

Генетические и эпигенетические исследования в изучении патогенеза и терапии сахарного диабета 2 типа

З.Н. Тонян*, А.А. Ткаченко, Ю.А. Насыхова, Ю.А. Барбитов, Я.Н. Ренев, М.М. Данилова, А.А. Михайлова, А.С. Готов

ФГБНУ «НИИ АГуР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

* ziravard@yandex.ru

Ключевые слова: диабет 2 типа; микроРНК; метформин; транскриптом

Genetic and epigenetic studies in the investigation of the pathogenesis and therapy of type 2 diabetes

Z.N. Tonyan*, A.A. Tkachenko, Y.A. Nasykhova, Y.A. Barbitoff, I.N. Renev, M.M. Danilova, A.A. Mikhailova, A.S. Glotov

D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia

* ziravard@yandex.ru

Key words: type 2 diabetes; microRNA; metformin; transcriptome

Было проведено комплексное исследование, посвященное анализу эпигенетических факторов риска развития сахарного диабета 2 типа (СД2), а также генетических факторов, влияющих на эффективность терапии метформином. Были проанализированы профили экспрессии миРНК в плазме 44 пациентов с СД2 и 22 здоровых лиц. Выявлено 229 дифференциально экспрессированных миРНК, среди которых в плазме пациентов были увеличены уровни miR-5588-5p, miR-125b-2-3p и miR-1284, а уровень miR-496 снижен. Также было установлено, что у пациентов с избыточным весом наблюдается дифференциальная экспрессия miR-144-3p и miR-99a-5p. Функциональный анализ таргетных генов показал обогащение путей, связанных с хроматин-модифицирующими ферментами и апоптозом. Транскриптомный анализ, проведенный на цельной крови 8 пациентов с СД2 и 8 здоровых лиц выявил 146 генов с дифференциальной экспрессией, 71 из которых с повышенной, а 75 – со сниженной экспрессией. Анализ обогащения детектированных генов по функциональной принадлежности также показал их вовлечение в процессы, ассоциированные с апоптозом, контролем клеточного цикла и модификацией хроматина. При оценке роли генетических полиморфизмов в ответе на терапию метформином у 299 пациентов с СД2 выявлено, что вариант rs12208357 в гене *SLC22A1* существенно влияет на эффективность лечения: носители генотипа ТТ демонстрировали более низкий ответ на терапию по сравнению с СС/СТ носителями. Для прогнозирования ответа на лечение была создана модель машинного обучения, которая показала наивысшую точность при использовании четырех параметров: пол, генотип rs12208357, наличие семейной истории Т2Д и соотношение талии к бедрам (WHR), с AUC = 0.62.