

Литература

1. Myres NM, Rootsi S, Lin AA at al. (18 co-authors). A major Y-chromosome haplogroup R1b Holocene era founder effect in Central and Western Europe // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2011. – Vol. 19, № 1. – P. 95–101.
2. Rootsi S, Myres NM, Lin A.A. (33 co-authors) Distinguishing the co-ancestries of haplogroup G Y-chromosomes in the populations of Europe and the Caucasus // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2012. – Vol. 20, № 12. – P. 1275–1282.
3. Semino O, Magri C, Benuzzi G. at al. (16 co-authors) Origin, diffusion, and differentiation of Y-chromosome haplogroups E and J: inferences on the neolithization of Europe and later migratory events in the Mediterranean area // *Am. J. Hum. Genet.* – 2004. – 74 (5). – P. 1023–1034.
4. Underhill P.A., Myres N.M., Rootsi S. (34 co-authors). Separating the post-Glacial coancestry of European and Asian Y chromosomes within haplogroup R1a // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2010. – 18 (4). P. 479–484.
5. Балаганская О.А. Полиморфизм Y хромосомы у тюркоязычного населения Алтая, Саян, Тянь-Шаня и Памира в контексте взаимодействия генофондов Западной и Восточной Евразии: Автореф. дис. канд. биол. наук. – М., 2011. – 26 с.
6. Тюркские народы Крыма: Караимы. Крымские татары. Крымчаки / Отв. ред. С.Я. Козлов, Л.В. Чижова. – М.: Наука, 2003. – 459 с.

AGDZHOYAN A.T.¹, **UTEVSKA O.M.**⁵, **SKHALYAKHO R.A.**², **DIBIROVA KH.D.**^{2,1},
POCHESHKHOVA E.A.^{3,2}, **YUSUPOV Y.M.**⁴, **MANSUROV R.I.**², **NAUMOVA E.A.**⁶,
ATRAMENTOVA L.A.⁵, **BALANOVSKA E.V.**², **BALANOVSKY O.P.**^{1,2}

¹ *Vavilov Institute for General Genetics, Russian Academy of Sciences*

Russia, 119991, Moscow, GSP-1, Gubkin 3, e-mail: aagdzhoyan@gmail.com

² *Research Centre of Medical Genetics of the Russian Academy of Medical Science*

Russia, Moscow

³ *Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia*

⁴ *Institute for Humanities Research of the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia*

⁵ *V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine*

⁶ *Lomonosov Moscow State University Moscow, Russia*

TRACES OF ANCIENT MIGRATIONS IN THE CRIMEAN AND KAZAN TATARS GENEPOOLS: THE ANALYSIS OF Y-CHROMOSOME POLYMORPHISM

Aims. The comparative analysis of gene pools of the Crimean and Kazan Tatars by the Y chromosome markers. **Methods.** The molecular, statistical and cartographical methods were used. **Results.** A high heterogeneity and lack of a dominant haplogroup were found for the gene pool of Crimean Tatars. **Conclusions.** The Crimean Tatars gene pool includes the «Middle Eastern», «Mediterranean» and, to a lesser extent, «Asian» haplogroups, and for Kazan Tatars the «Finno-Ugric» haplogroups are typical. The gene pools of the Crimean and Kazan Tatars are placed on the different «poles» of the genetic space of Eurasian Turkic peoples.

Key words: Y-chromosome haplogroup, population, gene pool, Crimean and Kazan Tatars.

АТРАМЕНТОВА Л.А.¹, **ГОРШУНСКАЯ М.Ю.**², **КАРАЧЕНЦЕВ Ю.И.**¹, **КРАВЧУН Н.А.**¹,
ТЫЖНЕНКО Т.В.¹, **ПОЧЕРНЯЕВ А.К.**¹, **ОПАЛЕЙКО Ю.А.**¹, **ПОЛТОРАК В.В.**¹

¹ *ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского АМН*

Украины»

Украина, 61002, Харьков, ул. Артёма, 10

² *Харьковская медицинская академия последипломного образования*

Украина, 61176, Харьков, ул. Корчагинцев, 58, e-mail: atramentova@yandex.ru

ЗНАЧЕНИЕ ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО ПОЛИМОРФИЗМА +276G/T ГЕНА АДИПОНЕКТИНА (ADIPOQ) В ФОРМИРОВАНИИ РИСКА САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Полиморфизм гена адипонектина (ADIPOQ) исследуется в связи с сахарным диабетом 2 типа и сердечно-сосудистыми проблемами [1]. Этот ген, включающий три экзона и два

интрона, находится в локусе 3q27 и экспрессируется в жировой ткани [2, 3]. Его продукт, адипонектин – гормон белковой природы, состоящий из 247 аминокислот [4], обладает противо-

воспалительным и антисклеротическим действием, повышает чувствительность к инсулину, регулирует β -окисление жирных кислот, поддерживает уровень глюкозы в скелетных мышцах и печени [5]. В настоящее время объектом внимания исследователей являются более десятка полиморфизмов этого гена, среди них часто изучаемая замена во втором интроне (+276G/T). Исследования, направленные на поиск связи между различными полиморфизмами гена ADI-

POQ и сахарным диабетом 2 типа в разных этнических группах, привели к неоднозначным выводам [6–14], что указывает на необходимость с осторожностью переносить результаты, полученные на одной этнической группе, на другие популяции. Цель данной работы: выяснить ассоциацию полиморфизма +276G/T гена ADIPOQ с сахарным диабетом 2 типа у славянского населения города Харькова – украинцев и русских.

Материалы и методы

Исследованы 544 больных сахарным диабетом 2 типа, находившихся на лечении в клинике ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского АМН Украины». Контрольную группу составили 140 человек, не состоящих в родстве, без признаков ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и сахарного диабета. Забор образцов крови здоровых людей произведён на базе Харьковской областной станции переливания крови с письменного согласия доноров. ДНК выделена из лейкоцитов при помощи ионообменной смолы Chelex-100 [15]. Однонуклеотидную замену +276G/T (rs1501299), определяли с помощью полимеразной цепной реакции на программируемом термоциклере фирмы «Biometra» (Германия) с последующей рестрикцией продуктов амплификации. Для амплификации фрагмента гена ADIPOQ, содержащего полиморфный сайт +276G/T, использованы прямой (ADIPOQ276F

ggcctctttcatcacagacc) и обратный (ADIPOQ276R agatgcagcaagcscsaaagt) праймеры. В качестве маркера молекулярной массы была использована ДНК pUC19, гидролизованная эндонуклеазой MspI. Разделение фрагментов ДНК после рестрикции эндонуклеазой BsmI (MvaI269I) проводили с помощью электрофореза в 2 % агарозном геле [16]. Наличие сайта рестрикции на электрофореграмме проявляется в виде двух фрагментов ДНК длиной 148 и 48 п.о., что соответствует гомозиготному генотипу GG. При отсутствии сайта рестрикции на электрофореграмме выявляется фрагмент длиной 196 п.н., что соответствует генотипу TT. Гетерозиготному генотипу GT соответствуют три фрагмента ДНК длиной 196, 148 и 48 п.о. (рис.)

Статистически значимые различия по частоте аллелей и генотипов у представителей разного пола и национальности выявлены не были, поэтому анализ проводили без учёта

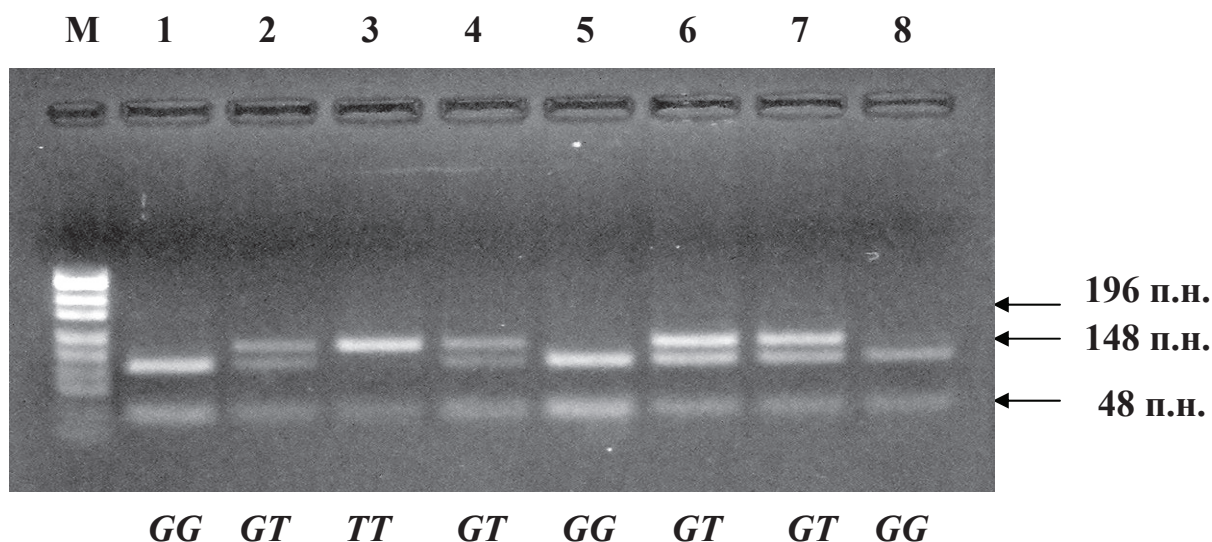


Рис. Электрофореграмма продуктов ПЦР последовательности ДНК, генотипированной по однонуклеотидному полиморфизму +276G/T гена ADIPOQ (M – маркер молекулярной массы ДНК pUC19, гидролизованной эндонуклеазой MspI.; 1-8 – ДНК больных сахарным диабетом 2 типа с различными генотипами)

половой и этнической принадлежности обследованных. Рассчитаны частоты аллелей, отношение шансов OR (Odds Ratio) с 95 %-ным доверительным интервалом, тетрахорический показатель связи γ , чувствительность, специфичность, прогностическая значимость теста на наличие наследственной предрасположенности. Провер-

ку статистических гипотез о равенстве частот аллелей в основной и контрольной группах, равенстве фактических и теоретических распределений генотипов проводили, используя критерия χ^2 с поправкой Йейтса, на уровне значимости $p \leq 0,05$ [17].

Результаты и обсуждение

Результаты генотипирования, представленные в таблице, свидетельствуют о некоторых различиях в частотах генотипов и аллелей между группой больных сахарным диабетом 2 типа и контрольной.

Мажорным аллелем в исследованных группах является G. В контрольной группе его частота 0,693, у больных 0,601. Соответственно, в группе больных повышена частота минорного аллеля T (0,399 против 0,307 в контроле). Попу-

ляционная частота аллеля T, рассчитанная как средняя взвешенная с учётом того, что больные сахарным диабетом 2 типа в изученном населении составляют 3,7 % [18], равняется $p_T=0,311$ ($p_G=0,689$). Распределение генотипов в каждой группе близко к равновесию Харди-Вайнберга, при этом в группе больных повышен удельный вес гомозигот TT (16,9 против 8,6 % в контроле), соответственно понижен процент оппозитных гомозигот (37,1 против 47,1 %).

Таблица. Распределение генотипов у больных сахарным диабетом 2 типа и здоровых людей

Группа	Генотипы, <i>n</i> (%)			p_G
	GG	GT	TT	
Контрольная	66 (47,1)	62 (44,3)	12 (8,6)	0,693
Больные СД 2	202 (37,1)	250 (46,0)	92 (16,9)	0,601

Примечания: *n* – число наблюдений, p_G – частота аллеля G, СД 2 – сахарный диабет 2 типа.

Рассчитан тетрахорический показатель связи между заболеванием (сахарным диабетом 2 типа) и генотипом TT, обнаружена слабая статистически значимая связь ($\gamma=0,09$; $\chi^2=5,3$; $\chi^2(0,05)=3,8$; $p<0,05$). Ассоциация между заболеванием и наличием аллеля T в гомо- и гетерозиготном состоянии описывается статистиками $\gamma=0,07$; $\chi^2=7,5$; $\chi^2(0,01)=6,6$; $p<0,01$. Гомозиготность по минорному аллелю увеличивает вероятность развития сахарного диабета 2 типа (OR=2,00; 95 % ДИ 1,05-3,78; $p<0,05$), а гомозиготность по мажорному аллелю снижает эту вероятность (OR=0,66; 95 % ДИ 0,45-0,96; $p<0,05$). Вместе с тем, последующие расчёты привели к выводу, что тестирование генотипа TT, как предиктора наследственной предрасположенности к сахарному диабету 2 типа, нецелесообразно при массовом скрининге, так как чувствительность

теста в изученном населении составляет всего 17 %, а специфичность 91 %. Не оправдано также использование этого теста в индивидуальном прогнозировании, поскольку генотип TT указывает на наличие наследственной предрасположенности с вероятностью лишь 7,6 %, а при наличии аллеля G в гомо- или гетерозиготе вероятность формирования сахарного диабета у носителя данного аллеля составляет 3,4 %. Невысокая прогностическая значимость ДНК-полиморфизмов в отношении наследственной предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям – факт общеизвестный [19]. Тем не менее, данные полиморфизмы могут служить дополнительными тестами в комплексе с семейной историей, а также оправдавшими себя фенотипическими характеристиками.

Литература

1. Lu Qi, Tricia Li, Eric Rim et. al. The +276 polymorphism of the APM1 gene, plasma adiponectin concentration, and cardiovascular risk in diabetic men // Diabetes. – 2005. – Vol.54. – P. 1607–1610.
2. GenBank: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>. GenBank is the NIH genetic sequence database, an annotated collection of all publicly available DNA sequences.
3. Yang W.S., Tsou P.L., Lee W.J. et.al. Allele-specific differential expression of a common adiponectin gene polymorphism related to obesity // J Mol Med 2003, 81:428-434.
4. Sun Y, Xun K, Wang C et. al. Adiponectin, an unlocking adipocytokine // Cardiovasc Ther. – 2009. – Vol. 27, № 1. – P. 59–75.

5. Fumeron F., Aubert R., Siddiq A., Betoulle D., Péan F., Hadjadj S., Tichet J., Wilpart E., Chesnier M.-C., Balkau B., Froguel P., Marre M. Adiponectin gene polymorphisms and adiponectin levels are independently associated with the development of hyperglycemia during a 3-year period // *Diabetes*. – 2004. – Vol. 53. – P. 1150–1157.
6. Hu F.B., Doria A., Meigs J.D. et al. Genetic variation of the adiponectin locus and risk of type 2 diabetes in women // *Diabetes*. – 2004. – Vol. 53. – P. 209–231.
7. Ohashi K., Ouchi N., Kihara S., et al. Adiponectin 1164T mutation is associated with the metabolic syndrome and coronary artery disease // *J. Am. Coll Cardiol*. – 2004. – P. 1195–2000.
8. Tso A.W.K., Sham P.C., Wat N.M.S., Xu A., Cheung B.M.Y., Rong R, Fong C.H.Y., Xu J.Y., Cheng K.K.Y., Janus E.D., Lam K.S.L. Polymorphism of the gene encoding adiponectin and outcome of Chinese subjects with impaired glucose tolerance: a 5-year follow-up study // *Diabetologia*. – 2006. – Vol. 49. – P. 1806–1815.
9. Vasseur F., Helbecque N., Dina C. et al. Single-nucleotide polymorphism haplotypes in both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocyte-secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians // *Hum Mol Genet*. – 2002. – Vol.11. – P. 2607–2614.
10. Stumvoll M., Tschrirter O., Fritsche A. et al. Association of the T-G polymorphism in adiponectin (exon 2) with obesity and insulin sensitivity // *Diabetes*. – 2002. – Vol. 51. – P. 37–41.
11. Menzaghi C., Ercolo T., Paola RD et al. A haplotype at the adiponectin locus is associated with obesity and other features of the insulin resistance syndrome // *Diabetes*. – 2002. – Vol. 51. – P. 2306–2312.
12. Hara K., Boutin P., Mori Y. et al. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population // *Diabetes*. – 2002. – Vol. 51. – P. 536–540.
13. Ukkola O, Ravussin E, Jacobson P, Sjostrom L, Bouchard C. Mutations in the adiponectin gene in lean and obese subjects from the Swedish obese subjects cohort // *Metabolism* – 2003. – Vol. 52. – P. 881–884.
14. Vozarova de Courten B., Hanson R.L., Funahashi T. et al. Common polymorphisms in the adiponectin gene ACDC are not associated with diabetes in Pima Indians // *Diabetes*. – 2005. – Vol. 54. – P. 284–289.
15. Walsh P.S., Metzger D.A., Higuchi R. Chelex 100 as a medium for extraction of DNA for PCR-based typing from forensic material // *BioTechniques*. – 1991. – №10. – P. 506–513.
16. Reddy, M.N. association of adiponectin gene functional polymorphisms (+45 T/G and +276 G/T) with obese Breast Cancer / M.N. Reddy, K. Kumar, K. Jamil // *J. Mol. Biomark. Diagn*. – 2012. – Vol. 3. – P. 1–6.
17. Armitage P., Berry G. *Statistical Methods in Medical Research* // 3rd ed. Blackwell Scientific Publications. – London, 1994. – 620 p.
18. Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2010 рік. Київ. – 2011. – 32 с.
19. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. В.С. Баранова. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.

ATRAMENTOVA L.A.¹, GORSHUNSKAYA M.Y.², KARACHENTSEV Y.I.¹, KRAVCHUN N.A.¹, TYZHNEKO T.V.¹, POCHERNIAEV A.K.¹, OPALEIKO J.A.¹, POLTORAK V.V.¹

¹ V. Danilevsky Institute of Endocrine pathology problems at NAMS of Ukraine

Ukraine, 61002, Kharkov, Artema str., 10

² Kharkiv Postgraduate Medical Academy

Ukraine, 61176, Kharkov, Korchagintsev str., 58, e-mail: atramentova@yandex.ru

ROLE OF SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM +276G/T OF ADIPONECTIN GENE (ADIPOQ) IN RISK OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS DEVELOPMENT

Aim. To examine the association of single nucleotide polymorphism (SNP) +276G/T *ADIPOQ* gene with Type 2 diabetes mellitus in slavonic population of Kharkov – Ukrainians and Russians. **Methods.** SNP *ADIPOQ* was detected in 544 type 2 diabetic patients and 140 subjects without ischemic heart disease, arterial hypertension and diabetes. Genotyping of the SNP was performed by using the polymerase chain reaction – restriction fragments length polymorphism method. The statistical analysis was made, genotype and allele frequencies were tested by χ^2 . The Odds Ratio (OR) was calculated and a 95 % confidence interval (CI) was provide. **Results.** The genotype frequencies were consistent with Hardy-Weinberg equilibrium in both groups. Frequency of G allele is 0.69 in control group, and 0.60 in patients. The TT genotype was present in 8.6 % of control subjects, and in 16.6 % of patients ($p < 0.05$). The TT genotype was associated with increased risk for type 2 diabetes mellitus (OR=2.00; CI 1.05-3.78; $p < 0,05$). Homozygosity for major allele was associated with decreased risk of disease (OR=0.66; CI 0,45-0,96 $p < 0,05$). **Conclusion.** The TT genotype is a factor of increased risk for type 2 diabetes mellitus in the slavonic population.

Key words: SNP 276 G/T adiponectine *ADIPOQ*, type 2 diabetes mellitus.