

Риск развития сахарного диабета 2-го типа в кыргызской популяции при наличии полиморфизмов G276T гена *ADIPOQ*, Glu23Lys гена *KCNJ11* и IVS3C>T гена *TCF7L2*

Ж.Т. ИСАКОВА¹, Э.Т. ТАЛАЙБЕКОВА¹, Д.А. АСАМБАЕВА¹, А.С. КЕРИМКУЛОВА², О.С. ЛУНЕГОВА², Н.М. АЛДАШЕВА³, А.А. АЛДАШЕВ¹

¹Институт молекулярной биологии и медицины, Бишкек, Кыргызская Республика; ²Национальный центр кардиологии и терапии, Бишкек, Кыргызская Республика; ³Кыргызско-русский славянский университет, медицинский факультет, Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме

Цель исследования. Анализ ассоциации комбинаций генотипов полиморфных маркеров G276T гена *ADIPOQ*, Glu23Lys гена *KCNJ11* и IVS3C>T гена *TCF7L2* с развитием сахарного диабета 2-го типа (СД-2) в кыргызской популяции.

Материалы и методы. В исследование включены 223 человека кыргызской национальности, из которых 114 с СД-2 и 109 без СД-2 (контрольная группа). СД-2 диагностировали в соответствии с критериями ВОЗ (1999). Идентификацию генотипов полиморфизмов G276T гена *ADIPOQ*, Glu23Lys гена *KCNJ11* и IVS3C>T гена *TCF7L2* проводилась методом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

Результаты. При типировании по полиморфным локусам G276T гена *ADIPOQ*, Glu23Lys гена *KCNJ11* и IVS3C>T гена *TCF7L2* с развитием СД-2 у кыргызов ассоциированы аллель Т (отношение шансов — ОШ 1,68; $p=0,025$), гетерозиготный генотип G276T (ОШ 1,8; $p=0,036$) гена *ADIPOQ*; аллель 23Lys (ОШ 1,62; $p=0,019$) гена *KCNJ11*, а также двухлокусные комбинации генотипов генов *ADIPOQ/KCNJ11*: G276T/Glu23Lys (ОШ 4,88; $p=0,0013$), G276G/Lys23Lys (ОШ 4,65; $p=0,019$), G276T/Glu23Glu (ОШ 3,10; $p=0,022$), двухлокусная комбинация генотипов генов *ADIPOQ/TCF7L2*: G276T/CC (ОШ 1,97; $p=0,04$); двухлокусные комбинации генотипов генов *KCNJ11/TCF7L2*: Lys23Lys/CC (ОШ 2,65; $p=0,042$), Glu23Lys/CT (ОШ 3,88; $p=0,027$); трехлокусная комбинация генотипов генов *ADIPOQ/KCNJ11/TCF7L2*: G276T/Glu23Lys/CT (ОШ 14,48; $p=0,02$).

Заключение. Развитие СД-2 у кыргызов генетически детерминировано полиморфизмами G276T гена *ADIPOQ*, Glu23Lys гена *KCNJ11* и IVS3C>T гена *TCF7L2* с предрасполагающим значением аллеля Т и гетерозиготного генотипа G276T гена *ADIPOQ*; аллеля 23Lys гена *KCNJ11*; а также комбинациями генотипов генов *ADIPOQ/KCNJ11* (G276T/Glu23Lys, G276G/Lys23Lys, G276T/Glu23Glu); генов *ADIPOQ/TCF7L2* (G276T/CC); генов *KCNJ11/TCF7L2* (Lys23Lys/CC, Glu23Lys/CT); генов *ADIPOQ/KCNJ11/TCF7L2* (G276T/Glu23Lys/CT).

Локус IVS3C>T гена *TCF7L2* самостоятельно статистически значимо не ассоциирован с развитием СД-2, однако его предрасполагающее влияние выявлено в составе комбинации с вариантами генотипов полиморфных локусов G276T гена *ADIPOQ* и Glu23Lys гена *KCNJ11*.

Ключевые слова: полиморфизм, ген, *ADIPOQ*, *KCNJ11*, *TCF7L2*, сахарный диабет 2-го типа, кыргызская популяция.

Risk of type 2 diabetes mellitus in the Kyrgyz population in the presence of *ADIPOQ* (G276T), *KCNJ11* (Glu23Lys), *TCF7L2* (IVS3C>T) gene polymorphisms

Zh.T. ISAKOVA¹, E.T. TALAIBEKOVA¹, D.A. ASAMBAEVA¹, A.S. KERIMKULOVA², O.S. LUNEGOVA², N.M. ALDASHEVA³, A.A. ALDASHEV¹

¹Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, Kyrgyz Republic; ²National Center of Cardiology and Internal Medicine, Bishkek, Kyrgyz Republic; ³Medical Faculty, Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyz Republic

Aim. To analyze the association of genotype combinations of the polymorphic markers G276T in the *ADIPOQ* gene, Glu23Lys in the *KCNJ11* gene, and IVS3C>T in the *TCF7L2* gene with the development of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the Kyrgyz population.

Subjects and methods. The investigation enrolled 23 Kyrgyz people, of whom there were 114 patients with T2DM and 109 without T2DM (a control group). T2DM was diagnosed in accordance with the WHO criteria (1999). The genotypes of *ADIPOQ* (G276T), *KCNJ11* (Glu23Lys), and *TCF7L2* (IVS3C>T) gene polymorphisms were identified using the restriction fragment length polymorphism analysis.

Results. When typing at the polymorphic loci G276T in the *ADIPOQ* gene, Glu23Lys in the *KCNJ11* gene, and IVS3C>T in the *TCF7L2* gene, the development of T2DM in the Kyrgyz population was associated with the T allele (odds ratio (OR), 1.68; $p=0.025$), the heterozygous G276T genotype (OR 1.8; $p=0.036$) in the *ADIPOQ* gene; the 23Lys allele (OR, 1.62; $p=0.019$) in the *KCNJ11* gene; a two-locus genotype combination in the genes *ADIPOQ/KCNJ11*: G276T/Glu23Lys (OR, 4.88; $p=0.0013$), G276G/Lys23Lys (OR, 4.65; $p=0.019$), G276T/Glu23Glu (OR, 3.10; $p=0.022$), a two-locus genotype combination in the genes *ADIPOQ/TCF7L2*: G276T/CC (OR, 1.97; $p=0.04$); two-locus genotype combinations in the genes *KCNJ11/TCF7L2*: Lys23Lys/CC (OR, 2.65; $p=0.042$), Glu23Lys/CT (OR, 3.88; $p=0.027$); and a three-locus genotype combination in the genes *ADIPOQ/KCNJ11/TCF7L2*: G276T/Glu23Lys/CT (OR, 14.48; $p=0.02$).

Conclusion. The development of T2DM in the Kyrgyz population is genetically determined by *ADIPOQ* (G276T) gene, *KCNJ11* (Glu23Lys), and *TCF7L2* (IVS3C>T) gene polymorphisms with the predisposing value of the T allele of the heterozygous G276T genotype in the *ADIPOQ* gene; the 23Lys allele in the *KCNJ11* gene; as well as by genotype combinations in the genes *ADIPOQ/*

KCNJ11 (G276T/Glu23Lys, G276G/Lys23Lys, G276T/Glu23Glu); *ADIPOQ/TCF7L2* (G276T/SS); *KCNJ11/TCF7L2* (Lys23Lys/CC, Glu23Lys/CT); *ADIPOQ/KCNJ11/TCF7L2* (G276T/Glu23Lys /CT).

The IVS3C>T locus in the *TCF7L2* gene is not independently statistically significantly associated with the development of T2DM; however, its predisposing effect has been identified in its combination with the variant genotypes of the polymorphic loci G276T in the *ADIPOQ* gene and Glu23Lys in the *KCNJ11* gene.

Keywords: polymorphism, gene, *ADIPOQ*, *KCNJ11*, *TCF7L2*, type 2 diabetes mellitus, Kyrgyz population.

АО — абдоминальное ожирение
 АТФ-КК — зависимый от АТФ калиевый канал
 ДАД — диастолическое артериальное давление
 ДИ — доверительный интервал
 ИМТ — индекс массы тела
 ИР — инсулинорезистентность
 ЛПВП — липопротеиды высокой плотности
 ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
 М — маркер молекулярной массы ДНК
 МС — метаболический синдром
 ОБ — окружность бедер

ОТ — окружность талии
 ОХС — общий холестерин
 ОШ — отношением шансов
 ПЖ — поджелудочная железа
 ПЦР — полимеразная цепная реакция
 САД — систолическое артериальное давление
 СД-2 — сахарный диабет 2-го типа
 ТГ — триглицериды
 УГК — уровень глюкозы в крови
 ХС — холестерин

Сахарный диабет 2-го типа (СД-2) — одно из самых распространенных неинфекционных заболеваний XXI века [1]. Проблема СД-2 существует и в Кыргызской Республике. Согласно данным Республиканского медико-информационного центра Министерства здравоохранения в Кыргызстане в 2013 г. зарегистрировано 15 566 случаев СД-2 у мужчин и 26 506 у женщин. В 2014 г. заболеваемость СД-2 выросла, составив у мужчин 16 997, у женщин 27 218 случаев.

СД-2 — многофакторное заболевание, возникающее в результате взаимодействия комплекса внешнесредовых и генетических факторов [1].

В настоящее время на различных хромосомах выделено более 100 генов, ассоциированных с высоким риском развития СД-2, среди которых наибольший интерес представляют полиморфные локусы G276T гена адипонектина (*ADIPOQ*), Glu23Lys гена *KCNJ11* (potassium channel, inwardly rectifying subfamily J, member 11) и IVS3C>T гена *TCF7L2* (transcription factor 7-like 2), ассоциированные с инсулинорезистентностью и дисфункцией β-клеток поджелудочной железы (ПЖ) [2, 3].

Ген *ADIPOQ* кодирует секретирующийся преимущественно адипоцитами жировой ткани полифункциональный белок адипонектин, который участвует в нескольких физиологических процессах, в том числе в регуляции уровня глюкозы в крови (УГК) посредством повышения чувствительности тканей к инсулину [4]. Ген *KCNJ11* кодирует белок Kir6.2, являющийся одной из субъединиц зависимого от АТФ калиевого канала (АТФ-КК), который участвует в секреции инсулина, стимулированной глюкозой [5]. Ген *TCF7L2* кодирует транскрипционный фактор, который, являясь составной частью сигнального пути Wnt, участвует в экспрессии генов, продукты которых вовлечены в процессы роста и развития β-клеток ПЖ [6].

Структурное и функциональное состояние генов *ADIPOQ*, *KCNJ11* и *TCF7L2* могут определять генетическую предрасположенность к СД-2 [1]. Варианты аллелей и генотипов полиморфных локусов G276T гена *ADIPOQ*, Glu23Lys гена *KCNJ11* и IVS3C>T гена *TCF7L2*, кодируя пептиды, обладающие различной биологической активностью и участвующие на различных этапах метаболизма углеводов и жиров, могут определять метаболические различия между людьми и индивидуальную предрасположенность к СД-2.

Цель работы — изучить генетический профиль кыргызской популяции по полиморфизмам генов *ADIPOQ*, *KCNJ11* и *TCF7L2* и провести анализ ассоциации комбинаций генотипов полиморфных локусов G276T гена *ADIPOQ*, Glu23Lys гена *KCNJ11* и IVS3C>T гена *TCF7L2* с развитием СД-2 в кыргызской популяции.

Материалы и методы

В исследование включили давших добровольное письменное информированное согласие на участие 223 представителя кыргызской национальности, из которых у 114 имелся СД-2 и у 109 СД-2 отсутствовал (контрольная группа) (табл. 1).

Всем обследованным измеряли САД и ДАД, а также антропометрические показатели (масса тела, рост, ОТ и ОБ). ИМТ рассчитывали по формуле: ИМТ = масса тел (кг)/рост² (м); отношение ОТ/ОБ. Ожирение констатировали при ИМТ ≥ 30 кг/м². АО диагностировали у мужчин при ОТ более 102 см, а у женщин — более 88 см, при отношении ОТ/ОБ у мужчин >0,95 и у женщин >0,85.

Кровь для биохимических исследований брали утром натощак, после 14-часового ночного голодания. УГК, уровни ОХС, ТГ, ХС ЛПВП определяли на биохимическом анализаторе Beckman (США). Содержание ХС ЛПНП вычисляли по формуле Фридвальда. Уровень иммунореактивного инсулина натощак в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Индекс инсулинорезистентности (ИР) рассчитывали по формуле: НОМА-IR = инсулин · глюкоза/22,5. ИР считали при индексе НОМА-IR 2,77 и выше.

Геномную ДНК выделяли из периферической крови стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Идентификацию генотипов полиморфизмов G276T гена *ADIPOQ*,

Контактная информация:

Исакова Жайнагуль Толоновна — д.м.н., зав. лаб. молекулярной диагностики НИИ молекулярной биологии и медицины; e-mail: jainagul@mail.ru

Сведения об авторах:

Талайбекова Эльнура Талайбековна — м.н.с.

Асамбаева Диана Абилгазыевна — м.н.с.

Керимкулова Алина Суйунтбековна — к.м.н., кардиолог

Лунегова Ольга Сергеевна — к.м.н., кардиолог

Алдашева Назира Мирсаидовна — д.м.н., проф. медицинского факультета Кыргызско-российского славянского университета

Алдашев Алмаз Абдулхаевич — д.б.н., акад. НАН Кыргызской Республики, директор НИИ молекулярной биологии и медицины

Таблица 1. Клиническая характеристика больных СД-2 и контрольной группы

Показатель	Больные СД-2 (n=114)	Контрольная группа (n=109)	p
Пол: Муж/Жен	61/53	61/48	
Возраст, годы	54±7,4	50±8,4	0,0001
Рост, см	165,41±9,15	163,51±7,58	0,0935
Масса тела, кг	82,07±13,74	64,65±9,79	0,00001
ОТ, см	101,48±10,67	83,23±8,61	0,00001
ОБ, см	106,09±10,03	95,62±7,75	0,0001
ИМТ, кг/м ²	29,93±4,42	24,13±2,66	0,00001
АО	76 (67%)	0	
Ожирение	65 (57%)	0	
АГ	64 (56%)	0	
САД, мм рт.ст.	149,48±27,14	122,03±10,63	0,00001
ДАД, мм рт.ст.	92,01±14,04	79,32±9,33	0,0001
УГК, ммоль/л	8,57 (6,29;10,10)	5,20 (5,01;5,48)	0,00001
Инсулин, мкедл/мл	12,66 (7,32;17,10)	5,08(3,35;6,65)	0,0001
	(n=67)	(n=75)	
НОМА-IR	4,04±2,38 (n=67)	1,19±0,58 (n=75)	0,00001
ОХС, ммоль/л	5,36±1,13	5,01±0,94	0,0128
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,02±0,31	1,25±0,37	0,0001
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,37±0,95	3,23±0,80	0,2362
ТГ >1,7 ммоль/л	2,51±1,86	1,17±0,65	0,0001
МС	110 (96)	0	

Примечание. ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; ИМТ — индекс массы тела; АО — абдоминальное ожирение; АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ОХС — общий холестерин; ХС — холестерин; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ТГ — триглицериды; МС — метаболический синдром.

Glu23Lys гена *KCNJ11* и IVS3C>T гена *TCF7L2* проводили методом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов с использованием пары специфических праймеров. Продукты амплификации подвергали гидролизу соответствующими эндонуклеазами. Электрофорез проводили в 3% агарозном геле.

Для амплификации полиморфного локуса G276T гена *ADIPOQ* использовали праймеры 5'-GGCCTCTTTCATCAGACC-3' и 5'-AGATGCAGCAAAGCCAAAGT-3' и рестриктаза *BsmI* согласно протоколу исследования (рис. 1).

Для амплификации полиморфного локуса Glu23Lys гена *KCNJ11* использовали нуклеотидные последовательности 5'-GACTCTGCAGTGAGGCCCTA-3' (прямой праймер) и 5'-ACGTTGAGTTGCCTTTCTT-3' (обратный праймер). В соответствии с протоколом исследования после проведения ПЦР продукты амплификации (размер 210 п.н.) обрабатывали эндонуклеазой *Ban II* (рис. 2).

Амплификацию полиморфного локуса IVS3C>T гена *TCF7L2* проводили с использованием олигонуклеотидных праймеров: прямой 5'-ACAATTAGAGAGCTAAGCACTTTTAAATA-3 и обратный 5'-CTAACCTTTTCTAGTTATCTGACATTG-3. Для идентификации генотипов после проведения ПЦР продукты амплификации обрабатывали эндонуклеазой *SspI* (рис. 3).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета программ Statistica v.8.0. (StatSoft) и GraphPad Prism v 5.0. Количественные данные, имеющие нормальное распределение, представлены в виде среднего ± стандартное отклонение, данные, распределение которых отличается от нормального, представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й перцентиль; 75-й перцентиль). Качественные данные представлены в виде числа больных с указанным признаком и процента от их числа в группе. Для сравнения частот аллелей и

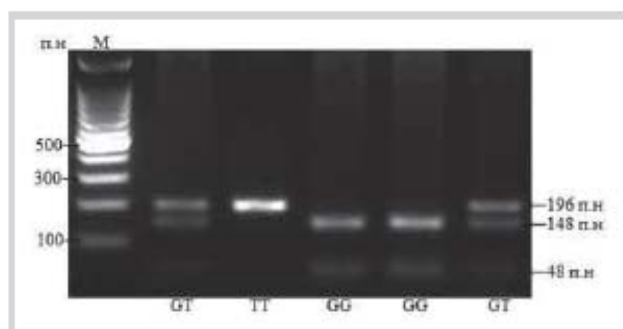


Рис. 1. Электрофореграмма продуктов ПЦР полиморфизма G276T гена *ADIPOQ*, гидролизованной эндонуклеазой *BsmI*.

ПЦР — полимеразная цепная реакция; М — маркер молекулярной массы ДНК. Гомозиготный генотип GG — фрагмент ДНК размером 148 и 48 п.н., гетерозиготный генотип GT выявили по наличию на электрофореграммах 3 фрагментов, размером 196, 148 и 48 п.н. Определение на электрофореграмме одного фрагмента размером 196 п.н. свидетельствовало о наличии нормального генотипа TT.

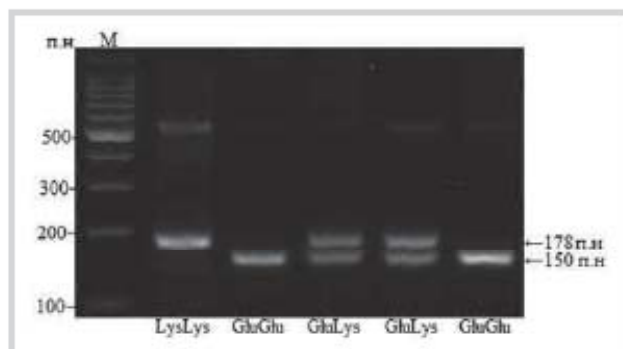


Рис. 2. Электрофореграмма продуктов ПЦР полиморфизма Glu23Lys гена *KCNJ11*, гидролизованых эндонуклеазой *Ban II*.

Гомозиготный распространенный генотип Glu/Glu — 150+32+28 п.н.; гомозиготный редкий генотип Lys/Lys — 178+32 п.н.; гетерозиготный генотип Glu/Lys — 178+150+32+28 п.н. Фрагменты длиной 32 и 28 п.н. не видны из-за низкой молекулярной массы.

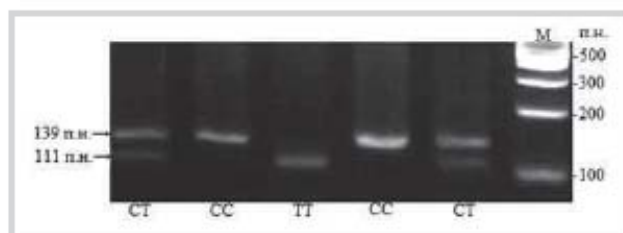


Рис. 3. Электрофореграмма продуктов амплификации и рестрикции для полиморфизма IVS3C>T гена *TCF7L2*.

Генотип CC — 139 п.н.; генотип TT — 111 п.н.; гетерозиготный генотип CT — 139, 111 п.н.

генотипов исследуемых полиморфных маркеров в группах с наличием и отсутствием СД-2 использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Силу ассоциации выражали отношением шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Распре-

деление частот аллелей и генотипов в исследуемых популяциях проверяли на соответствие распределению Харди–Вайнберга.

Результаты и обсуждение

Для исследования предрасположенности к СД-2 в кыргызской популяции нами выбраны 3 классических гена (*ADIPOQ*, *KCNJ11*, *TCF7L2*), для которых доказана ассоциация с СД-2, а также с сосудистыми осложнениями при СД-2 в других популяциях [5–7], в том числе в Российской Федерации [8–10].

Ген *ADIPOQ* картирован на 3-й хромосоме (3q27) и кодирует многофункциональный белок адипонектин, участвующий в регуляции УГК посредством повышения чувствительности тканей к инсулину [7]. Секреция адипонектина стимулируется инсулином, а его концентрация в крови колеблется от 2 до 20 мкг/мл [8]. У больных с ожирением, ИР, СД-2, МС и ишемической болезнью сердца выявлено снижение в крови уровня адипонектина [11–17].

Предполагают, что однонуклеотидный полиморфизм G276T (rs1501299), локализованный во 2-м интроне гена *ADIPOQ*, влияет на экспрессию адипонектина [12, 13]. В ряде исследований пониженный уровень экспрессии гена *ADIPOQ* и низкое содержание адипонектина в плазме крови связывают с аллелем T [12, 13], а в других работах, наоборот, с носительством аллеля G [14–17].

Результаты крупных метаанализов [18] и отдельных исследований, проведенных в азиатских [17–20], европейских [15, 18] и арабских популяциях [13], свидетельствуют об ассоциации полиморфного маркера G276T гена *ADIPOQ* с СД-2, что указывает на роль адипонектина в патогенезе СД-2.

В кыргызской популяции полиморфный локус G276T гена *ADIPOQ* также ассоциирован с развитием СД-2. В нашем исследовании у больных с СД-2 по сравнению с контрольной группой статистически значимо чаще выявлялись гетерозиготный генотип G276T ($\chi^2=6,65$; $p=0,036$) и аллель T ($\chi^2=5,008$; $p=0,025$) (табл. 2). При расчете ОШ выявлено, что при наличии гетерозиготного генотипа

G276T риск развития СД-2 повышается почти в 2 раза (ОШ 1,8 при 95% ДИ от 1,05 до 3,05; $p=0,036$), а при аллеле 276T в 1,68 раза (ОШ 1,68 при 95% ДИ от 1,09 до 2,60; $p=0,025$). С пониженным риском развития СД-2 ассоциирован гомозиготный генотип G276G (ОШ 0,51 при 95% ДИ от 0,30 до 0,86; $p=0,036$) и аллель G (ОШ 0,59 при 95% ДИ от 0,38 до 0,92; $p=0,025$). Таким образом, у кыргызов аллель T и гетерозиготный генотип G276T полиморфного маркера G276T гена *ADIPOQ* могут рассматриваться в качестве прогностических маркеров повышенного риска развития СД-2.

Ген *KCNJ11* локализован на хромосоме 11p15.1 и кодирует белок Kir6.2., являющийся составной частью АТФ-КК, который участвует в секреции инсулина, стимулированной глюкозой [21].

В 1-м экзоне гена *KCNJ11* выявлена миссенс-мутация в позиции 67 G→A (rs5219), приводящая к замене глутаминовой кислоты на лизин в позиции 23 (Glu23→Lys) белка Kir 6.2 [21]. Исходя из комбинации аллелей возможны 3 варианта генотипа, кодирующие соответственно 3 варианта белка Kir 6.2 (Glu23Glu, Glu23Lys, Lys23Lys), которые определяют функциональную активность АТФ-КК и процесс экзоцитоза инсулина из β -клеток ПЖ.

При исследовании полиморфного локуса Glu23Lys гена *KCNJ11* выяснилось, что у китайцев [22], японцев [23], корейцев [24], тайванцев [25], тунисцев [26], а также русских [27], англичан [21], иранцев [28] и арабов [29], имеющих в генотипе редкий аллель 23Lys, повышен риск развития СД-2. Предполагают, что при варианте белка Kir 6.2., имеющего в своей структуре аминокислоту лизин (23Lys), нарушается функция АТФ-КК и секреция инсулина из β -клеток ПЖ в кровоток, что способствует развитию СД-2 [21, 23, 24].

В нашем исследовании у больных СД-2 по сравнению с лицами контрольной группой статистически значимо чаще встречались аллель 23Lys, генотипы Glu23Lys и Lys23Lys ($\chi^2=5,54$; $p=0,019$) (см. табл. 2). У лиц, имеющих аллель 23Lys, риск развития СД-2 повышен в 1,62 раза (ОШ 1,62 при 95% ДИ от 1,10 до 2,38; $p=0,019$). В то же

Таблица 2. Распределение вариантов генотипов и аллелей полиморфных локусов G276T гена *ADIPOQ*, Glu23Lys гена *KCNJ11* и IVS3C>T гена *TCF7L2* у больных с СД-2 и контрольной группы

Локус	Аллель и генотип	Группа с СД-2, n=114	Контроль, (n=109)	χ^2	p	ОШ	95% ДИ
rs 1501299 G276T ген ADIPOQ	Аллель G276	160 (70)	174 (80)	5,008	0,025	0,59	От 0,38 до 0,92
	Аллель 276T	68 (30)	44 (20)				
	G276G	51(45)	67 (61)				
	G276T	58 (51)	40 (37)				
	T276T	5 (4)	2 (2)				
rs5219 Glu23Lys ген KCNJ11	Аллель Glu23	128 (56)	147 (67)	5,54	0,019	0,62	От 0,42 до 0,91
	Аллель 23Lys	100 (44)	71 (33)				
	Glu23Glu	37 (32,4)	53 (49)				
	Glu23Lys	54 (47,4)	41 (38)				
	Lys23Lys	23 (20,2)	15 (14)				
rs7903146 IVS3C>T ген TCF7L2	Аллель C	202 (89)	194 (89)	0,00033	0,98	0,96	От 0,53 до 1,73
	Аллель T	26 (11)	24 (11)				
	CC	91 (79,5)	89 (82)				
	CT	20 (17,5)	16 (15)				
	TT	3 (3)	4 (4)				
				0,50	0,78	0,71	От 0,15 до 3,25

Таблица 3. Значимые комбинации генотипов полиморфных локусов G276T гена *ADIPOQ*, Glu23Lys гена *KCNJ11* и IVS3C>T гена *TCF7L2* в прогнозировании риска развития СД-2 в кыргызской популяции

Комбинация генотипов	Больные СД-2 (n=114)	Контрольная группа (n=109)	ОШ (95% ДИ)	χ^2/p
<i>ADIPOQ</i> (G276T) + <i>KCNJ11</i> (Glu23Lys)				
G276T + Glu23Lys	25 (22)	13 (12)	4,88 (от 1,93 до 12,35)	10,36/0,0013
G276G + Lys23Lys	11 (9,6)	6 (5,5)	4,65 (от 1,42 до 15,21)	5,53/0,019
G276T + Glu23Glu	22 (19,3)	18 (16,5)	3,10 (от 1,27 до 7,59)	5,28/0,022
<i>ADIPOQ</i> (G276T) + <i>TCF7L2</i> (IVS3C>T)				
G276T + CC	48 (42)	34 (31)	1,97 (от 1,07 до 3,61)	4,21/0,04
<i>KCNJ11</i> (Glu23Lys) + <i>TCF7L2</i> (IVS3C>T)				
Lys23Lys + CC	21 (18)	11 (10)	2,65 (от 1,12 до 6,28)	4,13/0,042
Glu23Lys + CT	14 (12)	5 (5)	3,88 (от 1,27 до 11,91)	4,91/0,027
<i>ADIPOQ</i> (G276T) + <i>KCNJ11</i> (Glu23Lys) + <i>TCF7L2</i> (IVS3C>T)				
G276T/Glu23Lys/CT	6 (5)	1 (1)	14,48 (от 1,52 до 134,1)	5,60/0,02

время носители распространенного аллеля Glu23 (ОШ 0,62 при 95% ДИ от 0,42 до 0,91; $p=0,019$) и генотипа Glu23Glu (ОШ 0,51 при 95% ДИ от 0,29 до 0,87; $p=0,045$) имели пониженный риск развития СД-2. Таким образом, в популяции кыргызов полиморфный маркер Glu23Lys гена *KCNJ11* ассоциирован с СД-2, что полностью согласуется с функциональным значением этого гена, продукт которого — белок Kir 6.2., являясь структурным компонентом АТФ-КК и влияя на экзоцитоз инсулина из β -клеток ПЖ, может играть роль в патогенезе СД-2.

Ген *TCF7L2* локализован на хромосоме 10q25.3 и кодирует транскрипционный фактор (TCF-4), который является одним из структурных компонентов сигнального пути Wnt (Wingless type), контролирующего экспрессию генов, белковые продукты которых участвуют в механизмах роста и пролиферации β -клеток ПЖ, в секреции глюкагонподобного пептида и в механизмах превращения проинсулина в инсулин [6, 30].

Ген *TCF7L2* считают одним из основных генов предрасположенности к СД-2 [2, 3]. В 3-м интроне этого гена есть полиморфный участок IVS3C>T (rs7903146) с двумя аллельными вариантами: С и Т [30]. У представителей европеоидной расы распространенность редкого аллеля Т выше (22–36%) [30–36], чем у представителей монголоидной расы (3–6%) [37–42].

При исследовании полиморфного локуса IVS3C>T гена *TCF7L2* выявлено, что у европейцев [30–36], американцев мексиканского происхождения [43], южных азиатов [44] и представителей Западной Африки [45] аллель Т ассоциирован с повышенным риском развития СД-2.

В азиатских популяциях — у японцев [38, 39] полиморфный маркер IVS3C>T гена *TCF7L2* ассоциирован с СД-2, тогда как у китайцев [40, 41], корейцев [42] и персов из города Джахром из Ирана [46] ассоциации этого маркера с СД-2 не выявлено.

У кыргызов, по результатам нашего исследования, полиморфный маркер IVS3C>T гена *TCF7L2* самостоятельно статистически значимо не ассоциирован с развитием СД-2, однако его предрасполагающее влияние выявлялось в составе комбинации с вариантами генотипов полиморфных локусов G276T гена *ADIPOQ* и Glu23Lys гена *KCNJ11*.

В результате анализа межгенных взаимодействий выявлены двух- и трехлокусные комбинации генотипов ге-

нов *ADIPOQ*, *KCNJ11*, *TCF7L2*, статистически значимо ассоциированные с высоким риском развития СД-2. Статистически значимые комбинации вариантов генотипов генов *ADIPOQ*, *KCNJ11* и *TCF7L2* в группе больных СД-2 и контроля приведены в табл. 3.

При анализе сочетаний генотипов полиморфных локусов G276T гена *ADIPOQ* и Glu23Lys гена *KCNJ11* 3 генотипа из 9 возможных комбинаций в разной степени ассоциированы с повышенным риском развития СД-2. При комбинации генотипов G276T/Glu23Lys риск развития СД-2 повышался в 4,88 раза (ОШ 4,88 при 95% ДИ от 1,93 до 12,35; $p=0,0013$), при комбинации G276G/Lys23Lys — в 4,65 раза (ОШ 4,65 при 95% ДИ от 1,42 до 15,21; $p=0,019$), при комбинации G276T/Glu23Glu — 3,10 раза (ОШ 3,10 при 95% ДИ от 1,27 до 7,59; $p=0,022$).

При попарном сравнении комбинаций генотипов полиморфных локусов G276T гена *ADIPOQ* и IVS3C>T гена *TCF7L2* между группой больных СД-2 и контрольной группой выявлено, что среди больных СД-2 лица с комбинацией генотипов G276T/CC (42%) встречаются статистически значимо чаще, чем среди лиц контрольной группы (31%) (см. табл. 3). Комбинация генотипов G276T/CC повышала риск развития СД-2 почти в 2 раза (ОШ 1,97 при 95% ДИ от 1,07 до 3,61; $p=0,04$). ОШ для носителей генотипа G276T полиморфизма гена *ADIPOQ* составило 1,8, а для генотипа CC гена *TCF7L2* — 0,89.

Предполагается, что ген оказывает однонаправленное влияние и самостоятельно, и в комбинации. Однако в литературе имеются многочисленные подтверждения того, что некоторые полиморфные варианты генов, не проявляющие свойств самостоятельно, в составе межгенных взаимодействий могут демонстрировать синергичный эффект и как следствие способствовать развитию тех или иных заболеваний [47].

При сравнении частот комбинации генотипов полиморфных локусов Glu23Lys гена *KCNJ11* и IVS3C>T гена *TCF7L2* у больных СД-2 и лиц контрольной группы выявлены 2 комбинированных генотипа из 9 возможных комбинаций (Lys23Lys/CC и Glu23Lys/CT), которые достоверно чаще встречались у больных СД-2 по сравнению с контрольной выборкой (χ^2 4,21; $p=0,04$). При комбинации генотипов Lys23Lys/CC генов *KCNJ11/TCF7L2* риск развития СД-2 повышался в 2,65 раза (ОШ 2,65 при 95%

ДИ от 1,12 до 6,28; $p=0,042$), а при комбинации Glu23Lys/CT — в 3,88 раза (ОШ 3,88 при 95% ДИ от 1,27 до 11,91; $p=0,027$). ОШ для носителей генотипа Glu23Lys полиморфизма гена *KCNJ11* составило 1,49, а для генотипа CT гена *TCF7L2* — 1,24.

При сопоставлении 27 различных трехчленных комбинаций генотипов полиморфных локусов 3 генов *ADIPOQ* (G276T), *KCNJ11* (Glu23Lys) и *TCF7L2* (IVS3C>T) лишь одна комбинация, представленная гетерозиготными вариантами (G276T/Glu23Lys/CT), статистически значимо ассоциировалась с повышенным риском развития СД-2 (ОШ 14,48; $p=0,02$). Очевидно, что в риск комбинации гетерозиготных генотипов (G276T/Glu23Lys/CT) вносят вклад отдельные минорные аллели 276T гена *ADIPOQ* и 23Lys гена *KCNJ11*, для которых показана ассоциация с СД-2. Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют, что комбинация функционально измененных генотипов, несущих минорные аллели генов *ADIPOQ*, *KCNJ11* и *TCF7L2*, существенно повышает риск развития СД-2.

При анализе ассоциации комбинаций генотипов полиморфных локусов G276T гена *ADIPOQ*, Glu23Lys гена *KCNJ11* и IVS3C>T гена *TCF7L2* с развитием СД-2 в кыргызской популяции выявлены следующие закономерности. Сочетание любых «неблагоприятных» генотипов у одного и того же больного существенно повышает риск развития СД-2. Гаплотипы, включающие генотипы, каждый из которых по отдельности ассоциирован с СД-2, повышают риск развития заболевания в большей степени по сравнению с гаплотипами, состоящими из «благоприятных» и «неблагоприятных» генотипов.

В нашем исследовании в составе комбинации генотипов, ассоциированных с повышенным риском развития СД-2, преобладали гетерозиготные варианты генотипов, в то время как гомозиготные варианты встречались реже. Комбинации из 2 редких и 2 частых генотипов повышают риск развития заболевания, тогда как гаплотипы, представленные распространенными генотипами, чаще являются протективными.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дедов И.И. Сахарный диабет — опаснейший вызов мировому сообществу. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012;67(1):7-13. [Dedov II. Diabetes mellitus — a dangerous treat to the mankind. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2012;67(1):7-13. (In Russ.)]. <http://doi.org/10.15690/vramn.v67i1.103>
2. Бондарь И.А., Шабельникова О.Ю. Генетические основы сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет*. 2013;(4):11-16. [Bondar' IA, Shabel'nikova OYu. Genetic framework of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2013;(4):11-16. (In Russ.)]. <http://doi.org/10.14341/DM2013411-16>
3. Singh S. Genetics of Type 2 Diabetes: Advances and Future Prospect. *J Diabetes & Metabolism*. 2015; 6:4. <http://doi.org/10.4172/2155-6156.1000518>
4. Preedy VR, Hunter RJ. *Adipokines*. 6th ed. Enfield, N.H.: Science Publishers. 2011.
5. Clement JP, Kunjilwar K, Gonzalez G, Schwanstecher M, Panten U, Aguilar-Bryan L, Bryan J. Association and stoichiometry of K(ATP) channel subunits. *Neuron*. 1997;18:827-838.
6. Lyssenko V, Lupi R, Marchetti P, Guerra SD, Orho-Melander M, et al. Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. *J Clin Invest*. 2007;117:2155-2163. <http://doi.org/10.1172/JCI30706>
7. Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, Matsukawa Y, Okutomi K, Horie M, Shimomura I, Hotta K, Kuriyama H, Kihara S, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(7):861-868.
8. Ходырев Д.С., Никитин А.Г., Бровкин А.Н., Лаврикова Е.Ю., Лебедева Н.О., Викулова О.К., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В., Носиков В.В., Авсряннов А.В. Анализ ассоциации полиморфных маркеров генов ADIPOQ, ADIPOR1 и ADIPOR2 с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет* 2015;18(2):5-11. [Khodyrev DS, Nikitin A G, Brovkin AN, Lavrikova EYu, Lebedeva NO, Vikulova OK, Shamhalova MSh, Shestakova MV, Nosikov VV, Avsryanov AV. Association of polymorphisms of the ADIPOQ, ADIPOR1 and ADIPOR2 genes with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2015;18(2):5-11. (In Russ.)]. <http://doi.org/10.14341/DM201525-11>

Заключение

При типировании по полиморфным локусам G276T гена *ADIPOQ*, Glu23Lys гена *KCNJ11* и IVS3C>T гена *TCF7L2* с развитием СД-2 у кыргызов ассоциированы аллель T (ОШ 1,68; $p=0,025$), гетерозиготный генотип G276T (ОШ 1,79; $p=0,036$) гена *ADIPOQ*; аллель 23Lys (ОШ 1,62; $p=0,019$) гена *KCNJ11*; а также двухлокусные комбинации генотипов генов *ADIPOQ/KCNJ11*: G276T/Glu23Lys (ОШ 4,88; $p=0,0013$), G276G/Lys23Lys (ОШ 4,65; $p=0,019$), G276T/Glu23Glu (ОШ 3,10; $p=0,022$), двухлокусная комбинация генотипов генов *ADIPOQ/TCF7L2*: G276T/CC (ОШ 1,97; $p=0,04$); двухлокусные комбинации генотипов генов *KCNJ11/TCF7L2*: Lys23Lys/CC (ОШ 2,65; $p=0,042$), Glu23Lys/CT (ОШ 3,88; $p=0,027$); трехлокусная комбинация генотипов генов *ADIPOQ/KCNJ11/TCF7L2*: G276T/Glu23Lys/CT (ОШ 14,48; $p=0,02$).

Среди генов, вошедших в эти комбинации, чаще встречаются варианты генотипов генов *ADIPOQ* и *KCNJ11*, ассоциированные с СД-2 самостоятельно, в комбинации друг с другом, а также с вариантами гена *TCF7L2*. Это позволяет предположить, что в популяции кыргызов в развитии СД-2 основную роль играют гены *ADIPOQ* и *KCNJ11*, влияющие преимущественно на развитие ИР, чем ген *TCF7L2*, ассоциированный в большей степени с дисфункцией β -клеток ПЖ.

Результаты нашего исследования согласуются с данными литературы и показывают, что одни и те же аллели и генотипы в разных этнических группах могут по-разному влиять на развитие многофакторных заболеваний; возможно, это обусловлено состоянием аллелей, присутствующих в других полиморфных локусах.

Исследование ассоциации комбинации генотипов генов — кандидатов СД-2 способствует лучшему пониманию механизмов развития СД-2 и важны для прогноза риска развития заболевания, проведения индивидуальной профилактики и лечения больных СД-2.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

9. Железнякова А.В., Лебедева Н.О., Викулова О.К., Носиков В.В., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Риск развития хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа детерминирован полиморфизмом генов *NOS3*, *APOB*, *KCNJ11*, *TCF7L2*. *Сахарный диабет*. 2014;17(3):23-30. [Zheleznyakova AV, Lebedeva NO, Vikulova OK, Nosikov VV, Shamkhalova MS, Shestakova MV. Risk of chronic kidney disease in type 2 diabetes determined by polymorphisms in *NOS3*, *APOB*, *KCNJ11*, *TCF7L2* genes as compound effect of risk genotypes combination. *Diabetes Mellitus*. 2014;(3):23-30. (In Russ.)]. <http://doi.org/10.14341/DM2014323-30>
10. Zheleznyakova AV., Vikulova OK., Nosikov VV., Shestakova MV. The impact of polymorphisms in *NOS3*, *APOB*, *KCNJ11*, *TCF7L2* genes on development of chronic kidney disease in type 2 diabetic patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014; Volume 122, LB16 (IF 2012 1.55). <http://doi.org/10.1055/s-0034-1372322>
11. Henneman P, Aulchenko YS, Frants RR, Zorkoltseva IV, Zillikens MC, Frolich M, Oostra BA, van Dijk KW, van Duijn CM. Genetic architecture of plasma adiponectin overlaps with the genetics of metabolic syndrome-related traits. *Diabetes Care*. 2010;33: 908-913. <http://doi.org/10.2337/dc09-1385>
12. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem*. 2003;278:45021-45026. <http://doi.org/10.1074/jbc.M307878200>
13. Mackawy MH, Alzohairy M, Entisar Abd-Alfarag Ahmed., Badawy E.H. Adiponectin Gene Polymorphism and the Incidence of Type 2 Diabetes Mellitus in Obese Patients in Qassim Region, Saudi Arabia. *Journal of American Science*. 2011;7(12):432-443. <http://www.americanscience.org>
14. Gonzalez-Sanchez JL, Zabena CF, Martinez-Larrad M.T. et al. An SNP in the adiponectin gene is associated with decreased serum adiponectin levels and risk for impaired glucose tolerance. *Obes Res*. 2005;13(5):807-812. <http://doi.org/10.1038/oby.2005.91>
15. Mackevics V, Heid IM, Wagner SA, Cip P, Doppelmayer H, Lejnieks A. The adiponectin gene is associated with adiponectin levels but not with characteristics of the insulin resistance syndrome in healthy Caucasians. *European Journal of Human Genetics*. 2006;14:349-356. <http://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201552>
16. Li P, Jiang R, Li L, Liu C, Yang F, Qiu Y. Correlation of serum adiponectin and adiponectin gene polymorphism with metabolic syndrome in Chinese adolescents. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2015;69:62-67. <http://doi.org/10.1038/ejcn.2014.152>
17. Hara K, Boutin P, Mori Y, Tobe K, Dina C, Yasuda K. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes*. 2002;51(2):536-540. <http://doi.org/10.2337/diabetes.51.2.536>
18. Tu Y, Yu Q, Fan G. et al. Assessment of type 2 diabetes risk conferred by SNPs rs2241766 and rs1501299 in the *ADIPOQ* gene, a case/control study combined with meta-analyses. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;396(1-2):1-9. <http://doi.org/10.1016/j.mce.2014.08.006>
19. Hwang JY, Park JE, Choi YJ, Huh KB, Kim WY. SNP276G>T polymorphism in the adiponectin gene is associated with metabolic syndrome in patients with Type II diabetes mellitus in Korea. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2010;64:105-107. <http://doi.org/10.1038/ejcn.2009.94>
20. Tsai MK, Wang HD, Shiang JCh. Sequence Variants of *ADIPOQ* and Association with Type 2 Diabetes Mellitus in Taiwan Chinese Han Population. Sequence Variants of *ADIPOQ* and Association with Type 2 Diabetes Mellitus in Taiwan Chinese Han Population. *The Scientific World Journal*. vol. 2014; Article ID 650393. <http://doi.org/10.1155/2014/650393>
21. Gloyn AL, Weedon MN, Owen KR, Turner MJ, Knight BA, Hitman G, Walker M, Levy CJ, Sampson M, Halford S, McCarthy MI, Hattersley AT, Frayling TM. Large-Scale Association Studies of Variants in Genes Encoding the Pancreatic β -Cell K ATP Channel Subunits Kir6.2 (*KCNJ11*) and SUR1 (*ABCC8*) Confirm That the *KCNJ11*E23K Variant Is Associated With Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2003;52:568-572. <http://doi.org/10.2337/diabetes.52.2.568>
22. Zhou D, Zhang D, Liu Y, Zhao T, Chen Z, Liu Zh, Yu L, Zhang Z, Xu H, He L. The E23K variation in the *KCNJ11* gene is associated with type 2 diabetes in Chinese and East Asian population. *Journal of Human Genetics*. 2009;54:433-435. <http://doi.org/10.1038/jhg.2009.54>
23. Sakamoto Y, Inoue H, Keshavarz P, Miyawaki K, Yamaguchi Y, Moritani M, Kunika K, Nakamura N, Yoshikawa T, Yasui N, Shiota H, Tanahashi T, Itakura M. SNPs in the *KCNJ11-ABCC8* gene locus are associated with type 2 diabetes and blood pressure levels in the Japanese population. *J Hum Genet*. 2007;52:781-793. <http://doi.org/10.1007/s10038-007-0190-x>
24. Koo B, Cho Y, Park B, Cheong H, Shin H, Jang H, Kim S, Lee H, Park K. Polymorphisms of *KCNJ11* (*Kir6.2* gene) are associated with Type 2 diabetes and hypertension in the Korean population. *Diabet Med*. 2007;24:178-186. <http://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.02050>
25. Jiang YD, Chuang LM, Pei D, Lee YJ, Wei JN, Sung FC, Chang TJ. Genetic Variations in the Kir6.2 Subunit (*KCNJ11*) of Pancreatic ATP-Sensitive Potassium Channel Gene Are Associated with Insulin Response to Glucose Loading and Early Onset of Type 2 Diabetes in Childhood and Adolescence in Taiwan. *Hindawi Publishing Corporation International Journal of Endocrinology Int J Endocrinol*. 2014;983016. <http://doi.org/10.1155/2014/983016>
26. Lasram K, Halim NB, Hsouna S, Kefi R, Arfa I, Ghazouani W, Jamoussi H, Benrahma H, Kharrat N, Rebai A, Ammar S.B, Bahri S, Barakat A, Abid A, Abdelhak S. Evidence for Association of the E23K Variant of *KCNJ11* Gene with Type 2 Diabetes in Tunisian Population: Population-Based Study and Meta-Analysis. *Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International*. Volume 2014, Article ID 265274, 9 pages. <http://doi.org/10.1155/2014/265274>
27. Chistiakov D, Potapov V, Khodirev D, Shamkhalova M, Shestakova M, Nosikov V. Replication of association between polymorphisms of the pancreatic ATP-sensitive potassium channel and susceptibility to type 2 diabetes in two Russian urban populations. *Cent Eur J Biol*. 2010;5(1):67-77. <http://doi.org/10.2478/s11535-009-0059-4>
28. Rastegari A, Rabbani M, Sadeghi HM, Imani EF, Hasanzadeh A, Moazen F. Association of *KCNJ11* (E23K) gene polymorphism with susceptibility to type 2 diabetes in Iranian patients. *Adv Biomed Res*. 2015;6:4:1. <http://doi.org/10.4103/2277-9175.148256>
29. Ezzidi I, Mtraoui N, Cauchi S, Vaillant E, Dechaume A, Chaieb M, Kacem M, Almawi W, Froguel P, Mahjoub T, Vaxillaire M. Contribution of type 2 diabetes associated loci in the Arabic population from Tunisia: a case-control study. *BMC Medical Genetics* 2009;15:10-33. <http://doi.org/10.1186/1471-2350-10-33>
30. Duval A, Busson-Leconiat M, Berger R, Hamelin R: Assignment of the *TCF-4* gene (*TCF7L2*) to human chromosome band 10q25.3. *Cytogenet Cell Genet*. 2000;88(3-4):264-265. <http://doi.org/10.1159/000015534>
31. Бондарь И.А., Филипенко М.Л., Шабельникова О.Ю., Соколова Е.А. Ассоциация полиморфных маркеров rs7903146 гена *TCF7L2* и rs1801282 гена *PPARG* (Pro12Ala) с сахарным диабетом 2 типа в Новосибирской области. *Сахарный диабет*. 2013;(4):17-22. [Bondar' IA, Filipenko ML, Shabel'nikova OYu, Sokolova EA. Rs7903146 variant of *TCF7L2* gene and rs1801282 variant of *PPARG2* gene (Pro12Ala) are associated

- with type 2 diabetes mellitus in Novosibirsk population. *Сахарный диабет*. 2013;(4):17-22. (In Russ.)).
<http://doi.org/10.14341/DM2013417-22>
32. Никитин А.Г, Поталов В.А, Бровкин А.Н, Лаврикова Е.Ю, Ходырев Д.С, Шамхалова М.Ш, Сметанина С.А, Суплотова Л.Н, Шестакова М.В, Носиков В.В, Аверьянов А.В. Ассоциация полиморфных маркеров гена TCF7L2 с сахарным диабетом типа 2. *Клиническая практика*. 2014;1:5-7. [Nikitin AG, Potarov VA, Brovkin AN, Lavrikova EYu, Khodyrev DS, Shamhalova MSh, Smetanina SA, Suplotova LN, Shestakova MV, Nosikov VV, Aveyanov AV. Association of the polymorphism of the TCF7L2 genes with type 2 diabetes. *Journal Clinical Practice*. 2014;1:5-7. (In Russ.)] <http://clinpractice.ru>
 33. Guinan KJ. Worldwide distribution of type II diabetes-associated TCF7L2 SNPs: Evidence for stratification in Europe. *Biochem Genet*. 2012;50:159-179.
<http://doi.org/10.1007/s10528-011-9456-2>.
 34. Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL, Willer CJ, Li Y, Duran WL, et al. A genome wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science*. 2007; 316:1341-1345. <http://doi.org/10.1126/science.1142382>
 35. Duncanson CM, Pollin TI, Reinhart LJ, Ott SH, Shen H. et al. Polymorphisms in the transcription factor 7- Like 2 (TCF7L2) gene are associated with type 2 diabetes in the Amish: Replication and evidence for a role in both insulin secretion and insulin resistance. *Diabetes*. 2006;55:2654-2659.
<http://doi.org/10.2337/db06-0338>
 36. Cauchi S, Meyre D, Dina C, Choquet H, Samson C, Gallina S, Balkau B, Charpentier G, Pattou F, Stetsyuk V, Scharfmann R, Staels B, Fruhbeck G, Froguel P: Transcription factor TCF7L2 genetic study in the French population: expression in human beta-cells and adipose tissue and strong association with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2006;55(10):2903-2908.
<http://doi.org/10.2337/db06-0474>
 37. Dou H, Ma E, Yin L, Jin Y, Wang H. The Association between Gene Polymorphism of TCF7L2 and Type 2 Diabetes in Chinese Han Population: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2015;8(3):e59495.
<http://doi.org/10.1371/journal.pone.0059495>
 38. Hayashi T, Iwamoto Y, Kaku K, Hirose H, Maeda S. Replication study for the association of TCF7L2 with susceptibility to type 2 diabetes in a Japanese population. *Diabetologia*. 2007;50:980-984.
<http://doi.org/10.1007/s00125-007-0618-z>
 39. Horikoshi M, Hara K, Ito C, Shojima N, Nagai R, Ueki K, Froguel P, Kadowaki T. A genetic variation of the transcription factor 7-like 2 gene is associated with risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetologia*. 2007;50:747-751.
<http://doi.org/10.1007/s00125-006-0588-6>
 40. Ren Q, Han XY, Wang F, Zhang XY, Han LC, Luo YY, Zhou XH, Ji L.N. Exon sequencing and association analysis of polymorphisms in TCF7L2 with type 2 diabetes in a Chinese population. *Diabetologia*. 2008;51:1146-1152.
<http://doi.org/10.1007/s00125-008-1039-3>
 41. Chang YC, Chang TJ, Jiang YD, Kuo SS, Lee KC, Chiu KC, Chuang LM. Association Study of the Genetic Polymorphisms of the Transcription Factor 7-Like 2 (TCF7L2) Gene and Type 2 Diabetes in the Chinese Population. <http://diabetes.diabetesjournals.org> on 19 June 2007. <http://doi.org/10.2337/db07-0421>
 42. Park SE, Lee WY, Oh KW, Baek KH, Yoon KH, et al. Impact of common type 2 diabetes risk gene variants on future type 2 diabetes in the non-diabetic population in Korea. *J Hum Genet*. 2012;57:265-268. <http://doi.org/10.1038/jhg.2012.16>
 43. Lehman DM, Hunt KJ, Leach RJ, Hamlington J, Arya R, Abboud HE, et al. Haplotypes of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) genes and its upstream region are associated with type 2 diabetes and age of onset in Mexican Americans. *Diabetes*. 2007;56:389-93. <http://doi.org/10.2337/db06-0860>
 44. Chandak GR, Janipalli CS, Bhaskar S, Kulkarni SR, Mohankrishna P, Hattersley AT, Frayling TM, Yajnik CS. Common variants in the TCF7L2 gene are strongly associated with type 2 diabetes mellitus in the Indian population. *Diabetologia*. 2007;50:63-67. <http://doi.org/10.1007/s00125-006-0502-2>
 45. Helgason A, Palsson S, Thorleifsson G, Grant SF, Emilsson V, Gunnarsdottir S, Adeyemo A, Chen Y, Chen G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Hinney A, Hansen T, Andersen G, Borch-Johnsen K, Jorgensen T, Schafer H, Faruque M, Doumaty A, Zhou J, Wilensky RL, Reilly MP, Rader DJ, Bagger Y, Christiansen C, Sigurdsson G, Hebebrand J, Pedersen O, Thorsteinsdottir U, Gulcher JR, Kong A, Rotimi C, Stefansson K: Refining the impact of TCF7L2 gene variants on type 2 diabetes and adaptive evolution. *Nat Genet*. 2007;2:218-225. <http://doi.org/10.1038/ng1960>
 46. Pourahmadi M, Erfanian S, Moradzadeh M, Jahromi A.S. Non-Association between rs7903146 and rs12255372 Polymorphisms in Transcription Factor 7-Like 2 Gene and Type 2 Diabetes Mellitus in Jahrom City, Iran. *Diabetes Metab J*. 2015;39:512-517.
<http://doi.org/10.4093/dmj.2015.39.6.512>
 47. Авраменко Т.В., Грибанов А.В., Россоха З.И. Генетические маркеры в прогнозировании ранних и поздних форм преэклампсии у беременных с сахарным диабетом 1-го типа. Научно-практический медицинский журнал. *Репродуктивная эндокринология*. 2015;6(26):56-65. [Avramenko TV, Grybanov AV, Rossokha ZI. Genetic markers for prediction of early and late onset preeclampsia in pregnant women with preexisting type 1 diabetes mellitus. *Reproductive Endocrinology. Scientific and practical Medical Journal*. 2015;6(26):56-65.] WWW.REPRODUCT-ENDO.COM

Поступила 06.10.16