

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ СИСТЕМЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В РАЗВИТИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

КОСТЮШОК НАДЕЖДА ЯНОВНА, ORCID ID: 0000-0002-8709-6011, SPIN-код: 1071-9676, AuthorID: 1144691; врач-эндокринолог, ассистент и аспирант кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, тел. +7 918 337-50-57, e-mail: ShagalovaN@list.ru

КОРОЛЬ ИННА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-3909-9007, канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, тел. +7 918 414-44-19, e-mail: innakorol1@mail.ru

ИВАНОВА ЛЮДМИЛА АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0001-5302-3802, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, тел. +7 988 242-13-90, e-mail: endocrinkgmu@mail.ru

ПАВЛЮЧЕНКО ИВАН ИВАНОВИЧ, ORCID ID: 403079 0001-0001-7080, SPIN-код: 5948-0720, 7641, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой биологии с курсом медицинской генетики ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, тел. +7 918 366-82-81, e-mail: inter-dekanat@mail.ru

Реферат. Введение. Основными этиопатогенетическими механизмами развития мультифакториальных заболеваний являются генетическая предрасположенность и средовые факторы. Особую роль в прогнозе течения сахарного диабета 1 типа играет диабетическая нефропатия, приводящая в своем исходе к хронической болезни почек. В условиях современной техногенной цивилизации считается, что наиболее существенный вклад в формирование предрасположенности к социально значимым болезням человека могут вносить гены ферментов защитных и адаптационных систем организма – это, прежде всего, гены ферментов антиоксидантной защиты и биотрансформации ксенобиотиков. **Цель исследования** - изучение роли полиморфных вариантов генов системы биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты (G681A в гене CYP2C19; G1293C в гене CYP2E1) в развитии диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. **Материалы и методы.** В исследование были включены пациенты с сахарным диабетом 1 типа (50 человек) и здоровые лица (20 человек). Применялись молекулярно-генетические, клинико-лабораторные и биохимические методы исследования. Достоверность различий в распределении частот генотипов между группами больных и здоровых лиц оценивали по тесту χ^2 , по методу сопряженных таблиц (четырёхпольная таблица). **Результаты и их обсуждение.** Активность процессов свободно-радикального окисления и перекисного окисления липидов многократно возрастает при сахарном диабете 1 типа, что подтверждено в нашем исследовании увеличением содержания продуктов малонового диальдегида на фоне возрастания активности ферментов системы антиоксидантной защиты. Особенно ярко это прослеживается у лиц – носителей гетерозиготного полиморфизма генов CYP2C19 (G681A) и CYP2E1 (G1293C), что также сочетается с более выраженным снижением функции почек у данных пациентов по сравнению с носителями других полиморфных вариантов исследуемых генов. **Вывод.** Гетерозиготный полиморфизм генов CYP2C19 (G681A) и CYP2E1 (G1293C) в сочетании с повышением активности ферментов антиоксидантной защиты и ферментов биотрансформации ксенобиотиков приводит к более тяжелому течению диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, ферменты антиоксидантной защиты, ген CYP2C19 (G681A), ген CYP2E1 (G1293C).

Для ссылки: Костюшок Н.Я., Король И.В., Иванова Л.А., Павлюченко И.И. Роль полиморфизмов генов системы биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты в развитии диабетической нефропатии // Вестник современной клинической медицины. — 2023. — Т.16, вып.1. — С.34-39. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(1).34-39.

THE ROLE OF GENE POLYMORPHISM OF THE XENOBIOTIC BIOTRANSFORMATION SYSTEM AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN THE DEVELOPMENT OF DIABETIC NEPHROPATHY

KOSTUSHOK NADEZHDA Y., ORCID ID: 0000-0002-8709-6011, Assistant Professor and Postgraduate student of the Department of endocrinology faculty of advanced training and professional retraining of specialists of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, tel. +7(918)337-50-57, e-mail: ShagalovaN@list.ru

KOROL INNA V., ORCID ID: 0000-0002-3909-9007, C. Med. Sci., Associate Professor of the Department of endocrinology faculty of advanced training and professional retraining of specialists of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, tel. +7(918)414-44-19, e-mail: innakorol1@mail.ru

IVANOVA LYUDMILA A., ORCID ID: 0000-0001-5302-3802, D. Med. Sci., the Head of the Department of endocrinology of faculty of advanced raining and professional specialist retraining of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, tel. +7(988)242-13-90, e-mail: endocrinkgmu@mail.ru

PAVLYUCHENKO IVAN I., ORCID ID: 403079 0001-0001-7080 D. Med. Sci., the Head of the Department of biology with the course of medical genetics of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, tel. +7(918)366-82-81, e-mail: inter-dekanat@mail.ru

Abstract. Introduction. The main etiopathogenetic mechanisms of the development of multifactorial diseases are genetic predisposition and environmental factors. A special role in the prognosis of type 1 diabetes mellitus is played by diabetic nephropathy, which leads to chronic kidney disease in its outcome. In the conditions of modern technogenic civilization, it is believed that the most significant contribution to the formation of predisposition to socially significant human diseases can be made by genes of enzymes of protective and adaptive systems of the body – these are, first of all, genes of enzymes of antioxidant protection and biotransformation of xenobiotics. **The aim** of the study was to study the role of polymorphic variants of genes of the xenobiotic biotransformation system and antioxidant protection (G681A in the CYP2C19 gene; G1293C in the CYP2E1 gene) in the development of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes mellitus. **Material and methods.** The study included patients with type 1 diabetes mellitus (50 people) and healthy individuals (20 people). Molecular-genetic, clinical-laboratory and biochemical research methods were used. The reliability of differences in the distribution of genotype frequencies between groups of patients and healthy individuals was assessed by the test², by the method of conjugate tables (four-field table). **Results and discussion.** The activity of the processes of free radical oxidation and lipid peroxidation increases many times in type 1 diabetes mellitus, which is confirmed in our study by an increase in the content of malondialdehyde products against the background of an increase in the activity of enzymes of the antioxidant defense system. This is especially evident in individuals carrying heterozygous polymorphism of the CYP2C19 (G681A) and CYP2E1 (G1293C) genes, which is also combined with a more pronounced decrease in kidney function in these patients compared with carriers of other polymorphic variants of the studied genes. **Conclusion.** Heterozygous polymorphism of the CYP2C19 (G681A) and CYP2E1 (G1293C) genes in combination with increased activity of antioxidant defense enzymes and xenobiotic biotransformation enzymes leads to a more severe course of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes mellitus.

Key words: diabetic nephropathy, antioxidant defense enzymes, gene CYP2C19 (G681A), gene CYP2E1 (G1293C).

For reference: Kostyushok NYa, Korol IV, Ivanova LA, Pavlyuchenko II. The role of gene polymorphisms in the system of biotransformation of xenobiotics and antioxidant protection in the development of diabetic nephropathy. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2032; 16(1): 34-39. **DOI:** 10.20969/VSKM.2023.16(1).34-39.

Введение. Сахарный диабет 1 типа (СД 1 типа) – это полигенное многофакторное заболевание, в основе которого лежит иммуноопосредованная или идиопатическая деструкция β-клеток поджелудочной железы, приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности [1]. Основными этиопатогенетическими механизмами развития мультифакториальных заболеваний являются генетическая предрасположенность и средовые факторы. [2]. Особую роль в прогнозе течения болезни и качестве жизни пациента играет такое осложнение СД 1 типа, как диабетическая нефропатия (ДН), приводящая в своем исходе к хронической болезни почек (ХБП). ДН формируется в результате гемодинамических, метаболических факторов и возникает приблизительно у 20-40% больных СД 1 типа [3]. При этом смертность у лиц с СД 1 типа и ДН в 2 раза выше, чем у пациентов без ДН [4]. Хорошо известны такие повреждающие факторы, как гипергликемия, артериальная гипертензия, дислипидемия, иммунное воспаление, окислительный стресс. Они оказывают решающую роль в повреждении клеток при сахарном диабете [5]. Выявление предикторов является важной проблемой для углубления знаний о механизмах развития и течения ДН, поскольку они способны оказывать влияние на предрасположенность, тяжесть и быстроту прогрессирования нефропатии, прежде всего, за счет избыточного образования мембрано- и цитотоксических продуктов свободно-радикального окисления (СРО) и перекисного окисления липидов. В связи с активным развитием генетических технологий и повышением знаний в области молекулярно-генетических исследований, широкое распространение приобретает изучение взаимосвязи между отдельными аллельными генами и патологическими процессами [6]. Значительное число имеющихся данных свидетельствует о вовлеченности различных полиморфных генов в формирование предрасположенности к мультифакторной патологии [7]. В условиях современной техногенной

цивилизации считается, что наиболее существенный вклад в развитие предрасположенности к социально значимым болезням человека могут вносить гены ферментов защитных и адаптационных систем организма. Речь, прежде всего, о генах ферментных факторов биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты [8]. С одной стороны, точечные мутации генов системы антиоксидантной защиты и факторов биотрансформации ксенобиотиков обезвреживают опасные для организма вещества. С другой стороны, продуцируют активные формы кислорода (АФК) и, как следствие, продукты СРО, обладающие высокой реакционной способностью и являющиеся потенциальными факторами интенсификации процессов перекисного окисления липидов. Поэтому обнаружение этих мутаций позволит прогнозировать течение болезни и заранее включать в комплексную терапию СД препараты антиоксидантного и нефропротективного действия [9]. Рассмотрение полиморфизма генов системы биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты в сочетании с клинической картиной, данными лабораторных исследований и оценкой окислительного статуса каждого пациента может помочь подтвердить гипотезу в отношении влияния полиморфизма генов на состояние баланса в системе про-/антиоксидантов и фенотипические особенности пациентов с ДН.

Целью работы явилось изучение роли полиморфных вариантов генов системы биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты (G681A в гене CYP2C19; G1293C в гене CYP2E1) в развитии ДН у пациентов с СД 1 типа.

Материал и методы. Наблюдательное одномоментное двухвыборочное сравнительное контролируемое нерандомизированное неослепленное исследование проводилось на базе кафедры эндокринологии ФПК и ППС и кафедры биологии с курсом медицинской генетики ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Набор пациентов проводился на базе

краевой клинической больницы скорой медицинской помощи г. Краснодара в период с февраля 2021 года по ноябрь 2021 года. Изучались две популяции: пациенты с СД 1 типа и здоровые лица.

В основную группу было включено 50 пациентов с СД 1 типа. Критерии включения в основную группу: верифицированный диагноз СД 1 типа; уровень гликированного гемоглобина 7,5-9,0%; уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 60 мл/мин/1,73м², рассчитанной по формуле СКД-EPI; длительность течения СД 1 типа – 7-10 лет; отсутствие тяжелых соматических заболеваний. Критерии исключения: СД 2 типа или другие типы сахарного диабета; наличие тяжелых осложнений СД (протеинурия, СКФ < 60 мл/мин/1,73м², пролиферативная диабетическая ретинопатия, макрососудистые осложнения); наличие других эндокринных заболеваний, кроме СД 1 типа; тяжелые соматические заболевания; первичное поражение почек (инфекционное, сосудистое, токсическое, иммуновоспалительное, опухолевое); длительность СД 1 типа > 10 лет либо < 7 лет; уровень гликированного гемоглобина $> 9,0\%$.

Контрольная группа была сформирована из 20 здоровых человек, которые не имели в анамнезе сахарного диабета и других тяжелых соматических заболеваний. Пациенты данной группы были сопоставимы по полу и этнической принадлежности с пациентами первой группы и не имели с ними кровного родства.

Генотипирование при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволило в дальнейшем разделить пациентов основной и контрольной групп на подгруппы в зависимости от определяемых полиморфизмов исследуемых генов (G681A в гене CYP2C19; G1293C в гене CYP2E1): гомозиготы с нулевым генотипом (гомозиготы по аллелю 2 - 0/0), гомозиготы с нормальным генотипом (гомозиготы по аллелю 1 - +/+), гетерозиготы с генотипом (+/0) по определенным генам и генным локусам.

Протокол исследования был рассмотрен и одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (протокол №91 от 29.09.2020 года). Перед началом любых процедур после разъяснения цели работы, применяемых методов и способов использования полученных данных, каждый пациент подписал информированное добровольное согласие на участие в настоящем исследовании. У всех пациентов – участников исследования – проводился тщательный сбор анамнеза и жалоб, антропометрическое и физикальное обследование.

В исследовании у всех пациентов оценивались уровни глюкозы венозной плазмы натощак и через 2 часа после еды (всего 4 контрольных точки) глюкозооксидазным методом с помощью реагентов «Sentinel Diagnostics» (Италия) на анализаторе «Konelab» («Thermo Fisher Scientific», Финляндия). Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) в цельной крови определяли методом жидкостной хроматографии с помощью реагентов и калибраторов для анализатора «D-10TM» («Био-Рад Инк., Геркулес», США). В биохимическом анализе крови показатели креатинина и мочевины сыворотки определяли на анализаторе

«D-10TM» («Био-Рад Инк., Геркулес», США). Проводилась оценка общего анализа мочи с оценкой уровня белка (г/л) в утренней разовой порции мочи на биохимическом анализаторе SYNCHRON CX9 PRO («Beckman Coulter», США) иммунотурбидиметрическим методом. Оценка альбуминурии производилась в разовой порции мочи после полной стабилизации гликемического профиля (в контрольном общем анализе мочи перед выпиской). Расчетным методом по формуле СКД-EPI оценивался уровень СКФ (мл/мин/1,73м²).

Материалом для молекулярно-генетического исследования послужила цельная венозная кровь, которая забиралась однократно в пробирки с ЭДТА при включении пациента в исследование. Для проведения молекулярно-генетических исследований использовались образцы сыворотки крови, полученные при центрифугировании пробирок с цельной венозной кровью со скоростью 3 тысячи оборотов в минуту в течение 5 минут при комнатной температуре. Для выделения геномной ДНК применялся сорбентный метод с использованием набора реагентов «ДНК-экспресс кровь» («Литех», Россия). Методом ПЦР SNP-экспресс – электрофорез на оборудовании «Терцик» производилось исследование полиморфизма G1293C в гене CYP2E1. Методом полимеразной цепной реакции из лейкоцитарной фракции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) на амплификаторе RotorGene выполняли генотипирование локуса G681A в гене CYP2C19. Для всех полиморфизмов применяли соответствующие наборы реагентов («Литех», Россия). Регистрация FAM/NAH позволяла определить три варианта генотипа: гомозигота по основному аллелю (+/+); гетерозигота (+/0); гомозигота по минорному аллелю (0/0).

Оценка показателей оксидативного статуса производилась в крови пациента непосредственно перед выпиской, после полной нормализации гликемии и отсутствия ацетонурии. Состояние баланса в системе про-/антиоксидантов организма наблюдаемых пациентов и контрольной группы оценивалось по активности ферментов системы антиоксидантной защиты и уровню продуктов СРО – малонового диальдегда (МДА) в крови. Активность супероксиддисмутазы (СОД) оценивали по методике Сирота Т.В.; активность каталазы (КАТ) – по методике Королюка М.А.; активность глутатионтрансферазы (Г-S-T) – по методике, описанной Карпищенко А.И.; уровень МДА – по методике Стальной И.Д. и Гаришвили Т.Г.

Достоверность различий в распределении частот генотипов между группами больных и здоровых лиц оценивали по тесту χ^2 , по методу сопряженных таблиц (четырёхпольная таблица). Числовые распределения показателей системы антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов проверялись на соответствие нормальному распределению с применением критерия Шапиро-Уилка. В ходе исследования числовые распределения показателей соответствовали нормальному закону. Количественные показатели в биохимических характеристиках пациентов (показатели активности ферментов факторов биотрансформации ксенобиотиков и СРО)

оценивались по критерию Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Расчеты выполнены с помощью программы STATISTICA 6.1 Stat-Soft Inc, США.

Результаты и их обсуждение. При сравнении основной (пациенты с СД 1 типа) и контрольной групп по полиморфным вариантам локуса гена CYP2C19 (G681A) не было выявлено значимых различий в процентном соотношении между гомо- и гетерозиготными носителями полиморфных вариантов данного гена. Число гетерозиготных носителей (+/0) составило 15%, гомозиготных носителей по аллелю 1 (+/+) – 85%. Однако были выявлены значимые различия в уровне СКФ и альбуминурии в основной группе в зависимости от полиморфного варианта изучаемого гена. Так, носители гетерозиготной мутации гена CYP2C19 (G681A) имели более низкий уровень СКФ (73,7 мл/мин/1,73м²), более высокий уровень альбуминурии (0,21 г/л) по сравнению с гомозиготными носителями по аллелю 1 (соответственно, СКФ 86,2 мл/мин/1,73м²; альбуминурия – 0,18 г/л). При этом потребность в инсулине в сутки была выше у лиц с гомозиготным носительством – 54 Ед/сут против 46 Ед/сут. Носители мутантной гомозиготы по аллелю 2 (0/0) не были обнаружены ни в основной, ни в контрольной группе.

У лиц с гетерозиготным носительством CYP2C19 (G681A) показатель СРО (уровень МДА) был выше, чем у лиц с гомозиготным носительством. При этом данный показатель в группе контроля составил 6,9 мкМ/л. Активность каждого рассматриваемого фермента системы антиоксидантной защиты также была выше в группе с гетерозиготным полиморфизмом. Возможно, именно этим и объясняется более выраженное нарушение функции почек у лиц с данным полиморфизмом (табл.1).

В таблице приведены данные зависимости уровня показателей ферментов антиоксидантной защиты и СРО от генотипа пациентов основной и контрольной группы. Все полученные результаты оказались статистически значимыми.

У пациентов с СД 1 типа процент гетерозиготных носителей гена «алкогольного цитохрома» CYP2E1 (G1293C) был выше, по сравнению с контрольной группой (16% против 5% соответственно). Значимых различий между СКФ у пациентов с гомо- и гетерозиготным полиморфизмом изучаемого гена выявлено не было. Средняя СКФ составила 84 мл/мин/1,73м². Суточная альбуминурия была ниже в группе с гомозиготными носителями гена (+/+) – 0,08 г/сут против 0,2 г/сут у гетерозиготных носителей (+/0). Значимых различий в инсулинопотребности в зависимости от сочетания полиморфных вариантов изучаемого гена выявлено не было. Среднесуточная потребность составила 57 Ед/сут у носителей (+/0) полиморфизма и 52 Ед/сут – у носителей (+/+) полиморфизма.

Показатель СРО был выше у гетерозиготных носителей полиморфизма. Показатели ферментов антиоксидантной защиты (КАТ, Г-S-T) также были выше у гетерозигот. А вот СОД у лиц с гетерозиготным носительством, напротив, был ниже. Однако СОД у лиц основной группы с гетерозиготным полиморфизмом был ниже, чем у лиц с аналогичным полиморфизмом в контрольной группе. Это может говорить о депрессии антиоксидантной защиты и об ингибировании фермента продуктами ПОЛ (табл.2).

Активность процессов СРО и ПОЛ многократно возрастает при СД 1 типа, а уровень оксидативного стресса отличается высокими значениями [10]. В нашем исследовании это подтверждается увеличением содержания продуктов СРО в крови (МДА) на фоне возрастания активности ферментов системы антиоксидантной защиты (СОД, КАТ, Г-S-T). Во многих исследованиях неоднократно обсуждалось влияние различных полиморфных вариантов генов, отвечающих за синтез ферментов окислительного стресса, на прогрессирование диабетической нефропатии [11, 12, 13]. Однако работ, рассматривающих влияние полиморфных вариантов генов, ферментов 1-ой фазы биотрансформации ксенобиотиков, нами найдено не было. При анализе литературных источников было выявлено, что гете-

Таблица 1

Показатели системы антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов у лиц с различными полиморфными вариантами гена CYP2C19

Table 1

Indicators of the antioxidant defense system and lipid peroxidation in individuals with different polymorphic variants of the CYP2C19 gene

CYP2C19	МДА, (мкМоль/л)	КАТ, (нмоль H ₂ O ₂ /мг Hb)	Г-S-T, (мкмоль/мин/мг белка)	СОД, (усл.ед.)
СД1 гомозигота (+/+)	26,47±3,27* p<0,001	37,59±4,22* p<0,001	36,91 ±5,86* p<0,001	84,71±3,46* p<0,001
СД1 гетерозигота (+/0)	32,9±2,33** p<0,001	41,13±1,87** p<0,001	39,97±2,09** p<0,05	87,07±2,41** p<0,001
Контрольная группа- гетерозигота (+/0)	6,91±0,89	27,43±1,28	35,07±1,33	75,27±1,01
Контрольная группа-гомозигота (+/+)	6,09±0,36	33,68±1,7	28,29±1,45	74,52±0,8

Примечание: МДА – малоновый диальдегд; СОД – супероксиддисмутаза; КАТ – каталаза; Г-S-T – глутатионтрансфераза; * – в сравнении с гетерозиготными носителями исследуемого гена в контрольной группе; ** – в сравнении с гомозиготными носителями исследуемого гена в контрольной группе

Показатели системы антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов у лиц с различными полиморфными вариантами гена CYP2E1

Indicators of the antioxidant defense system and lipid peroxidation in individuals with different polymorphic variants of the CYP2E1 gene

G1293C	МДА, (мкмоль/л)	КАТ, (нмоль H ₂ O ₂ /мг Hb)	Г-S-T, (мкмоль/мин/мг белка)	СОД, (усл.ед.)
Сд1 гетерозигота (+/0)	34,2±3,4* p<0,001	45,7±5,1* p<0,001	43,6±4,8* p<0,001	81,6±3,9* p<0,001
Сд1 гомозигота(+/+)	31,0±2,15** p<0,001	27,4±1,7** p<0,05	38,7±2,4** p<0,05	87,7±2,4** p<0,05
Контрольная группа- гетерозигота (+/0)	7,1±0,8	30,2±1,0	27,7±0,9	102,4±1,0
Контрольная группа- гомозигота (+/+)	6,1±0,4	32,8±1,1	29,7±1,4	73,12±0,8

Примечание: МДА – малоновый диальдегд; СОД – супероксиддисмутаза; КАТ – каталаза; Г-S-T – глутатионтрансфераза; * – в сравнении с гетерозиготными носителями исследуемого гена в контрольной группе; ** – в сравнении с гомозиготными носителями исследуемого гена в контрольной группе

розиготный полиморфизм гена CYP2C19 приводит к более тяжелому течению атеросклероза и более медленному метаболизму лекарственных средств, таких как ингибиторы протонной помпы и антиагреганты [14, 15]. В нашем исследовании наиболее значимые различия в функции почек были у пациентов с различными вариантами полиморфизма CYP2C19. Из полученных данных можно сделать вывод, что гетерозиготные носители данного полиморфизма имеют менее устойчивую антиоксидантную и детоксикационную защиту и более тяжелое течение ДН (как по уровню СКФ, так и по уровню суточной альбуминурии). Данный феномен можно частично объяснить тем, что рассматриваемый ген так же, как и ген CYP2E1, отвечает за синтез фермента – цитохромоксидазы (CYP2), который является основным фактором первой фазы биотрансформации ксенобиотиков и одновременно участвует в продукции АФК, которые при неконтролируемом образовании являются триггером активации процессов СРО. Гетерозиготный вариант данных генов, по-видимому, в большей мере приводит к дисбалансу в системе про-/антиоксидантов за счет избыточного образования АФК, обеспечивая повышенную активацию процессов ПОЛ, что приводит к накоплению в биологических жидкостях и тканях продуктов СРО, обладающих мембрано- и цитотоксическими свойствами. Наиболее подвержены их воздействию хорошо кровоснабжаемые ткани организма, одним из ярких примеров которых является нефрон. Все вышеуказанное является фактором прогрессирования болезни и повышения тяжести течения ДН, особенно у лиц, имеющих определенные индивидуальные полиморфные варианты генов.

Выводы. Выявление гетерозиготного полиморфизма генов CYP2C19 (G681A) и CYP2E1 (G1293C) в сочетании с отклонением активности ферментов системы антиоксидантной защиты, факторов биотрансформации ксенобиотиков (повышение, понижение) и увеличением показателей процессов СРО относительно референтных значений (показатели контрольной группы условно здоровых доноров) дает возможность оценить степень риска развития

и прогрессирования ДН. Данный подход позволяет на ранней стадии спрогнозировать риск развития нефропатии и своевременно осуществить мероприятия по ее профилактике, а также профилактике и коррекции таких тяжелых осложнений ДН, как эпидемиологическая анемия, ренальная остеодистрофия, белковый дефицит, гиперкалиемия и гиперурикемия.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология: национальное руководство // Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 1112 с. [Dedov II, Melnichenko GA. Endokrinologiya: natsional'noye rukovodstvo [Endocrinology: a national guide]. Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2021; 1112 p. (In Russ.).]
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Сахарный диабет 1 типа у взрослых // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23 (1S). – С. 42-114. [Dedov II, Shestakova MV, Majorov AYU, et al. Saharnyj diabet 1 tipa u vzroslyh [Type 1 diabetes in adults]. Saharnyj diabet. [Diabetes mellitus]. 2020; 23 (1S): 42-114. (In Russ.).] DOI: 10.14341/DM12505
3. Paul S, Ali A, Katara R. Molecular complexities underlying the vascular complications of diabetes mellitus - A comprehensive review. J Diabetes Complications. 2020; 34 (8): 107613. DOI:10.1016/j.jdiacomp.2020.107613
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // Сахарный диабет. – 2021. Т. 24 (3). С. – 204-221. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova O,

- et al. Epidemiologicheskiye kharakteristiki sakharnogo diabeta v Rossiyskoy Federatsii: kliniko-statisticheskiy analiz po dannym registra sakharnogo diabeta na 01.01.2021 [Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021]. *Saharnyj diabet [Diabetes mellitus]*. 2021; 24 (3): 204-221. (In Russ.). DOI:10.14341/DM12759
5. Masayuki Ya, Kengo F, Junichi H, et al. Nonproteinuric diabetic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2020; 24 (7): 573-581. DOI:10.1007/s10157-020-01881-0
 6. Азизова Г.И., Дадашова А.Р., Амирова М.Ф. Биомаркеры оксидативного стресса и состояние антиоксидантной системы при сахарном диабете типа 2 // *Universum: медицина и фармакология*. - 2014. - №6 (7). С. 1-9. [Azizova GI, Dadashova AR, Amirova MF. Biomarkery oksidativnogo stressa i sostoyanie antioksidantnoy sistemy pri saharom diabete tipa 2 [Biomarkers of oxidative stress and the state of the antioxidant system in type 2 diabetes mellitus]. *Universum: medicina i farmakologiya [Universum: medicine and pharmacology]*. 2014; №6 (7): 1-9. (In Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/biomarkery-oksidativnogo-stressa-i-sostoyanie-antioksidantnoy-sistemy-pri-saharom-diabete-tipa-2>
 7. Невзорова В.А., Вахрушева С.Е., Тилик Т.В., Исаева М.П. Полиморфизм генов глутатионтрансферазы GSTP1 и микросомальной эпоксидгидролазы EPHX1 у курильщиков и при ранних стадиях хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. - 2013. - №1. - С. 32-37. [Nevzorova VA, Vahrusheva SE, Tilik TV, Isaeva MP. Polimorfizm genov glyutationtransferazy GSTP1 i mikrosomal'noj epoksidgidrolazy EPHX1 u kuril'shchikov i pri rannih stadiyah hronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkih. *Pul'monologiya [Polymorphism of glutathione transferase GSTP1 and microsomal epoxide hydrolase EPHX1 genes in smokers and in early stages of chronic obstructive pulmonary disease]*. *Pulmonologiya [Pulmonology]*. 2013; 1: 32-37. (In Russ.). DOI:10.18093/0869-0189-2013-0-1-32-37
 8. Дьяков Д.А., Акбашева О.Е. Оксидативный стресс и система протеолиза при сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет*. - 2022. - №25 (1). - С. 14-20. [D'yakov DA, Akbasheva OE. Oksidativnyy stress i sistema proteoliza pri sakharnom diabete 2 tipa [Oxidative stress and the proteolysis system in type 2 diabetes mellitus]. *Saharnyj diabet [Diabetes mellitus]*. 2022; 25 (1): 14-20. (In Russ.). DOI:10.14341/DM12402
 9. Yarbeygi H, Sathyapalan T, Atkin SL, Sahebkar A. Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. *Oxidative Med. and Cellular Longevity*. 2020; 2020: 1-13. DOI:10.1155/2020/8609213
 10. Балаболкин М.И. Роль гликирования белков, окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете // *Сахарный диабет*. - 2002. - №5 (4). - С. 8-16. [Balabolkin MI. Rol' glikirovaniya belkov, oksislitel'nogo stressa v patogeneze sosudistyh oslozhnenij pri saharom diabete [The role of protein glycation, oxidative stress in the pathogenesis of vascular complications in diabetes mellitus]. *Saharnyj diabet [Diabetes mellitus]*. 2002; 5 (4): 8-16. (In Russ.). DOI:10.14341/DM200248-16
 11. Бондарь И.А., Филиппенко М.Л., Рогова И.П., Воронина Е.Н. Взаимосвязь полиморфизма гена Me тилентетрагидрофолатредуктазы, eNO-синтазы и развития диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 1 типа // *Бюллетень ВШЦ СО РАМН*. - 2006. - №1 (47). - С. 103-108. [Bondar' IA, Filippenko ML, Rogova IP, Voronina EN. Vzaimosvyaz' polimorfizma gena Me tilentetragidrofolatreduktazy, eNO-sintazy i razvitiya diabeticheskoy nefropatii u bol'nyh saharным диабетом 1 tipa [Interrelation of the polymorphism of the gene Me tylenetetrahydrofolate reductase, eNO-synthase and the development of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes mellitus]. *Byulleten' VSNTS SO RAMN [Bulletin of the VSNC SO RAMS]*. 2006; 1 (47): 103-108. (In Russ.). <https://file:///C:/Users/Сотрудник/Downloads/vzaimosvyaz-polimorfizma-gena-me-tilentetragid-rofo-latreduktazy-eno-sintazy-i-razvitiya-diabeticheskoy-nefropatii-u-bolnyh-saharnым-diabetom-i-tipa.pdf>
 12. Сорокина Ю.А., Ловцова Л.В. Полиморфизм гена эндотелиальной синтазы азота и сахарный диабет 2 типа // *Архив внутренней медицины*. - 2014. - №6. - С. 34 - 37. [Sorokina YuA, Lovcova LV. Polimorfizm gena endotelial'noj sintazy azota i saharный diabet 2 tipa [Endothelial nitrogen synthase gene polymorphism and type 2 diabetes mellitus]. *Arhiv vnutrennej mediciny [Archives of Internal Medicine]*. 2014; 6: 34 - 37. (In Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2014-0-6-34-37
 13. Берштейн Л.М., Васильев Д.А., Иевлева А.Г., Порошина Т.Е. Гормонально-метаболические и генетические маркеры чувствительности к метформину при диабете и раке: предсказание и реальность // *Сахарный диабет*. - 2014. - №17 (1). - С. 21-28. [Bershtein LM, Vasil'ev DA, levleva AG, Poroshina TE. Gormonal'no-metabolicheskie i geneticheskie markery chuvstvitel'nosti k metforminu pri diabete i rake: predskazanie i real'nost' [Hormonal-metabolic and genetic markers of metformin sensitivity in diabetes and cancer: prediction and reality]. *Saharnyj diabet [Diabetes mellitus]*. 2014; 17 (1): 21-28. (In Russ.). DOI: 10.14341/DM2014121-28
 14. Николаев К.Ю., Урванцева И.А., Батуева К.Ю., и др. Региональные аспекты ассоциаций полиморфизма гена CYP2C19 с коронарным атеросклерозом при остром коронарном синдроме // *Российский кардиологический журнал*. - 2018. - №10. - С. 28-32. [Nikolaev KYu, Urvanceva IA, Batueva KYu, et al. Regional'nye aspekty associacij polimorfizma gena CYP2C19 s koronarnym aterosklerozom pri ostrom koronarnom syndrome [Regional aspects of associations of CYP2C19 gene polymorphism with coronary atherosclerosis in acute coronary syndrome]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2018; 10: 28-32. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-10-28-32
 15. Маев И.В., Оганесян Т.С., Момыналиев К.Т., и др. Полиморфизм гена цитохрома P-450 2C19 и лечение инфекции *Helicobacter pylori* // *Клиническая фармакология*. - 2008. - №3. - С. 78-85. [Maev IV, Oganesyans TS, Momynaliev KT, et al. Polimorfizm gena citohroma P-450 2C19 i lechenie infekcii *Helicobacter pylori* [Cytochrome P-450 2C19 gene polymorphism and treatment of *Helicobacter pylori* infection]. *Klinicheskaya farmakologiya [Clinical Pharmacology]*. 2008; 3: 78-85. (In Russ.). [https://file:///C:/Users/Сотрудник/Downloads/polimorfizm-gena-tsitohroma-r-450-2c19-i-lechenie-infektsii-helicobacter-pylori%20\(1\).pdf](https://file:///C:/Users/Сотрудник/Downloads/polimorfizm-gena-tsitohroma-r-450-2c19-i-lechenie-infektsii-helicobacter-pylori%20(1).pdf)