

RS122537 ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА TCF7L2 — ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МАРКЕР МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА ИЛИ ТОЛЬКО ЕГО КОМПОНЕНТОВ?

*Н.В. Хромова¹, О.П. Ротарь¹, Е.А. Дудорова¹, Е.П. Колесова¹, Е.В. Мозучая¹,
М.А. Бояринова¹, А.С. Алиева¹, Е.Ю. Васильева¹, В.А. Юдина¹, О.Д. Беляева²,
Е.А. Баженова², Е.И. Баранова², В.Н. Солнцев¹, А.А. Костарева¹, А.О. Конради¹*

¹ ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский Медицинский Университет им. И.П. Павлова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Хромова Наталья Вячеславовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной кардиологии и генетики ФГБУ «Федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова» Минздрава России (ФМИЦ им. В.А. Алмазова); *Ротарь Оксана Петровна* — кандидат медицинских наук, заведующая НИЛ эпидемиологии АГ НИО Артериальной гипертензии ФМИЦ им. В.А. Алмазова; *Дудорова Елена Александровна* — научный сотрудник НИЛ эпидемиологии НИО Артериальной гипертензии ФМИЦ им. В.А. Алмазова; *Колесова Екатерина Павловна* — научный сотрудник НИЛ эпидемиологии АГ Артериальной гипертензии ФМИЦ им. В.А. Алмазова; *Мозучая Екатерина Викторовна* — младший научный сотрудник НИЛ эпидемиологии НИО Артериальной гипертензии ФМИЦ им. В.А. Алмазова; *Бояринова Мария Анатольевна* — младший научный сотрудник НИЛ эпидемиологии АГ НИО Артериальной гипертензии ФМИЦ им. В.А. Алмазова; *Алиева Асият Сайгидовна* — научный сотрудник НИЛ эпидемиологии АГ НИО Артериальной гипертензии ФМИЦ им. В.А. Алмазова; *Васильева Елена Юрьевна* — заведующая клинической лабораторией ФМИЦ им. В.А. Алмазова; *Юдина Виктория Алексеевна* — врач клинической лабораторной диагностики ФМИЦ им. В.А. Алмазова; *Беляева Ольга Дмитриевна* — доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии им. Г.Ф. Ланга ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский Медицинский Университет им. И.П. Павлова» Минздрава России (ПСПбГМУ им. И.П. Павлова); *Баженова Елена Анатольевна* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии им. Г.Ф. Ланга ПСПбГМУ им. И.П. Павлова; *Баранова Елена Ивановна* — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии им. Г.Ф. Ланга ПСПбГМУ им. И.П. Павлова; *Солнцев Владислав Николаевич* — старший научный сотрудник НИЛ математического моделирования ФМИЦ им. В.А. Алмазова; *Костарева Анна Александровна* — кандидат медицинских наук, директор Института молекулярной биологии и генетики ФМИЦ им. В.А. Алмазова; *Конради Александра Олеговна* — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, заведующая НИО Артериальной гипертензии ФМИЦ им. В.А. Алмазова.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел.: +7(812)702–37–87. E-mail: khromova@almazovcentre.ru (Хромова Наталья Вячеславовна).

Резюме

Задачи данной работы — анализ распространенности аллеля риска гена TCF7L2 (rs122537 полиморфизм) и выявление взаимосвязи между данным полиморфизмом и метаболическим синдромом и его компонентами среди жителей Санкт-Петербурга. **Материалы и методы.** Данное исследование является частью многоцентрового эпидемиологического исследования «ЭССЕ-РФ» и в настоящее время представляет собой предварительный анализ результатов обследования жителей одного региона — Санкт-Петербурга. В исследование случайным образом было включено 1600 человек; выборка была стратифицирована по полу и возрасту. Все обследуемые подписали информированное согласие на участие в исследовании и заполнили специальные опросники, касающиеся анализа образа жизни, наследственности, сопутствующей патологии и лекарственной терапии. Всем обследуемым были выполнены оценка антропометрических показателей (рост, вес, окружность талии (ОТ), расчет индекса массы тела (ИМТ)), измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), исследование уровня глюкозы и липидов крови натощак проводилось с помощью прибора «Abbott Architect 8000» (США) с использованием диагностических наборов «Roche Diagnostic». Геномная ДНК была выделена из цельной крови с использованием метода

магнитных частиц. Rs1225537 полиморфизм гена TCF7L2 определялся методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием аллель-специфичных праймеров (Applied Biosystems). **Результаты.** Среди женщин — носителей T-аллеля (TT + TG генотип) наблюдалась тенденция к более высокому уровню холестерина ($5,6 \pm 1,3$ ммоль/л; $5,4 \pm 1,3$ ммоль/л; $p = 0,04$) в сравнении с женщинами с GG-генотипом. Среди женщин — носителей T-аллеля из всех компонентов метаболического синдрома только гипергликемия встречалась чаще других по сравнению с женщинами с GG-генотипом. Частота встречаемости T-аллеля риска среди жителей Санкт-Петербурга составила 22,6 %. **Выводы.** Среди жителей Санкт-Петербурга rs1225537 полиморфизм гена TCF7L2 ассоциируется только с гипергликемией. Частота встречаемости T-аллеля сходна с частотой встречаемости в общей популяции (20 %).

Ключевые слова: метаболический синдром и его компоненты, сердечно-сосудистые заболевания, rs1225537 полиморфизм гена TCF7L2.

IS RS122537 POLYMORPHISM OF TCF7L2 GENE A COMMON MARKER FOR METABOLIC SYNDROME OR ONLY FOR ITS COMPONENTS?

*N.V. Khromova¹, O.P. Rotar¹, E.A. Dudorova, E.P. Kolesova¹, E.V. Moguchaya¹,
M.A. Boyarinova¹, A.S. Alieva¹, E. Yu. Vasilyeva¹, V.A. Yudina¹, O.D. Belayeva²,
E.A. Bazchenova², E.I. Baranova², V.N. Solncev¹, A.A. Kostareva¹, A.O. Konradi¹*

¹ Federal Almazov Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

² First Pavlov State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Federal Almazov Medical Research Centre, 2 Akkuratova str., St. Petersburg, Russia, 197341. Тел. +7(812)702–37–87. E-mail: khromova@almazovcentre.ru (Natalia V. Khromova — PhD, senior researcher in the Institute of Molecular Biology and Genetics, Federal Almazov Medical Reserch Centre).

Abstract

Objective. We aimed to estimate allele frequency and association of the genetic marker TCF7L2 gene (T-risk allele of rs1225537 SNP of TCF7L2 gene) with hyperglycemia, lipids and abdominal obesity in Saint-Petersburg residents. **Materials and Methods.** As a part of all-Russian epidemiology survey ESSE-RF, random sampling of 1600 Saint-Petersburg inhabitants stratified by age and sex was involved. All subjects signed informed consent and filled in questionnaire regarding lifestyle risk factors. Anthropometry (weight, height with body mass index (BMI) calculation, waist circumference), blood pressure (BP) and heart rate measurement and fasting blood-tests (lipids, glucose (Abbott Architect 8000, Roche Diagnostics)) were performed. Genomic DNA was extracted from blood samples using magnetic bead technology. The TCF7L2 polymorphism rs1225537 was determined using real time PCR method by allele-specific probes (Applied Biosystems). **Results:** Female carriers of T allele (TT + GT genotypes) had tendency to have higher cholesterol level ($5,6 \pm 1,3$ mmol/l; $5,4 \pm 1,3$ mmol/l; $p = 0,04$) compared to females with GG genotype. Among females carriers of T allele only hyperglycemia was observed more frequently compared with female carriers of G allele. The frequency of T- risk allele was 22,6 %. **Conclusions:** The TCF7L2 genetic variant rs1225537 is associated only with hyperglycemia in Saint-Petersburg residents. The frequency of T allele in Saint-Petersburg residents is the same as in general population (20 %).

Key words: metabolic syndrome and its components, cardiovascular diseases, TCF7L2 gene rs1225537 polymorphism.

Статья поступила в редакцию 20.05.14 и принята к печати 02.06.14.

Введение

Демографическая ситуация в РФ остается неблагоприятной: сохраняется высокая смертность среди населения, при этом доля умерших от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) прочно занимает

первое место в структуре общей смертности. Кроме того, показатели заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии среди мужчин и женщин трудоспособного возраста в России — самые высокие в Европе [1].

Известно, что от распространенности в популяции таких факторов риска, как артериальная гипертензия, нарушение углеводного и липидного обмена, ожирение, которые в свою очередь являются составляющими метаболического синдрома (МС), зависит значительная часть смертности [2]. В связи с этим понимание распространенности факторов риска и их вклада в структуру заболеваемости ССЗ чрезвычайно важно.

В последние годы стали формироваться основы профилактической медицины, которая позволила бы на основании представления об имеющихся факторах риска проводить профилактику возникновения заболевания. При этом наряду с оценкой вклада известных факторов риска в структуру заболеваемости важен поиск новых генетических маркеров, которые позволят оценить предрасположенность к развитию болезни задолго до появления ее симптомов. Оценка индивидуального генетического риска имеет важное значение для разработки дифференцированного подхода к профилактике и лечению определенной патологии и ее осложнений в зависимости от наследственной предрасположенности конкретного пациента.

В связи с недостатком в Российской Федерации достоверной информации об эпидемиологии, структуре заболеваемости ССЗ и их факторах риска было запланировано и выполнено Многоцентровое наблюдательное исследование Эпидемиологии Сердечно-Сосудистых Заболеваний в регионах Российской Федерации, получившее название «ЭССЕ-РФ», в рамках которого была проведена данная работа [3]. Ее цель — поиск новых генетических маркеров развития метаболического синдрома и его компонентов, характерных для российской популяции.

Одним из таких маркеров является ген TCF7L2 (ген транскрипционного фактора), точнее, некоторые его полиморфизмы, для которых показана связь с нарушением углеводного обмена, в частности, с СД 2 типа. Эти результаты были получены как в ходе широкогеномных исследований (GWAS), так и в исследованиях, использующих метод оценки кандидатных генов, проводимых в разных популяциях [4, 5]. Однако известно, что распространенность полиморфизмов так же, как и сведения о взаимосвязи с СД 2 типа, сильно отличаются в разных популяциях [6]. В связи с этим задачами данной работы стали анализ распространенности аллеля риска гена TCF7L2 (rs1225537 полиморфизм) и выявление связи данного полиморфизма с метаболическим синдромом и его компонентами.

Материалы и методы

Данное исследование как часть многоцентрового эпидемиологического исследования: «ЭССЕ-РФ» в настоящее время представляет собой предварительный анализ результатов обследования жителей одного региона — Санкт-Петербурга.

В исследование случайным образом было включено 1600 человек, жителей Санкт-Петербурга. Случайная выборка была стратифицирована по полу и возрасту. Все обследуемые подписали информированное согласие на участие в исследовании и заполнили специальные опросники, касающиеся образа жизни, наследственности, сопутствующей патологии и лекарственной терапии. Всем участникам исследования проводились:

- оценка антропометрических показателей: роста, веса, окружности талии (ОТ). Рост измерялся с помощью медицинского ростомера (Россия), вес — с помощью медицинских весов VEM-150 «Масса-К» (Россия); индекс массы тела (ИМТ) рассчитан по формуле Кетле;

- измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). АД и ЧСС измерялись после 5-минутного отдыха, в положении сидя, на правой руке, дважды, с помощью автоматического тонометра «OMRON» (Япония);

- исследование уровня глюкозы и липидов крови натощак с помощью прибора «Abbott Architect 8000» (США) с использованием диагностических наборов Roche Diagnostic (Швейцария);

- генотипирование для определения однонуклеотидного полиморфизма rs 1225537 гена TCF7L2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме «реального времени» с помощью аллель-специфичных праймеров фирмы Applied Biosystems на амплификаторе «Applied Biosystems 7500 Real Time PCR System» (США).

ДНК выделялась из цельной крови с помощью автоматизированного процессора магнитных частиц «King Fisher» с использованием набора «Machery-Nagel NucleoMag 96 blood» (ФРГ).

Амплификация выполнялась в конечном объеме 25 мкл реакционной смеси. Для амплификации использовался набор реагентов для проведения ПЦР-РВ фирмы «Синтол» и аллель-специфичные праймеры с флуоресцентным зондом фирмы Applied Biosystems. Таким образом, реакционная смесь включала: 2 мкл геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК); 2,5 мкл дНТФ; 2,5 мкл MgCl₂; 2,5 мкл 10x ПЦР буфера Б; 0,2 мкл Taq ДНК-полимеразы; 1,25 мкл 20x рабочего раствора аллель-специфичных праймеров и флуоресцентных зондов (Applied Biosystems) и 14,05 мкл H₂O.

Распространенность МС оценивалась по следующим критериям:

I. Критерии NCEP-АТР III (2001–2005 гг.) [Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R. et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement // *Circulation*. — 2005. — Vol. 112 — P. 2735–2752.]

Любые три или более из следующих критериев:

1. ОТ > 102 см у мужчин и > 88 см у женщин;
2. Триглицериды (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л;
3. систолическое АД ≥ 130 и/или диастолическое АД ≥ 85 мм рт. ст., либо проводимая антигипертензивная терапия;
4. Холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) < 1,03 ммоль/л у мужчин и < 1,29 ммоль/л у женщин;
5. глюкоза плазмы крови $\geq 6,1$ ммоль/л (в модификации 2005 г. — $\geq 5,6$ ммоль/л).

II. Критерии IIS (2009 г.) [Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity // *Circulation*. — 2009. — Vol. 120, № 16. — P. 1640–1645.]

Наличие трех из пяти нижеприведенных факторов риска:

1. ОТ у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см
2. ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л или проводимая гиполипидемическая терапия;
3. ХС ЛПВП < 1,0 ммоль/л у мужчин и < 1,3 ммоль/л у женщин или проводимая гиполипидемическая терапия;
4. систолическое АД ≥ 130 и/или диастолическое АД ≥ 85 мм рт. ст., либо проводимая антигипертензивная терапия;
5. глюкоза натощак $\geq 5,6$ ммоль/л.

Полученные в процессе исследования данные обрабатывались с использованием программного пакета Statistica. Все данные выражались в виде «среднее \pm стандартное отклонение». Различия оценивались как значимые при p менее чем 0,05. Для ряда показателей вследствие сильной асимметрии их распределений данные представлены средним геометрическим и 68 % ДИ.

Результаты

Всего было обследовано 1600 человек; из них генотипирование было проведено 1548 обследуемым — 550 мужчинам (35,5 %) и 998 женщинам (64,5 %).

В ходе проведенного исследования установлено, что распространенность генотипов гена TCF7L2 среди жителей Санкт-Петербурга была следующей: GG — 59,6 %; TT — 4,9 %; GT — 35,5 %.

Частоты встречаемости аллелей оказались равны: G — 77,4 %; T — 22,6 %.

При сравнении клинических показателей пациентов, имеющих разный генотип, установлено, что женщины — носители T-аллеля (GT + TT генотип) имеют тенденцию к увеличению уровня общего холестерина (ОХ): 5,6 ммоль/л в сравнении с пациентками с GG-генотипом — 5,4 ммоль/л, $p = 0,04$ соответственно. В остальной группы пациентов с разными генотипами не отличались друг от друга (Табл. 1).

Кроме того, исследовалась связь между rs1225537 полиморфизмом и отдельными компонентами метаболического синдрома, такими как абдоминальное ожирение (АО), гипергликемия натощак, нарушение липидного обмена, артериальная гипертензия. Была выявлена ассоциация между носительством T-аллеля и наличием гипергликемии натощак. Так, среди женщин — носителей T-аллеля (TT + GT генотип) достоверно чаще встречались пациенты с гипергликемией натощак, чем среди пациенток с GG генотипом — в 21,8 % по сравнению с 16,1 % соответственно, $p = 0,02$ (Табл. 2).

Обсуждение

Известно, что ген TCF7L2 (ранее его называли TCF4) расположен в 10 хромосоме; он кодирует транскрипционный фактор, играющий важную роль в активации ряда генов, расположенных в Wnt сигнальном пути [7, 8]. Среди таких генов — гены глюкагона и глюкагонподобного пептида (GLP-1). Главными функциями GLP-1, вносящими вклад в уменьшение выработки постпрандиального уровня глюкозы, являются стимуляция секреции инсулина и уменьшение секреции глюкагона [9–11]. Ряд авторов показали, что ген TCF7L2 и Wnt сигнальный путь играют роль в подавлении процессов глюконогенеза в печени. Некоторые исследования продемонстрировали связь гена TCF7L2 с пролиферацией бета-клеток, и с экспрессией рецепторов инкретинов [12, 13]. Кроме того, существуют данные о связи данного гена не только с гипергликемией и СД, но и с риском развития атеросклероза [14]. Однако роль гена TCF7L2 и степень участия в Wnt сигнальном пути до конца неясны [15, 16]. Для гена TCF7L2

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ГЕНОТИПАМИ

Показатели	Генотипы				P1*	P2**
	GG (N=602)	GT (N=345)	TT (N=51)	GT+TT (N=396)		
Вес (кг)	72,3 ± 15,8	72,5 ± 16,1	70,6 ± 15,4	72,2 ± 16,0	0,72	0,93
Рост (см)	163,8 ± 6,2	162,9 ± 6,2	164,2 ± 6,4	163,0 ± 6,2	0,07	0,06
ИМТ (кг/м ²)	27,0 ± 5,9	27,3 ± 5,6	26,2 ± 5,2	27,1 ± 5,6	0,43	0,76
ОТ (см)	86,5 ± 14,2	86,9 ± 14,0	83,6 ± 12,6	86,4 ± 13,9	0,31	0,96
Глюкоза крови натощак (ммоль/л)	5,3; (4,4; 6,3)	5,3; (4,4; 6,4)	5,2; (4,3; 6,3)	5,3; (4,4; 6,4)	0,36	0,15
ХС (ммоль/л)	5,4 ± 1,1	5,6 ± 1,3	5,6 ± 1,2	5,6 ± 1,3	0,12	0,04
ЛПВП (ммоль/л)	1,45 ± 0,35	1,46 ± 0,34	1,51 ± 0,32	1,47 ± 0,33	0,51	0,50
ТГ (ммоль/л)	1,3; (0,8; 2,2)	1,3; (0,7; 2,2)	1,4; (0,8; 2,2)	1,3; (0,7; 2,2)	0,44	0,79
САД (мм рт ст)	126,1 ± 20,2	127,8 ± 20,6	124,9 ± 22,7	127,4 ± 20,8	0,37	0,31
ДАД (мм рт ст)	77,6 ± 11,6	78,7 ± 12,2	76,6 ± 11,3	78,4 ± 12,1	0,24	0,25

Примечание: Для показателей «Глюкоза» и «Триглицериды» (вследствие сильной асимметрии их распределения) подгруппы характеризуются средним геометрическим и 68 % ДИ; для остальных показателей приведены средние арифметические и стандартные отклонения.

* — величина p1 характеризует значимость различий между 3 генотипами — GG, GT и TT; ** — величина p2 характеризует значимость различий между аллелем T (GT+TT генотипы) и генотипом GG.

Таблица 2

ВСТРЕЧАЕМОСТЬ ОТДЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ГРУППАХ БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ГЕНОТИПАМИ ГЕНА TCF7L2

Группы больных		Генотипы (%)				P1*	P2**
		GG	GT	TT	GT + TT		
Пациенты с абдоминальным ожирением (ОТ ≥ 80 см; ОТ ≥ 94 см)	Мужчины	48,60 %	55,80 %	62,50 %	56,50 %	0,15	0,07
	Женщины	65,20 %	67,40 %	56,90 %	66,00 %	0,33	0,80
Пациенты с абдоминальным ожирением (ОТ ≥ 102 см; ОТ ≥ 80 см)	Мужчины	30,60 %	29,60 %	25,00 %	29,10 %	0,84	0,71
	Женщины	45,90 %	47,50 %	41,20 %	46,70 %	0,68	0,81
Пациенты с гипергликемией (глюкоза крови натощак ≥ 5,6 ммоль/л)	Мужчины	25,90 %	32,40 %	28,00 %	31,90 %	0,27	0,12
	Женщины	16,10 %	21,50 %	23,50 %	21,80 %	0,07	0,02
Низкий уровень ЛПВП (1,29 ммоль/л — ж., 1,03 ммоль/л — м.)	Мужчины	28,00 %	35,60 %	24,00 %	34,30 %	0,14	0,11
	Женщины	34,40 %	34,30 %	31,40 %	33,90 %	0,91	0,87
Высокий уровень ТГ (> 1,7 ммоль/л)	Мужчины	30,50 %	26,30 %	36,00 %	27,40 %	0,44	0,42
	Женщины	21,90 %	20,40 %	13,70 %	19,50 %	0,37	0,3

Примечание: * — величина p1 характеризует значимость различий между 3-мя генотипами GG, GT и TT; ** — величина p2 характеризует значимость различий между аллелем T (GT+TT генотипы) и генотипом GG

описано около 10 однонуклеотидных полиморфизмов, при этом наиболее четкая связь с развитием СД 2 типа показана для полиморфизма rs7903146 и rs1225537 [17]. Несмотря на то, что данных о связи гена TCF7L2, в частности rs1225537 полиморфизма с нарушением углеводного обмена, с СД 2 типа получено много, очевидно, что они отличаются в разных популяциях. Это можно объяснить разной частотой встречаемости аллеля риска в разных по-

пуляциях [17–20].

По данным мета-анализа, включившим 33 статьи, для rs1225537 полиморфизма гена TCF7L2 показано, что T-аллель ассоциирован с развитием СД 2 типа, но в общей популяции. Результаты другого мета-анализа свидетельствуют, что роль rs1225537 в развитии СД 2 типа меняется в зависимости от этнической принадлежности. Так, данные авторы установили, что среди европейцев и азиатов для

всех генотипов (GG, GT и TT rs1225537 полиморфизм) показана взаимосвязь с СД 2 типа, среди американцев показана взаимосвязь с СД 2 типа только для TT-генотипа и для носительства T-аллеля, а у африканцев ни один из перечисленных генотипов не связан с СД 2 типа [6]. Эти противоречия могут быть связаны с тем, что встречаемость аллеля риска среди азиатов составляет около 29, тогда как среди европейцев она колеблется от 22 до 50 %.

При анализе частоты встречаемости аллеля риска среди жителей Санкт-Петербурга установлено, что она составляет 22,6 %, что мало отличается от данного показателя в общей популяции (20 %).

В нашем исследовании при попытке установить взаимосвязь между rs1225537 полиморфизмом гена TCF7L2 и компонентами метаболического синдрома была показана связь лишь для гипергликемии. Возможно, увеличив объем выборки, добавив результаты генотипирования жителей других регионов России, а также проведя анализ сочетания аллелей риска двух генов — TCF7L2 и FTO, для которого подтверждена связь с избыточной массой тела и ожирением [21], удастся получить более полную картину об индивидуальном генетическом риске развития сердечно-сосудистой патологии.

Выводы

Среди жителей Санкт-Петербурга аллель риска гена TCF7L2 (rs1225537 полиморфизм) ассоциирован только с гипергликемией. Частота встречаемости аллеля риска в данном регионе схожа с данным показателем в общей популяции.

Литература

1. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. World health statistics 2012 // [Электронный ресурс]. URL: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/EN_WHS2013_Full.pdf
2. Mottillo S., Filion K.B., Genest J. et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56, № 14:1113–32.
3. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. // Профилактическая медицина. — 2013. — № 6. — С. 25–34.
4. Scott L.J., Mohlke R.L., Bonnycastle L.L. et al. Genome-Wide Association Study of Type 2 Diabetes in Finns Detects Multiple Susceptibility Variants // *Science.* — 2007. — № 316(5829). — P. 1341–1345.
5. Sladek R., Rocheleau G., Rung J. et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes // *Nature.* — 2007. — Feb 22. — P. 881–885.
6. Wang J., Zhang J., Li L. et al. Association of rs122537 in the TCF7L2 gene with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* — 2013. — Vol. 46, № 4. — P. 382–393.
7. Jin T., Liu L. The Wnt signaling pathway effector TCF7L2 and type 2 diabetes mellitus // *Molecular Endocrinology.* — 2008. — Vol. 22, № 11. — P. 2383–2392.
8. Helgason A., Palsson S., Thorleifsson G. et al. Refinding the impact of TCF7L2 gene variants on type 2 diabetes and adaptive evolution // *Nat. Genet.* — 2007. — Vol. 39, № 2. — P. 218–225.
9. Prunier C., Hocevar B.A., Howe P.H. et al. Wnt signaling: physiology and pathology // *Growth Factors.* — 2004. — Vol. 22, № 3. — P. 141–150.
10. Yi F., Brubaker P.L., Jin T. TCF-4 mediates cell type-specific regulation of proglucagon gene expression by beta-catenin and glycogen synthase kinase-3 beta // *J. Biol. Chem.* — 2005. — Vol. 280, № 2. — P. 1457–1464.
11. Grant S.F., Thorleifsson G., Reynisdottir I. et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes // *Nat. Genet.* — 2006. — № 38. — P. 320–323.
12. Scott L.J., Mohlke K.L., Bonnycastle L.L. et al. A genome-wide association study of 2 type diabetes in finns detects multiple susceptibility variants // *Science.* — 2007. — Vol. 316. — № 5829. — P. 1331–1336.
13. Mundellein A., Saely C.H., Geller-Rhomberg S. et al. Single nucleotide polymorphisms of TCF7L2 are linked to diabetic coronary atherosclerosis // *PLoS One.* — 2011. — Vol. 6, issue 3. — P. e17978.
14. Flores J.C. Newly identified loci highlight beta cell dysfunction as a key cause of type 2 diabetes: where are the insulin resistance genes? // *Diabetologia.* — 2008. — № 51. — P. 1100–1110.
15. Pearson E.R. Translating Tcf7L2: from gene to function // *Diabetologia.* — 2009. — № 52. — P. 1227–1230.
16. Lyssenko V., Lupi R., Marchetti P. et al. Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. — *J. Clin. Invest.* — 2007. — Vol. 117. — P. 2155–2163.
17. Cauchi S., Meyre D., Dina C. et al. 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. — Vol. 55, № 10. — P. 2903–2908.
18. Hayashi T., Iwamoto Y., Kaku K. et al. Replication study for the association of TCF7L2 with susceptibility to type 2 diabetes in a Japanese population // *Diabetologia.* — 2007. — Vol. 50, № 5. — P. 980–984.
19. Parra E.J., Cameron E., Simmonds L. et al. Association of TCF7L2 polymorphisms with type 2 diabetes in Mexico City // *Clin. Genet.* — 2007. — Vol. 71, № 4. — P. 359–366.
20. Dodhini D., Radha V., Dhar M. et al. The rs12255372 (G/T) and rs7903146 (C/T) polymorphisms of the TCF7L2 gene are association with type 2 diabetes mellitus in Asian Indians // *Metabolisms.* — 2007. — Vol. 56, № 9. — P. 1174–1178.
21. Хромова Н.В., Ротарь О.П., Ерина А.М. и др. Взаимосвязь rs9939609 полиморфизма гена FTO с метаболическим синдромом и его компонентами в Российской популяции // *Артериальная гипертензия.* — 2013. — Т. 19, № 4. — С. 311–319.