

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

В.Л. Осаковский, Л.Г. Гольдфарб, М.Н. Яковлева, П.М. Игнатьев,
Л.Л. Алексеева, И.В. Осокина, Ф.А. Платонов

ИЗУЧЕНИЕ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ, КОДИРУЮЩИХ СУБЪЕДИНИЦЫ SUR1 (ГЕН ABCC8) И KIR6 (ГЕН KCNJ11) К_{АТФ} КАНАЛА БЕТА КЛЕТОК ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ЖЕЛЕЗЫ, АССОЦИИРУЮЩИХ С ДИАБЕТОМ 2 ТИПА У ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ЯКУТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

УДК 575:616.379-008.64(=512.157)

Цель исследования. Поиск генов предрасположенности к заболеванию сахарным диабетом 2 типа у представителей якутской популяции.

Материал и методы. Клинико-генетическое исследование было проведено среди 213 больных сахарным диабетом 2 типа и 213 человек, не страдающих сахарным диабетом, – представителей якутской популяции.

Результаты исследования. Выявлены достоверные различия ($p = 0.047$) по частоте гена ABCC8 (аллель «А» по экзону 31): среди больных (0,23) и в группе контроля (0,29). Аллель G гена ABCC8 встречался с повышенной частотой в популяции в целом и не имел достоверного различия в сравниваемых группах.

Заключение. Возможно, ген ABCC8 имеет решающую роль в заболевании диабетом 2 типа в якутской популяции и определяет особенности его течения. Развитие поздних осложнений заболевания в определенной степени зависит от выбора медикаментозной помощи.

Ключевые слова: диабет, гены предрасположенности, рецепторы, калиевые каналы, бета-клетки.

Введение. Диабет является полигенным заболеванием человека, провоцирующим различные патологические осложнения организма. Генетические исследования больных диабетом 2 типа популяции человека разных стран выявили существование ряда генов, ассоциирующихся с этим заболеванием и ответственных за регуляцию функции, транспорта и метаболизма глюкозы, гормонов и ряда иммунокомпетентных цитокинов.

В силу этого субпопуляция больных диабетом является достаточно полиморфной по клинике и доминирующим генам предрасположенности, что значительно осложняет выбор стратегии и метода подхода в изучении этой болезни.

ОСАКОВСКИЙ Владимир Леонидович – к.б.н., зав. лаб. ФГНУ «Институт здоровья», e-mail: iz_labdene@sakha.ru; **ГОЛЬДФАРБ Лев Герцевич** – д.м.н., руководитель Отдела нейрогенетики Института неврологии Национальных институтов здоровья (NINDS/NIH) США; **ЯКОВЛЕВА Марианна Николаевна** – научный сотрудник ФГНУ «Институт здоровья»; **ИГНАТЬЕВ Павел Михайлович** – врач-эндокринолог Якутского республиканского эндокринологического диспансера; **АЛЕКСЕЕВА Любовь Леонидовна** – к.м.н., врач-офтальмолог ГУ «Якутская республиканская офтальмологическая больница»; **ОСОКИНА Ирина Владимировна** – д.м.н., проф., руководитель подразделения эндокринологии ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН; **ПЛАТОНОВ Федор Алексеевич** – д.м.н., зам директора по научно-клинической работе ФГНУ «Институт здоровья».

Большой прогресс в понимании природы общепринятой формы диабета стал возможным благодаря раскрытию молекулярного механизма редких врожденных форм детского диабета. Эти болезни оказались связаны с ион-транспортным белком мембран, широко представленных в мембранах клеток разных тканей организма, в том числе бета-клеток панкреатической железы, который контролирует процесс секреции инсулина. Белок состоит из двух субъединиц (SUR1) и (Kir6), кодируемых генами ABCC8 и KCNJ11, и формирует канал переноса иона калия. Это энергозависимый калиевый (КАТФ) канал, который является ключевым регулятором освобождения инсулина секретирующей клеткой. Ионный канал закрывается удалением молекулы АТФ от субъединицы Kir6 и открывается связыванием АТФ к субъединице SUR1. Баланс этих противоположных действий определяет состояние пониженной открытости канала, которая контролируется возбуждением панкреатических бета-клеток [1]. Электрическая активность мембран бета клеток, определяемая этим белком, является важным фактором регуляции секреции инсулина. Электрическая деполяризация мембраны белком повышает концентрацию иона Са в цитоплазме клетки, активируя процесс экзоцитоза инсулина. Таким образом, факторы, контролирующие физиологическую активность ионного канала и секрецию инсули-

на из клеток, могут быть и причиной развития диабетогенного синдрома. Одним из таких факторов является полиморфизм генов этого белка.

Существуют разные природные варианты гена ABCC8, среди которых есть варианты субъединиц SUR1, повышающие открытость ионного канала, что приводит к гиперинсулиновой секреции, вследствие чего устанавливается низкий уровень сахара в крови. Они в основном определяют переходящие формы диабета, так как гиперинсулиновая секреция нарушает уровень электрической поляризации мембраны клетки, что приводит в последующем к сокращению секреции инсулина. ABCC8 ассоциированные формы диабета с переходящей клиникой являются менее строгими, чем формы KCNJ11. Варианты гена KCNJ11 обычно вызывают постоянный диабет с неврологическими осложнениями, так как этот ген, контролируя закрытие поры ионного канала, непосредственно влияет на мембранный потенциал возбудимых клеток, как бета клеток, так и нейрона. Другим фактом является обнаружение больных de novo. Этот факт объясняется явлением импринтинга, когда ген одной из родительских хромосом, с равной вероятностью, выключается из процесса передачи наследственной информации [4]. При этом гетерозигота по гену может проявиться как рецессивная гомозигота с фенотипом диабет. Эти особенности диабета осложняют генетические ис-

следования и потому требуют привлечения большой выборки материала.

Показано, что национальные популяции могут иметь разную частоту распространения этих генов. Так, в большой выборке (более 2 000 пациентов) исследования по генотипированию, в серии большой-контроль, вариант (экзон E23K) гена KCNJ11 достоверно ассоциирует с диабетом 2 типа у представителей Великобритании и Финляндии. В то время, как варианты гена ABCC8 (экзоны 16 и 18) не обнаруживают достоверной ассоциации с болезнью [2,3]. В этих популяциях достоверно было показано, что патология диабета 2 типа связана также с активностью КАТФ канала.

В течение последних десятилетий в Якутии наблюдается большой рост заболеваемости диабетом 2 типа среди местного населения, ранее не наблюдаемый в таких масштабах. Возможной причиной является смена традиционного питания местного населения, основанного на продуктах животного происхождения, на преобладание растительного рациона. Так как клинические формы диабетического синдрома определяются наследственными факторами, природа которых еще не раскрыта и зависит от типа популяции, то вопросы профилактики и лечения этого заболевания разработаны еще недостаточно.

Цель исследования. Поиск генов предрасположенности к заболеванию сахарным диабетом 2 типа у представителей якутской популяции.

Материал и методы. Нами были предприняты исследования по генотипированию вариантов гена ABCC8 (экзоны 12,16, 31) и гена KCNJ11 (экзоны E23K, 1339V) у представителей якутской субпопуляции Центральной Якутии. Были анализированы 213 больных диабетом 2 типа и 231 контролей из мест проживания больных по генотипам гена ABCC8: экзон 12(GG, GA, AA), экзон16(GG, GA, AA), экзон31(GG, GAAA) и гена KCNJ11: экзон E23K(CC, CT, TT), экзон1330V(TT, TC, CC).

Результаты исследования и обсуждение. Статистические расчеты по полиморфизму этих генов выявили достоверные различия по частоте аллеля «А» только по экзону 31 гена ABCC8. Так частота аллеля «А» у больных составила 0,23 против контроля 0,29. Снижение аллеля А у трех вариантов генотипов гена ABCC8 привело к повышенной частоте аллеля G в популяции. Критерий достоверности этих изменений (OR=1,312 и p=0,047) свидетельствует о значимости этого факта и роли гена ABCC8 в развитии патологии диабета.

Заключение. У представителей якутской популяции с генотипом AG, GG экзона 31 гена ABCC8 аллель G

формирует вариант субъединицы SUR1. Он повышает открытие КАТФ канала и способствует развитию диабетогенного синдрома по типу ABCC8 (как описано выше), т.е. формы диабета, ассоциированные с геном ABCC8, которые определяют, в основном, переходящие формы диабета, когда секреция инсулина испытывает периоды активности и спада (истощения). Эти исследования помогут понять особенности поздних клинических осложнений, связанных с функцией этого гена при диабете 2 типа в якутской популяции.

Литература

1. **Activating** mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus / A.P. Babenko [et al.] // The New England Journal of Medicine / - 2006. - 355: 456-466
2. **A genome-wide** association study of types 2 diabetes in Finns defects multiple susceptibility variants / L.J. Scott [et al.] // Science. - 2007. 26 April.
3. **Large-scale** association studies of variants in genes encoding the pancreatic -cell KATP channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and Sur1(ABCC8) confirm that the KCNJ11 E23K variant is associated with type 2 diabetes / A.L. Gloyn [et al.] // Diabetes. - 2003. - 52:568-572
4. **Genome-wide** prediction of imprinted murine genes / P.P. Luedi [et al.] // Genome research. - 2005, 15(6):875-884.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

О.В. Ефимова, И.Г. Созонов, И.Д. Ушницкий

ПРОБЛЕМА ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА ВОСПАЛИТЕЛЬНО-ДЕСТРУКТИВНОГО ХАРАКТЕРА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

УДК 616.31

Ключевые слова: заболевания пародонта, этиология, патогенез, патологические процессы тканей пародонта.

Заболевания пародонта являются одной из наиболее сложных стоматологических патологий, что связано с не до конца решенными проблемами лечения и профилактики. По данным ВОЗ, в мировом масштабе заболевания пародонта характеризуются ши-

рокой распространенностью среди различных возрастных групп населения [2, 15]. Необходимо отметить, в последние десятилетия наблюдается тенденция повышения уровня их распространенности [13]. Так, около 80% детей школьного возраста страдают гингивитом [12, 15].

По определению специалистов ВОЗ (1994), к заболеваниям пародонта относятся все патологические процессы, возникающие в нем, также они могут ограничиваться какой-либо одной составной частью пародонта (гингивит), поражать несколько или все его структуры [16].

Известно, что детский организм имеет определенные физиологические и функциональные различия органов и систем по сравнению со взрослым. В связи с этим клинические формы заболеваний пародонта по характеру течения и выраженности патологического процесса имеют много различий. Это объясняется тем, что у детей все патологические процессы развиваются в растущих, развивающихся и перестраивающихся тканях, которые в морфологическом и функциональном плане характеризуются как незрелые [6, 12]. Клиническая картина воспалительных процессов краевой десны у детей в

ЕФИМОВА Ольга Владимировна – врач стоматолог терапевтического отделения МУЗ «Городская стоматологическая поликлиника», т. (4112)210171; **СОЗОНОВ Илья Гаврильевич** – врач-стоматолог стоматологической поликлиники МИ ЯГУ, т. (4112)366453; **УШНИЦКИЙ Иннокентий Дмитриевич** – д.м.н., проф, зав. кафедрой терапевтической стоматологии МИ ЯГУ, т. (4112)496961, e-mail: incadima@mail.ru.