

СВЯЗЬ ГЕНА *GSTP1* С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ СОСТОЯНИЕМ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Н. Я. Костюшок¹✉, С. В. Горнов¹, А. В. Сизов²

¹ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

² Федеральный научный клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

Введение в клинко-лабораторную диагностику точечных генетических ассоциаций позволит врачу определять риск тяжелого течения диабета и его осложнений, делая упор на выявление генетически детерминированного патологического состояния. Целью работы было выявить молекулярно-генетические маркеры тяжелого течения диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го и 2-го типа на основании изучения гена *GSTP1* (*I105V*). Проводили генотипирование локуса *I105V* гена *GSTP1* у пациентов с СД 1-го и 2-го типа. Далее выявляли особенности окислительного статуса, свободнорадикального окисления и функции почек у пациентов с различными полиморфными вариантами исследуемого гена. Пациенты с СД 1-го типа — носители гетерозиготного варианта полиморфизма (*Ile/VaI*) гена *GSTP1* — имели более высокий уровень активности ферментов окислительного стресса (глутатион-S-трансферазы, каталазы) и малонового диальдегида по сравнению с гомозиготными носителями ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,05$). У них также выявлено значимое повышение уровня триглицеридов в 1,6 раз и повышение уровня гликированного гемоглобина в 1,1 раз ($p < 0,05$). Пациенты с СД 2-го типа — носители гомозиготного по аллелю 2 полиморфизма (*VaI/VaI*) гена *GSTP1* — имели более высокий уровень малонового диальдегида (100,5 мкмоль/л, ($p < 0,001$)), что сочеталось с более тяжелым течением диабетической нефропатии (среднее значение скорости клубочковой фильтрации — 48 мл/мин/1,73 м², уровень суточной альбуминурии — 0,9 г/л; $p < 0,01$). Предложено производить анализ гена *GSTP1* (*I105V*) у лиц с СД 1-го и 2-го типа. Данный полиморфизм в гетерозиготном состоянии у лиц с СД 1-го типа и в гомозиготном по аллелю 2 состоянии у лиц с СД 2-го типа неблагоприятен в отношении течения СД и его осложнений.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, окислительный стресс, ген *GSTP1* (*I105V*), персонализированная медицина

Вклад авторов: Н. Я. Костюшок — подготовка тестов, проведение экспериментов, анализ полученных результатов; С. В. Горнов — руководство исследованием, редактирование рукописи; А. В. Сизов — общее редактирование рукописи.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (протокол № 91 от 29 сентября 2020 г.). Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в настоящем исследовании.

✉ **Для корреспонденции:** Надежда Яновна Костюшок
ул. Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия; ShagalovaN@list.ru

Статья получена: 25.01.2024 **Статья принята к печати:** 15.03.2024 **Опубликована онлайн:** 28.03.2024

DOI: 10.47183/mes.2024.012

ASSOCIATION OF *GSTP1* GENE WITH RENAL FUNCTION IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Kostyushok NYa¹✉, Gornov SV¹, Sizov AV²

¹ Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

² Federal Research and Clinical Center of Medical Rehabilitation and Balneology of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Introduction of point genetic associations into clinical and laboratory diagnosis will allow the physician to determine the risk of severe diabetes mellitus and its complications with a focus on detection of the genetically determined disorder. The study was aimed to identify the molecular genetic markers of severe diabetic nephropathy in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus (DM) based on the *GSTP1* (*I105V*) gene assessment. Genotyping of the *GSTP1* gene *I105V* locus was performed in patients with type 1 and 2 DM. Then we identified the features of oxidative status, free radical oxidation, and renal function in patients with various polymorphic variants of the studied gene. Patients with type 1 DM, who were carriers of the *GSTP1* heterozygous polymorphic variant (*Ile/VaI*), showed higher activity of the oxidative stress enzymes (glutathione-S-transferase, catalase) and malondialdehyde compared to homozygous carriers ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.05$). They also showed a significant increase in the levels of triglycerides (1.6-fold) and the glycated hemoglobin levels (1.1-fold) ($p < 0.05$). Patients with type 2 DM, who were carriers of the *GSTP1* polymorphism homozygous for allele 2 (*VaI/VaI*), had a higher level of malondialdehyde (100.5 $\mu\text{mol/L}$, ($p < 0.001$)), which was associated with the more severe diabetic nephropathy (average glomerular filtration rate — 48 mL/min/1.73 m², 24-h urinary albumin excretion — 0.9 g/L; $p < 0.01$). It has been proposed to assess the *GSTP1* (*I105V*) gene in individuals with type 1 and 2 DM. This polymorphism that is heterozygous in individuals with type 1 DM and homozygous for allele 2 in individuals with type 2 DM is unfavorable in terms of the DM course and complications.

Keywords: diabetic nephropathy, oxidative stress, *GSTP1* (*I105V*) gene, personalized medicine

Author contribution: Kostyushok NYa — preparation of tests, experimental procedure, analysis of the results; Gornov SV — research management, manuscript editing; Sizov AV — manuscript revision.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Kuban State Medical University (protocol № 91 dated 29 September 2020). All patients submitted the informed consent to study participation.

✉ **Correspondence should be addressed:** Nadezhda Ya. Kostyushok
Sedina, 4, Krasnodar, 350063, Russia; ShagalovaN@list.ru

Received: 25.01.2024 **Accepted:** 15.03.2024 **Published online:** 28.03.2024

DOI: 10.47183/mes.2024.012

Клинко-диагностические лаборатории (КДЛ) всего мира постепенно переходят к персонализированной медицине [1]. Она представляет собой современный подход к охране здоровья, который учитывает индивидуальные особенности

каждого пациента, включая генетические маркеры и вариативные фенотипические признаки. Такой подход позволяет более точно диагностировать заболевания, подбирать оптимальные методы лечения и профилактики,

а также снижать риск развития осложнений [2]. Внедрение персонализированной медицины и специализированных КДЛ позволит повысить качество оказания медицинской помощи, снизить затраты на здравоохранение и улучшить прогноз для пациентов [3].

Говоря о персонализированной медицине, нельзя обойти вниманием одно из заболеваний, которое называют неинфекционной пандемией XX-XXI вв. В 2022 г. в мире насчитывалось почти 9 млн человек, страдающих сахарным диабетом (СД) [4]. Причем отмечают рост числа не только лиц, страдающих СД 2-го типа, но и пациентов с СД 1-го типа [5]. Предупредить или облегчить течение СД 2-го типа и его осложнений возможно путем изменения образа жизни и питания, увеличения физической активности. А вот повлиять на развитие СД 1-го типа пока не удается. Особое внимание хочется уделить осложнениям СД. Основной причиной смертности у пациентов с СД 1-го и 2-го типа становятся сердечно-сосудистые заболевания, риск которых увеличивается в 2–4 раза при появлении диабетической нефропатии (ДН) [6, 7]. ДН — грозное осложнение СД, потому что клинические симптомы проявляются только на самых поздних стадиях. Согласно исследованиям, на ранних стадиях хроническую болезнь почек (ХБП) пропускают у 20% пациентов [8]. ДН у пациентов с СД 1-го типа в среднем появляется через 10 лет от манифестации заболевания. В случае декомпенсации СД эта медиана сдвигается, и ХБП прогрессирует на более ранних сроках [9]. У пациентов с СД 2-го типа рекомендовано проводить оценку тяжести ДН сразу при постановке диагноза СД. Связано это с тем, что из-за мягкой манифестации СД 2-го типа пациенты могут длительно находиться в состоянии гипергликемии, что и оказывает негативное влияние на функцию почек. Отсутствие возможности использования современных нефропротективных препаратов (блокаторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа; агонистов глюкагоноподобного пептида-1, тиазолидиндионов), которые замедляют прогрессирование ХБП, — важная проблема у пациентов с СД 1-го типа. Использование данных препаратов у пациентов с СД 1-го типа недостаточно изучено и на данный момент противопоказано [10]. Для лиц с СД 2-го типа, наоборот, использование нефропротективных препаратов оказывает положительный эффект на течение ДН, поддерживая скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и снижая альбуминурию [11]. В клинической лабораторной диагностике есть методы оценки тяжести диабетических осложнений, в частности, ДН. Однако все они (определение фильтрационной функции почек с помощью креатинина расчетными методами, альбумин/креатининовый коэффициент в разовой порции мочи, микро/макроальбуминурии в суточной моче, цистатина С и др.) эффективны при уже наступившей ХБП. Нет четких маркеров, предупреждающих врачей о вероятности тяжелого течения диабета и его осложнений, в частности, ДН. На наш взгляд, информировать врача о риске осложнений и о тяжести течения диабета могут молекулярно-генетические маркеры. Среди всего множества генов важно выбрать те, которые с высокой чувствительностью и специфичностью будут влиять на течение ДН. Ведущие диабетологи нашей страны описали важность поиска полигенных ассоциаций, а не индивидуальных генов, и в качестве одних из генов-кандидатов выделили гены, ответственные за антиоксидантную защиту [12]. Введение в клинико-лабораторную диагностику точечных генетических

ассоциаций позволит врачу определять степень риска тяжелого течения диабета и его осложнений, своевременно проводить профилактику данных осложнений, интенсифицировать сахароснижающую терапию, увеличивать количество профилактических осмотров пациентов, делая упор на профилактику и выявление того осложнения, которое генетически определено. А это представляет собой базовое звено персонализированной медицины в целом и персонализированной клинико-лабораторной диагностики в частности.

При поиске возможных генов-кандидатов, участвующих в патогенезе ДН, мы заинтересовались ролью гена *GSTP1* (*I105V*). Данный ген кодирует фермент глутатион-S-трансферазу (GST) — один из основных участников процесса биотрансформации ксенобиотиков. В норме GST содействует взаимодействию глутамата с электрофильными атомами азота (N), углерода (C), серы (S) и кислорода (O) и обеспечивает конъюгацию сульфидгидрильной группы с молекулами ксенобиотиков. Процесс детоксикации, осуществляемый GST, служит ключевым в защите клеток от перекисидации липидов и алкилирования белков, что повышает устойчивость к гипоксическим состояниям [13]. Полиморфизм *I105V* (A>G) гена *GSTP1* связан с заменой нуклеотида аденина (A) на гуанин (G), что приводит к замене аминокислоты в пептидной цепи фермента, вызывая снижение его активности и, соответственно, увеличение накопления свободных радикалов в организме. У носителей генотипа G/G наблюдают повышенный риск развития различных форм рака легких и ротовой полости [14]. Полиморфизм также связан с предрасположенностью к лейкемии и болезни Паркинсона. Известны делеционные полиморфизмы (*GSTM* (*del*), *GSTT1*), которые определяют функционально неактивные нулевые аллели. Предполагают, что у индивидуумов с гомозиготным состоянием этих делеций снижена способность детоксикации химических веществ. Чаще всего эти полиморфизмы обнаруживают у женщин с эндометриозом и у людей с аллергическими заболеваниями [15]. В последнее время стало известно об исследованиях, в которых ген *GSTP1* (*I105V*) вместе с генами транспортера гликопротеина Р (MDR1), органических катионов (OCT1) и органических анионов (OATP-C, OAT1, OAT3) оказывает влияние на фармакокинетику лекарственных препаратов [16].

Цель данной работы — выявление молекулярно-генетических маркеров, определяющих тяжесть течения диабетической нефропатии у пациентов с СД 1-го и 2-го типа на основании изучения гена *GSTP1* (*I105V*).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на базе кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский Государственный медицинский университет МЗ КК». Набор пациентов осуществляли на базе Краевой клинической больницы скорой медицинской помощи г. Краснодара. В это открытое проспективное когортное исследование был включен 51 человек с СД 2-го типа и 49 человек с СД 1-го типа. Критерии включения в исследование: возраст пациентов — от 20 до 60 лет; длительность течения СД 1-го и 2-го типа — от 10 до 15 лет; уровень гликированного гемоглобина — 7,0–9,5%; уровень скорости клубочковой фильтрации более 45 мл/мин/1,73м², вне зависимости от уровня суточной альбуминурии; использование в

качестве сахароснижающей терапии препаратов без нефропротективного эффекта (бигуаниды; препараты сульфонилмочевины; ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа; инсулин); отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний на момент исследования. Лица, не соответствующие данным критериям, были исключены из исследования. Была также сформирована контрольная группа из 20 условно здоровых доноров (13 женщин и 7 мужчин), не являющихся родственниками пациентов основной группы и не имеющих в анамнезе СД и патологии почек.

Клинико-лабораторные исследования проводили на основе образцов сыворотки крови, полученных при центрифугировании пробирок с полной венозной кровью со скоростью 3 тыс. об./мин в течение 5 мин при комнатной температуре. Уровни глюкозы натощак и постпрандиальной гликемии, а также общий анализ крови, биохимический анализ крови оценивали на анализаторе Konelab (Thermo Fisher Scientific; Финляндия), общий и суточный анализ мочи оценивали у пациентов на биохимическом анализаторе SYNCHRON CX9 PRO (Beckman Coulter; США) иммунотурбидиметрическим методом. Расчетным методом по формуле СКД-EPI оценивали уровень СКФ (мл/мин/1,73 м²).

Состояние баланса в системе про-/антиоксидантов организма наблюдаемых пациентов и контрольной группы оценивали по активности ферментов системы антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы (СОД) [17], каталазы (КАТ) [18], глутатионтрансферазы (GST) [19], уровень малонового диальдегида (МДА) [20]). Определение активности СОД осуществляли по способности ингибировать реакцию аутоокисления адреналина в щелочной среде. Измерение скорости реакции оценивали спектрофотометрическим методом, исходя из полученной оптической плотности высвобождающихся продуктов аутоокисления адреналина в исследуемом образце и в сравнении полученных данных при его отсутствии в исследуемом образце крови. Измерение КАТ в гемолизате осуществляли фотометрически, и оно было основано на способности разрушать Н₂О₂. Суть метода определения GST заключалась в способности восстановленного глутатиона (который присутствует в субстрате — 1%-м гемолизате эритроцитов пациента) связываться с 1-хлор-2,4-динитробензолом, образуя стойкий хромогенный конъюгат в щелочной среде. Качественную реакцию по уровню оценки МДА в гемолизате и измерение его концентрации производили посредством добавления тиобарбитуровой кислоты в присутствии хлоруксусной кислоты.

Молекулярно-генетическое исследование гена *GSTP1* (*I105V*) происходило в лаборатории молекулярно-генетических исследований ФГБОУ КубГМУ МЗ КК, г. Краснодар. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) из лейкоцитарной фракции в режиме реального времени — real time (ПЦР-PB) — на амплификаторе RotorGene (QIAGEN; Германия) выполняли генотипирование локуса *I105V* гена *GSTP1*. С образцом выделенной ДНК параллельно проводили две реакции амплификации —

с двумя парами аллель-специфичных праймеров. Прибором автоматически осуществляли детекцию продуктов амплификации в каждом цикле амплификации. По полученным данным управляющая программа строила кривые накопления флуоресцентного сигнала по заданному для образцов каналу. Результаты анализа позволяли дать три типа заключений: гомозигота по аллели 1; гетерозигота; гомозигота по аллели 2.

Статистический анализ

Достоверность различий в распределении частот генотипов между группами пациентов с СД и здоровых лиц оценивали по тесту χ^2 , количественные показатели в клинических характеристиках пациентов — по критерию Стьюдента. Расчеты выполнены с помощью программы BIOSTAT. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для определения соответствия распределению Харди–Вайнберга были рассчитаны частоты для каждого варианта аллелей и соответствующий им уровень χ^2 . Критическое значение χ^2 превышало рассчитанные значения по каждой группе, что говорит о том, что равновесие Харди–Вайнберга сохранялось.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У пациентов с СД 2-го типа были обнаружены следующие процентные соотношения носителей полиморфизмов гена *GSTP1* (*I105V*): 25,5% гетерозиготных носителей (*ILE/VAL*), 62,7% гомозиготных носителей по аллелю 1 (*ILE/ILE*) и 11,8% гомозиготных носителей по аллелю 2 (*VAL/VAL*). У пациентов с СД 1-го типа доля пациентов с гетерозиготным (*ILE/VAL*) вариантом гена составила 34,7%, гомозиготным по аллелю 1 (*ILE/ILE*) — 65,3%, а гомозиготных по аллелю 2 выявлено не было. Эти данные существенно отличаются от контрольной группы, где 65% были гетерозиготными носителями (*ILE/VAL*), 35% — гомозиготными носителями (*ILE/ILE*) и не было обнаружено носителей гомозиготы по аллелю 2 (*VAL/VAL*) (табл. 1).

Далее мы приступили к изучению зависимости функции почек от варианта генетического полиморфизма исследуемого гена. У пациентов с СД 2-го типа значимых различий в уровне СКФ и суточной альбуминурии между гетерозиготными носителями (*ILE/VAL*) и гомозиготными носителями по аллелю 1 (*ILE/ILE*) гена *GSTP1* выявлено не было. Средний уровень СКФ в подгруппах гомозиготного и гетерозиготного полиморфизма у лиц с СД 2-го типа составил 64 мл/мин/1,73 м², а средний уровень белка в суточной моче — 0,18 г/л. Однако пациенты с СД 2-го типа — носители редкой гомозиготы по аллелю 2 (*VAL/VAL*) — имели значительно худшие показатели: средний уровень СКФ в этой подгруппе составил 48 мл/мин/1,73 м², средний уровень альбуминурии в суточной моче — 0,9 г/л. По остальным биохимическим показателям крови статистически значимых различий между аллельными вариантами исследуемого гена у лиц с СД 2-го типа выявлено не было.

Таблица 1. Сравнение частот аллелей по гену *GSTP1* (*I105V*) в исследуемых группах

Генетический вариант	СД 1-го типа	СД 2-го типа	χ^2	p	OR (95%CI)
<i>GSTP1</i> (<i>Ile105Val</i>)					
Гомозигота 1 (<i>ILE/ILE</i>), %	65,3 (32/49)	62,7 (32/51)	6,572	0,039	0,895 (0,395–2,026)
Гомозигота 2 (<i>VAL/VAL</i>), %	0 (0/49)	11,8 (6/51)			–
Гетерозигота (<i>ILE/VAL</i>), %	34,7 (17/49)	25,5 (13/51)			0,644 (0,272–1,524)

Таблица 2. Особенности изменения показателей липидного профиля и гликированного гемоглобина у больных СД 1-го типа с различными аллельными вариантами гена *GSTP1* (*I105V*)

Ген	Группа	Гликированный гемоглобин	ЛПОНП	Триглицериды	Холестерин
<i>GSTP1</i> (<i>I105V</i>)	Гетерозигота (<i>ILE/VAL</i>)	9,41* ± 2,13	4,07 ± 1,46	2,85 ± 1,24**	5,14 ± 0,88
	Гомозигота 1 (<i>ILE/ILE</i>)	8,74 ± 2,30	3,36 ± 1,15	1,75 ± 0,67	5,00 ± 1,33

Примечание: * — различия между группой больных с СД 1-го типа с полиморфизмом гена в гетерозиготном состоянии и пациентами с СД 1-го типа с полиморфизмом гена в гомозиготном состоянии (гомозигота по аллелю 1) при $p < 0,05$ (** — при $p < 0,01$, *** — при $p < 0,001$).

При оценке аналогичных показателей у гомо- и гетерозиготных носителей полиморфизмов гена *GSTP1* (*Ile105Val*) в группе пациентов с СД 1-го типа значимых различий в показателях функции почек (СКФ и уровень суточной альбуминурии) получено не было. Зато было выявлено статистически значимое повышение уровня триглицеридов в 1,6 раз и повышение уровня гликированного гемоглобина в 1,1 раз у гетерозиготных носителей (*ILE/VAL*) гена по сравнению с гомозиготными носителями (*ILE/ILE*) ($p < 0,05$) (табл. 2).

Сравнение показателей функции почек между пациентами с СД 1-го типа, 2-го типа и группой контроля не проводили, так как контрольная группа была представлена здоровыми лицами.

На следующем этапе мы приступили к изучению зависимости активности ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ) и уровня МДА от варианта генетического полиморфизма исследуемого гена. Наиболее значимое повышение активности ферментов АОЗ (каталазы и супероксиддисмутазы) у пациентов с СД 2-го типа было отмечено у гомозиготных носителей по аллелю 1 по сравнению с гетерозиготными и гомозиготными по аллелю 2 носителями полиморфизмов гена *GSTP1*. Однако уровень средних конечных продуктов гликации — МДА — в подгруппе носителей редкой гомозиготы по аллелю 2 (*VAL/VAL*) был значительно выше (100,5 мкмоль/л), чем при других полиморфизмах ($p < 0,001$) [21].

У пациентов с СД 1-го типа носители гетерозиготного полиморфизма (*ILE/VAL*) гена *GSTP1* имели более высокий уровень МДА, GST и каталазы по сравнению с гомозиготными носителями полиморфизма данного гена ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,05$).

При сравнении полученных данных между пациентами с СД 1-го типа, 2-го типа и контрольной группой закономерно было выявлено статистически значимое преобладание активности ферментов АОЗ и уровня МДА у лиц с СД (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Исходя из проведенного исследования, можно сделать вывод, что процент встречаемости гетерозиготного полиморфизма (*ILE/VAL*) гена *GSTP1* у лиц с СД 1-го и 2-го типа достоверно более высокий, чем у лиц из группы контроля. По обоим полиморфизмам распределение генотипов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга и значительно не отличалось от данных SNP database [22]. Кроме того, у лиц с СД 2-го типа был выявлен редкий генотип *Val/Val*, чего не было отмечено ни у одного из исследуемых пациентов с СД 1-го типа и контрольной группы ($\chi^2 = 6,572$, $p = 0,039$).

Пациенты с СД 2-го типа — носители редкого гомозиготного по аллелю 2 (*Val/Val*) варианта полиморфизма гена *GSTP1* — имели более высокие уровни МДА (маркера свободно-радикального окисления) и более высокую активность ферментов окислительного стресса. В одном из исследований была продемонстрирована четкая взаимосвязь данного варианта полиморфизма с развитием СД 2-го типа, однако его влияния на развитие такого осложнения, как диабетическая полинейропатия, доказано не было [23]. В нашей работе у пациентов с редкой гомозиготой по аллелю 2 было отмечено достоверно более тяжелое течение ДН (средняя СКФ — 48 мл/мин/1,73 м²; средний уровень альбуминурии в

Таблица 3. Показатели системы антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов у лиц с различными полиморфными вариантами гена *GSTP1* (*Ile105Val*)

<i>Ile105Val</i>	МДА (мкмоль/л)	КАТ (нмоль H ₂ O ₂ /мг Hb)	GST (мкмоль/мин/мг белка)	СОД (усл. ед.)
Пациенты с СД 2-го типа генотип (<i>Ile/Val</i>) $n = 14$	24,6 ± 2,78* $p < 0,001$	40,3 ± 4,17* $p < 0,05$	30,0 ± 3,2* $p < 0,05$	81,8 ± 4,6* $p < 0,05$
Пациенты с СД 2-го типа генотип (<i>Ile/Ile</i>) $n = 31$	34,90 ± 2,5** $p < 0,001$	40,7 ± 1,6** $p < 0,001$	42,2 ± 2,3** $p < 0,001$	89,1 ± 2,2** $p < 0,001$
Пациенты с СД 2-го типа генотип (<i>Val/Val</i>) $n = 5$	100,5 ± 4,7*** $p < 0,05$	42,1 ± 8,3*** $p < 0,001$	29,6 ± 6,9*** $p < 0,05$	89,2 ± 8,4*** $p < 0,05$
Пациенты с СД 1-го типа генотип (<i>Ile/Val</i>) $n = 17$	37,23 (32,37; 40,90) ### $p < 0,001$	43,36 (37,03; 51,97) # $p < 0,05$	53,02 (44,26; 59,08) ### $p < 0,001$	88,44 (81,10; 98,74)
Пациенты с СД 1-го типа генотип (<i>Ile/Ile</i>) $n = 32$	23,30 (17,36; 28,05)	38,04 (27,82; 43,28)	29,41 (23,69; 40,38)	87,20 (73,09; 99,75)
Контрольная группа генотип (<i>Ile/Val</i>) $n = 13$	6,4 ± 0,5	30,5 ± 1,6	28,1 ± 1,33	75,0 ± 3,07
Контрольная группа генотип (<i>Ile/Ile</i>) $n = 7$	5,8 ± 0,49	33,08 ± 3,4	32,5 ± 3,15	73,8 ± 3,08

Примечание: МДА — малоновый диальдегид; СОД — супероксиддисмутаза; КАТ — каталаза; GST — глутатионтрансфераза. * — в сравнении с гетерозиготными носителями исследуемого гена в контрольной группе; ** — в сравнении с гомозиготными носителями исследуемого гена в контрольной группе; *** — в сравнении с показателями основной группы генотипов (*Ile/Val*) и (*Ile/Ile*); # — различия между группой больных с СД 1-го типа с вариантом гена в гетерозиготном состоянии (*Ile/Val*) и пациентами с СД 1-го типа с вариантом гена в гомозиготном состоянии (*Ile/Ile*) при $p < 0,05$ (## — при $p < 0,01$; ### — при $p < 0,001$).

суточной моче — 0,9 г/л). Вероятно, это связано с тем, что именно данный генетический вариант приводит к сниженной активности вырабатываемого белка — GST, что не обеспечивает адекватную детоксикацию ксенобиотиков и приводит к повышению активности свободно-радикального окисления. Это проявляется повышением уровня маркера свободнорадикального окисления — МДА. Так формируются условия для активного протекания перекисного окисления липидов во всех клетках, но особенно в наиболее чувствительных к гипоксическому повреждению — нефронах. Многокомпонентное повреждение структуры нефронов приводит к снижению фильтрационной функции почек (повышение креатинина и снижение СКФ) и реабсорбционной функции почек (повышение суточной альбуминурии) в когорте пациентов с СД 2-го типа. Аналогичные данные были получены и в исследовании, в котором авторы подтвердили взаимосвязь между редким гомозиготным полиморфизмом (VAL/VAL) и терминальной стадией почечной недостаточности [24].

У гетерозиготных (LEVAL) носителей гена *GSTP1* (I105V) с СД 1-го типа отмечен статистически значимо более высокий уровень активности ферментов АОЗ и уровень МДА по сравнению с гомозиготными полиморфизмами. GST, как антиоксидантный фермент, защищает ткани от окислительного повреждения, типичного для многих патологических состояний, особенно таких, как СД 1-го типа и его хронические осложнения. Вероятно, именно в гетерозиготном состоянии данный полиморфизм является более патогенным. Похожие результаты были получены и в работе, где была выявлена взаимосвязь между данным генетическим полиморфизмом и развитием диабетического осложнения — кардиальной автономной полинейропатии — у пациентов с СД 1-го типа [25]. У пациентов с СД 1-го типа и гетерозиготным вариантом полиморфизма также наблюдают статистически значимое повышение уровня триглицеридов в 1,6 раз. Судя по этим данным, можно предположить, что у гетерозиготных носителей снижена активность триацилглицероллипазы, что приводит к замедлению процесса распада

триглицеридов. Это обусловлено влиянием окислительного стресса и некоторых гормонов, таких как норадреналин, адреналин, глюкагон и др. Отмечено, что активность данного фермента может изменяться под воздействием указанных факторов [26]. Кроме того, у данной подгруппы пациентов также статистически значимо определяли более высокий уровень гликированного гемоглобина, что также коррелировало с повышением уровня МДА и повышением активности KAT и GST.

ВЫВОДЫ

В основе персонализированной медицины лежит индивидуальный подход к особенностям каждого пациента. Введение в клинико-лабораторную диагностику молекулярно-генетического исследования гена *GSTP1* (LEVAL) позволит выявлять пациентов с СД 1-го и 2-го типа с высоким уровнем окислительного стресса и повышенным риском тяжелого течения ДН. В клинической лабораторной диагностике при СД 1-го типа рекомендовано определять гетерозиготный (LEVAL) вариант гена *GSTP1* (I105V), который сочетается с повышением уровня свободнорадикального окисления и активностью ферментов АОЗ, а также может приводить к статистически значимо более высокому уровню гликированного гемоглобина и триглицеридов. А для пациентов с СД 2-го типа рекомендовано определять редкий гомозиготный по аллелю 2 (VAL/VAL) вариант гена *GSTP1* (I105V), который сочетается с повышением уровня свободнорадикального окисления и повышением активности ферментов окислительного стресса, а также со снижением функции почек (увеличением суточной альбуминурии и снижением СКФ). Данные исследования также могут лечь в основу создания генетической панели, в составе которой будут определены полигенные последовательности, увеличивающие достоверность и более точно прогнозирующие тяжесть течения и сроки наступления диабетических осложнений. Однако для этого необходимо расширять исследования в данной сфере.

Литература

- Иванец Н. В. Научное обоснование совершенствования управления деятельностью централизованной клиничко-диагностической лаборатории [диссертация]. Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья РАМН, 2015.
- Пальцев М. А. Персонализированная медицина. Наука в России. 2011; 1: 12–7. ISSN 0869-7078.
- Бибикова В. В., Эмануэль В. Л. Современное положение специализированной клиничко-диагностической лаборатории и ее роль при переходе к персонализированной медицине. Лабораторная служба. 2020; 9 (3): 16–23.
- Heerspink HJ, Cherney DZ, Groop PH, Matthieu C, Rossing P, Tuttle KR. People with type 1 diabetes and chronic kidney disease urgently need new therapies: a call for action. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2023; 11 (8): 536–40.
- Асфандиярова Н. С. Смертность при сахарном диабете 2-го типа. Сахарный диабет. 2015; 18 (4): 12–21. DOI: 10.14341/DM6846.
- Rawshani A, Sattar N, Franzén S, McGuire DK, Eliasson B. Relative prognostic importance and optimal levels of risk factors for mortality and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes mellitus. Circulation. 2019; 139 (16): 1900–12.
- De Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Diabetes Care. 2022; 45 (12): 3075–90. DOI: 10.1016/j.kint.2022.08.012.
- Piani MIF, Tommerdahl KL, Severn C, Chung LT, MacDonald A, et al. Aminoaciduria and metabolic dysregulation during diabetic ketoacidosis: results from the diabetic kidney alarm (DKA) study. Journal of Diabetes and its Complications. 2022; 36 (6): 108203. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2022.108203.
- Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. Сахарный диабет. 2018; 21 (3): 144–59.
- Шестакова М. В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: современная диагностика и лечение. Вестник Российской академии медицинских наук. 2012; 67 (1): 45–9.
- Иллариошкин С. Н. Современные представления об этиологии болезни Паркинсона. Неврологический журнал. 2015; 20 (4): 4–13.
- Liu D, Liu Y, Ran L, Shang H, Li D. GSTT1 and GSTM1 polymorphisms and prostate cancer risk in Asians: a systematic review and meta-analysis. Tumor Biology. 2013; 34: 2539–44.

13. Santric V, Djokic M, Suvakov S, Pljesa-Ercegovac M, Nikitovic M, Radic T, et al. GSTP1 rs1138272 polymorphism affects prostate cancer risk. *Medicina*. 2020; 56 (3): 128.
14. ZamekGliszczynski MJ, Giacomini KM, Zhang L. Emerging clinical importance of hepatic organic cation transporter 1 (OCT1) in drug pharmacokinetics, dynamics, pharmacogenetic variability, and drug interactions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2018; 5: 758–60.
15. Могилenkova Л. А., Рембовский В. Р. Роль генетического полиморфизма и различия в детоксикации химических веществ в организме человека. *Гигиена и санитария*. 2016; 95 (3): 255–62.
16. Westphal C, Konkel A, Schunck WH. Cytochrome p450 enzymes in the bioactile/VALation of polyunsaturated Fatty acids and their role in cardiovascular disease. *Monooxygenase, Peroxidase and Peroxygenase Properties and Mechanisms of Cytochrome P450*. 2015; 151–87.
17. Сирота Т. В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы. *Вопросы медицинской химии*. 1999; 45 (3): 263–72.
18. Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г., Токарев В. Е. Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело*. 1988; 1: 16–9.
19. Karpishchenko AI. Medical laboratory technologies and diagnostics: Guide. Vol. 2: Medical laboratory technologies. St. Petersburg: Intermedica, 1999; p. 792.
20. Stalnaya ID, Garishvili TG, 1977. Method of determination of malonic dialdehyde using thiobarbityric acid. In: *Modern methods in biochemistry*. M.: Medicine, 1977; p. 66–8.
21. Костюшок Н. Я., Павлюченко И. И., Иванова Л. А., Прозоровская Ю. И. Роль гена второй фазы системы биотрансформации ксенобиотиков gstp1 (ile105val) в развитии диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Современные проблемы науки и образования*. 2022; 4. Доступно по ссылке: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31902>.
22. National Center for Biotechnology Information: Single Nucleotide Polymorphism Database (1998). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>.
23. Stoian A, Bănescu C, Bălașa RI, Moțățaianu A, Stoian M, Moldovan VG, et al. Influence of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms on type 2 diabetes mellitus and diabetic sensorimotor peripheral neuropathy risk. *Disease markers*. 2015; 2015: 638693.
24. Agrawal S, Tripathi G, Khan F, Sharma R, Baburaj VP, et al. Relationship between GSTs gene polymorphism and susceptibility to end stage renal disease among North Indians. *Renal failure*. 2007; 29 (8): 947–53.
25. Vojtková J, Ďurdík P, Čiljaková M, Michnová Z, Turčan T, Babušková E. The association between glutathione S-transferase T1 and M1 gene polymorphisms and cardiovascular autonomic neuropathy in Slovak adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2013; 27 (1): 44–8.
26. Перова Н. В., Драпкина О. М. Триглицериды: структура, метаболизм, физиологические функции. М.: ООО «Видокс», 2021; 192 с.

References

1. Ivanets NV. Nauchnoe obosnovanie sovershenstvovaniya upravleniya deyatel'nost'yu tsentralizovannoy kliniko-diagnosticheskoy laboratorii [dissertation]. Natsional'nyy nauchno-issledovatel'skiy institut obshchestvennogo zdorov'ya RAMN, 2015. Russian.
2. Paltsev MA. Personalizirovannaya meditsina. *Nauka v Rossii*. 2011; 1: 12–7. ISSN 0869-7078. Russian.
3. Bibikova VV, Emanuel VL. Current Status of Specialized Clinical Laboratory and its Role in Facilitating a Transition Towards Personalized Medicine. *Laboratory Service*. 2020; 9 (3): 16–23. Russian.
4. Heerspink HJ, Cherney DZ, Groop PH, Matthieu C, Rossing P, Tuttle KR. People with type 1 diabetes and chronic kidney disease urgently need new therapies: a call for action. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2023; 11 (8): 536–40.
5. Asfandiyarova NS. A review of mortality in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2015; 18 (4): 12–21. DOI: 10.14341/DM6846. Russian.
6. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, McGuire DK, Eliasson B. Relative prognostic importance and optimal levels of risk factors for mortality and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2019; 139 (16): 1900–12.
7. De Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care*. 2022; 45 (12): 3075–90. DOI: 10.1016/j.kint.2022.08.012.
8. Piani MIF, Tommerdahl KL, Severn C, Chung LT, MacDonald A, et al. Aminoaciduria and metabolic dysregulation during diabetic ketoacidosis: results from the diabetic kidney alarm (DKA) study. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2022; 36 (6): 108203. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2022.108203.
9. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes mellitus*. 2018; 21 (3): 144–59. Russian.
10. Shestakova MV. Diabetes mellitus and chronic kidney disease: modern diagnostics and treatment. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012; 67 (1): 45–9. Russian.
11. Illarishkin SN. Modern view on etiology of parkinson's disease. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2015; 20 (4): 4–13. Russian.
12. Liu D, Liu Y, Ran L, Shang H, Li D. GSTT1 and GSTM1 polymorphisms and prostate cancer risk in Asians: a systematic review and meta-analysis. *Tumor Biology*. 2013; 34: 2539–44.
13. Santric V, Djokic M, Suvakov S, Pljesa-Ercegovac M, Nikitovic M, Radic T, et al. GSTP1 rs1138272 polymorphism affects prostate cancer risk. *Medicina*. 2020; 56 (3): 128.
14. ZamekGliszczynski MJ, Giacomini KM, Zhang L. Emerging clinical importance of hepatic organic cation transporter 1 (OCT1) in drug pharmacokinetics, dynamics, pharmacogenetic variability, and drug interactions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2018; 5: 758–60.
15. Mogilenkova LA, Rembovskiy VR. Role of genetic polymorphism and differences in the detoxification of chemical substances in the human body. *Hygiene and Sanitation*. 2016; 95 (3): 255–62. Russian.
16. Westphal C, Konkel A, Schunck WH. Cytochrome p450 enzymes in the bioactile/VALation of polyunsaturated Fatty acids and their role in cardiovascular disease. *Monooxygenase, Peroxidase and Peroxygenase Properties and Mechanisms of Cytochrome P450*. 2015; 151–87.
17. Sirota TV. Novyy podkhod v issledovanii protsessa autookisleniya adrenalina i ispol'zovanie ego dlya izmereniya aktivnosti superoksidismutazy. *Voprosy meditsinskoy khimii*. 1999; 45 (3): 263–72. Russian.
18. Korolyuk MA, Ivanova LI, Mayorova IG, Tokarev VE. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy. *Laboratornoe delo*. 1988; 1: 16–9. Russian.
19. Karpishchenko AI. Medical laboratory technologies and diagnostics: Guide. Vol. 2: Medical laboratory technologies. St. Petersburg: Intermedica, 1999; p. 792.
20. Stalnaya ID, Garishvili TG, 1977. Method of determination of malonic dialdehyde using thiobarbityric acid. In: *Modern methods in biochemistry*. M.: Medicine, 1977; p. 66–8.
21. Kostyushok NY, Pavlyuchenko II, Ivanova LA, Prozorovskaya YI. The role of the gene of the second phase of the xenobiotic biotransformation system gstp1 (ile105val) in the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Modern problems of science and education*. 2022; 4. Available from: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31902>. Russian.

22. National Center for Biotechnology Information: Single Nucleotide Polymorphism Database (1998). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>.
23. Stoian A, Bănescu C, Bălașa RI, Moțățaianu A, Stoian M, Moldovan VG, et al. Influence of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms on type 2 diabetes mellitus and diabetic sensorimotor peripheral neuropathy risk. *Disease markers*. 2015; 2015: 638693.
24. Agrawal S, Tripathi G, Khan F, Sharma R, Baburaj VP, et al. Relationship between GSTs gene polymorphism and susceptibility to end stage renal disease among North Indians. *Renal failure*. 2007; 29 (8): 947–53.
25. Vojtková J, Ďurdík P, Čiljaková M, Michnová Z, Turčan T, Babušíková E. The association between glutathione S-transferase T1 and M1 gene polymorphisms and cardiovascular autonomic neuropathy in Slovak adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2013; 27 (1): 44–8.
26. Perova NV, Drapkina OM. Triglitseridy: struktura, metabolism, fiziologicheskie funktsii. M.: OOO «Vidoks», 2021; p. 192. Russian.