



DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-4-0-3

УДК 575.174.015.3:616.379-008.64-06

Связь однонуклеотидного полиморфизма rs4880 гена *SOD2* с развитием микрососудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа

Ю.Э. Азарова¹ , А.В. Гуреева² , М.И. Постникова¹ , В.В. Макаренко¹ ,
Е.Ю. Клёсова¹ , А.В. Полоников¹ 

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет», ул. Карла Маркса, д. 3, г. Курск, 305041, Российская Федерация

² Государственный научный центр Российской Федерации Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, г. Москва, 117292, Российская Федерация

Автор для переписки: Ю.Э. Азарова (azzzzar@yandex.ru)

Резюме

Актуальность: Ген супероксиддисмутазы 2 (*SOD2*) кодирует митохондриальный фермент, главной функцией которого является превращение супероксид-аниона в перекись водорода. Генетически детерминированное снижение активности фермента *SOD2* в случае однонуклеотидной замены rs4880 (A>G) может способствовать развитию нарушения редокс-баланса митохондрий бета-клеток поджелудочной железы и других тканей, имеющих патогенетическое значение для возникновения сахарного диабета 2 типа (СД2) и его микрососудистых осложнений. **Цель исследования:** Провести анализ ассоциаций миссенс-варианта rs4880 *SOD2*, приводящего к замене валина на аланин в белковом продукте гена, с риском развития СД2 и его микрососудистых осложнений – диабетической ретинопатии (ДР) и нефропатии (ДНФ). **Материалы и методы:** В исследование включено 3206 человек, жителей Центральной России, у 1579 из которых диагностирован СД2. При этом у 991 пациента с СД2 установлено наличие ДР, у 544 больных СД2 выявлена ДНФ. Генотипирование выполнено методом полимеразно-цепной реакции в реальном режиме времени на термоциклере CFX1000 Bio-Rad с использованием TaqMan зондов. Статистический анализ ассоциаций выполнен с помощью онлайн программы SNPStats. **Результаты:** Установлена ассоциация минорного аллеля G (OR=1,26, 95% CI=1,02-1,56, P=0,033), а также генотипов A/G и G/G rs4880 (OR=1,51, 95% CI=1,09-2,11, P=0,015) с риском развития ДР у больных СД2 женщин. Статистически значимых ассоциаций rs4880 с СД2 и с развитием ДНФ ни у мужчин, ни у женщин выявлено не было: P>0.05. По данным транскриптомного анализа поджелудочной железы, нервной и сосудистой тканей (GTEx Portal), вариантный аллель G связан со снижением экспрессии белка MRPL18, необходимого для транспортировки важнейшего компонента рибосом 5S рРНК из цитозоля в митохондрии и обеспечения рибосомальной синтеза белка. **Заключение:** Носительство минорного аллеля rs4880-G является генетическим маркером повышенного риска развития диабетической ретинопатии у женщин с СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; диабетическая ретинопатия; диабетическая нефропатия; однонуклеотидный полиморфизм; ген *SOD2*; супероксиддисмутазы 2

Для цитирования: Азарова ЮЭ, Гуреева АВ, Постникова МИ, и др. Связь однонуклеотидного полиморфизма rs4880 гена *SOD2* с развитием микрососудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа. Научные результаты биомедицинских исследований. 2023;9(4):461-473. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-4-0-3

The link of single nucleotide polymorphism rs4880 of the *SOD2* gene to the development of microvascular complications of type 2 diabetes mellitus

Iuliia E. Azarova¹ , Anastasia V. Gureeva² , Mariia I. Postnikova¹ ,
Victor V. Makarenko¹ , Elena Yu. Klyosova¹ , Alexey V. Polonikov¹ 

¹ Kursk State Medical University,
3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia

² National Medical Research Center for Endocrinology,
1 Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117292, Russia

Corresponding author: Iuliia E. Azarova (azzzzar@yandex.ru)

Abstract

Background: The superoxide dismutase 2 (SOD2) gene encodes a mitochondrial enzyme whose main function is to convert superoxide anion to hydrogen peroxide. A genetically determined decrease in the activity of the SOD2 enzyme in the case of a single nucleotide variant rs4880 (A>G) may contribute to the development of redox imbalance in the mitochondria of beta cells of the pancreas and other tissues, which have pathogenic significance in the occurrence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and its microvascular complications. **The aim of the study:** To analyze the association of the missense variant rs4880 *SOD2*, leading to the replacement of valine with alanine in the protein product of the gene, with the risk of developing T2D and its microvascular complications – diabetic retinopathy (DR) and nephropathy (DNF). **Materials and methods:** The study included 3206 subjects, residents of Central Russia, 1579 of whom were diagnosed with T2D. At the same time, DR was detected in 991 patients with T2D, and DNF was detected in 544 patients with T2D. Genotyping was performed by real-time polymerase chain reaction on a Bio-Rad CFX1000 thermal cycler using TaqMan probes. Statistical analysis of associations was performed using the SNPStats online program. **Results:** An association was established for the minor allele G (OR=1.26, 95% CI=1.02-1.56, P=0.033), as well as genotypes A/G and G/G rs4880 (OR=1.51, 95% CI=1.09-2.11, P=0.015) with a risk of developing DR in females with T2D. No statistically significant associations with T2D and the development of DNF were identified: P>0.05. **Conclusion:** Carriage of the minor allele rs4880-G is a genetic marker of an increased risk of developing diabetic retinopathy in females with T2D.

Keywords: diabetes mellitus type 2; diabetic retinopathy; diabetic nephropathy; single nucleotide polymorphism; SOD2 gene; superoxide dismutase 2

For citation: Azarova IE, Gureeva AV, Postnikova MI, et al. The link of single nucleotide polymorphism rs4880 of the *SOD2* gene to the development of microvascular complications of type 2 diabetes mellitus. Research Results in Biomedicine. 2023;9(3):461-473. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-4-0-3

Введение. Сахарный диабет 2 типа (СД2) представляет собой серьезное хроническое заболевание, которое развивается на фоне дисфункции инсулин-продуцирующих бета-клеток поджелудочной железы и инсулинорезистентности периферических тканей [1]. За последние двадцать лет общее число больных сахарным диабетом в мире выросло более чем в три раза – с 151 млн человек в 2000 г. до 537 млн человек в 2021 г., при этом абсолютное большинство пациентов имеют СД2 [2]. Если эта тенденция пандемического роста заболеваемости сохранится, то по прогнозам экспертов к 2030 г. число пациентов превысит 643 млн человек, что составит 11,3% населения Земного шара [3].

СД2 характеризуется нарушениями всех видов обмена веществ и входит в группу свободно-радикальной патологии, поскольку именно сдвиг в редокс-гомеостазе является движущей силой естественного течения заболевания и формирования его осложнений [4, 5, 6]. Хроническая гипергликемия, избыточное образование свободных радикалов НАДФН-оксидазами [7] и дыхательной цепью митохондрий [8], дефицит эндогенных антиоксидантов [9] являются главными факторами, приводящими к структурным и функциональным изменениям в сетчатке, нервах и сосудах различных тканей и органов, что, в частности, провоцирует развитие микрососудистых (диабетической ретинопатии (ДР) и диабетической нефропатии (ДНФ)) и макрососудистых (ишемическая болезнь сердца, острые нарушения мозгового кровообращения) осложнений СД2 [10, 11].

Исследования последних лет показали, что образование активных форм кислорода в митохондриях служит основой нескольких связанных с гипергликемией патогенетических механизмов развития болезни, таких как ингибирование глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы, активация аутоокисления и полиолового пути метаболизма глюкозы, активация протеинкиназы С, 12/15-липоксигеназного пути, а также образования конечных продуктов гликирования [12, 13, 14]. Перечисленные процессы способны усугублять окислительный стресс. Так, ферменты по-

лиолового пути расходуют НАДФН·Н⁺, тормозя его использование для восстановления окисленного димера клеточного антиоксиданта глутатиона в исходную активную мономерную форму [14]. В то же время взаимодействие конечных продуктов гликирования с их рецепторами приводит к новому витку генерации активных форм кислорода [15], что грозит инициацией сигналинга белка p53 и, как следствие, высвобождением цитохрома *c* из внутренней мембраны митохондрий с запуском апоптоза клетки [16]. В этой связи первостепенное значение для защиты клетки в условиях избыточного окисления субстратов имеют митохондриальные изоформы антиоксидантных ферментов, к которым относится супероксиддисмутаза 2 (СОД2), катализирующая превращение супероксид-аниона в перекись водорода согласно уравнению: $2\text{H}^+ + 2\text{O}_2^- = \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$ [17]. Фермент кодируется расположенным на длинном плече шестой хромосомы (6q25.3) геном *SOD2*. Согласно литературным данным, миссенс-вариант *SOD2* rs4880 (A>G) характеризуется заменой валина на аланин, что снижает ферментативную активность белка [17]. Ранее были описаны ассоциации варианта rs4880 с диабетической нефропатией у европейцев [18], японцев [19] и китайцев [20], однако валидационных исследований выявленной ассоциации в русской популяции выполнено не было, что обосновывает актуальность настоящей работы.

Цель исследования. Провести анализ ассоциаций миссенс-варианта rs4880 *SOD2* с риском развития СД2 и его микрососудистых осложнений – диабетической ретинопатии и нефропатии у жителей Центральной России.

Материалы и методы исследования. Дизайн исследования одобрен Региональным этическим комитетом при Курском государственном медицинском университете (выписка из протокола №10 от 12.12.2016 г.). Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Группа больных СД2 (1579 человек – 591 мужчина и 988 женщин, средний возраст 61,3±10,4 года) была набрана из числа пациентов эндокринологического отделения Кур-

ской городской клинической больницы скорой медицинской помощи в период с 2016 по 2019 годы. Диагноз СД2 устанавливали врачи-эндокринологи на основании критериев ВОЗ [21]. При этом у 991 пациента с СД2 установлено наличие ДР, у 544 больных СД2 выявлена ДНФ. Группу контроля (1627 человек – 601 мужчина и 1026 женщин, средний возраст 60,8±6,4 года) составили относительно здоровые доноры Курского областного клинического центра крови. Критерии включения и исключения из исследования были подробно изложены нами ранее [22]. У всех участников исследования был организован забор 5 мл крови натощак в вакуумные пробирки с ЭДТА для последующей фенольно-хлороформной экстракции геномной ДНК. Генотипирование выполнено методом полимеразно-цепной реакции в реальном режиме времени на термоциклере С1000 Touch

Thermal Cycler CFX96 (Bio-Rad) с использованием TaqMan зондов. Праймеры и зонды были синтезированы компанией Синтол (Москва). Статистический анализ полученных данных проведен методом логистической регрессии с поправками на пол, возраст и индекс массы тела с помощью онлайн программы SNPStats [23]. Ассоциация считалась значимой при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Распределение частот генотипов в исследуемой популяции соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($P > 0,05$). В таблице 1 приведены результаты расчета ассоциаций изучаемого однонуклеотидного варианта с предрасположенностью к СД2. Как видно из таблицы 1, носительство полиморфизма rs4880 не было связано с развитием СД2 ни в общей группе, ни отдельно у мужчин и женщин.

Таблица 1

Частоты аллелей и генотипов rs4880 гена SOD2 больных СД2 и здоровых лиц

Table 1

Allele and genotype frequencies of rs4880 SOD2 gene in T2D patients and healthy subjects

Генотип/ аллель	Контроль n (%)	Больные СД2 n (%)	¹ OR (95% CI)	² P
Общая выборка				
A/A	397 (25,2%)	411 (26,5%)	1,00	0,76
A/G	783 (49,7%)	765 (49,2%)	1,03 (0,86-1,23)	
G/G	396 (25,1%)	378 (24,3%)		
G	50,0%	48,9%	0,96 (0,87-1,06)	0,42
Мужчины				
A/A	146 (25,2%)	161 (27,6%)	1,00	0,66
A/G	288 (49,6%)	287 (49,1%)	0,94 (0,71-1,25)	
G/G	146 (25,2%)	136 (23,3%)		
G	50,0%	47,9%	0,92 (0,78-1,08)	0,30
Женщины				
A/A	251 (25,2%)	250 (25,8%)	1,00	0,80
A/G	495 (49,7%)	478 (49,3%)	1,03 (0,81-1,32)	
G/G	250 (25,1%)	242 (24,9%)		
G	49,9%	49,6%	0,99 (0,87-1,12)	0,82

Примечание: ¹OR (95% CI) – отношение шансов и доверительный интервал с поправкой на пол, возраст и ИМТ; ²P – уровень значимости с поправкой на пол, возраст и ИМТ.

Note: ¹OR (95% CI) – odds ratio and confidence interval adjusted for sex, age and BMI; ²P – level of significance adjusted for gender, age and BMI.

В таблице 2 показаны результаты анализа ассоциаций rs4880 с микрососудистыми осложнениями СД2. Установлена ассоциация минорного аллеля G (OR=1,26, 95% CI=1,02-1,56, P=0,033), а также

генотипов A/G и G/G (OR=1,51, 95% CI=1,09-2,11, P=0,015) с риском развития ДР у больных СД2 женщин, тогда как статистически значимых ассоциаций с развитием ДНФ выявлено не было: P>0,05.

Таблица 2
Ассоциации rs4880 гена SOD2 с микрососудистыми осложнениями СД2
Table 2
Associations of rs4880 in SOD2 gene with T2D microvascular complications

Гено-тип/ аллель	Диабетическая ретинопатия				Диабетическая нефропатия			
	Больные СД2 без ДР n (%)	Больные СД2 с ДР n (%)	OR (95% CI) ¹	P ²	Больные СД2 без ДНФ n (%)	Больные СД2 с ДНФ n (%)	OR (95% CI) ¹	P ²
Общая группа больных СД2								
A/A	113 (28,3%)	261 (26,3%)	1,00	0,38	232 (26,6%)	146 (26,8%)	1,00	0,99
A/G	194 (48,6%)	483 (48,7%)	1,13 (0,86-1,47)		419 (48,1%)	272 (50%)	1,00 (0,77-1,30)	
G/G	92 (23,1%)	247 (25,0%)			220 (25,3%)	126 (23,2%)		
G	47,4%	49,3%	1,08 (0,92-1,27)	0,36	49,3%	48,2%	0,96 (0,82-1,11)	0,55
Больные СД2 мужчины								
A/A	41 (23,3%)	88 (31,9%)	1,00	0,11	101 (27,1%)	32 (31,7%)	1,00	0,73
A/G	93 (52,8%)	126 (45,6%)	0,70 (0,44-1,09)		187 (50,1%)	43 (42,6%)	0,92 (0,56-1,51)	
G/G	42 (23,9%)	62 (22,5%)			85 (22,8%)	26 (25,7%)		
G	50,3%	45,3%	0,82 (0,63-1,07)	0,14	47,9%	47,0%	0,97 (0,71-1,32)	0,84
Больные СД2 женщины								
A/A	72 (32,3%)	173 (24,2%)	1,00	0,015	131 (26,3%)	114 (25,7%)	1,00	0,84
A/G	101 (45,3%)	357 (49,9%)	1,51 (1,09-2,11)		232 (46,6%)	229 (51,7%)	1,03 (0,76-1,40)	
G/G	50 (22,4%)	185 (25,9%)			135 (27,1%)	100 (22,6%)		
G	45,1%	50,8%	1,26 (1,02-1,56)		0,015	50,4%	48,4%	

Примечание: ¹OR (95% CI) – отношение шансов и доверительный интервал с поправками на пол, возраст и ИМТ; ²P – уровень значимости ассоциации с поправками на пол, возраст и ИМТ; ДР – диабетическая ретинопатия; ДНФ – диабетическая нефропатия; СД2 – сахарный диабет 2 типа.

Note: ¹OR (95% CI) – odds ratio and confidence interval adjusted for gender, age and BMI; ²P – level of significance of association adjusted for gender, age and BMI; DR – diabetic retinopathy; DNF – diabetic nephropathy; T2DM – type 2 diabetes mellitus.

Анализ взаимодействий кодируемого геном SOD2 фермента с другими белками (Рис. 1), выполненный с использованием инструмента STRING, показал, что интерактом супероксиддисмутазы 2 включает в себя супероксиддисмутазу 1 (SOD1), каталазу (CAT), глутатионпероксидазу 7 (GPX7), 1-альфа коактиватор рецептора гамма, активируемого пролифераторами пероксисом (PPARGC1A), дегликазу DJ-1 (PARK7), транскрипционный фактор (FOXO3), гистоновую деацетилазу (KAT2A) и WD-повтор содержащий белок

5 (WDR5). Анализ генных онтологий выявил основные функции описанной белковой сети: клеточный ответ на окислительный стресс (FDR=1,38×10⁻⁷), положительная регуляция биосинтеза активных форм кислорода (FDR=0,00015) и отрицательная регуляция индуцированного окислительным стрессом сигнального пути апоптоза (FDR=0,0102).

Как фермент, обеспечивающий устойчивость к окислительному стрессу, супероксиддисмутазы 2 является частью белкового интерактома (также включающего ша-

пероны, белки энергетического метаболизма, репарации ДНК и аутофагии), регу-

лирующего процессы старения и продолжительность жизни человека и других биологических видов (Рис. 2, KEGG Pathways).

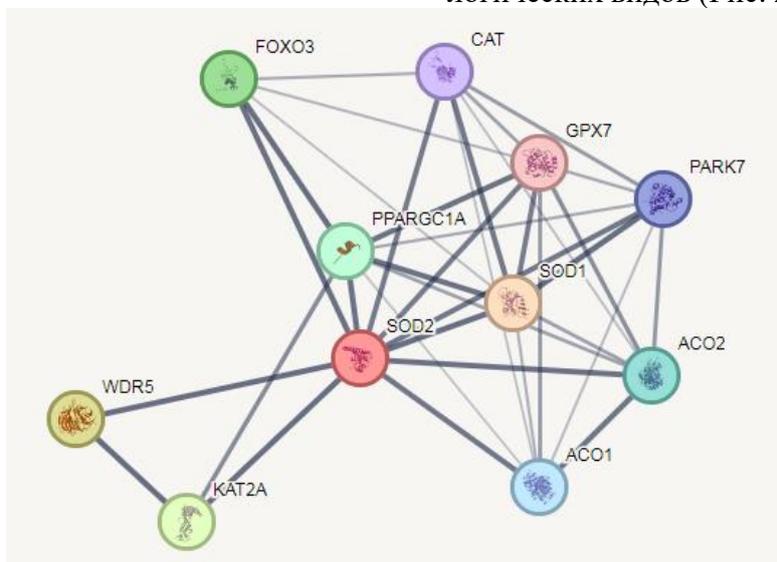


Рис. 1. Сеть белковых взаимодействий SOD2 (STRING.db)
Fig. 1. Network of SOD2 protein (STRING.db)

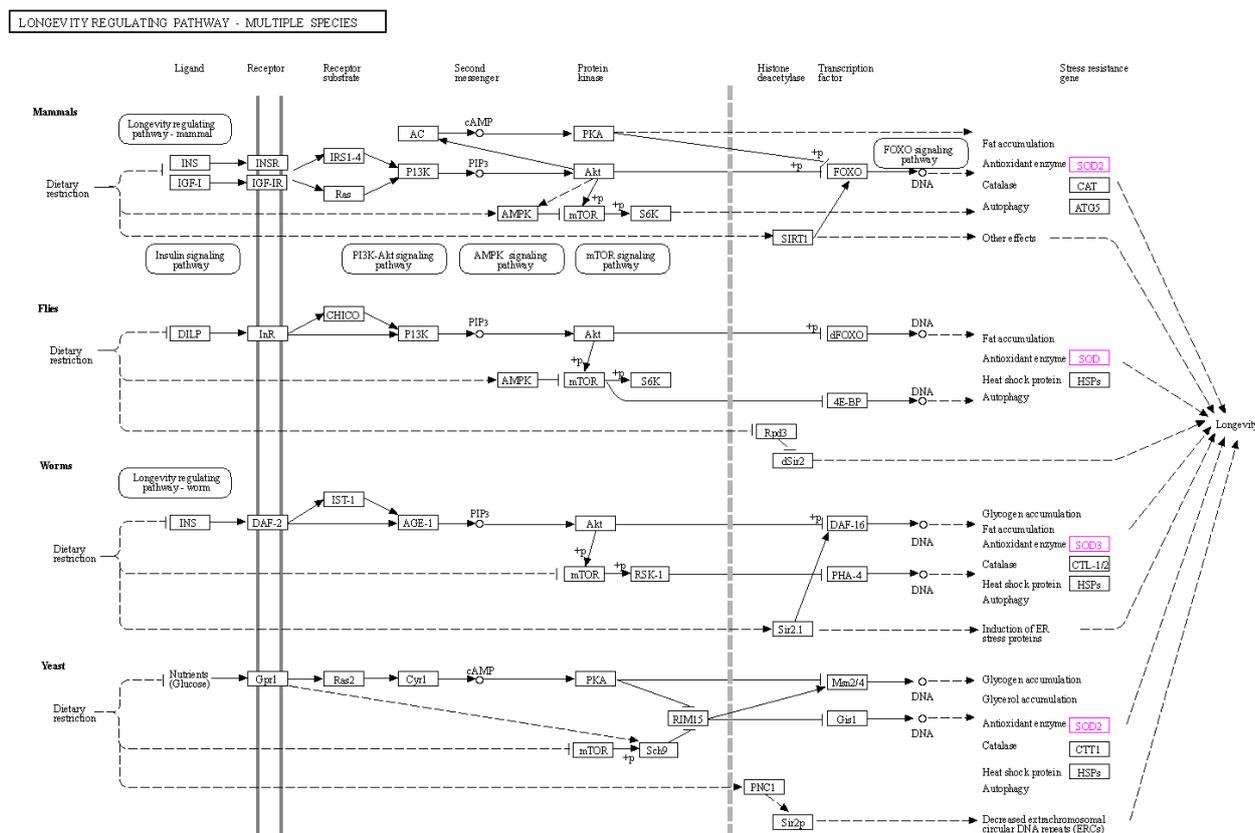


Рис. 2. Роль SOD2 в регуляции продолжительности жизни (<https://www.kegg.jp/kegg/pathway.html>)

Fig. 2. Role of SOD2 in longevity regulating pathway (<https://www.kegg.jp/kegg/pathway.html>)

Исследуемый однонуклеотидный вариант rs4880 (A>G) приводит к замене валина на аланин в 16-м положении полипептид-

ной цепи белкового продукта. В исследовании Bastaki [24] показано, что активность фермента у носителей генотипов A/A и A/G

была на 33% выше по сравнению с носителями генотипа G/G, однако в более ранней работе Sutton [25] были получены противоположные результаты. В этой связи нами был проведен биоинформатический анализ эффектов альтернативного аллеля rs4880-G на экспрессию *SOD2*. По данным транскриптомного анализа (GTEx Portal) аллель rs4880-G ассоциирован со снижением экспрессии гена *SOD2* в сердечной мышце (NES=-0,11, P=0,0000053). Этот же аллель связан со снижением экспрессии гена *MRPL18* в поджелудочной железе (NES=-0,19, P=0,000026), сердце (NES=-0,21, P=6,1×10⁻¹⁰), аорте (NES=-0,17, P=2,9×10⁻⁸), скелетной мышечной ткани (NES=-0,15, P=6,8×10⁻¹²), подкожной жировой клетчатке (NES=-0,24, P=6,2×10⁻¹⁸), большеберцовой артерии (NES=-0,19, P=1,5×10⁻¹⁶) и большеберцовом нерве (NES=-0,25, P=1,8×10⁻²¹). Следует отметить, что митохондриальный

рибосомальный белок L18 (MRPL18) необходим для транспортировки из цитозоля в митохондрии важнейшего компонента рибосом 5S рРНК, кодируемого не митохондриальной, а геномной ДНК (Uniprot, <https://www.uniprot.org/>). Снижение экспрессии *MRPL18* способно оказать негативное влияние на рибосомальный синтез белков в митохондриях тканей, патогенетически связанных с развитием СД2 и его осложнений.

По данным ресурса mqtldb (<http://www.mqtldb.org/>), депонирующего результаты анализа метилирования ДНК у человека в различные возрастные периоды жизни, влияние аллеля rs4880-G на метилирование CpG-островков в гене *SOD2* у взрослых людей носит неоднозначный характер: носительство минорного аллеля G ассоциировано с гипометилированием одних CpG-островков и с гиперметилированием других (Табл. 3).

Таблица 3

Эффекты аллеля rs4880-G на метилирование CpG-островков в гене *SOD2* у взрослых людей (<http://www.mqtldb.org/>)

Table 3

Effects of the rs4880-G allele on CpG island methylation in the *SOD2* gene in adults (<http://www.mqtldb.org/>)

rs4880 Allele	CpG	CpG Position	beta	t-stat	Effect Size	p-value
G	cg20372956	160148392	-0,36324	-10,38395	0,00856	7,70e-24
G	cg13221458	160112632	0,62188	16,16896	0,02324	2,30e-51
G	cg27624424	160112604	0,24202	7,15197	0,00353	1,87e-12
G	cg14767165	160183909	-0,31423	-8,01196	0,00811	3,79e-15
G	cg17956964	160220921	-0,28553	-6,86246	0,00544	1,32e-11
G	cg10268548	160184041	-0,20660	-5,42599	0,01226	7,55e-08
G	cg25282410	160211355	0,25707	8,39913	0,00735	1,92e-16

Нами впервые установлена ассоциация rs4880 с диабетической ретинопатией у женщин с СД2. В литературе описаны ассоциации изучаемого полиморфного варианта с диабетической нефропатией при сахарном диабете 1 типа в популяции финнов и шведов [18], а также с диабетической нефропатией у больных СД2 японцев [19] и китайцев [20]. Недиабетические фенотипы, ассоциированные с rs4880, включают кардиомиопатию у пациентов с гемахроматозом [26], идиопатическую кардиомиопатию [27], плевральную мезотелиому [28], рак простаты [29] и болезнь Альцгеймера [30].

Семейство супероксиддисмутаза у человека включает в себя три изоформы – цитозольную супероксиддисмутазау 1, митохондриальную супероксиддисмутазау 2 и внеклеточную супероксиддисмутазау 3 [17]. Установленный нами факт ассоциации с DR *loss-of-function* варианта rs4880 в гене, кодирующем супероксиддисмутазау 2, имеет непосредственное патогенетическое значение для развития этого осложнения СД2 ввиду того, что снижение каталитической активности фермента у носителей минорного аллеля rs4880-G способствует форми-

рованию окислительного стресса в митохондриях и их дисфункции. Показано, что хроническая гипергликемия индуцирует генерацию АФК в митохондриях, что изменяет экспрессию генов за счет ковалентной модификации транскрипционных факторов [31, 32] и вызывает увеличение содержания в сетчатке проапоптотических митохондриальных белков, таких как цитохром с и апоптоз-индуцирующий фактор (AIF) [33]. Действительно, исследования *in vitro* установили усиление фрагментации митохондрий и активацию апоптоза клеток в условиях гипергликемии [34]. Кроме того, в экспериментальной работе на мышах с СД2 выявлено значительное повышение генерации АФК в сетчатке, причем подавление синтеза АФК ингибировало опосредованный каспазой 3 апоптоз нейронов и замедляло потерю зрения [35]. Считается, что именно дисфункция митохондрий является причиной нейродегенерации сетчатки, предшествующей появлению сосудистых нарушений при ДР [36].

Заключение. Носительство минорного аллеля rs4880-G является генетическим маркером повышенного риска развития диабетической ретинопатии у женщин с СД2. Повышенный риск развития ДР у носительниц минорного аллеля rs4880-G может быть связан со снижением активности митохондриальной супероксиддисмутазы 2 как в результате аминокислотной замены валина на аланин, так и в результате отрицательного влияния аллеля G на экспрессию генов *SOD2* и *MRPL18* в сосудистой и нервной тканях, что способствует становлению митохондриальной дисфункции – важнейшего звена патогенеза ретинопатии и поражения сосудов сетчатки при сахарном диабете 2 типа.

Информация о финансировании

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 20-15-00227).

Financial support

The study was supported by the Russian Science Foundation (№20-15-00227).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The author has no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК, и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клиничко-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021;24(3):204-221. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM12759>
2. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diabetes Research and Clinical Practice. 2022;183:109119. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
3. Ali MK, Pearson-Stuttard J, Selvin E, et al. Interpreting global trends in type 2 diabetes complications and mortality. Diabetologia. 2022;65(1):3-13. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05585-2>
4. Singh A, Kukreti R, Saso L, et al. Mechanistic Insight into Oxidative Stress-Triggered Signaling Pathways and Type 2 Diabetes. Molecules. 2022;27(3):950. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27030950>
5. Azarova I, Polonikov A, Klysova E. Molecular Genetics of Abnormal Redox Homeostasis in Type 2 Diabetes Mellitus. International Journal of Molecular Sciences. 2023;24(5):4738. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24054738>
6. Azarova I, Klysova E, Polonikov A. The Link between Type 2 Diabetes Mellitus and the Polymorphisms of Glutathione-Metabolizing Genes Suggests a New Hypothesis Explaining Disease Initiation and Progression. Life. 2021;11(9):886. DOI: <https://doi.org/10.3390/life11090886>
7. Vilas-Boas EA, Almeida DC, Roma LP. Lipotoxicity and β -cell failure in type 2 diabetes: Oxidative stress linked to NADPH oxidase and ER stress. Cells. 2021;10(12):3328. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10123328>
8. Dai W, Jiang L. Dysregulated mitochondrial dynamics and metabolism in obesity, diabetes, and cancer. Frontiers in Endocrinology. 2019;10:570. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00570>

9. Darenskaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Oxidative stress: pathogenetic role in diabetes mellitus and its complications and therapeutic approaches to correction. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021;171(2):179-189. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-021-05191-7>
10. Iacobini C, Vitale M, Pesce C, et al. Diabetic complications and oxidative stress: A 20-year voyage back in time and back to the future. *Antioxidants*. 2021;10(5):727. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox10050727>
11. Papachristoforou E, Lambadiari V, Maratou E, et al. Association of glycemic indices (hyperglycemia, glucose variability, and hypoglycemia) with oxidative stress and diabetic complications. *Journal of Diabetes Research*. 2020;2020:7489795. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/7489795>
12. Du X, Matsumura T, Edelstein D, et al. Inhibition of GAPDH activity by poly(ADP-ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells. *Journal of Clinical Investigation*. 2003;112:1049-1057. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI18127>
13. Garg SS, Gupta J. Polyol pathway and redox balance in diabetes. *Pharmacological Research*. 2022;182:106326. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106326>
14. Zhang ZY, Miao LF, Qian LL, et al. Molecular mechanisms of glucose fluctuations on diabetic complications. *Frontiers in Endocrinology*. 2019;10:640. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00640>
15. Ramasamy R, Shekhtman A, Schmidt AM. The RAGE/DIAPH1 signaling axis & implications for the pathogenesis of diabetic complications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(9):4579. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23094579>
16. Demirtas L, Guclu A, Erdur FM, et al. Apoptosis, autophagy & endoplasmic reticulum stress in diabetes mellitus. *Indian Journal of Medical Research*. 2016;144(4):515-524. DOI: <https://doi.org/10.4103/0971-5916.200887>
17. Pourvali K, Abbasi M, Mottaghi A. Role of superoxide dismutase 2 gene Ala16Val polymorphism and total antioxidant capacity in diabetes and its complications. *Avicenna Journal of Medical Biotechnology*. 2016;8(2):48-56.
18. Möllsten A, Marklund SL, Wessman M, et al. A functional polymorphism in the manganese superoxide dismutase gene and diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2007;56(1):265-269. DOI: <https://doi.org/10.2337/db06-0698>
19. Nomiya T, Tanaka Y, Piao L, et al. The polymorphism of manganese superoxide dismutase is associated with diabetic nephropathy in Japanese type 2 diabetic patients. *Journal of Human Genetics*. 2003;48(3):138-141. DOI: <https://doi.org/10.1007/s100380300021>
20. Liu L, Zheng T, Wang N, et al. The manganese superoxide dismutase Val16Ala polymorphism is associated with decreased risk of diabetic nephropathy in Chinese patients with type 2 diabetes. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2009;322(1-2):87-91. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11010-008-9943-x>
21. World Health Organization. Global report on diabetes: executive summary (No. WHO/NMH/NVI/16.3). World Health Organization; 2016.
22. Azarova I, Klyosova E, Polonikov A. Association between RAC1 gene variation, redox homeostasis and type 2 diabetes mellitus. *European Journal of Clinical Investigation*. 2022;52(8):13792. DOI: <https://doi.org/10.1111/eci.13792>
23. Solé X, Guinó E, Valls J, et al. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*. 2006;22(15):1928-1929. DOI: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl268>
24. Bastaki M, Huen K, Manzanillo P, et al. Genotype-activity relationship for Mn-superoxide dismutase, glutathione peroxidase 1 and catalase in humans. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2006;16(4):279-286. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.fpc.0000199498.08725.9c>
25. Sutton A, Imbert A, Igoudjil A, et al. The manganese superoxide dismutase Ala16Val dimorphism modulates both mitochondrial import and mRNA stability. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2005;15(5):311-319. DOI: <https://doi.org/10.1097/01213011-200505000-00006>
26. Valenti L, Conte D, Piperno A, et al. The mitochondrial superoxide dismutase A16V polymorphism in the cardiomyopathy associated with hereditary haemochromatosis. *Journal of Medical Genetics*. 2004;41(12):946-950. DOI: <https://doi.org/10.1136/jmg.2004.019588>
27. Hiroi S, Harada H, Nishi H, et al. Polymorphisms in the SOD2 and HLA-DRB1 genes are associated with nonfamilial idiopathic dilated car-

diomyopathy in Japanese. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1999;261(2):332-339. DOI: <https://doi.org/10.1006/bbrc.1999.1036>

28. Landi S, Gemignani F, Neri M, et al. Polymorphisms of glutathione-S-transferase M1 and manganese superoxide dismutase are associated with the risk of malignant pleural mesothelioma. *International Journal of Cancer*. 2007;120(12):2739-2743. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.22590>

29. Choi JY, Neuhaus ML, Barnett MJ, et al. Iron intake, oxidative stress-related genes (MnSOD and MPO) and prostate cancer risk in CARET cohort. *Carcinogenesis*. 2008;29(5):964-970. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgn056>

30. Wiener HW, Perry RT, Chen Z, et al. A polymorphism in SOD2 is associated with development of Alzheimer's disease. *Genes, Brain and Behavior*. 2007;6(8):770-775. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1601-183x.2007.00308.x>

31. Yao D, Taguchi T, Matsumura T, et al. High glucose increases angiopoietin-2 transcription in microvascular endothelial cells through methylglyoxal modification of mSin3A. *J Biol Chem*. 2007;282(42):31038-31045. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M704703200>

32. Hammes HP, Feng Y, Pfister F, et al. Diabetic retinopathy: targeting vasoregression. *Diabetes*. 2011;60(1):9-16. DOI: <https://doi.org/10.2337/db10-0454>

33. Abu-El-Asrar AM, Dralands L, Misotten L, et al. Expression of apoptosis markers in the retinas of human subjects with diabetes. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2004;45(8):2760-2766. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.03-1392>

34. Tien T, Zhang J, Muto T, et al. High glucose induces mitochondrial dysfunction in retinal muller cells: Implications for diabetic retinopathy. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2017;58:2915-2921. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.16-21355>

35. Sasaki M, Ozawa Y, Kurihara T, et al. Neurodegenerative influence of oxidative stress in the retina of a murine model of diabetes. *Diabetologia*. 2010;53:971-979. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1655-6>

36. Sohn EH, van Dijk HW, Jiao C, et al. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of*

America. 2016;113(9):E2655-E2664. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1522014113>

References

1. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):204-221. Russian. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM12759>

2. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2022;183:109119. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>

3. Ali MK, Pearson-Stuttard J, Selvin E, et al. Interpreting global trends in type 2 diabetes complications and mortality. *Diabetologia*. 2022;65(1):3-13. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05585-2>

4. Singh A, Kukreti R, Saso L, et al. Mechanistic Insight into Oxidative Stress-Triggered Signaling Pathways and Type 2 Diabetes. *Molecules*. 2022;27(3):950. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27030950>

5. Azarova I, Polonikov A, Klysova E. Molecular Genetics of Abnormal Redox Homeostasis in Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(5):4738. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24054738>

6. Azarova I, Klysova E, Polonikov A. The Link between Type 2 Diabetes Mellitus and the Polymorphisms of Glutathione-Metabolizing Genes Suggests a New Hypothesis Explaining Disease Initiation and Progression. *Life*. 2021;11(9):886. DOI: <https://doi.org/10.3390/life11090886>

7. Vilas-Boas EA, Almeida DC, Roma LP. Lipotoxicity and β -cell failure in type 2 diabetes: Oxidative stress linked to NADPH oxidase and ER stress. *Cells*. 2021;10(12):3328. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10123328>

8. Dai W, Jiang L. Dysregulated mitochondrial dynamics and metabolism in obesity, diabetes, and cancer. *Frontiers in Endocrinology*. 2019;10:570. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00570>

9. Darenskaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Oxidative stress: pathogenetic role in diabetes mellitus and its complications and therapeutic approaches to correction. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021;171(2):179-

189. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-021-05191-7>
10. Iacobini C, Vitale M, Pesce C, et al. Diabetic complications and oxidative stress: A 20-year voyage back in time and back to the future. *Antioxidants*. 2021;10(5):727. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox10050727>
11. Papachristoforou E, Lambadiari V, Maratou E, et al. Association of glycemic indices (hyperglycemia, glucose variability, and hypoglycemia) with oxidative stress and diabetic complications. *Journal of Diabetes Research*. 2020;2020:7489795. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/7489795>
12. Du X, Matsumura T, Edelstein D, et al. Inhibition of GAPDH activity by poly (ADP-ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells. *Journal of Clinical Investigation*. 2003;112:1049-1057. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI18127>
13. Garg SS, Gupta J. Polyol pathway and redox balance in diabetes. *Pharmacological Research*. 2022;182:106326. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106326>
14. Zhang ZY, Miao LF, Qian LL, et al. Molecular mechanisms of glucose fluctuations on diabetic complications. *Frontiers in Endocrinology*. 2019;10:640. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00640>
15. Ramasamy R, Shekhtman A, Schmidt AM. The RAGE/DIAPH1 signaling axis & implications for the pathogenesis of diabetic complications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(9):4579. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23094579>
16. Demirtas L, Guclu A, Erdur FM, et al. Apoptosis, autophagy & endoplasmic reticulum stress in diabetes mellitus. *Indian Journal of Medical Research*. 2016;144(4):515-524. DOI: <https://doi.org/10.4103/0971-5916.200887>
17. Pourvali K, Abbasi M, Mottaghi A. Role of superoxide dismutase 2 gene Ala16Val polymorphism and total antioxidant capacity in diabetes and its complications. *Avicenna Journal of Medical Biotechnology*. 2016;8(2):48-56.
18. Möllsten A, Marklund SL, Wessman M, et al. A functional polymorphism in the manganese superoxide dismutase gene and diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2007;56(1):265-269. DOI: <https://doi.org/10.2337/db06-0698>
19. Nomiya T, Tanaka Y, Piao L, et al. The polymorphism of manganese superoxide dismutase is associated with diabetic nephropathy in Japanese type 2 diabetic patients. *Journal of Human Genetics*. 2003;48(3):138-141. DOI: <https://doi.org/10.1007/s100380300021>
20. Liu L, Zheng T, Wang N, et al. The manganese superoxide dismutase Val16Ala polymorphism is associated with decreased risk of diabetic nephropathy in Chinese patients with type 2 diabetes. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2009;322(1-2):87-91. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11010-008-9943-x>
21. World Health Organization. Global report on diabetes: executive summary (No. WHO/NMH/NVI/16.3). World Health Organization; 2016.
22. Azarova I, Klyosova E, Polonikov A. Association between RAC1 gene variation, redox homeostasis and type 2 diabetes mellitus. *European Journal of Clinical Investigation*. 2022;52(8):13792. DOI: <https://doi.org/10.1111/eci.13792>
23. Solé X, Guinó E, Valls J, et al. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*. 2006;22(15):1928-1929. DOI: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl268>
24. Bastaki M, Huen K, Manzanillo P, et al. Genotype-activity relationship for Mn-superoxide dismutase, glutathione peroxidase 1 and catalase in humans. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2006;16(4):279-286. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.fpc.0000199498.08725.9c>
25. Sutton A, Imbert A, Igoudjil A, et al. The manganese superoxide dismutase Ala16Val dimorphism modulates both mitochondrial import and mRNA stability. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2005;15(5):311-319. DOI: <https://doi.org/10.1097/01213011-200505000-00006>
26. Valenti L, Conte D, Piperno A, et al. The mitochondrial superoxide dismutase A16V polymorphism in the cardiomyopathy associated with hereditary haemochromatosis. *Journal of Medical Genetics*. 2004;41(12):946-950. DOI: <https://doi.org/10.1136/jmg.2004.019588>
27. Hiroi S, Harada H, Nishi H, et al. Polymorphisms in the SOD2 and HLA-DRB1 genes are associated with nonfamilial idiopathic dilated cardiomyopathy in Japanese. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1999;261(2):332-339. DOI: <https://doi.org/10.1006/bbrc.1999.1036>
28. Landi S, Gemignani F, Neri M, et al. Polymorphisms of glutathione-S-transferase M1 and manganese superoxide dismutase are associated

with the risk of malignant pleural mesothelioma. *International Journal of Cancer*. 2007;120(12):2739-2743. DOI:

<https://doi.org/10.1002/ijc.22590>

29. Choi JY, Neuhaus ML, Barnett MJ, et al. Iron intake, oxidative stress-related genes (MnSOD and MPO) and prostate cancer risk in CARET cohort. *Carcinogenesis*. 2008;29(5):964-970. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgn056>

30. Wiener HW, Perry RT, Chen Z, et al. A polymorphism in SOD2 is associated with development of Alzheimer's disease. *Genes, Brain and Behavior*. 2007;6(8):770-775. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1601-183x.2007.00308.x>

31. Yao D, Taguchi T, Matsumura T, et al. High glucose increases angiopoietin-2 transcription in microvascular endothelial cells through methylglyoxal modification of mSin3A. *J Biol Chem*. 2007;282(42):31038-31045. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M704703200>

32. Hammes HP, Feng Y, Pfister F, et al. Diabetic retinopathy: targeting vasoregression. *Diabetes*. 2011;60(1):9-16. DOI: <https://doi.org/10.2337/db10-0454>

33. Abu-El-Asrar AM, Dralands L, Missothen L, et al. Expression of apoptosis markers in the retinas of human subjects with diabetes. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2004;45(8):2760-2766. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.03-1392>

34. Tien T, Zhang J, Muto T, et al. High glucose induces mitochondrial dysfunction in retinal muller cells: Implications for diabetic retinopathy. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2017;58:2915-2921. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.16-21355>

35. Sasaki M, Ozawa Y, Kurihara T, et al. Neurodegenerative influence of oxidative stress in the retina of a murine model of diabetes. *Diabetologia*. 2010;53:971-979. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1655-6>

36. Sohn EH, van Dijk HW, Jiao C, et al. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2016;113(9):E2655-E2664. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1522014113>

Статья поступила в редакцию 1 июля 2023 г.
Поступила после доработки 3 сентября 2023 г.
Принята к печати 16 сентября 2023 г.

Received 1 July 2023

Revised 3 September 2023

Accepted 16 September 2023

Информация об авторах

Юлия Эдуардовна Азарова, доктор медицинских наук, профессор кафедры биологической химии, заведующий лабораторией биохимической генетики и метаболизма НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: azzzzar@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8098-8052>.

Анастасия Владимировна Гуреева, ординатор ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: nastasyi.207@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1719-7316>.

Мария Игоревна Постникова, студент ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: postnikova0700@icloud.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8929-1594>.

Виктор Викторович Макаренко, студент ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: vm200046@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9741-1051>.

Елена Юрьевна Клёсова, младший научный сотрудник НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: ecless@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1543-9230>.

Алексей Валерьевич Полоников, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии, заведующий лабораторией статистической генетики и биоинформатики, директор НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: polonikov@rambler.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6280-247X>.

Information about the authors

Iuliia E. Azarova, Doct. Sci. (Medicine), Professor at the Department of Biological Chemistry, Head of the Laboratory of Biochemical Genetics and Metabolomics, Research Institute for Genetic and Molecular Epidemiology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: azzzzar@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8098-8052>.

Anastasia V. Gureeva, Resident, National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia, E-mail: nastasyi.207@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1719-7316>.

Mariia I. Postnikova, Student, Kursk State Medical University, Kursk, E-mail: postnikova0700@icloud.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8929-1594>.

Victor V. Makarenko, Student, Kursk State Medical University, Kursk, E-mail: vm200046@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9741-1051>.

Elena Yu. Klyosova, Junior Researcher, Research Institute for Genetic and Molecular Epidemiology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: ecless@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1543-9230>.

Alexey V. Polonikov, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Professor at the Department of Biology, Medical Genetics and Ecology, Head of the Laboratory of Biochemical Genetics and Metabolomics, Director, Research Institute for Genetic and Molecular Epidemiology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: polonikov@rambler.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6280-247X>.