

# Полиморфизм генов глутатион S-трансфераз и предрасположенность к сахарному диабету 2 типа у жителей Центрального Черноземья

Азарова Ю.Э., Конопля А.И., Полоников А.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: azzzzar@yandex.ru

Хроническая диабетическая гипергликемия способствует повышенной продукции свободных радикалов, что в сочетании с неэффективной работой ферментов антиоксидантной защиты создает условия для развития окислительного стресса, рассматриваемого многими авторами как универсальный механизм формирования сахарного диабета 2 типа (СД2) и его осложнений. Антиоксидантные ферменты глутатион S-трансферазы активно участвуют в обезвреживании активных форм кислорода и азота путем их конъюгации с глутатионом. Цель настоящей работы — изучение связи полиморфизмов генов глутатион S-трансфераз *M1*, *T1* и *P1* с риском развития СД2 у жителей Центрального Черноземья. В исследование был включен 321 больной СД2, получавшие стационарное лечение в эндокринологическом отделении Курской городской клинической больницы скорой медицинской помощи с января по октябрь 2016 года (средний возраст больных составил  $59,31 \pm 9,23$  года) и 327 практически здоровых добровольцев (средний возраст  $59,49 \pm 8,14$  года). Генотипирование делеционных (del) полиморфизмов генов *GSTM1* и *GSTT1* выполнено методом мультиплексной ПЦР с последующим анализом продуктов амплификации методом электрофореза в 2%-агарозном геле с бромистым этидием и визуализацией результатов в проходящем УФ-свете. Генотипирование полиморфизма *Ile105Val* *GSTP1* проводили методом ПЦР в режиме реального времени с дискриминацией аллелей с помощью TaqMan зондов. Частоты встречаемости генотипов *GSTP1* *Ile105Val* и *GSTP1* *105Val/Val* в группе больных СД2 (51,1%) были выше, чем в группе здоровых лиц (42,8%) (OR 1,39, 95%CI 1,02–1,90,  $p = 0,03$ ). При раздельном анализе мужчин и женщин оказалось, что ассоциация генотипов *GSTP1* *Ile105Val* и *GSTP1* *105Val/Val* была характерна только для женщин (OR 1,59, 95%CI 1,07–2,38,  $p = 0,02$ ), а у мужчин выявлена ассоциация генотипа *del/del* *GSTT1* (OR 2,13, 95%CI 1,07–4,24,  $p = 0,02$ ). Также установлена ассоциация сочетаний генотипов *GSTM1+*  $\times$  *GSTP1* *105Val/Val* (OR 2,62; 95%CI 1,01–6,84,  $p = 0,04$ ) и *GSTT1* *del/del*  $\times$  *GSTP1* *105Val/Val* (OR 4,82, 95%CI 1,21–19,10,  $p = 0,02$ ) с предрасположенностью к СД2. Установленные ассоциации указывают на совместную вовлеченность полиморфизмов генов глутатион S-трансфераз в формирование предрасположенности к СД2 и подтверждают значимую роль нарушений системы антиоксидантной защиты в патогенезе заболевания.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, глутатион-S-трансферазы, полиморфизмы генов, наследственная предрасположенность.

**Информация о конфликте интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

## Genetic variation in genes for glutathione S-Transferases and susceptibility to type 2 diabetes mellitus in Central Chernozem region of Russia

Azarova I.E., Konoplya A.I., Polonikov A.V.

Federal State Budget Educational Institution «Kursk State Medical University» of the Ministry of Public Health of Russian Federation

Chronic hyperglycemia results in oxidative stress that has been implicated as the underlying cause of all DM complications. The glutathione-S-transferases (GSTs) are antioxidant enzymes that catalyze the conjugation of reactive oxygen and nitrogen species to glutathione. The present work aimed to study the effect of the genetic polymorphisms of the *GSTM1*, *GSTT1* and *GSTP1* genes on the risk of developing type 2 DM in Kursk population. The study groups included 321 patient (mean age  $59,31 \pm 9,23$ ) with type 2 DM who were admitted to the endocrinological department of Kursk Emergency Hospital from January to October 2016, and 327 age- and sex-matched healthy subjects (mean age  $59,49 \pm 8,14$ ). Genotyping of deletion (del) polymorphisms of *GSTM1* and *GSTT1* genes was performed by multiplex PCR with subsequent analysis of the amplification products using electrophoresis on a 2% agarose gel with ethidium bromide and visualization of results in UV light. Genotyping of *GSTP1* *Ile105Val* polymorphism was performed by PDAF, PCR, real-time discrimination of alleles using TaqMan probes. There was no difference in genotype distribution among type 2 DM and control subjects in *GSTM1* and *GSTT1* genes ( $p > 0,05$ ). Significant differences between the genotype frequencies for the *GSTP1* *Ile105Val* and *GSTP1* *105Val/Val* polymorphisms were observed in diabetic patients (51,1%) as compared to controls (42,8%), (OR 1,39, 95%CI 1,02–1,90,  $p = 0,03$ ). The same association of genotypes *GSTP1* *Ile105Val* and *GSTP1* *105Val/Val* was found in diabetic females (OR 1,59, 95%CI 1,07–2,38,  $p = 0,02$ ), whereas diabetic males showed greater frequency of the *GSTT1* *del/del* genotype (OR 2,13, 95%CI 1,07–4,24,  $p = 0,02$ ). We observed a significant association of the double combinations *GSTM1+*  $\times$  *GSTP1* *105Val/Val* (OR 2,62; 95%CI 1,01–6,84,  $p = 0,04$ ) and *GSTT1* *del/del*  $\times$  *GSTP1* *105Val/Val* (OR 4,82, 95%CI 1,21–19,10,  $p = 0,02$ ) with the risk of type 2 diabetes mellitus development. The established associations indicate the involvement of polymorphisms of glutathione-S-transferases in the formation of predisposition to T2DM and confirm the significant role of disturbances in antioxidant defense system in the pathogenesis of the disease.

**Key words:** diabetes mellitus type 2, glutathione-S-transferases, gene polymorphisms, genetic predisposition.

### Введение

Сахарный диабет (СД) является одной из серьезнейших медико-социальных и экономических проблем современного здравоохранения. По данным Международной диабетической федерации, в настоящее время в мире СД страдают 415 млн чел., и по расчетам экспертов к 2040 г. эта цифра превысит 642 млн чел., в основном за счет больных СД2 [1]. По предварительным данным Минздрава Российской Федерации, в нашей стране более 4,4 млн больных СД, причем фактическая распространенность СД в 2–3 раза превышает регистрируемую по обращаемости. Помимо стремительных темпов роста заболеваемости СД2, его характерными особенностями являются тенденция к омоложению возраста дебюта, относительно поздняя диагностика как самого заболевания, так и его осложнений в связи с длительным бессимптомным течением, а также коморбидность с ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями [2]. СД2 — ведущая причина потери зрения, нетравматических ампутаций и развития терминальных стадий почечной недостаточности [3]. На момент первичной диагностики СД2 у половины пациентов уже присутствуют осложнения, приводящие к снижению качества жизни, ранней инвалидизации и преждевременной смерти.

СД2 является мультифакториальным генетически гетерогенным заболеванием, развивающимся в результате взаимодействия генетических и средовых факторов. На сегодняшний день идентифицированы гены, ассоциированные с патогенетически значимыми фенотипами СД2: инсулинорезистентностью, ожирением, дисфункцией  $\beta$ -клеток, снижением инкретинового ответа [4]. Значительный прорыв в изучении генетической предрасположенности к СД2 и его осложнениям был сделан благодаря проведению полногеномных исследований (Genome-Wide Association Studies, GWAS). В результате 45 GWAS установлено 396 однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs), ассоциированных с СД2 [5], 30 из них связаны с дисфункцией  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и инсулинорезистентностью.

Важной составляющей патогенеза СД2 является снижение антиоксидантной защиты, развивающейся в результате гликозилирования ключевых антиоксидантных ферментов (каталазы, супероксиддисмутазы, глутатион S-трансфераз, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы) и истощения внутриклеточного пула НАДФНН<sup>+</sup>, необходимого для поддержания универсального антиоксиданта глутатиона в восстановленном (активном) состоянии [6].

Сочетание повышенной продукции агрессивных, реакционноспособных свободнорадикальных соединений и неэффективной работы ферментов антиоксидантной защиты создают идеальные условия для окислительного стресса, рассматриваемого многими авторами как универсальная основа развития всех осложнений СД2 [7]. В современной литературе широко представлены результаты исследований как самих ферментов катаболиз-

ма активных форм кислорода (АФК), так и кодирующих их генов при СД2. В частности, обнаружены ассоциации полиморфизмов генов каталазы и супероксиддисмутазы со снижением активности соответствующих ферментов и повышенным риском развития СД2 [7–9]. В отличие от супероксиддисмутазы, субстратом которой является только супероксид-радикал  $O_2^-$ , и каталазы, обезвреживающей исключительно перекись водорода  $H_2O_2$ , ферменты глутатионпероксидазы и глутатион-S-трансферазы (GST) могут связывать любые органические перекисные соединения, используя трипептид глутатион в качестве косубстрата:  $ROOH + GSH \rightarrow ROH + GSSG$  [9]. Образующийся димер глутатиона восстанавливается в исходный мономер под действием глутатионредуктазы и НАДФНН<sup>+</sup> согласно уравнению:  $GSSG + НАДФНН^+ \rightarrow 2GSH + НАДФ^+$ . Сохранение оптимального для клетки соотношения восстановленного глутатиона к окисленному GSH/GSSG является важным условием ее жизнеспособности.

Генетические различия в экспрессии и активности глутатион-S-трансфераз связаны с наличием полиморфных аллелей, кодирующих эти ферменты. Протяженные делеции являются наиболее частными и хорошо охарактеризованными генетическими полиморфизмами генов *GSTM1* и *GSTT1*. Наиболее частый генетический полиморфизм *GSTP1* обусловлен заменой одного нуклеотида в положении 105, что влечет замену аминокислоты изолейцина (Ile) на валин (Val) в гидрофобном субстратсвязывающем центре фермента, что значительно снижает его активность. Исследования полиморфизмов генов изоформ глутатион-S-трансфераз *M1*, *T1* и *P1* свидетельствуют об их потенциальном вовлечении в формирование предрасположенности к СД2 и его осложнениям [10–13]. В то же время, несогласованность результатов исследований в поиске ассоциаций этих генов [14–18] не дает целостного представления о вкладе данного класса генов в патогенез заболевания.

Целью настоящего пилотного исследования было изучение ассоциации полиморфизмов генов глутатион-S-трансфераз с риском развития СД2 у жителей Центрально-Черноземного региона России.

### Материалы и методы

В исследование был включен 321 больной СД2 (125 мужчин и 196 женщин), получавших стационарное лечение в эндокринологическом отделении областного бюджетного учреждения здравоохранения Курской городской клинической больницы скорой медицинской помощи с января по октябрь 2016 года. Средний возраст пациентов составил  $59,31 \pm 9,23$  года. Диагноз СД2 устанавливался на основании диагностических критериев ВОЗ (1999). 327 практически здоровых добровольцев (130 мужчин и 197 женщин со средним возрастом  $59,49 \pm 8,14$  года) составили группу контроля. Все обследованные индивиды были неродственны друг другу и

являлись уроженцами Центрально-Черноземного региона России (преимущественно Курской области). Исследование было одобрено Региональным этическим комитетом при Курском государственном медицинском университете. У всех обследуемых на основе письменного информированного согласия производили забор 6 мл венозной крови натощак в пробирки Vacuette с EDTA в качестве антикоагулянта. Геномную ДНК выделяли стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции [19]. Делеционные (del) полиморфизмы генов *GSTM1* и *GSTT1* определяли методом мультиплексной ПЦР на программируемом термоциклере МС-2 («ДНК-технология») с последующим анализом продуктов амплификации методом электрофореза в 2%-ном агарозном геле с бромистым этидием и визуализацией результатов в проходящем УФ-свете в системе документации гелей GDS-8000 (UVP, США) с использованием протокола генотипирования, описанного в литературе [20]. В качестве положительного контроля амплификации использовали фрагмент  $\beta$ -глобинового гена. Генотипирование полиморфизма Ile105Val *GSTP1* проводили методом ПЦР в режиме реального времени с дискриминацией аллелей с помощью TaqMan зондов [21].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием компьютерной программы Statistica v.6.0. Различия рассматривали как значимые при уровне значимости  $p \leq 0,05$ . Об ассоциации генотипов с предрасположенностью к СД2 судили по величине отношения шансов (odds ratio, OR) [22]: при OR = 1 ассоциация отсутствовала, OR > 1 рассматривали как положительную ассоциацию заболевания с исследуемым генотипом, OR < 1 — как отрицательную ассоциацию. Границы 95%-ного доверительного интервала (CI) для OR вычисляли по методу Woolf [23].

### Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены данные по частотам генотипов генов *GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1* у здоровых лиц и больных СД2.

Как видно из табл. 1, частоты генотипов генов *GSTM1* и *GSTT1* между группами больных СД2 и контроля не отличались ( $p > 0,05$ ). Аллель *GSTP1* 105Val значительно чаще встречался среди пациентов с СД2 (30,4%), чем в контрольной группе (24,5%), OR 1,35, 95%CI 1,05—1,72,  $p = 0,02$ . Частоты генотипов *GSTP1* 105Ile/Val и *GSTP1* 105Val/Val в группе больных (51,1%) были выше, чем в группе здоровых лиц (42,8%), что имело статистически значимый характер ( $p = 0,03$ ). Отношение шансов составило 1,39, 95%CI 1,02—1,90. При раздельном сравнении больных СД2 мужчин и женщин с контролем оказалось, что ассоциация генотипов *GSTP1* 105Ile/Val и *GSTP1* 105Val/Val с заболеванием была характерна только для женщин (OR 1,59, 95%CI 1,07—2,38,  $p = 0,02$ ); у них же выявлено и более частое (32,7%) по сравнению с контролем (24,9%) носи-

тельство аллеля *GSTP1* 105Val (OR 1,47, 95%CI 1,08—2,01,  $p = 0,02$ ). У больных СД2 мужчин статистически значимое различие обнаружено по генотипу *GSTT1* del, частота встречаемости которого была выше у больных, чем в контроле (OR 2,13, 95%CI 1,07—4,24,  $p = 0,02$ ). Частоты генотипов генов *GSTM1* и *GSTP1* у больных СД2 мужчин не отличались от соответствующих показателей здоровых ( $p > 0,05$ ). Частоты генотипов глутатион-S-трансфераз в популяции жителей Центрального Черноземья были сопоставимы с данными, полученными в других европеоидных популяциях.

Были проанализированы ассоциации парных сочетаний генотипов глутатион-S-трансфераз с риском развития СД2 (табл. 2). Межгрупповое сравнение частот сочетаний генотипов позволило установить статистически значимую ассоциацию комбинаций *GSTM1*+ x *GSTP1* 105Val/Val (OR 2,62; 95%CI 1,01—6,84,  $p = 0,04$ ) и *GSTT1* del x *GSTP1* 105Val/Val (OR 4,82, 95%CI 1,21—19,10,  $p = 0,02$ ) с предрасположенностью к СД2.

Аналогичные исследования ассоциаций генов глутатион-S-трансфераз с риском развития СД2 были выполнены в различных популяциях мира. Так, исследование в европейской популяции выявило значимую ассоциацию *GSTT1* del/del с предрасположенностью к СД2 и его макро- и микрососудистыми осложнениями [15], тогда как комбинация *GSTM1* del/del x *GSTT1* del/del увеличивала риск развития СД2 в 3 раза [13]. В японской и египетской популяциях обнаружены значимые ассоциации делеционных генотипов *GSTM1* и *GSTT1* с СД2, причем сочетание генотипов *GSTM1* del/del x *GSTT1* del/del ассоциировалось с большим риском, как и у европейцев [10, 16]. В индийской и турецкой популяциях генотип *GSTM1* del/del был ассоциирован с риском СД2, в то время как значимых различий между больными и контрольной выборкой по *GSTT1* и *GSTP1* установлено не было [12, 14]. Результаты нашего исследования в целом согласуются с результатами, описанными выше. В частности, нами выявлена значимая ассоциация *GSTT1* del/del x *GSTP1* 105Val/Val с СД2, однако обращает на себя внимание тот факт, что и сочетание *GSTP1* 105Val/Val с генотипом *GSTM1*+ ассоциировалось с предрасположенностью к СД2 в нашей выборке.

Делеционные полиморфизмы *GSTM1* del/del и *GSTT1* del/del сопряжены с отсутствием синтеза ферментов, в результате чего становится невозможным протекание второй фазы биотрансформации различных по составу ксенобиотиков и конъюгации АФК и продуктов перекисного окисления липидов с восстановленным глутатионом. Генотипы *GSTP1* 105Val/Val и *GSTP1* 105Ile/Val связаны со снижением аффинности соответствующего фермента к многочисленным токсинам и эндогенным субстратам. Индивиды-носители указанных генотипов в целом оказываются менее защищенными к прогрессированию перекисидации и появлению ее вторичных метаболитов в условиях свободнорадикальных патологий, к которым в том числе относится и СД2.

Механизмы, посредством которых глутатион S-трансферазы могут быть вовлечены в патогенез СД2 связаны со снижением эффективности обезвреживания АФК данным классом ферментов и последующим развитием окислительного стресса с повреждением клеток и тканей [24]. При этом β-клетки не являются исключением и, более того, могут испытывать окислительный стресс особенно сильно, поскольку содержат крайне низкий уровень антиоксидантов [25]. В островках поджелудочной железы обнаружено снижение экспрессии генов антиок-

сидантов [26], поэтому в условиях окислительного стресса поджелудочная железа оказывается менее защищенной по сравнению с окружающими тканями. Активные формы кислорода, особенно гидроксильные радикалы, угнетают экспрессию гена инсулина — регулятора выживаемости β-клеток островков Лангерганса. Это приводит к усилению апоптоза и снижению функциональной массы β-клеток [27, 28]. Еще один аспект действия АФК заключается в индукции патологических изменений во внутриклеточных сигнальных молекулах, в результате че-

Таблица 1

## Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей изучаемых генов

Ген	Генотип/ аллель	Группа больных		Контрольная группа		p	OR	95%CI для OR
		n	%	n	%			
Общие выборки								
GSTM1	"+"	168	52,3	171	52,3	0,99	0,99	0,73-1,35
	del/del	153	47,7	156	47,7			
GSTT1	"+"	259	80,7	275	84,1	0,25	1,26	0,84-1,90
	del/del	62	19,3	52	15,9			
GSTP1	105 Ile	—	69,6	—	75,5	0,02	1,35	1,05-1,72
	105 Val	—	30,4	—	24,5			
	105 Ile/Ile	157	48,9	187	57,2	—	—	—
	105 Ile/Val	133	41,4	120	36,7	0,21	1,22	0,89-1,67
	105 Val/Val	31	9,7	20	6,1	0,09	1,64	0,91-2,94
	105 Ile/Val + 105 Val/Val	164	51,1	140	42,8	0,03	1,39	1,02-1,90
Мужчины								
GSTM1	"+"	57	46,0	69	53,1	0,25	1,33	0,81-2,17
	del/del	67	54,0	61	46,9			
GSTT1	"+"	97	78,2	115	88,5	0,02	2,13	1,07-4,24
	del/del	27	21,8	15	11,5			
GSTP1	105 Ile	—	73,4	—	76,2	0,54	1,16	0,78-1,73
	105 Val	—	26,6	—	23,8			
	105 Ile/Ile	67	54,0	74	56,9	—	—	—
	105 Ile/Val	48	38,7	50	38,5	0,93	1,01	0,61-1,67
	105 Val/Val	9	7,3	6	4,6	0,53	1,57	0,56-4,41
	105 Ile/Val + 105 Val/Val	57	46,0	56	43,1	0,73	1,12	0,68-1,83
Женщины								
GSTM1	"+"	111	56,3	102	51,8	0,36	0,83	0,55-1,23
	del/del	86	43,7	95	48,2			
GSTT1	"+"	162	82,2	160	81,2	0,79	0,93	0,56-1,55
	del/del	35	17,8	37	18,8			
GSTP1	105 Ile	—	67,3	—	75,1	0,02	1,47	1,08-2,01
	105 Val	—	32,7	—	24,8			
	105 Ile/Ile	90	45,7	113	57,4	—	—	—
	105 Ile/Val	85	43,1	70	35,5	0,12	1,37	0,91-2,06
	105 Val/Val	22	11,2	14	7,1	0,16	1,64	0,81-3,31
	105 Ile/Val + 105 Val/Val	107	54,3	84	42,6	0,02	1,59	1,07-2,38

го первичные эффекты действия инсулина на пострецепторном уровне не реализуются, инсулинорезистентность периферических тканей усиливается, потребление глюкозы инсулинзависимыми тканями замедляется или становится невозможным, что, в свою очередь, приводит к усугублению уже существующей гипергликемии, еще большему гликозилированию глутатион-S-трансферазы и новому витку генерации АФК. Изначально описываемая цепь событий трансформируется в порочный круг, в результате которого наступает манифестация СД2 или декомпенсация уже имеющегося заболевания.

Таким образом, снижение или потеря функциональной активности антиоксидантных ферментов глутатион-S-трансферазы является важной составляющей предрасположенности к СД2. Полученные нами результаты убедительно свидетельствуют о том, что взаимодействие генов глутатион-S-трансферазы играет важную роль в конт-

роле над обезвреживанием активных форм кислорода, которые обладают мощным повреждающим действием на органы и ткани и вносят значительный вклад в развитие СД2 и прогрессирование его осложнений. Учитывая, что СД2 — это мультифакториальная патология, для изучения вклада генов антиоксидантной системы в его патогенез необходим дальнейший поиск ассоциаций их полиморфизмов с количественными (уровень АФК, восстановленного и окисленного глутатиона в плазме крови) и качественными (симптоматика, объективный статус, наличие осложнений) признаками заболевания, а также с основными средовыми факторами риска. Интерпретация результатов поиска ассоциаций между генетическими, биохимическими и клиническими показателями пациентов с СД2 позволит в перспективе разработать основы прецизионной, таргетной терапии и профилактики болезни на индивидуальном и популяционном уровне.

Таблица 2

## Комбинации генотипов и аллелей изучаемых генов в общей выборке

Генотип	Группа больных		Контрольная группа		p	OR	95%CI для OR
	n	%	n	%			
<i>GSTM1+</i> x <i>GSTT1+</i>	135	42,06	145	44,34	0,56	0,91	0,67-1,24
<i>GSTM1 del/del</i> x <i>GSTT1+</i>	124	38,63	130	39,76	0,77	0,95	0,70-1,30
<i>GSTM1+</i> x <i>GSTT1 del/del</i>	33	10,28	26	7,95	0,30	1,32	0,77-2,27
<i>GSTM1 del/del</i> x <i>GSTT1 del/del</i>	29	9,03	26	7,95	0,62	1,15	0,66-1,99
<i>GSTM1+</i> x <i>GSTP1 105Ile/Ile</i>	85	26,48	106	32,42	0,09	0,75	0,53-1,05
<i>GSTM1+</i> x <i>GSTP1 105Ile/Val</i>	68	21,18	59	18,04	0,31	1,22	0,82-1,80
<i>GSTM1+</i> x <i>GSTP1 105Val/Val</i>	15	4,67	6	1,83	<b>0,04</b>	<b>2,62</b>	<b>1,01-6,84</b>
<i>GSTM1 del/del</i> x <i>GSTP1 105Ile/Ile</i>	72	22,43	81	24,77	0,48	0,87	0,61-1,26
<i>GSTM1 del/del</i> x <i>GSTP1 105Ile/Val</i>	65	20,25	61	18,65	0,60	1,10	0,75-1,63
<i>GSTM1 del/del</i> x <i>GSTP1 105Val/Val</i>	16	4,98	14	4,28	0,67	1,17	0,56-2,44
<i>GSTT1+</i> x <i>GSTP1 105Ile/Ile</i>	135	42,06	155	47,40	0,17	0,80	0,59-1,09
<i>GSTT1+</i> x <i>GSTP1 105Ile/Val</i>	104	32,40	102	31,19	0,74	1,05	0,75-1,47
<i>GSTT1+</i> x <i>GSTP1 105Val/Val</i>	20	6,23	18	5,50	0,69	1,14	0,59-2,19
<i>GSTT1 del/del</i> x <i>GSTP1 105Ile/Ile</i>	22	6,85	32	9,79	0,22	0,68	0,39-1,19
<i>GSTT1 del/del</i> x <i>GSTP1 105Ile/Val</i>	29	9,03	18	5,50	0,11	1,68	0,92-3,08
<i>GSTT1 del/del</i> x <i>GSTP1 105Val/Val</i>	11	3,43	2	0,61	<b>0,02</b>	<b>4,82</b>	<b>1,21-19,10</b>

## Список литературы

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 7th Edition Brussels, Belgium. [idf.org](http://idf.org) 2015:1-4.
2. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Аметов АС и др. Инициация и интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа: обновление консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (2015 г.) Сахарный диабет. 2015;18(1):5-23.
3. Аметов АС, Соловьева ОЛ. Окислительный стресс при сахарном диабете 2-го типа и пути его коррекции. Проблемы эндокринологии. 2011; 57(6):52-56.
4. Бондарь ИА, Шабельникова ОЮ. Генетические основы сахарного диабета 2 типа. Сахарный диабет. 2013;(4):11-16.
5. Flannick J, Florez JC. Type 2 diabetes: genetic data sharing to advance complex disease research. Nature Reviews Genetics. 2016;17(9):535-549.
6. Chang YC, Chuang LM. The role of oxidative stress in the pathogenesis of type 2 diabetes: from molecular mechanism to Clinical implication. Am J Transl Res. 2010; 2(3):316-331.
7. Flekac M, Skrha J, Hilgertova J et al. Gene polymorphisms of superoxide dismutases and catalase in diabetes mellitus. BMC medical genetics. 2008; 9(1):1.
8. Robertson RP, Harmon J, Tran PO et al.  $\beta$ -cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. Diabetes. 2004; 53(suppl 1):S119-S124.
9. Калинина ЕВ, Чернов НН, Новичкова МД. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов. Успехи биологических наук. 2014; (54):299-348.
10. Amer MA, Ghattas MH, Abo-ElMatty DM et al. Influence of glutathione S-transferase polymorphisms on type-2 diabetes mellitus risk. Genet Mol Res. 2011; 10(4):3722-3730.
11. Banerjee M, Vats P. Reactive metabolites and antioxidant gene polymorphisms in type 2 diabetes mellitus. Redox biology. 2014; (2):170-177.
12. Bid HK, Konwar R, Saxena M et al. Association of glutathione S-transferase (GSTM1, T1 and P1) gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus in north Indian population. Journal of postgraduate medicine. 2010; 56(3):176.
13. Manfredi S, Calvi D, del Fiandra M et al. Glutathione S-transferase T1-and M1-null genotypes and coronary artery disease risk in patients with Type 2 diabetes mellitus Cardiovasc. Pharmacogenomics. 2009; 10(1):29-34.
14. Yalin S, Hatungil R, Tamer L et al. Glutathione S-transferase gene polymorphisms in Turkish patients with diabetes mellitus. Cell biochemistry and function. 2007; 25(5):509-513.
15. Doney AS, Lee S, Leese GP et al. Increased Cardiovascular Morbidity and Mortality in Type 2 Diabetes Is Associated With the Glutathione S Transferase Theta-Null Genotype A Go-DARTS Study. Circulation. 2005; 111(22):2927-2934.
16. Hori M, Oniki K, Ueda K et al. Combined glutathione S-transferase T1 and M1 positive genotypes afford protection against type 2 diabetes in Japanese. Pharmacogenomics. 2007; 8(10):1307-1314.
17. Ramprasath T, Murugan PS, Prabakaran AD et al. Potential risk modifications of GSTT1, GSTM1 and GSTP1 (glutathione-S-transferases) variants and their association to CAD in patients with type-2 diabetes. Biochemical and biophysical research communications. 2011; 407(1):49-53.
18. Moasser E, Kazemi-Nezhad SR, Saadat M et al. Study of the association between glutathione S-transferase (GSTM1, GSTT1, GSTP1) polymorphisms with type II diabetes mellitus in southern of Iran. Molecular biology reports. 2012; 39(12):10187-10192.
19. Mathew CGP. The isolation of high molecular weight eukaryotic DNA. In Methods of Molecular Biology. 1984; (2):31-34.
20. Иванов ВП, Полоников АВ, Солодилова МА и др. Анализ ассоциации делеционных полиморфизмов генов глутатион-S-трансфераз GSTM1 и GSTT1 с предрасположенностью к бронхиальной астме и особенностями ее клинических проявлений в курской популяции. Человек и его здоровье. 2005; (3):49-55.
21. Zhao M, Lewis R, Gustafson DR et al. No apparent association of GSTP1 A313G polymorphism with breast cancer risk among postmenopausal Iowa women. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. 2001; 10(12):1301-1302.
22. Schlesselman JJ. Case-control studies: design, conduct, analysis. Oxford University Press, 1982.
23. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. Dental science and practice. 2014; (1):43-47.
24. Polonikov A, Vialykh E, Vasil'eva O et al. Genetic variation in glutathione s-transferase genes and risk of nonfatal cerebral stroke in patients suffering from essential hypertension. Journal of Molecular Neuroscience. 2012; 47(3):511-513.
25. Tiedge M, Lortz S, Drinkgern J et al. Relation between antioxidant enzyme gene expression and antioxidant defense status of insulin-producing cells. Diabetes. 1997; 46(11):1733-1742.
26. Tonooka N, Oseid E, Harmon J et al. Glutathione peroxidase protein expression and activity in human islets isolated for transplantation. Clin Transplant 2007; 21:767-772.
27. Wright E, Scism-Bacon JL, Glass LC. Oxidative stress in type 2 diabetes: the role of fasting and postprandial glycaemia. Int J Clin Pract. 2006; 60(3):308-314.
28. Folli F, Corradi D, Fanti P et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus micro and macrovascular complications: avenues for a mechanistic-based therapeutic approach. Current Diabetes Reviews. 2011; 7(5):313-324.