (25; 75 перцентиль) длительности заболевания СД2 - 6,0 (3,0; 11,0) лет. Анализ антропометрических показателей свидетельствовал, что только 13,4% обследуемых больных СД2 имели нормальную массу тела, у остальных наблюдалась повышенная масса тела или ожирение (Таблица 3).

Таблица 2 - Распределение больных СД2 типа по полу и возрасту

Возраст, возраст дебюта, длительность СД2, Ме (25; 75)	Возраст, лет	Мужчины	Женщины	Всего
62,0 (55,0; 69,0) 54,0 (48,0; 61,0) 6,0 (3,0; 11,0)	<50	17	34	51
	50-59	46	134	180
	60-69	49	141	190
	≥70	20	95	115
Всего	-	132	404	536

Данные о медикаментозной терапии представлены в таблице 4. Большинство пациентов в качестве сахароснижающей терапии получали комбинацию метформина и препаратов сульфонилмочевины (ПСМ), второе место по частоте встречаемости занимала монотерапия ПСМ, третье - монотерапия инсулином.

Таблица 3 - Распределение пациентов с СД2 в зависимости от ИМТ

ИМТ	Основная группа N=471	
	Абс.	%
Нормальная масса тела (ИМТ <24,9 кг/м ²)	63	13,4
Избыток массы тела (ИМТ 25-29,9 кг/м ²)	170	36,1
Ожирение I ст. (ИМТ 30,0-34,9 кг/м ²)	162	34,4
Ожирение II ст. (ИМТ 35,0-39,9 кг/м ²)	59	12,5
Ожирение III ст. (ИМТ ≥40,0 кг/м ²)	17	3,6

Таблица 4 - Медикаментозная терапия пациентов с СД2

Медикаментозная терапия	Основная группа N=379	
	Абс.	%
Метформин (монотерапия)	49	12,9
ПСМ (монотерапия)	120	31,7
ПСМ+метформин	125	33,0
Метформин+инсулин	7	1,8
ПСМ+инсулин	9	2,4
ПСМ+метформин+инсулин	4	1,1
Инсулин (монотерапия)	58	15,3
Иная сахароснижающая терапия	7	1,8

При проведении анализа наследственной предрасположенности к СД2 среди родственников пациентов, отягощенную наследственность по СД2 имели 154 человек (30,8%), в группе мужчин с СД2 44 мужчины имели отягощенную наследственность (32,4%), в группе женщин с СД2 у 110 женщин наследственность по СД2 была отягощена (30,2%) (Рисунок 3).

Частота наследственной отягощенности по СД2 в группах мужчин и женщин не отличалась (P=0,647).

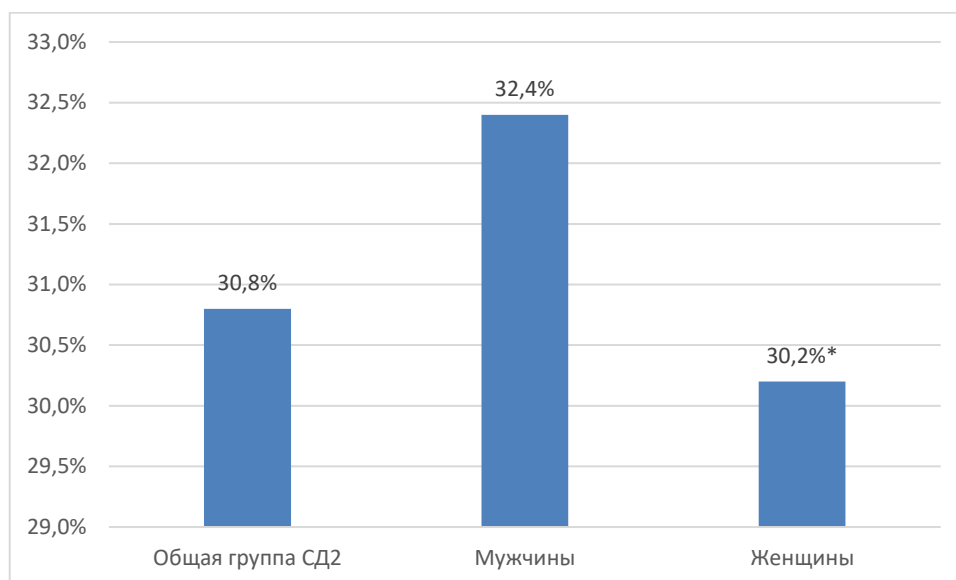


Рисунок 3 - Частота наследственной отягощенности по СД2.

*Примечание: *Различия между мужчинами и женщинами не достоверны ($P=0,647$).*

При анализе наследственной отягощенности в зависимости от степени родства выявлено (Таблица 5), что в большем числе случаев СД2 встречается у матерей и родных сестер (17,5% и 18,8%, соответственно). Достоверных различий по семейному анамнезу СД2 в зависимости от степени родства между группами мужчин и женщин не выявлено.

Выявлена достоверная положительная корреляция с наличием наследственной отягощенностью по СД2 и ИМТ ($r=0,133$, $P=0,0180$). В группе пациентов с отягощенной наследственностью по СД2 ИМТ был выше, чем в группе пациентов без отягощенной наследственности по СД2 (30,5 (27,3; 33,3) кг/м² и 29,0 (26,2; 32,1) кг/м² соответственно, $P=0,0182$).

Установлена достоверная отрицательная корреляция с наличием наследственной отягощенностью по СД2 и возрастом дебюта заболевания ($r=-0,2973$, $P<0,0001$). В группе пациентов с отягощенной наследственностью по СД2 заболевание манифестировало в более молодом возрасте, чем в группе пациентов без отягощенной наследственности по СД2 (50,0 (44,0; 56,0) лет и 57,0 (51,3; 63,0) лет соответственно, $P<0,0001$).

Таблица 5 - Распределение пациентов с СД2 в зависимости от наследственного анамнеза

Отягощенная наследственность по СД2	Пациенты с СД2, N=154, абс. (%)		Всего	P
	Мужчины, (n=44)	Женщины (n=110)		
Отец	2 (4,5)	7 (6,4)	9 (5,8)	0,657
Мать	7 (15,9)	20 (18,2)	27 (17,5)	0,076
Родная сестра	5 (11,4)	24 (21,8)	29 (18,8)	0,119
Родной брат	1 (2,3)	6 (8,4)	7 (4,5)	0,361
Другие родственники со стороны отца	1 (2,3)	4 (3,6)	5 (3,2)	0,656
Другие родственники со стороны матери	1 (2,3)	7 (3,6)	8 (5,2)	0,265
Без указания степени родства	26 (59,1)	56 (50,9)	82 (53,2)	-

Выявлена достоверная отрицательная корреляция наличия наследственной отягощенности по СД2 и уровнем С-пептида крови ($r=-0,231$, $P=0,0010$). В группе пациентов с отягощенной наследственностью по СД2 показатель С-пептида крови был меньше, чем в группе пациентов без отягощенной наследственности по СД2 (1,83 (0,90; 2,60) нг/мл и 2,41 (1,64; 3,10) нг/мл соответственно, $P=0,0011$). Установлена статистически значимая отрицательная корреляция между наследственной отягощенностью по СД2 и ГБ ($r=-0,1162$, $P=0,0393$), ЦВЗ ($r=-0,1400$, $P=0,0129$).

Анализ показателей углеводного обмена свидетельствует, что гликемия как натощак, так и после еды превышала нормальные показатели (Таблица 6), что согласуется с патогенезом СД2 и подтверждает диагноз у обследуемых пациентов.

Таблица 6 - Показатели углеводного обмена у пациентов с СД2

Показатель (референсное значение)	Пациенты с СД2 (N=440) Me (25; 75 перцентиль)
Гликемия натощак, ммоль/л (<5,6 ммоль/л)	7,0 (6,0; 8,3)
Гликемия постпрандиальная, ммоль/л (<7,8 ммоль/л)	9,5 (8,2; 10,6)
Гликированный гемоглобин, % (до 6%)	7,2 (6,9; 7,6)

Проведен анализ показателей углеводного обмена в зависимости от степени ожирения (Таблица 7). Выявлено, что в группе пациентов с ожирением II ст. и более тощачовая гликемия выше, чем у пациентов с СД2 с нормальной массой тела (7,3 ммоль/л и 7,1 ммоль/л соответственно, $P=0,0381$) и у пациентов с избытком массы тела и ожирением I ст. (7,3 ммоль/л и 6,8 ммоль/л соответственно, $P=0,0044$).

Пациенты с избытком массы тела и ожирением I ст. не отличались по уровню тощачовой гликемии от пациентов с нормальной массой тела.

Показатели постпрандиальной гликемии не различались в зависимости от ИМТ.

Гликозилированный гемоглобин был выше в группе пациентов с ожирением II ст. и более, по сравнению с пациентами с СД2 с нормальной массой тела (7,3% и 7,1% соответственно, $p=0,0026$) и у пациентов с избытком массы тела и ожирением I ст. (7,3% и 7,2% соответственно, $P=0,0128$).

Пациенты с избытком массы тела и ожирением I ст. не отличались по уровню HbA1c от пациентов с нормальной массой тела.

Таблица 7 - Показатели углеводного обмена у пациентов с СД2 в зависимости от ИМТ

Показатель (референсное значение)	ИМТ, кг/м ²	Пациенты с СД2 (N=440) Ме (25; 75 перцентиль)	P
Гликемия натощак, ммоль/л (<5,6 ммоль/л)	<25,0	7,1 (5,8; 7,4)	0,8680*
	25,0-34,9	6,8 (5,8; 8,1)	0,0044⁰
	≥35,0	7,3 (6,4; 8,9)	0,0381⁺
Гликемия постприандиальная, ммоль/л (<7,8 ммоль/л)	<25,0	9,2 (7,8; 10,2)	0,4078*
	25,0-34,9	9,3 (8,2; 10,7)	0,3168 ⁰
	≥35,0	10,3 (8,4; 10,9)	0,1066 ⁺
Гликированный гемоглобин, % (до 6%)	<25,0	7,1 (6,8-7,4)	0,0986*
	25,0-34,9	7,2 (6,9; 7,6)	0,0128⁰
	≥35,0	7,3 (7,1-7,8)	0,0026⁺

Примечание: *P** - достоверность различий между группой с нормальной массой тела (ИМТ<25 кг/м²) и группой с избытком массы тела и ожирением I степ. (ИМТ 25,0-34,9 кг/м²);

P⁰ - достоверность различий между группой с избытком массы тела и ожирением I степ. (ИМТ 25,0-34,9 кг/м²) и группой с ожирением II степ. и выше (ИМТ≥35 кг/м²);

P⁺ - достоверность различий между группой с нормальной массой тела (ИМТ<25 кг/м²) и группой с ожирением II степ. и выше (ИМТ≥35 кг/м²).

Анализ основных показателей липидного обмена свидетельствовал, что у больных СД2 содержание ОХС было выше, чем в контрольной группе, $P=0,0007$ (Таблица 8) и не соответствовало целевому уровню для больных СД2 - 4,5 ммоль/л.

Таблица 8 - Сравнительная характеристика основных показателей липидного обмена

Целевые показатели (общепопуляционные/ для больных СД)	Основная группа (N=365) Ме (25; 75)	Группа контроля (N=293) Ме (25; 75)	P
ОХС, ммоль/л (≤5,5/<4,5)	5,6 (4,8; 6,2)	5,2 (4,8; 5,7)	0,0007

Продолжение таблицы 8

ТГ, ммоль/л ($\leq 1,7 / < 1,7$)	1,6 (1,1; 2,1)	1,4 (1,1; 2,1)	0,1894
ЛПВП, ммоль/л (жен. $> 1,2$; муж. $> 1,0$ /жен. $> 1,3$; муж. $> 1,0$)	1,16 (0,90; 1,34) М 1,10 (0,88; 1,50) Ж 1,10 (0,88; 1,34)	1,15 (0,90; 1,34) М 1,13 (0,99; 1,30) Ж 1,18 (0,90; 1,35)	0,5259
ЛПНП, ммоль/л ($\leq 3,5 / < 2,5$)	3,17 (2,20; 4,19)	3,35 (2,40; 3,87)	0,3124

Примечание: P - достоверность различий между основной группой и группой контроля.

Уровень ТГ у пациентов с СД2 был в пределах целевых показателей, а содержание наиболее атерогенной фракции липидов (ЛПНП) превышало целевые показатели для больных СД2. Медиана ЛПВП у пациентов СД2 в группе женщин не соответствовала целевому уровню для больных СД2. В группе контроля показатели ОХС, ТГ и ЛПНП были в пределах целевых, медиана ЛПВП у женщин не соответствовала целевому уровню для лиц без диабета. Проведенный сравнительный межгрупповой анализ липидного спектра в зависимости от ИМТ показал, что медиана ЛПВП у пациентов с СД2 с нормальной массой тела была выше, чем у пациентов с избытком массы тела и ожирением I степ. – 1,21 и 1,10 ммоль/л соответственно, $P=0,0030$ (Таблица 9).

Таблица 9 - Сравнительная характеристика показателей липидного обмена

Целевые показатели (общепопуляционный/СД2)	ИМТ, кг/м ²	Основная группа Me (25; 75)	Группа контроля Me (25; 75)	P ₁	P ₂
ОХС, ммоль/л ($\leq 5,5 / < 4,5$)	$< 25,0$	6,1 (4,7; 6,7)	5,1 (4,8; 5,8)	0,1123*	0,5548*
	25,0-24,9	5,5 (4,7; 6,1)	5,2 (4,7; 5,7)	0,0615 ⁰	0,4434 ⁰
	$\geq 35,0$	5,8 (5,2; 6,4)	5,2 (4,8; 6,1)	0,8259 ⁺	0,2671 ⁺
ТГ, ммоль/л ($\leq 1,7 / < 1,7$)	$< 25,0$	1,50 (0,91; 2,05)	1,32 (0,98; 2,05)	0,8760*	0,5451*

Продолжение таблицы 9

	25,0-34,9	1,45 (1,10; 2,00)	1,42 (1,10; 2,10)	0,0672 ⁰	0,4693 ⁰
	≥35,0	1,84 (1,21; 2,20)	1,36 (1,20; 2,17)	0,2210 ⁺	0,3431 ⁺
ЛПВП, ммоль/л (ж.>1,2; м.>1,0/ ж.>1,3; м.>1,0)	<25,0	1,21 (1,10; 1,51)	1,19 (0,90; 1,45)	0,0030 [*]	0,4270 [*]
	25,0-34,9	1,10 (0,88; 1,3)	1,16 (0,90; 1,30)	0,2754 ⁰	0,6748 ⁰
	≥35,0	1,17 (0,87; 1,42)	1,15 (0,89; 1,29)	0,1182 ⁺	0,4487 ⁺
ЛПНП, ммоль/л (≤3,5/<2,5)	<25,0	3,46 (2,30; 5,06)	3,44 (2,67; 3,84)	0,0062 [*]	0,3031 [*]
	25,0-34,9	3,04 (2,10; 3,80)	3,33 (2,30; 3,90)	0,0205 ⁰	0,7863 ⁰
	≥35,0	3,25 (2,55; 4,60)	3,20 (2,40; 4,28)	0,3245 ⁺	0,7702 ⁺

Примечание: P_1 - достоверность различий в основной группе; P_2 - достоверность различий в группе сравнения; P^* - достоверность различий между группой с нормальной массой тела ($ИМТ < 25 \text{ кг/м}^2$) и группой с избытком массы тела и ожирением I степ. ($ИМТ 25,0-34,9 \text{ кг/м}^2$); P^0 - достоверность различий между группой с избытком массы тела и ожирением I степ. ($ИМТ 25,0-34,9 \text{ кг/м}^2$) и группой с ожирением II степ. и выше ($ИМТ \geq 35 \text{ кг/м}^2$); P^+ - достоверность различий между группой с нормальной массой тела ($ИМТ < 25 \text{ кг/м}^2$) и группой с ожирением II степ. и выше ($ИМТ \geq 35 \text{ кг/м}^2$).

Показатели ЛПНП у пациентов с СД2 были также выше у пациентов с СД2 с нормальной массой тела, чем у пациентов с избытком массы тела и ожирением I степ. (3,46 и 3,04 ммоль/л соответственно, $P=0,0062$), а у пациентов с ожирением II степ. и более показатель ЛПНП был выше, чем у пациентов с избытком массы тела и ожирением I степ. (3,25 ммоль/л и 3,04 ммоль/л, $P=0,0205$).

Сахарный диабет 2 типа характеризуется развитием специфических микро- и макрососудистых осложнений. Установлено, что наиболее частым микрососудистым осложнением является диабетическая полинейропатия (ДП),

зафиксированная в 41,6% случаев. Диабетическая ретинопатия (ДР) установлена у 37,1% больных, диабетическая нефропатия - у 24,1% (Рисунок 4). В большинстве случаев СД2 сопутствовала ГБ (68,3%).

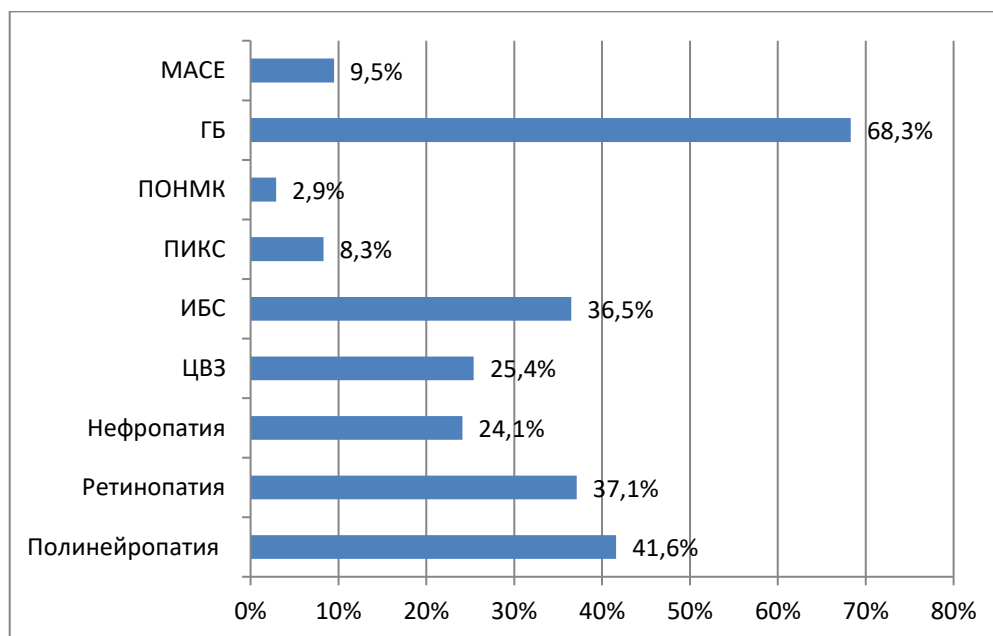


Рисунок 4 - Частота хронических осложнений у пациентов СД2.

Согласно рассчитанным значениям СКФ в основной группе исследования, почти половина пациентов с СД2 имели ХБП С2 стадии - 127 человек (47,6%), около трети пациентов имели ХБП С3а стадии - 79 человек (29,6%) (Таблица 10).

Таблица 10 - Выделительная функция почек (ХБП) у пациентов с СД2

СКФ (мл/мин/1,73м ²)		Пациенты с СД2, N=267	
		Абс.	%
Высокая или оптимальная (C1)	>90	47	17,7
Незначительно снижена (C2)	60-89	127	47,6
Умеренно снижена (C3а)	45-59	79	29,6
Существенно снижена (C3б)	30-44	12	4,5
Резко снижена (C4)	15-29	1	0,3
Терминальная почечная недостаточность (C5)	<15	1	0,3

Для выявления клинико-метаболических особенностей течения СД2 был проведен корреляционный анализ. Установленные связи отражают этиопатогенетические особенности дебюта и прогрессирующий характер течения СД2.

С увеличением длительности СД2 уровень С-пептида снижается $r=-0,2942$ ($P<0,0001$), падает СКФ $r=-0,1852$ ($P=0,0056$), чаще развивается ДР $r=0,493$ ($P<0,0001$), нефропатия $0,462$ ($P<0,0001$), полинейропатия $r=0,3345$ ($P<0,0001$), ИБС $r=0,2075$ ($P=0,0002$), ПИКС $r=0,1360$ ($P=0,0157$), МАСЕ $r=0,1219$ ($P=0,0306$). Не выявлено зависимости частоты ЦВЗ и ОНМК от длительности диабета.

Подтверждается частое сочетание микроангиопатий: ДР сочетается с ДН $r=0,76$ ($P=0,0000$), диабетической полинейропатией $r=0,67$ ($P=0,0000$), а ДН с ДП $r=0,61$ ($P=0,0000$). Установлена обратная корреляция уровня С-пептида с развитием ДР $r=-0,1901$ ($P=0,007$), ДН $r=-0,1705$ ($P=0,0158$), ДП $r=-0,1876$ ($P=0,0078$).

Установлена отрицательная корреляция $r=-0,1870$ ($P=0,008$) между содержанием ЛПНП и СКФ, что подтверждает патогенетическую роль дислипидемии в развитии диабетической нефропатии.

Чем выше ИМТ, тем моложе возраст дебюта СД2 $r=-0,2005$ ($P=0,0044$), что свидетельствует о роли ожирения, как фактора риска СД2. ИМТ положительно коррелирует с частотой ГБ $r=0,2217$ ($P=0,0001$), взаимосвязи ИМТ с хроническими осложнениями и сердечно-сосудистыми заболеваниями выявлено не было.

Чем моложе возраст больного, тем реже диагностируется ИБС $r=0,4328$ ($P<0,0001$). Установлена прямая связь ИБС с наличием диабетической ретинопатии ($r=0,1677$, $P=0,0028$), диабетической нефропатии ($r=0,1734$, $P=0,002$), гипертонической болезни $r=0,1630$ ($P=0,0037$), ЦВЗ $r=0,4968$ ($P<0,0001$) и наличием ХБП $r=0,1416$ ($P=0,035$), это подтверждает роль АГ и ХБП как дополнительных факторов риска ИБС в более молодом возрасте.

Установлена позитивная связь между возрастом пациентов $r=0,1226$ ($P=0,0295$), возрастом дебюта СД2 $r=0,2133$ ($P=0,0024$) с частотой встречаемости ГБ, что закономерно. При диабетической полинейропатии чаще встречается ЦВЗ $r=0,3216$ ($P<0,0001$), но реже ПИКС $r=-0,1126$ ($P=0,0457$), что подтверждает различия в их этиопатогенезе. Выявлена отрицательная корреляция между ДР и ЦВЗ $r=-0,2307$ ($P<0,0001$), положительная – с ГБ $r=0,1290$ ($P=0,0220$). С возрастом у больных чаще встречается ИБС $r=0,4328$ ($P<0,0001$), ГБ $r=0,1226$ ($P=0,0295$), гипертриглицеридемия $r=0,5$ ($P=0,04$), ЦВЗ $r=0,3282$ ($P<0,001$).

Выявлена положительная корреляция массы тела с частотой развития ГБ, что согласуется с данными литературы. При наследственной отягощенности функция β -клеток нарушена в большей степени, что отражается на более низком уровне С-пептида. Положительная корреляция ДР с содержанием HbA_{1c} $r=0,1633$ ($P=0,0153$) закономерно отражает влияние уровня гликемии на развитие и прогрессирование ретинопатии. Полученные данные об отрицательной связи между содержанием ЛПНП и СКФ еще раз подтверждают участие дислипидемии в прогрессировании ХБП и ДН, эти данные подтверждают ранее проведенные исследования И.В. Моруговой (2006).

Найденные положительные связи частоты сочетания ДР и ДН $r=0,35$ с ДП возможно имеют патогенетический характер. Выявлены ранее не установленные положительные связи частоты развития ДП и выявляемости ЦВЗ, что может свидетельствовать о влиянии нейропатии на развитие макроангиопатий.

Атеросклероз при СД2 носит универсальный, системный характер: ИБС сочетается с ЦВЗ $r=0,29$ ($P=0,01$), ГБ $r=0,28$ ($P=0,03$), а артериальная гипертензия часто приводит к инфаркту миокарда $r=0,1630$ ($P=0,0037$). Уровень гликогемоглобина положительно коррелирует с ДР $r=0,1633$ ($P=0,0153$).

Таким образом, анализ клинической характеристики больных СД2 позволил установить, что наследственная отягощенность в основном проявляется как случаи СД2 у матерей и родных сестер (17,5% и 18,8%, соответственно). При наличии наследственной отягощенности по СД2 заболевание манифестирует

раньше, характеризуется более высоким ИМТ и сниженной функцией инсулин-продуцирующих клеток.

Проведен анализ показателей углеводного обмена в зависимости от степени ожирения. Выявлено, что в группе пациентов с ожирением II ст. и более тощаковая гликемия и HbA1c выше, чем у пациентов с СД2 с нормальной массой тела и у пациентов с избытком массы тела и ожирением I ст. При этом пациенты с избытком массы тела и ожирением I ст. не отличались по уровню тощаковой гликемии и HbA1c от пациентов с нормальной массой тела.

3.2 Анализ ассоциаций полиморфных маркеров генов с риском сахарного диабета 2 типа в этнических группах

Результаты исследований полиморфных маркеров генов в этнической группе русских представлены в таблице 11. Выявлены статистически значимые различия в распределении частот минорных аллелей по полиморфным маркерам *GRIN2B rs1805476* и *GRIA1 rs2195450*.

Таблица 11 - Частоты аллелей по полиморфным маркерам генов у пациентов с СД2 и лиц контрольной группы (русские)

Ген, SNP	Аллели	СД2 n (%)	Контроль n (%)	P P ^{FDR}	OR (95% CI)
Гены цитокинов и их рецепторов					
<i>CCL2</i> <i>rs1024611</i>	<i>G</i>	74 (24,18)	216 (30,68)	0,0582	0,74 (0,54-1,01)
	<i>A</i>	232 (75,82)	488 (69,32)	0,3493	1,39 (1,02-1,89)
	N	153	352	-	-
<i>CCL11</i> <i>rs16969415</i>	<i>T</i>	18 (4,97)	27 (6,14)	0,7852	0,90 (0,43-1,89)
	<i>C</i>	344 (95,03)	413 (93,86)	0,8231	1,25 (0,68-2,31)
	N	181	220	-	-
<i>CCL17</i> <i>rs223828</i>	<i>T</i>	34 (10,18)	44 (10,95)	0,8052	0,93 (0,51-1,68)
	<i>C</i>	300 (89,82)	358 (89,05)	0,8231	1,08 (0,68-1,74)
	N	167	201	-	-

Продолжение таблицы 11

<i>CCL20</i> <i>rs6749704</i>	<i>C</i>	90 (31,47)	170 (27,69)	0,3655	1,20 (0,81-1,76)
	<i>T</i>	196 (68,53)	444 (72,31)	0,7490	0,83 (0,61-1,13)
	<i>N</i>	143	307	-	-
<i>CCL5</i> <i>rs2107538</i>	<i>T</i>	93 (28,35)	166 (26,18)	0,6099	0,91 (0,65-1,29)
	<i>C</i>	235 (71,65)	468 (73,82)	0,8231	0,90 (0,67-1,21)
	<i>N</i>	164	317	-	-
<i>CX3CR1</i> <i>rs3732378</i>	<i>A</i>	74 (22,16)	207 (23,79)	0,6369	0,93 (0,67-1,27)
	<i>G</i>	260 (77,84)	663 (76,21)	0,8231	1,10 (0,81-1,48)
	<i>N</i>	167	435	-	-
<i>CCR5</i> <i>rs333</i>	<i>D</i>	23 (9,91)	24 (10,71)	0,7725	0,91 (0,49-1,7)
	<i>I</i>	209 (90,09)	200 (89,29)	0,8231	1,09 (0,60-1,96)
	<i>N</i>	116	112	-	-
<i>LEPR</i> <i>rs1137100</i>	<i>G</i>	12 (27,27)	13 (21,67)	0,4577	1,48 (0,53-4,13)
	<i>A</i>	32 (72,73)	47 (78,33)	0,7490	0,74 (0,30-1,82)
	<i>N</i>	22	30	-	-
Гены рецепторов глутамата					
<i>GRIN2B</i> <i>rs7301328</i>	<i>C</i>	146 (39,25)	234 (41,94)	0,7815	0,95 (0,68-1,33)
	<i>G</i>	226 (60,75)	324 (58,06)	0,8231	1,12 (0,86-4,61)
	<i>N</i>	186	279	-	-
<i>GRIN2B</i> <i>rs1805476</i>	<i>A</i>	121 (44,16)	251 (51,65)	0,0166	0,62 (0,42-0,92)
	<i>C</i>	153 (55,84)	235 (48,35)	0,1496	1,35 (1,00-1,82)
	<i>N</i>	137	243	-	-
<i>GRI1A1</i> <i>rs2195450</i>	<i>T</i>	73 (26,45)	92 (17,56)	0,0036	1,93 (1,24-3,01)
	<i>C</i>	203 (73,55)	432 (82,44)	0,0649	0,59 (0,42-0,84)
	<i>N</i>	138	262	-	-
Гены, взаимосвязанные с функцией бета-клеток					
<i>TCF7L2</i> <i>rs7903146</i>	<i>T</i>	116 (34,12)	195 (30,47)	0,2702	1,16 (0,89-1,52)
	<i>C</i>	224 (65,88)	445 (69,53)	0,7490	0,85 (0,64-1,12)
	<i>N</i>	170	320		
<i>LRP5</i> <i>rs3736228</i>	<i>T</i>	33 (14,1)	6 (9,68)	0,3552	1,55 (0,61-3,96)
	<i>C</i>	201 (85,9)	56 (90,32)	0,7490	0,65 (0,26-1,64)
	<i>N</i>	117	31	-	-

Продолжение таблицы 11

Гены инсулинорезистентности					
<i>PPARG2</i> <i>rs1801282</i>	<i>G</i>	52 (15,57)	134 (17,45)	0,4432	0,87 (0,62-1,24)
	<i>C</i>	282 (84,43)	634 (82,55)	0,7490	1,15 (0,81-1,63)
	<i>N</i>	167	384	-	-
<i>ADIPOQ</i> <i>rs17366743</i>	<i>C</i>	22 (7,24)	2 (4,17)	0,4263	1,85 (0,41-8,46)
	<i>T</i>	282 (92,76)	46 (95,83)	0,7490	0,13 (0,03-0,56)
	<i>N</i>	152	24	-	-
<i>MC4R</i> <i>rs17782313</i>	<i>C</i>	76 (23,46)	131 (20,03)	0,2908	1,2 (0,85-1,69)
	<i>T</i>	248 (76,54)	523 (79,97)	0,7490	0,82 (0,59-1,13)
	<i>N</i>	162	327	-	-
<i>LPL</i> <i>rs320</i>	<i>G</i>	86 (25,44)	15 (24,19)	0,8231	1,08 (0,56-2,08)
	<i>T</i>	252 (74,56)	47 (75,81)	0,8231	0,94 (0,50-1,76)
	<i>N</i>	169	31	-	-

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

Частота аллеля *A* полиморфного маркера *GRIN2B rs1805476* в группе больных СД2 была меньше, чем в группе здоровых (44,2% и 51,7% соответственно, $P=0,0156$). Минорный аллель *T* полиморфного маркера *GRIA1 rs2195450* встречался чаще в группе СД2 по сравнению с группой здоровых (26,5% и 17,6% соответственно, $P=0,0036$).

Различия в частоте минорного аллеля *G* по полиморфному локусу *CCL2 rs1024611* носили характер тенденции – он реже выявлялся среди больных СД2 (24,2%), чем среди здоровых (30,7%, $P=0,0582$).

При введении поправки на множественность различий статистическая значимость различий утрачивалась.

Результаты исследований полиморфных маркеров генов в этнической группе татар представлены в таблице 12. Выявлены статистически значимые различия в распределении частот минорных аллелей по полиморфным маркерам

генов рецепторов глутамата. Частота минорного аллеля *A* полиморфного маркера *GRIN2B rs1805476* в группе больных СД2 была меньше, чем в группе здоровых (42,4% и 53,4% соответственно, $P=8,6 \times 10^{-5}$), даже после поправки на множественность сравнений.

Минорный аллель *T* полиморфного маркера *GRIN1 rs2195450* встречался чаще в группе СД2 по сравнению с группой здоровых (25,6% и 20,4% соответственно, $P=0,0325$). Минорный аллель *C* полиморфного маркера *GRIN2B rs7301328* выявлен с меньшей частотой среди пациентов с СД2 (38,1% и 43,1% соответственно, $P=0,0253$).

Значимыми являются различия в частоте минорного аллеля *G* по полиморфному локусу *CCL2 rs1024611* – он реже выявлялся среди больных СД2 (24,3%), чем среди здоровых (30,4%, $P=0,0266$).

При введении поправки на множественность, статистическая значимость этих различий не сохранилась.

Таблица 12 - Частоты аллелей по полиморфным маркерам генов у пациентов с СД2 и лиц контрольной группы (татары)

Ген, SNP	Аллели	СД2 n (%)	Контроль n (%)	P P^{FDR}	OR (95% CI)
Гены цитокинов и их рецепторов					
<i>CCL2</i> <i>rs1024611</i>	<i>G</i>	133 (24,27)	266 (30,37)	0,0266	0,75 (0,58-0,97)
	<i>A</i>	415 (75,73)	610 (69,63)	0,0683	1,36 (1,07-1,73)
	N	274	438	-	-
<i>CCL11</i> <i>rs16969415</i>	<i>T</i>	34 (5,96)	42 (5,33)	0,5427	1,16 (0,73-1,84)
	<i>C</i>	536 (94,04)	746 (94,67)	0,6978	0,89 (0,56-1,41)
	N	285	394	-	-
<i>CCL17</i> <i>rs223828</i>	<i>T</i>	65 (12,22)	114 (14,96)	0,2533	0,82 (0,58-1,15)
	<i>C</i>	467 (87,78)	648 (85,04)	0,3894	1,26 (0,91-1,75)
	N	266	381	-	-
<i>CCL20</i> <i>rs6749704</i>	<i>C</i>	236 (41,26)	273 (27,74)	$3,7 \times 10^{-7}$	1,81 (1,44-2,28)
	<i>T</i>	336 (58,74)	711 (72,26)	$6,6 \times 10^{-6}$	0,55 (0,44-0,68)
	N	286	492	-	-

Продолжение таблицы 12

<i>CCL5</i> <i>rs2107538</i>	<i>T</i>	142 (25,45)	239 (24,04)	0,6768	1,06 (0,81-1,39)
	<i>C</i>	416 (74,55)	755 (75,96)	0,7755	0,93 (0,73-1,18)
	<i>N</i>	279	497	-	-
<i>CX3CR1</i> <i>rs3732378</i>	<i>A</i>	119 (21,64)	188 (19,14)	0,1864	1,2 (0,91-1,58)
	<i>G</i>	431 (78,36)	794 (80,86)	0,3356	0,86 (0,66-1,11)
	<i>N</i>	275	491	-	-
<i>CCR5</i> <i>rs333</i>	<i>D</i>	55 (10,11)	23 (5,02)	0,0024	2,24 (1,33-3,77)
	<i>I</i>	489 (89,89)	435 (94,98)	0,0085	0,47 (0,28-0,78)
	<i>N</i>	272	229	-	-
<i>LEPR</i> <i>rs1137100</i>	<i>G</i>	135 (31,25)	120 (28,04)	0,2812	1,1 (0,87-1,62)
	<i>A</i>	297 (68,75)	308 (71,96)	0,3894	0,86 (0,64-1,15)
	<i>N</i>	216	214	-	-
Гены рецепторов глутамата					
<i>GRIN2B</i> <i>rs7301328</i>	<i>C</i>	222 (38,14)	413 (43,11)	0,0253	0,78 (0,63-0,97)
	<i>G</i>	360 (61,86)	545 (56,89)	(0,0683)	1,23 (1,00-1,52)
	<i>N</i>	291	479	-	-
<i>GRIN2B</i> <i>rs1805476</i>	<i>A</i>	233 (42,36)	487 (53,4)	8,6x10⁻⁵	0,65 (0,52-0,8)
	<i>C</i>	317 (57,64)	425 (46,6)	0,0005	1,56 (1,26-1,93)
	<i>N</i>	275	456	-	-
<i>GRIAI</i> <i>rs2195450</i>	<i>T</i>	151 (25,59)	193 (20,44)	0,0325	1,3 (1,02-1,66)
	<i>C</i>	439 (74,41)	751 (79,56)	0,0730	0,75 (0,59-0,95)
	<i>N</i>	295	472	-	-
Гены, взаимосвязанные с функцией бета-клеток					
<i>TCF7L2</i> <i>rs7903146</i>	<i>T</i>	249 (42,35)	216 (30,08)	2,4x10⁻⁵	1,59 (1,28-1,97)
	<i>C</i>	339 (57,65)	502 (69,92)	0,0002	0,59 (0,47-0,74)
	<i>N</i>	294	359	-	-
<i>LRP5</i> <i>rs3736228</i>	<i>T</i>	61 (11,17)	46 (10,7)	0,8763	1,03 (0,68-1,57)
	<i>C</i>	485 (88,83)	384 (89,3)	0,8862	0,95 (0,64-1,43)
	<i>N</i>	273	215	-	-

Продолжение таблицы 12

Гены инсулинорезистентности					
<i>PPARG2</i> <i>rs1801282</i>	<i>G</i>	88 (15,07)	143 (18,15)	0,1440	0,81 (0,61-1,07)
	<i>C</i>	496 (84,93)	645 (81,85)	0,2880	1,25 (0,94-1,67)
	<i>N</i>	292	394	-	-
<i>ADIPOQ</i> <i>rs17366743</i>	<i>C</i>	30 (8,2)	12 (3,02)	0,0020	3,04 (1,5-6,14)
	<i>T</i>	336 (91,8)	386 (96,98)	0,0085	0,35 (0,18-0,69)
	<i>N</i>	183	199	-	-
<i>MC4R</i> <i>rs17782313</i>	<i>C</i>	139 (25,65)	147 (22,69)	0,2610	1,18 (0,88-1,57)
	<i>T</i>	403 (74,35)	501 (77,31)	0,3894	0,85 (0,65-1,11)
	<i>N</i>	271	324	-	-
<i>LPL</i> <i>rs320</i>	<i>G</i>	129 (24,16)	100 (23,81)	0,8862	1,02 (0,76-1,37)
	<i>T</i>	405 (75,84)	320 (76,19)	0,8862	0,98 (0,73-1,32)
	<i>N</i>	267	210	-	-

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

В этнической группе татар выявлены достоверные различия по частотам минорных аллелей полиморфных маркеров *CCL20 rs6749704*, *CCR5 rs333*, *TCF7L2 rs7903146*, *ADIPOQ rs17366743*, значимые и с поправкой на множественность сравнений. По данным полиморфным маркерам частоты минорных аллелей у больных СД2 больше, чем у здоровых.

Минорный аллель *T* полиморфного маркера *TCF7L2 rs7903146* (*OR*=1,59), аллель *C* полиморфного маркера *ADIPOQ rs17366743* (*OR*=3,04), аллель *C* полиморфного маркера *CCL20 rs6749704* (*OR*=1,81) и аллель *D* (*OR*=2,24) полиморфного маркера *CCR5 rs333* ассоциированы с повышенным риском СД2 в этнической группе татар.

Частоты минорных аллелей полиморфных маркеров *CCL20 rs6749704*, *TCF7L2 rs7903146*, *ADIPOQ rs17366743* в группе больных СД2 русских были также выше, чем у здоровых, однако различия не были статистически значимыми.

Таким образом, в этнических группах русских и татар выявлены преимущественно однотипные изменения в частотах аллелей у пациентов с СД2 по сравнению со здоровыми лицами (по полиморфным маркерам *CCL2 rs1024611*, *CCL20 rs6749704*, *GRIA1 rs2195450*, *GRIN2B rs7301328*, *LEPR rs1137100*, *TCF7L2 rs7903146*, *ADIPOQ rs17366743*, *PPARG rs1801282*, *MC4R rs17782313*).

В дальнейшем анализ ассоциаций полиморфных маркеров с СД2 проводился в общей группе русских и татар по принципу мета-анализа.

3.3 Анализ ассоциаций полиморфных маркеров генов хемокинов и их рецепторов с риском сахарного диабета 2 типа

Результаты исследований полиморфных маркеров генов хемокинов и их рецепторов представлены в таблице 13. При мета-анализе использовалась модель с фиксированным эффектом.

В группе контроля преобладал генотип *AA* (48,2%) и аллель *A* (69,5%) по маркеру *CCL2 rs1024611*. По маркерам *CCL11 rs16969415*, *CCL17 rs223828* и *CCL5 rs2107538* более распространенным был генотип *CC* (89,1%, 74,6% и 55,7% соответственно) и аллель *C* (94,4%, 86,4% и 75,1% соответственно). В отношении полиморфного маркера *CCL20 rs6749704* преобладал генотип *TT* (50,9%) и аллель *T* (72,3%). По полиморфным маркерам генов рецепторов хемокинов в контрольной группе наиболее распространёнными были генотипы *CX3CR1 rs3732378 GG* (60,6%) и *CCR5 rs333 II* (86,5%), аллели *G* (78,7%) и *I* (93,1%), соответственно. По полиморфному маркеру гена рецептора лептина *LEPR rs1137100* в группе контроля преобладал генотип *AA* (51,6%) и аллель *A* (72,8%).

Выявлены статистически значимые различия в распределении частот генотипов и аллелей полиморфных маркеров *CCL2 rs1024611* и *CCL20 rs6749704*, аллелей полиморфного маркера *CCR5 rs333* между группой пациентов с СД2 и контрольной группой. По маркеру *CCL2 rs1024611* для пациентов с СД2 по сравнению с группой здоровых более характерен генотип *AA* (55,3% и 48,2%, соответственно), а также аллель *A* (75,8% против 69,5%). Генотип *GG* (3,8% и

9,2% соответственно) и аллель *G* (24,2% и 30,5% соответственно) у пациентов с СД2 по сравнению со здоровыми лицами по данному маркеру встречались реже.

По локусу *CCL20 rs6749704* в группе пациентов с СД2 при сопоставлении со здоровыми лицами более часто встречались генотип *CC* (18,2% и 6,4% соответственно) и аллель *C* (38,0% и 27,7% соответственно).

Таблица 13 - Частоты генотипов и аллелей по полиморфным маркерам генов хемокинов и их рецепторов у пациентов с СД2 и лиц контрольной группы

Ген, SNP	Генотипы, аллели	СД2 n (%)	Контроль n (%)	P (P ^{FDR})	OR (95% CI)
<i>CCL2</i> <i>rs1024611</i>	<i>GG</i>	16 (3,75)	73 (9,24)	0,0004	0,35 (0,20-0,62)
	<i>AG</i>	175 (40,98)	336 (42,53)	(0,0016)	0,84 (0,66-1,07)
	<i>AA</i>	236 (55,27)	381 (48,23)		1,00
	<i>G</i>	207 (24,24)	482 (30,51)	0,0035	0,74 (0,62-0,91)
	<i>A</i>	647 (75,76)	1098 (69,49)	(0,0142)	1,35 (1,10-1,62)
	N	427	790	-	-
<i>CCL11</i> <i>rs16969415</i>	<i>TT</i>	4 (0,86)	2 (0,33)	0,4300	2,62 (0,48-14,36)
	<i>TC</i>	44 (9,44)	65 (10,59)	(0,4914)	0,89 (0,59-1,33)
	<i>CC</i>	418 (89,70)	547 (89,09)		1,00
	<i>T</i>	52 (5,58)	69 (5,62)	0,7107	1,08 (0,74-1,56)
	<i>C</i>	880 (94,42)	1159 (94,38)	(0,8122)	0,93 (0,64-1,36)
	N	466	614	-	-
<i>CCL17</i> <i>rs223828</i>	<i>TT</i>	3 (0,69)	10 (1,72)	0,2100	0,39 (0,11-1,41)
	<i>CT</i>	93 (21,48)	138 (23,71)	(0,3520)	0,87 (0,64-1,17)
	<i>CC</i>	337 (77,83)	434 (74,57)		1,00
	<i>T</i>	99 (11,43)	158 (13,57)	0,2663	0,85 (0,64-1,13)
	<i>C</i>	767 (88,57)	1006 (86,43)	(0,4261)	1,18 (0,88-1,57)
	N	433	582	-	-
<i>CCL20</i> <i>rs6749704</i>	<i>CC</i>	78 (18,18)	51 (6,38)	<0,0001	3,44 (2,32-5,10)
	<i>CT</i>	170 (39,63)	341 (42,68)	(0,0007)	1,12 (0,87-1,45)
	<i>TT</i>	181 (42,19)	407 (50,94)		1,00
	<i>C</i>	326 (38,00)	443 (27,72)	1,3x10⁻⁶	1,63 (1,31-1,92)
	<i>T</i>	532 (62,00)	1155 (72,28)	(1,1x10⁻⁵)	0,62 (0,67-0,83)
	N	429	799	-	-

Продолжение таблицы 13

<i>CCL5</i> <i>rs2107538</i>	<i>TT</i>	21 (4,74)	44 (5,41)	0,2800	0,94 (0,55-1,63)
	<i>CT</i>	193 (43,57)	317 (38,94)	(0,3733)	1,20 (0,95-1,53)
	<i>CC</i>	229 (51,69)	453 (55,65)		1,00
	<i>T</i>	235 (26,52)	405 (24,88)	0,9986	1,00 (0,83-1,26)
	<i>C</i>	651 (73,48)	1223 (75,12)	(0,9986)	1,00 (0,79-1,20)
	<i>N</i>	443	814	-	-
<i>CX3CR1</i> <i>rs3732378</i>	<i>AA</i>	17 (3,85)	30 (3,24)	0,8500	1,20 (0,65-2,21)
	<i>GA</i>	159 (35,97)	335 (36,18)	(0,8500)	1,00 (0,79-1,27)
	<i>GG</i>	266 (60,18)	561 (60,58)		1,00
	<i>A</i>	193 (21,83)	395 (21,33)	0,4884	1,08 (0,86-1,29)
	<i>G</i>	691 (78,17)	1457 (78,67)	(0,6512)	0,93 (0,77-1,16)
	<i>N</i>	442	926	-	-
<i>CCR5</i> <i>rs333</i>	<i>D/D</i>	2 (0,52)	1 (0,29)	0,0850	1,89 (0,17-20,97)
	<i>I/D</i>	74 (19,07)	45 (13,20)	(0,2267)	1,55 (1,04-2,33)
	<i>I/I</i>	312 (80,41)	295 (86,51)		1,00
	<i>D</i>	78 (10,05)	47 (6,89)	0,0315	1,55 (1,05-2,27)
	<i>I</i>	698 (89,95)	635 (93,11)	(0,0840)	0,64 (0,44-0,95)
	<i>N</i>	388	341	-	-
<i>LEPR</i> <i>rs1137100</i>	<i>GG</i>	14 (5,88)	15 (6,15)	0,2200	1,12 (0,52-2,43)
	<i>GA</i>	119 (50,00)	103 (42,21)	(0,3520)	1,39 (0,96-2,01)
	<i>AA</i>	105 (44,12)	126 (51,64)		1,00
	<i>G</i>	147 (30,88)	133 (27,25)	0,2123	1,21 (0,89-1,61)
	<i>A</i>	329 (69,12)	355 (72,75)	(0,4246)	0,83 (0,62-1,12)
	<i>N</i>	238	244	-	-

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

По полиморфному маркеру гена, кодирующего рецептор хемокина 5 (*CCR5 rs333*), в выборке больных СД2 по сравнению со здоровыми чаще выявлялся

аллель *D* (10,1% и 6,9%, соответственно), аллель *I* (90,0% и 93,1%, соответственно) – реже.

Данные различия, кроме различий по локусу *CCR5 rs333*, не потеряли свою статистическую значимость при введении поправки FDR на множественность сравнений.

По полиморфному маркеру *CCL2 rs1024611* протективными генотипами явились *AG* и *GG* в доминантной модели (OR=0,75, 95% CI 0,60-0,95, $P^{FDR}=0,0238$), *GG* в рецессивной модели (OR=0,38, 95% CI 0,22-0,67, $P^{FDR}=0,0010$). Значимой явилась также ассоциация в аддитивной модели (OR=0,72, 95% CI 0,59-0,87, $P^{FDR}=0,0013$) (Таблица 14).

Таблица 14 - Анализ ассоциаций полиморфного маркера *CCL2 rs1024611* с СД2

Тест/ модель	СД2 (N=427), n (%)	Контроль (N=790), n (%)	OR (95% CI)	AIC	P (P ^{FDR})
Доминантная					
AA	236 (55,3)	381 (48,2)	1,00	1575,7	0,0190 (0,0238)
AG и GG	191 (44,7)	409 (51,8)	0,75 (0,60-0,95)		
Рецессивная					
AA и AG	411 (96,2)	717 (90,8)	1,00	1567,5	0,0002 (0,0010)
GG	16 (3,8)	73 (9,2)	0,38 (0,22-0,67)		
Аддитивная	-	-	0,72 (0,59-0,87)	1569,9	0,0008 (0,0013)

Примечания: *n* – число генотипов; *N* - число лиц; *P* – статистическая значимость различий; P^{FDR} - статистическая значимость различий с учетом поправки на множественность сравнений; *OR* – показатель соотношения шансов; 95% *CI* – 95% доверительный интервал; *AIC* – информационный критерий Акаике.

По полиморфному маркеру *CCL20 rs6749704* (Таблица 15) генотипами риска явились *TC* и *CC* в доминантной модели (OR=1,42, 95% CI 1,12-1,80, $P^{FDR}=0,0043$), *CC* в рецессивной модели (OR=3,26, 95% CI 2,24-4,74, $P^{FDR}=0,0002$). Значимой явилась также ассоциация в аддитивной модели (OR=1,58, 95% CI 1,33-1,89, $P^{FDR}=0,0002$).

Таблица 15 - Анализ ассоциаций полиморфного маркера *CCL20 rs6749704* с СД2

Тест/ модель	СД2 (N=429), n (%)	Контроль N=799), n (%)	OR (95% CI)	AIC	P (P ^{FDR})
Доминантная					
<i>ТТ</i>	181 (42,2)	407 (50,9)	1,00	1584,6	0,0034
<i>ТС</i> и <i>СС</i>	248 (57,8)	392 (49,1)	1,42 (1,12-1,80)		(0,0043)
Рецессивная					
<i>ТТ</i> и <i>ТС</i>	351 (81,8)	748 (93,6)	1,00	1554,0	<0,0001
<i>СС</i>	78 (18,2)	51 (6,4)	3,26 (2,24-4,74)		(0,0002)
Аддитивная	-	-	1,58 (1,33-1,89)	1566,8	<0,0001 (0,0002)

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

Произведён анализ взаимосвязи полиморфных маркеров генов хемокинов и их рецепторов с СД2 в зависимости от пола.

В группе мужчин выявлены статистически значимые различия в распределении частот генотипов и аллелей полиморфных маркеров *CCL2 rs1024611* и *CCL20 rs6749704*, частот генотипов полиморфного маркера *CCR5 rs333* между группой пациентов с СД2 и контрольной группой (Таблица 16).

Таблица 16 - Частоты генотипов и аллелей по полиморфным маркерам генов хемокинов и их рецепторов у мужчин с СД2 и контрольной группы

Ген, SNP	Генотипы, аллели	СД2 n (%)	Контроль n (%)	P (P^{FDR})	OR (95% CI)
<i>CCL2</i> <i>rs1024611</i>	<i>GG</i>	3 (2,73)	45 (13,08)	0,0007 (0,0028)	0,16 (0,05-0,53)
	<i>AG</i>	43 (39,09)	147 (42,73)		0,69 (0,44-1,09)
	<i>AA</i>	64 (58,18)	152 (44,19)		1,00
	<i>G</i>	49 (22,27)	237 (34,45)	0,0010 (0,0040)	0,55 (0,40-0,80)
	<i>A</i>	171 (77,75)	451 (65,55)		1,82 (1,25-2,49)
	<i>N</i>	110	344	-	-

Продолжение таблицы 16

<i>CCL11</i> <i>rs16969415</i>	<i>TT</i>	2 (1,71)	1 (0,27)	0,2100	6,74 (0,60-75,11)
	<i>TC</i>	15 (12,82)	39 (10,34)	(0,3360)	1,30 (0,69-2,45)
	<i>CC</i>	100 (85,47)	337 (89,39)		1,00
	<i>T</i>	19 (8,12)	41 (5,44)	0,0796	1,73 (0,92-2,64)
	<i>C</i>	215(91,88)	713 (94,56)	(0,2122)	0,58 (0,38-1,09)
	<i>N</i>	117	377	-	-
<i>CCL17</i> <i>rs223828</i>	<i>TT</i>	0	7 (1,97)	0,1600	-
	<i>CT</i>	25 (23,81)	84 (23,6)	(0,3200)	0,99 (0,59-1,64)
	<i>CC</i>	80 (76,19)	265 (74,44)		1,00
	<i>T</i>	25 (11,9)	98 (13,76)	0,4095	0,82 (0,53-1,32)
	<i>C</i>	185 (88,1)	614 (86,24)	(0,5460)	1,22 (0,76-1,90)
	<i>N</i>	105	356	-	-
<i>CCL20</i> <i>rs6749704</i>	<i>CC</i>	21 (20,0)	33 (6,1)	0,0001	4,39 (2,32-8,33)
	<i>CT</i>	44 (41,9)	232 (42,88)	(0,0008)	1,31 (0,82-2,08)
	<i>TT</i>	40 (38,1)	276 (51,02)		1,00
	<i>C</i>	86 (40,95)	298 (27,54)	0,0002	1,85 (1,37-2,53)
	<i>T</i>	124 (59,05)	784 (72,46)	(0,0016)	0,54 (0,40-0,73)
	<i>N</i>	105	541	-	-
<i>CCL5</i> <i>rs2107538</i>	<i>TT</i>	2 (1,87)	20 (3,75)	0,2900	0,55 (0,12-2,41)
	<i>CT</i>	50 (46,73)	213 (39,89)	0,3867	1,28 (0,84-1,96)
	<i>CC</i>	55 (51,4)	301 (56,37)		1,00
	<i>T</i>	54 (25,23)	253 (23,69)	0,5752	1,11 (0,79-1,61)
	<i>C</i>	160(74,77)	815 (76,31)	(0,5752)	0,90 (0,62-1,26)
	<i>N</i>	107	534	-	-
<i>CX3CR1</i> <i>rs3732378</i>	<i>AA</i>	6 (5,41)	15 (3,66)	0,6600	1,56 (0,58-4,19)
	<i>GA</i>	42 (37,84)	149 (36,34)	(0,6600)	1,10 (0,71-1,71)
	<i>GG</i>	63 (56,76)	246 (60)		1,00
	<i>A</i>	54 (24,32)	179 (21,83)	0,3224	1,20 (0,81-1,64)
	<i>G</i>	168 (75,68)	641 (78,17)	(0,5158)	0,83 (0,61-1,23)
	<i>N</i>	111	410	-	-

Продолжение таблицы 16

<i>CCR5</i> <i>rs333</i>	<i>D/D</i>	0	0	0,0078	-
	<i>I/D</i>	22 (22,00)	3 (6,00)	(0,0208)	4,42 (1,25-15,27)
	<i>I/I</i>	78 (78,00)	47 (94,00)		1,00
	<i>D</i>	22 (11,00)	3 (3,00)	0,1777	2,59 (1,49-17,92)
	<i>I</i>	178 (89,00)	97 (97,00)	(0,3554)	0,39 (0,06-0,67)
	N	100	50	-	-
<i>LEPR</i> <i>rs1137100</i>	<i>GG</i>	3 (4,69)	5 (9,09)	0,6300	0,48 (0,11-2,22)
	<i>GA</i>	30 (46,88)	25 (45,45)	(0,6600)	0,97 (0,46-2,04)
	<i>AA</i>	31 (48,44)	25 (45,45)		1,00
	<i>G</i>	36 (28,13)	35 (31,82)	0,4798	0,81 (0,48-1,46)
	<i>A</i>	92 (71,88)	75 (68,18)	(0,5483)	1,24 (0,67-2,16)
	N	64	55	-	-

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

По локусу *CCL2 rs1024611* для мужчин с СД2 по сравнению с группой сравнения более характерен генотип *AA* (58,2% и 44,2%, соответственно), а также аллель *A* (77,8% против 65,6%). По данному локусу генотип *GG* (2,7% и 13,1% соответственно) и аллель *G* (22,3% и 34,5% соответственно) у пациентов с СД2 по сравнению со здоровыми мужчинами встречались реже.

По локусу *CCL20 rs6749704* среди мужчин с СД2 при сопоставлении со здоровыми лицами более часто встречались генотип *CC* (20,0% и 6,1% соответственно) и аллель *C* (41,0% и 27,5% соответственно).

По полиморфному маркеру гена, кодирующего рецептор хемокина 5 (*CCR5 rs333*), в выборке больных СД2 мужчин по сравнению со здоровыми чаще выявлялся генотип *I/D* (22,0% и 6,0%, соответственно), а генотип *I/I* (78,0% и 94,0%, соответственно) – реже.

Данные отличия не потеряли свою статистическую значимость при введении поправки *FDR* на множественность сравнений.

По полиморфному маркеру *CCL2 rs1024611* протективными генотипами у мужчин явились *AG* и *GG* в доминантной модели ($OR=0,57$, 95% CI 0,37-0,88, $P^{FDR}=0,0125$), *GG* в рецессивной модели ($OR=0,19$, 95% CI 0,06-0,61, $P^{FDR}=0,0012$). Значимой явилась также ассоциация в аддитивной модели ($OR=0,55$, 95% CI 0,39-0,79, $P^{FDR}=0,0012$) (Таблица 17).

Таблица 17 - Ассоциации полиморфного маркера *CCL2 rs1024611* с СД2 у мужчин

Тест/модель	СД2 (N=110), n (%)	Контроль (N=344), n (%)	OR (95% CI)	AIC	P (P ^{FDR})
Доминантная					
AA	64 (58,2)	152 (44,2)	1,00	500,2	0,0100 (0,0125)
AG и GG	46 (41,8)	192 (55,8)	0,57 (0,37-0,88)		
Рецессивная					
AA и AG	107 (97,3)	299 (86,9)	1,00	494,8	0,0005 (0,0012)
GG	3 (2,7)	45 (13,1)	0,19 (0,06-0,61)		
Аддитивная	-	-	0,55 (0,39-0,79)	495,1	0,0006 (0,0012)

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

Генотипом повышенного риска у мужчин по маркеру *CCR5 rs333* явился *D/I* ($OR=4,42$, 95% CI 1,25-15,57, $P^{FDR}=0,0208$).

По полиморфному маркеру *CCL20 rs6749704* генотипами риска явились *TC* и *CC* в доминантной модели ($OR=1,69$, 95% CI 1,10-2,60, $P^{FDR}=0,0188$), *CC* в рецессивной модели ($OR=3,85$, 95% CI 2,13-6,97, $P^{FDR}=0,0002$). Значимой явилась также ассоциация в аддитивной модели ($OR=1,87$, 95% CI 1,36-2,56, $P^{FDR}=0,0002$) (Таблица 18).

Таблица 18 - Анализ ассоциаций полиморфного маркера *CCL20 rs6749704* с СД2 у мужчин

Тест/модель	СД2 (N=105), n (%)	Контроль (N=541), n (%)	OR (95% CI)	AIC	P (P ^{FDR})
Доминантная					
<i>TT</i>	40 (38,1)	276 (51,0)	1,00	571,5	0,0150 (0,0188)
<i>TC</i> и <i>CC</i>	65 (61,9)	265 (49,0)	1,69 (1,10-2,60)		
Рецессивная					
<i>TT</i> и <i>TC</i>	84 (80,0)	508 (93,9)	1,00	559,7	<0,0001 (0,0002)
<i>CC</i>	21 (20,0)	33 (6,1)	3,85 (2,13-6,97)		
Аддитивная	-	-	1,87 (1,36-2,56)	562,6	0,0001 (0,0002)

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

В группе женщин выявлены статистически значимые различия в распределении частот генотипов и аллелей между группой пациентов с СД2 и контрольной группой только по полиморфному маркеру *CCL20 rs6749704* (Таблица 19).

По локусу *CCL20 rs6749704* среди женщин с СД2, так же, как и среди мужчин с СД2, при сопоставлении со здоровыми лицами более часто встречались генотип *CC* (17,6% и 7,0% соответственно) и аллель *C* (37,0% и 28,1% соответственно). Данные различия не потеряли свою статистическую значимость при введении поправки *FDR* на множественность сравнений.

Таблица 19 - Частоты генотипов и аллелей по полиморфным маркерам генов хемокинов и их рецепторов у женщин с СД2 и контрольной группы

Ген, SNP	Генотипы, аллели	СД2 n (%)	Контроль n (%)	P (P^{FDR})	OR (95% CI)
<i>CCL20 rs1024611</i>	<i>GG</i>	13 (4,10)	28 (6,28)	0,3700 (0,6560)	0,62 (0,31-1,23)
	<i>AG</i>	132 (41,46)	189 (42,38)		0,93 (0,69-1,25)
	<i>AA</i>	172 (54,26)	229 (51,35)		1,00

Продолжение таблицы 19

	<i>G</i>	158 (24,92)	245 (27,47)	0,2708	0,87 (0,68-1,10)
	<i>A</i>	476 (75,08)	647 (72,53)	(0,5416)	1,15 (0,91-1,46)
	<i>N</i>	317	446	-	-
<i>CCL11</i> <i>rs16969415</i>	<i>TT</i>	2 (0,57)	1 (0,42)	0,5500	1,32 (0,12-14,66)
	<i>TC</i>	29 (8,3)	26 (10,97)	(0,6857)	0,74 (0,42-1,29)
	<i>CC</i>	318 (91,12)	210 (88,6)		1,00
	<i>T</i>	33 (4,73)	28 (5,9)	0,3871	0,79 (0,48-1,28)
	<i>C</i>	665 (95,27)	446 (94,09)	(0,5933)	1,27 (0,78-2,10)
	<i>N</i>	349	237	-	-
<i>CCL17</i> <i>rs223828</i>	<i>TT</i>	3 (0,91)	3 (1,33)	0,6000	0,66 (0,13-3,30)
	<i>CT</i>	68 (20,73)	54 (23,89)	(0,6857)	0,83 (0,55-1,24)
	<i>CC</i>	257 (78,35)	169 (74,78)		1,00
	<i>T</i>	74 (11,28)	60 (13,27)	0,4450	0,86 (0,6-1,24)
	<i>C</i>	582 (88,72)	392 (86,73)	(0,5933)	1,16 (0,81-1,68)
	<i>N</i>	328	226	-	-
<i>CCL20</i> <i>rs6749704</i>	<i>CC</i>	57 (17,59)	18 (6,98)	0,0005	2,94 (1,65-5,26)
	<i>CT</i>	126 (38,89)	109 (42,25)	(0,0040)	1,07 (0,76-1,52)
	<i>TT</i>	141 (43,52)	131 (50,78)		1,00
	<i>C</i>	240 (37,04)	145 (28,1)	0,0011	1,51 (1,14-1,83)
	<i>T</i>	408 (62,96)	371 (71,9)	(0,0088)	0,66 (0,55-0,88)
	<i>N</i>	324	258	-	-
<i>CCL5</i> <i>rs2107538</i>	<i>TT</i>	19 (5,65)	24 (8,57)	0,2100	0,69 (0,36-1,31)
	<i>CT</i>	143 (42,56)	104 (37,14)	(0,5600)	1,20 (0,86-1,68)
	<i>CC</i>	174 (51,79)	152 (54,29)		1,00
	<i>T</i>	181 (26,93)	152 (27,14)	0,7064	0,95 (0,76-1,25)
	<i>C</i>	491 (73,07)	408 (72,86)	(0,8073)	1,05 (0,80-1,32)
	<i>N</i>	336	280	-	-
<i>CX3CR1</i> <i>rs3732378</i>	<i>AA</i>	11 (3,32)	15 (2,91)	0,9300	1,14 (0,51-2,53)
	<i>GA</i>	117 (35,35)	186 (36,05)	(0,9300)	0,98 (0,73-1,31)
	<i>GG</i>	203 (61,33)	315 (61,05)		1,00

Продолжение таблицы 19

	A	139 (20,9)	216 (20,93)	0,8690	1,02 (0,79-1,29)
	G	523 (79,0)	816 (79,07)	(0,8690)	0,98 (0,77-1,26)
	N	331	516	-	-
CCR5 rs333	D/D	2 (0,69)	1 (0,34)	0,4100	2,12 (0,91-23,51)
	I/D	52 (18,06)	42 (14,43)	(0,6560)	1,31 (0,84-2,05)
	I/I	234 (81,25)	248 (85,22)		1,00
	D	56 (9,72)	44 (7,56)	0,1721	1,35 (0,84-1,93)
	I	520 (90,28)	538 (92,44)	(0,4589)	0,74 (0,52-1,19)
	N	288	291	-	-
LEPR rs1137100	GG	11(6,32)	10 (5,29)	0,1100	1,50 (0,61-3,72)
	GA	89 (51,15)	78 (41,27)	(0,4400)	1,56 (1,02-2,39)
	AA	74 (42,53)	101 (53,44)		1,00
	G	237 (68,10)	280 (74,07)	0,0646	1,39 (0,96-1,91)
	A	111 (31,9)	98 (25,93)	(0,2584)	0,72 (0,52-1,04)
	N	174	189	-	-

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

Генотипами риска явились *CC* в рецессивной модели ($OR=2,85$, 95% *CI* 1,63-4,97, $P^{FDR}=0,0003$). Значимой явилась также ассоциация в аддитивной модели ($OR=1,46$, 95% *CI* 1,15-1,86, $P^{FDR}=0,0032$) (Таблица 20).

Таблица 20 - Анализ ассоциаций полиморфного маркера *CCL20 rs6749704* с СД2 у женщин

Тест/модель	СД2 (N=324), n (%)	Контроль (N=258), n (%)	OR (95% CI)	AIC	P (P^{FDR})
Доминантная					
<i>TT</i>	141 (43,5)	131 (50,8)	1,00	800,3	0,0810 (0,1010)
<i>TC</i> и <i>CC</i>	183 (56,5)	127 (49,2)	1,34 (0,96-1,86)		

Продолжение таблицы 20

Рецессивная					
<i>TT</i> и <i>TC</i>	267 (82,4)	240 (93,0)	1,00	788,1	0,0001
<i>CC</i>	57 (17,6)	18 (7,0)	2,85 (1,63-4,97)		(0,0003)
Аддитивная	-	-	1,46 (1,15-1,86)	793,7	0,0019 (0,0032)

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

Проведенное генотипирование по полиморфным маркерам генов пяти хемокинов и трех рецепторов к ним позволило впервые выявить ассоциации некоторых из них, а именно *CCL2 rs1024611*, *CCL20 rs6749704*, *CCR5 rs333* с СД2. По-видимому, эти ассоциации реализуются через инсулинорезистентность, поскольку есть данные о том, что уровень *CCL20* в крови больных СД2 по сравнению с лицами без диабета повышен, и аллель *C* ассоциирован с повышенным уровнем *CCL20* в крови [200, 311]. Исследования показали, что *CCL20* играет важную роль в накоплении Т-лимфоцитов в жировой ткани.

Как известно, *CCL5* является одним из хемокинов, которые активируют макрофаги и тем самым способствуют миграции моноцитов и усилению локальной провоспалительной активации и системы оксидативного стресса [246, 302].

Данные о влиянии полиморфного маркера *CCL5 rs2107538* на уровень экспрессии хемокина *CCL5* противоречивы. Так, G. Herrera-Maya и соавт. [125] сообщают о более низких циркулирующих уровнях *CCL5* в крови у обладателей минорного аллеля *T*, с другой стороны, есть данные о его более высокой транскрипционной активности. По-видимому, циркулирующие уровни хемокина *CCL5* не вполне корректно отражают уровень его локальной экспрессии в жировой ткани.

Генотипирование локуса *CCL2 rs1024611* выявило его взаимосвязь с СД2. Полученные данные согласуются с опубликованными в доступной литературе, где *CCL2 rs1024611* продемонстрировал ассоциацию с СД2 и инсулинорезистентностью в популяциях европейцев, мексиканцев, японцев [116, 119, 135].

Очевидно, что хемокины и цитокины являются важными участниками патологических процессов, приводящих к развитию СД2 и инсулинорезистентности. Выявление новых биомаркеров, участвующих в патогенезе хронического воспаления жировой ткани и развитии СД2, будет способствовать профилактике и лечению диабета.

3.4 Анализ ассоциаций полиморфных маркеров генов хемокинов и их рецепторов с клиническими проявлениями сахарного диабета 2 типа

Был проведен анализ взаимосвязи полиморфных маркеров генов хемокинов с клиническими и лабораторными показателями пациентов с СД2 (Таблица 21).

Таблица 21 - Анализ ассоциаций полиморфных маркеров генов хемокинов и их рецепторов с клиническими показателями у пациентов с СД2

Показатель	Ген, SNP	Генотипы	m (SD)	β (CI 95%)	p^{FDR}
Возраст, лет	<i>CCL17</i> <i>rs223828</i>	<i>CC</i> и <i>CT</i>	61,4±0,7	0,00	0,0370
		<i>TT</i>	75,5±3,5	14,10 (0,93; 27,27)	
Длительность СД2, лет	<i>CCL20</i> <i>rs6749704</i>	<i>TT</i> и <i>CC</i>	5,5±0,4	0,00	0,0260
		<i>TC</i>	7,3±0,7	1,80 (0,23; 3,38)	
ИМТ, кг/м ²	<i>CCL11</i> <i>rs16969415</i>	<i>CC</i> и <i>TC</i>	31,1±0,4	0,00	0,0200
		<i>TT</i>	22,4±0,7	-8,65 (-15,88; -1,42)	
	<i>CCL17</i> <i>rs223828</i>	<i>CC</i>	30,3±0,4	0,00	0,0030
		<i>CT</i> и <i>TT</i>	32,9±0,8	2,56 (0,89; 4,24)	
СКД-ЕРІ, мл/мин/м ²	<i>CX3CR1</i> <i>rs3732378</i>	<i>GG</i>	74,2±2,2	0,00	0,0160
		<i>AG</i> и <i>AA</i>	66,8±1,8	-7,40 (-13,36; -1,44)	

Продолжение таблицы 21

ОХС, ммоль/л	<i>CCL11</i> <i>rs16969415</i>	<i>CC</i> и <i>TC</i>	5,4±0,1	0,00	0,0360
		<i>TT</i>	3,8±0,6	-1,69 (-3,26; -0,12)	
	<i>CCL20</i> <i>rs6749704</i>	<i>TT</i> и <i>CT</i>	5,5±0,1	0,00	0,0130
		<i>CC</i>	5,1±0,1	-0,47 (-0,84; -0,10)	
	<i>CCR5</i> <i>rs333</i>	<i>D/I</i> и <i>D/D</i>	5,0±0,1	-0,54 (-0,94; -0,15)	0,0080
		<i>I/I</i>	5,5±0,1	0,00	
ЛПНП, ммоль/л	<i>CCL20</i> <i>rs6749704</i>	<i>TT</i> и <i>CT</i>	3,2±0,1	0,00	0,0150
		<i>CC</i>	2,6±0,2	-0,57 (-1,03; -0,12)	
	<i>CCR5</i> <i>rs333</i>	<i>D/I</i> и <i>D/D</i>	2,18±0,18	-1,07 (-1,54; -0,59)	<0,0001
		<i>I/I</i>	3,24±0,11	0,00	
ЛПВП, ммоль/л	<i>CX3CR1</i> <i>rs3732378</i>	<i>GG</i> и <i>AG</i>	1,19±0,04	0,00	0,0360
		<i>AA</i>	1,57±0,34	0,39 (0,03 – 0,75)	
	<i>CCR5</i> <i>rs333</i>	<i>D/I</i> и <i>D/D</i>	1,04±0,05	-0,19 (-0,36; -0,01)	0,0350
		<i>I/I</i>	1,22±0,04	0,00	
ТГ, ммоль/л	<i>CCR5</i> <i>rs333</i>	<i>D/I</i> и <i>D/D</i>	1,26±0,07	-0,50 (-0,97; -0,03)	0,0370
		<i>I/I</i>	1,76±0,12	0,00	
ИА	<i>CCL2</i> <i>rs1024611</i>	<i>AA</i> и <i>GG</i>	3,62±0,11	0,00	0,0480
		<i>AG</i>	4,0±0,16	0,38 (0,01-0,75)	
	<i>CCL20</i> <i>rs6749704</i>	<i>TT</i> и <i>CT</i>	3,90±0,11	0,00	0,0100
		<i>CC</i>	3,34±0,15	-0,56 (-0,98; -0,14)	

Примечания: *m* – среднее арифметическое; *SD* – стандартное отклонение; β - коэффициент регрессии; 95% *CI* – 95% доверительный интервал; P^{FDR} - статистическая значимость коэффициента регрессии с учетом поправки на множественность сравнений.

Полиморфный маркер *CCL20 rs6749704* был ассоциирован с длительностью СД2. Длительность диабета оказалась больше у пациентов с генотипом *TC* (7,3 лет) по сравнению с пациентами с генотипами *CC* и *TT* (5,5 лет, $P^{FDR}=0,026$).

Маркеры *CCL17 rs223828* и *CCL11 rs16969415* были ассоциированы с ИМТ. Показатель ИМТ был ниже у гомозигот *TT CCL11 rs16969415* (22,4 кг/м²) по сравнению с другими генотипами (31,1 кг/м², $P^{FDR}=0,0200$) и у гомозигот *CC*

CCL17 rs223828 (30,3 кг/м²) при сопоставлении с другими генотипами по этому локусу (32,7 кг/м², $P^{\text{FDR}}=0,003$).

Гомозиготы по аллелю *T* (*CCL17 rs223828*) при сопоставлении с пациентами с генотипами *CT* и *CC* были старше – 75,5 года и 61,4 лет соответственно, $P^{\text{FDR}}=0,037$.

Маркер *CCL2 rs1024611* показал ассоциацию с индексом атерогенности, который был выше у обладателей генотипа *AG* по сравнению с другими генотипами (4,0 и 3,6 соответственно, $P^{\text{FDR}}=0,048$).

Из представленных полиморфных маркеров только один продемонстрировал ассоциацию со скоростью клубочковой фильтрации - *CX3CR1 rs3732378*, у пациентов с генотипом *GG* СКФ была выше, чем у пациентов с другими генотипами (74,2 и 66,8 мл/мин/м² соответственно, $P^{\text{FDR}}=0,016$).

Полиморфный маркер *CCL20 rs6749704* был также ассоциирован с показателями липидного обмена – общего холестерина, ЛПНП и индекса атерогенности. При этом генотип *CC* ассоциирован с более низкими значениями.

Полиморфный маркер *CCR5 rs333* ассоциирован с показателями липидного обмена – с общим холестерином, ЛПНП, ЛПВП, триглицеридами, при этом пациенты с генотипом *II* имеют более высокие показатели. Только локусы *CX3CR1 rs3732378* и *CCR5 rs333* ассоциированы с уровнем ЛПВП.

В результате данной работы обнаружены ассоциации полиморфных маркеров генов хемокинов с некоторыми особенностями течения заболевания, показателями липидного обмена.

Получены данные об ассоциации локуса *CCL17 rs223828* с возрастом и ожирением. Генотипы *TC* и *TT* по локусу *CCL17 rs223828* являются маркерами ожирения при СД2.

Согласно У. Уе и соавт. [102], минорный аллель *T* связан с гиперактивностью гена, тогда как аллель *C* связан с пониженной активностью гена. *CCL17* является хемоаттрактантом для Th2-лимфоцитов, базофилов и макрофагов. Наблюдается повышенная экспрессия *CCL17* у пациентов с ожирением и у больных СД2 [313].

Был произведен многофакторный анализ выявленных взаимосвязей. В многофакторную модель зависимости ИМТ от полиморфных маркеров *CCL11 rs16969415* и *CCL17 rs223828* у пациентов с СД2 был также включен возраст ($\beta = -0,1379$, $P = 0,0003$), взаимосвязь между данными локусами и ИМТ не подтвердилась.

Взаимосвязь СКФ с локусом *CX3CR1 rs3732378* при проведении многофакторного анализа не сохранила свою значимость.

Был произведен многофакторный анализ показателей липидного обмена в зависимости от генетических маркеров. Поскольку наличие или отсутствие гиполипидемической терапии (статины) явилось наиболее значимым клиническим фактором, влияющим на показатели липидограммы, в анализ были включены данные о гиполипидемической терапии. Полиморфный маркер *rs333* гена *CCR5* был ассоциирован с показателями общего холестерина ($R^2 = 0,1181$, $P < 0,001$; $\beta = 0,0187$, $P^{ADJ} = 0,0116$), ЛПНП ($R^2 = 0,1816$, $P < 0,001$; $\beta = -0,9191$, $P^{ADJ} = 0,0001$) и ЛПВП ($R^2 = 0,02311$, $P = 0,033$; $\beta = -0,1818$, $P^{ADJ} = 0,0334$). Локус *CX3CR1 rs3732378* не подтвердил ассоциацию с ЛПВП в многофакторной модели.

При многофакторном анализе ассоциаций полиморфных маркеров с коморбидными состояниями в качестве ковариат включались возраст, длительность СД2, а также состояние компенсации углеводного обмена в виде HbA1c. Выявленные ассоциации с АГ, ЦВЗ, ИБС, ПИКС, наследственной отягощенностью не нашли подтверждения в многофакторной модели (Таблица 22).

Таблица 22 - Ассоциации полиморфных маркеров генов хемокинов и их рецепторов с хроническими осложнениями и сопутствующей патологией у пациентов с СД2

Ко-морбидность	Ген, SNP	Генотипы	Число лиц (+), n (%)	Число лиц (-), n (%)	P^{FDR}
Постинфарктный кардиосклероз	<i>CX3CR1 rs3732378</i>	<i>GG</i> и <i>AG</i>	8 (80,0)	114 (60,6)	0,049
		<i>AA</i>	2 (20,0)	74 (39,4)	

Продолжение таблицы 22

Ишемическая болезнь сердца	<i>CCL17</i> <i>rs223828</i>	<i>TT</i>	2 (2,8)	0	0,047
		<i>CC</i> и <i>CT</i>	69 (97,2)	118 (100)	
Ишемическая болезнь сердца	<i>CCL20</i> <i>rs6749704</i>	<i>CC</i> и <i>TC</i>	23 (82,1)	32 (58,2)	0,029
		<i>TT</i>	5 (17,9)	23 (41,8)	
Артериальная гипертензия	<i>CCL2</i> <i>rs1024611</i>	<i>AA</i> и <i>AG</i>	161 (97,0)	25 (80,7)	0,002
		<i>GG</i>	5 (3,0)	6 (19,4)	
Цереброваскулярное заболевание	<i>CCL17</i> <i>rs223828</i>	<i>TT</i>	2 (3,6)	0	0,027
		<i>CC</i> и <i>CT</i>	54 (96,4)	133 (100)	
Цереброваскулярное заболевание	<i>CCL5</i> <i>rs2107538</i>	<i>TT</i>	3 (5)	0	0,007
		<i>CC</i> и <i>CT</i>	57 (95)	139 (100)	
Отягощенная наследственность	<i>CCL2</i> <i>rs1024611</i>	<i>AA</i>	35 (46,7)	77 (63,1)	0,024
		<i>AG</i> и <i>GG</i>	40 (53,3)	45 (36,9)	

Примечания: *n* – число лиц с данным генотипом/генотипами; P^{FDR} – статистическая значимость различий с учетом поправки на множественность сравнений.

Таким образом, среди исследованных полиморфных маркеров генов хемокинов и их рецепторов выявлено, что генотип *I/I* по полиморфному маркеру *rs333* гена рецептора хемокина *CCR5* ассоциирован с повышенными показателями общего холестерина, ЛПНП и ЛПВП у пациентов с СД2.

3.5 Анализ ассоциаций полиморфных маркеров генов рецепторов глутамата с риском сахарного диабета 2 типа

Результаты исследований полиморфных маркеров генов рецепторов глутамата представлены в таблице 23. При мета-анализе использовалась модель с фиксированным эффектом, а для полиморфного маркера *GRIN2B rs1805476* – модель со случайными эффектами, поскольку *Q*-критерий Кохрена в изученных этнических группах свидетельствовал об их высокой гетерогенности по данному маркеру.

Таблица 23 - Частоты генотипов и аллелей по полиморфным маркерам генов рецепторов глутамата у пациентов с СД2 и лиц контрольной группы

Ген, SNP	Генотипы, аллели	СД2 n (%)	Контроль n (%)	P (P^{FDR})	OR (95% CI)
<i>GRIN2B</i> <i>rs7301328</i>	<i>CC</i>	77 (16,14)	149 (19,66)	0,1400	0,72 (0,52-1,01)
	<i>GC</i>	214 (44,86)	349 (46,04)	(0,1400)	0,86 (0,67-1,10)
	<i>GG</i>	186 (38,99)	260 (34,30)		1,00
	<i>C</i>	368 (38,57)	647 (42,68)	0,0413	0,83 (0,69-0,98)
	<i>G</i>	586 (61,43)	869 (57,32)	(0,0620)	1,21 (1,02-1,44)
	N	477	758	-	-
<i>GRIN2B</i> <i>rs1805476</i>	<i>CC</i>	121 (29,37)	180 (25,75)	0,0790	0,70 (0,50-0,97)
	<i>AC</i>	196 (47,57)	316 (45,21)	(0,1185)	0,92 (0,69-1,23)
	<i>AA</i>	95 (23,06)	203 (29,04)		1,00
	<i>C</i>	438 (53,16)	676 (48,35)	0,9907	1,19 (0,99-1,39)
	<i>A</i>	386 (46,84)	722 (51,65)	(0,9907)	1,01 (0,70-1,01)
	N	412	699	-	-
<i>GRI1</i> <i>rs2195450</i>	<i>TT</i>	41 (9,47)	39 (5,31)	0,0027	2,05 (1,29-3,26)
	<i>CT</i>	142 (32,79)	207 (28,20)	(0,0081)	1,34 (1,03-1,74)
	<i>CC</i>	250 (57,74)	488 (66,49)		1,00
	<i>T</i>	224 (25,87)	285 (19,41)	0,0011	1,43 (1,14-1,73)
	<i>C</i>	642 (74,13)	1183 (80,59)	(0,0033)	0,70 (0,58-0,87)
	N	433	734	-	-

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

В группе контроля преобладали гетерозиготы *GC* по маркеру *GRIN2B rs7301328* (46,0%), *AC* по маркеру *GRIN2B rs1805476* (45,2%), и гомозиготы *CC* по маркеру *GRI1 rs2195450* (66,5%).

Между группой пациентов с СД2 и контрольной группой выявлены статистически значимые различия в распределении частот генотипов и аллелей полиморфного маркера *GRI1 rs2195450* и частот аллелей полиморфного маркера

GRIN2B rs7301328. Аллель *G* полиморфного маркера *GRIN2B rs7301328* чаще встречался среди пациентов с СД2 по сравнению со здоровыми лицами (61,4% против 57,3%, соответственно), а аллель *C* - реже (38,6% против 42,7%, соответственно). Данные различия утрачивались после введения поправки на множественность сравнений.

Генотип *TT* и аллель *T* полиморфного маркера *GRIA1 rs2195450* были более распространены у пациентов с СД2 при сопоставлении с лицами контрольной группы (9,5% и 5,3%, соответственно; 25,9% и 19,4%, соответственно), а аллель *C* встречался реже (74,1% и 80,6%, соответственно). При введении поправки на множественность сравнений, данные различия не теряли статистической значимости, что позволяет считать полиморфный маркер *GRIA1 rs2195450* ассоциированным с СД2 в различных моделях наследования, оптимальными из которых являются ко-доминантная, доминантная и аддитивная (Таблица 24). Генотип *TT* полиморфного маркера *GRIA1 rs2195450* ассоциирован с наиболее высоким риском СД2 (OR=2,05, 95% CI 1,29-3,26, $P^{\text{FDR}}=0,0081$) по сравнению с другими генотипами.

Таблица 24 - Анализ ассоциаций полиморфного маркера *GRIA1 rs2195450* с СД2

Генотип/ модель	СД2 (N=433), n (%)	Контроль (N=734), n (%)	OR (95% CI)	AIC	P (P ^{FDR})
Ко-доминантная					
TT	41 (9,5)	39 (5,3)	2,05 (1,29-3,26)	1533,4	0,0027 (0,0081)
TC	142 (32,8)	207 (28,2)	1,34 (1,03-1,74)		
CC	250 (57,7)	488 (66,5)	1,00		
Доминантная					
CC	250 (57,7)	488 (66,5)	1,00	1534,4	0,0028 (0,0047)
TC и TT	183 (42,3)	246 (33,5)	1,45 (1,14-1,85)		
Рецессивная					
CC и TC	392 (90,1)	695 (94,7)	1,00	1536,2	0,0076 (0,0095)
TT	41 (9,5)	39 (5,3)	1,86 (1,18-2,94)		

Продолжение таблицы 24

Аддитивная	---	---	1,39 (1,15-1,68)	1531,6	0,0006 (0,0030)
------------	-----	-----	------------------	--------	----------------------------------

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

Произведён анализ взаимосвязи полиморфных маркеров генов рецепторов глутамата с СД2 в зависимости от пола. Среди мужчин между группой пациентов с СД2 и контрольной группой выявлены статистически значимые различия в распределении частот генотипов и аллелей полиморфного маркера *GRIA1 rs2195450*, которые не утратили значимости при введении поправки на множественность сравнений (Таблица 25).

По полиморфному маркеру *GRIA1 rs2195450* предрасполагающими генотипами для мужчин являются *CT* и *TT* в доминантной модели ($OR=2,42$, 95% CI 1,58-3,72, $P^{FDR}=0,0002$), *TT* в рецессивной модели ($OR=2,89$, 95% CI 1,141-5,91, $P^{FDR}=0,0070$). Значимой явилась также ассоциация в аддитивной модели ($OR=2,04$, 95% CI 1,48-2,81, $P^{FDR}=0,0002$) (Таблица 26).

Таблица 25 - Частоты генотипов и аллелей по полиморфным маркерам генов рецепторов глутамата у пациентов с СД2 и лиц контрольной группы (мужчины)

Ген, SNP	Генотипы, аллели	СД2 n (%)	Контроль n (%)	P (P^{FDR})	OR (95% CI)
<i>GRIN2B</i> <i>rs7301328</i>	<i>CC</i>	12 (10,43)	93 (18,27)	0,1000 (0,1500)	0,51 (0,26-1,02)
	<i>GC</i>	59 (51,3)	241 (47,35)		0,97 (0,63-1,51)
	<i>GG</i>	44 (38,26)	175 (34,38)		1,00
	<i>C</i>	83(36,09)	427 (41,94)	0,1199 (0,1799)	0,79 (0,59-1,06)
	<i>G</i>	147 (63,91)	591 (58,06)		1,27 (0,95-1,68)
	<i>N</i>	115	509	-	-

Продолжение таблицы 25

<i>GRIN2B</i> <i>rs1805476</i>	<i>CC</i>	29 (29,29)	130 (27,9)	0,3700	1,36 (0,75-2,47)
	<i>AC</i>	47 (47,47)	196 (42,06)	(0,3700)	1,46 (0,85-2,51)
	<i>AA</i>	23 (23,23)	140 (30,04)		1,00
	<i>C</i>	105 (53,03)	456 (48,93)	0,3399	1,12 (0,85-1,48)
	<i>A</i>	93 (46,97)	476 (51,07)	(0,3399)	0,87 (0,68-1,18)
	<i>N</i>	99	466	-	-
<i>GRIAI</i> <i>rs2195450</i>	<i>TT</i>	13 (12,38)	23 (4,67)	0,0001	3,86 (1,84-8,13)
	<i>CT</i>	43 (40,95)	135 (27,38)	(0,0003)	2,18 (1,38-3,43)
	<i>CC</i>	49 (46,67)	335 (67,95)		1,00
	<i>T</i>	69 (32,86)	181 (18,36)	2,2x10⁻⁵	2,03 (1,45-2,71)
	<i>C</i>	141 (67,14)	805 (81,64)	(6,6x10⁻⁵)	0,49 (0,37-0,69)
	<i>N</i>	105	493	-	-

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

Таблица 26 - Анализ ассоциаций полиморфного маркера *GRIAI rs2195450* с СД2 у мужчин

Генотип/ Модель	СД2 (N=105), n (%)	Контроль (N=493), n (%)	OR (95% CI)	AIC	P (P ^{FDR})
Ко-доминантная					
TT	13 (12,38)	23 (4,67)	3,86 (1,84-8,13)	543,1	0,0001 (0,0002)
CT	43 (40,95)	135 (27,38)	2,18 (1,38-3,43)		
CC	49 (46,67)	335 (67,95)	1,00		
Доминантная					
CC	49 (46,7)	335 (68,0)	1,00	543,2	<0,0001 (0,0002)
CT и TT	56 (53,3)	158 (32,0)	2,42 (1,58-3,72)		
Рецессивная					
CC и CT	92 (87,6)	470 (95,3)	1,00	552,1	0,0059 (0,0070)
TT	13 (12,38)	23 (4,67)	2,89 (1,41-5,91)		

Продолжение таблицы 26

Аддитивная	---	---	2,04 (1,48-2,81)	541,3	<0,0001 (0,0002)
------------	-----	-----	------------------	-------	--------------------------------------

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

Среди женщин между группой пациентов с СД2 и контрольной группой статистически значимых различий в распределении частот генотипов и аллелей полиморфных маркеров *GRIN2B rs7301328* и *GRI1 rs2195450* не выявлено, а отличия по полиморфному маркеру *GRIN2B rs1805476* несущественны с учетом поправки (Таблица 27).

Таблица 27 - Частоты генотипов и аллелей по полиморфным маркерам генов системы глутамата у пациентов с СД2 и лиц контрольной группы (женщины)

Ген, SNP	Генотипы, аллели	СД2 n (%)	Контроль n (%)	P (P^{FDR})	OR (95% CI)
<i>GRIN2B</i> <i>rs7301328</i>	CC	65 (17,96)	56 (22,49)	0,2800 (0,4200)	0,69 (0,44-1,09)
	GC	155 (42,82)	108 (43,37)		0,86 (0,60-1,24)
	GG	142 (39,23)	85 (34,14)		1,00
	C	285 (39,36)	220 (44,18)	0,1685 (0,2528)	0,85 (0,68-1,05)
	G	439 (60,64)	278 (55,82)		1,17 (0,95-1,48)
	N	362	249	-	-
<i>GRIN2B</i> <i>rs1805476</i>	CC	92 (29,39)	50 (21,46)	0,1000 (0,3000)	0,62 (0,38-1,01)
	AC	149 (47,6)	120 (51,5)		0,67 (0,44-1,03)
	AA	72 (23,0)	63 (24,04)		1,00
	C	333 (53,19)	220 (47,21)	0,0311 (0,0933)	1,69 (1,32-2,17)
	A	293 (46,81)	246 (52,79)		0,76 (0,64-1,03)
	N	313	233	-	-

Продолжение таблицы 27

<i>GRIAI</i> <i>rs2195450</i>	<i>TT</i>	28 (8,54)	16 (6,64)	0,6800	1,33 (0,70-2,55)
	<i>CT</i>	99 (30,18)	72 (29,88)	(0,6800)	1,05 (0,72-1,51)
	<i>CC</i>	201 (61,28)	153 (63,49)		1,00
	<i>T</i>	155 (23,63)	104 (21,58)	0,5258	1,09 (0,85-1,43)
	<i>C</i>	501(76,37)	378 (78,42)	(0,5258)	0,91 (0,70-1,18)
	<i>N</i>	328	241	-	-

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

3.6 Анализ ассоциаций полиморфных маркеров генов рецепторов глутамата с клиническими проявлениями сахарного диабета 2 типа

Данные анализа ассоциаций полиморфных маркеров генов рецепторов глутамата с клиническими показателями представлены в таблице 28. Носители генотипов *GRIN2B rs1805476 CC* и *AC* имели более высокие уровни ЛПНП ($P^{FDR}=0,029$), более низкие уровни СКФ ($P^{FDR}=0,029$). Обладатели генотипа *GRIN2B rs1805476 AA* имели более высокий ИМТ ($P^{FDR}=0,029$).

Таблица 28 - Анализ ассоциаций полиморфных маркеров генов рецепторов глутамата с клиническими показателями у пациентов с СД2

Показатель	Ген, SNP	Генотипы	m (SD)	β (CI 95%)	P^{FDR}
ИМТ, кг/м ²	<i>GRIN2B rs1805476</i>	AA	32,84 (1,09)	2,47 (0,59-4,34)	0,0290
		AC и CC	30,38 (0,39)	0,00	
СКД-ЕПІ, мл/мин/м ²	<i>GRIN2B rs1805476</i>	AA	78,78 (5,45)	9,95 (2,30-17,60)	0,0290
		AC и CC	68,83 (1,41)	0,00	
ЛПНП, ммоль/л	<i>GRIN2B rs1805476</i>	AA	2,63 (0,16)	-0,58 (-1,08 – -0,07)	0,0290
		AC и CC	3,23 (0,12)	0,00	

Продолжение таблицы 28

ТГ, ммоль/л	<i>GRIN2B</i>	<i>CC</i>	1,60 (0,08)	0,54 (0,02-1,06)	0,0400
	<i>rs7301328</i>	<i>GG</i> и <i>GC</i>	2,40 (0,24)	0,00	

Примечания: *m* – среднее арифметическое; *SD* – стандартное отклонение β - коэффициент регрессии; P^{FDR} - статистическая значимость коэффициента регрессии с учетом поправки на множественность сравнений.

Наличие генотипа *GRIN2B rs7301328 CC* было ассоциировано с повышенным уровнем триглицеридов (ТГ) ($P^{FDR}=0,040$).

Все ассоциации между SNP и клиническими параметрами были статистически значимыми после коррекции на многократное тестирование. Полиморфный маркер *GRIA1 rs2195450* не был ассоциирован ни с какими клиническими параметрами пациентов с СД2.

Был проведен многофакторный анализ выявленных взаимосвязей клинических показателей и сопутствующей патологии с полиморфными маркерами генов рецепторов глутамата (Таблица 29).

Таблица 29 - Ассоциация полиморфных маркеров генов рецепторов глутамата с сопутствующей патологией у пациентов с СД2

Ко-морбидность	Ген, SNP	Генотипы	Число лиц, n (%)	P^{FDR}
Артериальная гипертензия (+)	<i>GRIN2B</i>	<i>GG</i>	60 (36,4)	0,0310
	<i>rs7301328</i>	<i>GC</i> и <i>CC</i>	105 (63,6)	
Артериальная гипертензия (-)	<i>GRIN2B</i>	<i>GG</i>	18 (58,1)	
	<i>rs7301328</i>	<i>GC</i> и <i>CC</i>	13 (41,9)	
Цереброваскулярные заболевания (+)	<i>GRIN2B</i>	<i>GG</i>	44 (74,6)	0,0310
	<i>rs7301328</i>	<i>GC</i> и <i>CC</i>	15 (25,4)	
Цереброваскулярные заболевания (-)	<i>GRIN2B</i>	<i>GG</i>	122 (89,0)	
	<i>rs7301328</i>	<i>GC</i> и <i>CC</i>	15 (10,9)	

Примечания: P^{FDR} - статистическая значимость различий с учетом поправки на множественность сравнений.

В многофакторную модель зависимости ИМТ от полиморфного маркера *GRIN2B rs1805476* у пациентов с СД2 был также включен возраст ($\beta=-0,1319$, $P=0,0009$), взаимосвязь между данным локусом и ИМТ подтвердилась ($R^2=0,08617$, $P<0,001$; $\beta=-1,1421$, $P^{ADJ}=0,025$).

Взаимосвязь СКФ с маркером *rs1805476* в гене *GRIN2B* при проведении многофакторного анализа не подтвердилась.

Был произведен многофакторный анализ показателей липидного обмена в зависимости от генетических маркеров. Поскольку наличие или отсутствие гиполипидемической терапии (статины) явилось наиболее значимым клиническим фактором, влияющим на показатели липидограммы, в анализ были включены данные о гиполипидемической терапии. Полиморфный маркер *GRIN2B (rs1805476)* был ассоциирован с ЛПНП ($R^2=0,1218$, $P<0,001$; $\beta=0,2796$, $P^{ADJ}=0,0363$), локус *GRIN2B (rs7301328)* не подтвердил взаимосвязь с уровнем ТГ.

Выявленные ассоциации с АГ и ЦВЗ не нашли подтверждения в многофакторной модели. Таким образом, в многофакторной модели показано, что локус *GRIN2B rs1805476* ассоциирован с ИМТ и ЛПНП.

3.7 Анализ ассоциаций полиморфных маркеров генов, взаимосвязанных с функцией бета-клеток и инсулинорезистентностью, с риском сахарного диабета 2 типа

Результаты исследований полиморфных маркеров генов, продукты экспрессии которых взаимосвязаны с патогенезом инсулинорезистентности и функцией бета-клеток, представлены в таблице 30. При мета-анализе использовалась модель с фиксированным эффектом.

Выявлены статистически значимые различия в распределении частот генотипов и аллелей полиморфных маркеров *TCF7L2 rs7903146* и *ADIPOQ rs17366743* между группой пациентов с СД2 и контрольной группой.

По маркеру *TCF7L2 rs7903146* для пациентов с СД2 по сравнению с группой здоровых более характерен генотип *TT* (19,2% и 12,8%, соответственно), а также

аллель *T* (39,3% против 30,3%). Генотип *CC* (40,5% и 52,3% соответственно) и аллель *C* (60,7% и 69,7% соответственно) у пациентов с СД2 по сравнению со здоровыми лицами по данному маркеру встречались реже.

По полиморфному маркеру гена, кодирующего рецептор к адипонектину (*ADIPOQ rs7903146*), в выборке больных СД2 чаще выявлялся генотип *TC* (15,5% и 6,3%, соответственно) и аллель *C* (7,8% и 3,1%, соответственно), а генотип *TT* (84,5% и 93,7%, соответственно) и аллель *T* (92,2% и 96,9%, соответственно) – реже. Данные различия не потеряли свою статистическую значимость при введении поправки FDR на множественность сравнений.

По полиморфным маркерам генов рецептора липопротеинов низкой плотности *LRP5 (rs3736228)*, активируемого пролифераторами пероксисом рецептора гамма *PPARG2 (rs1801282)*, рецептора к меланокортину 4 *MC4R (rs17782313)*, липопротеинлипазы *LPL (rs320)* достоверных различий между исследуемыми группами не выявлено.

Таблица 30 - Частоты генотипов и аллелей по полиморфным маркерам генов у пациентов с СД2 и лиц контрольной группы

Ген, SNP	Генотипы, аллели	СД2 n (%)	Контроль n (%)	P (P^{FDR})	OR (95% CI)
<i>TCF7L2</i> <i>rs7903146</i>	<i>TT</i>	89 (19,18)	87 (12,82)	0,0002 (0,0012)	1,93 (1,37-2,73)
	<i>CT</i>	187 (40,30)	237 (34,90)		1,49 (1,15-1,93)
	<i>CC</i>	188 (40,52)	355 (52,28)		1,00
	<i>T</i>	365 (39,33)	411 (30,27)	$6,8 \times 10^{-5}$ ($4,1 \times 10^{-4}$)	1,41 (1,18-1,63)
	<i>C</i>	563 (60,67)	947 (69,73)		0,71 (0,61-0,85)
	N	464	679	-	-
<i>LRP5</i> <i>rs3736228</i>	<i>TT</i>	4 (1,03)	1 (0,40)	0,5700 (0,5800)	2,60 (0,29-23,44)
	<i>CT</i>	86 (22,05)	50 (20,33)		1,12 (0,76-1,66)
	<i>CC</i>	300 (76,92)	195 (79,27)		1,00
	<i>T</i>	94 (12,05)	52 (10,57)	0,6022 (0,7226)	1,11 (0,77-1,61)
	<i>C</i>	686 (87,95)	440 (89,43)		0,90 (0,62-1,29)
	N	390	246	-	-

Продолжение таблицы 30

<i>PPARG2</i> <i>rs1801282</i>	<i>GG</i>	14 (3,27)	34 (4,35)	0,2700	0,66 (0,35-1,25)
	<i>CG</i>	112 (24,74)	209 (26,89)	(0,4050)	0,86 (0,66-1,12)
	<i>CC</i>	333 (71,98)	535 (68,76)		1,00
	<i>G</i>	140 (15,64)	277 (17,8)	0,1056	0,83 (0,7-1,06)
	<i>C</i>	778 (84,36)	1279 (82,2)	(0,1850)	1,20 (0,94-1,43)
	<i>N</i>	459	778	-	-
<i>ADIPOQ</i> <i>rs17366743</i>	<i>CC</i>	0 (0)	0 (0)	0,0006	-
	<i>TC</i>	52 (15,52)	14 (6,28)	(0,0018)	2,74 (1,48-5,08)
	<i>TT</i>	283 (84,48)	209 (93,72)		1,00
	<i>C</i>	52 (7,76)	14 (3,14)	0,0017	2,78 (1,66-5,58)
	<i>T</i>	618 (92,24)	432 (96,86)	(0,0051)	0,36 (0,18-0,60)
	<i>N</i>	335	223	-	-
<i>MC4R</i> <i>rs177822313</i>	<i>CC</i>	19 (4,39)	22 (3,38)	0,1400	1,44 (0,76-2,72)
	<i>TC</i>	177 (40,88)	234 (35,94)	(0,2800)	1,26 (0,98-1,62)
	<i>TT</i>	254 (54,73)	395 (60,68)		1,00
	<i>C</i>	237 (24,83)	278 (21,35)	0,1233	1,19 (0,97-1,49)
	<i>T</i>	695 (75,17)	1024 (78,65)	(0,1850)	0,84 (0,67-1,03)
	<i>N</i>	433	651	-	-
<i>LPL</i> <i>rs320</i>	<i>GG</i>	26 (5,96)	17 (7,05)	0,5800	0,89 (0,46-1,69)
	<i>TG</i>	163 (37,39)	81 (33,61)	(0,5800)	1,17 (0,83-1,63)
	<i>TT</i>	247 (56,65)	143 (59,34)		1,00
	<i>G</i>	215 (24,67)	115 (23,86)	0,8269	1,03 (0,83-1,38)
	<i>T</i>	657 (75,34)	367 (76,14)	(0,8269)	0,97 (0,73-1,21)
	<i>N</i>	436	241	-	-

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

По полиморфному маркеру *TCF7L2 rs7903146* (Таблица 31) генотипами риска явились *CT* и *TT* в доминантной модели ($OR=1,61$, 95% *CI* 1,27-2,04, $P^{FDR}=0,0003$), *TT* в рецессивной модели ($OR=1,61$, 95% *CI* 1,17-2,23, $P^{FDR}=0,0045$).

Значимой явилась также ассоциация в аддитивной модели (OR=1,41, 95% CI 1,20-1,66, $P^{\text{FDR}}=0,0003$).

По полиморфному маркеру *ADIPOQ rs17366743* генотипом риска является TC (OR=2,74, 95% CI 1,48-5,08, $P^{\text{FDR}}=0,0018$).

Таблица 31 - Анализ ассоциаций полиморфного маркера *TCF7L2 rs7903146* с СД2

Тест/ модель	СД2 (N=464), n (%)	Контроль (N=679), n (%)	OR (95% CI)	AIC	P (P ^{FDR})
Доминантная					
СС	188 (40,5)	355 (52,3)	1,00	1532,5	0,0001 (0,0003)
СТ и ТТ	276 (59,5)	324 (47,7)	1,61 (1,27-2,04)		
Рецессивная					
СС и СТ	375 (80,8)	592 (87,2)	1,00	1539,4	0,0036 (0,0045)
ТТ	89 (19,2)	87 (12,8)	1,61 (1,17-2,23)		
Аддитивная	-	-	1,41 (1,20-1,66)	1530,7	<0,0001 (0,0003)

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

Произведён анализ взаимосвязи полиморфных маркеров генов с СД2 в зависимости от пола. В группе мужчин не было выявлено статистически значимых различий в распределении частот генотипов и аллелей полиморфных маркеров *TCF7L2 (rs7903146)*, *LRP5 (rs3736228)*, *PPARG2 (rs1801282)*, *MC4R (rs17782313)*, *ADIPOQ (rs17366743)*, *LPL (rs320)* между группой пациентов с СД2 и контрольной группой (Таблица 32).

Таблица 32 - Частоты генотипов и аллелей по полиморфным маркерам генов у пациентов с СД2 и лиц контрольной группы (мужчины)

Ген, SNP	Генотипы, аллели	СД2 n (%)	Контроль n (%)	P (P ^{FDR})	OR (95% CI)
<i>TCF7L2</i> <i>rs7903146</i>	<i>TT</i>	20 (17,86)	13 (11,11)	0,3200	1,84 (0,83-4,10)
	<i>CT</i>	46 (41,07)	49 (41,88)	0,5640	1,12 (0,64-1,97)
	<i>CC</i>	46 (41,07)	55 (47,00)		1,00
	<i>T</i>	86 (38,39)	75 (32,05)	0,1193	1,35 (0,90-1,84)
	<i>C</i>	138 (61,61)	159 (67,95)	(0,4740)	0,74 (0,54-1,11)
	N	112	117	-	-
<i>LRP5</i> <i>rs3736228</i>	<i>TT</i>	1 (1,02)	0 (0)	0,4000	-
	<i>CT</i>	28 (28,57)	12 (21,82)	0,5640	1,57 (0,66-2,97)
	<i>CC</i>	69 (70,41)	43 (78,18)		1,00
	<i>T</i>	30 (15,31)	12 (10,91)	0,2370	1,48 (0,72-3,02)
	<i>C</i>	166 (84,69)	98 (89,09)	(0,4740)	0,64 (0,34-1,50)
	N	98	55	-	-
<i>PPARG2</i> <i>rs1801282</i>	<i>GG</i>	3 (2,73)	7 (6,03)	0,4700	0,44 (0,11-1,76)
	<i>CG</i>	30 (27,27)	30 (25,86)	0,0564	1,03 (0,57-1,86)
	<i>CC</i>	77 (70,00)	79 (68,11)		1,00
	<i>G</i>	36 (16,36)	44 (18,97)	0,5076	0,85 (0,52-1,36)
	<i>C</i>	184 (83,64)	188 (81,03)	(0,6091)	1,17 (0,78-1,96)
	N	110	116	-	-
<i>ADIPOQ</i> <i>rs17366743</i>	<i>CC</i>	0 (0)	0 (0)	0,0420	-
	<i>TC</i>	15 (18,75)	3 (6,38)	0,2490	3,38 (0,92-12,39)
	<i>TT</i>	65 (81,25)	44 (93,62)		1,00
	<i>C</i>	15 (9,38)	3 (3,19)	0,1587	3,21 (0,89-11,66)
	<i>T</i>	145 (90,63)	91 (96,81)	(0,4740)	0,37 (0,09-1,13)
	N	80	47	-	-
<i>MC4R</i> <i>rs17782313</i>	<i>CC</i>	5 (4,55)	2 (3,33)	0,7500	1,52 (0,28-8,26)
	<i>TC</i>	49 (44,55)	24 (40,00)	0,7500	1,24 (0,65-2,37)
	<i>TT</i>	56 (50,91)	34 (56,67)		1,00
	<i>C</i>	59 (26,82)	28 (23,33)	0,4439	1,24 (0,69-2,02)
	<i>T</i>	161 (73,18)	92 (76,67)	(0,6091)	0,80 (0,50-1,46)
	N	110	60	-	-

Продолжение таблицы 32

<i>LPL</i> <i>rs320</i>	<i>GG</i>	4 (3,70)	5 (9,26)	0,0830	0,48 (0,12-1,90)
	<i>TG</i>	47 (43,52)	15 (27,78)	0,2490	1,87 (0,91-3,84)
	<i>TT</i>	57 (52,78)	34 (62,96)		1,00
	<i>G</i>	55 (25,46)	25 (23,15)	0,8536	1,05 (0,69-2,07)
	<i>T</i>	161 (74,54)	83 (76,85)	(0,8536)	0,95 (0,48-1,45)
	<i>N</i>	108	54	-	-

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

В группе женщин различия в распределении частот генотипов и аллелей полиморфных маркеров *TCF7L2 rs7903146* и *ADIPOQ rs17366743* между больными СД2 и здоровыми оставались статистически значимыми, в том числе после поправки на множественность сравнений (Таблица 33).

Таблица 33 - Частоты генотипов и аллелей по полиморфным маркерам генов у пациентов с СД2 и лиц контрольной группы (женщины)

Ген, SNP	Генотипы, аллели	СД2 <i>n</i> (%)	Контроль <i>n</i> (%)	<i>P</i> (P^{FDR})	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
<i>TCF7L2</i> <i>rs7903146</i>	<i>TT</i>	69 (19,60)	74 (13,17)	0,0003	1,97 (1,34-2,80)
	<i>CT</i>	141 (40,06)	188 (33,45)	0,0018	1,58 (1,18-2,13)
	<i>CC</i>	142 (40,34)	300 (53,38)		1,00
	<i>T</i>	279 (39,63)	336 (29,89)	$2,5 \times 10^{-4}$	1,42 (1,18-1,69)
	<i>C</i>	425 (60,37)	788 (70,11)	(0,0015)	0,71 (0,59-0,85)
	<i>N</i>	352	562	-	-
<i>LRP5</i> <i>rs3736228</i>	<i>TT</i>	3 (1,03)	1 (0,52)	0,8300	1,97 (0,20-19,15)
	<i>CT</i>	58 (19,86)	38 (19,90)	0,9900	1,00 (0,64-1,59)
	<i>CC</i>	231 (79,11)	152 (79,58)		1,00
	<i>T</i>	64 (10,96)	40 (10,47)	0,8543	0,96 (0,68-1,58)
	<i>C</i>	520 (89,04)	342 (89,53)	(0,8854)	1,04 (0,63-1,48)
	<i>N</i>	292	191	-	-

Продолжение таблицы 33

<i>PPARG2</i> <i>rs1801282</i>	<i>GG</i>	11 (3,15)	27 (4,08)	0,3200	0,73 (0,35-1,49)
	<i>CG</i>	82 (23,50)	179 (27,04)	0,4800	0,82 (0,60-1,10)
	<i>CC</i>	256 (73,35)	456 (68,88)		1,00
	<i>G</i>	104 (14,90)	233 (17,60)	0,1393	0,83 (0,69-1,11)
	<i>C</i>	594 (85,10)	1091 (82,40)	(0,2670)	1,20 (0,90-1,44)
	<i>N</i>	349	662	-	-
<i>ADIPOQ</i> <i>rs17366743</i>	<i>CC</i>	0 (0)	0 (0)	0,0056	-
	<i>TC</i>	37 (14,51)	11 (6,25)	0,0168	2,55 (1,26-5,14)
	<i>TT</i>	218 (85,49)	165 (93,75)		1,00
	<i>C</i>	37 (7,25)	11 (3,13)	0,0100	2,58 (1,50-5,95)
	<i>T</i>	473 (92,75)	347 (96,87)	(0,0300)	0,39 (0,17-0,67)
	<i>N</i>	255	179	-	-
<i>MC4R</i> <i>rs17782313</i>	<i>CC</i>	14 (4,33)	20 (3,38)	0,3100	1,40 (0,69-2,83)
	<i>TC</i>	128 (39,63)	210 (35,54)	0,4800	1,22 (0,92-1,61)
	<i>TT</i>	181 (56,04)	361 (61,08)		1,00
	<i>C</i>	156 (24,15)	250 (21,15)	0,1780	1,18 (0,96-1,53)
	<i>T</i>	490 (75,85)	932 (78,85)	(0,2670)	0,85 (0,65-1,04)
	<i>N</i>	323	591	-	-
<i>LPL</i> <i>rs320</i>	<i>GG</i>	22 (6,70)	12 (6,42)	0,9900	1,05 (0,50-2,21)
	<i>TG</i>	116 (35,37)	66 (35,29)	0,9900	1,01 (0,69-1,48)
	<i>TT</i>	190 (57,93)	109 (58,29)		1,00
	<i>G</i>	160 (24,39)	90 (24,06)	0,8854	1,02 (0,78-1,38)
	<i>T</i>	496 (75,61)	284 (75,94)	(0,8854)	0,98 (0,72-1,29)
	<i>N</i>	328	187	-	-

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

По полиморфному маркеру *TCF7L2 rs7903146* (Таблица 34) генотипами риска у женщин явились *CT* и *TT* в доминантной модели ($OR=1,69$, 95% *CI* 1,29-2,22, $P^{FDR}=0,0003$), *TT* в рецессивной модели ($OR=1,61$, 95% *CI* 1,12-2,30,

$P^{FDR}=0,0124$). Значимой явилась также ассоциация в аддитивной модели ($OR=1,44$, 95% CI 1,20-1,73, $P^{FDR}=0,0003$).

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

Таблица 34 - Анализ ассоциаций полиморфного маркера *TCF7L2 rs7903146* с СД2 (женщины)

Тест/ модель	СД2 (N=352), n (%)	Контроль (N=562), n (%)	OR (95% CI)	AIC	P (P ^{FDR})
Ко-доминантная					
TT	69 (19,6)	74 (13,2)	1,97 (1,34-2,80)	1208,4	0,0003 (0,0018)
CT	141 (40,1)	188 (33,5)	1,58 (1,18-2,13)		
CC	142 (40,3)	300 (53,4)	1,00		
Доминантная					
CC	142 (40,3)	300 (53,4)	1,00	1207,6	0,0001 (0,0003)
CT и TT	210 (59,7)	262 (46,6)	1,69 (1,29-2,22)		
Рецессивная					
CC и CT	283 (80,4)	488 (86,8)	1,00	1215,7	0,0099 (0,0124)
TT	69 (19,6)	74 (13,2)	1,61 (1,12-2,3)		
Аддитивная	-	-	1,44 (1,20-1,73)	1207,1	0,0001 (0,0003)

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

3.8 Многофакторный анализ

В многофакторный регрессионный анализ были включены все найденные полиморфные маркеры, ассоциированные с СД2 в настоящем исследовании (*CCL20 rs6749704*, *CCR5 rs333*, *GRI1 rs2195450*, *TCF7L2 rs7903146* и *ADIPOQ rs17366743*), а также переменные с доказанным влиянием на риск заболевания – возраст и ИМТ. Анализ проводился отдельно в группах мужчин и женщин.

В многофакторной модели значимо с СД2 ($R^2=0,1434$, $P<0,0001$) были ассоциированы возраст ($\beta=0,01618$, $P<0,0001$) и ИМТ ($\beta=0,02109$, $P<0,0001$), которые далее использовались как ковариаты для анализа ассоциаций с генотипами.

В группе мужчин в ходе многофакторного анализа подтвердилась ($R^2=0,1363$, $P<0,001$) ассоциация с СД2 трех из четырех выявленных ранее в ходе логистического регрессионного анализа полиморфных маркеров: *CCL20 rs6749704* ($\beta=0,3225$, $P=0,0011$), *CCR5 rs333* ($\beta=-0,2753$, $P=0,0038$), *GRIA1 rs2195450* ($\beta=-0,1706$, $P=0,0173$). Ассоциация полиморфного маркера *CCL2 rs1024611* ($\beta=0,06528$, $P=0,3713$) с СД2 утратилась.

В группе женщин в ходе многофакторного анализа подтвердилась ($R^2=0,2748$, $P<0,001$) ассоциация с СД2 двух из трех выявленных ранее в ходе логистического регрессионного анализа полиморфных маркеров: *TCF7L2 rs7903146* ($\beta=0,2228$, $P=0,0004$) и *ADIPOQ rs17366743* ($\beta=-0,1519$, $P=0,0277$). Ассоциация полиморфного маркера *CCL20 rs6749704* ($\beta=0,03098$, $P=0,4861$) с СД2 утратилась.

Таким образом, среди исследованных полиморфных маркеров генов хемокинов и их рецепторов независимым маркером повышенного риска СД2 для мужчин является генотип *CC* по локусу *CCL20 rs6749704* ($OR=3,85$, 95% CI 2,13-6,97, $P^{FDR}=0,0002$), оптимально ассоциированный с СД2 в рецессивной модели. Генотипом повышенного риска у мужчин по локусу *CCR5 rs333* явился *D/I* ($OR=4,42$, 95% CI 1,25-15,57, $P^{FDR}=0,0208$). По полиморфному маркеру *GRIA1 rs2195450* предрасполагающими генотипами для мужчин являются *CT* и *TT* в ко-доминантной и доминантной модели ($OR=2,42$, 95% CI 1,58-3,72, $P^{FDR}=0,0002$), *TT* в рецессивной модели ($OR=2,89$, 95% CI 1,41-5,91, $P^{FDR}=0,0070$). Значимой явилась также ассоциация в аддитивной модели ($OR=2,04$, 95% CI 1,48-2,81, $P^{FDR}=0,0002$).

По полиморфному маркеру *TCF7L2 rs7903146* генотипами риска у женщин явились *CT* и *TT* в ко-доминантной и доминантной модели ($OR=1,69$, 95% CI 1,29-

2,22, $P^{FDR}=0,0003$), *TT* в рецессивной модели ($OR=1,61$, 95% CI 1,12-2,30, $P^{FDR}=0,0124$). Значимой явилась также ассоциация в аддитивной модели ($OR=1,44$, 95% CI 1,20-1,73, $P^{FDR}=0,0003$). По полиморфному маркеру *ADIPOQ rs17366743* генотипом риска является *TC* ($OR=2,55$, 95% CI 1,26-5,14, $P^{FDR}=0,0168$).

При использовании клинических параметров и полиморфных маркеров в качестве ковариатов, многофакторный анализ не подтвердил ассоциацию полиморфных маркеров *CCL2 rs1024611* у мужчин и *CCL20 rs6749704* у женщин как независимых факторов риска СД2, что не исключает их причастность к патогенезу СД2 в комплексном взаимодействии с другими генетическими маркерами и модифицируемыми факторами.

3.9 Анализ ассоциаций полигенных комбинаций с риском сахарного диабета 2 типа

С использованием алгоритма APSampler были проанализированы полигенные взаимодействия 17-ти полиморфных локусов, в результате чего идентифицировано 27 сочетаний генотипов и/или аллелей, значимо ассоциированных с СД2, из них 15 ассоциированы с повышенным риском СД2, а 12 являются протективными (Таблица 35).

Таблица 35 - Сочетания генотипов и аллелей исследуемых полиморфных маркеров, наиболее значимо ассоциированные с СД2 в общей группе

Сочетание	OR	95%CI _{OR}	P _{Bonf}
<i>LEPR rs1137100*G + TCF7L2 rs7903146*T/T</i>	7,19	3,15-16,37	5,93×10⁻⁴
<i>LEPR rs1137100*A + PPARG2 rs1801282*C + TCF7L2 rs7903146*T/T</i>	5,71	2,96-11,02	1,02×10⁻⁴
<i>LEPR rs1137100*A + TCF7L2 rs7903146*T/T</i>	5,32	2,82-10,06	1,70×10⁻⁴
<i>TCF7L2 rs7903146*T/T + CCL2 rs1024611*A + MC4R rs17782313*T</i>	4,61	2,39-8,89	0,002
<i>TCF7L2 rs7903146*T/T + CCL5 rs2107538*C</i>	4,38	2,37-8,09	0,001

Продолжение таблицы 35

<i>TCF7L2 rs7903146*T/T + MC4R rs17782313*T</i>	4,37	2,32-8,21	0,003
<i>CCL20 rs6749704*C/C + CCL17 rs223828*C</i>	3,67	2,37-5,67	1,23×10⁻⁵
<i>LEPR rs1137100*A + TCF7L2 rs7903146*C + CCL11 rs16969415*C + MC4R rs17782313*T</i>	0,29	0,18-0,47	0,001
<i>TCF7L2 rs7903146*C + CCL2 rs1024611*A + MC4R rs17782313*T</i>	0,28	0,17-0,47	7,34×10⁻⁴
<i>TCF7L2 rs7903146*C + LRP5 rs3736228*C + MC4R rs17782313*T</i>	0,27	0,16-0,45	8,89×10⁻⁴
<i>ADIPOQ rs17366743*T/T + TCF7L2 rs7903146*C</i>	0,23	0,14-0,38	2,83×10⁻⁶
<i>ADIPOQ rs17366743*T + TCF7L2 rs7903146*C + LRP5 rs3736228*C + CCL11 rs16969415*C</i>	0,19	0,10-0,38	5,27×10⁻⁴
<i>ADIPOQ rs17366743*T + TCF7L2 rs7903146*C + CCL11 rs16969415*C</i>	0,19	0,09-0,37	6,94×10⁻⁴
<i>ADIPOQ rs17366743*T + TCF7L2 rs7903146*C + LRP5 rs3736228*C</i>	0,19	0,09-0,38	8,19×10⁻⁴
<i>ADIPOQ rs17366743*T + TCF7L2 rs7903146*C</i>	0,18	0,09-0,37	9,89×10⁻⁴
<i>CCR5 rs333*I + ADIPOQ rs17366743*T + TCF7L2 rs7903146*C</i>	0,15	0,07-0,34	4,95×10⁻⁴

Примечание: P_{Bonf} - статистическая значимость различий с учетом поправки Бонферони на множественность сравнений; OR – показатель соотношения шансов; 95% CI_{OR} – 95% доверительный интервал.

Наиболее часто в составе паттернов, ассоциированных с СД2, были представлены аллели и генотипы полиморфного маркера *rs7903146* гена *TCF7L2* (21 из 27 сочетаний), следующими по частоте встречаемости являются полиморфные варианты *rs17366743* гена *ADIPOQ* (11 сочетаний), *CCL11 rs16969415* (6 сочетаний), затем *MC4R rs17782313*, *LEPR rs1137100* и *LRP5 rs3736228* (по 5 сочетаний), *CCL2 rs1024611*, *GRIN2B rs7301328* (по 3 сочетания), *CCL5 rs2107538*, *CCL17 rs223828* (по 2 сочетания), *CCL20 rs6749704*, *CCR5 rs333*, *PPARG2 rs1801282* (по 1 сочетанию).

Чаще всего идентифицированные паттерны состояли из двух элементов (14 сочетаний из 27), также было найдено 12 сочетаний, содержащих 3 элемента, и 2 четырёхкомпонентных сочетания.

В группе мужчин выявлено 8 сочетаний генотипов и/или аллелей, значимо ассоциированных с СД2 (6 сочетаний повышенного риска СД2 и 2 – пониженного). В группе женщин выявлено 7 сочетаний (из них 2 – предрасполагающих к СД2 и 5 – протективных).

В группе мужчин выявлено 4 комбинации из 2 компонентов, 3 сочетания из 3 компонентов и 1 четырёхкомпонентное сочетание (Таблица 36).

Таблица 36 - Сочетания генотипов и аллелей исследуемых полиморфных маркеров, значимо ассоциированные с СД2 в группе мужчин

Сочетание	OR	95%CI _{OR}	P _{Bonf}
<i>CCL20 rs6749704</i> *C/C + <i>CCL2 rs1024611</i> *A	6,30	3,04-13,04	0,009
<i>CCL20 rs6749704</i> *C + <i>GRIN2B rs1805476</i> *C + <i>CCL2 rs1024611</i> *A + <i>CCL5 rs2107538</i> *C	4,64	2,76-7,81	9,08×10⁻⁵
<i>CCL20 rs6749704</i> *C + <i>GRIN2B rs1805476</i> *C + <i>CCL2 rs1024611</i> *A	4,00	2,46-6,51	3,16×10⁻⁴
<i>CCL20 rs6749704</i> *C + <i>GRIN2B rs7301328</i> *G + <i>CCL2 rs1024611</i> *A	3,66	2,30-5,84	4,76×10⁻⁴
<i>CCL20 rs6749704</i> *C + <i>GRI1 rs2195450</i> *T + <i>GRIN2B rs7301328</i> *G	3,49	2,14-5,67	0,016
<i>CCL20 rs6749704</i> *C + <i>GRI1 rs2195450</i> *T	3,18	2,00-5,06	0,033
<i>CCL20 rs6749704</i> *T + <i>GRI1 rs2195450</i> *C	0,27	0,16-0,44	0,009
<i>CCL20 rs6749704</i> *T + <i>CCL11 rs16969415</i> *C	0,20	0,11-0,39	0,040

Примечание: P_{Bonf} - статистическая значимость различий с учетом поправки Бонферони на множественность сравнений; OR – показатель соотношения шансов; 95% CI_{OR} – 95% доверительный интервал.

Среди женщин чаще всего идентифицированные паттерны состояли из четырех элементов (3 сочетания из 7), также было найдено по 2 сочетания, содержащих 2 элемента и 3 элемента (Таблица 37).

Таблица 37 - Сочетания генотипов и аллелей исследуемых полиморфных маркеров, наиболее значимо ассоциированные с СД2 в группе женщин

Сочетание	OR	95%CI _{OR}	P _{Bonf}
<i>LEPR rs1137100*G + TCF7L2 rs7903146*T/T + MC4R rs17782313*T</i>	9,51	3,27-27,67	0,002
<i>LEPR rs1137100*G + TCF7L2 rs7903146*T/T</i>	6,57	2,66-16,22	0,017
<i>LEPR rs1137100*A + CCL20 rs6749704*T + CX3CR1 rs3732378*G + TCF7L2 rs7903146*C</i>	0,33	0,20-0,52	0,009
<i>LEPR rs1137100*A + CCL20 rs6749704*T + TCF7L2 rs7903146*C</i>	0,32	0,20-0,52	0,009
<i>LEPR rs1137100*A + CCL20 rs6749704*T + TCF7L2 rs7903146*C + MC4R rs17782313*T</i>	0,31	0,19-0,50	0,004
<i>LEPR rs1137100*A + CCL20 rs6749704*T + TCF7L2 rs7903146*C + CCL11 rs16969415*C</i>	0,31	0,19-0,51	0,006
<i>ADIPOQ rs17366743*T/T + TCF7L2 rs7903146*C</i>	0,26	0,15-0,45	9,27×10⁻⁴

Примечание: P_{Bonf} - статистическая значимость различий с учетом поправки Бонферони на множественность сравнений; OR – показатель соотношения шансов; 95% CI_{OR} – 95% доверительный интервал.

Обращает на себя различие структуры паттернов, для которых выявлены ассоциации с СД2, в зависимости от пола. Максимальный риск СД2 у мужчин связан с сочетанием генотипа *CCL20 rs6749704*C/C* и аллеля *CCL2 rs1024611*A* (OR=6,3, P_{Bonf}=0,009), а также сочетанием аллелей *CCL20 rs6749704*C*, *GRIN2B rs1805476*C*, *CCL2 rs1024611*A*, *CCL5 rs2107538*C* (OR=4,64, P_{Bonf}=9,08×10⁻⁵). На рисунке 5 представлена диаграмма Эйлера-Венна, описывающая взаимодействие составных элементов в одного из этих сочетаний.

Пониженный риск СД2 у мужчин ассоциирован с сочетаниями аллелей *CCL20 rs6749704*T* и *GRIA1 rs2195450*C* (OR=0,27, P_{Bonf}=0,009), а также аллелей *CCL20 rs6749704*T* и *CCL11 rs16969415*C* (OR=0,20, P_{Bonf}=0,040).

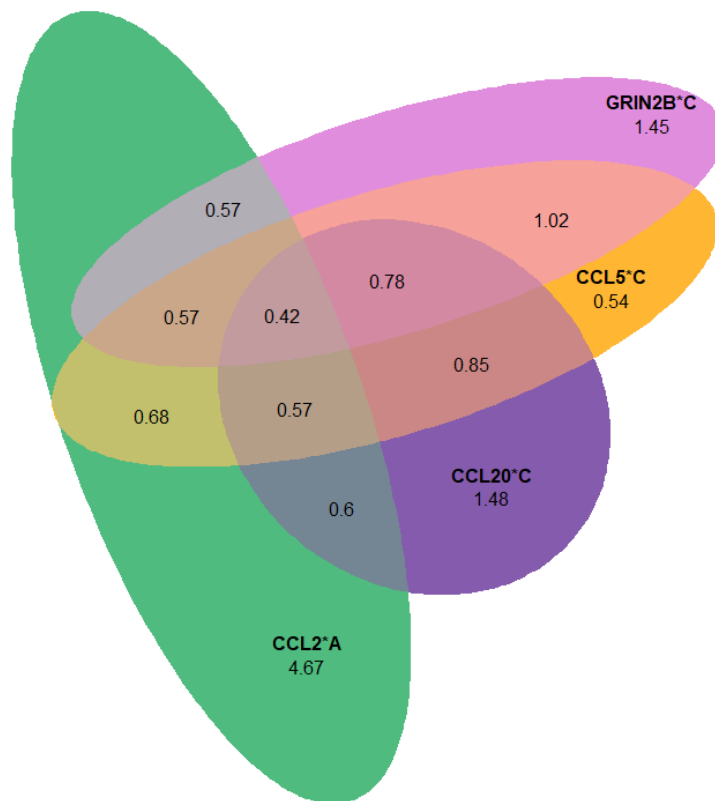


Рисунок 5 - Диаграмма Эйлера-Венна, описывающая взаимодействие элементов сочетания *CCL20 rs6749704*C* + *GRIN2B rs1805476*C* + *CCL2 rs1024611*A* + *CCL5 rs2107538*C*, для которого выявлена ассоциация с СД2 у мужчин.

Примечание: эллипсы символизируют один из компонентов сочетания, а области их пересечения соответствуют их комбинации; размер областей пересечения соответствует значениями ORR (отношение отношения шансов, которое определяют путем деления OR, полученного для сочетания двух элементов, на произведение OR, вычисленных для них при раздельном анализе).

В группе женщин максимальный риск СД2 взаимосвязан с сочетанием аллеля *LEPR rs1137100*G*, генотипа *TCF7L2 rs7903146*T/T* и аллеля *MC4R rs17782313*T* (OR=9,51, $P_{\text{Bonf}}=0,002$), а также аллеля *LEPR rs1137100*G* и генотипа *TCF7L2 rs7903146*T/T* (OR=6,57, $P_{\text{Bonf}}=0,017$). На рисунке 6 представлена диаграмма Эйлера-Венна, описывающая взаимодействие составных элементов в одного из этих сочетаний.

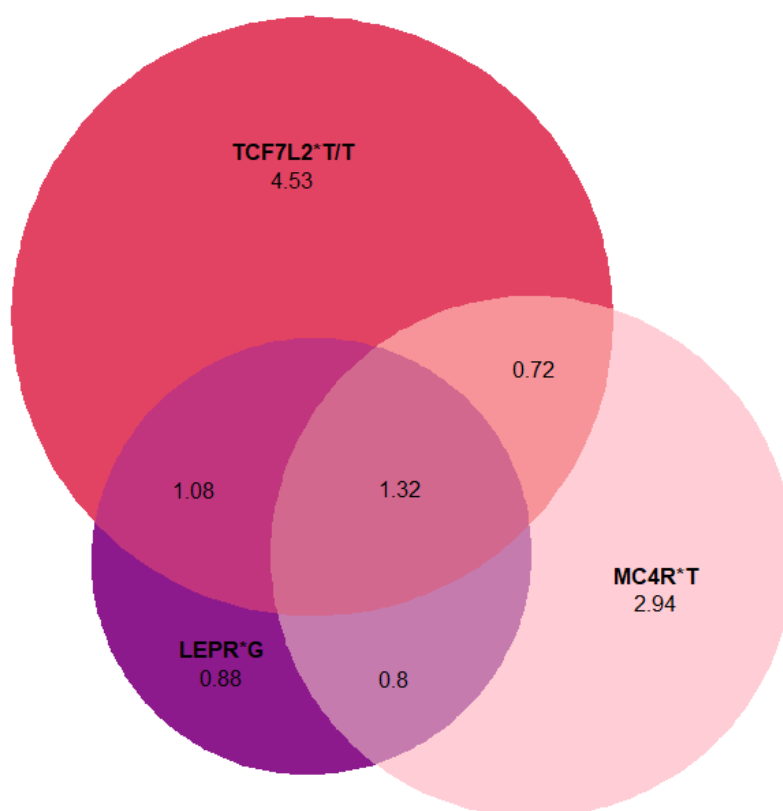


Рисунок 6 - Диаграмма Эйлера-Венна, описывающая взаимодействие элементов сочетания *LEPR rs1137100*G* + *TCF7L2 rs7903146*T/T* + *MC4R rs17782313*T*, для которого выявлена ассоциация с СД2 у женщин.

Примечание: эллипсы символизируют один из компонентов сочетания, а области их пересечения соответствуют их комбинации; размер областей пересечения соответствует значениям ORR (отношение отношения шансов, которое определяют путем деления OR, полученного для сочетания двух элементов, на произведение OR, вычисленных для них при раздельном анализе).

Наиболее значимым маркером пониженного риска СД2 у женщин явилось сочетание генотипа *ADIPOQ rs17366743*T/T* и аллеля *TCF7L2 rs7903146*C* ($OR=0,26$, $P_{Bonf}=9,27 \times 10^{-4}$).

Следует отметить, что, в отличие от результатов анализа ассоциаций с СД2 индивидуальных локусов, в составе сочетаний, ассоциированных с заболеванием, присутствуют аллельные варианты всех исследуемых генов, в том числе и те, для которых не было обнаружено ассоциаций с СД2 при анализе отдельных полиморфных вариантов (*CCL17 rs223828*, *LEPR rs1137100*, *PPARG2 rs1801282*,

CCR5 rs333, *LRP5 rs3736228*, *CCL11 rs16969415*, *CCL2 rs1024611*, *GRIN2B rs7301328*, *MC4R rs17782313*). Это позволяет предположить, что исследуемые полиморфные маркеры могут оказывать влияние на риск СД2 в составе комбинированных ДНК-маркеров.

Согласно данным анализа полигенных взаимодействий, для исследуемой выборки идентифицированы паттерны генотипов и/или аллелей, ассоциированные с развитием СД2 в зависимости от пола.

3.10 Пищевое поведение пациентов с сахарным диабетом 2 типа

В контрольной группе ограничительное пищевое поведение диагностировано у 96 человек (71%), эмоциогенное – у 114 (85%), экстернальное – у 106 человек (79%). В группе пациентов с СД2 ограничительное поведение выявлено у 60 лиц (72%), эмоциогенное – у 78 человек (93%), экстернальное – у 73 человек (87%). Несмотря на то, что среди пациентов с СД2 выше доля лиц с эмоциогенным и экстернальным поведением, данные отличия не достигают статистической значимости ($P=0,0508$ и $P=0,1022$ соответственно).

При сравнительном анализе показателей пищевого поведения у участников исследования группы контроля с пациентами с СД2 отмечается, что средние значения показателей пищевого поведения отличаются в группах контроля и пациентов с СД2 по шкалам «Ограничительное пищевое поведение» ($P<0,0002$), «Эмоциогенное пищевое поведение» ($p<0,000$), «Экстернальное пищевое поведение» ($P<0,004$) (Таблица 38).

По опроснику «Импульсивность» также имеются достоверные различия ($P<0,0001$) между группой контроля и пациентов с СД2. Несмотря на то, что показатель импульсивности выше в группе контроля (61,0 против 47,0), по уровню импульсивности обе группы участников исследования имеют средний уровень импульсивности (Таблица 38). Показатели опросника ЕАТ-26 не отличались в группах здоровых лиц и пациентов с СД2 и свидетельствовали об отсутствии таких расстройств пищевого поведения, как анорексия и булимия.

Индекс массы тела достоверно положительно коррелировал с показателями эмоциогенного пищевого поведения как в общей выборке ($r=0,4198$, $P<0,0001$), так и по отдельности в группе лиц без диабета ($r=0,1736$, $P=0,0457$) и в группе пациентов с СД2 (Таблица 39). При этом коэффициент корреляции был максимальным в группе СД2 ($r=0,4995$, $P<0,0001$).

Таблица 38 - Сравнительный анализ показателей пищевого поведения

Показатели (в баллах)	Группа контроля $m \pm \sigma$ (min-max), N=134	Пациенты с СД2 $m \pm \sigma$ (min-max), N=83	P
DEBQ (ограничительное)	$3,3 \pm 0,9$ (1,2-5,8)	$2,8 \pm 0,7$ (1,0-5,6)	0,0001
DEBQ (эмоциональное)	$3,1 \pm 0,9$ (1,0-6,0)	$4,9 \pm 1,0$ (1,8-6,5)	0,0001
DEBQ (экстернальное)	$3,7 \pm 0,8$ (1,8-5,8)	$3,3 \pm 0,7$ (2,2-5,8)	0,0040
EAT-26	$3,0 \pm 0,9$ (1,0-6,0)	$3,0 \pm 0,9$ (1,0-6,0)	0,1420
Импульсивность	$61,0 \pm 11,6$ (33,0-80,0)	$47,0 \pm 16,4$ (16,0-79,0)	0,0001

Таблица 39 - Корреляция ИМТ с показателями пищевого поведения в общей выборке

Показатели пищевого поведения (баллы)	r(P)		
	Общая выборка N=217	Контроль N=134	СД2 N=83
Ограничительное (по DEBQ)	-0,005917 (0,9313)	0,06897 (0,4320)	0,1285 (0,2470)
Эмоциогенное (по DEBQ)	0,4198 (<0,0001)	0,1736 (0,0457)	0,4995 (<0,0001)
Экстернальное (по DEBQ)	0,01415 (0,8355)	-0,07954 (0,3591)	0,390 (0,0003)
Отношение к приему пищи (по EAT-26)	-0,002580 (0,9700)	0,1071 (0,2214)	0,209 (0,0579)
Импульсивность (по В.А. Лосенкову)	-0,1893 (0,0054)	-0,1244 (0,1553)	-0,04297 (0,6997)

Также в группе СД2 выявлена достоверная положительная корреляция ИМТ с показателем экстернального пищевого поведения ($r=0,39$, $P=0,0003$). Отрицательная достоверная корреляция показателя импульсивности с ИМТ в общей выборке является очень слабой ($r=-0,1893$, $P=0,0054$).

Проведен анализ показателей пищевого поведения в группах лиц с нормальной массой тела, избытком массы тела и разной степенью ожирения. В общей выборке, включавшей как лиц без диабета, так и лиц с СД2, показатель по шкале эмоциогенного поведения был наименьшим в группе лиц с нормальной массой тела, и возрастал по мере увеличения степени ожирения (Таблица 40). Показатели импульсивности по мере увеличения степени ожирения снижались, и достоверно отличались между лицами с ожирением 1 степени и нормальной массой тела, и между лицами с ожирением 2 степени и нормальной массой тела.

Таблица 40 - Показатели пищевого поведения в зависимости от ИМТ в общей группе

Показатели пищевого поведения (баллы), Me (25; 75), N=217	ИМТ<25 кг/м ² , n=35	ИМТ 25-29,9 кг/м ² , n=79	ИМТ 30-34,9 кг/м ² , n=66	ИМТ 35-39,9 кг/м ² , n=27	ИМТ≥40 кг/м ² , n=10	P
	1	2	3	4	5	
Ограничительное (по DEBQ)	2,9 (2,2; 3,9)	3,5 (2,6; 4,2)	2,8 (2,8; 3,6)	2,8 (2,8; 3,6)	3,5 (3,1; 4,3)	P ₁₋₂ 0,144 P ₁₋₃ 0,929 P ₁₋₄ 0,878 P ₁₋₅ 0,358
Эмоциогенное (по DEBQ)	2,8 (2,2; 3,7)	3,5 (2,8; 4,2)	4,2 (3,1; 4,9)	4,6 (3,7; 5,0)	5,2 (3,4; 5,7)	P₁₋₂0,020 P₁₋₃<0,0001 P₁₋₄<0,0001 P₁₋₅0,002
Экстернальное (по DEBQ)	3,7 (3,0; 4,4)	3,6 (3,1; 4,4)	3,3 (3,1; 3,8)	3,6 (3,3; 4,0)	4,5 (3,8; 4,8)	P ₁₋₂ 0,847 P ₁₋₃ 0,152 P ₁₋₄ 0,835 P ₁₋₅ 0,101

Продолжение таблицы 40

Отношение к приему пищи (по EAT-26)	3,0 (2,0; 3,0)	3,0 (2,0; 3,0)	3,0 (2,0; 3,0)	3,0 (2,0; 3,0)	2,5 (2,0; 3,0)	P ₁₋₂ 0,782 P ₁₋₃ 0,903 P ₁₋₄ 0,947 P ₁₋₅ 0,413
Импульсивность (по В.А. Лосенкову)	62,5 (56,0; 72,0)	59,0 (48,8; 68,3)	56,0 (41,8; 68,5)	56,0 (42,5; 64,0)	54,0 (38,0; 71,0)	P ₁₋₂ 0,162 P₁₋₃0,044 P₁₋₄0,016 P ₁₋₅ 0,1917

В выборке пациентов с СД2 выявлено увеличение показателей пищевого поведения по всем трем шкалам опросника DEBQ по мере увеличения степени ожирения (Таблица 41).

Таблица 41 - Показатели пищевого поведения в группе пациентов с СД2 в зависимости от ИМТ

Показатели пищевого поведения (баллы), Me (25; 75), N=83	ИМТ<25 кг/м ² , n=8	ИМТ 25-29,9 кг/м ² , n=17	ИМТ 30-34,9 кг/м ² , n=34	ИМТ 35-39,9 кг/м ² , n=18	ИМТ≥40 кг/м ² , n=6	P
	1	2	3	4	5	
Ограничительное (по DEBQ)	2,4 (2,3; 2,9)	3,1 (2,4; 3,6)	2,8 (2,8; 3,0)	2,8 (2,8; 3,6)	3,1 (2,0; 3,1)	P ₁₋₂ 0,091 P ₁₋₃ 0,125 P₁₋₄0,035 P ₁₋₅ 0,605
Эмоциогенное (по DEBQ)	2,7 (2,1; 4,3)	4,2 (3,5; 4,9)	4,9 (4,2; 4,9)	4,9 (4,2; 5,2)	5,7 (5,6; 6,1)	P ₁₋₂ 0,108 P₁₋₃0,008 P₁₋₄0,006 P₁₋₅0,003
Экстернальное (по DEBQ)	3,0 (2,5; 3,1)	3,2 (3,0; 4,2)	3,3 (3,1; 3,6)	3,4 (3,3; 4,0)	4,6 (3,8; 4,8)	P₁₋₂0,028 P₁₋₃0,002 P₁₋₄0,001 P₁₋₅0,002

Продолжение таблицы 41

Отношение к приему пищи (по EAT-26)	3,0 (2,0; 3,0)	3,0 (2,0; 3,0)	3,0 (2,0; 3,0)	3,0 (2,0; 4,0)	2,0 (2,0; 3,0)	P ₁₋₂ 0,504 P ₁₋₃ 0,838 P ₁₋₄ 0,954 P ₁₋₅ 0,199
Импульсивность (по В.А. Лосенкову)	45,0 (34,5; 71,0)	46,0 (36,8; 66,0)	46,5 (35,0; 68,0)	50,5 (39,0; 62,0)	38,0 (31,0; 71,0)	P ₁₋₂ 0,771 P ₁₋₃ 0,773 P ₁₋₄ 0,890 P ₁₋₅ 0,439

Наиболее выраженные изменения отмечаются по шкале экстернального пищевого поведения и отмечаются уже при избытке массы тела. По шкале эмоциогенного пищевого поведения нарастание показателя отмечается с ожирения 1 степени. По шкале ограничительного пищевого поведения медиана показателя в группе пациентов с ожирением 3 степени достоверно выше, чем при нормальной массе тела.

В группе лиц без диабета медиана показателя по шкале ограничительного поведения выше при ожирении 3 степени по сравнению с нормальной массой тела, по шкале эмоциогенного выше при ожирении 1 степени по сравнению с нормальной массой тела (Таблица 42).

Таким образом, увеличение показателей по шкалам ограничительного и эмоциогенного поведения соответственно степени ожирения характерно как для лиц без диабета, так и для пациентов с СД2. Увеличение показателей по шкале эмоциогенного поведения соответственно степени ожирения более выражено при СД2. Нарастание медианы экстернального поведения с увеличением степени ожирения выявлено только в группе СД2.

Показатели импульсивности уменьшаются в зависимости от степени ожирения, при этом они достоверно меньше в общей группе лиц с ожирением 1 и 2 степени по сравнению с лицами с нормальной массой тела.

Таблица 42 - Показатели пищевого поведения в зависимости от ИМТ в контрольной группе

Показатели пищевого поведения (баллы), Me (25; 75), N=134	ИМТ<25 кг/м ² , n=27	ИМТ 25-29,9 кг/м ² , n=62	ИМТ 30-34,9 кг/м ² , n=32	ИМТ 35-39,9 кг/м ² , n=9	ИМТ≥40 кг/м ² , n=4	P
	1	2	3	4	5	
Ограничительное (по DEBQ)	3,1 (2,2; 4,2)	3,6 (2,7; 4,2)	3,3 (2,7; 4,1)	2,8 (2,5; 3,3)	4,4 (4,1; 4,7)	P ₁₋₂ 0,401 P ₁₋₃ 0,761 P ₁₋₄ 0,467 P₁₋₅0,046
Эмоциогенное (по DEBQ)	2,8 (2,5; 3,6)	3,1 (2,8; 3,6)	3,5 (2,8; 4,4)	3,3 (2,8; 4,3)	3,4 (2,9; 3,5)	P ₁₋₂ 0,124 P₁₋₃0,016 P ₁₋₄ 0,088 P ₁₋₅ 0,529
Экстернальное (по DEBQ)	4,0 (3,6; 4,7)	3,7 (3,2; 4,4)	3,6 (2,8; 4,2)	3,8 (3,6; 3,9)	4,1 (3,0; 5,2)	P ₁₋₂ 0,251 P ₁₋₃ 0,067 P ₁₋₄ 0,395 P ₁₋₅ 0,842
Отношение к приему пищи (по EAT-26)	3,0 (2,0; 3,0)	3,0 (2,0; 3,0)	3,0 (2,3; 3,0)	3,0 (2,8; 3,0)	3,0 (2,5; 4,0)	P ₁₋₂ 0,958 P ₁₋₃ 0,569 P ₁₋₄ 0,954 P ₁₋₅ 0,548
Импульсивность (по В.А. Лосенкову)	63,5 (58,0; 72,0)	59,5 (53,0; 69,0)	59,0 (51,8; 71,8)	59,0 (52,5; 66,8)	61,0 (54,0; 70,0)	P ₁₋₂ 0,102 P ₁₋₃ 0,147 P ₁₋₄ 0,173 P ₁₋₅ 0,690

Различия показателей пищевого поведения между лицами с СД2 и контролем в подгруппах с различным ИМТ представлены в таблице 43. Наиболее выражены отличия по шкале эмоциогенного поведения – у пациентов с СД2 они достоверно выше, чем у лиц без диабета, при избытке массы тела и всех степенях ожирения.

Таблица 43 - Показатели пищевого поведения в зависимости от индекса массы тела в группе пациентов с СД2 и в контрольной группе

Показатели пищевого поведения (баллы), Me (25; 75)		ИМТ<25 кг/м ² , n=35	ИМТ 25-29,9 кг/м ² , n=79	ИМТ 30-34,9 кг/м ² , n=66	ИМТ 35-39,9 кг/м ² , n=27	ИМТ≥40 кг/м ² , n=10	Р
		1	2	3	4	5	
Ограничительное	СД2 N=83	2,4 (2,3; 2,9)	3,1 (2,4; 3,6)	2,8 (2,8; 3,0)	2,8 (2,8; 3,6)	3,1 (2,0; 3,1)	P ₁ 0,145 P ₂ 0,063
	Контроль N=134	3,1 (2,2; 4,2)	3,6 (2,7; 4,2)	3,3 (2,7; 4,1)	2,8 (2,5; 3,3)	4,4 (4,1; 4,7)	P₃ 0,007 P ₄ 0,432 P₅ 0,014
Эмоциональное	СД2 N=83	2,7 (2,1; 4,3)	4,2 (3,5; 4,9)	4,9 (4,2; 4,9)	4,9 (4,2; 5,2)	5,7 (5,6; 6,1)	P ₁ 0,922 P₂ 0,003
	Контроль N=134	2,8 (2,5; 3,6)	3,1 (2,8; 3,6)	3,5 (2,8; 4,4)	3,3 (2,8; 4,3)	3,4 (2,9; 3,5)	P₃ 0,001 P₄ 0,012 P₅ 0,011
Экстернальное	СД2 N=83	3,0 (2,5; 3,1)	3,2 (3,0; 4,2)	3,3 (3,1; 3,6)	3,4 (3,3; 4,0)	4,6 (3,8; 4,8)	P₁ 0,002 P ₂ 0,417
	Контроль N=134	4,0 (3,6; 4,7)	3,7 (3,2; 4,4)	3,6 (2,8; 4,2)	3,8 (3,6; 3,9)	4,1 (3,0; 5,2)	P ₃ 0,151 P ₄ 0,485 P ₅ 0,522
Отношение к приему пищи	СД2 N=83	3,0 (2,0; 3,0)	3,0 (2,0; 3,0)	3,0 (2,0; 3,0)	3,0 (2,0; 4,0)	2,0 (2,0; 3,0)	P ₁ 0,967 P ₂ 0,188
	Контроль N=134	3,0 (2,0; 3,0)	3,0 (2,0; 3,0)	3,0 (2,3; 3,0)	3,0 (2,8; 3,0)	3,0 (2,5; 4,0)	P ₃ 0,335 P ₄ 0,935 P ₅ 1,000
Импульсивность	СД2 N=83	45,0 (34,5; 71,0)	46,0 (36,8; 66,0)	46,5 (35,0; 68,0)	50,5 (39,0; 62,0)	38,0 (31,0; 71,0)	P ₁ 0,087 P₂ 0,045 P₃ 0,035
	Контроль N=134	63,5 (58,0; 72,0)	59,5 (53,0; 69,0)	59,0 (51,8; 71,8)	59,0 (52,5; 66,8)	61,0 (54,0; 70,0)	P ₄ 0,227 P ₅ 0,201

Показатели ограничительного поведения у пациентов с СД2 меньше, чем у здоровых, в подгруппах с ожирением 1 степени и 3 степени и выше. Медиана балла по шкале экстернального пищевого поведения достоверно ниже при СД2 чем в контроле у лиц с нормальной массой тела.

Пациенты с СД2 менее импульсивны, чем здоровые лица, эти различия имеют место при избытке массы тела и ожирении 1 степени. Отношение к приему пищи одинаковое у больных СД2 и лиц без СД при любом ИМТ.

Для получения прогностической модели развития СД2 при различных вариантах пищевого поведения в качестве предикторов были использованы показатели, которые достоверно отличались в группах пациентов с СД2 и здоровых лиц. Оптимальная прогностическая модель развития СД2 была построена с использованием показателей эмоциогенного пищевого поведения (Рисунок 7). Согласно прогностической модели, критичным значением эмоциогенного пищевого поведения, взаимосвязанным с СД2 (cut-off value), является значение более 4,1 баллов.

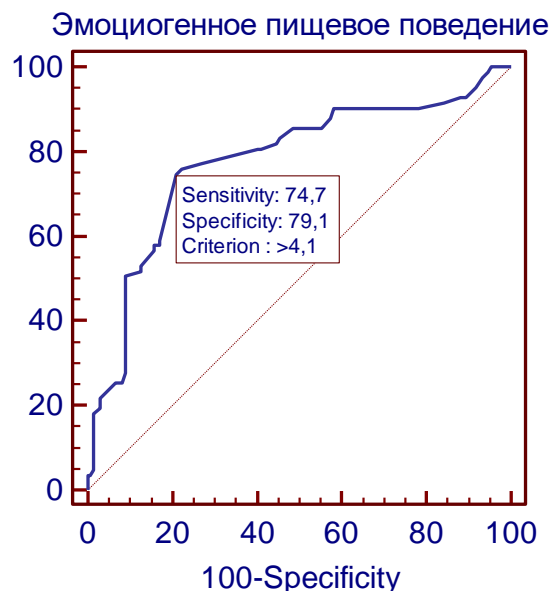


Рисунок 7 - ROC-кривая для показателя эмоциогенного пищевого поведения (AUC=0,777, 95% CI: 0,715-0,830, чувствительность 74,7%, специфичность 79,1%, $P<0,0001$).

Проведен анализ показателей пищевого поведения в зависимости от пола (Таблица 44). В общей группе медиана показателя по шкале эмотиогенного поведения была выше у мужчин, чем у женщин.

Таблица 44 - Показатели пищевого поведения в общей группе в зависимости от пола

Показатели пищевого поведения (баллы), Ме (25; 75)	Мужчины, N=50	Женщины, N=167	P
Ограничительное (по DEBQ)	3,2 (2,8; 4,2)	3,1 (2,6; 3,6)	0,0919
Эмотиогенное (по DEBQ)	4,2 (3,1; 4,9)	3,6 (2,8; 4,8)	0,0363
Экстернальное (по DEBQ)	3,6 (3,1; 4,4)	3,6 (2,8; 4,8)	0,3859
Отношение к приему пищи	3,0 (2,0; 3,0)	3,0 (2,0; 3,0)	0,5913
Импульсивность	60,0 (44,0; 71,0)	58,0 (45,8; 67,3)	0,3945

В группе лиц без диабета (Таблица 45) медиана показателя по шкале ограничительного пищевого поведения была выше у мужчин, чем у женщин. У пациентов с СД2 не было отличий показателей пищевого поведения в зависимости от пола (Таблица 46).

Таблица 45 - Показатели пищевого поведения в контрольной группе в зависимости от пола

Показатели пищевого поведения (баллы), Ме (25; 75)	Мужчины, N=29	Женщины, N=106	P
Ограничительное (по DEBQ)	3,9 (2,8; 4,4)	3,2 (2,6; 4,1)	0,0354
Эмотиогенное (по DEBQ)	3,6 (2,8; 4,1)	3,1 (2,8; 3,8)	0,1570
Экстернальное (по DEBQ)	3,7 (3,4; 4,9)	3,8 (3,3; 4,4)	0,4867
Отношение к приему пищи	3,0 (2,8; 3,0)	3,0 (2,0; 3,0)	0,9976
Импульсивность	65,0 (54,3; 71,3)	60,0 (54,3; 69,0)	0,3344

Таблица 46 - Показатели пищевого поведения в группе СД2 в зависимости от пола

Показатели пищевого поведения (баллы), Ме (25; 75)	Мужчины, N=21	Женщины, N=62	P
Ограничительное (по DEBQ)	2,8 (2,3; 3,6)	2,8 (2,6; 3,5)	0,6894

Продолжение таблицы 46

Эмоциогенное (по DEBQ)	4,9 (4,2; 5,3)	4,7 (3,6; 4,9)	0,1750
Экстернальное (по DEBQ)	3,6 (3,0; 3,9)	3,3 (3,1; 3,8)	0,7272
Отношение к приему пищи	2,0 (2,0; 3,0)	3,0 (2,0; 3,0)	0,4064
Импульсивность	49,0 (39,5; 69,0)	46,5 (34,0; 65,0)	0,4444

В таблице 47 представлены данные о взаимосвязи показателей компенсации углеводного обмена с показателями пищевого поведения у пациентов с СД2. Наиболее выражена положительная корреляция постпрандиальной гликемии с показателем эмоциогенного поведения. В меньшей степени выражены положительные корреляции показателей постпрандиальной и тощачовой гликемии с баллами по шкале экстернального пищевого поведения.

Таблица 47 - Корреляции показателей компенсации углеводного обмена с показателями пищевого поведения в группе СД2

Показатели пищевого поведения, N=83	r(P)		
	Гликемия натощак	Постпрандиальная гликемия	HbA1c
Ограничительное (по DEBQ)	-0,0368 (0,7408)	-0,0274 (0,8058)	-0,0652 (0,5581)
Эмоциогенное (по DEBQ)	0,203 (0,0656)	0,304 (0,0052)	0,0954 (0,3990)
Экстернальное (по DEBQ)	0,228 (0,0379)	0,260 (0,0175)	0,0836 (0,4522)
Отношение к приему пищи (по EAT-26)	0,0923 (0,4066)	-0,0728 (0,5133)	0,0397 (0,7215)
Импульсивность (по В.А. Лосенкову)	0,05139 (0,6445)	0,00888 (0,9365)	0,0485 (0,6635)

В общей выборке не было выявлено взаимосвязи показателей пищевого поведения с показателями липидного обмена, кроме слабой положительной

корреляции уровня общего холестерина крови и баллами по шкале ЕАТ-26 ($r=0,2395$, $P=0,0004$).

В группе контроля коэффициент атерогенности и общий холестерин положительно коррелировали с показателем экстернального пищевого поведения ($r=0,2123$, $P=0,0134$; $r=0,2166$, $P=0,0116$, соответственно).

В группе СД2 выявлены положительные корреляции уровней ЛПНП, общего холестерина и индекса атерогенности с показателями по шкале ЕАТ-26 ($r=0,230$, $P=0,0364$; $r=0,308$, $P=0,0046$; $r=0,328$, $P=0,0025$, соответственно), общего холестерина и импульсивности ($r=0,252$, $P=0,0217$).

В группе пациентов с СД2 показатель экстернального поведения показал отрицательную корреляцию с возрастом ($r=-0,228$, $P=0,0379$).

Три показателя пищевого поведения коррелировали с длительностью диабета (Таблица 48). Показатели эмоциогенного и экстернального поведения уменьшались по мере прогрессирования заболевания, а балл по шкале ЕАТ-26 возрастал.

Таблица 48 - Показатели пищевого поведения в зависимости от длительности СД2

Показатели пищевого поведения, N=83	r(P)
Ограничительное (по DEBQ)	0,120 (0,2793)
Эмоциогенное (по DEBQ)	-0,329 (0,0024)
Экстернальное (по DEBQ)	-0,239 (0,0297)
Отношение к приему пищи (по ЕАТ-26)	0,282 (0,0098)
Импульсивность (по В.А. Лосенкову)	0,0956 (0,3898)

Медианы показателей по шкалам эмоциогенного и экстернального поведения были достоверно ниже в подгруппе пациентов с длительностью диабета более 10 лет по сравнению с подгруппой пациентов, у которых диагноз СД2 установлен менее 10 лет назад (Таблица 49).

Таблица 49 - Показатели пищевого поведения в группах пациентов с СД2 с различной длительностью заболевания

Показатели пищевого поведения (баллы), Ме (25; 75)	Более 10 лет N=16	Менее 10 лет N=67	P
Ограничительное (по DEBQ)	3,4 (2,7; 3,6)	2,8 (2,5; 3,1)	0,1420
Эмоциогенное (по DEBQ)	3,9 (2,8; 4,6)	4,9 (4,2; 5,2)	0,0090
Экстернальное (по DEBQ)	3,0 (3,0; 3,0)	3,3 (3,2; 3,8)	0,0058
Отношение к приему пищи	3,0 (3,0; 3,5)	3,0 (2,0; 3,0)	0,0163
Импульсивность	46,0 (35,8; 64,8)	58,0 (43,0; 72,0)	0,1457

3.11 Анализ ассоциаций полиморфных маркеров генов с пищевым поведением пациентов с сахарным диабетом 2 типа

На следующем этапе исследования проведен анализ ассоциаций полиморфных маркеров генов, продукты которых участвуют в реализации пищевого поведения, с показателями пищевого поведения.

В таблицах 50 и 51 приведены данные анализа ассоциаций полиморфного маркера *rs17782313* гена рецептора меланокортина *MC4R* с типами пищевого поведения в группе контроля и группе пациентов с СД2. Достоверных отличий не выявлено.

Таблица 50 - Анализ пищевого поведения в зависимости от полиморфного маркера *rs17782313* гена *MC4R* в контрольной группе

Показатели (в баллах), $m \pm \sigma$, N=134	Генотипы			P
	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>	
DEBQ (ограничительное)	3,35±0,55	3,41±0,15	3,29±0,12	0,830
DEBQ (эмоциональное)	2,90±0,30	3,49±0,16	3,22±0,11	0,300
DEBQ (экстернальное)	4,10±0,10	3,81±0,14	3,76±0,10	0,840
EAT-26	3,50±0,50	2,76±0,12	2,81±0,13	0,560
Импульсивность	49,50±10,50	61,04±1,62	60,82±1,42	0,390

Данные крупных мета-анализов полногеномных исследований, выполненных в европейских и азиатских популяциях, подтверждают роль аллельных вариантов гена *MC4R* (*rs17782313*) в развитии СД2 [152, 244, 327]. В Российской Федерации показана ассоциация другого полиморфного маркера гена *MC4R* (*rs571312*) с СД2 у русских жителей г. Тюмени [21]. Исследований по анализу ассоциаций участка *rs17782313* гена *MC4R* с СД2 в других популяциях РФ в доступной литературе нет.

Таблица 51 - Анализ пищевого поведения в зависимости от полиморфного маркера *rs17782313* гена *MC4R* у пациентов с СД2

Показатель (в баллах), $m \pm \sigma$, N=83	Генотипы			P
	CC	CT	TT	
DEBQ (ограничительное)	3,00 \pm 0,31	2,93 \pm 0,10	2,85 \pm 0,13	0,860
DEBQ (эмоциональное)	3,77 \pm 0,81	4,32 \pm 0,21	4,56 \pm 0,16	0,380
DEBQ (экстернальное)	3,63 \pm 0,38	3,59 \pm 0,16	3,51 \pm 0,10	0,910
EAT-26	2,33 \pm 0,33	2,81 \pm 0,22	2,67 \pm 0,12	0,670
Импульсивность	54,00 \pm 10,50	51,00 \pm 2,86	48,71 \pm 2,49	0,760

С другой стороны, варианты гена *MC4R* *rs17782313* являются одними из наиболее значимых в этиологии ожирения. Так, взаимосвязь минорного аллеля C полиморфного маркера *rs17782313* гена *MC4R* с повышенным ИМТ неоднократно продемонстрирована в исследованиях [14, 186, 202, 299].

Несмотря на то, что взаимосвязь гена *MC4R* с массой тела и СД2 неоднократно подтверждена многочисленными исследованиями, точный механизм данного влияния не установлен. Существует точка зрения, согласно которой ген *MC4R* взаимодействует с серотониновыми и дофаминовыми рецепторами, что объясняет возможное участие *MC4R* в регуляции настроения [82]. Использование антидепрессанта фенфлурамина (агониста серотониновых 2C-рецепторов) у мышей с выключенным геном *MC4R* показало снижение эффекта антидепрессанта [166].

На молекулярном уровне было подтверждено, что при стресс-индуцированной адаптации запускается синаптическая передача сигналов с участием MC4R в зоны мозга, связанные с вознаграждением и повышенной выработкой дофамина [94]. Исследования на животных показали, что дефицит рецепторов к меланокортину 4-го типа может приводить к повышенному потреблению пищи в целом, так и к предпочтению жирной пищи [140, 175].

Полиморфный маркер *rs17782313* гена *MC4R* ассоциирован с депрессивным настроением и обусловленным этим фактом увеличением приема пищи [104]. В двух исследованиях чилийских детей, страдающих ожирением и имеющих генотип *C/C* полиморфного маркера *rs17782313* гена *MC4R*, было показано увеличение пищевого удовольствия при употреблении сладкой пищи [241, 242]. Исследования, как на животных моделях, так и на людях выявили ассоциацию полиморфного маркера *rs17782313* гена *MC4R* с употреблением алкоголя [99].

Рядом авторов получены данные о роли маркера *rs17782313 MC4R* в формировании нарушений пищевого поведения по типу переедания, а также в развитии депрессии. А. Horstmann и соавт. [151] обнаружили, что у гомозиготных носителей аллеля *C* увеличен объем серого вещества в структурах головного мозга, регулирующих пищевое поведение, а также выше показатели эмоционального переедания, причем данная взаимосвязь прослеживалась только у женщин.

Z. Yilmaz и соавт. [104] впервые сообщили о том, что ассоциация полиморфного маркера *rs17782313* гена *MC4R* (аллель *C*) повышенным ИМТ реализуется через его взаимосвязь с эмоциогенным пищевым поведением.

Необходимо отметить, что в доступной литературе нет работ, посвященных анализу пищевого поведения в зависимости от полиморфных вариантов *rs17782313* гена *MC4R* у больных СД2, все исследования выполнены либо на здоровых добровольцах, либо же критерием исключения служило только наличие психических заболеваний.

В настоящем исследовании была выдвинута гипотеза, что полиморфный маркер *MC4R (rs17782313)* ассоциирован с нарушениями пищевого поведения в

группе пациентов с СД2. В данном исследовании не было обнаружено взаимосвязи полиморфного маркера *rs17782313* гена *MC4R* с нарушениями пищевого поведения у лиц без диабета и у пациентов с СД2. Возможно, необходимо провести оценку пищевого поведения с использованием других методик либо увеличить число участников исследования.

Выявлено, что для пациентов с СД2 характерны более высокие показатели по шкалам пищевого поведения по типу переедания, когда желание поест стимулирует не реальное чувство голода, а внешний вид еды, ее запах, текстура либо вид других людей, принимающих пищу, либо в ответ на негативные эмоциональные состояния.

Несмотря на имеющиеся литературные данные о взаимосвязи полиморфного маркера *rs17782313* гена *MC4R* с пищевым поведением, посредством чего реализуется риск развития ожирения, данное исследование не выявило ассоциаций участка *MC4R* (*rs17782313*) с пищевым поведением у пациентов с СД2 и лиц контрольной группы.

В таблицах 52 и 53 приведены данные анализа ассоциаций полиморфного маркера *rs1137100* гена *LEPR* с типами пищевого поведения в группе контроля и группе пациентов с СД2. Достоверных отличий в контрольной группе не выявлено. В группе пациентов с СД2 выявлены достоверные отличия по баллам ограничительного пищевого поведения в зависимости от генотипов по локусу *rs1137100* гена *LEPR*. У пациентов с генотипом *GG* показатель ограничительного пищевого поведения был наименьшим и составил 1,77 балла, а у пациентов с генотипом *AA* балл по шкале ограничительного пищевого поведения был максимальным – 2,99 ($P=0,023$).

Взаимосвязь локуса *rs1137100* гена *LEPR* с ограничительным пищевым поведением у пациентов с СД2 была наиболее выраженной в рецессивной модели. Средний балл по шкале ограничительного поведения у пациентов с генотипами *AA* и *GA* был достоверно выше, чем у пациентов с генотипом *GG* ($2,94 \pm 0,08$ и $1,77 \pm 0,52$, соответственно, $P=0,0065$).

Таблица 52 - Пищевое поведение в зависимости от полиморфного маркера *rs1137100* гена *LEPR* в контрольной группе

Показатели (в баллах), m±σ, N=131	Генотипы			P
	AA (n=67)	GA (n=55)	GG (n=9)	
DEBQ (ограничительное)	3,32±0,12	3,39±0,12	3,67±0,39	0,510
DEBQ (эмоциональное)	3,36±0,14	3,26±0,11	3,71±0,31	0,280
DEBQ (экстернальное)	3,77±0,10	3,89±0,11	3,33±0,34	0,130
EAT-26	2,87±0,11	2,84±0,15	2,78±0,22	0,570
Импульсивность	60,10±1,46	60,44±1,62	65,11±3,05	0,620

Таблица 53 - Пищевое поведение в зависимости от полиморфного маркера *rs1137100* гена *LEPR* у пациентов с СД2

Показатель (в баллах), m±σ, N=82	Генотипы			P
	AA (n=39)	GA (n=40)	GG (n=3)	
DEBQ (ограничительное)	2,99±0,13	2,88±0,10	1,77±0,52	0,023
DEBQ (эмоциональное)	4,47±0,18	4,40±0,17	5,33±0,59	0,400
DEBQ (экстернальное)	3,61±0,12	3,49±0,11	4,07±0,54	0,520
EAT-26	2,68±0,17	2,65±0,15	2,67±0,33	0,970
Импульсивность	51,84±2,64	48,08±2,57	52,00±14,18	0,480

В таблице 54 представлены результаты оценки пищевого поведения пациентов с СД2 в зависимости от полиморфных маркеров генов хемокинов и их рецепторов с использованием опросника DEBQ.

Таблица 54 - Анализ ассоциаций полиморфных маркеров генов хемокинов и их рецепторов с пищевым поведением у пациентов с СД2

Ген, SNP	Генотип, модель	m (SD)	β (CI 95%)	P ^b
Рестриктивное пищевое поведение				
<i>CCL2</i> <i>rs1024611</i>	AA	2,73 (0,10)	0,00	0,0390
	AG и GG	3,08 (0,14)	0,35 (0,20-0,67)	
	Аддитивная	-	0,26 (0,02-0,51)	0,0400
<i>CCL11</i> <i>rs16969415</i>	CC	2,89 (0,08)	0,00	0,8900
	CT	2,85 (0,36)	-0,04 (-0,59-0,51)	

Продолжение таблицы 54

<i>CCL17</i> <i>rs223828</i>	<i>CC</i>	2,92 (0,09)	0,00	0,5700
	<i>CT</i>	2,81 (0,21)	-0,12 (-0,52-0,28)	
<i>CCL20</i> <i>rs6749704</i>	<i>TT</i>	2,96 (0,18)	0,00	0,7200
	<i>TC</i>	2,80 (0,13)	-0,16 (-0,55 - 0,23)	
	<i>CC</i>	2,91 (0,10)	-0,05 (-0,46 - 0,36)	
<i>CCL5</i> <i>rs2107538</i>	<i>CC</i>	2,83 (0,13)	0,00	0,7600
	<i>CT</i>	2,95 (0,10)	0,12 (-0,21 - 0,46)	
	<i>TT</i>	2,95 (0,15)	0,12 (-0,95 - 1,20)	
<i>CX3CR1</i> <i>rs3732378</i>	<i>GG</i>	2,92 (0,12)	0,00	0,2400
	<i>AG</i>	2,90 (0,11)	-0,02 (-0,35-0,31)	
	<i>AA</i>	2,17 (0,35)	-0,75 (-1,63-0,12)	
<i>CCR5</i> <i>rs333</i>	<i>I/I</i>	2,8 (0,09)	0,00	0,6100
	<i>D/I</i>	2,94 (0,24)	0,07 (-0,39; -0,54)	
	<i>D/D</i>	3,6 (0)	0,73 (-0,77; -2,24)	
Эмоциогенное пищевое поведение				
<i>CCL2</i> <i>rs1024611</i>	<i>AA</i>	4,44 (0,17)	0,00	0,3000
	<i>AG</i>	4,62 (0,19)	0,18 (-0,33-0,69)	
	<i>GG</i>	3,9 (0,46)	-0,54 (-1,41-0,34)	
<i>CCL11</i> <i>rs16969415</i>	<i>CC</i>	4,44 (0,13)	0,00	0,6600
	<i>CT</i>	4,62 (0,38)	0,18 (-0,62-0,99)	
<i>CCL17</i> <i>rs223828</i>	<i>CC</i>	4,41 (0,2)	0,00	0,0170
	<i>CT</i>	4,54 (0,17)	0,71 (0,14–1,27)	
<i>CCL20</i> <i>rs6749704</i>	<i>TT</i>	4,52 (0,24)	0,00	0,9100
	<i>TC</i>	4,39 (0,19)	-0,13 (-0,70 – 0,44)	
	<i>CC</i>	4,47 (0,19)	-0,05 (-0,65 - 0,55)	
<i>CCL5</i> <i>rs2107538</i>	<i>CC</i>	4,36 (0,18)	0,00	0,4400
	<i>CT</i>	4,53 (0,16)	0,17 (-0,31 - 0,65)	
	<i>TT</i>	5,3 (0,40)	0,94 (-0,62 – 2,49)	
<i>CX3CR1</i> <i>rs3732378</i>	<i>GG</i> и <i>AA</i>	4,67 (0,14)	0,00	0,0290
	<i>AG</i>	4,14 (0,20)	-0,53 (-1,00 - -0,06)	
<i>CCR5</i> <i>rs333</i>	<i>I/I</i>	4,44 (0,14)	0,00	0,9000
	<i>D/I</i>	4,58 (0,29)	0,14 (-0,55; -0,82)	

Продолжение таблицы 54

	<i>D/D</i>	4,2 (0)	-0,24 (-2,44; -1,96)	
Экстернальное пищевое поведение				
<i>CCL2</i> <i>rs1024611</i>	<i>AA</i>	3,50 (0,11)	0,00	0,2400
	<i>AG</i>	3,70 (0,14)	0,21 (-0,14-0,55)	
	<i>GG</i>	3,21 (0,15)	-0,28 (-0,87-0,3)	
<i>CCL11</i> <i>rs16969415</i>	<i>CC</i>	3,45 (0,07)	0,00	0,0003
	<i>CT</i>	4,42 (0,38)	0,98 (0,49-1,48)	
<i>CCL17</i> <i>rs223828</i>	<i>CC</i>	3,47 (0,38)	0,00	0,3100
	<i>CT</i>	3,66 (0,11)	0,20 (-0,18 - 0,57)	
<i>CCL20</i> <i>rs6749704</i>	<i>TT</i>	3,74 (0,15)	0,00	0,1800
	<i>TC</i>	3,38 (0,11)	-0,36 (-0,64 - 0,02)	
	<i>CC</i>	3,53 (0,16)	-0,21 (-0,60 - 0,19)	
<i>CCL5</i> <i>rs2107538</i>	<i>CC</i>	3,57 (0,11)	0,00	0,9300
	<i>CT</i>	3,51 (0,13)	-0,06 (-0,39 - 0,27)	
	<i>TT</i>	3,55 (0,25)	-0,02 (-1,08 - 1,04)	
<i>CX3CR1</i> <i>rs3732378</i>	<i>GG</i>	3,6 (0,11)	0,00	0,7100
	<i>AG</i>	3,46 (0,14)	-0,14 (-0,47-0,19)	
	<i>AA</i>	3,53 (0,07)	-0,07 (-0,94-0,80)	
<i>CCR5</i> <i>rs333</i>	<i>I/I</i>	3,54 (0,09)	0,00	0,8900
	<i>D/I</i>	3,58 (0,21)	0,04 (-0,42; -0,5)	
	<i>D/D</i>	3,2 (0)	-0,34 (-1,83; -1,14)	

Примечания: *m* – среднее арифметическое; *SD* – стандартное отклонение; β - бета-коэффициент (коэффициент регрессии); P^b – статистическая значимость коэффициента регрессии.

Максимальные показатели по шкале эмоциогенного поведения были выявлены у пациентов с генотипом *CT* по полиморфному маркеру *CCL17 rs223828* (4,54 балла) и генотипами *GG* и *AA* по полиморфному маркеру *CX3CR1 rs3732378* (по 4,67 баллов).

Наибольшие показатели по шкале рестриктивного поведения выявлены у пациентов с СД2 с генотипами *AG* и *GG* по полиморфному маркеру *rs1024611*

гена *CCL2* (по 3,08 баллов), по шкале экстернального поведения - у пациентов с генотипом *CT* по полиморфному маркеру *rs16969415* гена *CCL11* (4,42 балла).

Однако после введения поправки на множественность сравнений, достоверными были только различия по показателю экстернального поведения в зависимости от генотипа по полиморфному маркеру *rs16969415* гена *CCL11* ($P^{\text{FDR}}=0,0066$).

Таким образом, генотип *CT* полиморфного маркера *CCL11 rs16969415* является маркером более высокого показателя экстернального поведения у пациентов с СД2.

В таблице 55 представлены результаты оценки пищевого поведения пациентов с СД2 в зависимости от полиморфных маркеров генов рецепторов глутамата с использованием опросника DEBQ.

Максимальные показатели по шкале эмоциогенного поведения были выявлены у пациентов с генотипами *AC* и *AA* по полиморфному маркеру *GRIN2B rs1805476* и составили 4,69 баллов. Наибольшие показатели по шкалам рестриктивного (3,52 балла) и экстернального (4,02 балла) поведения выявлены у пациентов с СД2 с генотипами *AG* и *GG* по полиморфному маркеру гена *GRIN1 (rs6293)*.

После введения поправки на множественность сравнений, наиболее значимой оказалась взаимосвязь между полиморфным маркером гена *GRIN1 (rs6293)* и экстернальным пищевым поведением у пациентов с СД2 ($P^{\text{FDR}}=0,019$), что позволяет считать генотипы *AG* и *GG* маркером повышенного риска экстернального пищевого поведения у пациентов с СД2.

Значимой является также взаимосвязь между полиморфным локусом гена *GRIN1 (rs6293)* и рестриктивным пищевым поведением у пациентов с СД2 ($P^{\text{FDR}}=0,043$), что позволяет считать генотипы *AG* и *GG* маркером повышенного риска рестриктивного пищевого поведения у пациентов с СД2.

Таблица 55 - Анализ ассоциаций полиморфных маркеров генов системы глутамата с пищевым поведением у пациентов с СД2

Ген, SNP	Генотип, модель	m (SD)	β (CI 95%)	P ^b
Рестриктивное пищевое поведение				
<i>GRIN2B</i> <i>rs7301328</i>	<i>GG</i>	2,89 (0,12)	0,00	0,019
	<i>GC</i>	3,04 (0,13)	0,15 (-0,20 - 0,50)	
	<i>CC</i>	2,52 (0,2)	-0,37 (-0,84 - 0,10)	
<i>GRIN2B</i> <i>rs1805476</i>	<i>CC</i>	2,9 (0,11)	0,00	0,124
	<i>AC</i>	2,74 (0,14)	-0,16 (-0,50 - 0,18)	
	<i>AA</i>	2,89 (0,13)	-0,01 (-0,44 - 0,41)	
<i>GRIK3</i> <i>rs534131</i>	<i>GG</i>	2,9 (0,15)	0,00	0,112
	<i>GA</i>	2,82 (0,12)	-0,09 (-0,44 - 0,27)	
	<i>AA</i>	3,14 (0,17)	0,24 (-0,39 - 0,87)	
<i>GRIA1</i> <i>rs2195450</i>	<i>CC</i>	2,97 (0,12)	0,00	0,084
	<i>TC</i>	2,73 (0,14)	-0,24 (-0,59 - 0,11)	
	<i>TT</i>	2,89 (0,19)	-0,09 (-0,69 - 0,52)	
<i>GRIN1</i> <i>rs6293</i>	<i>AA</i>	3,22 (0,11)	0,00	0,019
	<i>AG</i>	3,53 (0,13)	0,31 (-0,03 - 0,65)	
	<i>GG</i>	3,97 (0,42)	0,76 (-0,20 - 1,72)	
<i>GRIN1</i> <i>rs6293</i>	<i>AA</i>	3,22 (0,11)	0,00	0,009
	<i>AG</i> и <i>GG</i>	3,52 (0,12)	0,34 (0,01 - 0,67)	
Эмоциогенное пищевое поведение				
<i>GRIN2B</i> <i>rs7301328</i>	<i>GG</i>	4,48 (0,2)	0,00	0,100
	<i>GC</i>	4,29 (0,19)	-0,19 (-0,71 - 0,34)	
	<i>CC</i>	4,7 (0,28)	0,22 (-0,48 - 0,93)	
<i>GRIN2B</i> <i>rs1805476</i>	<i>AA</i>	4,83 (0,16)	0,00	0,016
	<i>AC</i>	4,63 (0,2)	0,50 (-0,05 - 1,05)	
	<i>CC</i>	4,13 (0,22)	0,70 (0,02 - 1,39)	
	<i>CC</i>	4,13 (0,22)	0,00	0,060
	<i>AC</i> и <i>AA</i>	4,69 (0,15)	0,56 (0,06 - 1,06)	
<i>GRIK3</i> <i>rs534131</i>	<i>GG</i>	4,41 (0,2)	0,00	0,130
	<i>GA</i>	4,54 (0,17)	0,14 (-0,38 - 0,65)	
	<i>AA</i>	4,14 (0,41)	-0,26 (-1,18 - 0,65)	

Продолжение таблицы 55

<i>GRIA1</i> <i>rs2195450</i>	<i>CC</i>	4,44 (0,17)	0,00	0,118
	<i>TC</i>	4,57 (0,18)	0,12 (-0,40 - 0,64)	
	<i>TT</i>	4,09 (0,54)	-0,36 (-1,25 - 0,53)	
<i>GRIN1</i> <i>rs6293</i>	<i>AA</i>	3,36 (0,12)	0,00	0,100
	<i>AG</i>	3,35 (0,14)	-0,01 (-0,36 - 0,35)	
	<i>GG</i>	2,75 (0,33)	-0,61 (-1,62 - 0,41)	
Экстернальное пищевое поведение				
<i>GRIN2B</i> <i>rs7301328</i>	<i>GG</i>	3,57 (0,13)	0,00	0,056
	<i>GC</i>	3,37 (0,11)	-0,20 (-0,53 - 0,13)	
	<i>CC</i>	3,69 (0,2)	0,12 (-0,32 - 0,57)	
<i>GRIN2B</i> <i>rs1805476</i>	<i>CC</i>	3,32 (0,17)	0,00	0,078
	<i>AC</i>	3,55 (0,1)	-0,06 (-0,42 - 0,30)	
	<i>AA</i>	3,80 (0,12)	0,01 (-0,44 - 0,46)	
<i>GRIK3</i> <i>rs534131</i>	<i>GG</i>	3,49 (0,14)	0,00	0,116
	<i>GA</i>	3,58 (0,11)	0,09 (-0,24 - 0,42)	
	<i>AA</i>	3,29 (0,16)	-0,20 (-0,79 - 0,39)	
<i>GRIA1</i> <i>rs2195450</i>	<i>CC</i>	3,55 (0,09)	0,00	0,040
	<i>TC</i>	3,58 (0,15)	0,03 (-0,30 - 0,36)	
	<i>TT</i>	3,07 (0,29)	-0,48 (-1,05 - 0,08)	
<i>GRIN1</i> <i>rs6293</i>	<i>AA</i>	3,64 (0,1)	0,00	0,007
	<i>AG</i>	4,02 (0,11)	0,39 (0,09 - 0,69)	
	<i>GG</i>	4,03 (0,28)	0,39 (-0,47 - 1,25)	
	<i>AA</i>	3,64 (0,1)	0,00	0,002
	<i>AG и GG</i>	4,02 (0,11)	0,39 (0,10 - 0,68)	

Примечания: *m* – среднее арифметическое; *SD* – стандартное отклонение; β - бета-коэффициент (коэффициент регрессии); P^b – статистическая значимость коэффициента регрессии.

При экстернальном типе пищевого поведения наблюдается повышенная реакция человека не на внутренние стимулы к приему пищи, а на внешние, такие как вид или запах еды [254].

Кроме того, согласно концепции экстернального типа пищевого поведения, лица с таким типом пищевого поведения имеют повышенную чувствительность к сигналам пищевого вознаграждения и/или более слабую способность регулировать свои когнитивные реакции на пищевые сигналы [172].

Полученные результаты в некоторой степени согласуются с литературными данными, в которых сообщалось о связи полиморфных вариантов гена *GRIN1* (*rs4880213*) с депрессией и деструктивным поведением [212]. Полиморфный маркер *GRIN1 rs6293* был ассоциирован с возрастом манифестации болезни Хантингтона, *GRIN1 rs4880213* - с процессами торможения в коре головного мозга [188, 197].

По другим локусам достоверных различий по показателям шкал опросника пищевого поведения DEBQ у пациентов с СД2 не выявлено. В контрольной группе показатели пищевого поведения по шкалам опросника DEBQ не различались в зависимости от вариабельности генов системы глутамата.

Полученные данные согласуются с исследованием S. Narita и соавт. [105], в котором не было найдено взаимосвязи между полиморфными участками гена *GRIN2B* (включая *rs7301328*) и личностными чертами.

Известно, что вариабельный участок *GRIN2B rs1805476* находится в неравновесном сцеплении с локусом *rs1805502*, который является функционально значимой заменой в регуляторной области гена *GRIN2B* и влияет на экспрессию гена и высвобождение глутамата в головном мозге [323]. По данным магнитно-резонансной спектроскопии, носители аллеля *C* полиморфного маркера *GRIN2B rs1805476* имеют пониженную концентрацию глутаматергических веществ в поясной извилине коры головного мозга, а значит, данный полиморфный участок регулирует экспрессию гена *GRIN2B* и влияет на высвобождение глутамата в головном мозге [193]. В работе А.Э. Гареевой и соавт. [26] показана ассоциация аллеля *C* полиморфного маркера *GRIN2B rs1805476* с риском параноидной шизофрении. Ранее Q. Zhao и соавт. [272] показали, что *GRIN2B rs1805247* был связан с нарушениями настроения.

Существуют данные о том, что нарушения глутаматергической передачи и синаптической пластичности лежат в основе депрессии и биполярных расстройств [80, 343]. F. Morì и соавт. [188] продемонстрировали измененные возбудимость и пластичность коры головного мозга, связанные с вариантом SNP *GRIN2B rs1805247*, что может способствовать пониманию патогенеза депрессии и биполярных расстройств.

3.12 Прогностическая модель развития сахарного диабета 2 типа

Для получения прогностических моделей развития СД2 был выполнен анализ взвешенных полигенных оценок риска СД2 с использованием генетических вариантов, для которых была выявлена ассоциация с заболеванием при индивидуальном анализе в группах мужчин и женщин. Анализ полигенных оценок риска предполагает аддитивный эффект полиморфных маркеров с суммированием влияния аллелей риска [229], в связи с чем для вычисления взвешенных полигенных оценок риска в качестве весов использовались значения OR, полученные при проведении логистического регрессионного анализа исследуемых локусов в программе PLINK при аддитивной генетической модели с использованием пола и возраста в качестве ковариат.

В группе мужчин средние значения взвешенных полигенных оценок риска были выше в группе пациентов СД2 по сравнению с контрольной группой ($9,04 \pm 0,32$ против $7,01 \pm 0,08$, $P < 0,001$). Согласно результатам ROC-анализа, площадь под кривой (AUC) для модели взвешенных полигенных оценок риска составила 0,674 (95%CI: 0,613-0,734, $P < 0,001$).

С целью улучшения прогностической точности модели, были протестированы другие факторы, влияющие на риск СД2, такие, как возраст, ИМТ, различные паттерны пищевого поведения (ограничительное, эмоциогенное, экстернальное), отношение к приему пищи и импульсивность (Рисунок 8).

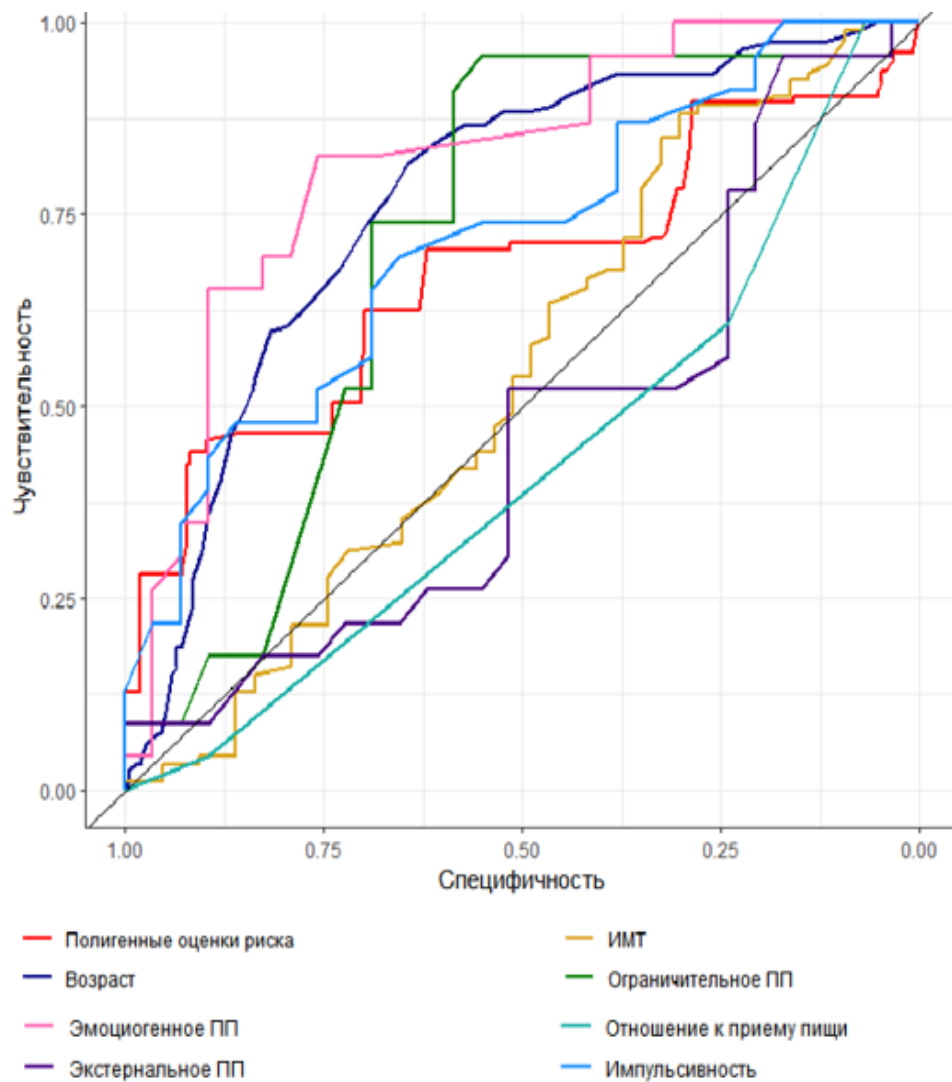


Рисунок 8 - ROC-кривые, характеризующие прогностическую способность взвешенных полигенных оценок риска, а также иных факторов (возраст, индекс массы тела, различные паттерны пищевого поведения) в отношении развития СД2 у мужчин.

Сконструирована модель, которая обладала оптимальной прогностической способностью ($AUC=0,867$, 95%CI: 0,806-0,928, $P<0,001$) и включала в себя, помимо взвешенных полигенных оценок риска, также возраст, ИМТ, различные паттерны пищевого поведения (ограничительное, эмоциогенное, экстернальное), отношение к приему пищи и импульсивность (Рисунок 9).

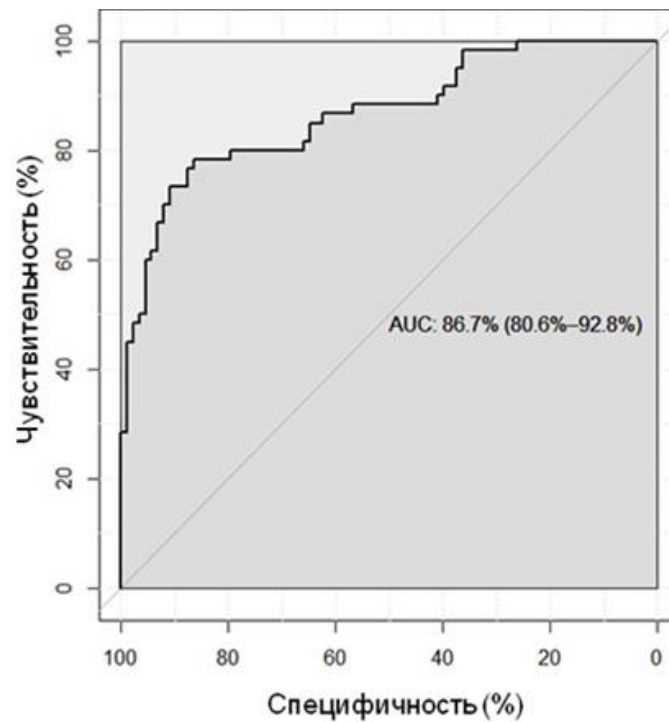


Рисунок 9 - ROC-кривая, характеризующая прогностическую способность модели, включающей в себя взвешенные полигенные оценки риска, возраст, индекс массы тела, различные паттерны пищевого поведения, в отношении развития СД2 у мужчин.

В группе женщин средние значения взвешенных полигенных оценок риска были выше в группе пациентов СД2 по сравнению с контрольной группой ($2,93 \pm 0,10$ против $2,11 \pm 0,08$, $P < 0,001$). Согласно результатам ROC-анализа, площадь под кривой (AUC) для модели взвешенных полигенных оценок риска составила 0,645 (95%CI: 0,603-0,685, $P < 0,001$). Таким образом, полученные данные указывают на среднюю прогностическую способность моделей определять принадлежность индивидуумов к группам больных СД2 и контроля.

С целью улучшения прогностической точности модели, были протестированы другие факторы, влияющие на риск СД2, такие, как возраст, ИМТ, различные паттерны пищевого поведения (ограничительное, эмоциогенное, экстернальное), отношение к приему пищи и импульсивность (Рисунок 10).

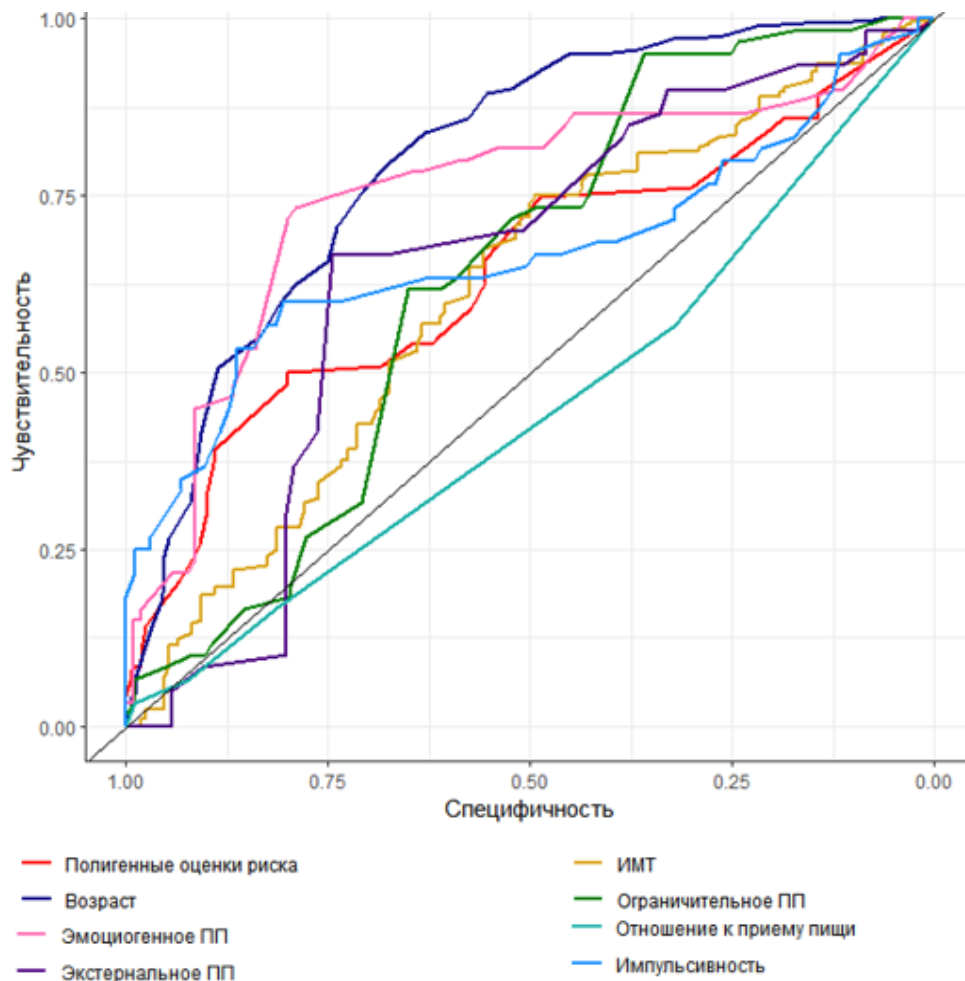


Рисунок 10 - ROC-кривые, характеризующие прогностическую способность взвешенных полигенных оценок риска, а также иных факторов (возраст, индекс массы тела, различные паттерны пищевого поведения) в отношении развития СД2 у женщин.

Сконструирована модель, которая обладала оптимальной прогностической способностью ($AUC=0,868$, $95\%CI: 0,808-0,929$, $P<0,001$) и включала в себя, в дополнение к взвешенным полигенным оценкам риска, также возраст, ИМТ, различные паттерны пищевого поведения (ограничительное, эмоциогенное, экстернальное), отношение к приему пищи и импульсивность (Рисунок 11).

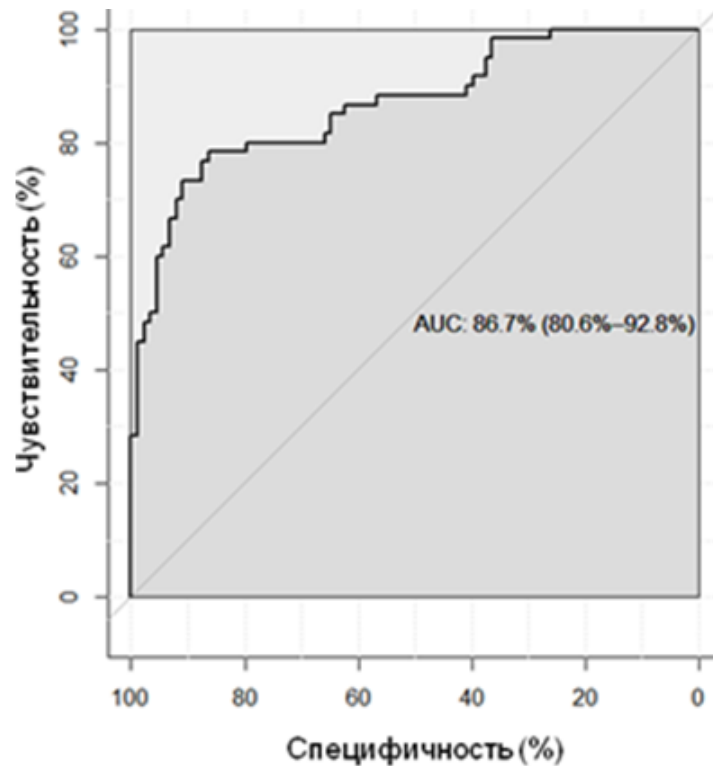


Рисунок 11 - ROC-кривая, характеризующая прогностическую способность модели, включающей в себя взвешенные полигенные оценки риска, возраст, индекс массы тела, различные паттерны пищевого поведения, в отношении развития СД2 у женщин.

На основе полученных данных, можно предложить использовать прогностическую модель СД2, включающую показатель эмоциогенного пищевого поведения, возраст, пол, ИМТ, данные молекулярно-генетического исследования (Таблица 56, 57).

Таблица 56 - Прогностическая модель сахарного диабета 2 типа у мужчин

Показатель	Порог отсечения (cut-off value)	AUC (95% CI)	Чувств./ Специф.	P
Эмоциогенное пищевое поведение	>4,1 баллов	0,777 (0,715-0,830)	74,7%/ 79,1%	<0,0001
Возраст	> 54 лет	0,681 (0,633-0,727)	78%/ 50,5%	<0,0001

Продолжение таблицы 56

ИМТ	>28 кг/м ²	0,625 (0,575-0,672)	70,5%/55%	<0,0001
<i>CCL20 (rs6749704)</i>	Аллель риска <i>C</i>	0,674 (0,613-0,734)	71,6%/60,0%	<0,001
<i>CCL2 (rs1024611)</i>	Аллель риска <i>A</i>			
<i>CCR5 (rs333)</i>	Аллель риска <i>D</i>			
<i>GRIA1 (rs2195450)</i>	Аллель риска <i>T</i>			
<i>TCF7L2 (rs7903146)</i>	Аллель риска <i>T</i>			

Таблица 57 - Прогностическая модель сахарного диабета 2 типа у женщин

Показатель	Порог отсечения (cut-off value)	AUC (95% CI)	Чувств./ Специф.	P
Эмоциогенное пищевое поведение	>4,1 баллов	0,777 (0,715-0,830)	74,7%/79,1%	<0,0001
Возраст	> 54 лет	0,681 (0,633-0,727)	78%/50,5%	<0,0001
ИМТ	>28 кг/м ²	0,625 (0,575-0,672)	70,5%/55%	<0,0001
<i>CCL20 (rs6749704)</i>	Аллель риска <i>C</i>	0,645 (0,603-0,685)	50,0%/80,0%	<0,001
<i>ADIPOQ (17366743)</i>	Аллель риска <i>C</i>			
<i>TCF7L2 (rs7903146)</i>	Аллель риска <i>T</i>			

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность изучения основных причин и патогенетических механизмов развития СД2 обусловлена угрожающе увеличивающейся распространенностью заболевания, которое тяжким бременем ложится на здравоохранение, поскольку приводит к развитию инвалидизирующих осложнений и сокращению продолжительности жизни. Несмотря на появление все новых и новых классов сахароснижающих препаратов, перспективы излечения СД2 в настоящее время не существует. В этом контексте особое значение приобретает профилактика развития СД2 в группах лиц с повышенным риском заболевания, основанная на воздействии на ключевые звенья патогенеза СД2, в числе которых ожирение, низкоинтенсивное воспаление и сопутствующая им инсулинорезистентность.

В данном исследовании впервые определены полиморфные маркеры генов хемокинов, их рецепторов и рецепторов глутамата для выявления ассоциаций с СД2. Впервые проведено изучение пищевого поведения у пациентов с СД2 во взаимосвязи с полиморфными маркерами генов хемокинов и их рецепторов, кодирующих участников низкоинтенсивного воспаления, а также генов рецепторов глутамата, продукты которых являются компонентами нейротрансмиттерной передачи возбуждающих сигналов в нервной системе.

Проведено генотипирование 2012 участников исследования. Из 2012 участников исследования 536 имели СД2, а 1476 составляли группу контроля, т.е. не имели СД2 и других нарушений углеводного обмена. По возрасту и этнической принадлежности группы были сопоставимы.

Для выявления особенностей пищевого поведения, клинических и метаболических профилей участников исследования проведена сравнительная характеристика группы пациентов с СД2 и контрольной группы. Изучены пищевое поведение у пациентов с СД2 и в группе сравнения, наследственная предрасположенность к СД2, клинико-лабораторный профиль пациентов, гены-кандидаты СД2, проанализированы возможные связи клинико-метаболических

параметров с полиморфными маркерами генов в изучаемых группах. Для этого участникам исследования проводилось клиническое обследование, включающее сбор жалоб, анамнеза и физикальный осмотр, определение антропометрических показателей (масса тела, рост, индекс массы тела). Проводилось исследование уровня гликемии, липидограммы, С-пептида, гликированного гемоглобина (N=658). Рассчитывали индекс атерогенности, СКФ. Постановку диагноза СД2 проводили согласно рекомендациям ВОЗ (1999). Проведен анализ показателей пищевого поведения с использованием Голландского опросника пищевого поведения DEBQ (The Dutch Eating Behaviour Questionnaire), теста отношения к приему пищи (англ. Eating Attitudes Test (EAT-26), теста уровня импульсивности В.А. Лосенкова (N=217).

В результате проведенного обследования установлено, что участники основной группы в 86,6% случаев имели избыток массы тела или ожирение, что характерно для пациентов с СД2 [32]. Отягощенную наследственность по СД2 имели 30,8% обследуемых, это согласуется с данными литературы, чаще всего СД2 имели матери и родные сестры обследованных лиц [72]. При этом в группе пациентов с отягощенной наследственностью по СД2 ИМТ был выше, чем в группе пациентов без отягощенной наследственности по СД2 ($P=0,0182$), диабет у них манифестировал в более молодом возрасте ($P<0,0001$), а уровень С-пептида был ниже ($P=0,0011$).

Считается обоснованным поиск генетических маркеров, определяющих основные патогенетические механизмы развития СД2: инсулинорезистентность и секрецию инсулина. На основе изучения данных мета-анализов зарубежных и отечественных генетических исследований, в представленной работе выбраны гены-кандидаты и их полиморфные маркеры предрасположенности к СД2, определяющие чувствительность к инсулину - *PPARG* (*rs1801282*), *ADIPOQ* (*rs17366743*), *MC4R* (*rs17782313*), *LPL* (*rs320*), и секрецию инсулина - *TCF7L2* (*rs7903146*), *LRP5* (*rs3736228*).

В последние годы представления об этиопатогенезе СД2 значительно расширились. Обозначена роль инкретинов и почечного глюконеогенеза в

гомеостазе глюкозы, показано место низкоинтенсивного воспаления в формировании инсулинорезистентности [89]. Во взаимосвязи с СД2 придается значение также изменениям нейротрансмиссивной передачи в головном мозге и микробиома кишечника.

В этом аспекте представляется целесообразным расширение изучаемых полиморфных маркеров за счет генов, кодирующих участников различных звеньев патогенеза СД2, в том числе низкоинтенсивного воспаления и нейротрансмиссивной передачи в головном мозге. Поэтому для анализа были отобраны также полиморфные маркеры генов хемокинов и их рецепторов (*CCL2 rs1024611*, *CCL5 rs2107538*, *CCL11 rs16969415*, *CCL17 rs223828*, *CCL20 rs6749704*, *CX3CR1 rs3732378*, *CCR5 rs333*) и генов, продукты которых вовлечены в синаптическую передачу главного возбуждающего нейромедиатора ЦНС - глутамата (*GRIN2B rs7301328*, *GRIN2B rs1805476*, *GRIA1 rs2195450*).

Следует отметить, что большинство генов и полиморфных маркеров в представленной работе исследованы впервые на популяциях больных с СД2: *CCL5 rs2107538*, *CCL11 rs16969415*, *CCL17 rs223828*, *CCL20 rs6749704*, *CX3CR1 rs3732378*, *CCR5 rs333*, *GRIN2B rs7301328*, *GRIN2B rs1805476*, *GRIA1 rs2195450*.

Выявлены гендерные различия в предрасположенности к СД2 (Таблица 58).

Таблица 58 - Генетические маркеры сахарного диабета 2 типа

Ген (полиморфизм)	Генотипы	↑ риск СД2 OR (95% CI)	↓ риск СД2 OR (95% CI)	Пол
<i>CCL20 rs6749704</i>	<i>TT</i> и <i>TC</i>	-	-	Мужчины
	<i>CC</i>	3,85 (2,13-6,97)	-	
<i>CCR5 rs333</i>	<i>D/I</i>	4,42 (1,25-15,57)	-	Мужчины
<i>GRIA1 rs2195450</i>	<i>CT</i> и <i>TT</i>	2,42 (1,58-3,72)	-	Мужчины
	<i>CC</i>	-	-	
<i>TCF7L2 rs7903146</i>	<i>CT</i> и <i>TT</i>	1,69 (1,29-2,22)	-	Женщины
	<i>CC</i>	-	-	
<i>ADIPOQ rs17366743</i>	<i>TC</i>	2,55 (1,26-5,14)	-	Женщины

Не было найдено ассоциаций СД2 с полиморфными маркерами *CCL2 rs1024611*, *CCL5 rs2107538*, *CCL11 rs16969415*, *CCL17 rs223828*, *CX3CR1 rs3732378*, *GRIN2B rs7301328*, *GRIN2B rs1805476*.

Полиморфный маркер *rs6749704* гена *CCL20* ассоциирован с СД2 как независимый фактор только у мужчин, при этом генотип *CC* явился маркером повышенного риска. Также только у мужчин установлена ассоциация с СД2 полиморфных маркеров *CCR5 rs333* (генотип повышенного риска *D/T*) и *GRIA1 rs2195450* (генотипы повышенного риска *CT* и *TT*). Эти данные получены впервые и подтверждены многофакторным регрессионным анализом при использовании в качестве ковариат возраста участников исследования, ИМТ, а также всех полиморфных маркеров, которые были идентифицированы в данном исследовании как ассоциированные с СД2 у мужчин – *CCL2 rs1024611*, *CCL20 rs6749704*, *CCR5 rs333*, *GRIA1 rs2195450*.

Полиморфный маркер *rs7903146* гена *TCF7L2* (генотипы повышенного риска *CT* и *TT*) и *rs17366743* гена *ADIPOQ* (генотип повышенного риска *TC*) независимо ассоциированы с СД2 у женщин, что также подтверждено многофакторным анализом. Полученные данные согласуются с результатами других авторов [117, 118, 121]. Результаты исследования подтверждают необходимость поиска генетических маркеров СД2 во взаимосвязи с полом.

Связь локуса *rs6749704* гена *CCL20* с СД2, по-видимому, реализуется через инсулинорезистентность, поскольку есть данные о том, что уровень *CCL20* в крови больных СД2 по сравнению с лицами без диабета повышен, и аллель *C* ассоциирован с повышенным уровнем *CCL20* в крови [200, 311]. Исследования показали, что *CCL20* играет важную роль в накоплении Т-лимфоцитов в жировой ткани.

Выявленная ассоциация полиморфного маркера *rs2195450* гена *GRIA1*, кодирующего субъединицу 1 глутаматного ионотропного рецептора типа АМРА, с СД2, может объясняться его участием в нейросинаптической передаче и функционировании центра голода и насыщения.

Т. Liu и соавторы [173] обнаружили, что именно ионотропные AMPA и NMDA рецепторы на нейронах AgRP играют критическую роль в контроле энергетического баланса, указывая на то, что индуцированная голоданием активация нейронов, высвобождающих AgRP, связана с заметно повышенным глутаматергическим входом.

С другой стороны, показано, что глутамат модулирует также функцию эндокринных клеток поджелудочной железы, и глутаматные рецепторы типа NMDAR также экспрессируются в ткани поджелудочной железы [256].

Полиморфные варианты генов могут определять не только предрасположенность к многофакторным заболеваниям, но и клинικο-метаболические особенности их течения. Даже при отсутствии взаимосвязи ряда полиморфных маркеров с риском развития СД2, они могут быть ассоциированы с клинικο-метаболическими параметрами пациентов и ко-морбидными состояниями. Поэтому в данной работе был проведен также анализ клинических и метаболических параметров в зависимости от генотипов полиморфных маркеров изучаемых генов.

В представленном исследовании аллельные варианты полиморфного маркера *rs333* гена *CCR5* были ассоциированы не только с риском СД2, но и с показателями липидного обмена: генотип *I/I* ассоциирован с повышенными показателями общего холестерина ($P^{ADJ}=0,012$), ЛПНП ($P^{ADJ}=0,0001$) и ЛПВП ($P^{ADJ}=0,033$) у пациентов с СД2.

Хемокиновый рецептор *CCR5* совместно со своим лигандом *CCL5* принимает участие в патогенезе атеросклероза, привлекая М2-моноциты из периферической крови в область атеросклеротической бляшки.

Ген *CCR5* расположен на хромосоме 3p21.3-p24, его наиболее исследованным полиморфизмом является делеция 32 пар оснований (*CCR5*Δ32; dbSNP: rs333) в экзоне 3, которая приводит к сдвигу рамки считывания и синтезу дефектного белка, не способного выполнять свою функцию.

Было показано, что дефицит рецепторов *CCR5* предотвращает гиперплазию неоинтимы в зоне поражения эндотелия и приводит к стабилизации атеросклеротических бляшек [159, 278].

Многочисленные данные о роли полиморфного маркера *rs333* гена *CCR5* в отношении развития сердечно-сосудистой патологии противоречивы [103].

В исследовании М.А. Sudomoina и соавт. [39] выявлена ассоциация аллеля *CCR5*D* со сниженным риском инфаркта миокарда у русских жителей Москвы. Другое исследование продемонстрировало связь этого аллеля со снижением риска болезни Кавасаки у европейцев Амстердама [270]. В то же время показана ассоциация аллеля *CCR5*D* с повышенным риском сердечно-сосудистой патологии у населения Дании и инфаркта миокарда у жителей Северной Индии [269, 316]. Результаты метаанализа (5321 пациент с атеросклерозом и 4283 субъекта в контрольной группе), который включал девять исследований, проведенные в отношении европейского населения, три исследования у азиатского населения и одно – у африканского населения, не смогли доказать связь атеросклероза с полиморфным маркером *rs333*. Тем не менее, метаанализ исследований с участием только азиатских популяций продемонстрировала ассоциацию аллеля *CCR5*D* с повышенным риском развития атеросклероза [307].

Полученные результаты подтверждены по данным многофакторного регрессионного анализа при использовании в качестве ковариат длительности диабета, возраста пациентов, а также HbA1c как показателя, отражающего состояние компенсации углеводного обмена.

Генотипирование полиморфного маркера *CCL2 rs1024611* выявило его ассоциацию с СД2. Полученные данные в некоторой степени согласуются с опубликованными в доступной литературе, где *CCL2 rs1024611* продемонстрировал ассоциацию с СД2 и инсулинорезистентностью в популяциях европеоидов, мексиканцев, японцев [119, 135].

В представленном же исследовании локус *CCL2 rs1024611* был ассоциирован с СД2 только в группе мужчин, и эта ассоциация нивелировалась в ходе многофакторного анализа.

Согласно результатам других авторов, локус *CCL2 rs1024611* маркировал риск различных осложнений диабета и ко-морбидных состояний, включая синдром диабетической стопы, атеросклероз, артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, ишемический инсульт [113, 16, 238, 249, 307]. В данном исследовании, выявленная взаимосвязь локуса *CCL2 rs1024611* с артериальной гипертензией не нашла подтверждения в многофакторной модели, как и его ассоциация с индексом атерогенности и постпрандиальной гликемией.

В представленной работе выявленная ассоциация полиморфного локуса *rs2107538* гена *CCL5* с цереброваскулярными заболеваниями не была доказана в многофакторной модели. По данным литературы, локус *rs2107538* гена *CCL5* ранее не изучался во взаимосвязи с СД2, была показана его роль в развитии посттрансплантационного диабета и ИБС [116]. Крупный мета-анализ показал, что концентрация хемокина 5 в плазме крови пациентов с СД2, наряду с хемокинами 2, эотаксина 1 и фракталкина, выше, чем у лиц без диабета [142].

Генотипирование полиморфного маркера *rs16969415* гена *CCL11*, кодирующего хемокин 11 (эотаксин 1), не выявило его взаимосвязь с СД2 и макрососудистыми осложнениями, однако показатель ИМТ был ниже у гомозигот *TT CCL11 rs16969415* (22,4 кг/м²) по сравнению с другими генотипами (31,1 кг/м², $P=0,0200$). В доступной литературе нет исследований о влиянии эотаксина 1 на развитие СД2, вместе с тем сообщается о повышенном уровне эотаксинов в плазме больных ожирением, гиперэкспрессии этого хемокина в жировой ткани, ассоциации одного из полиморфных маркеров *rs4795895* гена хемокина 11 с инсультом [107, 169].

Получены данные об ассоциации локуса *CCL17 rs223828* с возрастом и ожирением. Взаимосвязь полиморфных маркеров гена *CCL17* с риском развития СД2 ранее не изучалась. По данным литературы, наблюдается повышенная экспрессия *CCL17* у пациентов с ожирением и у больных СД2 [313].

В многофакторной модели взаимосвязь между локусами *rs16969415* гена *CCL11* и *rs223828* гена *CCL17* с клинико-лабораторными параметрами не подтвердилась.

Ассоциации полиморфного маркера *rs6749704* гена хемокина *CCL20* с длительностью СД2, показателями липидного обмена – общего холестерина, ЛПНП и индекса атерогенности, ИБС не были верифицированы в многофакторном анализе.

Показано, что полиморфный маркер *rs1805476* гена *GRIN2B* ассоциирован с ИМТ и ЛПНП. С помощью магнитно-резонансной спектроскопии установлено, что у носителей аллеля *rs1805476*С* снижена концентрация глутаматергического вещества в передней поясной коре, поэтому этот полиморфизм может способствовать регуляции экспрессии *GRIN2B* и влиять на высвобождение глутамата в головном мозге [193].

Каждый из полиморфных маркеров генов, вовлечённых в развитие СД2, определяет сравнительно небольшой риск заболевания, однако при сочетании «рисковых» аллелей предрасположенность к СД2 значительно возрастает. Кроме того, полиморфные маркеры генов, не ассоциированные с СД2 при отдельном анализе, вносят вклад в детерминацию генетической предрасположенности к СД2 в сочетаниях с другими полиморфными маркерами, а также с внешними факторами.

Так, показано, что у мужчин максимальный риск СД2 связан с сочетанием генотипа *CCL20 rs6749704*C/C* и аллеля *CCL2 rs1024611*A* ($OR=6,3$, $P_{Bonf}=0,009$), а также сочетанием аллелей *CCL20 rs6749704*C*, *GRIN2B rs1805476*C*, *CCL2 rs1024611*A*, *CCL5 rs2107538*C* ($OR=4,64$, $P_{Bonf}=9,08 \times 10^{-5}$). Пониженный риск СД2 у мужчин ассоциирован с сочетаниями аллелей *CCL20 rs6749704*T* и *GRI1A1 rs2195450*C* ($OR=0,27$, $P_{Bonf}=0,009$), а также аллелей *CCL20 rs6749704*T* и *CCL11 rs16969415*C* ($OR=0,20$, $P_{Bonf}=0,040$).

В группе женщин максимальный риск СД2 взаимосвязан с сочетанием аллеля *LEPR rs1137100*G*, генотипа *TCF7L2 rs7903146*T/T* и аллеля *MC4R rs17782313*T* ($OR=9,51$, $P_{Bonf}=0,002$), а также аллеля *LEPR rs1137100*G* и генотипа *TCF7L2 rs7903146*T/T* ($OR=6,57$, $P_{Bonf}=0,017$). Наиболее значимым маркером пониженного риска СД2 у женщин явилось сочетание генотипа

*ADIPOQ rs17366743*T/T* и аллеля *TCF7L2 rs7903146*C* ($OR=0,26$, $P_{Bonf}=9,27 \times 10^{-4}$).

Таким образом, комбинации полиморфных вариант генов, продукты которых вовлечены в различные звенья патогенеза СД2 (инсулинорезистентность, дефект секреции β -клеток, низкоинтенсивное воспаление, нейротрансмиттерная передача в ЦНС), значительно увеличивают риск развития заболевания.

В представленной работе выявлены особенности пищевого поведения у пациентов с СД2. Установлено, что для пациентов с СД2 характерны более высокие показатели по шкале эмоциогенного поведения и более низкие – по шкалам ограничительного и экстернального поведения, а также импульсивности.

В группе СД2 показана выраженная зависимость ИМТ от показателей пищевого поведения: ИМТ у пациентов с СД2 положительно коррелировал с показателями экстернального ($r=0,39$, $P=0,0003$) и эмоциогенного ($r=0,4995$, $P<0,0001$) пищевого поведения, а у лиц без диабета – только эмоциогенного ($r=0,1736$, $P=0,0457$). Эти данные согласуются с результатами исследований, в которых также была показана положительная корреляция ИМТ с эмоциогенным пищевым поведением как у лиц с неустановленным анамнезом в отношении СД2, так и у пациентов с СД [55, 224].

Гендерные различия пищевого поведения наблюдались только в группе лиц без диабета, где медиана показателя по шкале ограничительного пищевого поведения была выше у мужчин, чем у женщин ($P=0,0354$). У пациентов с СД2 не было отличий показателей пищевого поведения в зависимости от пола.

В отношении особенностей пищевого поведения у мужчин и женщин данные литературы противоречивы. Упоминается как о преобладании эмоциогенного, так и ограничительного паттернов у женщин, а также превалировании экстернального пищевого поведения у мужчин [56, 215]. Необходимо отметить, что имеющиеся исследования пищевого поведения практически не фокусируются на пациентах с СД2.

Установлена взаимосвязь пищевого поведения с состоянием компенсации углеводного обмена у пациентов с СД2. Наиболее выражена положительная

корреляция постпрандиальной гликемии с показателем эмоциогенного поведения ($r=0,304$, $P=0,0052$). В меньшей степени выражены положительные корреляции показателей постпрандиальной ($r=0,260$, $P=0,0175$) и тощаковой гликемии ($r=0,228$, $P=0,0379$) с баллами по шкале экстернального пищевого поведения.

Для пациентов с СД2 характерна более выраженная взаимосвязь показателей пищевого поведения с липидным обменом: выявлены положительные корреляции уровней ЛПНП, общего холестерина и индекса атерогенности с показателями по шкале ЕАТ-26 ($r=0,230$, $P=0,0364$; $r=0,308$, $P=0,0046$; $r=0,328$, $P=0,0025$, соответственно), общего холестерина и импульсивности ($r=0,252$, $P=0,0217$). В то время как в группе лиц без диабета только коэффициент атерогенности и общий холестерин положительно коррелировали с показателем экстернального пищевого поведения ($r=0,2123$, $P=0,0134$; $r=0,2166$, $P=0,0116$, соответственно).

В группе пациентов с СД2 показатель экстернального поведения показал отрицательную корреляцию с возрастом ($r=-0,228$, $P=0,0379$). Показатели пищевого поведения отличались в зависимости от длительности диабета - уменьшались по шкалам эмоциогенного ($r=-0,329$, $P=0,0024$) и экстернального ($r=-0,239$, $P=0,0297$) поведения, возрастали по шкале ЕАТ-26 ($r=0,282$, $P=0,0098$). Медианы показателей по шкалам эмоциогенного и экстернального поведения были достоверно ниже в подгруппе пациентов с длительностью диабета более 10 лет по сравнению с подгруппой пациентов, диагноз СД2 у которых установлен менее 10 лет назад ($P=0,0090$ и $P=0,0058$, соответственно).

По данным исследований пищевого поведения у лиц без диабета, чем дольше пациенты страдают ожирением, тем чаще диагностируются эмоциогенный и экстернальный типы ПП, но реже наблюдается ограничительный тип [68, 69].

По-видимому, выявленная в настоящем исследовании зависимость пищевого поведения от длительности диабета обусловлена ежедневной необходимостью уделять внимание вопросам питания и контролировать

количество и качество еды. Полученные результаты также позволяют сделать вывод о том, что стереотипы пищевого поведения можно изменить.

За последние годы стало очевидно, что решающую роль в развитии ожирения и сопутствующих ему заболеваний играет головной мозг, в том числе нарушение работы центра голода и насыщения в гипоталамусе [218]. В данном исследовании была выдвинута гипотеза, что особенности пищевого поведения у пациентов с СД2 ассоциированы с полморфными маркерами генов, продукты которых вовлечены в механизмы регуляции аппетита (*MC4R*, *LEPR*, гены рецепторов глутамата) и формирование инсулинорезистентности гипоталамуса к анерексигенному сигналу инсулина (гены хемокинов и их рецепторов).

В настоящем исследовании впервые показано, что маркерами более высокого показателя экстернального поведения у пациентов с СД2 являются генотип *CT* полиморфного маркера *CCL11 rs16969415* ($P^{FDR}=0,0066$), а также генотипы *AG* и *GG* полиморфного маркера гена *GRIN1 rs6293* ($P^{FDR}=0,019$).

При данном типе пищевого поведения наблюдается повышенная реакция человека не на внутренние стимулы к приему пищи, а на внешние, такие как вид или запах еды [254]. Лица с таким паттерном пищевого поведения имеют повышенную чувствительность к сигналам пищевого вознаграждения и/или более слабую способность регулировать свои когнитивные реакции на пищевые сигналы [172].

Генотипы *AG* и *GG* полиморфного маркера *rs6293* гена *GRIN1* ($P^{FDR}=0,043$), генотипы *AA* и *GA* полиморфного маркера *rs1137100* гена *LEPR* ($P=0,0065$) взаимосвязаны с большими показателями ограничительного пищевого поведения у пациентов с СД2.

Ограничительное пищевое поведение можно определить как преднамеренные усилия, направленные на контроль и самоограничения в питании, целью которых является уменьшение или поддержание веса и объемов тела, что может рассматриваться как стремление к здоровому образу жизни. Однако в долгосрочной перспективе человек с ограничительным паттерном пищевого поведения оказывается не способным достичь цели сокращения или

поддержания веса на одном уровне. Исследования показывают, что высокие показатели по шкалам самоограничения в еде часто являются фактором риска развития ожирения [240].

Полученные результаты в некоторой степени согласуются с литературными данными, в которых сообщалось о связи полиморфных вариантов гена *GRIN1* (*rs4880213*) с депрессией и деструктивным поведением [212]. Полиморфный маркер *GRIN1 rs6293* был ассоциирован с возрастом манифестации болезни Хантингтона, *GRIN1 rs4880213* - с процессами торможения в коре головного мозга [188, 197].

В данной работе показано, что генотип *GG* полиморфного маркера *rs1137100* гена *LEPR* взаимосвязан с наименьшим показателем ограничительного пищевого поведения у пациентов с СД2. По результатам полногеномных поисков, аллель *G* обуславливает снижение уровня растворимой формы рецептора лептина (*sOb-R*) [189].

В представленном исследовании было установлено, что полиморфный маркер *rs1137100* гена *LEPR* не влияет на риск СД2, что согласуется с данными других исследователей и крупного мета-анализа [142, 208, 340]. По данным литературы, полиморфный маркер *rs1137100* гена *LEPR* ассоциирован с ожирением, уровнем лептина в крови, синдромом поликистозных яичников у европеоидов и китайцев [4, 208, 227]. По-видимому, ассоциация полиморфного маркера *rs1137100* гена *LEPR* с ожирением реализуется через его влияние на пищевое поведение.

В данной работе также впервые изучена взаимосвязь полиморфных маркеров *MC4R rs17782313*, *CCL2 rs1024611*, *CCL5 rs2107538*, *CCL11 rs16969415*, *CCL17 rs223828*, *CCL20 rs6749704*, *CX3CR1 rs3732378*, *CCR5 rs333*, *GRIN2B rs7301328*, *GRIN2B rs1805476*, *GRIK3 rs534131*, *GRIA1 rs2195450*, *GRIN1 rs6293* с пищевым поведением у пациентов с СД2.

Идентификация патофизиологических механизмов нарушений ПП (НПП) длительное время остается в фокусе внимания исследователей, что подтверждает

многогранность и важность данной проблемы [46]. Однако исследования НПП у пациентов с СД2 малочисленны и неоднозначны [8, 45].

В то же время, именно дисрегуляция пищевого поведения играет основную роль в формировании ожирения, а значит, и СД2 [51].

В данном исследовании показано, что для пациентов с СД2 в большей степени характерен эмоциогенный паттерн НПП, как при избытке массы тела, так и при всех степенях ожирения. Установлено, что точкой отсечения (“cut-off value”) эмоциогенного ПП, взаимосвязанной с СД2, является 4,1 балла. Выявлено, что данный тип НПП коррелирует с ИМТ, постпрандиальной гликемией у больных СД2.

В лечении эмоциогенного переедания эффективны психотерапевтические методы (диалектическая поведенческая терапия и когнитивная поведенческая терапия, развитие осознанности), увеличение физической активности и продолжительности сна [81, 295, 336].

Диагностика и терапия эмоциогенного НПП еще до развития СД2 может быть эффективной мерой профилактики его манифестации, а при уже диагностированном СД2 – одним из инструментов улучшения компенсации углеводного обмена, наряду с медикаментозной терапией.

В представленном исследовании проведен комплексный анализ ассоциаций клинических, метаболических и молекулярно-генетических маркеров у пациентов с СД2. Для выявления возможных взаимосвязей клинических проявлений, метаболических показателей и генетических факторов применялись различные методы поиска ассоциаций.

Результаты изучения полиморфных генетических маркеров СД2 и их ассоциаций с клиническими и метаболическими параметрами должны стать частью формирующейся системы данных о генетических детерминантах СД2, что необходимо для дальнейшего развития подходов к выявлению групп риска предрасположенности к СД2 и персонализация профилактических мероприятий, направленных на предотвращение новых случаев СД2.

ВЫВОДЫ

1. Риск развития СД2 ассоциирован с полиморфными маркерами генов хемокинов и их рецепторов, рецепторов глутамата, транскрипционного фактора 7. Выявлены гендерные различия генетической предрасположенности к СД2 по полиморфным маркерам генов.

1.1. У мужчин повышенный риск СД2 ассоциирован с генотипом *CC* полиморфного маркера *rs6749704* гена хемокина *CCL20* ($OR=3,85$, $P^{FDR}=0,0002$), генотипом *D/I* полиморфного маркера *rs333* гена рецептора хемокинов *CCR5* ($OR=4,42$, $P^{FDR}=0,0208$), генотипами *CT* и *TT* полиморфного маркера *rs2195450* гена *GRIA1* ($OR=2,42$, $P^{FDR}=0,0002$).

1.2. Генотипами повышенного риска СД2 у женщин являются *CT* и *TT* полиморфного маркера *rs7903146* гена *TCF7L2* ($OR=1,69$, $P^{FDR}=0,0003$), генотип *TC* полиморфного маркера *rs17366743* гена адипонектина *ADIPOQ* ($OR=2,55$, $P^{FDR}=0,0168$).

2. На основании анализа полигенных взаимодействий 17-ти полиморфных маркеров в генезе СД2, идентифицировано 27 сочетаний генотипов и/или аллелей, значимо ассоциированных с СД2, из них 15 ассоциированы с повышенным риском СД2, а 12 – с пониженным. Наиболее значимой комбинацией риска является сочетание генотипа *TCF7L2 rs7903146*T/T* и аллеля *LEPR rs1137100*G* ($OR=7,19$). Наиболее значимой протективной комбинацией является сочетание аллелей *TCF7L2 rs7903146*C*, *ADIPOQ rs17366743*T* и *CCR5 rs333*I* ($OR=0,15$).

3. Выявлены гендерные различия по взаимосвязи СД2 с комбинациями генотипов и/или аллелей.

3.1. У мужчин выявлено 8 сочетаний генотипов и/или аллелей, значимо ассоциированных с СД2 (из них 6 - повышенного риска, 2 – пониженного). Наиболее значимой комбинацией риска является сочетание генотипа *CCL20 rs6749704*C/C* и аллеля *CCL2 rs1024611*A* ($OR=6,3$). Наиболее значимой протективной комбинацией является сочетание аллелей *CCL20 rs6749704*T* и

*CCL11 rs16969415**C (OR=0,20). Все сочетания в группе мужчин содержат аллели или генотипы полиморфного маркера *rs6749704* гена *CCL20*, что может являться признаком большей вовлеченности генов хемокинов в патогенез СД2 у мужчин.

3.2. У женщин выявлено 7 сочетаний генотипов и/или аллелей, значимо ассоциированных с СД2 (из них 2 – повышенного риска, 5 – протективных). Наиболее значимой комбинацией риска является сочетание аллеля *LEPR rs1137100**G, генотипа *TCF7L2 rs7903146**T/T и аллеля *MC4R rs17782313**T (OR=9,51). Наиболее значимой протективной комбинацией является сочетание генотипа *ADIPOQ rs17366743**T/T и аллеля *TCF7L2 rs7903146**C (OR=0,26). В группе женщин все сочетания содержат аллели или генотипы полиморфного маркера *rs7903146* гена *TCF7L2*, что может являться признаком большей вовлеченности гена, продукт экспрессии которого взаимосвязан с функцией бета-клеток, в патогенез СД2 у женщин.

4. Установлено, что полиморфные варианты генов рецепторов хемокинов и глутамата ассоциированы с метаболическим статусом пациентов. Генотип *I/I* гена рецептора хемокина *CCR5 (rs333)* ассоциирован с повышенными показателями общего холестерина ($P^{ADJ}=0,012$), ЛПНП ($P^{ADJ}=0,0001$) и ЛПВП ($P^{ADJ}=0,033$) у пациентов с СД2, а генотипы *AC* и *CC* гена рецептора глутамата *GRIN2B (rs1805476)* взаимосвязаны с повышенным индексом массы тела ($P^{ADJ}=0,025$) и более высоким уровнем ЛПНП ($P^{ADJ}=0,036$) у пациентов с СД2.

5. Установлены особенности фенотипа пищевого поведения у пациентов с СД2 по сравнению со здоровыми лицами и его взаимосвязь с модуляторами, реализующими патогенетические механизмы развития СД2.

5.1. У пациентов с СД2 превалирует эмоциогенный вариант нарушений пищевого поведения, независимо от степени ожирения, другие паттерны нарушений пищевого поведения (ограничительный, экстернальный, импульсивность) выражены в меньшей степени. При наличии СД2 утрачиваются гендерные различия пищевого поведения.

5.2. Показатели эмоциогенного и экстернального пищевого поведения у пациентов с СД2 коррелируют с индексом массы тела. Установлена связь эмоциогенного

пищевого поведения с постпрандиальной гликемией, экстернального пищевого поведения с постпрандиальной и тощаковой гликемией. Выявлена зависимость состояния липидного обмена пациентов с СД2 от отношения к приему пищи и импульсивности. Показаны изменения пищевого поведения в зависимости от возраста пациентов и длительности СД2.

6. Разработана прогностическая модель СД2, включающая показатели эмоциогенного пищевого поведения, возраст, пол, ИМТ, данные молекулярно-генетического исследования. При показателе эмоциогенного пищевого поведения более 4,1 балла по Голландскому опроснику пищевого поведения у лиц старше 54 лет с индексом массы тела более 28 кг/м^2 прогнозируется повышенный риск СД2, и может быть рекомендовано гендер-специфичное генотипирование по полиморфным маркерам генов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Использование Голландского опросника пищевого поведения в практике врача-эндокринолога позволяет выявить эмоциогенное пищевое поведение, что является неблагоприятным фактором в отношении развития СД2, и требует коррекции.

2. Лица старше 54 лет с индексом массы тела более 28 кг/м² и показателем эмоциогенного пищевого поведения более 4,1 балла по Голландскому опроснику пищевого поведения могут быть выделены в группу повышенного риска СД2, в которой рекомендовано проведение генотипирование по полиморфным маркерам генов.

3. При наличии в генотипе мужчины аллелей *CCL20 rs6749704*C*, *CCL2 rs1024611*A*, *CCR5 rs333*D*, *GRIA1 rs2195450*T*, *TCF7L2 rs7903146*T* прогнозируется высокий риск СД2 (AUC=0,867, 95% CI: 0,806-0,928, P<0,001).

4. При наличии в генотипе женщины аллелей *CCL20 rs6749704*C*, *ADIPOQ rs17366743*C*, *TCF7L2 rs7903146*T* прогнозируется высокий риск СД2 (AUC=0,868, 95% CI: 0,808-0,929, P<0,001).

5. Генотипирование локуса rs333 гена рецептора хемокина *CCR5* может быть использовано для прогнозирования нарушений липидного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

6. Обнаруженные гендерные различия в предрасположенности к сахарному диабету 2 типа позволяют персонифицировать подходы к медико-генетическому консультированию.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ - артериальная гипертония

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ГБ - гипертоническая болезнь

ГПП-1 - глюкагоноподобный пептид 1

ДН - диабетическая нефропатия

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ДП - диабетическая полинейропатия

ДПП-4 - дипептилпептидаза 4

ДР - диабетическая ретинопатия

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИМТ - индекс массы тела

ИА - индекс атерогенности

ИР - инсулинрезистентность

ЛПВП - липопротеиды высокой плотности

ЛПЛ - липопротеинлипаза

ЛПНП - липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП - липопротеиды очень низкой плотности

НПП – нарушения пищевого поведения

ОХС - общий холестерин

ПГТТ - пероральный глюкозотолерантный тест

ПИКС - постинфарктный кардиосклероз

ПОНМК - последствие острого нарушения мозгового кровообращения

ПП – пищевое поведение

ПЦР - полимеразная цепная реакция

РБ - Республика Башкортостан

РФ – Российская Федерация

СД2 - сахарный диабет 2 типа

СЖК - свободные жирные кислоты

ТГ – триглицериды

ХБП - хроническая болезнь почек

ЦВЗ - цереброваскулярное заболевание

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота

ADIPOQ – ген адипонектина

AIC (англ. Akaike information criterion) - информационный критерий Акаике

AUC (англ. area under ROC curve) – площадь под кривой

β – бета-коэффициент регрессии

CCL2 (англ. chemokine C-C motif ligand 2) – ген C-C хемокина 2

CCL5 (англ. chemokine C-C motif ligand 5) – ген C-C хемокина 5

CCL11 (англ. chemokine C-C motif ligand 11) – ген C-C хемокина 11

CCL17 (англ. chemokine C-C motif ligand 17) – ген C-C хемокина 17

CCL20 (англ. chemokine C-C motif ligand 20) – ген C-C хемокина 20

CCR5 (англ. chemokine receptor 5) – ген рецептора C-C хемокина 5

95% CI (англ. confidence interval) – 95% доверительный интервал

CX3CR1 (англ. chemokine receptor) – ген рецептора CX3CL1-хемокина
фракталкина

DEBQ (англ. The Dutch Eating Behaviour Questionnaire) - Голландский
опросник пищевого поведения

EAT-26 (англ. Eating Attitudes Test) - тест отношения к приему пищи

FDR (англ. false discovery rate) - поправка на множественность сравнений по
методу Бенджамини-Хохберга

HbA_{1C} - гликозилированный гемоглобин

IL1B (англ. interleukin 1 β) – ген интерлейкина 1 β

IL4 (англ. interleukin 4) – ген интерлейкина 4

IL6 (англ. interleukin 6) – ген интерлейкина 6

IL10 (англ. interleukin 10) – ген интерлейкина 10

GRIA1 (англ. gene of glutamate receptor, ionotropic, alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate 1) – ген ионотропного α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол пропионатного рецептора глутамата 1

GRIK3 (англ. gene of glutamate receptor, ionotropic, kainate 3) – ген ионотропного каинатного рецептора глутамата 3

GRIN1 (англ. gene of glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 1) - ген ионотропного рецептора глутамата N-метил-D-аспартат 1

GRIN2B (англ. gene of glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 2B) - ген ионотропного рецептора глутамата N-метил-D-аспартат 2B

LEPR (англ. leptine receptor) – ген рецептора лептина

LPL (англ. lipoproteinlipase) - гена липопротеинлипазы

LRP5 (англ. low-density lipoprotein receptor-related protein 5) – ген рецептора липопротеинов низкой плотности

MAF (англ. minor allele frequency) – частота минорного аллеля

MC4R (melanocortin receptor 4) – ген рецептор меланокортина 4 типа

NMDAR (англ. N-methyl-D-aspartate receptor) – рецептор N-метил-D-аспартата

OR (англ. odds ratio) - показатель соотношения шансов

P^{ADJ} – статистическая значимость различий в многофакторном анализе

P_{Bonf} - статистическая значимость различий с поправкой Бонферони

PPARG (англ. peroxisome proliferator-activated receptor gamma) – ген активируемого пролифераторами пероксисом рецептора гамма

R^2 – коэффициент детерминации

ROC (англ. receiver operating characteristic) – рабочая характеристика приемника

SNP (англ. single nucleotide polymorphism) – однонуклеотидный полиморфизм

TCF7L2 (англ. transcription factor 7 like 2) – ген фактора транскрипции 7-подобного 2

TNFA (англ. tumor necrosis factor α) – ген фактор некроза опухоли α

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.А. Александров [и др.] // Сахарный диабет. – 2019. – № 9. – С. 1-211.
2. Аметов, А.С. Комплексная метаболическая протекция как современная стратегия управления сахарным диабетом 2 типа / А.С. Аметов, О.В. Цыганкова // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т.10, № 2. – С. 93-104.
3. Анализ ассоциаций полиморфного маркера rs7903146 гена TCF7L2 с сахарным диабетом 2 типа в татарской этнической группе, проживающей в Башкортостане / Д.Ш. Авзалетдинова, Л.Ф. Шарипова, О.В. Кочетова [и др.] // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 119-124.
4. Анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов LEPR (rs1137100), LRP5 (rs3736228) и LPL (rs320) с риском развития сахарного диабета 2-го типа / О.В. Кочетова, Д.Ш. Авзалетдинова Л.Ф. Шарипова [и др.] // Генетика. – 2019. – Т. 55, № 4. – С. 458-467.
5. Анализ ассоциаций полиморфных маркеров гена TCF7L2 с сахарным диабетом 2-го типа у жителей Республики Татарстан / Ф.В. Валеева, Т.А. Киселева, К.Б. Хасанова [и др.] // Медицинский альманах. – 2017. – Т. 6, № 51. – С. 126-129.
6. Анализ ассоциации полиморфных маркеров генов ADIPOQ, ADIPOR1 и ADIPOR2 с сахарным диабетом 2 типа / Д.С. Ходырев, А.Г. Никитин, А.Н. Бровкин [и др.] // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18, № 2. – С. 5-11.
7. Анализ взаимодействия аллелей генов липидного обмена при дислипидемии / И.В. Николаев, Р.В. Мулюкова, Л.Р. Каюмова [и др.] // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2014. – Т. 18, № 4-2. – С. 856-866.

8. Анализ пищевого поведения у больных сахарным диабетом 2 типа / Я.О. Бурлачко, В.А. Дударева, Л.А. Дударева [и др.] // Вопросы питания. – 2016. – Т. 85, № S2. – С. 70.
9. Анализ полигенных взаимодействий при формировании наследственной предрасположенности к сахарному диабету 2 типа / Л.Ф. Шарипова, Д.Ш. Авзалетдинова, О.В. Кочетова [и др.] // Сахарный диабет - пандемия XXI: сборник тезисов VIII (XXV) Всероссийского диабетологического конгресса с международным участием. – М., 2018. – С. 229-230.
10. Ассоциации вариантов гена фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) и генов цитокинов (IL1B, IL4, IL6, IL10, TNFA) с сахарным диабетом 2 типа у женщин / В.И. Коненков, А.В. Шевченко, В.Ф. Прокофьев [и др.] // Сахарный диабет. – 2012. – № 3. – С. 4-10.
11. Ассоциация аллелей гена адипонектина с сахарным диабетом 2-го типа у жителей Башкортостана / Д.Ш. Авзалетдинова, О.В. Кочетова, Л.Ф. Шарипова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2019. – Т. 65, № 1. – С. 31-38
12. Ассоциация полиморфизма rs1799883 гена FABP2 с различными нарушениями углеводного обмена у жителей Республики Татарстан / Ф.В. Валеева, К.Б. Хасанова, Е.В. Валеева [и др.] // Медицинский альманах. – 2018. – № 6 (57). – С. 116-120.
13. Ассоциация полиморфного маркера rs1801282 гена pparg2 с диабетической нефропатией / Д.Ш. Авзалетдинова, Л.Ф. Шарипова, О.В. Кочетова [и др.] // Генетика. - 2016. - Т. 52, № 8. - С. 985-990.
14. Ассоциация полиморфных вариантов генов fto и mc4r с развитием ожирения в популяции татар / О.В. Кочетова, Г.Ф. Корытина, Л.З. Ахмадишина [и др.] // Генетика. - 2015. - Т. 51, № 2. - С. 248-255.
15. Ассоциация полиморфных маркеров rs7903146 гена TCF7L2 и rs1801282 гена PPARG (Pro12Ala) с сахарным диабетом 2 типа в Новосибирской области / И.А. Бондарь, М.Л. Филипенко, О.Ю. Шабельникова, Е.А. Соколова // Сахарный диабет. – 2013. – Т. 16, № 4. – С. 17-22.

16. Ассоциация полиморфных маркеров гена *ccl2* с эссенциальной гипертензией / Т.Р. Насибуллин, В.А. Белоногова, И.А. Туктарова [и др.] // Генетика. - 2011. - Т. 47, № 9. - С. 1262-1266.
17. Ассоциация полиморфных маркеров гена *TCF7L2* с сахарным диабетом типа 2 / А.Г. Никитин, В.А. Потапов, А.Н. Бровкин [и др.] // Клиническая практика. – 2014. – Т. 5, № 1. – С. 4-11.
18. Белки острой фазы и адипоцитокينات в сыворотке крови у женщин с сахарным диабетом 2 типа: взаимосвязи с композитным составом тела и колебаниями гликемии / В.В. Климонтов, Н.В. Тянь, О.Н. Фазуллина [и др.] // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 10. – С. 35-41.
19. Беспалов, А.Ю. Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов / А.Ю. Беспалов, Э.Э. Звартау. – СПб.: Невский Диалект, 2000. – 297 с.
20. Вахмистров, А.В. Клинико-психологический анализ нарушений пищевого поведения при ожирении / А.В. Вахмистров, Т.Г. Вознесенская, С.И. Посохов // Журнал неврологии и психиатрии. – 2001. – Т. 1. – С. 19-24.
21. Вахромеева, К.А. Полиморфные генетические маркеры сахарного диабета 2 типа в русской популяции / К.А. Вахромеева, Л.А. Суплотова, В.В. Носиков // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62, № 5. – С. 10-11.
22. Вахромеева, К.А. Полиморфные генетические маркеры сахарного диабета 2-го типа и их ассоциации с клинико-метаболическими показателями в русской популяции: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.02 / Вахромеева Ксения Александровна. – Тюмень, 2015. – 24 с.
23. Вербовой, А.Ф. Адипокины и метаболические показатели у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с подагрой // А.Ф. Вербовой, И.А. Цанова, Н.И. Вербовая // Ожирение и метаболизм. – 2016. – Т. 13, № 1. – С. 20-24.
24. Вознесенская, Т.Г. Причины неэффективности лечения ожирения и способы ее преодоления / Т.Г. Вознесенская // Проблемы эндокринологии. – 2006. – Т. 52, № 6. – С. 51-54.

25. Вознесенская, Т.Г. Расстройства пищевого поведения при ожирении и их коррекция / Т.Г. Вознесенская // Фарматека. – 2009. – № 12. – С. 91-94.
26. Гареева, А.Э. Анализ ассоциации полиморфных вариантов гена *grin2b* с параноидной шизофренией и эффективностью терапии типичными нейролептиками у русских и татар из республики башкортостан / А.Э. Гареева, Д.Ф. Закиров, Э.К. Хуснутдинова // Генетика. - 2013. - Т. 49, № 9. - С. 1106.
27. Гареева, А.Э. Роль полигенных взаимодействий генов нейротрофической и нейромедиаторной системы в развитии предрасположенности к параноидной шизофрении / А.Э. Гареева, Э.К. Хуснутдинова // Генетика. – 2020. – Т. 56, № 1. – С. 89-97.
28. Генетические особенности дофаминергической нейромедиаторной системы у пациентов с сочетанием алкогольной зависимости и депрессии / А.Е. Николишин, В.М. Бродянский, Н.А. Чупрова [и др.] // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2019. – № 4-1. – С. 112-114.
29. Девялтовская, М.Г. Генетические механизмы шизофрении / М.Г. Девялтовская, И.М. Голоенко, О.А. Скугаревский // Военная медицина. – 2020. – № 2. – С. 118-126.
30. Дедов, И.И. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Г.Р. Галстян // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 104-112.
31. Диагностика и терапия расстройств пищевого поведения: мультидисциплинарный подход / Ю.Б. Барыльник, Н.В. Филиппова, А.А. Антонова [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. – 2018. – Т. 28, №1. – С. 50-57.
32. Закономерности анамнестических и антропометрических данных пациентов с сахарным диабетом отделения эндокринологии и остеопороза Клиник СамГМУ / Ю.В. Мякишева, Г.Н. Светлова, О.Я. Сказкина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 6. – С. 75.

33. Зеленкова-Захарчук, Т.А. Расстройства приема пищи у больных с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа / Т.А. Зеленкова-Захарчук // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23, № 4. – С. 326-331.

34. Змановская, Е.В. Девиантология (Психология отклоняющегося поведения) / Е.В. Змановская. – 2-е изд., испр. – М.: Academia, 2004. – 288 с.

35. Изучение полиморфного маркера rs266729 гена ADIPOQ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в российской популяции / А.М. Назарова, Х.Х. Шарафетдинов, О.А. Плотникова [и др.] // Вопросы диетологии. – 2018. – Т. 8, № 3. – С. 11-17.

36. Имаева, Э.Б. Роль полиморфизма генов регуляции сосудистого тонуса и молекул межклеточной адгезии в формировании предрасположенности к эссенциальной гипертензии у мужчин: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.02.07 / Имаева Эльвира Богдановна. – Белгород, 2017. – 25 с.

37. Исследование роли полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме глюкокортикостероидов, в развитии и течении бронхиальной астмы у индивидов из Республики Башкортостан / О.Н. Савельева, А.С. Карунас, Ю.Ю. Федорова [и др.] // Медицинская генетика. – 2022. – Т. 21, № 8. – С. 40-43.

38. Комбинации генотипов регуляторов ангиогенеза и лимфангиогенеза, ассоциированные с хронической болезнью почек, у больных сахарным диабетом 2 типа / В.В. Климонтов, Д.М. Булумбаева, Н.В. Тянь [и др.] // Лимфология: от фундаментальных исследований к медицинским технологиям : материалы XII международной конференции, посвященной 25-летию Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии. – Новосибирск, 2016. – С. 107-108.

39. Комплексный анализ ассоциации полиморфизма генов воспаления с инфарктом миокарда / М.А. Судомоина, Т.С. Сухина, Р.М. Барсова [и др.] // Молекулярная биология. - 2010. - Т. 44, № 3. - С. 463-471.

40. Контроль гликемии и выбор антигипергликемической терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19: консенсусное решение совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов / И.И. Дедов, Н.Г.

Мокрышева, М.В. Шестакова [и др.] // Сахарный диабет. – 2022. – Т. 25, № 1. – С. 27-49.

41. Концентрации адипокинов в сыворотке крови у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: взаимосвязи с распределением, гипертрофией и васкуляризацией подкожной жировой ткани / В.В. Климонтов, Д.М. Булумбаева, Н.П. Бгатова [и др.] // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, № 4. – С. 336-347.

42. Коррекция нарушений пищевого поведения у пациентов с ожирением / М.И. Фадеева, Л.В. Савельева, Ю.Ю. Голубкина [и др.] // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 7, № 2. – С. 51-59.

43. Коэкспрессия глутаматергических генов и генов аутистического спектра в гиппокампе у самцов мышей с нарушением социального поведения / И.Л. Коваленко, А.Г. Галямина, Д.А. Смагин, Н.Н. Кудрявцева // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2020. – Т. 24, № 2. – С. 191-199.

44. Кутихин, А.Г. Современные тенденции статистической обработки данных и представления результатов в кандидатных генетико-эпидемиологических исследованиях / А.Г. Кутихин, А.Е. Южалин, А.В. Понасенко // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – Т. 2, № 2. – С. 77-82.

45. Лобашова, В.Л. Оценка нарушений пищевого поведения у пациентов с сахарным диабетом на основании опросника ЕАТ-26 / В.Л. Лобашова, А.П. Шепелькевич // Персонализированная медицина и практическое здравоохранение: сборник тезисов VIII (XXVI) национального конгресса эндокринологов с международным участием. – М., 2019. – С. 174.

46. Максим, О.В. От нарушений пищевого поведения к ожирению: вопросы диагностики и нейроэндокринной регуляции / О.В. Максим, В.В. Салухов // Consilium Medicum. – 2022. – Т. 24, № 4. – С. 234-241.

47. Маниатис, Т. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование / Т. Маниатис, Э. Фрич, Д. Сэмбрук. – М.: Мир, 1984. – 480 с.

48. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Г.А. Мельниченко [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 5-99.
49. Менделевич, В.Д. Психология девиантного поведения / В.Д. Менделевич. – СПб.: Речь, 2005. – 445 с.
50. Михайлова, А.П. Вопросы квалификации и психологической диагностики пищевого поведения в норме и при его нарушениях / А.П. Михайлова, Д.А. Иванова, А.В. Штрахова // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Психология. – 2019. – Т. 12, № 1. – С. 97-117.
51. Ожирение как неинфекционная эпидемия XXI века. Современные представления о патогенезе, рисках и подходах к фармакотерапии / А.С. Аметов, Е.Ю. Пашкова, З.Д. Рамазанова, М.Н. Дарсигова // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 57-66.
52. Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов. Коллективная монография / О.М. Драпкина, И.В. Самородская, М.А. Старинская [и др.]. – М.: НМИЦ ТПМ Минздрава России, 2021. – 174 с.
53. Осокина, И.В. Изучение генетической предрасположенности к сахарному диабету 2 типа в якутской популяции / И.В. Осокина, Ф.А. Платонов // Евразийский Союз Ученых (ЕСУ). – 2018. – Т. 4, № 49. – С. 53-57.
54. От индивидуальных особенностей пищевого поведения к формированию абдоминального ожирения / Л.В. Квиткова, С.А. Смакотина, Ю.М. Сотникова, С.Ф. Зинчук // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 8, № 3. – С. 22-29.
55. Панина, Т.А. Оценка пищевого поведения у больных сахарным диабетом / Т.А. Панина // Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. – 2018. – Т. 7, № 3 (24). – С. 129-130.
56. Пищевое поведение и метаболические нарушения: что первостепенно / М.Г. Русаленко, И.Г. Савастеева, С.В. Панкова, В.В. Сукристый // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2020. – № 2(24). – С. 25-32.

57. Поиск ассоциаций полиморфных генетических маркеров с сахарным диабетом 2 типа в русской популяции / Л.А. Суплотова, К.А. Вахромеева, Л.Н. Бельчикова, В.В. Носиков // Медицинская наука и образование Урала. – 2014. – Т. 15, № 4. – С. 25-28.
58. Полиморфизмы генов цитокинов и матриксных металлопротеиназ, ассоциированные с ишемической болезнью сердца, у больных сахарным диабетом 2-го типа / В.В. Климонтов, А.В. Шевченко, Н.В. Тянь [и др.] // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 8. – С. 5-10.
59. Потапов, В.А. Поиск генетических маркеров, определяющих предрасположенность к сахарному диабету 2 типа: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.01.03 / Потапов Виктор Андреевич. – М., 2010. – 24 с.
60. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа-Сфера, 2002. – 305 с.
61. Роль нейротрансмиттеров в регуляции энергетического гомеостаза и возможности медикаментозной коррекции его нарушений при ожирении / И.И. Дедов, Е.А. Трошина, Н.В. Мазурина [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2016. – Т. 13, № 1. – С. 9-15.
62. Салмина-Хвостова, О.И. Расстройства пищевого поведения при ожирении (эпидемиологический, клинико-динамический, реабилитационный аспекты) / О.И. Салмина-Хвостова // Вестник психиатрии и психологии Чувашии. – 2009. – № 5. – С. 19-29.
63. Сидоров, А.В. Психологические модели переедания и ожирения / А.В. Сидоров // Российский психологический журнал. – 2011. – Т. 8, № 3. – С. 30-40.
64. Скугаревский, О.А. Нарушения пищевого поведения / О.А. Скугаревский. – Минск: БГМУ, 2007. – 340 с.
65. Совместное влияние генетических факторов, возраста и курения на риск развития инфаркта миокарда / Г.Ж. Осьмак, Н.А. Матвеева, Б.В. Титов [и др.] // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 12. – С. 5-10.

66. Старшенбаум, Г.В. Аддиктология. Психология и психотерапия зависимостей / Г.В. Старшенбаум. – М.: Когито-Центр, 2006. – 368 с.
67. Судомоина, М.А. Комплексный анализ ассоциации полиморфизма генов воспаления с инфарктом миокарда / М.А. Судомоина, Т.С. Сухинина, Р.М. Барсова // Молекулярная биология. – 2010. – Т. 44, № 3. – С. 463-471.
68. Типы нарушений пищевого поведения / В.А. Дадаева, Р.А. Еганян, А.И. Королев [и др.] // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, № 4. – С. 113-119.
69. Характеристики пищевого поведения и уровень гормонов, регулирующих аппетит, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и индексом массы тела выше 35 кг/м² / Е.В. Тихоненко, У.А. Цой, Е.Ю. Васильева, А.Ю. Бабенко // Ожирение и метаболизм. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 30-38.
70. Шварц, В. Воспаление жировой ткани. Часть 2. Патогенетическая роль при сахарном диабете 2 типа / В. Шварц // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 5. – С. 43–48.
71. Шестакова, М.В. Возможна ли длительная ремиссия или излечение сахарного диабета 2-го типа в XXI веке? / М.В. Шестакова, И.А. Складник, И.И. Дедов // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 10. – С. 4-11.
72. Ширинкина, А.С. Генетические факторы предрасположенности к сахарному диабету 2 типа / А.С. Ширинкина, А.Ю. Максимов // Вестник Пермского федерального исследовательского центра. – 2020. – № 2. – С. 66-73.
73. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24, № 3. – С. 204-221.
74. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity / E. Zeggini, T.M. Frayling, N.J. Timpson [et al.] // Science. – 2007. – Vol. 316, № 5826. – P. 889–994.

75. A functional polymorphism of the TNF-alpha gene that is associated with type 2 DM / S. Susa, M. Daimon, J. Sakabe [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2008. – Vol. 369, № 3. – P. 943–947.

76. A genome-wide association study in the Japanese population identifies susceptibility loci for type 2 diabetes at UBE2E2 and C2CD4A-C2CD4B / T. Yamauchi, K. Hara, S. Maeda [et al.] // *Nat. Genet.* – 2010. – Vol. 42, № 10. – P. 864–868.

77. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiply susceptibility variants / L.J. Scott, K.L. Mohlke, L.L. Bonnycastle [et al.] // *Science.* – 2007. – Vol. 316, № 5829. – P. 1341–1345.

78. A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans / A.V. Favorov, T.V. Andreewski, M.A. Sudomoina [et al.] // *Genetics.* – 2005. – Vol. 171, № 4. – P. 2113–21.

79. A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity / S.S. Deeb, L. Fajas, M. Nemoto [et al.] // *Nat. Genet.* – 1998. – Vol. 20, № 3. – P. 284–287.

80. A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression / N. Diazgranados, L. Ibrahim, N.E. Brutsche [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2010. – Vol. 67, № 8. – P. 793–802.

81. A role for exercise in attenuating unhealthy food consumption in response to stress / S. Leow, B. Jackson, J.A. Alderson [et al.] // *Nutrients.* – 2018. – Vol. 10, №2. – P. 176.

82. A serotonin and melanocortin circuit mediates D-fenfluramine anorexia / Y. Xu, J.E. Jones, D.A. Lauzon [et al.] // *J. Neurosci.* – 2010. – Vol. 30, № 44. – P. 14630–14634.

83. A unique metabolic syndrome causes obesity in the melanocortin-3 receptor-deficient mouse / A.A. Butler, R.A. Kesterson, K. Khong [et al.] // *Endocrinology.* – 2000. – Vol. 141, № 9. – P. 3518–3521.

84. Activation of invariant natural killer T cells by lipid excess promotes tissue inflammation, insulin resistance, and hepatic steatosis in obese mice / L. Wu, V.V. Parekh, C.L. Gabriel [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2012. – Vol. 109, № 19. – P. e1143–e1152.
85. Adipocytes secrete leukotrienes: contribution to obesity-associated inflammation and insulin resistance in mice / I. Mothe-Satney, C. Filloux, H. Amghar [et al.] // *Diabetes.* – 2012. – Vol. 61, № 9. – P. 2311-2319.
86. Adiponectin acts in the brain to decrease body weight / Y. Qi, N. Takahashi, S.M. Hileman [et al.] // *Nat. Med.* – 2004. – Vol. 10, № 5. – P. 524-529.
87. Adiponectin and adiponectin receptor gene variants in relation to type 2 diabetes and insulin resistance-related phenotypes / V.A. Potapov, D.A. Chistiakov, A. Dubinina [et al.] // *Rev. Diabet. Stud.* – 2008. – Vol. 5, № 1. – P. 28-37.
88. ADIPOQ polymorphisms are associated with type 2 diabetes mellitus: a metaanalysis study / H. Chu, M. Wang, D. Zhong [et al.] // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2013. – Vol. 29, № 7. – P. 532-545.
89. Adipose natural killer cells regulate adipose tissue macrophages to promote insulin resistance in obesity / B.C. Lee, M.S. Kim, M. Pae [et al.] // *Cell Metab.* – 2016. – Vol. 23, № 4. – P. 685–698.
90. Adipose tissue remodeling: its role in energy metabolism and metabolic disorders / S.S. Choe, J.Y. Huh, I.J. Hwang [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2016. – Vol. 7. – P. 30.
91. Adipose type one innate lymphoid cells regulate macrophage homeostasis through targeted cytotoxicity / S. Boulouvar, X. Michelet, D. Duquette [et al.] // *Immunity.* – 2017. – Vol. 46, № 2. – P. 273–286.
92. Ahmed, I.H. SNP rs1137101 leptin receptor gene lepr as a risk factor for type 2 diabetes / I.H. Ahmeda, Z.H. Ghali // *Am. Sci. Res. J. Engineer. Technol. Sciences.* – 2018. – Vol. 38, № 2. – P. 341-347.
93. Amylin causes anorexigenic effects via the hypothalamus and brain stem in chicks / M.A. Cline, W. Nandar, M.L. Smith [et al.] // *Regul. Pept.* – 2008. – Vol. 146, № 1-3. – P. 140-146.

94. Anhedonia requires MC4R-mediated synaptic adaptations in nucleus accumbens / B.K. Lim, K.W. Huang, B.A. Grueter [et al.] // *Nature*. – 2012. – Vol. 487, № 7406. – P. 183–189.
95. Anorexia nervosa and major depression: shared genetic and environmental risk factors / T.D. Wade, C.M. Bulik, M. Neale, K.S. Kendler // *Am. J. Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157, № 3. – P. 469-471.
96. Anti-inflammatory effects of nicotinic acid in adipocytes demonstrated by suppression of fractalkine, RANTES, and MCP-1 and upregulation of adiponectin / J.E. Digby, E. McNeill, O.J. Dyar [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2010. – Vol. 209, № 1. – P. 89–95.
97. Apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) is required for obesity-associated recruitment of inflammatory macrophages into adipose tissue / J. Kurokawa, H. Nagano, O. Ohara [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2011. – Vol. 108, № 29. – P. 12072-71207.
98. Are eating disorders risk factors for type 2 diabetes? A systematic review and meta-analysis / R. Nieto-Martínez, J.P. González-Rivas, J.R. Medina-Inojosa [et al.] // *Curr. Diab. Rep.* – 2017. – Vol. 17, № 12. – P. 138.
99. Assessment of voluntary ethanol consumption and the effects of a melanocortin (MC) receptor agonist on ethanol intake in mutant C57BL/6J mice lacking the MC-4 receptor / M. Navarro, J.M. Lerma-Cabrera, F. Carvajal [et al.] // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 2011. – Vol. 35, № 6. – P. 1058–1066.
100. Association analysis of canonical wnt signalling genes in diabetic nephropathy / D.H. Kavanagh, D.A. Savage, C.C. Patterson [et al.] // *PLoS ONE*. – 2011. – Vol. 6, № 8. – P. e23904.
101. Association analysis of GRIN2B, encoding N-methyl-D-aspartate receptor 2B subunit, and Alzheimer's disease / D. Seripa, M.G. Matura, M. Franceschi [et al.] // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* – 2008. – Vol. 25, № 3. – P. 287–292.
102. Association between a CCL17 genetic variant and risk of coronary artery disease in a Chinese Han population / Y. Ye, X. Yang, B. Long [et al.] // *Circ. J.* – 2018. – Vol. 82, № 1. – P. 224–231.

103. Association between chemokine receptor 5 (CCR5) delta32 gene variant and atherosclerosis: a meta-analysis of 13 studies / Z. Zhang, J. Liu, H. Wang [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 8, № 1. – P. 658.
104. Association between MC4R rs17782313 polymorphism and overeating behaviours / Z. Yilmaz, C. Davis, N.J. Loxton [et al.] // *Int. J. Obes. (Lond).* – 2015. – Vol. 39, № 1. – P. 114–120.
105. Association between n-methyl-d-aspartate receptor subunit 2b gene polymorphisms and personality traits in a young japanese population / S. Narita, Y. Onozawa, E. Yoshihara [et al.] // *East Asian Arch. Psychiatry.* – 2018. – Vol. 28, № 2. – P. 45-52.
106. Association between the A-2518G polymorphism in the monocyte chemoattractant protein-1 gene and insulin resistance and type 2 diabetes mellitus / E. Simeoni, M.M. Hoffmann, B.R. Winkelmann [et al.] // *Diabetologia.* – 2004. – Vol. 47, № 9. – P. 1574-1580.
107. Association of -1382A>G CCL11 gene variant with ischemic stroke, its subtypes and hemorrhagic stroke in a South Indian population / S. Roy, S. Das, A. Munshi [et al.] // *Neurol. India.* – 2014. – Vol. 62. – P. 387-392.
108. Association of CDKAL1, IGF2BP2, CDKN2A/B, HHEX, SLC30A8, and KCNJ11 with susceptibility to type 2 diabetes in a Japanese population / S. Omori, Y. Tanaka, A. Takahashi [et al.] // *Diabetes.* – 2008. – Vol. 57, № 3. – P. 791–795.
109. Association of chemokines and their receptors genes polymorphisms with risk of myocardial infarction / X. Xu, L. Wang, H. Liu [et al.] // *Chin. J. Med. Gen.* – 2013. – Vol. 30. – P. 601-607.
110. Association of genetic variation in FTO with risk of obesity and type 2 diabetes with data from 96,551 East and South Asians / H. Li, T.O. Kilpeläinen, C. Liu [et al.] // *Diabetologia.* – 2012. – Vol. 55, № 4. – P. 981–995.
111. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study / I.M. Stratton, A.I. Adler, H.A. Neil [et al.] // *BMJ.* – 2000. – Vol. 321, № 7258. – P. 405–412.

112. Association of interleukin-4 promoter polymorphisms in Taiwanese patients with type 2 diabetes mellitus / K.T. Ho, M.Y. Shiau, Y.H. Chang [et al.] // *Metabolism*. – 2010. – Vol. 59, № 12. – P. 1717-1722.
113. Association of MCP-1 rs1024611 polymorphism with diabetic foot ulcers / N. Su, N. Zhao, G. Wang [et al.] // *Medicine*. – 2018. – Vol. 97, № 28. – P. e11232.
114. Association of peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene Pro12Ala and C161T polymorphisms with metabolic syndrome / L. Dongxia, H. Qi, L. Lisong, G. Jincheng // *Circ. J.* – 2008. – Vol. 72, № 4. – P. 551–557.
115. Association of polymorphisms in monocyte chemoattractant protein-1 promotor with diabetic kidney failure in Korean patients with type 2 diabetes mellitus / J.Y. Moon, L. Jeong, S. Lee [et al.] // *J. Korean Med. Sci.* – 2007. – Vol. 22. – P. 810–814.
116. Association of RANTES G-403A gene polymorphism with increased risk of coronary arteriosclerosis / E. Simeoni, B.R. Winkelmann, M.M. Hoffmann [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2004. – Vol. 25, № 16. – P. 1438–1446.
117. Association of rs7903146 (IVS3C/T) and rs290487 (IVS3C/T) polymorphisms in TCF7L2 with type 2 diabetes in 9,619 Han Chinese population / J. Wang, L. Li, J. Zhang [et al.] // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8, № 3. – P. e59053.
118. Association of rs7903146, rs12255372, and rs290487 polymorphisms in TCF7L2 gene with type 2 diabetes in an Iranian Kurdish ethnic group / S. Shokouhi, A. Delpisheh, K. Haghani [et al.] // *Clin. Lab.* – 2014. – Vol. 60, № 8. – P. 1269-1276.
119. Association of serum MCP-1 concentration and MCP-1 polymorphism with insulin resistance in Japanese individuals with obese type 2 diabetes / K. Kouyama, K. Miyake, M. Zenibayashi [et al.] // *Kobe J. Med. Sci.* – 2008. – Vol. 53, № 6. – P. 345-354.
120. Association of the Pro 12Ala polymorphism in the PPAR-gamma2 gene with 3-year incidence of type 2 diabetes and body weight change in the Finnish Diabetes Prevention Study / V.I. Lindi, M.I. Uusitupa, J. Lindstrom [et al.] // *Diabetes*. – 2002. – Vol. 51, № 8. – P. 2581-2586.

121. Association of the rs7903146 single nucleotide polymorphism at the Transcription Factor 7-like 2 (TCF7L2) locus with type 2 diabetes in Brazilian subjects / G.B. Barra, L.A. Dutra, S.C. Watanabe [et al.] // *Arq. Brasil. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 56, № 8. – P. 479-484.
122. Association of TNF- α 308G/A and LEPR Gln223Arg polymorphisms with the risk of type 2 diabetes mellitus / M. Trapali, D. Houhoula, A. Batrinou [et al.] // *Genes.* – 2022. – Vol. 13, № 1. – P. 59.
123. Association study of polymorphisms in N-methyl-D-aspartate receptor 2B subunits (GRIN2B) gene with Korean alcoholism / J.H. Kim, M. Park, S.Y. Yang [et al.] // *Neurosci. Res.* – 2006. – Vol. 56, № 2. – P. 220–223.
124. Associations between DSM-IV mental disorders and diabetes mellitus: a role for impulse control disorders and depression / P. de Jonge, J. Alonso, D.J. Stein [et al.] // *Diabetologia.* – 2014. – Vol. 57, № 4. – P. 699–709.
125. Atopic dermatitis is associated with a functional mutation in the promotor of the C-C chemokine RANTES / R.G. Nickel, V. Casolaro, U. Wahn [et al.] // *J. Immunol.* – 2000. – Vol. 164, № 3. – P. 1612–1616.
126. B cells promote inflammation in obesity and type 2 diabetes through regulation of T-cell function and an inflammatory cytokine profile / J. DeFuria, A.C. Belkina, M. Jagannathan-Bogdan [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2013. – Vol. 110, № 13. – P. 5133-5138.
127. B cells promote insulin resistance through modulation of T cells and production of pathogenic IgG antibodies / D.A. Winer, S. Winer, L. Shen [et al.] // *Nat. Med.* – 2011. – Vol. 17, № 5. – P. 610-617.
128. Benjamini, Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing / Y. Benjamini, Y. Hochberg // *J. R. Statist. Soc. B (Methodological).* – 1995. – Vol. 57, № 1. – P. 289-300.
129. Binge eating disorder and medical comorbidities in bariatric surgery candidates / J.E. Mitchell, W.C. King, W. Pories [et al.] // *Int. J. Eat. Disord.* – 2015. – Vol. 48, № 5. – P. 471-476.

130. Brikos, C. Signalling of toll-like receptors / C. Brikos, L.A. O'Neill // *Handb. Exp. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 183. – P. 21–50.
131. Bruch, H. Eating Disorders: obesity, anorexia nervosa, and the person within / H. Bruch. – N. Y.: Basic Books, 1973. – 396 p.
132. Bulik, C.M. Medical and psychiatric morbidity in obese women with and without binge eating / C.M. Bulik, P.F. Sullivan, K.S. Kendler // *Int. J. Eat. Disord.* – 2002. – Vol. 32, № 1. – P. 72–78.
133. CCL17 and IL-10 as effectors that enable alternatively activated macrophages to inhibit the generation of classically activated macrophages / T. Katakura, M. Miyazaki, M. Kobayashi [et al.] // *J. Immunol.* – 2004. – Vol. 172, № 3. – P. 1407–1413.
134. CCL2 gene polymorphism is associated with post-transplant diabetes mellitus / E. Dabrowska-Zamojcin, M. Romanowski, V. Dziedziejko [et al.] // *Int. Immunopharmacol.* – 2016. – Vol. 32. – P. 62–65.
135. CCL2 serum levels and adiposity are associated with the polymorphic phenotypes -2518A on CCL2 and 64ILE on CCR2 in a Mexican population with insulin resistance / M.O. Guzmán-Ornelas, M.H. Petri, M. Vázquez-Del Mercado [et al.] // *J. Diabetes Res.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 5675739.
136. CCL2, CCL5, IL4 and IL15 gene polymorphisms in women with gestational diabetes mellitus / J. Teler, M. Tarnowski, K. Safranow [et al.] // *Horm. Metab. Res.* – 2017. – Vol. 49, № 1 – P. 10–15.
137. Central administration of resistin promotes short-term satiety in rats / S. Tovar, R. Nogueiras, L.Y. Tung [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2005. – Vol. 153, № 3. – P. 1–5.
138. Central effects of monosodium glutamate on feeding behavior in adult Long-Evans rats / A. Stricker-Krongrad, B. Beck, J.P. Nicolas, C. Burlet // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 1992. – Vol. 43, № 3. – P. 881–886.
139. Characterization of pancreatic NMDA receptors as possible drug targets for diabetes treatment / J. Marquard, S. Otter, A. Welters [et al.] // *Nat. Med.* – 2015. – Vol. 21, № 4. – P. 363–72.

140. Characterization of the hyperphagic response to dietary fat in the MC4R knockout mouse / D. Srisai, M.P. Gillum, B.L. Panaro [et al.] // *Endocrinology*. – 2011. – Vol. 152, № 3. – P.890–902.
141. Chemokine receptor mutant CX3CR1-M280 has impaired adhesive function and correlates with protection from cardiovascular disease in humans / D. H. McDermott, A. M. Fong, Q. Yang [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 111, № 8. – P. 1241–1250.
142. Chemokines in prediabetes and type 2 diabetes: a meta-analysis / X. Pan, A. C. Kaminga, S. W. Wen, A. Liu // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 622438.
143. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance / H. Xu, G.T. Barnes, Q. Yang [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112, № 12. – P. 1821–1830.
144. Cirulli, E.T. Uncovering the roles of rare variants in common disease through whole-genome sequencing / E.T. Cirulli, D.B. Goldstein // *Nat. Rev. Genet.* – 2010. – Vol. 11. – P. 415-425.
145. Clinical update: cardiovascular disease in diabetes mellitus: atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes mellitus – mechanisms, management, and clinical considerations / C.C. Low Wang, C.N. Hess, W.R. Hiatt, A.B. Goldfine // *Circulation*. – 2016. – Vol. 133, № 24. – P. 2459–2502.
146. Colagiuri, S. Diabetes: therapeutic options / S. Colagiuri // *Diabetes Obes. Metab.* – 2010. – Vol. 12, № 6. – P. 463-473.
147. Combinations of polymorphic markers of chemokine genes, their receptors and acute phase protein genes as potential predictors of coronary heart diseases / T.R. Nasibullin, L.F. Yagafarova, I.R. Yagafarov [et al.] // *Acta Naturae*. – 2016. – Vol. 8, № 1. – P. 111-116.
148. Combinations of SNP genotypes from the wellcome trust case control study of bipolar patients / E. Mellerup, M.B. Jørgensen, H. Dam, G.L. Møller // *Acta Neuropsychiatry*. – 2018. – Vol. 30, № 2. – P. 106-110.
149. Combined risk allele score of eight type 2 diabetes genes is associated with reduced first-phase glucose-stimulated insulin secretion during hyperglycemic clamps /

L.M. Hart, A.M. Simonis-Bik, G. Nijpels [et al.] // *Diabetes*. – 2010. – Vol. 59, № 1. – P. 287-292.

150. Common genetic background in anorexia nervosa and obsessive compulsive disorder: preliminary results from an association study / S. Mas, M.T. Plana, J. Castro-Fornieles [et al.] // *J. Psychiatr. Res.* – 2013. – Vol. 47, № 6. – P. 747-754.

151. Common genetic variation near MC4R has a sex-specific impact on human brain structure and eating behavior / A. Horstmann, P. Kovacs, S. Kabisch [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 9. – P. e74362.

152. Common polymorphism near the MC4R gene is associated with type 2 diabetes: data from a meta-analysis of 123,373 individuals / B. Xi, F. Takeuchi, G.R. Chandak [et al.] // *Diabetologia*. – 2012. – Vol. 55, № 10. – P. 2660–2666.

153. Common variants of IL6, LEPR, and PBEF1 are associated with obesity in Indian children / R. Tabassum, Y. Mahendran, O.P. Dwivedi [et al.] // *Diabetes*. – 2012. – Vol. 61, № 3. – P. 626-31.

154. Common variants of inflammatory cytokine genes are associated with risk of nephropathy in type 2 diabetes among Asian Indians / T.S. Ahluwalia, M. Khullar, M. Ahuja [et al.] // *PLoS ONE*. – 2009. – Vol. 4, № 4. – P. e5168.

155. Comparison of eating behaviors in newly diagnosed NIDDM patients and case-matched control subjects / J. Kenardy, M. Mensch, K. Bowen, S.A.A. Pearson // *Diabetes Care*. – 1994. – Vol. 17, № 10. – P. 1197–1199.

156. Cooperation between brain and islet in glucose homeostasis and diabetes / M.W. Schwartz, R.J. Seeley, M.H. Tschöp [et al.] // *Nature*. – 2013. – Vol. 503, № 7474. – P. 59–66.

157. CX3CR1 is required for monocyte homeostasis and atherogenesis by promoting cell survival / L. Landsman, L. Bar-On, A. Zerneck [et al.] // *Blood*. – 2009. – Vol. 113, № 4. – P. 963–972.

158. Decreased TCF7L2 protein levels in type 2 diabetes mellitus correlate with downregulation of GIP- and GLP-1 receptors and impaired beta-cell function / L. Shu,

A.V. Matveyenko, J. Kerr-Conte [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 2009. – Vol. 18, № 13. – P. 2388–2399.

159. Deficiency in CCR5 but not CCR1 protects against neointima formation in atherosclerosis prone mice: involvement of IL-10 / A. Zerneck, E.A. Liehn, J.L. Gao [et al.] // *Blood.* – 2006. – Vol. 107, № 11. – P. 240–4243.

160. Delgado, T.C. Glutamate and GABA in appetite regulation / T.C. Delgado // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2013. – Vol. 15, № 4. – P. 103.

161. Dellava, J.E. Generalized anxiety disorder and anorexia nervosa: evidence of shared genetic variation / J.E. Dellava, K.S. Kendler, M.C. Neale // *Depress. Anxiety.* – 2011. – Vol. 28, № 8. – P. 728-733.

162. Depletion of epithelial stem-cell compartments in the small intestine of mice lacking Tcf-4 / V. Korinek, N. Barker, P. Moerer [et al.] // *Nat. Genet.* – 1998. – Vol. 19, № 4. – P. 379-383.

163. Diabetes and inflammation: fundamental aspects and clinical implications / C. Garcia, B. Feve, P. Ferré P [et al.] // *Diabetes Metab.* – 2010. – Vol. 36, № 5. – P. 327–338.

164. DRD and GRIN2B polymorphisms and their association with the development of impulse control behaviour among Malaysian Parkinson's disease patients / S.Z. Abidin, E.L. Tan, S.C. Chan [et al.] // *BMC Neurology.* – 2015. – Vol. 15. – P. 59.

165. Eating behavior in obese patients with and without type 2 diabetes mellitus / E. Mannucci, F. Tesi, V. Ricca [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2002. – Vol. 26, № 6. – P. 848–53.

166. Effect of serotonergic anorectics on food intake and induction of Fos in brain of mice with disruption of melanocortin 3 and/or 4 receptors / N.E. Rowland, K.J. Fakhar, K.L. Robertson, C. Haskell-Luevano // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2010. – Vol. 97, № 1. – P. 107–111.

167. Effects of common polymorphisms in the MTHFR and ACE genes on diabetic peripheral neuropathy progression: a meta-analysis / S. Wu, Y. Han, Q. Hu [et al.] // *Mol. Neurobiol.* – 2017. – Vol. 54, № 4. – P. 2435-2444.

168. Ellacott, K.L. The role of the central melanocortin system in the regulation of food intake and energy homeostasis: lessons from mouse models / K.L. Ellacott, R.D. Cone // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* – 2006. – Vol. 361, № 1471. – P. 1265-1274.
169. Eotaxin and obesity / A.R. Vasudevan, H. Wu, A.M. Xydakis [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91, № 1. – P. 256–261.
170. Evidence for gene-nutrient interaction at the PPARgamma locus / J. Luan, P.O. Browne, A.H. Harding [et al.] // *Diabetes.* – 2001. – Vol. 50, № 3. – P. 686–689.
171. Expansion of islet-resident macrophages leads to inflammation affecting beta cell proliferation and function in obesity / W. Ying, Y.S. Lee, Y. Dong [et al.] // *Cell Metab.* – 2019. – Vol. 29, № 2. – P. 457-474.
172. External eating, impulsivity and attentional bias to food cues / R. Hou, K. Mogg, B.P. Bradley [et al.] // *Appetite.* – 2011. – Vol. 56, № 2. – P. 424-427.
173. Fasting activation of AgRP neurons requires NMDA receptors and involves spinogenesis and increased excitatory tone / T. Liu, D. Kong, B.P. Shah [et al.] // *Neuron.* – 2012. – Vol. 73, № 3. – P. 511-522.
174. Ferrante Jr., A.W. Obesity-induced inflammation: a metabolic dialogue in the language of inflammation / A.W. Ferrante Jr. // *J. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 262, № 4. – P. 408–414.
175. Food demand and meal size in mice with single or combined disruption of melanocortin type 3 and 4 receptors / D. Atalayer, K.L. Robertson, C. Haskell-Luevano [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2010. – Vol. 298, № 6. – P. 1667–1674.
176. Fractalkine deficiency markedly reduces macrophage accumulation and atherosclerotic lesion formation in CCR2^{-/-} mice: evidence for independent chemokine functions in atherogenesis / N. Saederup, L. Chan, S.A. Lira, I.F. Charo // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117, № 13. – P. 1642–1648.
177. Fractalkine is a novel human adipochemokine associated with type 2 diabetes / R. Shah, C.C. Hinkle, J.F. Ferguson [et al.] // *Diabetes.* – 2011. – Vol. 60, № 5. – P. 1512–1518.

178. From airway inflammation to inflammatory bowel disease: eotaxin-1, a key regulator of intestinal inflammation / T. Adar, S. Shteingart, A. Ben Ya'acov [et al.] // Clin. Immunol. – 2014. – Vol. 153, № 1. – P. 199–208.
179. Gallwitz, B. Anorexigenic effects of GLP-1 and its analogues / B. Gallwitz // Handb. Exp. Pharmacol. – 2012. – Vol. 209. – P. 185-207.
180. Gauderman, W.J. Sample size requirements for association studies of gene-gene interaction / W.J. Gauderman // Am. J. Epidemiol. – 2002. – Vol. 155, № 5. – P. 478-484.
181. Geary, N. Pancreatic glucagon signals postprandial satiety / N. Geary // Neurosci. Biobehav. Rev. – 1990. – Vol. 14, № 3. – P. 323-338.
182. Gender-specific influence of the chromosome 16 chemokine gene cluster on the susceptibility to multiple sclerosis / D. Galimberti, D. Scalabrini, C. Fenoglio [et al.] // Neurol. Sci. – 2008. – Vol. 267, № 1-2. – P. 86–90.
183. Gene profiling of human adipose tissue during evoked inflammation in vivo / R. Shah, Y. Lu, C.C. Hinkle [et al.] // Diabetes. – 2009. – Vol. 58, № 10. – P. 2211–2219.
184. Genetic polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 Pro12Ala on ethnic susceptibility to diabetes in Uygur, Kazak and Han subjects / L.L. Li, X.L. Ma, J.X. Ran [et al.] // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2008. – Vol. 35, № 2. – P. 187–191.
185. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology / A.E. Locke, B. Kahali, S.I. Berndt [et al.] // Nature. – 2015. – Vol. 518, № 7538. – P. 197–206.
186. Genetic susceptibility, birth weight and obesity risk in young Chinese / J. Hong, J. Shi, L. Qi [et al.] // Int. J. Obes. – 2013. – Vol. 37, № 5. – P. 673–677.
187. Genetic variants associated with lean and obese type 2 diabetes in a Han Chinese population: a case-control study / X. Kong, X. Xing, J. Hong [et al.] // Medicine. – 2016. – Vol. 95, № 23. – P. e3841.

188. Genetic variants of the NMDA receptor influence cortical excitability and plasticity in humans / F. Mori, M. Ribolsi, H. Kusayanagi [et al.] // *J. Neurophysiol.* – 2011. – Vol. 106, № 4. – P. 1637-1643.

189. Genome-wide association study identifies polymorphisms in LEPR as determinants of plasma soluble leptin receptor levels / Q. Sun, M.C. Cornelis, P. Kraft [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 2010. – Vol. 19, № 9. – P. 1846–1855.

190. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity / G. Thorleifsson, G.B. Walters, D.F. Gudbjartsson [et al.] // *Nat. Genet.* – 2009. – Vol. 41, № 1. – P. 18–24.

191. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans / A.M. Wren, L.J. Seal, M.A. Cohen [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86, № 12. – P. 5992.

192. Gibson, E.L. The psychobiology of comfort eating: implications for pharmacological interventions / E.L. Gibson // *Behav. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 23. – P. 442–460.

193. Glutamate system genes associated with ventral prefrontal and thalamic volume in pediatric obsessive-compulsive disorder / P.D. Arnold, F.P. Macmaster, G.L. Hanna [et al.] // *Brain Imaging Behav.* – 2009. – Vol. 3, № 1. – P. 64-76.

194. Glycosylated hemoglobin in relationship to cardiovascular outcomes and death in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis / Y. Zhang, G. Hu, Z. Yuan, L. Chen // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, № 8. – P. e42551.

195. Gold, P.W. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states / P.W. Gold, G.P. Chrousos // *Mol. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 7, № 3. – P. 254–275.

196. GRIN1 polymorphisms do not affect susceptibility or phenotype in NMDA receptor encephalitis / G.S. Day, H. Prüss, S.M. Benseler [et al.] // *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* – 2015. – Vol. 2, № 5. – P. e153.

197. Hazer, A.A. NR1 receptor gene variation is a modifier of age at onset in Turkish Huntington's disease patients / A.A. Hazer, N.E. Tunali // *Huntington's disease*

– molecular pathogenesis and current models. – Istanbul: Istanbul Medeniyet University, 2017. – P. 21-35.

198. Henry, R.R. New options for the treatment of obesity and type 2 diabetes mellitus (narrative review) / R.R. Henry, R. Chilton, W.T. Garvey // J. Diabetes Complications. – 2013. – Vol. 27, № 5. – P. 508–518.

199. Heterogeneous effect of peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 Ala12 variant on type 2 diabetes risk / O. Ludovico, F. Pellegrini, R. Di Paola [et al.] // Obesity (Silver Spring). – 2007. – Vol. 15, № 5. – P. 1076-1081.

200. Higher circulating levels of chemokines CXCL10, CCL20 and CCL22 in patients with ischemic heart disease / A. Safa, H.R. Rashidinejad, M. Khalili [et al.] // Cytokine. – 2016. – Vol. 83. – P. 147-157.

201. Highly increased risk of type 2 diabetes in patients with binge eating disorder and bulimia nervosa / A. Raevuori, J. Suokas, J. Haukka [et al.] // Int. J. Eat. Disord. – 2015. – Vol. 48, № 6. – P. 555–562.

202. Hong, K.W. Recapitulation of genome-wide association studies on body mass index in the Korean population / K.W. Hong, B. Oh // Int. J. Obes. (Lond). – 2012. – Vol. 36, № 8. – P. 1127–1130.

203. Hotamisligil, G.S. Inflammation and metabolic disorders / G.S. Hotamisligil // Nature. – 2006. – Vol. 444, № 7121. – P. 860–867.

204. Hunger states switch a flip-flop memory circuit via a synaptic AMPK-dependent positive feedback loop / Y. Yang, D. Atasoy, H.H. Su, S.M. Sternson // Cell. – 2011. – Vol. 146, № 6. – P. 992-1003.

205. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus / M.W. Schwartz, R.J. Seeley, L.A. Campfield [et al.] // J. Clin. Invest. – 1996. – Vol. 98, № 5. – P. 1101-1106.

206. IDF diabetes atlas / International Diabetes Federation. – Tenth Edition. – Brussels, 2022. – Режим доступа: <https://diabetesatlas.org> (Дата обращения: 01.01.2023).

207. Impact of common variants of PPARG, KCNJ11, TCF7L2, SLC30A8, HHEX, CDKN2A, IGF2BP2, and CDKAL1 on the risk of type 2 diabetes in 5,164

Indians / G. Chauhan, C.J. Spurgeon, R. Tabassum [et al.] // *Diabetes*. – 2010. – Vol. 59, № 8. – P. 2068-2074.

208. Impact of leptin and leptin-receptor gene polymorphisms on serum lipids in Japanese obese children / T. Okada, T. Ohzeki, Y. Nakagawa [et al.] // *Acta Pædiatrica*. – 2010. – Vol. 99, № 8. – P. 1213–1217.

209. Impact of tag single nucleotide polymorphisms (SNPs) in CCL11 gene on risk of subtypes of ischemic stroke in xinjiang han populations / C. Liang, G. Ni, J. Ma [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2017. – Vol. 23. – P. 4291-4298.

210. Impaired glucagon-like peptide-1-induced insulin secretion in carriers of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene polymorphisms / S.A. Schäfer, O. Tschritter, F. Machicao [et al.] // *Diabetologia*. – 2007. – Vol. 50, № 12. – P. 2443-2450.

211. Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis / B. Gustafson, A. Hammarstedt, C.X. Andersson, U. Smith // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – Vol. 27, № 11. – P. 2276-2283.

212. Influence of genetic variants of the N-methyl-D-aspartate receptor on emotion and social behavior in adolescents / L.C. Lee, Y.C. Cho, P.J. Lin [et al.] // *Neur. Plasticity*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 6851592.

213. Interplay between human adipocytes and T lymphocytes in obesity: CCL20 as an adipochemokine and T lymphocytes as lipogenic modulators / C. Duffaut, A. Zakaroff-Girard, V. Bourlier [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2009. – Vol. 29, № 10. – P. 1608–1614.

214. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α - and obesity-induced insulin resistance / G.S. Hotamisligil, P. Peraldi, A. Budavari [et al.] // *Science*. – 1996. – Vol. 271, № 5249. – P. 665–668.

215. Is comfort food actually comforting for emotional eaters? A (moderated) mediation analysis / T. van Strien, E.L. Gibson, R. Baños [et al.] // *Physiol. Behav.* – 2019. – Vol. 1, № 211. – P. 112671.

216. Islet macrophages are associated with islet vascular remodeling and compensatory hyperinsulinemia during diabetes / M. Chittezhath, D. Gunaseelan, X. Zheng [et al.] // *Am. J. Physiol. Metab.* – 2019. – Vol. 317, № 6. – P. E1108-E1120.

217. Jaganathan, R. Emerging role of adipocytokines in type 2 diabetes as mediators of insulin resistance and cardiovascular disease / R. Jaganathan, R. Ravindran, S. Dhanasekaran // *Can. J. Diabetes.* – 2018. – Vol. 42, № 4. – P. 446-456 e441.

218. Jais, A. Hypothalamic inflammation in obesity and metabolic disease / A. Jais, J.C. Brüning // *J. Clin. Invest.* – 2017. – Vol. 127, № 1. – P. 24-32.

219. Jakulin, A. Analyzing attribute dependencies / A. Jakulin, I. Bratko // *Knowledge Discovery in Databases: PKDD 2003 : 7th European Conference on Principles and Practice of Knowledge Discovery in Databases.* – Cavtat-Dubrovnik, 2003. – P. 229-240.

220. Jin, T. The Wnt-signaling pathway effector TCF7L2 and type 2 diabetes mellitus / T. Jin, L. Liu // *Mol. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 22, № 11. – P. 2383-2392.

221. Johnson, J.G. Health problems, impairment and illnesses associated with bulimia nervosa and binge eating disorder among primary care and obstetric gynaecology patients / J.G. Johnson, R.L. Spitzer, J.B. Williams // *Psychol. Med.* – 2001. – Vol. 31, № 8. – P. 1455–1466.

222. Karra, E. The role of peptide YY in appetite regulation and obesity / E. Karra, K. Chandarana, R.L. Batterham // *J. Physiol.* – 2009. – Vol. 587, № 1. – P. 19-25.

223. Kim, D.S. Genetics of type 2 diabetes: opportunities for precision medicine / D.S. Kim, A.L. Gloyn, J.W. Knowles // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2021. – Vol. 78, № 5. – P. 496–512.

224. Koenders, P. Emotional eating rather than lifestyle behavior drives weight gain in a prospective study in 1562 employees / P. Koenders, T. Van Strien // *J. Occup. Environ. Med.* – 2011. – Vol. 53. – P. 1287–1293.

225. Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes / A.P. Morris, B.F. Voight, T.M. Teslovich [et al.] // *Nat. Genet.* – 2012. – Vol. 44, № 9. – P. 981-990.

226. Lateral hypothalamic injections of glutamate, kainic acid, D,L-alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole propionic acid or N-methyl-D-aspartic acid rapidly elicit intense transient eating in rats / B.G. Stanley, L.H. Ha, L.C. Spears, M.G. Dee // *Brain Res.* – 1993. – Vol. 613, № 1. – P. 88-95.

227. LEPR gene polymorphism and plasma soluble leptin receptor levels are associated with polycystic ovary syndrome in Han Chinese women / X. Tu, C. Yu, M. Gao [et al.] // *Per. Med.* – 2017. – Vol. 14, № 4. – P. 299-307.

228. Leptin and obesity: role and clinical implication / M. Obradovic, E. Sudar-Milovanovic, S. Soskic [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. – 2021. – Vol. 12. – P. 585887.

229. Lewis, C.M. Polygenic risk scores: from research tools to clinical instruments / C.M. Lewis, E. Vassos // *Genome Med.* – 2020. – Vol. 12, № 1. – P. 44.

230. Linkage of type 2 diabetes mellitus and of age at onset to a genetic location on chromosome 10q in Mexican Americans / R. Duggirala, J. Blangero, L. Almasy [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 1999. – Vol. 64, № 4. – P. 1127-1140.

231. Little, T.J. Role of cholecystokinin in appetite control and body weight regulation / T.J. Little, M. Horowitz, C. Feinle-Bisset // *Obes. Rev.* – 2005. – Vol. 6, № 4. – P. 297-306.

232. Localization and characterization of insulin receptors in rat brain and pituitary gland using in vitro autoradiography and computerized densitometry / G.A. Werther, A. Hogg, B.J. Oldfield [et al.] // *Endocrinology*. – 1987. – Vol. 121, № 4. – P. 1562-1570.

233. Longitudinal study of the diagnosis of components of the metabolic syndrome in individuals with binge-eating disorder / J.I. Hudson, J.K. Lalonde, C.E. Coit [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2010. – Vol. 91, № 6. – P. 1568–1573.

234. Macrovascular complications in patients with diabetes and prediabetes / D. Huang, M. Refaat, K. Mohammedi [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 7839101.

235. Marshall, S. Role of Insulin, adipocyte hormones, and nutrient-sensing pathways in regulating fuel metabolism and energy homeostasis: a nutritional perspective of diabetes, obesity, and cancer / S. Marshall // *Sci STKE.* – 2006. – Vol. 2006, № 346. – P. re7.

236. Mathis, D. Immunological goings-on in visceral adipose tissue / D. Mathis // *Cell Metab.* – 2013. – Vol. 17, № 6. – P. 851-859.

237. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity / H. Kanda, S. Tateya, Y. Tamori [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 116, № 6. – P. 1494–1505.

238. MCP-1 gene A-2518G polymorphism and carotid artery atherosclerosis in patients with type 2 diabetes / S. Yuasa, T. Maruyama, Y. Yamamoto [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2009. – Vol. 86, № 3. – P. 193-198.

239. Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes / V. Lyssenko, R. Lupi, P. Marchetti [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117, № 8. – P. 2155–2163.

240. Medicare's search for effective obesity treatments: Diets are not the answer / T. Mann, J. Tomiyama, E. Westling [at al.] // *Am. Psychol.* – 2007. – Vol. 62, № 3. – P. 220–233.

241. Melanocortin-4 receptor gene variants in Chilean families: association with childhood obesity and eating behavior / M. Valladares, P. Dominguez-Vasquez, A.M. Obregon [et al.] // *Nutr. Neurosci.* – 2010. – Vol. 13, № 2. – P. 71–78.

242. Melanocortin-4 receptor polymorphism rs17782313: Association with obesity and eating in the absence of hunger in Chilean children / J. Ho-Urriola, I.P. Guzman-Guzman, S.V. Smalley [et al.] // *Nutrition.* – 2014. – Vol. 30, № 2. – P. 145–149.

243. Meta analyses of 10 polymorphisms associated with the risk of schizophrenia / D. Dai, Y. Wang, J. Yuan [et al.] // *Biomed. Rep.* – 2014. – Vol. 2, № 5. – P. 729-736.

244. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies eight new loci for type 2 diabetes in East Asians / Y.S. Cho, C.H. Chen, C. Hu [et al.] // *Nat. Genet.* – 2011. – Vol. 44, № 1. – P. 67–72.

245. Metabolic adaptation in obesity and type ii diabetes: myokines, adipokines and hepatokines / K.-J. Oh, D. Lee, W. Kim [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – Vol. 18, № 1. – P. 8.

246. Miller, M.A. Cellular adhesion molecules and their relationship with measures of obesity and metabolic syndrome in a multiethnic population // M.A. Miller, F.P. Cappuccio // *Int. J. Obes. (Lond).* – 2006. – Vol. 30, № 8. – P. 1176-1182.

247. Moderation of distress-induced eating by emotional eating scores / T. Van Strien, C.P. Herman, D. Anschutz [et al.] // *Appetite.* – 2012. – Vol. 58. – P. 277–284.

248. Monocyte chemoattractant protein 1 gene regulatory region polymorphism and serum levels of monocyte chemoattractant protein 1 in Japanese patients with Kawasaki disease / T. Jibiki, M. Terai, M. Shima [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2001. – Vol. 44, № 9. – P. 2211–2212

249. Monocyte chemoattractant protein-1 gene (MCP-1) polymorphisms are associated with risk of premature coronary artery disease in Mexican patients from the Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) study / J. Angeles-Martínez, R. Posadas-Sánchez, E. Álvarez-León [et al.] // *Immunol. Lett.* – 2015. – Vol. 167, № 2. – P. 125-130.

250. Mountjoy, K.G. Functions for pro-opiomelanocortin-derived peptides in obesity and diabetes / K.G. Mountjoy // *Biochem. J.* – 2010. – Vol. 428, № 3. – P. 305-324.

251. MRNA distribution in adult human brain of GRIN2B, a N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor subunit / A.M. Schito, A. Pizzuti, E. Di Maria [et al.] // *Neurosci. Lett.* – 1997. – Vol. 239, № 1. – P. 49–53.

252. Multilocus associations of inflammatory genes with the risk of type 1 diabetes / Y.R. Timasheva, Z.R. Balkhiyarova, T.R. Nasibullin [et al.] // *Gene*. – 2019. – Vol. 707. – P. 1-8.
253. Neels, J.G. Inflamed fat: what starts the fire? / J.G. Neels, J.M. Olefsky // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 116, № 1. – P. 33–35.
254. Negative mood increases selective attention to food cues and subjective appetite / R. Hepworth, K. Mogg, C. Brignell, B.P. Bradley // *Appetite*. – 2010. – Vol. 54, № 1. – P. 134-142.
255. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk / J. Dupuis, C. Langenberg, I. Prokopenko [et al.] // *Nat. Genet.* – 2010. – Vol. 42, № 2. – P. 105–116.
256. NMDAR antagonists for the treatment of diabetes mellitus – current status and future directions / A. Welters, C. Kluppel, J. Mrugala [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* – 2017. – Vol. 19. – P. 95–106.
257. Obesity in C57BL/6J mice is characterized by adipose tissue hypoxia and cytotoxic T-cell infiltration / M.E. Rausch, S. Weisberg, P. Vardhana, D.V. Tortoriello // *Int. J. Obes. (Lond)*. – 2008. – Vol. 32, № 3. – P. 451-463.
258. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue / S.P. Weisberg, D. McCann, M. Desai [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112, № 12. – P. 1796–1808.
259. Oswal, A. Leptin and the control of body weight: a review of its diverse central targets, signaling mechanisms, and role in the pathogenesis of obesity / A. Oswal, G. Yeo // *Obesity (Silver Spring)*. – 2010. – Vol. 18, № 2. – P. 221–229.
260. Overlapping neural endophenotypes in addiction and obesity / A. Michaud, U. Vainik, I. Garcia-Garcia, A. Dagher // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. – 2017. – Vol. 8. – P. 127.
261. Paoletti, P. NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease / P. Paoletti, C. Bellone, Q. Zhou // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2013. – Vol. 14, № 6. – P. 383-400.

262. Peptide YY 3-36 and pancreatic polypeptide differentially regulate hypothalamic neuronal activity in mice in vivo as measured by manganese-enhanced magnetic resonance imaging / M.K. Hankir, J.R. Parkinson, J.S. Minnion [et al.] // *J. Neuroendocrinol.* – 2011. – Vol. 23, № 4. – P. 371-380.

263. Peptides and CCL11 and HMGB1 as molecular markers of aging: literature review and own data / V.K. Khavinson, B.I. Kuznik, S.I. Tarnovskaya, N.S. Linkova // *Adv. Gerontol.* – 2015. – Vol. 5, № 3. – P. 133–140.

264. Peripheral oxyntomodulin reduces food intake and body weight gain in rats / C.L. Dakin, C.J. Small, R.L. Batterham [et al.] // *Endocrinology.* – 2004. – Vol. 145, № 6. – P. 2687-2695.

265. Pharmacological inhibition of the chemokine receptor CX3CR1 attenuates disease in a chronic-relapsing rat model for multiple sclerosis / A. Ridderstad Wollberg, A. Ericsson-Dahlstrand, A. Juréus [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2014. – Vol. 111, № 14. – P. 5409–5414.

266. Pharmacological inhibition of the chemokine receptor, CX3CR1, reduces atherosclerosis in mice / L. Poupel, A. Boissonnas, P. Hermand [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2013. – Vol. 33, № 10. – P. 2297–2305.

267. Phosphorylation of Ser307 in insulin receptor substrate-1 blocks interactions with the insulin receptor and inhibits insulin action / V. Aguirre, E.D. Werner, J. Giraud [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277, № 2. – P. 1531-1537.

268. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses / S. Purcell, B. Neale, K. Todd-Brown [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2007. – Vol. 81, № 3. – P. 559-575.

269. Polymorphism in chemokine receptor genes and risk of acute myocardial infarction in North Indian population / N. Singh, N. Sinha, S. Kumar [et al.] // *Mol. Biol. Rep.* – 2012. – Vol. 39, № 3. – P. 2753–2759.

270. Polymorphisms in chemokine receptor genes and susceptibility to Kawasaki disease / W.B. Breunis, M.H. Biezeveld, J. Geissler [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2007. – Vol. 150, № 1. – P. 83–90.

271. Polymorphisms in the GRIA1 gene region in psychotic bipolar disorder / B. Kerner, A.J. Jasinska, J. DeYoung [et al.] // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* – 2009. – Vol. 150 B, № 1. – P. 24-32.
272. Positive association between GRIN2B gene and bipolar disorder in the Chinese Han Population / Q. Zhao, R. Che, Z. Zhang [et al.] // *Psychiatry Res.* – 2011. – Vol. 185, № 1-2. – P. 290-292.
273. Possible association between genetic variants at the GRIN1 gene and schizophrenia with lifetime history of depressive symptoms in a German sample / A. Georgi, R.A. Jamra, K. Klein [et al.] // *Psychiatr. Genet.* – 2007. – Vol. 17, № 5. – P. 308-310.
274. Prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study) / I. Dedov, M. Shestakova, M.M. Benedetti [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2016. – Vol. 115. – P. 90-95.
275. Raina, P. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) g.-2518A>G polymorphism and susceptibility to type 2 diabetes (T2D) and end stage renal disease (ESRD) in the North-West Indian population of Punjab / P. Raina, K. Matharoo, A.J. Bhanwer // *Ann. Hum. Biol.* – 2015. – Vol. 42, № 3. – P. 276-282.
276. Reciprocal changes of serum adipon and visfatin levels in patients with type 2 diabetes after an overnight fast / I. Legakis, T. Mantzouridis, G. Bouboulis, G.P. Chrousos // *Arch. Endocrinol. Metab.* – 2016. – Vol. 60, № 1. – P. 76-78.
277. Replication of type 2 diabetes candidate genes variations in three geographically unrelated Indian population groups / S. Ali, R. Chopra, S. Manvati [et al.] // *PLoS ONE.* – 2013. – Vol. 8, № 3. – P. e58881.
278. Role of bone marrow-derived CC-chemokine receptor 5 in the development of atherosclerosis of low-density lipoprotein receptor knockout mice / S. Potteaux, C. Combadiere, B. Esposito [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol. 26, № 8. – P. 1858–1863.
279. Saltiel, A.R. Insulin signaling pathways in time and space / A.R. Saltiel, J.E. Pessin // *Trends Cell Biol.* – 2002. – Vol. 12, № 2. – P. 65-71.

280. Sartipy, P. Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance / P. Sartipy, D.J. Loskutoff // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2003. – Vol. 100, № 12. – P. 7265-7270.

281. Screening of 134 single nucleotide polymorphisms (SNPs) previously associated with type 2 diabetes replicates association with 12 SNPs in nine genes / C.J. Willer, L.L. Bonnycastle, K.N. Conneely [et al.] // *Diabetes.* – 2007. – Vol. 56, № 1. – P. 256-264.

282. Secreted frizzled related protein 4 reduces insulin secretion and is overexpressed in type 2 diabetes / T. Mahdi, S. Hanzelmann, A. Salehi [et al.] // *Cell Metab.* – 2012. – Vol. 16, № 5. – P. 625-633.

283. Sell, H. Adipose tissue inflammation: novel insight into the role of macrophages and lymphocytes // H. Sell, J. Eckel // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2010. – Vol. 13, № 4. – P. 366–370.

284. Serotonergic pathways converge upon central melanocortin systems to regulate energy balance / L. Zhou, T. Williams, J.L. Lachey [et al.] // *Peptides.* – 2005. – Vol. 26. – P. 1728–1732.

285. Severe hypoglycemia and the risk of cardiovascular disease and mortality in type 2 diabetes: a nationwide population-based cohort study / J.S. Yun, Y.M. Park, K. Han [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2019. – Vol. 18, № 1. – P. 103.

286. Short term voluntary overfeeding disrupts brain insulin control of adipose tissue lipolysis / T. Scherer, C. Lindtner, E. Zielinski [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2012. – Vol. 287, № 39. – P. 33061–33069.

287. Signaling and immunoresolving actions of resolvin d1 in inflamed human visceral adipose tissue / E. Titos, B. Rius, C. López-Vicario [et al.] // *J. Immunol.* – 2016. – Vol. 197, № 8. – P. 3360-3370.

288. Significance of chemokines and activated platelets in patients with diabetes / S. Nomura, A. Shouzu, S. Omoto [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2000. – Vol. 121, № 3. – P. 437-443.

289. Significance of endothelial progenitor cells in subjects with diabetes / G.P. Fadini, S. Sartore, C. Agostini, A. Avogaro // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30, № 5. – P. 1305–1313.
290. Significant associations between CCL5 gene polymorphisms and post-transplantational diabetes mellitus in Korean renal allograft recipients / K.H. Jeong, J.Y. Moon, J.H. Chung [et al.] // *Am. J. Nephrol.* – 2010. – Vol. 32, № 4. – P. 356–361.
291. Significant linkage and association between a functional (GT)_n polymorphism in promoter of the N-methyl-D-aspartate receptor subunit gene (GRIN2A) and schizophrenia / J. Tang, X. Chen, X. Xu [et al.] // *Neurosci. Lett.* – 2006. – Vol. 409, № 1. – P. 80–82.
292. Silberg, J.L. The developmental association between eating disorders symptoms and symptoms of depression and anxiety in juvenile twin girls / J. L. Silberg, C. M. Bulik // *J. Child Psychol. Psych.* – 2005. – Vol. 46, № 12. – P. 1317-1326.
293. Single nucleotide polymorphisms of TCF7L2 are linked to diabetic coronary atherosclerosis / A. Muendlein, C.H. Saely, S. Geller-Rhomberg [et al.] // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6, № 3. – P. e17978.
294. Single-cell transcriptome profiling of human pancreatic islets in health and Type 2 diabetes / A. Segerstolpe, A. Palasantza, P. Eliasson [et al.] // *Cell Metab.* – 2016. – Vol. 24, № 4. – P. 593-607.
295. Sleep extension is a feasible lifestyle intervention in free-living adults who are habitually short sleepers: a potential strategy for decreasing intake of free sugars? A randomized controlled pilot study / H.K. Al Khatib, W.L. Hall, A. Creedon [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2018. – Vol. 107, № 1. – P. 43–53.
296. Slochower, J. Anxiety, perceived control and eating in obese and normal weight persons / J. Slochower, S.P. Kaplan // *Appetite*. – 1980. – Vol. 1. – P. 75–83.
297. Smith, D. Genome-wide analysis of over 106 000 individuals identifies 9 neuroticism-associated loci / D. Smith, V. Escott-Price, G. Davies // *Mol. Psychiatry*. – 2016. – Vol. 21, № 6. – P. 749–757.

298. SNPs in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes in East Asian and European populations / H. Unoki, A. Takahashi, T. Kawaguchi [et al.] // *Nat. Genet.* – 2008. – Vol. 40, № 9. – P. 1098–1102.
299. Sull, J.W. Replication of genetic effects of MC4R polymorphisms on body mass index in a Korean population / J.W. Sull, M. Lee, S.H. Jee // *Endocrine.* – 2013. – Vol. 44, № 3. – P. 675–679.
300. Suriyaprom, K. Measurement of the levels of leptin, bdnf associated with polymorphisms LEP G2548A, LEPR GLN223ARG and BDNF VAL66MET in thai with metabolic syndrome / K. Suriyaprom, R. Tungtrongchitr, K. Thawnasom // *Diabetol. Metab. Syndr.* – 2014. – Vol. 6, № 1. – P. 6.
301. Systemic NK cell ablation attenuates intra-abdominal adipose tissue macrophage infiltration in murine obesity / R.W. O'Rourke, K.A. Meyer, C.K. Neeley [et al.] // *Obesity (Silver Spring).* – 2014. – Vol. 22, № 10. – P. 2109–2114.
302. Taniyama, Y. Reactive oxygen species in the vasculature: molecular and cellular mechanisms / Y. Taniyama, K.K. Griendling // *Hypertension.* – 2003. – Vol. 42, № 6. – P. 1075-1081.
303. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice / D. Huszar, C.A. Lynch, V. Fairchild-Huntress [et al.] // *Cell.* – 1997. – Vol. 88, № 1. – P. 131-41.
304. TCF7L2 gene polymorphisms and type 2 diabetes risk: a comprehensive and updated meta-analysis involving 121,174 subjects / S. Peng, Y. Zhu, B. Lü [et al.] // *Mutagenesis.* – 2013. – Vol. 28, № 1. – P. 25-37.
305. TCF7L2 variant rs7903146 affects the risk of type 2 diabetes by modulating incretin action / D.T. Villareal, H. Robertson, G.I. Bel [et al.] // *Diabetes.* – 2010. – Vol. 59, № 2. – P. 479-85.
306. TCF7L2 variation and proliferative diabetic retinopathy / J. Luo, L. Zhao, A.Y. Chen [et al.] // *Diabetes.* – 2013. – Vol. 62, № 7. – P. 2613-2617.
307. The association between the MCP-1 -2518A/G polymorphism and ischemic heart disease and ischemic stroke: a meta-analysis of 28 research studies

involving 21 524 individuals / G. Cai, B. Zhang, W. Weng [et al.] // *Mol. Biol. Rep.* – 2015. – Vol. 42. – P. 997–1012.

308. The association between the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 (PPARG2) Pro12Ala gene variant and type 2 diabetes mellitus: a HuGE review and meta-analysis / H.N. Go Gouda, G.S. Sagoo, A.H. Harding [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2010. – Vol. 171, № 6. – P. 645–655.

309. The association of previously reported polymorphisms for microvascular complications in a meta-analysis of diabetic retinopathy / S.M Hosseini, A.P. Boright, L. Sun [et al.] // *Hum. Genet.* – 2015. – 134, № 2. – P. 247-57.

310. The clinical consequences of heterogeneity within and between different diabetes types / M.J. Redondo, W.A. Hagopian, R. Oram [et al.] // *Diabetologia.* – 2020. – Vol. 63, № 10. – P. 2040–2048.

311. The combined effect of IL-17F and CCL20 gene polymorphism in susceptibility to multiple sclerosis in Egypt / F.Z. El Sharkawi, S.A. Ali, M.I. Hegazy, H.B. Atya // *Gene.* – 2019. – Vol. 15, № 685. – P. 164-169.

312. The common PPARGgamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes / D. Altshuler, J.N. Hirschhorn, M. Klannemark [et al.] // *Nat. Genet.* – 2000. – Vol. 26, № 1. – P. 76–80.

313. The effect of very-low-calorie diet on mRNA expression of inflammation-related genes in subcutaneous adipose tissue and peripheral monocytes of obese patients with type 2 diabetes mellitus / M. Mraz, Z. Lacinova, J. Drapalova [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96, № 4. – P. E606–E613.

314. The genetic epidemiology of bulimia nervosa / K.S. Kendler, C. MacLean, M. Neale [et al.] // *Amer. J. Psych.* – 1991. – Vol. 148, № 12. – P. 1627-1637.

315. The German version of the dutch eating behavior questionnaire: psychometric properties, measurement invariance, and population-based norms / M. Nagl, A. Hilbert, M. de Zwaan [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, № 9. – P. e0162510.

316. The impact of CCR5-Δ32 deletion on C-reactive protein levels and cardiovascular disease: results from the Danish blood donor study / K.M. Dinh, O.B.

Pedersen, M.S. Petersen [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2015. – Vol. 242, № 1. – P. 222–225.

317. The metabotropic glutamate mGluR5 receptor agonist CHPG stimulates food intake / K. Ploj, S. Albery-Larsdotter, S. Arlbrandt [et al.] // *Neuroreport*. – 2010. – Vol. 21, № 10. – P. 704-708.

318. The PPAR-gamma P12A polymorphism modulates the relationship between dietary fat intake and components of the metabolic syndrome: results from the Que'bec Family Study / J. Robitaille, J.P. Despres, L. Perusse, M.C. Vohl // *Clin. Genet*. – 2003. – Vol. 63, № 2. – P. 109–116.

319. The PPARgamma Pro12Ala variant is associated with insulin sensitivity in Russian normoglycaemic and type 2 diabetic subjects / D.A. Chistiakov, V.A. Potapov, D.S. Khodirev [et al.] // *Diab. Vasc. Dis. Res*. – 2010. – Vol. 7, № 1. – P. 56-62.

320. The relation between eating disorders and components of perfectionism / C.M. Bulik, F. Tozzi, C. Anderson [et al.] // *Amer. J. Psych*. – 2003. – Vol. 160, № 2. – P. 366-368.

321. The role of adipokines in skeletal muscle inflammation and insulin sensitivity / T. Nicholson, C. Church, D.J. Baker, S.W. Jones // *J. Inflamm. (Lond)*. – 2018. – Vol. 15. – P. 9.

322. The role of eating behavior traits in mediating genetic susceptibility to obesity / R. Jacob, V. Drapeau, A. Tremblay [et al.] // *Amer. J. Clin. Nutr*. – 2018. – Vol. 108, № 3. – P. 445–452.

323. The role of GRIN2B in Tourette syndrome: results from a transmission disequilibrium study / F. Che, G. Wang, X. Heng [et al.] // *J. Affect. Disord*. – 2015. – Vol. 187. – P. 62-65.

324. The role of rs2237781 within GRM8 in eating behavior / M.T. Gast, A. Tonjes, M. Keller [et al.] // *Brain Behav*. – 2013. – Vol. 3, № 5. – P. 495-502.

325. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the b-cell-centric classification schema / S. Schwartz, S. Epstein, B. Corkey [et al.] // *Diabetes Care*. – 2016. – Vol. 39, № 2. – P. 179-86.

326. Tonjes, A. The role of the Pro 12Ala polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor gamma in diabetes risk / A. Tonjes, M. Stumvoll // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2007. – Vol. 10, № 4. – P. 410-414.

327. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis / B.F. Voight, L.J. Scott, V. Steinthorsdottir [et al.] // *Nat. Genet.* – 2010. – Vol. 42, № 7. – P. 579–589.

328. Two polymorphisms in the Fractalkine receptor CX3CR1 gene influence the development of atherosclerosis: a meta-analysis / J. Wu, R.X. Yin, Q.Z. Lin [et al.] // *Dis. Markers.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 913678.

329. Validation of the Dutch eating behavior questionnaire (DEBQ) in a sample of Spanish women / A. Cebolla, J.R. Barrada, T. Van Strien [et al.] // *Appetite.* – 2014. – Vol. 73. – P. 58–64.

330. Van Strien, T. Causes of emotional eating and matched treatment of obesity / T. Van Strien // *Curr. Diab. Rep.* – 2018. – Vol. 18, № 6. – P. 35.

331. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes / S. Grant, G. Thorleifsson, I. Reynisdottir [et al.] // *Nat. Genet.* – 2006. – Vol. 38, № 3. – P. 320–323.

332. Variants in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus / K. Yasuda, K. Miyake, Y. Horikawa [et al.] // *Nat. Genet.* – 2008. – Vol. 40. – P. 1092–1097.

333. Variation in PPARG is associated with longitudinal change in insulin resistance in Mexican Americans at risk for type 2 diabetes / M.H. Black, J. Wu, M. Takayanagi [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 100, № 3. – P. 1187-1195.

334. Varlamov, A. Adaptation and initial validation of DEBQ in a Russian sample / A. Varlamov, K. Vergeles, A. Evgenia // *Semantic Scholar.* – 2020. – Режим доступа: [https://www.semanticscholar.org/paper/Adaptation-and-initial-validation-of-DEBQ-in-a-Varlamov-](https://www.semanticscholar.org/paper/Adaptation-and-initial-validation-of-DEBQ-in-a-Varlamov-Vergeles/be42e9dfaa567ea7f036652922920babf2d9a608#related-papers)

[Vergeles/be42e9dfaa567ea7f036652922920babf2d9a608#related-papers](https://www.semanticscholar.org/paper/Adaptation-and-initial-validation-of-DEBQ-in-a-Varlamov-Vergeles/be42e9dfaa567ea7f036652922920babf2d9a608#related-papers)

(Дата

обращения: 01.01.2023).

335. Visceral adiposity index (vai) is predictive of an altered adipokine profile in patients with type 2 diabetes / J.A. Chowen, M.C. Amato, G. Pizzolanti [et al.] // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9, № 3. – P. e91969.
336. Warren, J.M. A structured literature review on the role of mindfulness, mindful eating and intuitive eating in changing eating behaviours: effectiveness and associated potential mechanisms / J.M. Warren, M. Smith, M. Ashwell // Nutr. Res. Rev. – 2017. – Vol. 30, № 2. – P. 272–283.
337. White, G.E. Fractalkine: a survivor's guide chemokines as antiapoptotic mediators / G.E. White, D.R. Greaves // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2012. – Vol. 32, № 3. – P. 589–594.
338. Wu, H. Metabolic inflammation and insulin resistance in obesity / H. Wu, C.M. Ballantyne // Circ. Res. – 2020. – Vol. 126, № 11. – P. 1549–1564.
339. Wu, S. Validation of the dutch eating behavior questionnaire (DEBQ) in a sample of Chinese adolescents / S. Wu, T. Cai, X. Luo // Psychol. Health Med. – 2017. – Vol. 22, № 3. – P. 282–288.
340. Yang, Y. A meta-analysis of associations of LEPR Q223R and K109R polymorphisms with type 2 diabetes risk / Y. Yang, T. Niu // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, № 1. – P. e0189366.
341. Yen, C.Y. Molecular scanning of the human peroxisome proliferator activated receptor PPARG2 gene in diabetic Caucasians: identification of a Pro 12Ala PPARG2 missens mutation / C.Y. Yen, B.A. Beamer, G. Negri // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1997. – Vol. 241. – P. 270-274.
342. Yi, F. TCF-4 mediates cell type-specific regulation of proglucagon gene expression by beta-catenin and glycogen synthase kinase-3beta / F. Yi, P.L. Brubaker, T. Jin // J. Biol. Chem. – 2005. – Vol. 280, № 2. – P. 1457-1464.
343. Yüksel, C. Magnetic resonance spectroscopy studies of glutamate-related abnormalities in mood disorders / C. Yüksel, D. Öngür // Biol. Psychiatry. – 2010. – Vol. 68, № 9. – P. 785-794.

344. Zernecke, A. Chemokines in atherosclerosis: proceedings resumed / A. Zernecke, C. Weber // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2014. – Vol. 34, № 4. – P. 742–750.

ПРИЛОЖЕНИЕ

ГОЛЛАНДСКИЙ ОПРОСНИК ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ (DEBQ)

ИНСТРУКЦИЯ: Перед Вами ряд вопросов, касающихся поведения, связанного с приемом пищи. Ответьте на них одним из пяти возможных ответов: «никогда», «редко», «иногда», «часто» и «очень часто», поставив галочку на соответствующем столбце на бланке теста.

№	Вопросы	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Очень часто
1	Если Ваш вес начинает нарастать, едите ли Вы меньше обычного?					
2	Стараетесь ли Вы есть меньше, чем Вам хотелось бы, во время обычного приема пищи (завтрак, обед, ужин)?					
3	Часто ли Вы отказываетесь от еды и питья из-за того, что беспокоитесь о Вашем весе?					
4	Аккуратно ли Вы контролируете количество съеденного?					
5	Выбираете ли Вы пищу преднамеренно, чтобы похудеть?					
6	Если Вы переели, будете ли Вы на следующий день есть меньше?					
7	Стараетесь ли Вы есть меньше, чтобы не поправиться?					
8	Часто ли Вы стараетесь не есть между обычными приемами пищи из-за того, что следите за своим весом?					

№	Вопросы	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Очень часто
9	Часто ли Вы стараетесь не есть вечерами, потому что следите за своим весом?					
10	Имеет ли значение Ваш вес, когда Вы что-либо едите?					
11	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вы раздражены?					
12	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вам нечего делать?					
13	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вы подавлены или обескуражены?					
14	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вам одиноко?					
15	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вас кто-то подвел?					
16	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вам что-либо препятствует, встает на Вашем пути, или нарушаются Ваши планы, либо что-то не удастся?					
17	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вы предчувствуете какую-нибудь неприятность?					
18	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вы встревожены, озабочены или напряжены?					

№	Вопросы	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Очень часто
19	Возникает ли у Вас желание есть, когда «все не так», «все валится из рук»?					
20	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вы испуганы?					
21	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вы разочарованы, когда разрушены Ваши надежды?					
22	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вы взволнованы, расстроены?					
23	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вы скучаете, утомлены, беспокойны?					
24	Едите ли Вы больше, чем обычно, когда еда вкусная?					
25	Если еда хорошо выглядит и хорошо пахнет, едите ли Вы больше обычного?					
26	Если Вы видите вкусную пищу и чувствуете ее запах, появляется ли у Вас желание есть?					
27	Если у Вас есть что-то вкусненькое, съедите ли Вы это немедленно?					
28	Если вы проходите мимо булочной (кондитерской), хочется ли Вам купить что-то вкусное?					
29	Если Вы проходите мимо закусочной					

№	Вопросы	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Очень часто
	или кафе, хочется ли Вам купить что-то вкусное?					
30	Когда Вы видите, как едят другие, появляется ли у Вас желание есть?					
31	Можете ли Вы остановиться, если едите что-то вкусное?					
32	Едите ли больше, чем обычно, в компании (когда едят другие)?					
33	Когда Вы готовите пищу, часто ли пробуете ее?					

УРОВЕНЬ ИМПУЛЬСИВНОСТИ

ИНСТРУКЦИЯ Предлагаемый Вам тест-опросник содержит 20 вопросов. К каждому из вопросов дана шкала ответов. Внимательно прочитайте каждый вопрос и обведите кружочком номер выбранного Вами ответа. В тесте нет "плохих" и "хороших" ответов. Старайтесь почувствовать себя свободно и отвечать искренне. Предпочтительнее тот ответ, который первым пришел Вам в голову.

I. Если Вы беретесь за какое-то дело, то всегда доводите его до конца?

1. Определенно, да.
2. Пожалуй, да.
3. Пожалуй, нет.
4. Нет, не всегда.

II. Вы всегда спокойно реагируете на резкие или неудачные замечания в свой адрес?

1. Определенно, да.
2. Пожалуй, да.
3. Пожалуй, нет.
4. Определенно, нет.

III. Вы всегда выполняете свои обещания?

1. Определенно, да.
2. Пожалуй, да.
3. Пожалуй, нет.
4. Определенно, нет.

IV. Вы часто говорите и действуете под влиянием минутного настроения?

1. Очень часто.
2. Довольно часто.
3. Довольно редко.
4. Почти никогда.

V. В критических, напряженных ситуациях Вы хорошо владеете собой?

1. Да, всегда владею.
2. Пожалуй, всегда.
3. Пожалуй, нет.
4. Нет, не владею.

VI. У Вас часто без видимых или достаточно веских причин меняется настроение?

1. Такое случается очень часто.
2. Бывает время от времени.
3. Такое случается редко.
4. Такого вовсе не бывает.

VII. Вам часто приходится делать что-то наспех, когда поджимают сроки?

1. Определенно, да.
2. Пожалуй, да.

3. Пожалуй, нет.
4. Определенно, нет.

VIII. Вы могли бы назвать себя целеустремленным человеком?

1. Да, определенно мог бы.
2. Пожалуй, мог бы.
3. Скорее всего, не мог бы.
4. Нет, определенно не мог бы.

IX. В словах и поступках Вы придерживаетесь пословицы: "Семь раз отмерь, один раз отрежь"?

1. Да, всегда.
2. Часто.
3. Редко.
4. Нет, почти никогда.

X. Вы подчеркнуто равнодушны к тем, кто несправедливо ворчит и задирает Вас, например, в автобусе или трамвае?

1. Так я реагирую почти всегда.
2. Так я реагирую довольно часто.
3. Я редко так реагирую.
4. Я никогда так не реагирую.

XI. Вы сомневаетесь в своих силах и способностях?

1. Да, часто.
2. Иногда.
3. Редко.
4. Почти никогда.

XII. Вы легко увлекаетесь новым делом, но можете быстро к нему охладеть?

1. Определенно да.
2. Пожалуй, да.
3. Пожалуй, нет.
4. Определенно нет.

XIII. Вы умеете сдерживаться, когда кто-либо из начальства незаслуженно Вас упрекает?

1. Определенно да.
2. Пожалуй, да.
3. Пожалуй, нет.
4. Определенно нет.

XIV. Вам кажется, что Вы еще не нашли себя?

1. Согласен, именно так оно и есть.
2. Скорее всего, это так.
3. С этим я вряд ли соглашусь.
4. Я с этим определенно не согласен.

XV. Может ли под влиянием каких-либо новых обстоятельств Ваше мнение о самом себе не раз измениться?

1. Наверняка так.
2. Довольно вероятно.
3. Маловероятно.
4. Почти невероятно.

XVI. Обычно Вас трудно вывести из себя?

1. Определенно да.
2. Пожалуй, да.
3. Пожалуй, нет.
4. Определенно нет.

XVII. У Вас возникают желания, которые, по разным обстоятельствам, неосуществимы?

1. Такие желания возникают у меня часто.
2. Такие желания возникают время от времени.
3. У меня редко возникают такого рода желания.
4. Заведомо неосуществимых желаний у меня не возникает.

XVIII. Обсуждая с кем-либо важные жизненные проблемы, Вы замечаете, что Ваши собственные взгляды еще не вполне определились?

1. Да, часто замечаю.
2. Иногда замечаю.
3. Замечаю довольно редко.
4. Нет, никогда не замечаю.

XIX. Случается ли, что какое-то дело Вам так надоедает, что, не докончив его, Вы беретесь за новое?

1. Да, так часто случается.
2. Иногда так бывает.
3. Так бывает довольно редко.
4. Так почти никогда не случается.

XX. Вы несколько неуравновешенный человек?

1. Определенно да.
2. Пожалуй, да
3. Пожалуй, нет.
4. Определенно нет.

ОПРОСНИК ОТНОШЕНИЯ К ПРИЕМУ ПИЩИ (ЕАТ-26)

Часть 1

ИНСТРУКЦИЯ: Перед Вами 26 вопросов, касающихся Вашего отношения к приему пищи. Ответьте на них одним из шести возможных ответов: «никогда», «редко», «иногда», «часто», «как правило» и «постоянно», поставив галочку перед выбранным вариантом ответа.

1. Меня очень пугает мысль, что я располнею
 - Никогда
 - Редко
 - Иногда
 - Часто

Как правило

Постоянно

2. Я воздерживаюсь от пищи, будучи голодной (голодным)

Никогда

Редко

Иногда

Часто

Как правило

Постоянно

3. Я постоянно думаю о еде, почти все мои мысли об этом

Никогда

Редко

Иногда

Часто

Как правило

Постоянно

4. У меня случаются приступы неконтрольного поглощения еды, остановить себя, во время которых, я попросту не могу

Никогда

Редко

Иногда

Часто

Как правило

Постоянно

5. Я всю свою еду разделяю на мелкие кусочки

Никогда

Редко

Иногда

Часто

Как правило

Постоянно

6. Мне известно, сколько калорий в еде, которую я употребляю

Никогда

Редко

Иногда

Часто

Как правило

Постоянно

7. Я в особенности стараюсь воздерживаться от еды, которая содержит много углеводов (хлеб, картофель, рис и т.п.)

Никогда

Редко

Иногда

Часто

Как правило

Постоянно

8. Мне кажется, что окружающие меня люди хотели бы, чтобы я ела (ел)

больше

Никогда

Редко

Иногда

Часто

Как правило

Постоянно

9. После еды меня рвёт

Никогда

Редко

Иногда

Часто

Как правило

Постоянно

10. После еды у меня появляется обострённое чувство вины

Никогда

Редко

Иногда

Часто

Как правило

Постоянно

11. Я озабочена (озабочен) желанием похудеть

Никогда

Редко

Иногда

Часто

Как правило

Постоянно

12. Занимаясь спортом, я представляю, как сжигаю калории

Никогда

Редко

Иногда

Часто

Как правило

Постоянно

13. Окружающие считают, что я слишком худая (худой)

Никогда

Редко

Иногда

Часто

Как правило

Постоянно

14. Меня крайне беспокоят мысли о жире, имеющемся в моём теле

Никогда

Редко

Иногда

Часто

Как правило

Постоянно

15. Я ем гораздо медленнее, чем другие люди

Никогда

Редко

Иногда

Часто

Как правило

Постоянно

16. Я старательно воздерживаюсь от еды, которая содержит сахар, от любых сладостей

Никогда

Редко

Иногда

Часто

Как правило

Постоянно

17. Я кушаю диетические продукты и готовлю для себя диетические блюда

Никогда

Редко

Иногда

Часто

Как правило

Постоянно

18. Я чувствую, что «пищевые» вопросы, контролируют мою жизнь

Никогда

Редко

Иногда

Часто

Как правило

Постоянно

19. Я имею хороший самоконтроль во всем, что связано с едой

Никогда

Редко

Иногда

Часто

Как правило

Постоянно

20. Я ощущаю давление на себя со стороны окружающих, чтобы я ела (ел)

Никогда

Редко

Иногда

Часто

Как правило

Постоянно

21. Я трачу чересчур много своего времени на вопросы, которые связаны с едой

Никогда

Редко

Иногда

Часто

Как правило

Постоянно

22. После того, как я съем каких-нибудь сладостей, я чувствую некоторый дискомфорт

Никогда

Редко

Иногда

Часто

Как правило

Постоянно

23. Я питаюсь с соблюдением диеты

Никогда

Редко

Иногда

Часто

Как правило

Постоянно

24. Ощущение пустого желудка мне нравится

Никогда

Редко

Иногда

Часто

Как правило

Постоянно

25. У меня, после того как поем, бывает импульсивное желание вырвать пищу

Никогда

Редко

Иногда

Часто

Как правило

Постоянно

26. Я получаю удовольствие, пробуя какие-то новые блюда, вкусные блюда

Никогда

Редко

Иногда

Часто

Как правило

Постоянно

Часть 2

ИНСТРУКЦИЯ: Перед Вами 5 вопросов, касающихся Вашего отношения к приему пищи. Ответьте на них одним из двух возможных ответов: «да» или «нет», поставив галочку перед выбранным вариантом ответа.

1. За последние полгода случалось ли у Вас безудержное объедание пищей, в сопровождении чувства, что остановиться Вы не можете?

Да

Нет

2. Провоцировали ли Вы за последние полгода рвоту, в целях контроля своего веса или улучшения фигуры?

Да

Нет

3. За последние полгода Вы использовали мочегонные, слабительные средства или специальные диетические препараты, чтобы контролировать вес или совершенствовать фигуру?

Да

Нет

4. Занимались ли Вы в течение последних 6 месяцев спортом или физическими упражнениями дольше 60 минут за один день, в целях совершенствования фигуры или контроля веса?

Да

Нет

5. За последнее полугодие Вы сбросили 9 или больше килограмм?

Да

Нет