



**TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI
JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI**

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

УДК: 616.379-008.64-07:577.213:612.017.1

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА 174G>C rs1800795 ГЕНА IL6
ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА**



**Эшмурадова Ш.М.¹, Арипова Т.У.², Зиядуллаев Ш.Х.², Рузибакиева М.Р.²
Сатликов Р.К.³**

- 1- Самаркандский государственный медицинский университет**
- 2- Институт иммунологии и геномики человека АНРУз**
- 3- Ургенчский государственный медицинский институт**

Аннотация: Сахарный диабет 2 типа представляет собой мультифакторное заболевание, в развитии которого ключевую роль играют как генетические, так и метаболические факторы. В данной работе проведено исследование ассоциаций полиморфизмов гена рецептора лептина LEPR Gln223Arg, rs1137101 и IL6 -174G>C, rs1800795 с клинико-метаболическими показателями у пациентов с СД2. Показано, что носительство G-аллеля гена LEPR связано с увеличением индекса массы тела, тогда как у носителей A/A генотипа наблюдался более высокий уровень гликемии натощак. Анализ влияния полиморфизма IL6 -174G>C продемонстрировал, что наличие минорного C-аллеля ассоциировано со значительным повышением уровня глюкозы в крови натощак по сравнению с носителями G/G генотипа. Полученные данные свидетельствуют о вкладе указанных генетических вариантов в формирование инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена, что подчеркивает их потенциальную роль в патогенезе СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, генетический полиморфизм, LEPR, IL6, глюкоза натощак, индекс массы тела, инсулинорезистентность.

**GENETIC ASSOCIATIONS OF IL6 -174G>C rs1800795 POLYMORPHISM IN TYPE 2
DIABETES MELLITUS**

Eshmuradova Sh.M.¹, Aripova T.U.², Ziyadullaev Sh.Kh.², Ruzibakieva M.R.² Satliqov R.K.³

1 Samarkand State Medical University

**2 Institute of Immunology and Human Genomics, Academy of Sciences of the Republic of
Uzbekistan**

3 Urgench State Medical Institute

Abstract: Type 2 diabetes mellitus is a multifactorial disease in which both genetic and metabolic factors play a key role. In this study, associations of the leptin receptor gene polymorphism LEPR Gln223Arg, rs1137101, and IL6 -174G>C, rs1800795 with clinical and metabolic parameters in T2DM patients were investigated. It was shown that the carriage of the G allele of the LEPR gene is associated with an increased body mass index, whereas individuals with the A/A genotype demonstrated higher fasting glucose levels. Analysis of the IL6-174G>C polymorphism revealed that the presence of the minor C allele is associated with a significant increase in fasting blood glucose compared to carriers of the G/G genotype. The obtained data indicate the contribution of these genetic



variants to the development of insulin resistance and carbohydrate metabolism disorders, highlighting their potential role in the pathogenesis of T2DM.

Keywords: diabetes mellitus 2 types, genetic polymorphism, LEPR, IL6, glucose, body mass index, insulin resistance

**QANDLI DIABETDA 2 -TURIDA IL6 -174G>C rs1800795 POLIMORFIZMINING
GENETIK ASSOTSIATSIYALARI**

Eshmuradova Sh.M.¹, Aripova T.U.², Ziyadullayev Sh.X.², Ruzibakieva M.R.² Satliqov R.K.³

1 Samarqand davlat tibbiyot universiteti

2 O'zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi Inson immunologiyasi va genomikasi institut

3 Urganch davlat tibbiyot instituti

Annotatsiya: 2-tur qandli diabet ko'p omilli kasallik bo'lib, uning rivojlanishida genetik va metabolik omillar muhim rol o'ynaydi. Ushbu tadqiqotda leptin retseptori geni polimorfizmi LEPR Gln223Arg, rs1137101 va IL6-174G>C, rs1800795 polimorfizmlarining QDM2 bemorlarida klinik va metabolik ko'rsatkichlar bilan assotsiatsiyasi o'rganildi. Aniqlanishicha, LEPR genining G-alleli tashuvchilarida tana massasi indeksining yuqoriligi kuzatilgan, A/A genotipiga ega shaxslarda esa och qoringa glikemiya darajasi yuqoriroq bo'lgan. IL6 -174G>C polimorfizmi tahlili esa minor C-allel mavjud bo'lganda och qoringa qondagi glyukoza darajasining G/G genotipi tashuvchilariga nisbatan sezilarli oshishini ko'rsatdi. Olingan ma'lumotlar ushbu genetik variantlarning insulinrezistentlik va uglevod almashinuvining buzilishlarida o'z hissasiga ega ekanligini, shuningdek ularning QDM2 patogenezidagi potentsial rolini ta'kidlaydi.

Kalit so'zlar: qandli diabet 2-turi, genetik polimorfizm, LEPR, IL6, glyukoza, tana massasi indeksi, insulinrezistentlik

Сахарный диабет 2 типа представляет собой одно из наиболее распространённых хронических метаболических заболеваний, которое характеризуется нарушением углеводного обмена вследствие инсулинорезистентности и относительной недостаточности инсулина. В последние десятилетия отмечается устойчивая тенденция к росту заболеваемости СД2 во всём мире, что придаёт особую значимость исследованию его генетических и молекулярных основ. Согласно данным Американской диабетической ассоциации (ADA, 2024) [1], в лечении СД2 особое внимание уделяется внедрению персонализированного подхода, учитывающего как клинические, так и генетические особенности пациента. Такой подход позволяет повысить эффективность фармакотерапии и снизить риск развития осложнений.

Жировая ткань рассматривается не только как депо энергии, но и как эндокринный орган, продуцирующий широкий спектр биологически активных молекул адипокинов, участвующих в регуляции метаболизма и воспалительных процессов [2, 4, 6, 7]. Среди них особое значение имеют лептин и интерлейкин-6, которые играют ключевую роль в развитии инсулинорезистентности, ожирения и связанных с ними метаболических нарушений [2, 6, 11].

Полиморфные варианты генов, кодирующих эти медиаторы LEPR и IL6, ассоциированы с различиями в уровне экспрессии белков и функциональной активностью сигнальных путей [3, 5, 8-10]. Полиморфизм гена IL6 -174G>C rs1800795 активно исследуется в развитии метаболических и воспалительных заболеваний, включая ожирение и СД2 [3, 8]. Наличие минорного C-аллеля связывают с повышенной продукцией IL-6, развитием хронического субклинического воспаления и, как следствие, с повышенным риском метаболических нарушений. Вместе с тем, ассоциации данного полиморфизма с СД2 могут различаться в зависимости от популяции, что делает актуальным проведение региональных исследований.



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Особое внимание в последние годы уделяется изучению эпистатических взаимодействий между генами, вовлечёнными в регуляцию энергетического и воспалительного обмена. В частности, взаимодействие полиморфизмов IL6 -174G>C и LEPR Gln223Arg rs1137101 может оказывать комбинированное влияние на развитие инсулинорезистентности и фенотипические проявления СД2 [5, 9, 10].

Данное направление исследований имеет особую значимость, поскольку распространённость сахарного диабета и его осложнений в регионе остаётся высокой, а генетические факторы, влияющие на развитие заболевания, изучены недостаточно. В связи с этим исследование роли полиморфизма IL6-174G>C и его взаимодействия с LEPR Gln223Arg в формировании риска СД2 и ответе на терапию метформином представляется актуальным и научно обоснованным.

Материал и методы. Исследование проведено на основе календарного плана научной работы в Самаркандском областном филиале Республиканского научно-практического медицинского центра эндокринологии имени академика Я. Х. Туракулова, на основе изучения амбулаторных карт больных сахарным диабетом 2 типа. Все процедуры соответствовали требованиям этики биомедицинских исследований и были организованы в строгом соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Включение пациентов с установленным диагнозом сахарного диабета 2 типа осуществлялось только после получения подписанного добровольного информированного согласия пациента. В основную исследовательскую группу вошли 104 пациента, страдающих СД 2 типа. Учитывая возрастные особенности заболевания, в выборку включались участники в возрасте от 18 до 65 лет, при этом средний возраст составил $45,5 \pm 2,31$ года. Контрольную группу 62 условно здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу с основной группой. Из исследования исключались лица с острыми воспалительными, онкологическими, печёночными и почечными заболеваниями, а также пациенты, принимающие лекарственные средства, влияющие на метаболизм лептина и интерлейкина-6. Генотипирование LEPR Arg223Gln rs1137101 проведено в лаборатории отдела клеточной терапии Института иммунологии и геномики человека АН РУз.

Для подготовки биологического материала был осуществлен забор венозной крови 35 - мл из локтевой вены с использованием вакуумных пробирок *Beckton Dickinson*, содержащих 15% трикалиевый ЭДТА в качестве антикоагулянта и консерванта. При необходимости образцы сохранялись до 24 часов при температуре $+4^{\circ}\text{C}$.

Изоляцию ДНК осуществляли двухэтапным методом лизиса клеток крови, лизис эритроцитов проводили двойным центрифугированием цельной крови в буфере RCLB (Red Cell Lysis Buffer) при 1500 об/мин в течение 15–20 минут. Использование буфера вызывало осмотический шок, приводящий к разрушению эритроцитов. Супернатант сливался, остатки удалялись отсасыванием. Лизис лейкоцитов выполняли с применением WCLB (White Cell Lysis Buffer), который, помимо разрушения клеток, обеспечивал консервацию лизатов при комнатной температуре. Очистка ДНК осуществлялась методом спиртово-солевой обработки по S. Miller и соавт. (1988) в модификации Стэнфордской лаборатории. К 400 мкл лизата добавляли 150 мкл 5M NaCl, смесь перемешивали и выдерживали на льду 10–20 минут, затем центрифугировали при 1200 об/мин в течение 15 минут. Супернатант переносили в пробирку *Eppendorf* и осаждали ДНК добавлением 100% этанола. Выпавшие цепи ДНК отделяли центрифугированием (1200 об/мин, 15 минут), отмывали в 80% этаноле и сушили до полного удаления спирта (12 часов при комнатной температуре либо 2 часа при $40-45^{\circ}\text{C}$). Высушенную ДНК ресуспендировали в растворе TE (Tris-EDTA, pH 8,0), разбавленном дистиллированной водой (1:3).

Типирование однонуклеотидного полиморфизма IL-6 -174G/C проводили методом полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом. Для



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

амплификации использовались наборы «Литех» (Москва). Электрофоретический анализ, продукты амплификации разделяли электрофорезом в 3% агарозном геле при напряжении 150 В в течение 15 минут, длина пробега 3-4 см. Для визуализации использовали бромистый этидий; учет результатов осуществляли в ультрафиолетовом свете при длине волны 310 нм.

Статистический анализ выполняли с использованием пакетов *SPSS v.26.0*, *Microsoft Excel* и *SISA*. Для изучения эпистатических взаимодействий между полиморфизмами LEPR и IL6 применяли многопольные таблицы сопряженности с расчётом критерия χ^2 .

Результаты исследования. Сравнительный анализ частот аллелей показал выраженные различия между группой больных СД2 и контрольной выборкой (табл. 1). Так, аллель G встречался у 83,17% пациентов с диабетом и у 95,16% здоровых лиц. Проведённый расчёт отношения шансов $OR=0,251$, $\chi^2=10,315$, $p=0,002$, 95% CI: (0,102-0,616) выявил достоверное снижение частоты данного аллеля в группе больных, что позволяет рассматривать его как потенциальный защитный фактор в отношении риска развития СД2.

Таблица 1

Распределение аллелей полиморфизма гена IL-6 174G/C у больных СД 2 типа

Аллели	больные с СД 2 типа n=104	Контрольная группа n=62	OR	χ^2	95% CI
G	173/83,17%	118/95,16%	0,251	10.315 (p=0,002)	0.102 >0,251>0,616
C	35 (16,83%)	6 (4,84%)			

Напротив, частота минорного C-аллеля была существенно выше среди пациентов с диабетом 16,83% по сравнению с контролем 4,84%. Вычисленные показатели $OR=3,278$; 95% CI: 1,622-9,758 указывают на то, что носительство C-аллеля может быть связано с повышенным риском развития заболевания.

Таким образом, представленные результаты подтверждают роль полиморфизма IL-6 - 174G/C как генетического маркера, определяющего предрасположенность к СД2, G-аллель выполняет защитную функцию, тогда как C-аллель ассоциирован с увеличением вероятности заболевания.

Анализ распределения генотипов полиморфизма IL-6 -174G/C показал выраженные различия между группой больных СД2 и контролем (табл.2). Наиболее часто встречался гомозиготный вариант GG, однако его доля была существенно ниже у пациентов 72,12%, чем у здоровых лиц 91,94%. Вычисленные статистические показатели $OR=0,227$, $\chi^2=9,369$, $p=0,002207$, 95% CI: 0,083-0,623 указывают на достоверное снижение вероятности заболевания при носительстве данного генотипа, что позволяет рассматривать GG как потенциальный защитный фактор.

Таблица 2

Распределение генотипов полиморфизма гена IL-6 174G/C гена у больных СД2 типа

генотипы	больные с СД2 типа n=104	Контрольная группа n=62	OR	χ^2	95% CI



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

GG	75/72,12%	57/91,94%	0,227	9,369 (p=0,002207)	0,083 >0,227> 0,623
GC	23/22,12%	4/6,45%	4,117	6,998 (p=0,008162)	1,351 >4,117> 12,544
CC	6/5,77%	1/1,61%	3,735	1,661 (p=0,197423)	0,439 >3,735> 31,775

В противоположность этому, гетерозиготный генотип GC встречался значительно чаще у больных 22,12% по сравнению с контролем 6,45%. Высокие значения $OR=4,117$ и достоверный уровень значимости $\chi^2=6,998$, $p=0,008162$, 95% CI: 1,351-12,544 свидетельствуют о существенном повышении риска развития СД2 у носителей этого генотипа. Гомозиготный вариант по минорному аллелю CC встречался относительно редко как в группе больных 5,77%, так и в контрольной группе 1,61%. Несмотря на тенденцию к увеличению частоты данного генотипа у пациентов $OR=3,735$, 95% CI: 0,439-31,775, полученные различия не достигли статистической значимости ($p=0,197423$), что может быть связано с ограниченной выборкой. Таким образом, таблица 2 наглядно демонстрирует, что наличие аллеля C, особенно в составе генотипа GC, ассоциировано с повышенным риском СД2, тогда как носительство GG генотипа выполняет защитную функцию. Это подтверждает ключевую роль полиморфизма IL-6 -174G/C в патогенезе диабета 2 типа и подчеркивает его значение как возможного генетического маркера предрасположенности.

Сравнительный анализ (таблица 3) распределения генотипов полиморфизма IL6 -174G>C rs1800795 в подгруппах, сформированных по генотипам LEPR Gln223Arg rs1137101, выявил статистически значимые различия $\chi^2=51,655$; $df=4$; $p<0,001$.

Таблица 3

Анализ взаимодействия IL6 -174G>C rs1800795 в зависимости от LEPR rs1137101

полиморфизм	генотип	LEPR Gln223Arg(668 A>G, rs1137101)			χ^2	Df	p
		G/G	G/A	A/A			
IL6-174 G>C (rs1800795)	G/G	5/19,2%	52/88,1%	18/94,7%	51,655	4	<0,001* pG/G-G/A <0,001 pG/G-A/A <0,001
	G/C	15/57,7%	7/11,9%	1/5,3%			
	C/C	6 (23,1)	0 (0,0)	0 (0,0)			

* – различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)

Наибольшая доля носителей IL6 G/G наблюдалась среди пациентов с генотипами LEPR G/A 88,1% и A/A 94,7%, в то время как в подгруппе с LEPR G/G этот показатель составил лишь 19,2%. Данные различия достигли высокой статистической значимости ($p<0,001$) при сравнении G/G по отношению к G/A и G/G по отношению к A/A, что свидетельствует о сильной ассоциации носительства аллеля A по LEPR с преобладанием G-аллеля IL6.



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

В свою очередь, генотипы G/C и C/C по IL6 распределялись обратным образом. Они встречались преимущественно среди носителей LEPR G/G 57,7% и 23,1% соответственно, в то время как в группах G/A и A/A были представлены единичными случаями либо отсутствовали вовсе. Такая закономерность указывает на эпистатическое взаимодействие между исследуемыми полиморфизмами.

С точки зрения биологической интерпретации, полученные результаты позволяют предположить, что носительство A-аллеля по LEPR (Q223) способствует формированию генотипа G/G по IL6, который ранее ассоциировался с повышенным уровнем экспрессии IL-6 и усиленными провоспалительными эффектами. Напротив, наличие G/G по LEPR сочетается с увеличенной частотой генотипов G/C и C/C по IL6, что может указывать на иной характер регуляции цитокинового ответа.

Такая взаимосвязь согласуется с литературными данными. Полиморфизм LEPR Q223R был описан как фактор, влияющий на ожирение, метаболизм и адаптационные механизмы [10]. Полиморфизм IL6 -174G>C связывают с изменением уровней IL-6 и риском развития воспалительных заболеваний и СД2 [3, 8]. Совместный анализ этих SNP также показал значимость эпистатических взаимодействий в патогенезе ожирения, OSA и NAFLD [12].

Таким образом, данные таблицы демонстрируют, что комбинации LEPR и IL6 генотипов имеют ключевое значение для предрасположенности к метаболическим и воспалительным нарушениям. Это подчёркивает необходимость учета мультигенных взаимодействий при изучении патогенеза сахарного диабета 2 типа и связанных с ним состояний.

Анализ распределения генотипов полиморфизма IL6 -174G>C rs1800795 в зависимости от пола (табл. 4) у больных с сахарным диабетом 2 типа показал наличие статистически значимых различий $\chi^2=9,68$, $df=2$, $p=0,008$, при этом сила ассоциации по критерию V Крамера составила 0,31, что указывает на среднюю степень связи между полом и генотипом.

Таблица 4

Анализ пола больных СД2 типа в зависимости от IL6 -174G>C rs1800795

пол	IL6 -174G>C (rs1800795)			χ^2	Df	p
	G/G	G/C	C/C			
М	44/58,7%	19/82,6%	1/16,7%	9,68	2	0,008* pG/C- C/C= 0,006
Ж	31/41,3%	4/17,4%	5/83,3%			

* – различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)

Среди мужчин достоверно чаще встречался гетерозиготный генотип G/C 82,6%, тогда как среди женщин его частота составила лишь 17,4%. Различие оказалось статистически значимым ($p=0,006$ при сравнении G/C и C/C). Напротив, гомозиготный вариант C/C преобладал у женщин 83,3%, тогда как у мужчин он выявлялся только в 16,7% случаев. Генотип G/G распределялся более равномерно, он встречался у 58,7% мужчин и у 41,3% женщин, что также указывает на определённое половое смещение, хотя без выраженной доминанты. Полученные данные позволяют сделать несколько важных выводов, наличие генотипа G/C по IL6 -174G>C может быть более характерно для мужчин с СД2, что согласуется с предположением о его возможной роли в формировании предрасположенности к заболеванию, напротив, генотип C/C чаще выявляется у женщин, что может отражать половую специфику цитокинового ответа и вклад половых гормонов в регуляцию экспрессии IL-6, генотип G/G можно рассматривать как «базовый» вариант, встречающийся у обоих полов, но его частота заметно снижается у женщин по сравнению с мужчинами.



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Таким образом, данные таблицы 4 подтверждают, что пол больных СД2 может модифицировать влияние полиморфизма IL6 -174G>C, формируя различные варианты метаболического и воспалительного ответа. Это подчёркивает важность учёта половых различий при генетических исследованиях многофакторных заболеваний.

Далее проанализирована зависимость индекса массы тела от генотипов полиморфизма IL6 -174G>C rs1800795. Для оценки распределения использовались медиана (Me) и интерквартильный размах (Q₁-Q₃) (таблица 5).

Таблица 5

Анализ индекса массы тела в зависимости от IL6 -174G>C rs1800795

полиморфизм	генотип	Индекс массы тела (кг/м ²)			N	Df	p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n			
IL6-174G>C rs1800795	G/G	27,80	26,10 - 28,70	75	44,042	-	< 0,001* pG/C- G/G< 0,001 pC/C- G/G< 0,001
	G/C	31,50	30,30 - 34,95	23			
	C/C	37,60	37,30 - 38,73	6			

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

У носителей генотипа G/G медианный ИМТ составил 27,80 кг/м² (Q₁-Q₃, 26,10–28,70), что соответствует показателям избыточной массы тела, но не выраженного ожирения. У пациентов с генотипом G/C медианный ИМТ был достоверно выше 31,50 кг/м² (Q₁-Q₃: 30,30–34,95), что соответствует ожирению I степени. Наиболее высокий показатель наблюдался у носителей генотипа C/C- 37,60 кг/м² (Q₁-Q₃: 37,30–38,73), что свидетельствует о выраженном ожирении II степени. Применение критерия Краскела-Уоллиса выявило статистически значимые различия между исследуемыми группами (N=44,042; p<0,001). При этом дополнительный парный анализ показал достоверные различия между генотипами G/G и G/C (p<0,001), а также G/G и C/C (p<0,001). Таким образом, можно заключить, что наличие С-аллеля по полиморфизму IL6-174G>C ассоциировано с постепенным и дозозависимым увеличением ИМТ. Чем больше копий С-аллеля несёт пациент, тем выше вероятность формирования ожирения и связанных с ним метаболических нарушений. Эти результаты согласуются с литературными данными, указывающими на роль IL-6 в регуляции воспалительных процессов, энергетического обмена и жировой ткани. Увеличение частоты С-аллеля может усиливать хроническое воспаление и метаболический дисбаланс, что в конечном итоге способствует развитию ожирения и повышает риск сахарного диабета 2 типа.

В таблице 6 приведены параметры взаимосвязи окружности талии от генотипов полиморфизма IL6-174G>C rs1800795. У носителей генотипа G/G медиана окружности талии составила 98,0 см (Q₁-Q₃: 94,5-102,0), что соответствует пограничным значениям между избыточным весом и ожирением. У пациентов с генотипом G/C показатель оказался достоверно выше-104,0 см (Q-Q₃: 102,0-105,5), что указывает на выраженное абдоминальное ожирение. Наиболее высокий уровень выявлен у носителей генотипа C/C- 106,5 см (Q₁-Q₃: 104,5-107,0), что подтверждает тенденцию к усилению висцерального ожирения при



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

увеличении числа копий С-аллеля. Применение критерия Краскела-Уоллиса показало наличие статистически значимых различий ($H=27,487$; $p<0,001$). Дополнительно установлено, что различия между генотипами G/G и G/C ($p<0,001$), а также G/G и C/C ($p=0,004$) были достоверными. Таким образом, наличие С-аллеля по полиморфизму IL6 -174G>C ассоциировано с увеличением окружности талии, что отражает более выраженное накопление висцерального жира. Учитывая, что абдоминальное ожирение является важным фактором риска инсулинорезистентности, метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа, полученные результаты подчеркивают значимость данного генетического варианта как модификатора метаболического фенотипа.

Таблица 6

Анализ окружности талии в зависимости от IL6-174G>C rs1800795

полиморфизм	генотип	Окружность талии (см)			H	df	p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n			
IL6-174G>C rs1800795	G/G	98,00	94,50- 102,00	75	27,487	-	< 0,001* pG/C- G/G < 0,001 pC/C- G/G = 0,004
	G/C	104,00	102,00 - 105,50	23			
	C/C	106,50	104,50 - 107,00	6			

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При сравнительном анализе уровня HbA1c (ммоль/моль) в зависимости от полиморфизма IL6 -174G>C rs1800795 статистически значимых различий выявлено не было $p=0,158$, критерий Краскела–Уоллиса (табл.7). Таким образом, данный показатель оказался относительно стабильным и не зависел от носительства различных генотипов.

Таблица 7

HbA1c (ммол/мол) в зависимости от IL6 -174G>C rs1800795

полиморфизм	генотип	HbA1c (ммол/мол) (ммол/мол)			H	df	p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n			
IL6 -174G>C rs1800795	G/G	9,10	8,39- 9,70	75	3,691	-	0,158
	G/C	9,20	9,10- 9,80	23			
	C/C	9,85	9,07- 10,17	6			

В то же время, при анализе уровня глюкозы натощак (ммоль/л) была установлена статистически значимая ассоциация с полиморфизмом IL6 -174G>C rs1800795 ($p=0,045$). Эти данные позволяют предположить определённую роль данного генетического варианта в регуляции углеводного обмена у больных СД2.

Таблица 8

Концентрация глюкозы натощак в зависимости от IL6 -174G>C rs1800795

Полиморфизм	генотип	Глюкоза натощак (ммол/мол) (ммол/мол)	F	df	p
-------------	---------	--	---	----	---



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

		M±SD	95% ДИ	n			
IL6 -174G>C rs1800795	G/G	11,96±2,97	11,28 - 12,65	75	3,199	2/101	0,045* pC/C- G/G = 0,039
	G/C	12,53±2,86	11,29 - 13,76	23			
	C/C	15,07±3,00	11,92 - 18,21	6			

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

У носителей генотипа G/G средний уровень глюкозы составил $11,96 \pm 2,97$ ммоль/л, 95% ДИ: 11,28-12,65. В группе G/C этот показатель был несколько выше и достигал $12,53 \pm 2,86$ ммоль/л, 95% ДИ: 11,29-13,76. Наибольшие значения зафиксированы у носителей генотипа C/C- $15,07 \pm 3,00$ ммоль/л, 95% ДИ: (11,92-18,21). Дисперсионный анализ выявил наличие статистически значимых различий между группами $F=3,199$; $df=2/101$; $p=0,045$. Дополнительный парный анализ показал значимое различие между носителями C/C и G/G ($p=0,039$). Таким образом, установлено, что носительство минорного C-аллеля ассоциировано с более высоким уровнем глюкозы натощак, что может указывать на его возможную роль в нарушении углеводного обмена и формировании инсулинорезистентности при сахарном диабете 2 типа.

Таким образом, проведённый сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов полиморфного варианта IL6 -174G>C rs1800795 выявил достоверную ассоциацию между носительством минорного C-аллеля и повышенным риском развития сахарного диабета. Аллель G, напротив, продемонстрировал потенциально защитное значение. Генотипы G/C и C/C чаще встречались у пациентов с СД и ассоциировались с более высокими значениями индекса массы тела, окружности талии и уровня глюкозы натощак, что подчёркивает их вклад в метаболические нарушения и углеводный дисбаланс.

Дополнительный анализ эпистатического взаимодействия между полиморфизмами IL6-174G>C и LEPR Gln223Arg rs1137101 показал статистически значимые различия в распределении генотипов, что указывает на возможное межгенное взаимодействие, усиливающее предрасположенность к развитию метаболических нарушений. Особенно примечательно, что генотип G/G по IL6 преобладал у носителей A-аллеля по LEPR, тогда как генотипы G/C и C/C чаще встречались у носителей G-аллеля LEPR, предполагая биологическую взаимосвязь между цитокиновым и лептиновым путями регуляции.

Более того, были выявлены статистически значимые различия в распределении генотипов по полу, а также установлена ассоциация полиморфизма IL6-174G>C с индексом массы тела, окружностью талии и уровнем глюкозы натощак. В то же время, связь с показателями HbA1c, постнагрузочной гликемии, наличием артериальной гипертензии и предшествующими сердечно-сосудистыми заболеваниями оказалась статистически незначимой.

Полученные результаты подтверждают роль полиморфизма IL6-174G>C как генетического маркера, вовлечённого в патогенез сахарного диабета 2 типа и ассоциированных метаболических нарушений, а также подчёркивают значимость мультигенных взаимодействий в развитии хронических неинфекционных заболеваний.

Изучение генетических предикторов эффективности лечения позволяет выделить группы пациентов с повышенной вероятностью положительного или отрицательного ответа на фармакотерапию. Полиморфизм IL6 -174G>C (rs1800795), влияющий на регуляцию воспалительных процессов и метаболизм глюкозы, рассматривается как один из значимых маркеров лекарственной чувствительности. Выявленная ассоциация генотипа G/G с более



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

высоким ответом на метформин подчёркивает необходимость дальнейших исследований в области фармакогенетики для оптимизации индивидуальной терапии у пациентов с СД2. Нами проведено и проанализировано частота генотипов и аллелей полиморфизма IL6 -174G>C rs1800795 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от ответа на терапию метформином (табл.8). Среди пациентов, ответивших на терапию, преобладал генотип G/G 79,7%, тогда как у пациентов, не ответивших на терапию, его частота была значительно ниже 26,7%. Данный результат оказался статистически достоверным ($p=0,01$), что подтверждает ассоциацию генотипа G/G с лучшим ответом на метформин.

Таблица 8

Частота аллелей и генотипов полиморфного варианта гена IL6 -174G>C rs1800795 на фармакотерапию метформином у пациентов с СД2 типа

полиморфизм	Генотип/ Аллель	Уровень гликемического контроля		OR (95 %ДИ)	p
		Отвечившие 89 (85,5%)	Не отвечившие 15 (14,5%)		
IL6 - rs1800795 n=104	G/G	71/79,7%	4/56,0%	17,9 (3,2-100)	0,01
	G/C	15/16,85%	8/36,0%		
	C/C	3/3,45%	3/8,0%		
	G	157/88,20%	16/53,3%	6,53 (2,7-15,6)	0,001
	C	21/11,80%	14/46,7)		

Напротив, у пациентов с генотипами G/C 53,3% против 16,9% и C/C 20,0% против 3,4% отмечалось более частое отсутствие ответа на лечение. Анализ частот аллелей показал, что аллель G достоверно чаще встречался у пациентов, ответивших на терапию 88,2% против 53,3%, в то время как аллель C был значительно более распространён у пациентов, не ответивших на лечение 46,7% против 11,8%. Данный результат оказался высоко значимым ($p=0,001$). Расчёт отношения шансов подтвердил, что носительство аллеля G повышает вероятность положительного ответа на метформин более чем в 6 раз $OR=6,53$; 95% ДИ: 2,7-15,6, тогда как носительство генотипа G/G ассоциировано с почти 18-кратным увеличением шанса эффективного ответа $OR=17,9$; 95% ДИ: 3,2-100. Таким образом, установлено, что носительство аллеля G и генотипа G/G по полиморфизму IL6 -174G>C rs1800795 ассоциировано с лучшим ответом на терапию метформином у пациентов с СД2 типа.

Таким образом, проведенные исследования показывают, роль полиморфизма IL6 -174G>C rs1800795 и его взаимодействие с LEPR Gln223Arg rs1137101 в формировании риска развития сахарного диабета 2 типа, особенностей метаболического фенотипа. Аллель G и генотип G/G выявлены чаще в контрольной группе и продемонстрировали защитное значение. Минорный C-аллель и генотип G/C были достоверно ассоциированы с повышенным риском развития заболевания, что подтверждает его роль как предрасполагающего фактора. Обнаружено статистически значимое взаимодействие между IL6 -174G>C и LEPR Gln223Arg, генотип IL6 G/G преобладал у носителей A-аллеля LEPR, в то время как G/C и C/C чаще встречались у носителей G/G по LEPR. Данные указывают на межгенное взаимодействие, которое может усиливать метаболическую и воспалительную дисрегуляцию. Генотип G/C чаще встречался у мужчин 82,6%, тогда как C/C был более характерен для женщин 83,3%. Эти



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

результаты свидетельствуют о половом диморфизме влияния IL6, вероятно обусловленном различиями в гормональной регуляции и цитокиновом ответе. У носителей С-аллеля отмечалось последовательное дозозависимое повышение ИМТ. Данный факт указывает на ключевую роль С-аллеля в формировании абдоминального ожирения и метаболического синдрома. Уровень HbA1c не имел значимой зависимости от генотипа IL6. Однако концентрация глюкозы натощак была достоверно выше у носителей С-аллеля. Пациенты с генотипом G/G чаще отвечали на терапию. Носительство аллеля G повышало вероятность ответа на лечение в 6,5 раз. Минорный С-аллель ассоциировался с резистентностью к терапии метформином. Результаты исследования подтверждают, что полиморфизм IL6 -174G>C rs1800795 играет важную роль в патогенезе сахарного диабета 2 типа, влияя на риск заболевания, фенотипические проявления ожирения, абдоминальный тип жировоголожения, углеводный обмен и эффективность фармакотерапии. G-аллель можно рассматривать как защитный фактор, связанный с более низким риском СД2 и лучшей реакцией на метформин. С-аллель ассоциирован с развитием ожирения, абдоминального жировоголожения, повышенным уровнем глюкозы и снижением эффективности терапии. Установленные эпистатические взаимодействия IL6 и LEPR подчёркивают необходимость комплексного анализа генетических факторов при изучении метаболических заболеваний. Таким образом, полученные данные открывают перспективы для использования IL6-174G>C как потенциального генетического маркера риска СД2 и предиктора ответа на метформин, что способствует развитию персонализированной медицины в эндокринологии.

Список использованной литературы

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes-2024 // *Diabetes Care*. 2024. Vol. 47, Suppl. 1. P. S5–S10.
2. Dilworth L., Facey A., Omoruyi F. Diabetes Mellitus and Its Metabolic Complications: The Role of Adipose Tissues // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, No. 14. P. 7644.
3. Fishman D., Faulds G., Jeffery R., Mohamed-Ali V., Yudkin J.S., Humphries S., Woo P. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis // *Journal of Clinical Investigation*. 1998. Vol. 102, No. 7. P. 1369–1376.
4. Lee M.W., Lee M., Oh K.J. Adipose Tissue-Derived Signatures for Obesity and Type 2 Diabetes: Adipokines, Batokines and MicroRNAs // *Journal of Clinical Medicine*. 2019. Vol. 8. P. 854.
5. Marcos-Pasero H., Aguilar-Aguilar E., Colmenarejo G., Ramírez de Molina A., Reglero G., Loria-Kohen V. The Q223R Polymorphism of the Leptin Receptor Gene as a Predictor of Weight Gain in Childhood Obesity and the Identification of Possible Factors Involved // *Genes (Basel)*. 2020. Vol. 11, No. 5. P. 560. doi:10.3390/genes11050560.
6. Ouchi N., Parker J.L., Lugus J.J., Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease // *Nature Reviews Immunology*. 2011. Vol. 11. P. 85–97.
7. Pittas A.G., Joseph N.A., Greenberg A.S. Adipocytokines and insulin resistance // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004. Vol. 89, No. 2. P. 447–452.
8. Qi L., Rifai N., Hunter D., Deka R., Manson J.E., Hu F.B. Interleukin-6 genetic variability and adiposity: associations in two independent populations // *Obesity Research*. 2005. Vol. 13, No. 5. P. 770–776.
9. Quinton N.D., Lee A.J., Ross R.J., Eastell R., Blakemore A.I. A single nucleotide polymorphism (Q223R) in the leptin receptor gene (LEPR) is associated with obesity and increased serum leptin levels // *Clinical Endocrinology (Oxford)*. 2001. Vol. 54, No. 3. P. 289–296.



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI
JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

10. Shabana S., Hasnain S. Association of LEPR Q223R polymorphism with obesity and lipid profile in Pakistani population // *Iranian Journal of Public Health*. 2016. Vol. 45, No. 4. P. 491–492.
11. Silha J.V., Krsek M., Skrha J.V., Sucharda P., Nyomba B.L., Murphy L.J. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance // *European Journal of Endocrinology*. 2003. Vol. 149, No. 4. P. 331–335.
12. Singh P., Kalra O.P., Sharma R.K., et al. Genetic polymorphisms in cytokine genes and their association with OSA and NAFLD among obese patients // *Gene*. 2020. Vol. 753. P. 144807.

