

**ASSOCIATION OF POLYMORPHISMS RS4607517 AND RS7566605
WITH RISK OF DEVELOPING TYPE 2 DIABETES
AND OBESITY IN A KAZAKH POPULATION**

**Sikhayeva N.S.^{1,2}, Dzhar mukhanov Zh.M.¹, Nakysh A.T.³, Smagulova S.K.⁴,
Shaimerdenov S.A.⁴, Baidurin S.A.³, Zholdybayeva E.V.¹, Ramankulov E.M.^{1,2}**

¹*National center for biotechnology,
Korgaldzyn av., 13/5, Astana, 010000, Kazakhstan*

²*L.N. Gumilyov Eurasian National University,
Munaitpasova str., 5, Astana, 010000, Kazakhstan*

³*Astana Medical University,
Koshkarbayeva str., 66, Astana, 010000, Kazakhstan*

⁴*City polyclinic №4,
Shevchenko str., 4, Astana, 010000, Kazakhstan
ksnurgul@gmail.com*

ABSTRACT

Diabetes and obesity are multifactorial diseases that are major global health problems. The pathogenic mechanisms of these diseases include several pathways operating under the influence of the interaction of genetic and environmental factors. According to numerous studies, there are multiple loci that contribute to the risk of multifactorial (polygenic) diseases. It was previously demonstrated that polymorphisms in the GCK, YKT6 and INSIG2 genes are associated with the risk of type 2 diabetes and obesity in different populations. This study aimed to investigate the association of GCK, YKT6 and INSIG2 allelic polymorphisms and risk of type 2 diabetes and obesity in a Kazakh population. The study included patients diagnosed with type 2 diabetes. The control group consisted of healthy volunteers who were invited to participate in the study during a routine health examination. A total of 662 participants of Kazakh nationality were genotyped for two single nucleotide polymorphisms: rs4607517 and rs7566605. The results of genetic analysis revealed a statistically significant association between polymorphisms in GCK, YKT6 and INSIG2 and risk of type 2 diabetes (rs4607517: OR = 0.70, CI = 0.51–0.95, p = 0.024 in the additive model) and obesity (rs4607517: OR = 0.20, CI = 0.03–0.82, p = 0.045; rs7566605: OR = 1.82, CI = 1.11–3.02, p = 0.018 in the recessive model). In addition, these polymorphisms were associated with different blood parameters, including hemoglobin, erythrocytes, and mean platelet volume. In conclusion, we observed a statistically significant association between GCK, YKT6 and INSIG2 polymorphisms and risk of developing type 2 diabetes and obesity in a Kazakh population.

Keywords : Single nucleotide polymorphism, type 2 diabetes, obesity, Kazakh population

УДК 61:575

**АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ RS4607517 И RS7566605 С РИСКОМ
РАЗВИТИЯ ДИАБЕТА 2 ТИПА И ОЖИРЕНИЯ В КАЗАХСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ**

**Сихаева Н.С.^{1,2}, Джармуханов Ж.М.¹, Накыш А.Т.³, Смагулова С.К.⁴,
Шаймерденов С.А.⁴, Байдурын С.А.³, Жолдыбаева Е.В.¹, Раманкулов Е.М.^{1,2}**

¹*РГП на ПХВ «Национальный центр биотехнологии»,*

КН МОН РК, Кургальжинское шоссе, 13/5, Астана, 010000, Казахстан

²*РГП на ПХВ «Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева»,
ул. Мунайтпасова, 5, Астана, 010000, Казахстан*

³*АО «Медицинский университет Астана»,
пр. Кошкарбаева, 66, Астана, 010000, Казахстан*

⁴*ГКП на ПХВ «Городская поликлиника №4»,
ул. Т.Шевченко, 4, Астана, 010000, Казахстан*

ksnurgul@gmail.com

АБСТРАКТ

Сахарный диабет и ожирение – мультифакториальные заболевания, которые являются основными проблемами глобального здравоохранения 21-го века. Патогенные механизмы развития этих заболеваний, включают в себя несколько путей, которые находятся под влиянием взаимодействующих генетических и экологических факторов. Согласно многочисленным исследованиям, существуют множественные локусы, которые вносят вклад в риск развития мультифакториальных (полигенных) заболеваний. Так ранее была продемонстрирована ассоциация полиморфизмов в генах *GCK-YKT6* и *INSIG2* с риском развития сахарного диабета 2 типа и ожирения в различных популяциях. Целью данной работы является исследование ассоциации аллельного полиморфизма генов *GCK-YKT6* и *INSIG2* с риском развития сахарного диабета 2 типа и ожирения в казахской популяции. В исследование включены пациенты с диагнозом сахарный диабет 2 типа. Контрольную группу составили практически здоровые люди, приглашенные в исследование из поликлиник при обращении на обследование. 662 участника исследования казахской национальности были генотипированы по двум однонуклеотидным полиморфизмам: rs4607517 и rs7566605. Результаты генетического анализа выявили статистически достоверные ассоциации между полиморфизмами генов *GCK-YKT6* и *INSIG2* с риском развития сахарного диабета 2 типа (rs4607517: OR=0.70, CI=0.51-0.95, p=0.024 в аддитивной модели) и ожирения (rs4607517: OR=0.20, CI=0.03-0.82, p=0.045; rs7566605: OR=1.82, CI=1.11-3.02, p=0.018 в рецессивной модели). Исследуемые полиморфизмы также были ассоциированы с различными уровнями показателей крови: гемоглобин, эритроциты и средний объем тромбоцитов. В заключении, мы обнаружили статистически достоверные ассоциации между полиморфизмами генов *GCK-YKT6* и *INSIG2* с риском развития СД2 и ожирения в казахской популяции.

Ключевые слова: однонуклеотидный полиморфизм, сахарный диабет 2 типа, ожирение, казахская популяция.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет и ожирение – мультифакториальные заболевания, которые являются основными проблемами глобального здравоохранения 21-го века. Согласно Американской диабетической ассоциации (АДА), диабет – это группа метаболических нарушений, характеризующийся гипергликемией, которая является результатом дефектов секреции инсулина, действия инсулина или сочетание обоих этих факторов [1]. Согласно данным Международной Федерации Диабета (МФД), в 2015 году количество человек страдающих диабетом превысило 415 миллионов человек в мире. МФД предсказывает, что если нынешние темпы роста продолжатся, к 2040 году ожидается увеличение распространенности диабета до 642 миллионов человек [2].

В отличие от сахарного диабета 1 типа, который является иммуноопосредованным, идиопатическим заболеванием, сахарный диабет 2 типа (СД2) характеризуется преимущественной инсулинорезистентностью (ИР) (снижена чувствительность рецепторов инсулинзависимых тканей к инсулину) и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина с ИР или без нее [1]. СД2 является наиболее распространенной формой диабета и его распространенность увеличилась наряду с культурными и социальными изменениями.

Ожирение – это хроническое заболевание обмена веществ, которое проявляется избыточным развитием жировой ткани, прогрессирует при естественном течении и характеризуется высокой вероятностью рецидива после окончания курса терапии. Ожирение занимает одно из ведущих мест и является болезнью цивилизации из-за условий, которые создаются благодаря развитию общества: рафинированное питание с большим содержанием жиров и углеводов с высоким гликемическим индексом, гиподинамия, переедание и нарушение режима дня [3].

Обширные генетические исследования мультифакториальных заболеваний подтвердили, что несколько генетических вариаций способствуют риску заболевания и для которых каждая генетическая вариация имеет влияние на уровень риска. Ген *GCK* кодирует фермент глюкокиназу, который регулирует метаболизм глюкозы в некоторых тканях, включая печень и поджелудочную железу. Полиморфизм этого гена rs4607517 ассоциирован с уровнями глюкозы натощак и СД2 в разных популяциях [4]. Ген *INSIG2* кодирует мембранный белок эндоплазматического ретикулума, участвующий в регуляции синтеза холестерина, ненасыщенных жирных кислот, фосфолипидов и триглицеридов, а также в гомеостазе глюкозы [5]. Согласно исследованиям, полиморфизм этого гена rs7566605 ассоциирован с ожирением и гиперхолестеринемией [6].

Целью данной работы является исследование ассоциации аллельного полиморфизма генов *GCK* и *INSIG2* с риском развития СД2 и ожирения в казахской популяции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследования

В исследование включены пациенты (казахской национальности) с диагнозом СД2. Диагноз СД2 был поставлен согласно критериям диагностики Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) (уровень глюкозы натощак ≥ 7.0 ммоль/л и/или тест на HbA1c $\geq 6.5\%$, и/или постпрандиальный тест на глюкозу ≥ 11.1 ммоль/л)[7, 8]. Контрольную группу составили практически здоровые люди, приглашенные в исследование из поликлиник при обращении на обследование. Участники, которые имели острые хронические заболевания, а также беременные были исключены из исследования.

Ожирение было определено в соответствии с критериями ВОЗ: нормальный вес: $18,5 \text{ кг/м}^2 \leq \text{ИМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$; и ожирение: $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$. Всем участникам объяснялись цель и задачи планируемого исследования. После получения информированного согласия на участие в исследовании всем участникам проводили интервью по специальным анкетам-опросникам. У всех участников исследования производился забор образцов биологического материала (кровь). Объектом исследования являлась ДНК, выделенная из венозной крови участников исследования. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Национального центра биотехнологии (№10.14.03.2012).

Выделение ДНК из крови

ДНК из крови выделяли согласно классическому методу высаливания [9]. Количественное содержание ДНК оценивали на спектрофотометре (Nanodrop 1000).

Клиническое обследование

Обследование пациентов включало в себя анализ жалоб, сбор анамнеза, физикальный осмотр и оценку антропометрических показателей – определяли рост, массу тела, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). Также проводилось измерение артериального давления (АД).

Определение биохимических показателей

Стандартные биохимические исследования для группы больных и группы контроля были проведены в лаборатории клинической базы Казахского национального университета имени С.Д. Асфендиярова.

Генотипирование полиморфизмов

Генотипирование полиморфизмов (таблица 1) проводили с помощью ПЦР в режиме реального времени.

Таблица 1. Характеристика исследуемых полиморфизмов

Table 1. Characteristics of studied polymorphisms

№	SNP	Ген Gene	Хромосома Chromosome	Позиция Position	Изменениепароснов Base pair changes
1	rs4607517	<i>GCK-YKT6</i>	7	Intergenic	G>A
2	rs7566605	<i>INSIG2</i>	2	Intron	G>C

В основе анализа лежит метод полимеразной цепной реакции с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК. Амплификация проводилась с использованием пары праймеров и двух зондов, несущих «гаситель» на 3'-конце и разные флуоресцентные красители (FAM либо VIC) на 5'-конце.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ был проведен с использованием программы SPSS v.16.0 и Arlequin 3.1 [10]. Анализ на соответствия равновесию Харди-Вайнберга проводился с использованием методов хи-квадрат. Оценку достоверности различий по показателям между группами проводили по критерию χ^2 и с помощью *t*-теста Стьюдента. Для количественных данных тест Уилкоксона был использован для сравнения

двух групп, и тест Крускала-Уаллиса для сравнения трех групп. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Для выявления ассоциации полиморфных локусов в различных моделях с учетом количественных и бинарных признаков (пол, возраст), вводимых в уравнение регрессии в качестве независимых переменных, применялись метод логистической регрессии и регрессионный анализ. Для выявления генетических ассоциаций анализ проводили по следующим базовым генетическим моделям: аддитивная, доминантная и рецессивная.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные клинические и биохимические характеристики 662 участников исследования приведены в таблице 2.

Таблица 2. Клинические и биохимические характеристики исследуемых групп

Table 2. Clinical and biochemical characteristics of studied groups

Показатели	Контрольная группа Control	Группа больных СД2 T2D	p-значение p-value
N	285	377	
Мужчины,% (N) Men	36.49% (104)	45.62% (172)	0.022
Возраст, год Age, years	42.76±13.79	55.01±12.44	<10-5
Вес, кг Weight, kg	69.13±14.96	79.82±15.32	<10-5
Рост, см Height, cm	166.60±8.41	166.10±8.04	0.539
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	24.86±4.91	28.90±5.17	<10-5
САД, ммHg SBP, mmHg	115±17.04	128.07±17.07	<10-5
ДАД, мм Hg DBP, mmHg	76.45±9.46	81.7±9.58	<10-5
Курение(Да) Smoking (Yes)	10.5%	26.93%	<10-5
Глюкоза, моль/л Glucose, mol/l	5.07±1.13	10.76±4.72	<10-5
Холестерин, моль/л Cholesterol, mol/l	4.36±1.21	5.11±1.35	<10-5
ТГ, моль/л TG, mol/l	1.18±0.74	2.34±2.09	<10-5
ЛПНП, моль/л LDL, mol/l	4.13±1.40	4.70±1.36	<10-5
ЛПВП, моль/л HDL, mol/l	1.37±0.30	1.31±0.42	0.0002
HbA1c, %	5.84±3.40	7.99±184	<10-5

Инсулин, мкЕд/мл Insulin, uIU/ml	-	14.85±13.30	-
С-пептид, нг/мл C-peptide, ng/ml	-	4.09±2.90	-
Аланинаминотрансфераза, (до 41) Е/л Alaninaminotransferase, U/l	21.12±10.14	-	-
Аспартатаминотрансфераза, (до 41) Е/л Aspartateaminotransferase, U/l	22.49±9.73	-	-
Лактатдегидрогеназа, (132-228) Е/л Lactatedehydrogenase, U/l	188.30±97.95	-	-
Мочевина, (3,3-8,3) ммоль/л Urea, mmol/l	5.07±1.42	-	-
Креатинин, (80-115, 53-97) мкмоль/л Creatinine, umol/l	79.00±15.10	-	-
Лейкоциты, (3,4-9,0*10 ³) мкл White blood cells, ul	6.21±1.48	-	-
Эритроциты, (3,6-5,3*10 ⁶) мкл Red blood cells, ul	4.62±0.41	-	-
Гемоглобин, (115-157) г/дл Hemoglobin, g/dl	135.70±17.68	-	-
Гематокрит, (35-49)% Hematocrit	43.65±25.18	-	-
Средний объем эритроцитов, (78-108) фл Mean corpuscular volume, fl	90.95±7.42	-	-
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, (26-34) пг Meancorpuscularhemoglobin, pg	28.25±3.05	-	-
Тромбоциты, (130-350) мкл Platelets, ul	273.40±53.13	-	-
Суммарное содержание эозинофилов, базофилов, моноцитов (2,5-20,0)% Mixed cells	8.88±3.96	-	-
Нейтрофилы, (45,0-73,0)% Neutrophils	48.93±21.40	-	-
Абсолютное содержание лимфоцитов, (0,8-3,8*10 ³)мкл Absolutelymphocytecouns, ul	2.03±0.61	-	-
Абсолютное содержание эозинофилов, базофилов, моноцитов, 0,1-1,5*10 ³) мкл Absolute mixed cells counts, ul	0.61±0.19	-	-
Абсолютное содержание нейтрофилов, (1,2-6,5*10 ³) мкл	3.82±3.51	-	-

Absoluteneutrophilcounts, ul			
Ширина распределения эритроцитов по объему, стандартное отклонение, (33,4-49,2) фл Red cell distribution width, fl	47.01±3.72	-	-
Ширина распределения эрит-в в %, (10,6-15,7)% Red cell distribution width	13.68±7.27	-	-
Средний объем тромбоцитов, (8,1-12,4) фл Mean platelet volume, fl	10.03±1.18	-	-
Скорость оседания эритроцитов, (1-15) мм в час Erythrocyte sedimentation rate, mm h	11.77±8.22	-	-
Примечания: 1. Показатели нормы приведены в скобках для биохимических данных; 2. N – количество образцов. Notes: 1. Standard indicators are given in parentheses for biochemical data; 2. Number of samples.			

В контрольной группе были 104 мужчин и 181 женщина (средний возраст 42.76±13.79 года, средний ИМТ 24.86±4.91 кг/м², среднее САД 115±17.04 мм Hg, среднее ДАД 76.45±9.46 мм Hg), и в группе больных СД2 были 172 мужчины и 205 женщин (средний возраст 55.01±12.44 года, средний ИМТ 28.90±5.17 кг/м², среднее САД 128.07±17.07 мм Hg, среднее ДАД 81.7±9.58 мм Hg). За исключением роста, все измеренные фенотипы значительно отличались между контрольной группой и группой больных СД2 (p<0.05).

Исследуемые образцы были генотипированы и в последующем определены частоты встречаемости аллелей и распределение генотипов для каждого исследуемого полиморфизма. Изучаемые полиморфизмы соответствовали равновесию Харди-Вайнберга (p>0,05) (таблица 3).

Таблица 3. Распределение частот аллелей и генотипов

Table 3. Alleles frequencies and genotypes distribution

Полиморфизм Polymorphism	N	Соответствие равновесию Харди-Вайнберга Hardy-Weinberg equilibrium	Аллель Allele	n ^a	Частота Frequency	Генотип Genotype	n ^b	Частота Frequency
rs4607517	270 (контроль)	0.598	G A	424	0.79	GG	165	0.61
				116	0.21	AG	94	0.35
						AA	11	0.04
	357 (СД2)	0.318	G A	597	0.84	GG	247	0.69
				117	0.16	AG	103	0.29
						AA	7	0.02
rs7566605	263 (контроль)	0.079	G C	335	0.64	GG	114	0.43
				191	0.36	CG	107	0.41
						CC	42	0.16
	353 (СД2)	0.00007	G C	444	0.63	GG	157	0.44
				262	0.37	CG	130	0.37

						СС	66	0.19
Примечания: ^a числохромосом; ^b числоаллелей. Notes: ^a number of chromosome; ^b number of alleles.								

Также проведен генетический анализ для определения возможных ассоциативных связей между исследуемыми полиморфизмами генов и СД2, ожирением и другими метаболическими компонентами в группе контроля. В таблице 4 приведены результаты генетического анализа, полученные с учетом и без количественных и бинарных признаков, таких как возраст и пол.

Таблица 4. Ассоциация исследуемых полиморфизмов с риском развития СД2 в казахской популяции

Table 4. Association of studied polymorphisms with the risk of developing T2D in Kazakh population

Полиморфизм Polymorphism	Аддитивная модель Additive model			Доминантная модель Dominant model			Рецессивная модель Recessive model		
	ОШ OR	ДИ CI	Р- значение P-value	ОШ OR	ДИ CI	Р- значение P-value	ОШ OR	ДИ CI	Р- значение P-value
	rs4607517 (без корректировки)	0.71	0.52- 0.94	0.019*	0.70	0.50- 0.97	0.035*	0.47	0.17- 1.21
rs4607517 (с корректировкой)	0.70	0.51- 0.95	0.024*	0.71	0.49- 1.01	0.058	0.38	0.13- 1.04	0.063
rs7566605 (без корректировки)	1.03	0.83- 1.28	0.791	0.96	0.69- 1.32	0.780	1.21	0.79- 1.86	0.379
rs7566605 (с корректировкой)	0.96	0.76- 1.21	0.729	0.87	0.61- 1.24	0.447	1.08	0.68- 1.72	0.749
Примечания 1. Корректировка была сделана по возрасту и полу; *статистически значимая ассоциация. Notes: 1. Adjustment was made for age and sex; *statistically significant association.									

Статистически значимая ассоциация с риском развития СД2 наблюдалась для полиморфизма rs4607517 в аддитивной и доминантной моделях, и эта ассоциация сохранилась после учета таких признаков как возраст и пол в аддитивной модели ($p < 0,05$). Однако ассоциация полиморфизма rs7566605 с риском развития СД2 не прошла уровень статистической значимости.

Также участники исследования были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия ожирения: у 261 участника не было диагноза СД2 и ожирения (контрольная группа, ИМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$) и 191 имели ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$ (пациенты) (таблица 5).

Ассоциация полиморфизмов rs4607517 и rs7566605 с риском развития ожирения была выявлена только в рецессивной модели ($p < 0,05$).

Таблица 5. Ассоциация исследуемых полиморфизмов с риском развития ожирения в казахской популяции

Table 5. Association of studied polymorphisms with the risk of developing obesity in Kazakh population

Полиморфизм Polymorphism	Аддитивная модель Additive model			Доминантная модель Dominant model			Рецессивная модель Recessive model		
	ОШ OR	ДИ CI	P-значение P-value		ОШ OR	ДИ CI	P-значение P-value		ОШ OR
	rs4607517 (без корректировки)	0.77	0.53-1.09	0.144	0.81	0.54-1.21	0.314	0.26	0.04-0.98
rs4607517 (с корректировкой)	0.77	0.51-1.13	0.182	0.84	0.54-1.31	0.452	0.20	0.03-0.82	0.045*
rs7566605 (без корректировки)	1.28	0.99-1.66	0.059	1.22	0.83-1.79	0.319	1.82	1.11-3.02	0.018*
rs7566605 (с корректировкой)	1.24	0.93-1.65	0.148	1.16	0.76-1.78	0.490	1.72	0.99-3.04	0.057

Примечания:
1. Корректировка была сделана по возрасту и полу;
*статистически значимая ассоциация.

Notes:
1. Adjustment was made for age and sex;
*statistically significant association.

Также проведен генетический анализ для определения возможных ассоциативных связей между исследуемыми полиморфизмами генов и метаболическими компонентами в группе контроля. В таблице 6 приведены результаты, которые прошли уровень статистической значимости.

Как видно из таблицы 6, исследуемые полиморфизмы были ассоциированы с концентрациями различных клеток крови (эритроциты, тромбоциты), а также с гемоглобином.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты показали, что гены, ассоциированные с СД2 и ожирением в других этнических популяциях, также связаны с этим заболеванием в казахской популяции. Наше исследование впервые продемонстрировало значимые ассоциации полиморфизмов в генах *GCK-YKT6* и *INSIG2* с риском развития СД2 и ожирения.

Продукт гена *GCK* фосфорилирует глюкозу в глюкозо-6-фосфат, тогда как *G6PC2* дефосфорилирует глюкозо-6-фосфат обратно в глюкозу, образуя цикл глюкозы в панкреатических бета-клетках. Важная роль *GCK* в метаболизме глюкозы была продемонстрирована многочисленными исследованиями, в том числе его роль в секреции инсулина и развитии диабета. Предполагается, что баланс между активностью *GCK* и *G6PC2* имеет важное значение для определения гликолитического потока, производства АТФ и последующей секреции инсулина [11, 12]. Наши результаты показали, что полиморфизм rs7566605 в гене *GCK-YKT6* ассоциирован с риском развития СД2, и эти данные подтвердились после корректировки по возрасту и полу. Также этот полиморфизм связан с риском развития ожирения, однако эта ассоциация была выявлена только в рецессивной модели. Результаты согласуются с исследованиями проведенных на других популяциях [13, 14]. Согласно DeMenna et al. (2014), исследуемый полиморфизм был ассоциирован с повышенным уровнем глюкозы натощак и гликированным гемоглобином [4]. Наши результаты не подтвердили эти данные, однако этот полиморфизм был связан с различными уровнями таких показателей как гемоглобин, средний объем эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроците и тромбоциты в контрольной группе.

«Инсулин-индуцированный ген 2» (*INSIG2*) представляет собой белок, который опосредует регуляцию белков, связывающие регуляторный элемент стеролов, cleavage-activating protein, and 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase. *INSIG2* играет важную роль в метаболизме холестерина, липогенезе и в гомеостазе глюкозы. Предыдущие исследования показали, что полиморфизмы в гене *INSIG2* ассоциированы с ожирением и гиперхолестеролиемией [6]. Полученные результаты согласуются с этими данными: генотип СС полиморфизма rs4607517 связан с риском развития ожирения в казахской популяции. Интересно, что исследуемый полиморфизм rs4607517 как и полиморфизм rs7566605 был ассоциирован с различными уровнями показателей крови: гемоглобин, эритроциты и средний объем тромбоцитов.

Необходимо отметить, что в этом исследовании существуют несколько ограничений. Во-первых, проанализировано небольшое количество образцов. Во-вторых, только ограниченное количество

однонуклеотидных полиморфизмов проанализировано в нашей когорте. Так как работа была основана на ограниченном количестве образцов, результаты должны быть подтверждены в других подобных независимых исследованиях с использованием большего количества образцов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании мы обнаружили статистически достоверные ассоциации между полиморфизмами генов *GCK-YKT6* и *INSIG2* с риском развития СД2 и ожирением. Также необходимо отметить, подход случай-контроль позволяет лишь предположить связь между генетическими полиморфизмами и различными фенотипами, однако не показывает причину воздействия.

Финансирование

Работа выполнялась в рамках проектов «Использование генетического тестирования для разработки антивозрастных программ» (2013-2015 гг.) и «Создание и валидация диагностического набора для определения полиморфизма генов, ассоциированных с метаболическими нарушениями и пищевым поведением» в рамках реализации государственного заказа по бюджетной программе «Промышленные биотехнологии» (2014-2016 гг.).

ЛИТЕРАТУРА

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014 // *Diabetes Care*. – 2014. – Vol. 1. – P. 14-80.
2. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 7th edition // *IDF*. – 2015. – P. 1-144.
3. Павловская Е., Каганов Б., Строчкова Т. Ожирение у детей и подростков – патогенетические механизмы, клинические проявления, принципы лечения // *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии*. – 2013. – Т. 3, №2. – С. 13.
4. DeMenna J., Puppala S., Chittoor G. et al. Association of Common Genetic Variants with Diabetes and Metabolic Syndrome Related Traits in the Arizona Insulin Resistance Registry: A Focus on Mexican American Families in the Southwest // *Hum Hered*. – 2014. – Vol. 78(1). – P. 47-58.
5. Кудрявцева Е., Воронина Е., Лифшиц Г. и др. Отсутствие влияния полиморфных локусов генов *INSIG2*, *FTO*, *GNB3* на степень выраженности ожирения у больных метаболическим синдромом // *Вестник НГУ. Серия «Биология, клиническая медицина»*. – 2010. – Т. 8, №3. – С. 32-39.
6. Aralasyam Y., Moy F., Rampal S., Bulgiba A., Mohamed Z. Genetic associations of the *INSIG2* rs7566605 polymorphism with obesity-related metabolic traits in Malaysian Malays // *Genetics and Molecular Research*. – 2014. – Vol. 13(3). – P. 4904-4910.
7. World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. – Geneva, World Health Org., 1999.
8. World Health Organization: Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia : report of a WHO/IDF consultation. – Geneva, World Health Org., 2006.
9. Miller S., Dykes D., Polesky H. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells // *Nucleic Acids Research*. – 1988. – Vol. 16(3). – P. 1215.
10. Excoffier L., Laval G., Schneider S. Arlequin ver. 3.0: an integrated software package.
11. Li X., Shu Y.-H., Xiang A., Trigo E. et al. Additive effects of genetic variation in *GCK* and *G6PC2* on insulin secretion and fasting glucose // *Diabetes*. – 2009. – Vol. 58. – P. 2946-2953.
12. Wang Y., Nie M., Li W. et al. Association of six single nucleotide polymorphisms with gestational diabetes mellitus in a Chinese population // *PLoS ONE*. – 2011. – Vol. 6(11). – P. e26953.
13. Chambers J., Zhang W., Zabaneh D. et al. Common genetic variation near melatonin receptor *MTNR1B* contributes to raised plasma glucose and increased risk of type 2 diabetes among Indian Asians and European Caucasians // *Diabetes*. – 2009. – Vol. 58. – P. 2703-2708.
14. Fujita H., Hara K., Shojima N. et al. Variations with modest effects have an important role in the genetic background of type 2 diabetes and diabetes-related traits // *J Hum Genet*. – 2012. – Vol. 57. – P. 776-779.

REFERENCES

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care*, 2014, no. 1, pp.14-80. <https://doi.org/10.2337/dc14-S014>.
2. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 7th edition. *IDF*, 2015, pp. 1-144.
3. Pavlovskaja E., Kaganov B., Strokova T. Ozhirenie u detej i podrostkov – patogeneticheskie mehanizmy, klinicheskie projavlenija, principy lechenija [Obesity in children and adolescents - pathogenetic mechanisms, clinical manifestations, treatment guidelines]. *Mezhdunarodnyj zhurnal pediatrii, akusherstva i ginekologii - International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*, 2013, no. 3(2), pp. 13.

4. DeMenna J., Puppala S., Chittoor G. et al. Association of Common Genetic Variants with Diabetes and Metabolic Syndrome Related Traits in the Arizona Insulin Resistance Registry: A Focus on Mexican American Families in the Southwest. *Hum Hered.*, 2014, no. 78(1), pp. 47-58. <https://doi.org/10.1159/000363411>.
5. Kudrjavceva E., Voronina E., Lifshic G. et al. Otsutstvie vliyanija polimorfnyh lokusov genov *INSIG2*, *FTO*, *GNB3* na stepen' vyrazhennosti ozhireniya u bol'nyh metabolicheskim sindromom [No effect of polymorphic loci of genes *INSIG2*, *FTO*, *GNB3* on the degree of severity of obesity in patients with metabolic syndrome]. *Vestnik NGU. Seriya: Biologiya, klinicheskaya medicina - Vestnik NGU. Series: biology, clinical medicine*, 2010, no. 8(3), pp. 32-39.
6. Apalatomy Y., Moy F., Rampal S., Bulgiba A., Mohamed Z. Genetic associations of the *INSIG2* rs7566605 polymorphism with obesity-related metabolic traits in Malaysian Malays. *Genetics and Molecular Research*, 2014, no. 13(3), pp. 4904-4910. PMID:25062423.
7. World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva, World Health Org., 1999.
8. World Health Organization: Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva, World Health Org., 2006.
9. Miller S., Dykes D., Polesky H. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Research*, 1988, no. 16(3), p. 1215. PMID:334765.
10. Excoffier L., Laval G., Schneider S. Arlequin ver. 3.0: an integrated software package.
11. Li X., Shu Y.-H., Xiang A., Trigo E. et al. Additive effects of genetic variation in *GCK* and *G6PC2* on insulin secretion and fasting glucose. *Diabetes*, 2009, no. 58, pp. 2946-2953. doi: 10.2337/db09-0228.
12. Wang Y., Nie M., Li W. et al. Association of six single nucleotide polymorphisms with gestational diabetes mellitus in a chinese population. *PLoS ONE*, 2011, no. 6(11), p. e26953. doi: 10.1371/journal.pone.0026953.
13. Chambers J., Zhang W., Zabaneh D. et al. Common genetic variation near melatonin receptor *MTNR1B* contributes to raised plasma glucose and increased risk of type 2 diabetes among Indian Asians and European Caucasians. *Diabetes*, 2009, no. 58, pp. 2703-2708. doi: 10.2337/db08-1805.
14. Fujita H., Hara K., Shojima N. et al. Variations with modest effects have an important role in the genetic background of type 2 diabetes and diabetes-related traits. *J Hum Genet.*, 2012, no. 57, pp. 776-779. doi: 10.1038/jhg.2012.110.

ҚАЗАҚ ПОПУЛЯЦИЯСЫНДА RS4607517 ЖӘНЕ RS7566605 ПОЛИМОРФИЗМДЕРІНІҢ 2 ТИПТІ ҚАНТ ДИАБЕТІ ЖӘНЕ СЕМІЗДІКПЕН АССОЦИАЦИЯСЫ

**Сихаева Н.С.^{1,2}, Джармуханов Ж.М.¹, Накыш А.Т.³, Смагулова С.К.⁴,
Шаймерденов С.А.⁴, Байдурын С.А.³, Жолдыбаева Е.В.¹, Раманкулов Е.М.^{1,2}**

¹ҚР БҒМ ҒК Ұлттық биотехнология орталығы,
Қорғалжын тасжолы, 13/5, Астана, 010000, Қазақстан

²Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия Ұлттық Университеті,
Мұңайтпасов к., 5, Астана, 010000, Қазақстан

³Астана медициналық университеті,
Қошқарбаев к., 66, Астана, 010000, Қазақстан

⁴№4 қалалық емхана, Шевченко к., 4, Астана, 010000, Қазақстан
ksnurgul@gmail.com

ТҮЙІН

Қант диабеті және семіздік мультифакториалдық аурулар болып табылады. Олар 21 ғасырдың маңызды мәселелеріне айналды. Бұл аурулардың патогендік механизмдері өздеріне өзара әсер ететін генетикалық және экологиялық факторлардың әсерінен болатын бірнеше жолдар қосады. Көптеген зерттеулерге сәйкес, мультифакториалдық (полигендік) аурулардың даму қаупіне үлес қосатын көптеген локустар бар. *GCK-ҮКТ6* және *INSIG2* гендеріндегі полиморфизмдер әртүрлі популяцияларда 2 типті қант диабеті және семіздікпен ассоциацияланған. Берілген жұмыстың мақсаты – қазақ популяциясында 2 типті қант диабеті және семіздік даму қаупімен *GCK-ҮКТ6* және *INSIG2* аллельдік полиморфизмдерімен ассоциациясын зерттеу. Зерттеуге 2 типті қант диабеті диагнозы бар пациенттер қосылды. Бақылау тобын емханалардан шақырылған дені сау адамдар құрды. 662 зерттеуге қатысушыларының үлгілері екі бірнуклеотидті полиморфизмдері бойынша генотиптелді: rs4607517

және *rs7566605*. Генетикалық талдау нәтижелері 2 типті қант диабеті даму қаупімен (*rs4607517*: OR=0.70, CI=0.51-0.95, p=0.024 аддитив моделінде) және семіздік (*rs4607517*: OR=0.20, CI=0.03-0.82, p=0.045; *rs7566605*: OR=1.82, CI=1.11-3.02, p=0.018 рецессив моделінде) даму қаупімен байланысқан статистикалық маңызды ассоциацияларды көрсетті. Зерттелінген полиморфизмдер қан көрсеткіштерінің әртүрлі деңгейлерімен байланысқан: гемоглобин, эритроциттер және тромбоциттердің жалпы көлемі. Сонымен, біз қазақ популяциясында *GCK-YKT6* және *INSIG2* гендерінің полиморфизмдері мен 2 типті қант диабеті және семіздік қаупімен статистикалық маңызды ассоциациялар анықтадық.

Негізгі сөздер: бірнуклеотидті полиморфизм, 2 типті қант диабеті, семіздік, қазақ популяциясы.