

ЗНАЧЕНИЕ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ +45T/G ГЕНА АДИПОНЕКТИНА (ADIPOQ) В ФОРМИРОВАНИИ РИСКА САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Караченцев Ю. И., Горшунская М. Ю.¹, Атраментова Л. А., Кравчун Н. А., Хижняк О. О., Тыжненко Т. В., Гринченко Т. С., Гладких А. И., Лещенко Ж. А., Шевченко Ю. А., Почерняев А. К., Романова И. П., Полторак В. В.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского АМН Украины», г. Харьков;
¹ Харьковская медицинская академия последипломного образования

В настоящее время жировая ткань рассматривается в качестве главного эндокринного органа, регулирующего как метаболизм организма в целом, так и воспалительные, и иммунные ответы [1, 2]. Эти эффекты осуществляются секретлируемыми адипоцитами молекулами (адипокинами), среди которых особое внимание привлекает адипонектин в связи с его инсулин-сенситизирующим и антиатерогенным (противовоспалительным) действием [3, 4]. Открытие такой эндокринной функции жировой ткани индуцировало создание гипотезы о возможном участии генетической дисрегуляции адипокиновой сети, в первую очередь адипонектина, в патогенезе таких заболеваний, как сахарный диабет (СД) 2 типа и сердечно-сосудистая болезнь, а метаанализ опубликованных данных подтвердил эту гипотезу [5]. Интересно, что существенная часть (от 30 до 70%) вариабельности уровней адипонектина в плазме может быть связана с генетическими факторами [6]. Более того, сканирование генома французов европейского происхождения (коренное население) обеспечило убедительные доказательства существования локуса чувствительности к диабету и сниженной толерантности к глюкозе на хромосоме 3q27, где локализуется ген адипонектина, официально названный — ADIPOQ [7]. В настоящее время объектом внимания исследователей являются более десятка полиморфизмов этого гена. Этот ген, размером

4592 п. о., включающий три экзона и два интрона, находится в локусе 3q27 и экспрессируется в адипозной ткани [8]. Наиболее изучаемыми однонуклеотидными полиморфизмами (*single nucleotide polymorphism* — SNP) в этой области относительно ассоциации с низкими уровнями адипонектина, ожирением, особенностями метаболического синдрома и СД 2 типа являются g.-11391G→A и g.-11377C→G (первый блок неравновесного сцепления в непосредственной 5' фланкирующей области гена), g.+45T→G и g.+276G→T (второй блок неравновесного сцепления в экзоне 2 и интроне 2, соответственно) [5]. Исследования, направленные на поиск связи между этими полиморфизмами и СД 2 типа в разных этнических группах, привели к неоднозначным выводам [5].

Показана роль генетических вариаций гена адипонектина в формировании ответа корейских пациентов, больных СД 2 типа, на терапию розиглитазоном [9]. Так, относительно SNP 45 обнаружено существенное различие в уменьшении глюкозы плазмы натощак после терапии розиглитазоном у больных СД 2 типа, зависящее от генотипа. Наименьший эффект наблюдался у носителей GG генотипа по сравнению с другими генотипами (T/T + T/G), аналогичный характер реакции на терапию (наименьшая её выраженность) отмечен и по снижению уровню HbA_{1C}, как и по повышению концентрации адипонектина в сыворотке [9].

SNP 45 гена *ADIPOQ* локалізований в екзоні 2 і представляє собою молчашу мутацію *Gly15* (*GGT* на *GGG*). Однак цей поліморфізм може інактивувати ген або впливати на концентрацію адипонектину, змінюючи сплайсинг пре-м-РНК або стабільність м-РНК [10]. Як альтернатива, він може бути пов'язаний з другим функціональним локусом, не ідентифікованим до цього часу, через неравновесне сцеплення.

Слід відзначити, що в базальному стані відсутні різниця між носіями різних *SNP 45* і *SNP 276* генотипів щодо глікемічного контролю, рівня адипонектину, НОМА-інсулінорезистентності, показателів ліпідного обміну, однак чіткі різниця виявлені в вираженості терапевтичного ефекту розиглітазона. Це може мати клінічне значення для прогнозування ефективності терапії розиглітазоном у хворих СД 2 типу.

Результати Е. С. Канг і соавт. [9], не наслідки впливу *SNP 45* на ступінь інсулінорезистентності, суперечать знахідкам В. С. Янґ і соавт. [8], виявивши зв'язок між *T/T* генотипом в *SNP 45* і інсулінорезистентністю. Ці супереччя можуть бути пов'язані з різницями дослід-

ваних популяцій: В. С. Янґ і соавт. вивчали осіб без діабета, Е. С. Канг і соавт. — хворих СД 2 типу.

В цілому, отримані на даний час результати несуть суперечливий характер щодо впливу варіабельності в локусі *3q27* на метаболічний фенотип або конкретного поліморфізму, відповідального за такі ефекти [11]. І хоча деякі з таких розходжень можуть бути пов'язані з невеликим числом досліджуваних осіб, в окремих дослідженнях більш суттєвими представляються істинні різниця в популяціях (генетичний фон або вплив факторів зовнішнього середовища). В зв'язі з цим обґрунтовано рішення цих питань в конкретній етнічній групі. В частині, при генотипуванні десяти найбільш поширених *SNPs* гена адипонектину встановлено виражені відмінності французької популяції від японської за частотою генотипів [12, 13]. У італійців при відсутності СД 2 типу не визначено асоціація *+45T/G SNP* з інсулінорезистентністю в протилежність її верифікації з *+276G/T SNP* [14].

Метою нашої роботи було вивчення асоціації поліморфізму *+45T/G* гена *ADIPOQ* з СД 2 типу у славянського населення г. Харків.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Досліджені хворі СД 2 типу ($n = 223$), знайдені на лікуванні в клініці ГУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України».

Контрольну групу склали не споріднені люди без ознак ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії і СД ($n = 104$). Збір зразків крові здорових людей здійснено в Харківській обласній станції переливання крові з письменого згоду донорів. Всі досліджені були українцями і росіянами — нащадками внутрішніх і міжнародних шлюбів.

Всі хворі, госпіталізовані в клініку, отримували пероральні сахароснижуючі препарати — сульфаниламідні, бі-

гуаніди або їх поєднання. Хворим проводилося антропометричне дослідження (рост, вага, об'єм талії — ОТ, об'єм бедер — ОБ і їх співвідношення, визначали індекс маси тіла (ІМТ)), оцінювали стан вуглеводного, білкового, ліпідного обміну, функцію печінки і нирок, згортливої системи крові і др. Інструментальні методи дослідження проводилися електрокардіографія (ЕКГ) з допомогою електрокардіографа FX-3260, реовазіограма (РВГ) з допомогою комп'ютерного реографічного комплексу «Реоком». Всі хворі оглядені окулістом, кардіологом, невропатологом (табл. 1).

Рівень інсуліну в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою наборів DRG Insulin

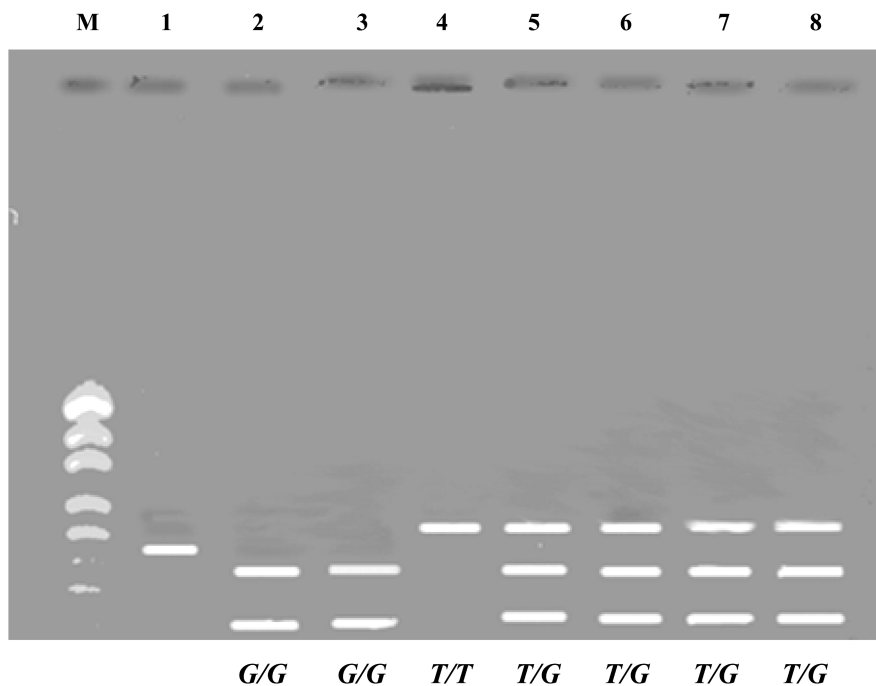


Рис. Электрофореграмма продуктов ПЦР специфической последовательности ДНК, генотипированной по *SNP*-полиморфизму +45T/G. М — маркер молекулярной массы, 1 — контроль рестрикции, 2–8 — ДНК больных СД 2 типа с различными генотипами.

ELISA Kit (Германия). Инсулинорезистентность верифицировали по метаболическим показателям (существенное ($p < 0,01$) повышение в сыворотке крови по сравнению с контрольными лицами триглицеридов, незэтерифицированных жирных кислот — НЭЖК), а также по повышенному ($p < 0,001$ по сравнению с контролем) индексу инсулинорезистентности НОМА [15] и сниженному индексу чувствительности к инсулину QUICKI, определение которых основывается на одновременной характеристике индивидуальных уровней инсулина и глюкозы в сыворотке крови натощак. ДНК выделена из лейкоцитов при помощи ионообменной смолы Chelex-100 [17]. Однонуклеотидную замену +45T/G определяли путём амплификации в полимеразной цепной реакции фрагмента гена адипонектина с последующим гидролизом эндонуклеазой. Для амплификации +45T/G использованы праймеры: прямой (TCTCTCCATGGCTGACAGTG) и обратный (CCTTTCTCACCCCTTCTCACC), эндонуклеаза *Sma I* [18].

В качестве маркера молекулярной массы была использована ДНК *pUC19*, гидролизованная эндонуклеазой *MspI*. Разде-

ление фрагментов ДНК после рестрикции проводили с помощью электрофореза в 2% агарозном геле. В сомнительных случаях реакцию повторяли. Электрофореграмма ПЦР-продуктов (см. рис.) даёт представление о генотипах. На электрофорезных дорожках видны полосы: в первой — лестница фрагментов ДНК маркера молекулярной массы *pUC19/MspI* (501; 489; 404; 331; 242; 190; 147; 111; 110; 67; 34; 26 пар нуклеотидов), во второй — одна полоса размером 199 пар нуклеотидов — (контроль рестрикции). В исследуемых пробах могут быть: одна размером 250 пар нуклеотидов — (гомозиготный генотип T/T), две 135 и 115 пары нуклеотидов — (гомозиготный генотип G/G) или три 250, 135 и 115 пары нуклеотидов — (гетерозиготный генотип T/G).

Статистически значимых различий по частоте аллелей и генотипов у представителей разного пола и национальности не выявлено, поэтому анализ данных проводили без учёта половой и этнической принадлежности обследованных. Рассчитан показатель отношения шансов *OR* (*odds ratio*). Проверку статистических гипотез о равенстве частот аллелей в основной и контрольной группах, равенстве фактического распре-

Таблиця 1

Клинические и лабораторные характеристики больных сахарным диабетом 2 типа

Средний возраст, годы	56,47 ± 0,97
Возраст при начале заболевания, годы	49,09 ± 1,02
Продолжительность диабета, годы	7,82 ± 0,66
Вес, кг	90,73 ± 2,02
Рост, см	168,08 ± 0,69
ОТ/ОБ, см	1,01 ± 0,02
ИМТ, кг/м ²	31,56 ± 0,62
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	9,61 ± 0,41
НbA _{1c} , %	7,61 ± 0,18
Инсулин натощак, пмоль/л	138,08 ± 14,84
НОМА-IR	9,41 ± 1,33
QUICKI	0,45 ± 0,02
Общий холестерин, ммоль/л	6,27 ± 0,17
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,39 ± 0,14
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,66 ± 0,22
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л	0,94 ± 0,17
Триглицериды, ммоль/л	3,22 ± 0,34
НЭЖК, ммоль/л	1,46 ± 0,07
СОЭ, мм/час	10,17 ± 0,76
Систолическое давление, мм Hg ст.	151,46 ± 5,82
Диастолическое давление, мм Hg ст.	89,14 ± 8,42
Ишемическая болезнь сердца, % случаев	74,64
Гипертоническая болезнь, % случаев	81,89
Инфаркт миокарда, % случаев	6,58
Ретинопатия, % случаев	61,03
Нейропатия, % случаев	81,08
Нефропатия, % случаев	4,48

Примечание. НОМА-IR — индекс резистентности к инсулину, рассчитанный по НОМА [15], QUICKI — индекс чувствительности к инсулину [16].

деления генотипов, а также фактического и теоретического ряда проводили с помо-

щью критерия χ^2 на уровне значимости $p \leq 0,05$ [19].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У обследованных больных СД 2 типа диагностирована выраженная инсулинорезистентность по гормональным и метаболическим показателям (НОМА-IR, QUICKI, уровни триглицеридов, НЭЖК). Все пациенты имели признаки метаболического синдрома (ИМТ = $31,56 \pm 0,62$ кг/м²), лечение ранее диагностированной артериальной гипертензии (82,58%) и установленный диагноз СД 2 типа. Содержание НbA_{1c} было в среднем $7,61 \pm 0,18$ % (при норме 4–6%),

что свидетельствовало о недостаточном гликемическом контроле.

Результаты генотипирования, представленные в табл. 2, свидетельствуют, что больные СД 2 типа и контрольная группа по частотам аллелей изученного *SNP* значимо не различаются. Данный факт мы не рассматриваем как доказательство нейтральности этого *SNP*, поскольку в «чистом виде» (единственном числе) аллели существуют только в гаметах, а формирование фе-

Результаты генотипирования больных сахарным диабетом 2 типа и здоровых людей по полиморфизму +45T/G гена *ADIPOQ*

Группа	n	Генотип			Частота аллелей	Статистики для разницы частот аллелей
		G/G	G/T	T/T		
Контроль	104	3	96	5	$p_G = 0,49; p_T = 0,51$	$\chi^2 = 0,13; df = 1$ $\chi^2_{st} = 3,8; p < 0,05$
Больные СД 2	223	37	138	48	$p_G = 0,48; p_T = 0,52$	

Примечание. p_T и p_G – частоты аллелей T и G; χ^2 и χ^2_{st} – фактическое и пороговое значение критерия; df – число степеней свободы; p – уровень значимости.

Структура популяции по полиморфизму +45T/G гена *ADIPOQ*

Распределение генотипов	Генотип, %			Статистики сравнения распределений
	G/G	G/T	T/T	
Фактическое	2,88	92,31	4,81	$\chi^2 = 74,5; df = 2;$ $\chi^2_{st} = 5,99; p < 0,001$
Теоретическое	24,0	49,98	26,0	

Примечание. % – доля в процентах; χ^2 и χ^2_{st} – фактическое и пороговое значение критерия; df – число степеней свободы; p – уровень значимости.

нотипа (больной или здоровый) происходит под контролем пары аллелей, то есть «в зиготе». Распределение генотипов в контрольной группе, которая при некотором допущении может рассматриваться как выборка из населения, отклоняется от соотношения Харди-Вайнберга в сторону повышенной гетерозиготности. Удельный вес гетерозигот +45T/G в 1,8 раза больше (табл. 3), чем при равновесном состоянии. Отклонение от равновесия требует комментария. Уровень гетерозиготности в популяции повышается вследствие отбора против гомозигот или отрицательного ассортативного скрещивания. Более правдоподобной является селективная значимость изученного *SNP*.

Группа больных СД 2 типа отличается от контрольной меньшей гетерозиготностью (табл. 4). Удельный вес гетерозиготных генотипов на треть меньше, чем в контрольной группе. Недостаток гетерозигот среди больных подтверждает селективную значимость изученного *SNP*. Низкий уровень постнатальной смертности в населении Украины [20] приводит к заключению, что

отбор в пользу гетерозигот (против гомозигот) происходит в пренатальный период онтогенеза.

Относительно механизма действия изученной замены можно предположить, что она может действовать через регуляцию генной экспрессии путём расширения спектра продуктов за счёт альтернативного сплайсинга. Протеиновый гормон адипонектин существует в виде тримеров, гексамеров, додекамеров [21]. По понятной причине гетерозиготы отличаются большим разнообразием генных продуктов, что позволяет более успешно сохранять гомеостаз организма.

В табл. 5 представлены отношения шансов заболевания СД 2 типа при наследовании различных генотипов. Фактором риска по СД 2 типа является гомозиготность по +45T/G. При наследовании генотипа G/G риск заболевания повышается, в среднем, в 6,7 раза по сравнению со средним популяционным значением для изученного населения ($p < 0,05$), при генотипе T/T риск повышается в 5,43 раза ($p < 0,05$).

Соотношение генотипов +45T/G гена *ADIPOQ* у больных сахарным диабетом 2 типа и здоровых людей

Полиморфизм	Группа	n	Генотип, %			Статистики для разницы частот аллелей
			G/G	G/T	T/T	
+45T/G	Контроль	104	2,88	92,31	4,81	$\chi^2=1,11$; $df=1$; $\chi^2_{st}=3,8$; $p<0,05$
	Больные СД 2	223	16,59	61,88	21,52	

Примечание. χ^2 и χ^2_{st} — фактическое и пороговое значение критерия, df — число степеней свободы, p — уровень значимости.

Отношение шансов заболевания сахарным диабетом 2 типа при разных генотипах +45T/G гена *ADIPOQ*

Генотип	Исходные данные				OR	lnOR	S _{lnOR}	95% ДИ OR
	a	b	c	d				
G/G	37	186	3	101	6,70	1,90	0,61	1,97 – 22,65
T/T	48	175	5	99	5,43	1,69	0,49	2,03 – 14,44
G/T	138	85	96	8	0,14	-1,97	0,39	0,06 – 0,30

Примечание. a — количество больных с данным генотипом; b — количество больных без данного генотипа; c — количество здоровых с данным генотипом; d — количество здоровых без данного генотипа; ДИ — доверительный интервал; $OR = ad/bc$ — отношение шансов; $\ln OR$ — натуральный логарифм OR ; $S_{\ln OR}$ — статистическая ошибка $\ln OR$.

При гетерозиготном генотипе риск заболе-

вания СД 2 типа понижен примерно в 7 раз ($p < 0,05$) по сравнению со среднепопуляционным риском.

ВЫВОДЫ

1. Группа больных сахарным диабетом 2 типа и группа здоровых людей не различаются по частотам однонуклеотидного полиморфизма +45T/G гена *ADIPOQ*, которые для аллеля +45G составляют, в среднем, 0,48–0,49, а для аллеля +45T 0,51–0,52.
2. Больные сахарным диабетом 2 типа отличаются от здоровых людей более

высокой частотой гомозиготных генотипов T/T и G/G и более низкой частотой гетерозигот T/G.

3. Гетерозиготность по однонуклеотидному полиморфизму +45T/G гена *ADIPOQ* является фактором устойчивости к сахарному диабету 2 типа, а гомозиготность — фактором подверженности этому заболеванию.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Spiegelman B. M.* Obesity and the regulation of energy balance [Text] / B. M. Spiegelman, J. S. Flier // *Cell*. — 2001. — Vol. 104. — P. 531–543.
2. *Saltiel A. R.* You are what you secrete [Text] / A. R. Saltiel // *Nat. Med.* — 2001. — Vol. 7. — P. 887–888.
3. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome [Text] / T. Kadowaki, T. Yamauchi, N. Kubota [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 2006. — Vol. 116. — P. 1784–1792.
4. *Шварц В.* Адипонектин: патофізіологічні аспекти [Текст] / В. Шварц // *Патол. фізіол. і експ. терапія*. — 2009. — № 3. — С. 34–38.
5. *Menzaghi C.* Genetic influences of adiponectin on insulin resistance, type 2 diabetes, and cardiovascular disease [Text] / C. Menzaghi, V. Trischitta, A. Doria // *Diabetes*. — 2007. — Vol. 56. — P. 1198–1209.
6. The genetic basis of plasma variation in adiponectin, a global endophenotype for obesity and the metabolic syndrome [Text] / A. G. Comuzzie, T. Funahashi, G. Sonnenberg [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2001. — Vol. 86. — P. 4321–4325.
7. Genomewide search for type 2 diabetes-susceptibility genes in French whites: evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-qter and independent replication of a type 2-diabetes locus on chromosome 1q21–24 [Text] / N. Vionnet, E. H. Hani, S. Dupont [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* — 2000. — Vol. 67. — P. 1470–1480.
8. Allele-specific differential expression of a common adiponectin gene polymorphism related to obesity [Text] / W. S. Yang, P. L. Tsou, W. J. Lee [et al.] // *J. Mol. Med.* — 2003. — Vol. 81. — P. 428–434.
9. The influence of adiponectin gene polymorphism on the rosiglitazone response in patients with type 2 diabetes [Text] / E. S. Kang, S. Y. Park, H. J. Kim [et al.] // *Diabetes Care*. — 2005. — Vol. 28. — P. 1139–1144.
10. *Cartegni L.* Listening to silence and understanding nonsense: exonic mutations that affect splicing [Text] / L. Cartegni, S. L. Chew, A. R. Krainer // *Nat. Rev. Genet.* — 2002. — Vol. 3. — P. 285–298.
11. Genetic architecture of the APM1 gene and its influence on adiponectin plasma levels and parameters of the metabolic syndrome in 1,727 healthy Caucasians [Text] / I. M. Heid, S. A. Wagner, H. Gohlke [et al.] // *Diabetes*. — 2006. — Vol. 55. — P. 375–384.
12. Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocyte secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians [Text] / F. Vasseur, N. Helbecque, C. Dina [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* — 2002. — Vol. 11. — P. 2607–2614.
13. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population [Text] / K. Hara, P. Boutin, Y. Mori [et al.] // *Diabetes*. — 2002. — Vol. 51. — P. 536–540.
14. Association of the human adiponectin gene and insulin resistance [Text] / E. Filippi, F. Sentinelli, V. Trischitta [et al.] // *Europ. J. Hum. Gen.* — 2004. — Vol. 12. — P. 199–205.
15. *Matthews D. R.* Homeostasis model assessment insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin [Text] / D. R. Matthews, J. R. Hosker, A. S. Rudenski // *Diabetologia*. — 1985. — Vol. 28. — P. 412–419.
16. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans [Text] / A. Katz, S. S. Nambi, K. Mather [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2000. — Vol. 85. — P. 2402–2410.
17. *Walsh P. S.* Chelex 100 as a medium for extraction of DNA for PCR-based typing from forensic material [Text] / P. S. Walsh, D. A. Metzger, R. Higuchi // *BioTechniques*. — 1991. — № 10. — P. 506–513.
18. Linkage of plasma adiponectin levels to 3q27 explained by association with variation in the APM1 gene [Text] / T. I. Pollin, K. Tanner, J. R. O'Connell [et al.] // *Diabetes*. — 2005. — Vol. 54. — P. 268–274.
19. *Armitage P.* Statistical methods in medical research [Text] / P. Armitage, G. Berry. — 3rd ed. — Blackwell Scientific Publications, 1994. — 620 p.
20. Людський розвиток в Україні: інноваційний вимір [Текст] / за ред. Лібанова. — К.: Ін-т демографічних та соціальних досліджень, 2008. — 315 с.
21. Total and high molecular weight but not trimeric or hexameric forms of adiponectin correlate with markers of the metabolic syndrome and liver injury in Thai subjects [Text] / Y. Liu, R. Retnakaran, A. Hanley [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2007. — Vol. 92 (11). — P. 4313–4318.

ЗНАЧЕННЯ ОДНОНУКЛЕОТИДНИХ ПОЛІМОРФІЗМІВ +45T/G ГЕНА АДИПОНЕКТИНУ (ADIPOQ) У ФОРМУВАННІ РИЗИКУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Караченцев Ю. І., Горшунська М. Ю.¹, Атраментова Л. О., Кравчун Н. О., Хижняк О. О., Тижненко Т. В., Гринченко Т. С., Гладких О. І., Лещенко Ж. А., Шевченко Ю. А., Почерняев А. К., Романова І. П., Полторак В. В.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України», м. Харків;
¹Харківська медична академія післядипломної освіти

Досліджено однонуклеотидний поліморфізм (SNP) +45T/G гена адипонектину (ADIPOQ) у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу і здорових мешканців м. Харкова. Частоти SNP +45T/G у хворих ($p_G = 0,48$; $p_T = 0,52$) і здорових ($p_G = 0,49$; $p_T = 0,51$) значущо не відрізняються. За частотою генотипів контрольна група відхиляється від рівноваги Харді-Вайнберга: питома вага гетерозигот +45TG перевищує селективно нейтральне значення в 1,8 рази. У хворих на ЦД 2 типу питома вага гетерозигот +45TG на третину менша, ніж в контрольній групі. При гетерозиготному генотипі ризик захворіти на ЦД 2 типу знижений приблизно в 7 разів ($p < 0,05$) у порівнянні із середнім значенням популяції.

К л ю ч о в і с л о в а: однонуклеотидний поліморфізм, адипонектин, ген, частоти генотипів, інсулінорезистентність, цукровий діабет 2 типу.

ЗНАЧЕНИЕ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ +45T/G ГЕНА АДИПОНЕКТИНА (ADIPOQ) В ФОРМИРОВАНИИ РИСКА САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Караченцев Ю. И., Горшунская М. Ю.¹, Атраментова Л. А., Кравчун Н. А., Хижняк О. О., Тыхненко Т. В., Гринченко Т. С., Гладких А. И., Лещенко Ж. А., Шевченко Ю. А., Почерняев А. К., Романова И. П., Полторак В. В.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского АМН Украины», г. Харьков;
¹Харьковская медицинская академия последипломного образования

Исследован однонуклеотидный полиморфизм (SNP) +45T/G гена адипонектина (ADIPOQ) у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа и здоровых жителей г. Харькова. Частоты SNP +45T/G у больных ($p_G = 0,48$; $p_T = 0,52$) и здоровых ($p_G = 0,49$; $p_T = 0,51$) значимо не различаются. По частоте генотипов контрольная группа отклоняется от равновесия Харди-Вайнберга: удельный вес гетерозигот +45TG превосходит селективно-нейтральное значение в 1,8 раз. У больных СД 2 типа удельный вес гетерозигот +45TG на треть меньше, чем в контрольной группе. При гетерозиготном генотипе риск заболевания СД 2 типа понижен примерно в 7 раз ($p < 0,05$) по сравнению со среднепопуляционным риском.

К л ю ч е в ы е с л о в а: однонуклеотидный полиморфизм, адипонектин, ген, частоты генотипов, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа.

**THE ROLE OF SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM +45T/G OF
ADIPONEKTIN GENE (*ADIPOQ*) IN RISK OF TYPE II DIABETES MELLITUS
DEVELOPMENT**

**Y. I. Karachentsev, M. Y. Gorshunsk¹, L. Atramentova, N. A. Kravchun, O. O. Khizhnyak,
T. Tyzhnenko, T. Grinchenko, A. Gladkih, Z. Leshchenko, Y. Shevchenko, A. Pochernyaev,
I. Romanova, V. V. Poltorak**

*SI «V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the AMS of Ukraine», Kharkiv;
¹Kharkiv Postgraduate Medical Academy*

Single nucleotide polymorphism (*SNP*) +45T/G gene of adiponectin (*ADIPOQ*) in type 2 diabetes mellitus patients and in healthy residents of Kharkiv has been taken into consideration. Frequencies of *SNP* +45T/G for patients ($p_G = 0,48$; $p_T = 0,52$) and healthy residents ($p_G = 0,49$; $p_T = 0,51$) do not differ significantly. The genotypes frequency in control group doesn't correspond to Hardy-Weinberg equilibrium: the share of heterozygotes +45T/G is 1,8 times higher than selectively-neutral value. The type II diabetes mellitus patients have the share of heterozygotes +45T/G one third lower than in control group. The analysis has shown that heterozygotes genotype reduces the risk of type 2 diabetes mellitus in seven times ($p < 0,05$) in comparison with a mean value in population.

K e y w o r d s: single nucleotide polymorphism, adiponectin, gene, genotypes frequency, type 2 diabetes mellitus.