

## АНАЛИЗ ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 И 2 ТИПА

Райимова Ф.С.

Кан С.В.

Самарканд Государственный Университет имени Шарофа Рашидова

<https://doi.org/10.5281/zenodo.10753403>

Сахарный диабет представляет собой гетерогенную группу различных патологий, характеризующихся этиологическими, патогенетическими и клиническими особенностями. Сахарный диабет 1 и 2 типа — сложные гетерогенные многофакторные и полигенные заболевания, возникающие в результате генетико-средовых взаимодействий. Причем развитие сахарного диабета первого типа определяется неблагоприятной комбинацией нормальных генов, большинство из которых контролируют разные звенья аутоиммунного процесса. Развитие сахарного диабета второго типа определяется совокупностью множества генов, контролирующих как синтез инсулина островковыми клетками, так и взаимодействие его с клетками-мишенями в периферических органах. [3,6].

Сахарный диабет 1 типа является полигенным многофакторным заболеванием, то есть, проявление болезни определяется взаимодействием средовых и генетических факторов. Наибольшее значение из известных генетических маркеров сахарного диабета 1 типа имеют гены, расположенные в области главного комплекса гистосовместимости человека (HLA) на хромосоме 6p21.32 (IDDM1) [].

При сахарном диабете 1 типа аутоиммунное разрушение  $\beta$ -клеток поджелудочной железы имеет множественные генетические предрасположенности и связано с факторами окружающей среды, которые все еще недостаточно определены.

В этиологии инсулиннезависимого сахарного диабета генетические факторы занимают основное место. Они определяют секреторную недостаточность  $\beta$ -клетки или резистентность инсулинорецепторов на мембранах клеток инсулинозависимых тканей, которая может сочетаться с относительной инсулиновой недостаточностью [4].

Сахарный диабет, протекающий с клинической картиной диабета 2 типа, обусловлен нарушением определенных генов MODY и др. типы. Большое значение в предрасположенности к наследованию сахарного диабета 2 типа уделяется 11-й хромосоме, на которой локализуются ген аполипопротеина С3, Апо-А1, Апо-А4, гликогенфосфорилазы мышц, рецептора сульфонилмочевины, атаксителеангиэктазии [2].

Для изучения генетических особенностей сахарного диабета использовался генеалогический метод, который позволяет преодолеть сложности, возникающие в связи с невозможностью скрещивания и малолюдностью человека. Метод решает следующие задачи: установление наследственного характера и типа наследования заболевания, пенетрантность гена, анализ сцепления и локализации генов на хромосомах, изучение интенсивности изменения наследственного материала частоты мутаций у человека, расшифровка механизмов взаимодействия генов, расчет риска рождения больного ребенка, оценка прогноза заболевания. [5]

При диабете первого типа наблюдается генетическая гетерогенность, свидетельствующего, что заболевание может вызываться разными группами генов,

нарушающих развитие и синтез инсулина. Сахарный диабета второго типа определяется совокупностью генов, вызывающих структурные нарушения инсулина или его инактивация. Также одной из причин инсулинорезистентности может быть мутация гена инсулинового рецептора, расположенных на хромосоме 19q13.42 и 3q13.3q21.

Мы провели анализ генеалогических данных больных и здоровых людей, на основе сбора данных о семьях, в которых наблюдался диабет 1 и 2 типа. На основе изучения родословных больных сахарным диабетом и здоровых людей были получены сведения о 1303 членах этой семей. В группе практически здоровых детей сведения касались состояния здоровья 486 ближайших родственников, больных сахарным диабетом первого типа 396, второго типа 421. Изучение и анализ генеалогических данных показал достоверное увеличение числа больных сахарным диабетом 1 типа в 9,8, а сахарным диабетом 2 типа в 4,4 раза по сравнению с контролем и составило 7,7 и 3,08 соответственно (табл. 1).

Таблица 1

Семьи	Число родственников	Число больных		Достоверность отличия от контроля	
		Число больных	%	T	P
Практически здоровые люди	486	3	0,72 ± 0,32	--	
Больные сахарным диабетом I типа	396	28	7,07 ± 0,83	7,23	<0,01
Больные сахарным диабетом II типа	421	13	3,08 ± 0,42	5,48	<0,01

В 8 лет после сильного испуга пациентка попадает в больницу, где ей ставят диагноз сахарного диабета 1 типа. С 2003 года находилась под наблюдением врачей. Начиная с лета 2019 года наблюдалось резкое ухудшение состояния здоровья больной. При анализе родословной М -вой Д. установили, что со стороны отца не было никаких больных и носителей сахарного диабета. Однако, у тети со стороны матери был выявлен сахарный диабет. В связи с этим можно считать, что мать М-вой Д. могла быть носителем сахарного диабета, а, следовательно, предрасположенность к сахарному диабету передалась пациентке со стороны матери. Возможен тот факт, что предрасположенность к сахарному диабету могла также быть и у бабушки пациентки. В случае наследственной предрасположенности к диабету гипертрофия  $\beta$ -клеток сменяется их истощением и развитием инсулиновой недостаточности, приводящей к нарушению толерантности к глюкозе и затем к сахарному диабету. У человека это заболевание зачастую является генетически детерминированным и обусловленным дефектами ряда генов, расположенных в 6-й хромосоме. Эти дефекты формируют предрасположенность к аутоиммунной агрессии организма к клеткам поджелудочной железы и отрицательно сказываются на регенерационной способности  $\beta$ -клеток. [6].

Характер наследований сахарным диабетом 2 го типа изучен на основе составления родословной пробанда жительницы города Самарканда, которая является третьим ребенком в семье. Его родители и сестры здоровы. Болеет сахарным диабетом несколько лет. Со стороны отца сахарным диабетом болел ее отец. Но она приобрела эту болезнь от внешних факторов и нарушения углеводного обмена. Носителем был дедушка со стороны матери.

Остаются не полностью выясненными молекулярные основы патогенеза сахарного диабета 2 типа. Наследование сахарного диабета 2 типа является полигенным. Однако еще не полностью выяснено какой из перечисленных факторов инсулинорезистентность или дефект функции Р- клеток является первичным. Гипергликемия сама по себе может быть причиной как инсулинорезистентности, так и недостаточности функции Р-клеток. Исследования показывают, что инсулинорезистентность является первичной. [3, 7].

Изучение родословных больных сахарным диабетом первого и второго типа был установлен достаточно высокий уровень заболеваемости семьях, что свидетельствует о роли генетических факторов в генезе сахарного диабета. О наследственной предрасположенности к сахарного диабету свидетельствуют и литературные данные.

Таким образом, генетическая предрасположенность к сахарному диабету 1 типа опосредуется несколькими группами генов. Остаются непонятными механизмы, осуществляющие как экспрессию определенных генов, так и их взаимодействие в инициации и поддержании активности в течение длительного времени процессов, направленных на деструкцию Р-клеток и прогрессивное развитие инсулиновой недостаточности. Молекулярные основы патогенеза сахарного диабета 2 типа остаются не полностью выясненными. Наследование сахарного диабета 2 типа является полигенным. Однако все еще нет единого мнения о том, какой из перечисленных факторов инсулинорезистентность или дефект функции Р- клеток является первичным.

### References:

1. Allam G, Nasr A, Talaat IM, Abuelsaad ASA, Bakheit AM, Nemenqani D, et al. Association between cytokine genes polymorphisms and type 1 diabetes: a case-control study on Saudi population. *Immunol Invest.* 2018;47(3):229–240 DOI: 10.1080/08820139.2017.1416398
2. Antvorskov JC, Josefsen K, Engkilde K, Funda DP, Buschard K. Dietary gluten and the development of type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2014;57(9):1770–1780. doi: 10.1007/s00125-014-3265-1
3. Atkinson MA. The pathogenesis and natural history of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(11):a007641. doi: 10.1101/cshperspect.a007641
4. Belinda S. Lennerz, Anna Barton, Richard K. Bernstein, R. David Dikeman, Carrie Diulus. Management of Type 1 Diabetes With a Very Low-Carbohydrate Diet // *Pediatrics — American Academy of Pediatrics*, 2018-05-07. — P. e20173349. — ISSN 1098-4275 0031-4005, 1098-4275. — doi:10.1542/peds.2017-3349.
5. Cooke D.W., Plotnick L. Type 1 diabetes mellitus in pediatrics // *Pediatr Rev.* — 2008. — November (т. 29, № 11). — С. 374—384. — doi:10.1542/pir.29-11-374. — PMID 18977856.

6. Redondo MJ, Fain PR, Eisenbarth GS. Genetics of type 1A diabetes. Recent Prog Horm Res.2001;56:69–89.
7. Kawasaki E. Type 1 diabetes and autoimmunity. Clin Pediatr Endocrinol. 2014;23(4):99–105.doi: 10.1297/cpe.23.99

