

Гены антиоксидантной защиты и предрасположенность к сахарному диабету

Д.А. Чистяков, К.В. Савостьянов, Р.И. Туракулов, Л.Н. Щербачева*, Г.Г. Мамаева*, М.И. Балаболкин*, В.В. Носиков, И.И. Дедов*

Государственный научный центр РФ "ГосНИИ генетика" (дир.-член-корр. РАН В.Г. Дебабов)

*Эндокринологический научный центр (дир.-акад. РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Повышенное содержание глюкозы в крови при сахарном диабете (СД) способствует развитию окислительного стресса, выражающегося в неконтролируемом и резком повышении содержания свободных радикалов кислорода и перекисей [1]. При диабетической гипергликемии происходит аутоокисление глюкозы и неферментативное гликозилирование белков, сопровождающееся окислением самих белков, что еще более усиливает окислительный стресс [2-4]. Помимо этого, избыток свободных радикалов и перекисей приводит как к перенапряжению и сбою в работе отдельных звеньев системы антиоксидантной защиты, так и к ослаблению ее в целом. При гипергликемии отмечено необратимое гликозилирование самих антиоксидантных ферментов, таких как каталаза и супероксиддисмутаза, с потерей антигенных свойств и последующей инактивацией [5]. Окислительный стресс при диабете влияет на активность и содержание антиоксидантных ферментов в тканях [6,7]. Повышенные концентрации глюкозы способны индуцировать синтез мРНК ряда белков, включая и ферменты антиоксидантной защиты [8-10].

В β -клетках поджелудочной железы, продуцирующих инсулин, содержание антиоксидантных ферментов в среднем в 10-20 раз ниже, чем в печени, мышцах, почках, сердце, мозге и других органах [11]. Так, уровень экспрессии генов цитоплазматической Cu/Zn-зависимой (SOD1) и митохондриальной Mn-зависимой (SOD2) супероксиддисмутазы не превышает 30-40% от уровня их синтеза в печени, содержание глутатионпероксидазы составляет всего 15%, а экспрессия гена каталазы не обнаружена вообще [11]. Поэтому неудивительно, что островковые клетки так чувствительны к атаке свободных радикалов, перекисей, лимфоцитов (макрофаги при инсулите активно выделяют свободные радикалы, разрушаю-

щие β -клетки) и других диабетогенных агентов [12].

Таким образом, гены антиоксидантных ферментов могут быть вовлечены в становление и развитие СД. К ним относятся гены CAT и SOD2, кодирующие соответственно каталазу и локализованную в митохондриях Mn-зависимую супероксиддисмутазу. Последняя катализирует реакцию дисмутации двух супероксидионрадикалов ($O_2^{\cdot -}$) с образованием свободного кислорода и перекиси водорода, в дальнейшем разлагаемой каталазой до кислорода и воды. Супероксидный радикал и перекись водорода крайне реакционноспособны и могут быстро окислять практически любые биологические молекулы. Участвуя в их инактивации, супероксиддисмутаза и каталаза тем самым осуществляют антиоксидантную роль. Во всяком случае, введение этих ферментов

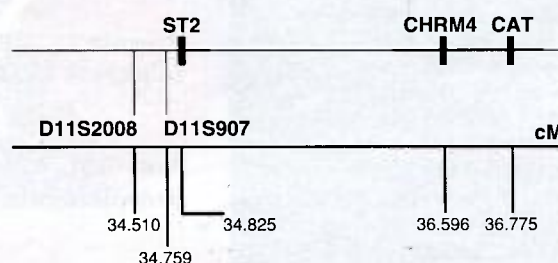


Рис.1. Положение полиморфных маркеров D11S907 и D11S2008 относительно гена каталазы (CAT). Обозначено положение генов холинэргического мускаринового рецептора (CHRM4) и супрессора трансформации 2 (ST2). Внизу приведена шкала генетического расстояния в сантиморганах (cM), начиная от q-конца хромосомы 11.

вместе с другими антиоксидантами существенно снижало окислительный стресс у мышей с искусственно вызванным диабетом и ингибирующее влияние высоких концентраций глюкозы на пролиферацию клеток сосудистого эпителия [13, 14].

Ген SOD2 находится на хромосоме 6q25.3 [15]. Пока в нем не описаны удобные для ассоциативного анализа полиморфные маркеры. Однако по соседству с геном (на расстоянии 0,037 сантиморгид (сМ)) расположен высокополиморфный тетрауклеотидный микросателлит D6S392, состоящий из tandemно повторяющихся копий вырожденного мотива GAAA [16, 17]. Ген каталазы (CAT) находится на хромосоме 11p13 [18]. Недалеко от него (соответственно в 2,2 и 2,0 сМ в направлении к р-концу хромосомы) находятся полиморфные микросателлитные маркеры D11S907 и D11S2008, сцепленные с геном CAT (см. рисунок). Микросателлит D11S907 включает множественные копии повтора CA. Во французской популяции найдено 6 аллелей данного локуса с числом повторов от 15 до 20, длиной от 163 до 173 пар нуклеотидов (п.н.) и гетерозиготностью 0.753 [19]. Тетрануклеотидный микросателлит локуса D11S2008 состоит из tandemно повторяющихся мотивов CAT. У британских европеоидов обнаружено 5 аллелей размером от 128 до 144 п.н., включающих от 17 до 21 повтора [20]. Недавно в гене каталазы описан полиморфный участок C1167T - замена цитидина (C) на тимидин (T) в нуклеотиде 1167 [21].

Материалы и методы

Вышеупомянутые маркеры (D6S392, D11S907, D11S2008 и C1167T) мы использовали в ассоциативном анализе генетической предрасположенности к СД в популяции Москвы. Группы больных ИЗСД 1 типа и 2 типа сформированы из числа пациентов Эндокринологического центра РАМН. В группу популяционного контроля, составленную из пациентов травматологических пунктов и станций переливания крови Москвы, вошли неродственные здоровые доноры без признаков диабета, сердечно-сосудистых нарушений и прочих хронических и системных заболеваний в анамнезе.

Геномную ДНК выделяли из цельной крови больных посредством экстракции фенолом-хлороформом после инкубации с протеиназой K [22]. Полиморфные участки амплифицировали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), как описано ранее [17, 19, 20, 21]. В случае маркера C1167T продукты ПЦР расщепляли с помощью рестриктазы NcoI и электрофоретически разделяли в 2% агарозном геле, который затем окрашивали бромистым этидием [21]. Амплифицированные аллели других полиморфных локусов идентифицировали после электрофоретического разделения в 12% полиакриламидном геле и окраски последнего серебром [23].

Наблюдаемое распределение генотипов проверяли на отклонение от равновесия Харди-Вайнберга с помощью программы R x C (Rows x Columns), разработанной на основе ранее описанного алгоритма [24]. Достоверность различий частот аллелей и генотипов полиморфных локусов в сравниваемых группах определяли с помощью точного критерия Фишера. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Относительный риск (RR - Relative Risk) вычисляли по формуле [25], рассматривая RR = 1 как отсутствие ассоциации, RR > 1 как фактор риска и RR < 1 как защитное действие к развитию патологии.

Результаты и обсуждение

Полиморфизм локуса D11S907. В выборке из московской популяции ($n=106$) обнаружили 6 аллелей

динуклеотидного микросателлита в локусе D11S907 размером от 163 до 173 п.н. Наиболее часто встречались аллели 17 и 18. Наблюдали 18 генотипов из 21 возможного, среди которых преобладали гетерозиготы 17/18 (частота 0,21) и гомозиготы 18/18 (0,152) (табл. 1). Наблюдаемое распределение генотипов подчинялось равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2=18,9259$ при $p=0,4850(0,0158)$; G-статистика= $21,3308$ при $p=0,5020\pm 0,0158$), индекс гетерозиготности (67,6%) был меньше ожидаемого (76,6%).

По локусу D11S907 также типировали ДНК 111 больных СД 1 типа и 116 пациентов с СД 2 типа. У больных обнаружили аллель 14 размером 161 п.н., отсутствовавший у здоровых доноров. В обеих группах больных было достоверно повышено содержание аллеля 16 на фоне уменьшения доли аллеля 18. У пациентов с СД 2 типа отмечено достоверное увеличение доли аллелей 15 и 20 (табл. 1). Достоверные различия наблюдали также и в распределении генотипов. В обеих группах больных диабетом было достоверно увеличено по сравнению с контролем содержание генотипов 16/18 и 16/19, тогда как частота встречаемости генотипов 17/18 и 18/18, наоборот, понижена. У больных СД 2 типа была также существенно повышена встречаемость гомозигот 15/15, но снижено содержание гетерозигот 18/19.

Наличие достоверных различий в распределении многих аллелей и генотипов свидетельствует о строгой ассоциации локуса D11S907 с диабетом обоих типов. С аллелем 14 связан максимальный риск развития СД 1 и 2 типа (RR = 25,0 (СД 1 типа) и 23,86 (СД 2 типа)). Фактором риска развития СД можно считать аллель 16, тогда как аллель 18, напротив, связан со сниженным риском. Среди генотипов риск заболеваемости диабетом увеличивают гетерозиготы 16/18 и 16/19, в то время как генотипы 17/18 и 18/18, напротив, снижают.

Полиморфизм локуса D11S2008. Полиморфизм расположенного по соседству с локусом D11S907 тетрауклеотидного микросателлита D11S2008 изучали в популяционной выборке численностью 132 человека. Найдены 7 аллелей длиной от 120 до 148 п.н., содержащих от 15 до 22 тетрауклеотидных повторов (аллель 16 не обнаружен). Преобладали аллели 19 (33,3%) и 20 (29,2%) (табл. 2). Обнаружено 19 генотипов (68% от общего числа возможных), из них с частотами выше 0,1 встречались три (18/19, 19/20 и 19/21). Наблюдаемое и ожидаемое распределение генотипов было довольно близко друг к другу ($\chi^2=14,9119$ при $p=0,8790(0,0103)$; G-статистика= $17,5194$ при $p=0,8720(0,0106)$). Ожидаемая и наблюдаемая гетерозиготность практически совпадали (76,5 и 76,1% соответственно).

Помимо контрольной выборки, анализ локуса D11S2008 провели и в двух группах больных СД (134

Таблица 1

Сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов локуса D11S907 у здоровых доноров и больных сахарным диабетом

Генетический маркер		Контроль	СД 1		СД 2		Р (Фишер)	
номер	длина, п.н.	частота	частота	RR	частота	RR	контроль СД 1	контроль СД 2
Аллели								
14	161	0	0.054	25.0	0.052	23.86	0.00029	0.00038
15	163	0.095	0.099	1.04	0.172	1.96	нд	0.01245
16	165	0.129	0.203	1.71	0.216	1.85	0.03298	0.01088
17	167	0.281	0.257	0.89	0.211	0.69	нд	нд
18	169	0.333	0.216	0.55	0.134	0.31	0.00432	0.00000
19	171	0.133	0.108	0.83	0.151	1.21	нд	нд
20	173	0.029	0.063	2.30	0.065	2.35	нд	0.04668
Генотипы								
14/14	161/161	0	0.009	2.86	0	0.91	нд	нд
14/15	161/163	0	0.018	4.82	0.026	6.51	нд	нд
14/16	161/165	0	0	0.95	0.017	4.61	нд	нд
14/17	161/167	0	0.036	8.83	0.009	2.74	нд	нд
14/18	161/169	0	0.027	6.81	0.009	2.74	нд	нд
14/19	161/171	0	0.009	2.87	0.034	8.44	нд	нд
14/20	161/173	0	0	0.95	0.009	2.74	нд	нд
15/15	163/163	0	0.009	2.87	0.043	10.41	нд	0.03821
15/16	163/165	0.048	0.045	0.94	0.069	1.43	нд	нд
15/17	163/167	0.029	0.045	1.51	0.052	1.72	нд	нд
15/18	163/169	0.057	0.054	0.94	0.026	0.47	нд	нд
15/19	163/171	0.048	0.018	0.42	0.069	1.43	нд	нд
15/20	163/173	0.010	0	0.31	0.017	1.52	нд	нд
16/16	165/165	0.038	0.036	0.95	0.034	0.90	нд	нд
16/17	165/167	0.095	0.126	1.35	0.103	1.09	нд	нд
16/18	165/169	0.010	0.090	7.21	0.078	6.16	0.00637	0.01416
16/19	165/171	0.010	0.063	5.0	0.069	5.46	0.03888	0.02530
16/20	165/173	0.019	0.009	0.56	0.026	1.28	нд	нд
17/17	167/167	0.095	0.081	0.84	0.060	0.62	нд	нд
17/18	167/169	0.210	0.099	0.43	0.052	0.22	0.01904	0.00086
17/19	167/171	0.029	0.009	0.40	0.043	1.45	нд	нд
17/20	167/173	0.010	0.036	2.92	0.043	3.44	нд	нд
18/18	169/169	0.152	0.063	0.39	0.043	0.27	0.02762	0.00513
18/19	169/171	0.086	0.027	0.33	0.009	0.13	нд	0.00606
18/20	169/173	0	0.009	2.86	0.009	2.74	нд	нд
19/19	171/171	0.038	0.018	0.52	0.026	0.70	нд	нд
19/20	171/173	0.019	0.054	2.56	0.026	1.28	нд	нд
20/20	173/173	0	0.009	2.86	0	0.91	нд	нд

нд - различия недостоверны.

больных СД 1 типа и 154 пациента с СД 2 типа). У больных показано наличие аллеля 16, отсутствовавшего у здоровых лиц. Как и в случае локуса D11S917, обнаружены достоверные различия в частотах аллелей и генотипов. У больных диабетом по сравнению с контролем повышено содержание аллелей 17 и 18, тогда как частота аллелей 20 и 21, напротив, снижена. У пациентов с СД 2 типа к тому же уменьшается доля аллеля 22. В обеих группах достоверно возрастает встречаемость четырех генотипов (17/18, 17/19, 18/19 и 18/20) при уменьшении распространенности двух (20/20 и 20/21). У больных СД 1 типа существенный характер носит как увели-

чение доли гомозигот 18/18, так и уменьшение содержания гетерозигот 19/21. У больных СД 2 типа к вышеупомянутым различиям в распределении генотипов можно добавить достоверное снижение частоты гетерозигот 19/20.

Таким образом, локус D11S2008 также обнаруживает заметную связь с диабетом в московской популяции. При этом для СД обоих типов общими генетическими маркерами риска могут служить аллели 17 и 18 и генотипы 17/18, 17/19, 18/19 и 18/20 (RR колеблется от 2,18 до 5,02), тогда как аллели 20 и 21 и генотипы 20/20 и 20/21, наоборот, оказывают защитное действие (RR изменяется от 0,20 до 0,59).

Таблица 2

Сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов локуса D11S2008 у здоровых доноров и больных сахарным диабетом

Генетический маркер		Контроль	СД 1		СД 2		P (Фишер)	
номер	длина, п.н.	частота	частота	RR	частота	RR	контроль СД 1	контроль СД 2
Аллели								
15	120	0.011	0.004	0.42	0.003	0.36	нд	нд
16	124	0.000	0.004	2.97	0.010	6.06	нд	нд
17	128	0.042	0.086	2.11	0.110	2.77	0.02765	0.00158
18	132	0.129	0.313	3.06	0.305	2.94	0.01035	<0.00001
19	136	0.333	0.347	1.06	0.299	0.85	нд	нд
20	140	0.292	0.187	0.56	0.166	0.48	0.00300	0.00023
21	144	0.152	0.037	0.23	0.094	0.59	0.00000	0.02447
22	148	0.042	0.022	0.55	0.013	0.37	нд	0.02963
Генотипы								
15/15	120/120	0.008	0	0.33	0	0.29	нд	нд
15/19	120/136	0	0.007	2.98	0	0.86	нд	нд
15/20	120/140	0.008	0	0.33	0	0.29	нд	нд
15/21	120/144	0	0	0.99	0.006	2.59	нд	нд
16/17	124/128	0	0	0.99	0.006	2.59	нд	нд
16/18	124/132	0	0	0.99	0.006	2.59	нд	нд
16/19	124/136	0	0.007	2.98	0.006	2.59	нд	нд
17/17	128/128	0.015	0	0.19	0.006	0.51	нд	нд
17/18	128/132	0.023	0.075	3.12	0.078	3.25	0.04475	0.03145
17/19	128/136	0.015	0.067	3.95	0.065	3.79	0.03176	0.03264
17/20	128/140	0.015	0.022	1.39	0.052	3.03	нд	нд
17/21	128/144	0	0	0.99	0.006	2.59	нд	нд
17/22	128/148	0	0.007	2.98	0	0.86	нд	нд
18/18	132/132	0.015	0.104	6.28	0.052	3.03	0.00176	нд
18/19	132/136	0.129	0.231	2.01	0.247	2.18	0.02151	0.00828
18/20	132/140	0.023	0.097	4.11	0.117	5.02	0.00958	0.00165
18/21	132/144	0.038	0.015	0.44	0.039	1.02	нд	нд
18/22	132/148	0.015	0.000	0.19	0.019	1.21	нд	нд
19/19	136/136	0.083	0.097	1.17	0.058	0.69	нд	нд
19/20	136/140	0.220	0.164	0.70	0.097	0.39	нд	0.03480
19/21	136/144	0.114	0.007	0.09	0.058	0.50	0.00016	нд
19/22	136/148	0.023	0.015	0.70	0.006	0.36	нд	нд
20/20	140/140	0.098	0.030	0.31	0.019	0.20	0.01946	0.00365
20/21	140/144	0.098	0.030	0.31	0.026	0.27	0.01946	0.00925
20/22	140/148	0.023	0.000	0.14	0	0.12	нд	нд
21/21	144/144	0.015	0.007	0.59	0.026	1.56	нд	нд
21/22	144/148	0.023	0.007	0.42	0	0.12	нд	нд
22/22	128/148	0	0.007	2.98	0	0.86	нд	нд

Полиморфный маркер C1167T в гене SAT. До последнего времени не были описаны методически удобные полиморфные маркеры внутри гена SAT, поэтому мы взяли для анализа упомянутые локусы D11S907 и D11S2008, расположенные относительно недалеко от данного гена. Лишь недавно появилась информация о внутригенном маркере C1167T [21], который мы использовали для изучения тех же групп больных, что и предыдущие локусы. Полиморфизм этого маркера изучается методом ПЦР-ПДРФ (полиморфизм длины рестрикционных фрагментов): амплифицированный продукт размером 298 п.н. обрабатывается рестриктазой BstXI. Аллель

С не расщепляется данным ферментом, тогда как аллель Т дает продукты длиной 96 и 202 п.н.

У 114 представителей контрольной группы показано небольшое преобладание аллеля С над аллелем Т (табл. 3). Среди генотипов наиболее распространенными были гетерозиготы СТ (частота 50,9%). Ожидаемые и наблюдаемые частоты встречаемости генотипов практически совпадали ($\chi^2=0,0401$ и G-статистика=0,0403 при $p=1,0(0,0)$). Также были близки значения наблюдаемой (50,9%) и ожидаемой гетерозиготности (49,8%).

Полиморфный маркер C1167T был исследован у 163 больных СД 2 типа и 218 пациентов с СД 2 ти-

Таблица 3

Сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов полиморфного участка C1167T в гене CAT у здоровых доноров и больных сахарным диабетом

Генетический маркер	Контроль	СД 1		СД 2		P (Фишер)	
	частота	частота	RR	частота	RR	контроль СД 1	контроль СД 2
Аллель С	0.535	0.727	2.31	0.695	1.98	<0.00001	0.00079
Аллель Т	0.465	0.273	0.43	0.305	0.51	<0.00001	0.00079
Генотип СС	0.281	0.534	2.90	0.472	2.27	0.00002	0.00049
Генотип СТ	0.509	0.387	0.61	0.445	0.61	0.02901	0.16077
Генотип ТТ	0.211	0.080	0.33	0.083	0.32	0.00160	0.00102

Таблица 4

Сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов локуса D11S2008 у здоровых доноров и больных сахарным диабетом

Аллель		Контроль	СД 1		СД 2		P (Фишер)	
номер	длина, п.н.	частота	частота	RR	частота	RR	контроль СД1	контроль СД2
37	210	0.003	0	0.29	0	0.47	нд	нд
38	214	0.007	0	0.17	0	0.28	нд	нд
39	218	0.010	0	0.12	0.005	0.60	нд	нд
40	222	0.042	0.003	0.10	0.005	0.16	0.00064	0.00907
41	226	0.045	0.003	0.09	0	0.05	0.00031	0.00086
42	230	0.024	0.006	0.28	0	0.09	нд	0.00023
43	234	0.021	0.012	0.59	0.010	0.54	нд	нд
44	238	0.021	0.030	1.41	0.005	0.32	нд	нд
45	242	0.052	0.045	0.86	0.020	0.40	нд	нд
46	246	0.056	0.036	0.64	0.045	0.81	нд	нд
47	250	0.080	0.021	0.26	0.020	0.25	0.00053	нд
48	254	0.070	0.048	0.68	0.054	0.78	нд	нд
49	258	0.063	0.069	1.10	0.045	0.71	нд	нд
50	262	0.031	0.054	1.72	0.059	1.92	нд	нд
51	266	0.045	0.072	1.61	0.059	1.33	нд	нд
52	270	0.063	0.084	1.36	0.030	0.48	нд	нд
53	274	0.042	0.048	1.15	0.040	0.96	нд	нд
54	278	0.066	0.054	0.81	0.050	0.75	нд	нд
55	282	0.035	0.054	1.55	0.074	2.18	нд	нд
56	286	0.045	0.057	1.26	0.040	0.89	нд	нд
57	290	0.045	0.048	1.06	0.104	2.40	нд	0.01065
58	294	0.028	0.057	2.04	0.035	1.26	нд	нд
59	298	0.028	0.015	0.55	0.050	1.79	нд	нд
60	302	0.028	0.024	0.86	0.050	1.79	нд	нд
61	306	0.024	0.027	1.09	0.035	1.43	нд	нд
62	310	0.007	0.030	3.71	0.054	6.83	0.03354	0.00162
63	314	0.003	0.021	4.39	0.040	7.30	нд	0.01010
64	318	0.010	0.039	3.42	0.035	3.54	0.00115	0.03477
65	322	0	0.036	22.35	0.035	21.98	0.00053	0.00196
66	326	0	0	0.86	0.005	4.27	нд	нд
67	330	0	0.003	2.59	0	1.42	нд	нд

па. В обеих группах больных по сравнению с контрольной выборкой выявлено высокодостоверное возрастание содержания аллеля С при снижении доли аллеля Т. У больных диабетом также существенно увеличивается встречаемость гомозигот СС, тогда как доля генотипа ТТ падает. В группе пациентов с СД 1 типа достоверный характер носит также уменьшение встречаемости гетерозигот СТ. Таким образом, в популяции Москвы полиморфный участок

C1167T гена CAT строго ассоциирован с СД обоих типов. Аллель С и генотип СС (RR 1,98-2,90) увеличивают риск заболевания, а аллель Т и гомозиготы ТТ - снижают (RR 0,32-0,51) (табл. 3).

Полученные нами данные о положительной ассоциации трех полиморфных маркеров, один из которых расположен в гене каталазы, свидетельствуют о связи хромосомной области 11p13 с СД. Однако имеющиеся сведения было бы хорошо дополнить ре-

зультатами семейного анализа, позволившими ответить на вопрос, сцеплена ли данная область с заболеванием или нет. Подобные исследования за рубежом проводились, но не было показано сцепления полиморфного маркера D11S907 с СД 1 типа в семьях британских [26] и северо-американских европейцев [27]. К сожалению, пока нет сведений о том, есть ли какое-либо фенотипическое выражение мутации в положении 1167 гена CAT (например, связаны ли аллели этого полиморфного участка с концентрацией либо с уровнем активности каталазы).

Полиморфизм локуса D6S392. Распределение аллелей и генотипов высокополиморфного тетрауклеотидного микросателлита в локусе D6S392, расположенного по соседству с геном митохондриальной супероксиддисмутазы (SOD2), изучали в трех группах лиц: здоровые доноры (n=143), больные СД 1 типа (n=166) и СД 2 типа (n=101). Всего найден 31 аллель, включающий от 37 до 67 повторов размером от 210 до 330 п.н. (табл. 4). В контрольной группе обнаружено 28 аллелей (не найдены аллели 65, 66 и 67). С частотой выше 5% встречались 7 аллелей, среди них наиболее распространен аллель 47 (8%). Найдено 99 вариантов генотипов, что составляет 19% от общего числа возможных. Наблюдаемый индекс гетерозиготности (84,6%) значительно уступает ожидаемой величине (95,2%), тем не менее, ожидаемое и наблюдаемое распределения генотипов локуса D6S392 практически идентичны ($\chi^2=133,3318$ при $p=0,9990\pm 0,0010$ и G-статистика=178,7070 при $p=1,0\pm 0,0$).

В обеих группах больных наблюдались достоверные различия в распределении аллелей по сравнению с контролем. У больных было увеличено содержание высокомолекулярных аллелей 62, 64 и 65, тогда как доля низкомолекулярных аллелей 40 и 41 была снижена. У пациентов с СД 1 типа также наблюдали достоверное уменьшение частоты аллеля 47, тогда как у больных СД 2 типа была значительно понижена встречаемость аллеля 42, в то время как частота аллелей 57 и 63 возрастала. Полученные результаты свидетельствуют о строгой связи полиморфного локуса D6S392 с сахарным диабетом, причем аллели 62, 64 и 65 связаны с повышенным риском развития патологии. Максимальное значение RR, превышающее 20,0 характерно для аллеля 65. Аллели 40 и 41, напротив, связаны с пониженным риском. Наименьшим значением RR (0,05) обладает аллель 41 у больных СД 2 типа.

Ассоциация локуса D6S392 рядом с геном SOD2 с СД 1 типа не удивительна, поскольку хромосомный участок 6q25,3 вокруг гена Mn-зависимой супероксиддисмутазы входит в состав предрасполагающей области IDDM5 [28]. Полученные нами данные о наличии ассоциации между данным поли-

морфным маркером и СД 2 типа являются принципиально новыми. Однако пока рано говорить об обнаружении новой области предрасположенности к СД 2 типа вдобавок к имеющимся трем [29-31], поскольку исследованные нами локусы требуют проведения семейного анализа на сцепление с патологией и дополнительных ассоциативных исследований в других популяциях. Было бы крайне интересно также провести ассоциативный и семейный анализ для какого-либо полиморфного маркера, расположенного непосредственно в гене SOD2.

Литература

1. Nourooz-Zadeh J., Rahimi A., Tajaddini-Sarmadi J. et al. // *Diabetologia*. - 1997. - Vol. 40. - P. 647-653.
2. Hunt J.V., Smith C.C.T., Wolff S.P. // *Diabetes*. - 1990. - Vol. 39. - P. 1420-1424.
3. Sakurai T., Tsuchiya S. // *FEBS Lett.* - 1988. - Vol. 236. - P. 406-410.
4. Sajithal G.B., Chithra P., Chandrakasan G. // *Free Radic. Biol. Med.* - 1998. - Vol. 25. - P. 265-269.
5. Yan H., Harding J.J. // *Biochem. J.* - 1997. - Vol. 328. - P. 599-605.
6. Kumar J.S., Menon V.P. // *Indian J. Med. Res.* - 1992. - Vol. 96. - P. 176-181.
7. Mukherjee B., Mukherjee J.R., Chatterjee M. // *Immunol. Cell. Biol.* 1994. - Vol. 72. - P. 109-114.
8. Reddi A.S., Bollineni J.S. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 1997. - Vol. 27. - P. 235. - P. 598-601.
9. Sechi L.A., Ceriello A., Griffin C.A. et al. // *Diabetologia*. - 1997. - Vol. 40. - P. 23-29.
10. Ceriello A., dello Rosso P., Amstad P., Cerutti P. // *Diabetes*. - 1996. - Vol. 45. - P. 471-477.
11. Lenzen S., Drinkgern J., Tiedge M. // *Free Radic. Biol. Med.* - 1996. - Vol. 20. - P. 463-466.
12. Welsh N., Margulis B., Borg L.A. // *Mol. Med.* - 1995. - Vol. 1. - P. 806-820.
13. Curcio F., Ceriello A. // *In Vitro Cell. Dev. Biol.* - 1992. - Vol. 28. - P. 787-790.
14. Nomikos I.N., Wang Y., Lafferty K.J. // *Immunol. Cell. Biol.* - 1989. - Vol. 67. - P. 85-87.
15. Church S.L., Grant J.W., Meese E.U., Trent J.M. // *Genomics*. - 1992. - Vol. 14. - P. 823-825.
16. <http://cedar.genetics.soton.ac.uk/pub/chrom6/gmap>.
17. http://www2.ncbi.nlm.nih.gov/cgi-bin/birx_by_acc?dbsts+4139.
18. Schroeder W.T., Saunders G.F. // *Cytogenet. Cell. Genet.* - 1987. - Vol. 44. - P. 231-233.
19. Gyapay G., Morissette J., Vignal A. et al. // *Nature Genet.* - 1994. - Vol. 7. - P. 246-339.
20. <http://www.chlc.org/cgi-bin/Marker Search?GATA48E08>.
21. Folsberg L., de Faire U., Morgenstern R. // *Hum. Genet.* - 1999. - Vol. 13. - P. 294 - 300.
22. Budowle B., Baechtel F.S. // *Appl. Electrophor.* - 1990. - Vol. 1. - P. 181-187.
23. Sajantilla A., Budowle B., Strom M. et al. // *Am. J. Hum. Genet.* - 1992. - Vol. 50. - P. 816-825.
24. Roff D.A., Bentzen P. // *Mol. Biol. Evol.* - 1989. - Vol. 6. - P. 539-545.
25. Thomson G. // *Theor. Popul. Biol.* - 1981. - Vol. 20. - P. 168-208.
26. Hashimoto L., Habita C., Beresli J.P. et al. // *Nature*. - 1994. - Vol. 371. - P. 161-164.
27. Davies J. L., Kawaguchi Y., Bennett S.T. et al. // *Nature*. - 1994. - Vol. 371. - P. 130-136.
28. Todd J.A. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. - 1995. - Vol. 92. - P. 8560-8565.
29. Hanis C.L., Boerwinkle E., Chakraborty R. // *Nature Genet.* - 1996. - Vol. 13. - P. 161-166.
30. Mahtani M.M., Wider E., Lehto M. // *Nature Genet.* - 1996. - Vol. 14. - P. 90-94.
31. Ghosh S., Watanabe R.M., Hauser E.R. // *Proc. Natl. Acad. USA*. 1999. - Vol. 96. - P. 2198-2203.