

ISSN 1029-8940 (Print)

ISSN 2524-230X (Online)

УДК 616.379-008.64-074/-078.088

<https://doi.org/10.29235/1029-8940-2022-67-2-158-171>

Поступила в редакцию 05.12.2021

Received 05.12.2021

М. Л. Лущик¹, М. Д. Амелянович², А. А. Тузова¹, И. Б. Моссе², Л. И. Данилова¹

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь

²Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Аннотация. В статье рассматриваются вопросы перспективности изучения полиморфных вариантов генов рецепторов, активируемых пероксисомным пролифератором (PPARs) трех типов (PPAR α , PPAR δ и PPAR γ) при сахарном диабете (СД) с учетом их ключевой роли в регуляции энергетического гомеостаза, продукции провоспалительных цитокинов, контроле липидных характеристик и гликемии. Основной акцент сделан на применении методов скринингового тестирования пациентов на носительство однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) с целью совершенствования подходов к выделению групп риска формирования СД и ассоциированных заболеваний и последующей персонификации корректирующих мероприятий.

Представлены клинико-лабораторная и молекулярно-генетические характеристики групп пациентов с СД 1-го и 2-го типа, здоровых добровольцев. Изучена распространенность ОНП в генах рецепторов, активируемых PPARs, у пациентов с СД по сравнению с таковой у лиц группы контроля. Среди оцененных ОНП наиболее четкую ассоциацию с СД показал rs135551 гена *PPARA*. Выявлены 4 варианта гаплотипов, достоверно ассоциированных с СД 1-го и 2-го типа. Обсуждается целесообразность дальнейшего уточнения клинической и генетической гетерогенности случаев диабета у пациентов групп СД1 и СД2. Оценены перспективы разработки превентивных технологий в диабетологии с использованием результатов долговременных эпидемиологических молекулярно-генетических скринингов.

Ключевые слова: сахарный диабет, метаболические нарушения, молекулярно-генетические характеристики, однонуклеотидный полиморфизм, гаплотип, активируемые пероксисомным пролифератором рецепторы

Для цитирования: Молекулярно-генетические характеристики пациентов с сахарным диабетом / М. Л. Лущик [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. биол. наук. – 2022. – Т. 67, № 2. – С. 158–171. <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2022-67-2-158-171>

Maxim L. Lushchyk¹, Maxim D. Ameliyanovich², Hanna A. Tuzava¹, Irma B. Mosse², Larisa I. Danilova¹

¹Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

²Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

MOLECULAR-GENETIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Abstract. The article discusses the prospects for studying polymorphic variants of peroxisome proliferator-activated receptor genes (PPARs) of three types (PPAR α , PPAR δ , and PPAR γ) in diabetes mellitus (DM), taking into account their key role in the regulation of energy homeostasis, production of pro-inflammatory cytokines, and lipid characteristics and glycaemia control. The main emphasis is on the use of screening methods for testing patients for carriage of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in order to improve approaches to identifying risk groups for the formation of DM and associated diseases, and subsequent personification of corrective measures.

The clinical, laboratory and molecular genetic characteristics of groups of patients with type 1 and 2 diabetes, healthy volunteers are presented. The prevalence of SNPs in the genes of receptors activated by the peroxisome proliferator in patients with DM was studied in comparison with the control group. Among the evaluated SNPs of the rs135551 gene, *PPARA* showed the clearest association with the presence of DM. Four variants of haplotypes highly associated with DM1 and DM2 were identified. The expediency of further clarification of the clinical and genetic heterogeneity of cases of diabetes within the DM1 and DM2 groups is discussed. The prospects of this direction for the development of preventive technologies in diabetology, long-term epidemiological molecular genetic screenings are assessed.

Keywords: diabetes mellitus, metabolic disorders, molecular genetics, single nucleotide polymorphism, haplotype, peroxisome proliferator-activated receptors

For citation: Lushchyk M. L., Ameliyanovich M. D., Tuzava H. A., Mosse I. B., Danilova L. I. Molecular-genetic characteristics of patients with diabetes mellitus. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya biyalagichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Biological series*, 2022, vol. 67, no. 2, pp. 158–171 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2022-67-2-158-171>

Введение. Наблюдающийся во всем мире, включая Беларусь, рост случаев сахарного диабета (СД) принимает характер пандемии, что снижает качество здоровья и жизни трудоспособного населения и способствует увеличению затрат национальных бюджетов на лечебные и реабилитационные мероприятия [1, 2].

Полногеномные ассоциированные исследования (GWAS), проведенные в разных странах в течение последних двух десятилетий, позволили верифицировать у лиц с метаболическими заболеваниями более сотни локусов, связанных с метаболическими нарушениями, но не оправдали ожиданий в отношении упрощения подходов к превенции и коррекции диабета [3, 4]. Признание целесообразности накопления клинических и молекулярно-генетических данных, наряду с дальнейшим развитием геномики и эпигеномики, определяет сохраняющийся интерес к проблеме прогнозирования и медицинской профилактики распространенных эндокринных болезней, поиску причин их омоложения и возрастания частоты ассоциированных сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Не теряет своей актуальности и поиск оптимальных подходов к оценке молекулярно-генетических рисков развития СД и его ранней превенции [5, 6].

Активно применяемый на сегодняшний день скрининг однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов позволяет определить наследственную предрасположенность не только к моногенным, но и к полигенным формам СД полифакториальной природы, что подчеркивает клиническую целесообразность совершенствования технологии определения риска развития разных вариантов эндокринных заболеваний, основанной на оценке молекулярно-генетических и клинико-лабораторных характеристик конкретного индивидуума [7].

Целью нашего исследования являлась оценка возможности и целесообразности выполнения эпидемиологического исследования для разработки критериев отбора индивидуумов, находящихся в группе риска формирования сахарного диабета, на основании молекулярно-генетического анализа в дополнение к клинико-anamnestическим прогностическим факторам.

Материалы и методы исследования. В пилотную группу был включен 241 доброволец трудоспособного возраста с диагнозом СД 1-го и 2-го типа (контрольная группа – 108 человек, группа СД1 – 42, группа СД2 – 91 человек), проживающий на территории г. Минска, Минской и Брестской областей Республики Беларусь. Исследование проводили на базе лаборатории генетики человека Института генетики и цитологии (ИГЦ) НАН Беларуси и на клинических базах кафедры эндокринологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (БелМАПО): УЗ «10-я городская клиническая больница г. Минска», УЗ «Минский городской эндокринологический диспансер», ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения». К обследованию приглашались лица в возрасте старше 18 лет мужского и женского пола с нормальной и избыточной массой тела, без сосудистых катастроф в анамнезе, с впервые выявленным диабетом или болеющие им не более 10 лет, давшие информированное согласие на участие в исследовании. Форма информированного согласия и программа исследования были утверждены на заседаниях комитетов по биоэтике БелМАПО и ИГЦ НАН Беларуси.

Критериями включения в группу СД1 являлась верификация диагноза СД 1-го типа в детском и молодом возрасте на фоне нормальной или сниженной массы тела, потребность в постоянной заместительной терапии препаратами инсулина в течение не менее 2 лет после постановки диагноза либо подтверждение диагноза наличием инсулиновой недостаточности и аутоантител к компонентам В-клетки (аутоантитела к глютаматдегидрогеназе-65/GAD65 и/или тирозин-фосфатазному островковому антигену-2/IA-2), наличие в анамнезе случаев кетоацидоза и гипергликемии при старте заболевания [8–10].

Критерии включения в группу СД2 соответствовали международным стандартам верификации данной патологии – критериям Международной федерации диабета (IDF) и критериям, приводимым в стандартах оказания диабетологической помощи 2019 г. Американской Диабетической Ассоциации (ADA-2019) [8]. Пациенты, вошедшие в группу СД2, были диагностированы на амбулаторно-поликлиническом этапе в соответствии со стандартами ADA-2019. Критериями исключения являлись: возраст более 60 лет, проводимая инсулинотерапия, наличие аутоантител к тирозинной пероксидазе выше отсекающего диагностического значения и/или уровень тиротропного

гормона (ТТГ) более 5,0 мМЕ/мл, наличие сонографических признаков узлового зоба или аутоиммунного тиреоидита, тяжелый соматический статус пациентов, затрудняющий анкетирование и проведение антропометрических измерений, отсутствие согласия на проведение молекулярно-генетического исследования и интерпретацию индивидуальных результатов в медицинских публикациях. Случаи сочетанных с диабетом заболеваний щитовидной железы и нарушений ее функции в данной работе не рассматривали. Этнические азиаты в исследование не вошли.

Группу СД2 составил 91 пациент с длительностью заболевания менее 10 лет, не получающий заместительной инсулинотерапии. Случаи латентного аутоиммунного диабета взрослых в данное исследование не вошли. Из пероральных глюкозокорректирующих средств применяли производные сульфонилмочевины (СМ) – гликлазид, глибенкламид, ингибиторы DPP-4 (вилдаглиптин, линаглиптин), конкурентный ингибитор натрийзависимого транспортера глюкозы 2-го типа (SGLT2) – эмпаглифлозин (6 пациентов). Согласно принятому в стране протоколу лечения, у всех пациентов с диагнозом СД2 в схеме лечения присутствовал бигуанид метформин (86 пациентов получали его в суточной дозе 2000 мг, для 5 человек доза метформина была ниже рекомендуемой из-за диспепсических явлений).

Все участники проходили клинический осмотр врачом-эндокринологом с оценкой клинических и антропометрических характеристик. Антропометрические измерения выполняли в соответствии с требованиями WHO (ВОЗ) и IDF. Рост измеряли с точностью до 0,1 см, массу тела – с точностью до 0,1 кг с помощью напольных биоимпедансных весов (анализатор состава тела) Tanita (TF-780, Japan) с анализатором процента распределения жировой ткани. Измерение окружности талии (ОТ) проводили по стандартной методике ВОЗ с точностью до 0,1 см. Артериальное давление (АД) измеряли на обеих руках в положении сидя спустя 5 мин отдыха, для анализа бралось среднее систолическое (САД) и среднее диастолическое АД (ДАД). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$ [11].

Для исследования метаболических и гормональных показателей утром после 12-часового голодания выполняли забор крови объемом 7–9 мл в вакуумные гелевые пробирки типа «вакутайнер». Для получения сыворотки крови применяли холодовую центрифугу EVA-12R (Германия). До выполнения лабораторных исследований образцы цельной крови и сыворотки крови хранили в криостате, поддерживающем постоянную температуру ($-70\text{ }^{\circ}\text{C}$).

ТТГ, свободный тироксин (сТ4), антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) определяли с помощью наборов ELISA (DRG, США). Исследовали параметры гликемии, липидные показатели (общий холестерол (ОХ), фракции ApoA1, ApoB, триацилглицеролы (ТГ)), уровни АлАТ, АсАТ. Величины гликированного гемоглобина A1c (HbA1c) определяли с помощью прибора BIORAD (США). Ультразвуковое исследование щитовидной железы выполняли с использованием ультразвукового сканера высокого класса LogiqE (GE, США).

Оценку ИМТ производили согласно общепринятым критериям [12] ($<18,5$ – ниже нормального веса, $\geq 18,5$ – <25 – нормальный вес, ≥ 25 – <30 – избыточный вес, ≥ 30 – <35 – ожирение I степени, ≥ 35 – <40 – ожирение II степени, ≥ 40 – ожирение III степени).

По результатам клинических и лабораторных исследований были оценены антропометрические, биохимические и гормональные параметры пациентов, вошедших в контрольную и основные группы.

В дальнейшем обследованные добровольцы были разделены на три группы: 1-я – лица контрольной группы ($n = 108$); 2-я (СД1) – пациенты с СД 1-го типа ($n = 42$); 3-я (СД2) – пациенты с СД 2 типа ($n = 91$).

Исходя из целей исследования, задачей клинико-лабораторного обследования пациентов являлось подтверждение их разделения на две основные группы (пациенты с СД 1-го и 2-го типа) с учетом действующих критериев верификации данных диагнозов [8, 10]. Количество лиц, получающих липидкорректирующую терапию (статины), было сопоставимо в группах СД1 и СД2.

Группа контроля была сформирована из практически здоровых женщин и мужчин без тиреоидной патологии и нарушений тиреоидного статуса (ТТГ = 2,26 [1,67; 2,80] мМЕ/л), с нормальной массой тела или превышающей рекомендуемые величины, но при ИМТ $< 27\text{ кг/м}^2$ и отсутствии повышения процентного содержания внутреннего жира выше отсекающего значения нормы

(13 %), не имевших диагностических критериев диагноза предиабета или метаболического синдрома на момент обследования и включения в контрольную группу. Средний возраст лиц контрольной группы – 34,9 [30,2; 40,6] года. Клиническая и лабораторная характеристика обследованных лиц приведена в табл. 1. Пациенты мужского и женского пола были объединены для увеличения количества случаев в группах диабета и контроля с целью анализа молекулярно-генетических характеристик. Оценка гендерных различий в метаболических показателях при СД 1-го и 2-го типа, а также различий в приверженности пациентов разного пола самоконтролю диабета и его лечению не входили в задачи данной работы.

В ходе исследования был выполнен молекулярно-генетический анализ образцов ДНК пациентов из групп наблюдения и контроля.

Выделение ДНК проводили с помощью набора «Нуклеосорб» («Праймтех», Беларусь). Для проведения молекулярно-генетического тестирования были отобраны 12 полиморфных вариантов генов рецепторов, активируемых пероксисомным пролифератором (PPARs): rs2076167, rs6902123, rs2267668, rs2016520 гена *PPARD*, rs3856806, rs1801282, rs1175543, rs709158, rs4684847 гена *PPARG*, rs2970847, rs8192678 гена *PPARGC1A*, rs135551, rs4253778 гена *PPARA*.

Генотипирование полиморфных вариантов проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции с зондами TaqMan (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с инструкцией производителя. Для детекции флуоресценции, а также для первичной обработки результатов использовали программное обеспечение CFX Manager 3.1 прибора CFX96, BIO-RAD (США).

Известно, что судить о характере возможных молекулярно-генетических и метаболических ассоциаций можно лишь на основании массовых эпидемиологических исследований с отбором лиц, которые не получают корректирующего лечения, но имеют предиабет или СД. В нашем исследовании молекулярно-генетические характеристики лиц с СД 1-го и 2-го типа, проживающих на территории Республики Беларусь, был ограничен набором добровольцев в течение достаточно короткого временного интервала, что не позволило достичь численности случаев, представленных в популяционных работах из Китая [13].

Статистический анализ выполняли с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0. С целью определения характера распределения полученных данных проводили их проверку на нормальность с помощью теста Шапиро–Уилка [14]. Анализ распределения результатов исследования показал, что часть данных имеет нормальное распределение ($p \geq 0,05$), часть – отличное от нормального ($p < 0,05$). В связи с этим были использованы методы непараметрической статистики. Для оценки центральной тенденции были использованы медиана (Me) и межквартильный интервал (q25 %; q75 %). Для анализа статистической значимости различий в двух несвязанных группах применяли критерий Манна–Уитни (критерий *U*). Влияние полиморфизмов на риск развития заболевания оценивали с помощью отношения шансов (OR) с учетом 95 %-ного доверительного интервала (95 % CI). Результаты анализа считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. *Клинико-лабораторная характеристика пациентов обследованных групп.* Метаболические и клинические показатели для диагностической характеристики лиц с СД 1-го и 2-го типа оценивали согласно действующим критериям [10] (табл. 1).

Как следует из табл. 1, превышение верхней границы нормы в содержании триацилглицеролов ($\leq 1,7$ ммоль/л) в сыворотке крови имело место у 60 % обследованных группы СД2 (2,0 [1,5; 2,6] ммоль/л), что отражало метаболические нарушения, характерные для лиц с СД 2-го типа при отсутствии достижения адекватной компенсации заболевания [15]. Нарушений тироидного статуса у пациентов всех групп не наблюдалось, что соответствовало выполнению критериев включения. Исходя из задач данного исследования, случаи сочетанной тироидной патологии и диабета не рассматривались (они проанализированы нами в другом исследовании).

Среднее содержание АлАТ в сыворотке крови обследованных всех групп находилось в пределах нормы, хотя индивидуальные величины в группах СД превышали верхние границы данного показателя у 15 из 91 пациента с СД 2-го типа. Максимальные индивидуальные значения были менее 65 ммоль/л, что не потребовало изменения схемы лечения.

Т а б л и ц а 1. Клиническая и лабораторная характеристика обследованных пациентов

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of the examined patients

Показатель	Контрольная группа (n = 108)	СД 1-го типа (n = 42)	СД 2-го типа (n = 91)
Возраст, лет	34,9 [30,2; 40,6]	36,5 [30,5; 44,9]	52,9 [48,2; 56,2]
ИМТ, кг/м ²	24,6 [21,5; 27,6]	22,9 [21,2; 26,4]	31,5 [27,6; 37,9]
Холестерол, ммоль/л	4,5 [3,9; 5,0]	5,3 [4,3; 5,8]	5,2 [4,6; 5,9]
ТГ, ммоль/л	0,8 [0,6; 1,2]	1,3 [1,0; 1,7]	2,0 [1,5; 2,6]
Аро А1, г/л	1,26 [1,01; 1,36]	1,2 [1,1; 1,3]	1,2 [1,1; 1,3]
Аро В, г/л	0,67 [0,60; 0,72]	0,8 [0,7; 0,8]	1,0 [0,9; 1,3]
Аро В/Аро А1	0,56 [0,49; 0,62]	0,65 [0,63; 0,68]	0,80 [0,72; 1,04]
Глюкоза, ммоль/л	5,0 [4,5; 5,4]	13,2 [12,5; 17,8]	13,6 [9,2; 19,3]
АлАТ, Ед/л: мужчины женщины	15,1 [10,9; 18,1] 14,0 [11,6; 17,0]	16,7 [14,5; 20,4] 16,3 [13,1; 20,0]	21,8 [17,2; 26,6] 20,0 [16,0; 22,9]
АсАТ, Ед/л: мужчины женщины	19,3 [17,1; 25,0] 20,9 [17,8; 23,1]	25,7 [21,8; 29,2] 22,1 [19,5; 28,2]	28,4 [23,4; 33,8] 25,1 [20,6; 28,9]
ТТГ, мкМЕ/мл	2,3 [1,7; 2,8]	1,9 [1,3; 2,4]	2,7 [1,8; 3,3]
НbA1c, %	–	9,4 [8,4; 10,2]	9,6 [8,4; 10,5]
Инсулинотерапия	–	42/42	0/91
СМ	–	0/42	43/91
Метформин	–	4/42	91/91

У всех пациентов, включенных в группы 2 и 3, величины НbA1c были выше рекомендуемых международными стандартами оказания диабетологической помощи (7,0–7,5) [10, 15]. Так, в группе СД1 данный показатель достигал 9,4 [8,4; 10,2] %, в группе СД2 – 9,6 [8,4; 10,5] %, что свидетельствовало о неадекватном гликемическом контроле заболевания у обследованных нами добровольцев. Отсутствие рекомендуемого снижения массы тела после верификации диагноза СД 2-го типа на фоне ожирения или избыточной массы тела имело место у 35 из 47 женщин данной группы и у 39 из 44 мужчин. Случаев «беспричинного» снижения массы тела у пациентов, вошедших в данную группу, не наблюдалось, что использовало в дифференциальной диагностике типа диабета. У пациентов с СД 2-го типа (3-я группа) отмечались высокие средние величины триацилглицеролемии, гликемии и НbA1c относительно референсных нормативных значений.

В сыворотке крови пациентов группы контроля имели место оптимальные величины базальной гликемии (5,0 [4,5; 5,4] ммоль/л) и липидных параметров, что отражало критерии их включения в данную группу.

Молекулярно-генетические характеристики пациентов обследованных групп. При отборе пациентов для включения в исследование лиц с подозрением (по анамнестической и клинико-лабораторной картине) на моногенные варианты диабета не было. Учитывая полигенный и мультифакториальный генез наиболее распространенного СД 2-го типа, из известных локусов, выявленных в ходе GWAS-ассоциированных исследований, наше внимание привлекли гены рецепторов, активируемых пероксисомным пролифератором (PPARs) [16, 17].

Рецепторы PPARs представляют собой подсемейство лиганд-активируемых факторов транскрипции. Они играют решающую роль в регуляции большого количества генов, которые, в свою очередь, регулируют энергетический гомеостаз, метаболизм триацилглицеролов, параметры гликемии и липопротеинов крови, липогенез *de novo*, метаболизм жирных кислот, процессы пролиферации клеток, воспаления и функции сосудистой стенки. В настоящее время выделяют три типа рецепторов – PPAR α , PPAR δ и PPAR γ [16]. Ряд используемых в диабетологии лекарственных средств реализуют свое действие именно через указанные рецепторы. Фенофибрат, применяемый для коррекции гипертриацилглицеролемии и снижения темпов формирования диабетической нейропатии, ретинопатии, нефропатии, ангиопатии, воздействует на PPAR α [16, 17]. Молекулы глитазонов реализуют свои многочисленные позитивные плейотропные эффекты через PPAR γ .

Несмотря на случаи гепатотоксичности, пиоглитазон по-прежнему входит в международные протоколы лечения СД 2-го типа, особенно в США [10, 18]. Разрабатываются воздействующие на PPAR δ молекулы, с которыми связывают большие надежды на достижение успеха в лечении ожирения и инсулинорезистентности [19–21].

В ходе исследования нами выполнен анализ образцов ДНК пациентов групп наблюдения и контроля по 12 полиморфным вариантам генов рецепторов PPARs.

Распределение генотипов исследуемых полиморфных вариантов в контрольной группе соответствовало ожидаемому равновесию Харди–Вайнберга.

Результаты генотипирования образцов ДНК лиц контрольной группы и пациентов с СД2 представлены в табл. 2.

Как следует из табл. 2, наибольшие различия между группами наблюдались для полиморфного варианта rs2267668 гена PPAR δ ($p = 0,006$). При этом в группе пациентов с СД2 не было ни одного носителя генотипа G/G, а гетерозиготные генотипы A/G встречались в 1,4 раза реже, чем в контрольной группе (20,9 и 29,6 % соответственно). Представленные в литературе исследования не выявили связи полиморфного варианта rs2267668 с риском развития СД 2-го типа, однако было показано, что у носителей минорного аллеля наблюдалось меньшее снижение объема жировой ткани в ответ на изменение образа жизни и увеличение физической активности [22]. Кроме того, имеются данные о высокой степени неравновесного сцепления с полиморфным вариантом rs2016520, который влияет на уровень транскрипции PPAR δ и, соответственно, метаболизм липопротеинов [23], а также снижает риск ожирения, которое имеет место у большинства пациентов со стартом СД 2-го типа [3, 10].

Рецепторы PPAR δ , кодируемые геном PPAR δ , экспрессируются во всех тканях. Наиболее важна их роль в катаболизме жирных кислот, создании жировых депо в адипоцитах и скелетных мышцах, контроле процессов периферической инсулинорезистентности, продукции миокинов и адипокинов. Новые разработки в клинической диабетологии учитывают, что рецептор PPAR δ снижает опосредованное макрофагами хроническое воспаление, участвует в регуляции массы тела и физической выносливости, чувствительности к инсулину, контроле метаболизма липопротеинов и триацилглицеролов [17, 24].

Наиболее существенное увеличение риска развития СД2 было отмечено нами у носителей минорных генотипов G/G полиморфных вариантов rs1175543 и rs709158 гена PPAR γ (OR = 3,47 (1,25–9,64) и OR = 3,31 (1,18–9,30) соответственно).

Известно, что рецепторы PPAR γ представлены в адипоцитах, тонком кишечнике, макрофагах и эндотелии, в меньшей степени – в скелетных мышцах, сердце, печени и др. С клинических позиций важно, что PPAR γ играют критическую роль в дифференцировке адипоцитов (увеличивают количество малых форм, менее активных в образовании провоспалительных адипокинов), создании жировых депо, перераспределении жировой ткани. Активация PPAR γ в макрофагах подавляет продукцию провоспалительных цитокинов и улучшает чувствительность к инсулину [25].

Исследование, проведенное на значительной выборке китайской популяции, выявило связь минорного генотипа rs709158 со случаями повышенного уровня холестерина ЛПНП, что рассматривалось авторами как фактор риска развития метаболических заболеваний, включая СД 2-го типа [26, 27].

Проведенный нами анализ распределения частот генотипов полиморфного варианта rs135551 гена PPAR α выявил существенное различие в протестированных группах. Частота гетерозигот A/G в группе пациентов с СД 2-го типа оказалась в 1,5 раза выше, чем в контрольной, и составила 53,9 % (OR = 2,20 (1,22–3,95)).

Основная часть представленных в литературе исследований посвящена ассоциации данного полиморфного варианта с процессами органоспецифической аутоагрессии в тироидологии. Так, Janusz Przemyslaw с соавт. [28] проанализировали роль PPARs в генезе болезни Грейвса (БГ) и аутоиммунной офтальмопатии (АИО). Было доказано, что активация данных рецепторов демонстрирует противовоспалительную и иммуномодулирующую активность. Аномальная экспрессия PPAR α и/или функция может подавлять воспалительный ответ путем прямой регуляции

генов, отвечающих за противовоспалительный ответ. Три SNP в гене *PPARα* (rs135551 (с.127 + 5148A > G), rs1800206 (с.484C > G), (Leu162Val) и rs4253766 (с.712-3784C > T)) были исследованы у 276 пациентов с БГ из Польши. Авторы обнаружили специфический гаплотип rs135551 (G)/rs1800206 (G)/rs4253766 (C), который в 3,47 раза увеличивал риск тяжелой АИО ($\chi^2 = 5,10, p = 0,02$), тогда как гаплотип rs135551 (A)/rs1800206 (G)/rs4253766 (C) значительно снижал риск серьезных глазных проявлений АИО (OR = 0,013, $\chi^2 = 4,43, p = 0,04$).

Т а б л и ц а 2. Распределение частот генотипов изученных полиморфных вариантов в группе СД2 и в контрольной группе

T a b l e 2. Frequency distribution of genotypes of the studied polymorphic variants in the DM2 group and in the control group

Ген	Полиморфизм	Генотип	Частота		OR (95 % CI)	<i>p</i>
			Контроль	СД2		
<i>PPARD</i>	rs2076167	T/T	65 (60,2 %)	59 (64,8 %)	1,00	0,19
		C/T	37 (34,3 %)	31 (34,1 %)	0,92 (0,51–1,67)	
		C/C	6 (5,6 %)	1 (1,1 %)	0,18 (0,02–1,57)	
	rs6902123	T/T	91 (84,3 %)	80 (87,9 %)	1,00	0,46
		C/T	16 (14,8 %)	11 (12,1 %)	0,78 (0,34–1,78)	
		C/C	1 (0,9 %)	0 (0 %)	0,00 (0,00–NA)	
	rs2267668	A/A	70 (64,8 %)	72 (79,1 %)	1,00	0,006
		A/G	32 (29,6 %)	19 (20,9 %)	0,58 (0,30–1,11)	
		G/G	6 (5,6 %)	0 (0 %)	0,00 (0,00–NA)	
	rs2016520	T/T	65 (60,2 %)	66 (73,3 %)	1,00	0,15
		C/T	41 (38 %)	23 (25,6 %)	0,55 (0,30–1,02)	
		C/C	2 (1,8 %)	1 (1,1 %)	0,49 (0,04–5,56)	
<i>PPARG</i>	rs3856806	C/C	86 (79,6 %)	72 (80 %)	1,00	0,68
		C/T	19 (17,6 %)	17 (18,9 %)	1,07 (0,52–2,21)	
		T/T	3 (2,8 %)	1 (1,1 %)	0,40 (0,04–3,91)	
	rs1801282	C/C	77 (72 %)	67 (73,6 %)	1,00	0,7
		G/C	29 (27,1 %)	22 (24,2 %)	0,87 (0,46–1,66)	
		G/G	1 (0,9 %)	2 (2,2 %)	2,30 (0,20–25,92)	
	rs1175543	A/A	61 (56,5 %)	44 (48,4 %)	1,00	0,041
		A/G	41 (38 %)	32 (35,2 %)	1,08 (0,59–1,98)	
		G/G	6 (5,6 %)	15 (16,5 %)	3,47 (1,25–9,64)	
	rs709158	A/A	61 (56,5 %)	43 (47,2 %)	1,00	0,06
		A/G	41 (38 %)	34 (37,4 %)	1,18 (0,65–2,14)	
		G/G	6 (5,6 %)	14 (15,4 %)	3,31 (1,18–9,30)	
	rs4684847	C/C	81 (75 %)	66 (73,3 %)	1,00	0,75
		C/T	26 (24,1 %)	22 (24,4 %)	1,04 (0,54–2,00)	
		T/T	1 (0,9 %)	2 (2,2 %)	2,45 (0,22–27,67)	
<i>PPARGCIA</i>	rs2970847	C/C	77 (71,3 %)	66 (74,2 %)	1,00	0,86
		C/T	26 (24,1 %)	20 (22,5 %)	0,90 (0,46–1,75)	
		T/T	5 (4,6 %)	3 (3,4 %)	0,70 (0,16–3,04)	
	rs8192678	G/G	53 (49,1 %)	39 (43,3 %)	1,00	0,11
		A/G	42 (38,9 %)	46 (51,1 %)	1,49 (0,83–2,68)	
		A/A	13 (12 %)	5 (5,6 %)	0,52 (0,17–1,59)	
<i>PPARA</i>	rs135551	G/G	63 (58,3 %)	36 (39,6 %)	1,00	0,028
		A/G	39 (36,1 %)	49 (53,9 %)	2,20 (1,22–3,95)	
		A/A	6 (5,6 %)	6 (6,6 %)	1,75 (0,53–5,83)	

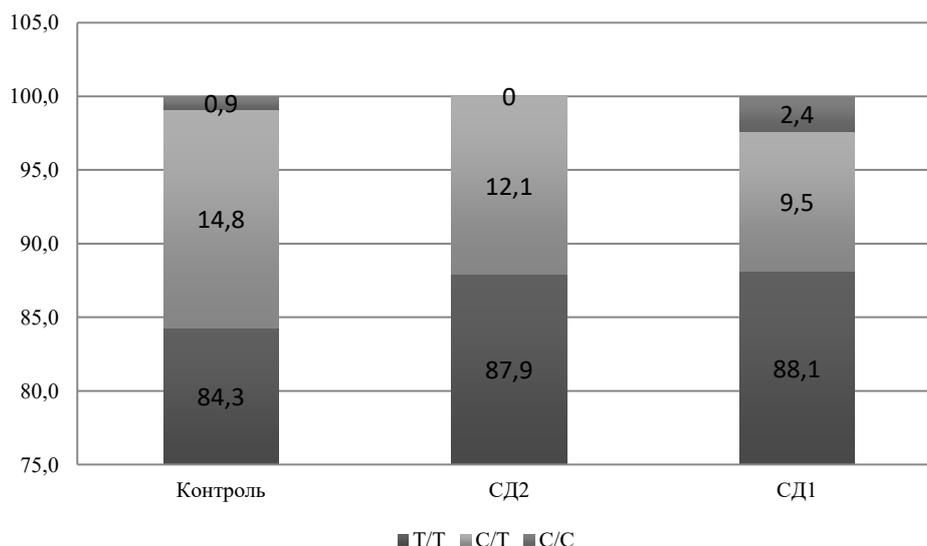
В табл. 3 представлены результаты генотипирования группы пациентов с СД1 в сравнении с лицами контрольной группой.

Как следует из табл. 3, наиболее значимые различия наблюдались в распределении частот генотипов полиморфных вариантов rs2267668 и rs2016520 гена *PPARD*. Полученные нами данные указывают на протекторный эффект гетерозиготного генотипа данных полиморфизмов (OR = 0,44 (0,18–1,09) и OR = 0,32 (0,13–0,78) соответственно), при этом минорных гомозигот в группе пациентов с СД1 не обнаружено.

Т а б л и ц а 3. Распределение частот генотипов изученных полиморфных вариантов в группе лиц с СД1 и в контрольной группе

Table 3. Frequency distribution of genotypes of the studied polymorphic variants in the group of persons with DM1 and in the control group

Ген	Полиморфизм	Генотип	Частота		OR (95 % CI)	p
			Контроль	СД1		
<i>PPARD</i>	rs2076167	T/T	65 (60,2 %)	30 (71,4 %)	1,00	0,37
		C/T	37 (34,3 %)	11 (26,2 %)	0,64 (0,29–1,43)	
		C/C	6 (5,6 %)	1 (2,4 %)	0,36 (0,04–3,13)	
	rs6902123	T/T	91 (84,3 %)	37 (88,1 %)	1,00	0,56
		C/T	16 (14,8 %)	4 (9,5 %)	0,61 (0,19–1,96)	
		C/C	1 (0,9 %)	1 (2,4 %)	2,46 (0,15–40,37)	
	rs2267668	A/A	70 (64,8 %)	35 (83,3 %)	1,00	0,023
		A/G	32 (29,6 %)	7 (16,7 %)	0,44 (0,18–1,09)	
		G/G	6 (5,6 %)	0 (0 %)	0,00 (0,00–NA)	
	rs2016520	T/T	65 (60,2 %)	35 (83,3 %)	1,00	0,014
		C/T	41 (38 %)	7 (16,7 %)	0,32 (0,13–0,78)	
		C/C	2 (1,8 %)	0 (0 %)	0,00 (0,00–NA)	
<i>PPARG</i>	rs3856806	C/C	86 (79,6 %)	30 (76,9 %)	1,00	0,8
		C/T	19 (17,6 %)	7 (17,9 %)	1,06 (0,40–2,76)	
		T/T	3 (2,8 %)	2 (5,1 %)	1,91 (0,30–12,00)	
	rs1801282	C/C	77 (72 %)	29 (69 %)	1,00	0,38
		G/C	29 (27,1 %)	11 (26,2 %)	1,01 (0,45–2,28)	
		G/G	1 (0,9 %)	2 (4,8 %)	5,31 (0,46–60,82)	
	rs1175543	A/A	61 (56,5 %)	22 (52,4 %)	1,00	0,44
		A/G	41 (38 %)	15 (35,7 %)	1,01 (0,47–2,18)	
		G/G	6 (5,6 %)	5 (11,9 %)	2,31 (0,64–8,34)	
	rs709158	A/A	61 (56,5 %)	21 (50 %)	1,00	0,24
		A/G	41 (38 %)	15 (35,7 %)	1,06 (0,49–2,30)	
		G/G	6 (5,6 %)	6 (14,3 %)	2,90 (0,84–9,99)	
	rs4684847	C/C	81 (75 %)	28 (68,3 %)	1,00	0,32
		C/T	26 (24,1 %)	11 (26,8 %)	1,22 (0,54–2,79)	
		T/T	1 (0,9 %)	2 (4,9 %)	5,79 (0,50–66,29)	
<i>PPARGCIA</i>	rs2970847	C/C	77 (71,3 %)	27 (67,5 %)	1,00	0,67
		C/T	26 (24,1 %)	12 (30 %)	1,32 (0,58–2,97)	
		T/T	5 (4,6 %)	1 (2,5 %)	0,57 (0,06–5,10)	
	rs8192678	G/G	53 (49,1 %)	26 (61,9 %)	1,00	0,087
		A/G	42 (38,9 %)	15 (35,7 %)	0,73 (0,34–1,55)	
		A/A	13 (12 %)	1 (2,4 %)	0,16 (0,02–1,26)	
<i>PPARA</i>	rs135551	G/G	63 (58,3 %)	16 (38,1 %)	1,00	0,067
		A/G	39 (36,1 %)	21 (50 %)	2,12 (0,99–4,55)	
		A/A	6 (5,6 %)	5 (11,9 %)	3,28 (0,89–12,13)	



Распределение частот генотипов полиморфного варианта rs6902123 в группах, %
Frequency distribution of rs6902123 polymorphic variant genotypes in groups, %

Еще одним полиморфизмом гена *PPARD*, изучаемым в качестве маркера риска развития метаболических нарушений, является вариант rs6902123. Так, в исследовании популяции китайской ханьской выборки [29] было показано, что аллель *C* данного полиморфного варианта связан с более высоким уровнем гликемии натощак, HbA1c, а также с повышенным риском СД 2-го типа. Более того, были получены убедительные доказательства ассоциаций между 25(OH)D, генотипом по полиморфизму rs6902123 *PPARD* и величинами HbA1c [30].

В нашем исследовании выявлены единичные генотипы *CC* rs6902123 в группах контроля и СД1 (см. рисунок), а различия в распределении частот генотипов полиморфного варианта rs6902123 гена *PPARD* в протестированных нами группах не были статистически значимыми ($p = 0,56$, $p = 0,46$ для групп СД1 и СД2 соответственно).

Согласно данным литературы, полиморфизм Gly482Ser (rs8192678) является наиболее распространенным, потенциально функциональным полиморфизмом коактиватора рецептора- γ , активируемого пролифератором пероксисом 1- α (PPARGC1A), который рассматривается как ключевой фактор транскрипции, вовлеченный в контроль метаболических процессов и энергетического гомеостаза, потенциальный маркер риска развития метаболического синдрома, предиабета, СД 2-го типа. Между тем ассоциативные исследования его полиморфизма дали противоречивые результаты, что может отражать этнические различия. Проведенный F. Du с соавт. [31] мета-анализ продемонстрировал связь полиморфного варианта rs8192678 с риском развития СД2 (OR = 1,249, 95 % CI – 1,099–1,419, $p = 0,001$). В то же время мета-анализ, проведенный P. Bhatta с соавт. [32], продемонстрировал, что у носителей генотипа A/A неазиатского происхождения уровни гликемии натощак и ОХ были существенно ниже в сравнении с другими генотипами, а носители генотипа G/G азиатской группы имели более высокие цифры ИМТ, что авторами рассматривалось как возможный фактор риска метаболических заболеваний. В нашем исследовании частота гомозигот A/A в группе пациентов с СД 1-го типа была в 5 раз ниже, чем в контрольной группе, и составила 2,4 %, однако наблюдаемые нами различия в распределении частот генотипов полиморфного варианта rs8192678 в группе пациентов с СД 1-го типа по сравнению с контрольной группой не достигли необходимого уровня статистической значимости ($p = 0,087$).

Для оценки клинической значимости и повышения диагностической эффективности нами проведен анализ сочетания аллелей с целью выявления наиболее информативных гаплотипов, ассоциированных с метаболической патологией. Так, наилучший эффект достигался при анализе результатов генотипирования 7 полиморфных вариантов, включающих rs2267668, rs2016520 гена *PPARD*, rs1175543, rs709158, rs4684847 гена *PPARG*, rs8192678 гена *PPARGC1A*, rs135551 гена *PPARA* (табл. 4).

Т а б л и ц а 4. **Варианты сочетания аллелей, ассоциированных с метаболическими заболеваниями**T a b l e 4. **Variants of the combination of alleles associated with metabolic diseases**

Тип СД	rs2267668	rs8192678	rs2016520	rs1175543	rs709158	rs4684847	rs135551	Частота	OR (95 % CI)	p
СД1	A	G	T	A	A	C	G	0,2225	1,00	–
	A	G	T	A	A	C	A	0,1198	8,70 (1,73–43,74)	0,0096
	A	G	T	G	G	C	G	0,078	5,89 (1,20–28,92)	0,03
	A	G	T	A	A	T	G	0,0773	4,64 (1,05–20,63)	0,046
СД2	A	G	T	G	G	C	G	0,0933	3,35 (1,11–10,06)	0,033
	A	A	T	A	A	C	A	0,0414	6,71 (1,33–33,86)	0,022

Как следует из табл. 4, гаплотипы A/G/T/A/A/C/A и A/G/T/A/A/T/G ассоциированы со значительным увеличением риска развития СД 1-го типа (OR = 8,70 (1,73–43,74) и OR = 4,64 (1,05–20,63) соответственно), носительство гаплотипа A/A/T/A/A/C/A увеличивает риск развития СД 2-го типа (OR = 6,71 (1,33–33,86)), а гаплотип A/G/T/G/G/C/G значительно чаще встречается в группах пациентов как СД2, так и СД1 по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, проведение молекулярно-генетического тестирования по полиморфным вариантам rs2267668, rs2016520 гена *PPARD*, rs1175543, rs709158, rs4684847 гена *PPARG*, rs8192678 гена *PPARGC1A*, rs135551 гена *PPARA* может быть использовано в качестве диагностического критерия при определении групп риска развития СД как 2-го, так 1-го типа. Данное положение не находится в противоречии с совершенно новыми, «революционными» трактовками СД как гетерогенной группы заболеваний [33–35]. Такой взгляд на проблему СД не отражен пока в действующих международных стандартах диагностики и лечения, по-прежнему выделяющих СД 1-го и 2-го типа без деления на подтипы [10, 15], ввиду полифакториальности формирования таких сложных и разнородных по этиологии заболеваний, как СД 1-го и 2-го типа, группы которых, согласно последним исследованиям, также неоднородны [36, 37]. Анализ единичных полиморфных вариантов, ассоциированных с выявленной патологией, менее эффективен, чем анализ комплекса генов для определения риска патологии с целью проведения корректной и своевременной профилактики.

Интересным представляется дальнейший анализ ассоциации полиморфного варианта rs135551 гена *PPARA* с прогнозом и рисками прогрессирования диабетических осложнений при СД 1-го и 2-го типа. Учитывая обсуждаемую в последние несколько лет проблему гетерогенности СД не только 2-го, но и 1-го типа, распространенность разных вариантов аутоиммунных форм диабета взрослых как одного из кластеров СД 2-го типа, сочетание аутоиммунного инсулита и инсулинорезистентности в случае ряда форм СД 1-го типа, полученные нами данные, по-видимому, не исключают возможный вклад иммунных механизмов в формирование инсулинорезистентности, многообразие подтипов диабета внутри традиционных групп СД1 и СД2 [38, 39].

Мировая практика идет в направлении использования веерных тест-панелей, оценивающих ОНП во множестве генов, что свидетельствует о формировании так называемого «морбидного генотипа». Это позволяет сузить группу лиц для профилактического наблюдения, своевременной превенции и ранней коррекции метаболических и иных нарушений [19, 40, 41].

Дальнейшая работа по сопоставлению генетических детерминант с клинически проявленными фенотипами сохраняет свою актуальность в направлении поиска путей оптимизации первичной и вторичной превенции метаболических заболеваний и ассоциированных с ними болезней. Несмотря на отсутствие изменений в действующих классификациях диабета, полученные нами результаты определяют целесообразность поисковых клинических и молекулярно-генетических исследований с целью совершенствования критериев выделения подтипов СД среди традиционных групп СД 1-го и 2-го типа, что позволит рационализировать подходы к профилактике и ее коррекции в будущем.

Выводы

1. Среди обследованных нами пациентов наиболее четко ассоциированным с СД 1-го и 2-го типа оказался однонуклеотидный полиморфизм rs135551 гена *PPARA*, что может отражать обсуждаемую в мире проблему гетерогенности СД внутри традиционно выделяемых типов и поиск оптимальных диагностических критериев, разработку новых классификаций. Наиболее существ-

венное увеличение риска развития СД 2-го типа наблюдалось у носителей минорных генотипов G/G полиморфных вариантов rs1175543 и rs709158 гена *PPARG* (OR = 3,47 (1,25–9,64) и OR = 3,31 (1,18–9,30) соответственно).

2. Наибольшая ассоциация была выявлена при анализе результатов генотипирования 7 полиморфных вариантов (rs2267668, rs2016520 гена *PPARD*; rs1175543, rs709158, rs4684847 гена *PPARG*; rs8192678 гена *PPARGC1A*; rs135551 гена *PPARA*), что позволило выделить два гаплотипа, ассоциированных с СД 1-го типа (A/G/T/A/A/C/A и A/G/T/A/A/T/G (OR = 8,70 (1,73–43,74) и OR = 4,64 (1,05–20,63)), один гаплотип, ассоциированный с СД 2-го типа (A/A/T/A/A/C/A (OR = 6,71 (1,33–33,86)), и гаплотип A/G/T/G/G/C/G, ассоциированный с СД как 1-го, так и 2-го типа.

3. Ввиду выраженной полифакториальности формирования метаболических заболеваний большинство определяемых ОНП показывает статистически значимые ассоциации между особенностями генотипа и изучаемой патологией лишь при наличии больших когорт, что объясняет полученные нами результаты и определяет целесообразность планирования долговременных эпидемиологических обследований с созданием больших объемов выборок, формированием базы данных клинических случаев предиабета, СД и ассоциированной с ними эндокринной патологии. Полученные нами данные подтверждают перспективность молекулярно-генетических и клинических исследований для разработки эффективных диагностических панелей, направленных на выявление индивидуумов с высоким риском развития и прогрессирования диабета, для совершенствования превентивных и лечебных технологий.

Благодарности. Исследование выполнено в рамках задания 6.1 «Разработать ДНК-технологии выявления генетического риска эндокринных заболеваний» научно-технической программы Союзного государства «Разработка инновационных геногеографических и геномных технологий идентификации личности и индивидуальных особенностей человека на основе изучения генофондов регионов Союзного государства».

Acknowledgements. The study was carried out as part of task 6.1 “Develop DNA technology for identifying the genetic risk of endocrine diseases” of the scientific and technical program of the Union State “Development of innovative genogeographic and genomic technologies for identifying a person and individual characteristics of a person based on studying the gene pools of the regions of the Union State”.

Список использованных источников

1. Association of diabetes type and chronic diabetes complications with early exit from the labour force: register-based study of people with diabetes in Finland / O. Kurkela [et al.] // *Diabetologia*. – 2021. – Vol. 64, N 4. – P. 795–804. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05363-6>
2. Частота абдоминального ожирения и ассоциированных с ним метаболических нарушений у детей 7–13 лет / Е. Г. Вайнилович [и др.] // *Проблемы эндокринологии*. – 2011. – Т. 57, № 5. – С. 15–23.
3. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity / A. E. Locke [et al.] // *Nature*. – 2015. – Vol. 518, N 7538. – P. 197–206. <https://doi.org/10.1038/nature14177>
4. The trans-ancestral genomic architecture of glycemic traits / J. Chen [et al.] // *Nat. Genet.* – 2021. – Vol. 53, N 6. – P. 840–860. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00852-9>
5. Goodarzi, M. O. Genetics insights in the relationship between type 2 diabetes and coronary heart disease / M. O. Goodarzi, J. I. Rotter // *Circ. Res.* – 2020. – Vol. 126, N 11. – P. 1526–1548. <https://doi.org/10.1161>
6. Large-scale genome-wide meta-analysis of polycystic ovary syndrome suggests shared genetic architecture for different diagnosis criteria / F. Day [et al.] // *PLOS Genetics*. – 2018. – Vol. 14, N 12. – P. 1–20. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007813>
7. Groop, L. New approaches beyond genetics: towards precision medicine in diabetes / L. Groop // *Diabetologia*. – 2016. – Vol. 59, N 12. – P. 2495–2496. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4014-4>
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2019 abridged for primary care providers // *Clin. Diabetes*. – 2019. – Vol. 37, N 1. – P. 11–34. <https://doi.org/10.2337/cd18-0105>
9. Pollanen, P. M. Dynamics of islet autoantibodies during prospective follow-up from birth to age 15 years / P. M. Pollanen, S. J. Ryhanen, J. Toppari // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2020. – Vol. 105, N 12. – P. e4638–e4651. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa624>
10. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care of diabetes-2022. *Diabetes care* / B. Draznin [et al.]. – 2022. – Vol. 45, suppl. 1. – P. S17–S38. <https://doi.org/10.2337/dc22-S002>
11. Alberti, K. G. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation / K. G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // *Diabet. Medicine*. – 2006. – Vol. 23, N 5. – P. 469–480. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491>
12. Khosla, T. Indices of obesity derived from body weight and height / T. Khosla, C. R. Lowe // *J. Epid. Commun. Health*. – 1967. – Vol. 21, N 3. – P. 122–128. <https://doi.org/10.1136/jech.21.3.122>
13. Risk assessment of type 2 diabetes in northern China based on the logistic regression model / C. Li [et al.] // *Technol. Health Care*. – 2021. – Vol. 29, N S1. – P. S351–S358. <https://doi.org/10.3233/THC-218033>

14. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : Медиасфера, 2002. – 305 с.
15. Consensus report: definition and interpretation of remission in type 2 diabetes / M. C. Riddle [et al.] // *Diabetologia*. – 2021. – Vol. 64, N 11. – P. 2359–2366. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05542-z>
16. PPAR agonists and metabolic syndrome: an established role? / M. Botta [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19, N 4. – Art. 1197. <https://doi.org/10.3390/ijms19041197>
17. Mirza, A. Z. Role of PPAR receptor in different diseases and their ligands: physiological importance and clinical implications / A. Z. Mirza, I. I. Althagafi, H. Shamshad // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019. – Vol. 166. – P. 502–513 <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.067>
18. Guo, Z. Current progress in pharmacogenomics of type 2 diabetes: a systemic overview / Z. Guo, R. Priefer // *Diabetes Metab. Syndr.* – 2021. – Vol. 15, N 5. – P. 20, 102239. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102239>
19. Exploration and development of PPAR modulators in health and disease: an update of clinical evidence / H. S. Cheng [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20, N 20. – Art. 5055. <https://doi.org/10.3390/ijms20205055>
20. Natural product agonists of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ): a review / L. Wang [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 92, N 1. – P. 73–89. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.07.018>
21. PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part II: PPAR- β/δ and PPAR- γ / L. Han [et al.] // *Future Cardiol.* – 2017. – Vol. 13, N 3. – P. 279–296. <https://doi.org/10.2217/fca-2017-0019>
22. Distinct but complementary contributions of PPAR isotypes to energy homeostasis / V. Dubois [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2017. – Vol. 127, N 4. – P. 1202–1214. <https://doi.org/10.1172/JCI88894>
23. Muzio, G. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and oxidative stress in physiological conditions and in cancer / G. Muzio, G. Barrera, S. Pizzimenti // *Antioxidants (Basel)*. – 2021. – Vol. 10, N 11. – Art. 1734. <https://doi.org/10.3390/antiox10111734>
24. Variations in PPAR δ determine the change in body composition during lifestyle intervention: a whole-body magnetic resonance study / C. Thamer [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93, N 4. – P. 1497–1500. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1209>
25. West of Scotland Coronary Prevention Study. Peroxisome proliferator activated receptor delta genotype in relation to cardiovascular risk factors and risk of coronary heart disease in hypercholesterolaemic men / J. Skogsberg [et al.] // *J. Int. Med.* – 2003. – Vol. 254, N 6. – P. 597–604. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2003.01236.x>
26. Association of peroxisome proliferator-activated receptor $\alpha/\delta/\gamma$ with obesity, and gene-gene interaction, in the Chinese Han population / W. Luo [et al.] // *J. Epidemiol.* – 2013. – Vol. 23, N 3. – P. 187–194. <https://doi.org/10.2188/jea.je20120110>
27. Association and interaction of PPAR α , δ , and γ gene polymorphisms with low-density lipoprotein-cholesterol in a Chinese Han population / W. Fan [et al.] // *Gen. Test Mol. Biomarkers.* – 2015. – Vol. 19, N 7. – P. 379–386. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2015.0002>
28. The role of peroxisome proliferator-activated receptors α polymorphisms in Graves' disease and orbitopathy / J. P. Przemyslaw [et al.] // *Endocrine Abstracts*. – 2014. – Vol. 35. – Art. P1028. <https://doi.org/10.1530/endoabs.35.P1028>
29. Interaction between peroxisome proliferator-activated receptor gamma polymorphism and obesity on type 2 diabetes in a Chinese Han population / X. Lv [et al.] // *Diabetol. Metab. Syndr.* – 2017. – Vol. 19. – Art. 7. <https://doi.org/10.1186/s13098-017-0205-5>
30. Associations of type 2 diabetes with common variants in PPAR δ and the modifying effect of vitamin D among middle-aged and elderly Chinese / L. Lu [et al.] // *PLoS ONE*. – 2012. – Vol. 7, N 4. – P. e34895. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034895>
31. Du, F. Correlation between PPAR δ gene rs8192678 G>A polymorphism and susceptibility to type-2 diabetes / F. Du, K.-J. Yang, L.-S. Piao // *Open Life Sci.* – 2019. – Vol. 14, N 1. – P. 43–52. <https://doi.org/10.1515/biol-2019-0006>
32. Meta-analysis demonstrates Gly482Ser variant of PPAR δ is associated with components of metabolic syndrome within Asian populations / P. Bhatta [et al.] // *Genomics*. – 2020. – Vol. 112, N 2. – P. 1795–1803. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2019.10.011>
33. Ahlqvist, E. Subtypes of type 2 diabetes determined from clinical parameters / E. Ahlqvist, R. B. Prasad // *Diabetes*. – 2020. – Vol. 69, N 10. – P. 2086–2093. <https://doi.org/10.2337/dbi20-0001>
34. The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity / T. Tuomi [et al.] // *Lancet*. – 2014. – Vol. 383, N 9922. – P. 1084–1094. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62219-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62219-9)
35. Pearson, E. R. Type 2 diabetes: a multifaceted disease / E. R. Pearson // *Diabetologia*. – 2019. – Vol. 62. – P. 1107–1112. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4909-y>
36. Diabetes at the crossroads: relevance of disease classification to pathophysiology and treatment / R. D. Leslie [et al.] // *Diabetologia*. – 2016. – Vol. 59, N 1. – P. 13–20. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3789-z>
37. Insulin resistance in type 1 diabetes: what is 'double diabetes' and what are the risks? / S. J. Cleland [et al.] // *Diabetologia*. – 2013. – Vol. 56. – P. 1462–1470. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2904-2>
38. Two decades since the fetal insulin hypothesis: what have we learned from genetics? / A. E. Hughes [et al.] // *Diabetologia*. – 2021. – Vol. 64, N 3. – P. 717–726. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05386-7>
39. Wolosowicz, M. The causes of insulin resistance in type 1 diabetes mellitus: is there a place for quaternary prevention? / M. Wolosowicz, B. Lukaszuk, A. Chabowski // *Int. J. Environ. Res. Publ. Health*. – 2020. – Vol. 17, N 22. – Art. 8651. <https://doi.org/10.3390/ijerph17228651>
40. Franks, P. W. Gene-lifestyle interplay in type 2 diabetes / P. W. Franks, J. Merino // *Curr. Opin. Gen. Dev.* – 2018. – Vol. 50, N 6. – P. 35–40. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2018.02.001>
41. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity / L. P. Mayoral [et al.] // *Indian J. Med. Res.* – 2020. – Vol. 151, N 1. – P. 11–21. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1768_17

References

1. Kurkela O., Forma L., Ilanne-Parikka P., Nevalainen J., Rissanen P. Association of diabetes type and chronic diabetes complications with early exit from the labour force: register-based study of people with diabetes in Finland. *Diabetologia*, 2021, vol. 64, no. 4, pp. 795–804. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05363-6>
2. Vainilovich E. G., Lushchik M. L., Sretenskaya Zh. L., Zapol'skii S. A., Danilova L. I. Frequency of abdominal obesity and associated metabolic disorders in children 7–13 years old. *Problemy endokrinologii* [Endocrinology problems], 2011, vol. 57, no. 5, pp. 15–23 (in Russian).
3. Locke A. E., Kahali B., Berndt S. I., Justice A. E., Pers T. H., Day F. R. [et al.] Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity. *Nature*, 2015, vol. 518, no. 7538, pp. 197–206. <https://doi.org/10.1038/nature14177>
4. Chen J., Spracklen C. N., Marenne G., Varshney A., Corbin L. J., Luan J. [et al.] The trans-ancestral genomic architecture of glycemic traits. *Nature Genetics*, 2021, vol. 53, no. 6, pp. 840–860. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00852-9>
5. Goodarzi M. O., Rotter J. I. Genetics insights in the relationship between type 2 diabetes and coronary heart disease. *Circulation Research*, 2020, vol. 126, no. 11, pp. 1526–1548. <https://doi.org/10.1161>
6. Day F., Karaderi T., Jones M. R., Meun C., Chunyan He, Drong A. [et al.] Large-scale genome-wide meta-analysis of polycystic ovary syndrome suggests shared genetic architecture for different diagnosis criteria. *PLOS Genetics*, 2018, vol. 14, no. 12, pp. 1–20. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007813>
7. Groop L. New approaches beyond genetics: towards precision medicine in diabetes. *Diabetologia*, 2016, vol. 59, no. 12, pp. 2495–2496. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4014-4>
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2019 abridged for primary care providers. *Clinical Diabetes*, 2019, vol. 37, no. 1, pp. 11–34. <https://doi.org/10.2337/cd18-0105>
9. Pollanen P. M., Ryhanen S. J., Toppari J. Dynamics of islet autoantibodies during prospective follow-up from birth to age 15 years. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2020, vol. 105, no. 12, pp. e4638–e4651. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa624>
10. Draznin B., Aroda V. R., Bakris G., Benson G., Brown F. M., Freeman R. [et al.]. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care of diabetes-2022. *Diabetes Care*, 2022, vol. 45, suppl. 1, pp. S17–S38. <https://doi.org/10.2337/dc22-S002>
11. Alberti K. G., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Medicine*, 2006, vol. 23, no. 5, pp. 469–480. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491>
12. Khosla T., Lowe C. R. Indices of obesity derived from body weight and height. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 1967, vol. 21, no. 3, pp. 122–128. <https://doi.org/10.1136/jech.21.3.122>
13. Li C., Liu M., An Y., Tian Y., Di Guan, Wu H., Pei Z. Risk assessment of type 2 diabetes in northern China based on the logistic regression model. *Technology and Health Care*, 2021, vol. 29, no. S1, pp. S351–S358. <https://doi.org/10.3233/THC-218033>
14. Rebrova O. Yu. *Statistical analysis of medical data. Using the STATISTICA Application Package*. Moscow, Mediasfera Publ., 2002. 305 p. (in Russian).
15. Riddle M. C., Cefalu W. T., Evans P. H., Gerstein H. C., Nauck M. A., Oh W. K. [et al.]. Consensus report: definition and interpretation of remission in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2021, vol. 64, no. 11, pp. 2359–2366. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05542-z>
16. Botta M., Audano M., Sahebkar A., Sirtori C. R., Mitro N., Ruscica M. PPAR agonists and metabolic syndrome: an established role? *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, vol. 19, no. 4, art. 1197. <https://doi.org/10.3390/ijms19041197>
17. Mirza A. Z., Althagafi I. I., Shamshad H. Role of PPAR receptor in different diseases and their ligands: physiological importance and clinical implications. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2019, vol. 166, pp. 502–513. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.067>
18. Guo Z., Priefer R. Current progress in pharmacogenomics of type 2 diabetes: a systemic overview. *Diabetes and Metabolic Syndrome*, 2021, vol. 15, no. 5, p. 20, 102239. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102239>
19. Cheng H. S., Tan W. R., Low Z. S., Marvalim Ch., Hao Lee J. Y., Tan N. S. Exploration and development of PPAR modulators in health and disease: an update of clinical evidence. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, vol. 20, no. 20, art. 5055. <https://doi.org/10.3390/ijms20205055>
20. Wang L., Waltenberger B., Pferschy-Wenzig E. M., Blunder M., Liu X., Malainer C. [et al.]. Natural product agonists of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ): a review. *Biochemical Pharmacology*, 2014, vol. 92, no. 1, pp. 73–89. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.07.018>
21. Han L., Shen W. J., Bittner S., Kraemer F. B., Azhar S. PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part II: PPAR- β/δ and PPAR- γ . *Future Cardiology*, 2017, vol. 13, no. 3, pp. 279–296. <https://doi.org/10.2217/fca-2017-0019>
22. Dubois V., Eeckhoutte J., Lefebvre P., Staels B. Distinct but complementary contributions of PPAR isotypes to energy homeostasis. *Journal of Clinical Investigation*, 2017, vol. 127, no. 4, pp. 1202–1214. <https://doi.org/10.1172/JCI88894>
23. Muzio G., Barrera G., Pizzimenti S. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and oxidative stress in physiological conditions and in cancer. *Antioxidants (Basel)*, 2021, vol. 10, no. 11, art. 1734. <https://doi.org/10.3390/antiox10111734>
24. Thamer C., Machann J., Stefan N., Schäfer S. A., Machicao F., Staiger H. [et al.]. Variations in PPAR δ determine the change in body composition during lifestyle intervention: a whole-body magnetic resonance study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2008, vol. 93, no. 4, pp. 1497–500. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1209>
25. Skogsberg J., McMahon A. D., Karpe F., Hamsten A., Packard C. J., Ehrenborg E. West of Scotland Coronary Prevention Study. Peroxisome proliferator activated receptor delta genotype in relation to cardiovascular risk factors and risk

of coronary heart disease in hypercholesterolaemic men. *Journal of Internal Medicine*, 2003, vol. 254, no. 6, pp. 597–604. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2003.01236.x>

26. Luo W., Guo Z., Wu M., Hao C., Hu X., Zhou Z., Zhou Z., Yao X., Zhang L., Liu J. Association of peroxisome proliferator-activated receptor $\alpha/\delta/\gamma$ with obesity, and gene-gene interaction, in the Chinese Han population. *Journal of Epidemiology*, 2013, vol. 23, no. 3, pp. 187–194. <https://doi.org/10.2188/jea.je20120110>

27. Fan W., Shen C., Wu M., Zhou Z. Y., Guo Z. R. Association and interaction of PPAR α , δ , and γ gene polymorphisms with low-density lipoprotein-cholesterol in a Chinese Han population. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 2015, vol. 19, no. 7, pp. 379–386. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2015.0002>

28. Janusz P., Pawlak-Adamska E., Bolanowski M., Daroszewski J. The role of peroxisome proliferator-activated receptors α polymorphisms in Graves' disease and orbitopathy. *Endocrine Abstracts*, 2014, art. P1028. <https://doi.org/10.1530/endoabs.35.P1028>

29. Lv X., Zhang L., Sun J., Cai Z., Gu Q., Zhang R., Shan A. Interaction between peroxisome proliferator-activated receptor gamma polymorphism and obesity on type 2 diabetes in a Chinese Han population. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 2017, vol. 19, art. 7. <https://doi.org/10.1186/s13098-017-0205-5>

30. Lu L., Wu Y., Qi Q., Liu C., Gan W., Zhu J. [et al.] Associations of type 2 diabetes with common variants in PPAR δ and the modifying effect of vitamin D among middle-aged and elderly Chinese. *PLoS ONE*, 2012, vol. 7, no. 4, p. e34895. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034895>

31. Du F., Yang K.-J., Piao L.-S. Correlation between PPARGC1A gene rs8192678 G>A polymorphism and susceptibility to type-2 diabetes. *Open Life Sciences*, 2019, vol. 14, no. 1, pp. 43–52. <https://doi.org/10.1515/biol-2019-0006>

32. Bhatta P., Bermano G., Williams H. C., Knott R. M. Meta-analysis demonstrates Gly482Ser variant of PPARGC1A is associated with components of metabolic syndrome within Asian populations. *Genomics*, 2020, vol. 112, no. 2, pp. 1795–1803. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2019.10.011>

33. Ahlqvist E., Prasad R. B. Subtypes of type 2 diabetes determined from clinical parameters. *Diabetes*, 2020, vol. 69, no. 10, pp. 2086–2093. <https://doi.org/10.2337/dbi20-0001>

34. Tuomi T., Santoro N., Caprio S., Cai M., Weng J., Groop L. The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. *Lancet*, 2014, vol. 383, no. 9922, pp. 1084–1094. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62219-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62219-9)

35. Pearson E. R. Type 2 diabetes: a multifaceted disease. *Diabetologia*, 2019, vol. 62, pp. 1107–1112. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4909-y>

36. Leslie R. D., Palmer J., Schloot N. C., Lernmark A. Diabetes at the crossroads: relevance of disease classification to pathophysiology and treatment. *Diabetologia*, 2016, vol. 59, no. 1, pp. 13–20. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3789-z>

37. Cleland S. J., Fisher B. M., Colhoun H. M., Sattar N., Petrie J. R. Insulin resistance in type 1 diabetes: what is 'double diabetes' and what are the risks? *Diabetologia*, 2013, vol. 56, pp. 1462–1470. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2904-2>

38. Hughes A. E., Hattersley T. A., Flanagan S. E., Freathy R. M. Two decades since the fetal insulin hypothesis: what have we learned from genetics? *Diabetologia*, 2021, vol. 64, no. 3, pp. 717–726. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05386-7>

39. Wolosowicz M., Lukaszuk B., Chabowski A. The causes of insulin resistance in type 1 Diabetes Mellitus: is there a place for quaternary prevention? *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2020, vol. 17, no. 22, art. 8651. <https://doi.org/10.3390/ijerph17228651>

40. Franks P. W., Merino J. Gene-lifestyle interplay in type 2 diabetes. *Current Opinion in Genetics and Development*, 2018, vol. 50, no. 6, pp. 35–40. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2018.02.001>

41. Mayoral L. P., Andrade G. M., Mayoral E. P., Huerta T. H., Canseco S. P., Rodal Canales F. J. [et al.]. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. *Indian Journal of Medical Research*, 2020, vol. 151, no. 1, pp. 11–21. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1768_17

Информация об авторах

Луцшк Максим Леонидович – канд. мед. наук, доцент. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: maxim.lushchik@gmail.com

Амельянович Максим Дмитриевич – науч. сотрудник. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: M.Ameliyanovich@igc.by

Тузова Анна Александровна – ст. науч. сотрудник. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: tuzava@yahoo.com

Моссе Ирма Борисовна – д-р биол. наук, профессор, гл. науч. сотрудник. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: I.Mosse@igc.by

Данилова Лариса Ивановна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: Larisa.dan@gmail.com

Information about the authors

Maxim L. Lushchik – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: maxim.lushchik@gmail.com

Maxim D. Ameliyanovich – Researcher. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: M.Ameliyanovich@igc.by

Hanna A. Tuzava – Senior Researcher. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: tuzava@yahoo.com

Irma B. Mosse – D. Sc. (Biol.), Professor, Chief Researcher. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: I.Mosse@igc.by

Larisa I. Danilova – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: Larisa.dan@gmail.com