



УДК 575.174.015.3:616.379-008.64-092

DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-2

Ю.Э. Азарова¹,
Е.Ю. Клёсова¹,
С.Ю. Сакали²,
А.П. Ковалев³

Вклад полиморфизма rs11927381 гена *IGF2BP2*
в патогенез сахарного диабета 2 типа

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

² Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Курская городская больница №6» Комитета здравоохранения Курской области, ул. Союзная, д. 30, г. Курск, 305022, Российская Федерация

³ Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Курская областная клиническая станция переливания крови» Комитета здравоохранения Курской области, ул. Кольцова, д. 11, г. Курск, 305035, Российская Федерация
Автор для переписки: Ю.Э. Азарова (azzzzar@yandex.ru)

Аннотация

Актуальность: Дисфункция бета-клеток поджелудочной железы, наряду с инсулинорезистентностью периферических тканей, является ключевым звеном патогенеза сахарного диабета 2 типа. В этой связи значительный интерес представляет изучение роли полиморфизмов генов, непосредственно участвующих в работе бета-клеток островков Лангерганса, в формировании предрасположенности к заболеванию. **Цель исследования:** Изучить связь полиморфного варианта гена кодирующего белок 2 связывающий мРНК инсулиноподобного фактора роста 2, *IGF2BP2*, (T>C, rs11927381) с риском развития СД2 у жителей Курской области. **Материалы и методы:** В исследование были включены 559 больных СД2 и 540 практически здоровых добровольцев. Генотипирование полиморфизма гена *IGF2BP2* (T>C, rs11927381) было выполнено с использованием технологии iPLEX на геномном времяпролетном масс-спектрометре MassArray Analyzer 4 (Agena Bioscience). Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью онлайн программы SNPStats. **Результаты:** Частота встречаемости генотипа C/C была значимо выше в группе больных СД2 по сравнению с группой контроля (OR 1,75; 95%CI 1,25-2,44; P=0,0026). Ассоциация сохранила значимость и после введения поправок на пол, возраст и индекс массы тела (OR 1,87; 95%CI 1,26-2,78; P=0,0054). Стратифицированный анализ по полу показал, что выявленная ассоциация была характерна только для мужчин (OR 2,27; 95%CI 1,17-4,40; P=0,041), в то время как у женщин ассоциация не наблюдалась (P>0,05). Генотипы C/T и C/C были ассоциированы со снижением содержания общего холестерина и липопротеинов низкой плотности у больных СД2 (P<0,05). **Заключение:** Установленная ассоциация указывает на вовлеченность гена *IGF2BP2* в формирование предрасположенности к СД2. Изучаемый вариант rs11927381 также связан с более низким содержанием общего холестерина и липопротеинов низкой плотности у пациентов с СД2, что может быть следствием эффектов SNP на эпигенетическом уровне. **Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа; однонуклеотидный полиморфизм; *IGF2BP2*; генетическая предрасположенность

Для цитирования: Азарова ЮЭ, Клёсова ЕЮ, Сакали СЮ, и др. Вклад полиморфизма rs11927381 гена *IGF2BP2* в патогенез сахарного диабета 2 типа. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(1):9-19. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-2

Iuliia E. Azarova¹,
Elena Yu. Klyosova¹,
Svetlana Yu. Sakali²,
Alexey P. Kovalev³

**Contribution of rs11927381 polymorphism
of the *IGF2BP2* gene to the pathogenesis
of type 2 diabetes**

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

² Kursk City Hospital N 6,
30 Soyuznaya St., Kursk, 305022, Russia

³ Kursk Regional Clinical Station of Blood Transfusion,
11 Koltsova St., Kursk, 305035, Russia

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

Abstract

Background: Pancreatic beta-cell dysfunction, along with the insulin resistance of peripheral tissues, is a key element in the pathogenesis of type 2 diabetes (T2D). In this regard, of considerable interest is the study of the role of polymorphisms of the genes directly involved in the work of the beta cells of the islets of Langerhans in the formation of susceptibility to the disease. **The aim of the study:** To study the relationship of the polymorphic variant of the gene encoding insulin like growth factor 2 mRNA binding protein 2, *IGF2BP2*, (T>C, rs11927381) with the risk of developing T2D in the residents of the Kursk region. **Materials and methods:** The study included 559 patients with type 2 diabetes and 540 healthy volunteers. Genotyping of the *IGF2BP2* gene polymorphism (T>C, rs11927381) was performed using iPLEX technology on a genomic time-of-flight mass spectrometer MassArray Analyzer 4 (Agena Bioscience). Statistical analysis was performed with the use of the online program SNPStats. **Results:** The frequency of the C/C genotype was significantly higher in the group of patients with T2D compared with the control group (OR 1.75; 95% CI 1.25-2.44; P=0.0026). The association retained its significance after adjustment for sex, age and body mass index (OR 1.87; 95% CI 1.26-2.78; P=0.0054). A gender-stratified analysis showed that the identified association was typical only for men (OR 2.27; 95% CI 1.17-4.40; P=0.041), while in women it was not observed (P>0.05). C/T and C/C genotypes were associated with a decrease in total cholesterol and low-density lipoproteins in patients with T2D (P<0.05). **Conclusion:** The established association indicates the involvement of the *IGF2BP2* gene in the formation of susceptibility to T2D. The studied variant of rs11927381 is also associated with lower levels of total cholesterol and low-density lipoproteins in type 2 diabetic patients that may account for the SNP effects on epigenetic markers, such as methylation and acetylation.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; single nucleotide polymorphism; *IGF2BP2*; genetic predisposition

For citation: Azarova IE, Klyosova EYu, Sakali SYu, et al. Contribution of rs11927381 polymorphism of the *IGF2BP2* gene to the pathogenesis of type 2 diabetes. Research Results in Biomedicine. 2020;6(1):9-19. (In Russian) DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-2

Введение. Распространенность сахарного диабета стремительно растет во всем мире, и по данным Международной диабетической федерации, на сегодняшний день составляет более 425 млн человек [1]. На конец 2018 года в России насчитывалось 4,58 млн больных диабетом, 92,6% которых (4,24 млн человек) страдают сахарным диабетом 2 типа (СД2) [2]. За период с 2000 по 2018 гг число больных СД2 в нашей стране выросло более чем в 2 раза. Всероссийское эпидемиологическое исследование NATION выявило диабетическую гипергликемию у 5,4% участников исследования в возрасте 20-79 лет, что увеличивает общее число пациентов до 8 млн человек [3].

Заболевание представляет собой серьезную многофакторную патологию, в реализации фенотипа которой принимают участие генетические и средовые факторы. Полногеномные ассоциативные исследования, проведенные за последние 12 лет и включавшие более миллиона больных и трех миллионов здоровых лиц, выявили сотни однонуклеотидных вариантов, связанных с риском развития СД2 [4]. Значительная часть обнаруженных полиморфизмов локализована в некодирующих областях генома или межгенных пространствах, что осложняет интерпретацию полученных данных. Локусы, биологическую роль которых удалось установить, в большей степени влияют на бета-клетки поджелудочной железы, определяя их количество, массу, функциональную активность, чувствительность к уровню глюкозы в крови, а также выживаемость в условиях глюкозо- и липотоксичности. Гораздо меньшее количество вариантов ассоциировано с изменениями в сигнализации инсулина в периферических тканях, приводящих к инсулинорезистентности [5]. Помимо снижения чувствительности периферических тканей к инсулину и нарушения его

продукции поджелудочной железой, существующая сегодня концепция патогенеза СД2 включает увеличение продукции глюкозы печенью, усиление секреции глюкагона островками Лангерганса, уменьшение синтеза гормонов желудочно-кишечного тракта инкретиннов, повышение реабсорбции глюкозы почками, усиление всасывания глюкозы в кишечнике, а также повышение активности центров аппетита в гипоталамусе. Перечисленные восемь звеньев составляют так называемый «угрожающий октет» DeFronzo [6], любой компонент которого может способствовать развитию хронической гипергликемии и нарушению практически всех видов обмена.

Одним из генов, связь которого с СД2 была впервые установлена в полногеномных исследованиях, является ген *IGF2BP2*, кодирующий белок 2 связывающий мРНК инсулиноподобного фактора роста 2 [7]. Ассоциация полиморфного варианта rs11927381 с риском СД2 была выявлена на этнически гетерогенной популяции и ни разу не была реплицирована.

Цель исследования. Изучение связи полиморфизма гена *IGF2BP2*, (rs11927381, T>C) с риском развития СД2 у жителей Курской области.

Материалы и методы исследования. Протокол исследования был одобрен Региональным этическим комитетом при КГМУ. В исследование вошли 559 больных СД2 (155 мужчин и 404 женщины) со средним возрастом $62,2 \pm 7,5$ лет, находившихся на стационарном лечении в эндокринологическом отделении Курской городской клинической больницы скорой медицинской помощи с января по декабрь 2018 года. Диагноз СД2 устанавливали на основе критериев ВОЗ [8, 9]. Группу контроля составили 540 практически здоровых добровольцев (239 мужчин и 301 женщина) со средним возрастом $61,1 \pm 5,9$ лет, доноров Областной станции переливания

крови, как было описано нами ранее [10, 11]. У всех участников исследования на основе письменного информированного согласия проводили забор 5 мл венозной крови натощак в вакуумные пробирки Vacuette с ЭДТА в качестве антикоагулянта. Геномную ДНК выделяли с помощью биохимического набора QIAamp DNA BloodMiniKit (Qiagen) на автоматической станции для экстракции белков и нуклеиновых кислот QiaCube (Qiagen). Генотипирование полиморфизма гена *IGF2BP2* (T>C, rs11927381) было выполнено с использованием технологии iPLEX на геномном масс-спектрометре MassArrayAnalyzer 4 (AgenaBioscience). Для проведения биохимических исследований 5 мл крови натощак забирали в вакуумные пробирки с гепарином лития. Концентрации глюкозы, гликированного гемоглобина, триглицеридов, общего холестерина и его подфракций определяли наборами фирмы «Диакон-ДС» на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Clima MC-15 (RAL).

Биоинформатический анализ проводили с применением инструментов STRING (<https://string-db.org>) для визуальной оценки белковых партнеров *IGF2BP2*; GeneOntology (<http://geneontology.org>) для поиска общих генных онтологий партнеров *IGF2BP2*; mQTLDatabase (<http://www.mqtl.org>) и ENCODE (<https://www.encodeproject.org>) для изучения влияния изучаемого SNP на статус метилирования гена и другие эпигенетические метки. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью онлайн программы SNPStats (<https://www.snpstats.net/start.htm>). Тестировали пять генетических моделей: кодоминантную, доминантную, рецессивную, сверхдоминантную и log-аддитивную. Ассоциация считалась значимой при $P < 0,05$. Для проверки нормальности распределения биохимических показателей использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Переменные, имеющие нормальное распределение, были описаны с использованием среднего значения (Mean) и стандартного отклонения (St.Dv.) в виде

Mean±St.Dv. В качестве теста статистической значимости использовали тест Стьюдента. Показатели с ненормальным распределением описывали с использованием медианы (Median), первого (Q1) и третьего (Q3) квартилей, в виде: Median [Q1; Q3]. В качестве теста статистической значимости в таких случаях применяли критерий Манна-Уитни. Обнаруженные отличия групп принимались за статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Демографические и лабораторные характеристики больных и здоровых приведены в таблице 1. Стаж диабета составил 10,6 лет. Наследственная отягощенность присутствовала у трети пациентов. Подавляющее большинство больных также страдали артериальной гипертензией, у 31,8% больных была установлена одна из форм ишемической болезни сердца. Анализ результатов биохимического исследования крови выявил классические для СД2 гипергликемию, повышение уровня гликированного гемоглобина, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, триацилглицеролов на фоне снижения содержания липопротеинов высокой плотности.

Данные по частотам аллелей и генотипов *IGF2BP2* у больных и здоровых лиц представлены в таблице 2.

Частота встречаемости генотипа C/C была значимо выше в группе больных СД2 по сравнению с группой контроля (OR 1,75; 95%CI 1,25-2,44; $P=0,0026$, кодоминантная модель). Ассоциация сохранила значимость и после введения поправок на пол, возраст и индекс массы тела (OR 1,87; 95%CI 1,26-2,78; $P=0,0054$, кодоминантная модель). Стратифицированный анализ по полу (табл. 3) показал, что выявленная ассоциация была характерна только для мужчин (OR 2,27; 95%CI 1,17-4,40; $P=0,041$, кодоминантная модель), в то время как у женщин после введения поправок на возраст и индекс массы тела ассоциация не наблюдалась ($P > 0,05$). Тем не менее, частота минорного аллеля C была значимо выше у пациентов с СД2 как в общей выборке, так и в подгруппах мужчин и женщин.

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели участников исследования

Table 1

Clinical and laboratory characteristics of the study participants

Параметры сравнения	Контроль, n=540	Больные СД2, n=559	P
Возраст, ср.±ст.откл.	61,1±5,9	62,2±7,5	0,17
Число мужчин, n (%)	239 (44,2)	155 (27,7)	<0,0001
Индекс массы тела, кг/м ²	26,4±4,6	32,7±4,9	<0,0001
Стаж диабета, Ме [Q1; Q3]	-	10,6 [3; 12]	-
Наследственная отягощенность, n (%)	-	186 (33,3)	-
Артериальная гипертония, n (%)	-	469 (83,9%)	-
ИБС, n (%)	-	178 (31,8)	-
HbA _{1c} (%), Ме [Q1; Q3]	4,69 [4,12; 4,97]	8,90 [7,97; 10,80]	<0,0001
Глюкоза крови натощак, Ме [Q1; Q3]	4,56 [4,41; 4,88]	11,70 [9,34; 15,11]	<0,0001
Общий холестерин (ммоль/л), Ме [Q1; Q3]	3,11 [2,89; 3,18]	4,81 [4,10; 6,04]	<0,0001
ЛПН (ммоль/л), Ме [Q1; Q3]	1,77 [1,51; 1,76]	3,12 [2,48; 4,09]	<0,0001
ЛВП (ммоль/л), Ме [Q1; Q3]	1,38 [1,32; 1,67]	0,82 [0,74; 1,08]	<0,0001
ТАГ (ммоль/л), Ме [Q1; Q3]	1,13 [0,92; 1,36]	2,27 [1,85; 3,02]	<0,0001

Примечание: ЛНП – липопротеины низкой плотности; ЛВП – липопротеины высокой плотности; ТАГ – триацилглицеролы

Note: ЛНП – low density lipoproteins; ЛВП – high density lipoproteins; ТАГ – triacylglycerols

Таблица 2

Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей изучаемого гена

Table 2

Comparative analysis of frequencies of the studied gene genotypes and alleles

Модель	Генотип / Аллель	Контроль, n=540	Больные СД2, n=559	OR (95% CI)	P	OR* (95% CI)	P*
-	C	35,9	43,6	1,38 (1,16-1,63)	0,00026	-	-
Кодоминантная	T/T	238 (44,1%)	195 (34,9%)	1,00	0,0026	1,00	0,0054
	C/T	216 (40%)	241 (43,1%)	1,36 (1,05-1,77)		1,40 (1,02-1,92)	
	C/C	86 (15,9%)	123 (22%)	1,75 (1,25-2,44)		1,87 (1,26-2,78)	
Доминантная	T/T	238 (44,1%)	195 (34,9%)	1,00	0,0018	1,00	0,0039
	C/T-C/C	302 (55,9%)	364 (65,1%)	1,47 (1,15-1,88)		1,53 (1,14-2,05)	
Рецессивная	T/T-C/T	454 (84,1%)	436 (78%)	1,00	0,01	1,00	0,013
	C/C	86 (15,9%)	123 (22%)	1,49 (1,10-2,02)		1,58 (1,10-2,26)	
Сверхдоминантная	T/T-C/C	324 (60%)	318 (56,9%)	1,00	0,3	1,00	0,38
	C/T	216 (40%)	241 (43,1%)	1,14 (0,89-1,45)		1,14 (0,85-1,52)	
Log-аддитивная	---	---	---	1,33 (1,13-1,56)	0,0006	1,37 (1,13-1,66)	0,0012

Примечание: OR* (95% CI) – отношение шансов и доверительный интервал при поправке на пол, возраст и ИМТ; P* – уровень значимости при поправке на пол, возраст и ИМТ

Note: OR* (95% CI) – odds ratio and confidence interval when adjusted for gender, age and BMI; P* – significance level when adjusted for gender, age and BMI

Таблица 3

Стратифицированный по полу сравнительный анализ частот генотипов и аллелей изучаемого гена

Table 3

Gender-stratified comparative analysis of frequencies of the studied gene genotypes and alleles

Модель	Гено-тип/Алле-ль	Контроль, n=540	Больные СД2, n=559	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)*	P*
Мужчины							
-	C	36,2	48,4	1,65 (1,24-2,21)	0,001	-	-
Кодоминантная	T/T	103 (43,1%)	44 (28,4%)	1,00	0,0049	1,00	0,041
	C/T	99 (41,4%)	72 (46,5%)	1,70 (1,07-2,71)		1,59 (0,93-2,73)	
	C/C	37 (15,5%)	39 (25,2%)	2,47 (1,39-4,37)		2,27 (1,17-4,40)	
Доминантная	T/T	103 (43,1%)	44 (28,4%)	1,00	0,0029	1,00	0,023
	C/T-C/C	136 (56,9%)	111 (71,6%)	1,91 (1,24-2,95)		1,78 (1,08-2,93)	
Рецессивная	T/T-C/T	202 (84,5%)	116 (74,8%)	1,00	0,018	1,00	0,061
	C/C	37 (15,5%)	39 (25,2%)	1,84 (1,11-3,04)		1,76 (0,98-3,16)	
Сверхдоминантная	T/T-C/C	140 (58,6%)	83 (53,5%)	1,00	0,33	1,00	0,49
	C/T	99 (41,4%)	72 (46,5%)	1,23 (0,82-1,84)		1,18 (0,74-1,90)	
Log-аддитивная	---	---	---	1,59 (1,20-2,10)	0,0012	1,52 (1,09-2,10)	0,012
Женщины							
-	C	35,7	41,7	1,29 (1,04-1,60)	0,023	-	-
Кодоминантная	T/T	135 (44,9%)	151 (37,4%)	1,00	0,099	1,00	0,32
	C/T	117 (38,9%)	169 (41,8%)	1,29 (0,93-1,80)		1,24 (0,83-1,86)	
	C/C	49 (16,3%)	84 (20,8%)	1,53 (1,01-2,34)		1,44 (0,87-2,41)	
Доминантная	T/T	135 (44,9%)	151 (37,4%)	1,00	0,046	1,00	0,17
	C/T-C/C	166 (55,1%)	253 (62,6%)	1,36 (1,01-1,85)		1,30 (0,90-1,89)	
Рецессивная	T/T-C/T	252 (83,7%)	320 (79,2%)	1,00	0,13	1,00	0,28
	C/C	49 (16,3%)	84 (20,8%)	1,35 (0,91-1,99)		1,30 (0,81-2,07)	
Сверхдоминантная	T/T-C/C	184 (61,1%)	235 (58,2%)	1,00	0,43	1,00	0,61
	C/T	117 (38,9%)	169 (41,8%)	1,13 (0,83-1,53)		1,10 (0,76-1,59)	
Log-аддитивная	---	---	---	1,25 (1,02-1,53)	0,033	1,21 (0,94-1,55)	0,13

Примечание: OR* (95% CI) – отношение шансов и доверительный интервал при поправке на пол, возраст и ИМТ; P* – уровень значимости при поправке на пол, возраст и ИМТ

Note: OR* (95% CI) – odds ratio and confidence interval when adjusted for gender, age and BMI; P* – significance level when adjusted for gender, age and BMI

Мы также проанализировали связь всех количественных биохимических показателей, измеренных в плазме крови больных и здоровых, с генотипами *IGF2BP2* (табл. 4). Как оказалось, генотипы C/T и C/C ассоциированы со снижением содержания общего холестерина на 0,31 и 0,32 ммоль/л, соответственно (P=0,036,

кодоминантная модель). Кроме того, генотип C/C связан и со снижением уровня липопротеинов низкой плотности на 0,45 ммоль/л у больных СД2 (P=0,041, кодоминантная модель). Значимых взаимосвязей *IGF2BP2* с другими метаболическими показателями выявлено не было.

Таблица 4
Ассоциации генотипов *IGF2BP2* показателями липидного обмена пациентов с СД2
Table 4
Associations of *IGF2BP2* with parameters of lipid metabolism of type 2 diabetic patients

Генотип	n	Ср.±ст.откл., ммоль/л	Отличие (95% CI)	P
Общий холестерин				
T/T	192	5,19±0,1	0,00	0,036^{CD}
T/C	238	4,88±0,08	-0,31 (-0,56 - -0,05)	
C/C	119	4,88±0,12	-0,32 (-0,62 - -0,01)	
ЛНП				
T/T	142	3,55±0,12	0,00	0,041^{CD}
T/C	169	3.28±0.1	-0.27 (-0.57 - 0.03)	
C/C	84	3.10±0.14	-0.45 (-0.82 - -0.09)	

Примечание: CD – кодоминантная модель
Note: CD – codominant model

Инструмент STRING выявил функциональных партнеров *IGF2BP2* (рис. 1): ими являются белки, принадлежащие к семейству инсулиноподобных факторов роста (*IGF2*, *IGFBP1*, *IGFBP2*, *IGFBP3*, *IGFBP4*, *IGFBP5*, *IGFBP6*, *IGF1R*, *IGF2R*), белки Wnt-сигнального пути (*TCF7L2*, *EP300*, *CTNNB1*, *MYC*, *CREBBP*, *TLE1*, *TLE3*, *TLE4*, *NLK*, *AXIN2*), а также белки,

регулирующие глюкозостимулированную секрецию инсулина (*HHEX*, *CDKAL1*, *JAZF1*, *FTO*, *THADA*, *CDC123*, *SLC30A8*, *KCNJ11*, *ABCC8*, *ABCC9*). Таким образом, *IGF2BP2*, совместно с другими белками сети, участвует в процессинге проинсулина, регуляции синтеза рецепторов кинкретинам, активации пролиферации бета-клеток и подавлении их апоптоза [12-14].

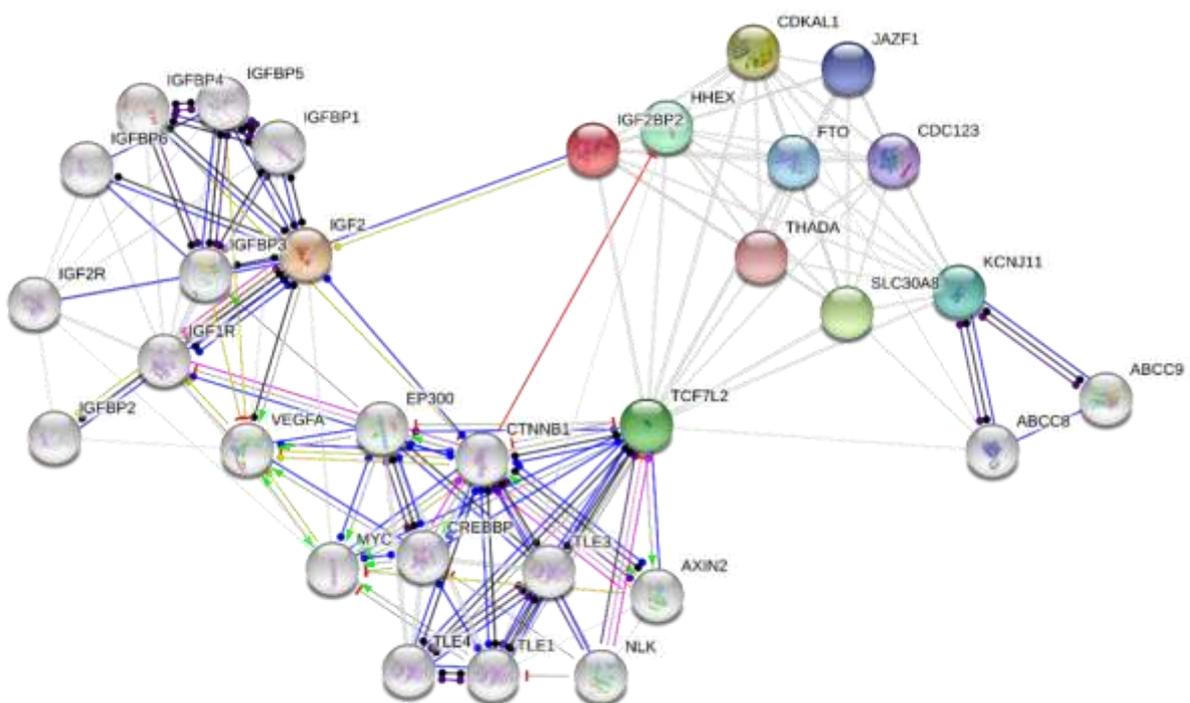


Рис. 1. Сеть белковых партнеров *IGF2BP2*
Fig. 1. *IGF2BP2* protein network

Согласно экспериментальным данным по оценке эффектов однонуклеотидных вариантов ДНК на статус метилирования генов mQTL, аллель Crs11927381 связан с гипометилированием *IGF2BP2* (табл. 5), а, следовательно, с увеличением экспрессии этого гена в различные периоды жизни. Действительно, Marselli и соавторы [15] показали повышенную концентрацию

мРНК *IGF2BP2* в бета-клетках островкового аппарата пациентов с СД2 по сравнению с группой контроля. Увеличение экспрессии *IGF2BP2* может способствовать увеличению образования *IGF2* и недостатку митохондриального белка-разобщителя *UCP1*, что влечет за собой развитие ожирения, инсулинорезистентности и нарушения секреции инсулина [16-18].

Таблица 5
Эффекты изучаемого полиморфизма на статус метилирования *IGF2BP2*

Table 5

Effects of the studied SNP on *IGF2BP2* methylation status

Период жизни	A1	A2	MAF	CpG	beta	t-stat	EffectSize	P
Подростковый	C	T	0,295	cg23956648	-0,3248	-8,3158	0,04529	3,68e-16
Младенчество	C	T	0,288	cg18267471	-0,3303	-6,8595	0,00130	1,42e-11
Детство	C	T	0,296	cg18267471	-0,2657	-5,8454	0,00088	7,25e-09
Детство	C	T	0,296	cg23956648	-0,2831	-8,2955	0,03068	4,33e-16
Средний возраст	C	T	0,304	cg18267471	-0,3297	-6,9746	0,00127	6,81e-12
Средний возраст	C	T	0,304	cg12781915	-0,2448	-5,4855	0,00449	5,66e-08
Средний возраст	C	T	0,304	cg23956648	-0,3083	-8,1151	0,03790	2,02e-15
Беременность	C	T	0,306	cg15487251	-0,2513	-5,7721	0,02412	1,14e-08
Беременность	C	T	0,306	cg23956648	-0,4299	-10,1204	0,05788	1,13e-22

Биоинформатический инструмент ENCODE позволил определить, что вариантный аллель С входит в состав цисрегуляторного элемента с участком гиперчувствительности к ДНК-азе ($Z > 1,64$). Изучаемый SNP также ассоциирован с модификацией гистона H3, а именно, сацетилированием остатка лизина 27 (Z для H3K27 $> 1,64$), что согласно экспериментальным данным, сопряжено с повышением экспрессии [19]. Открытый хроматин в данном регуляторном элементе создает участки связывания для пяти транскрипционных факторов: USF1, USF2, FCAG-NFYC и RAD51. Анализ обогащения генов онтологий Gene Ontology обнаружил, что перечисленные транскрипционные факторы обеспечивают глюкозоиндуцированную активацию транскрипции ($P = 2,72 \cdot 10^{-7}$, $FDR = 4,3 \cdot 10^{-3}$) гена *IGF2BP2*. Кроме того, в ряде работ было показано, что транскрипционный фактор USF1 обладает мощным регуляторным потенциалом в отношении генов липидного

обмена и вовлечен в патогенез семейной комбинированной гиперлипидемии [20, 21]. Таким образом, обнаруженная в нашем исследовании взаимосвязь генотипов *IGF2BP2* суровнями общего холестерина и липопротеинов низкой плотности может отражать эффект не самого гена, а являться следствием транскрипционного контроля метаболизма глюкозы и липидов со стороны ассоциированных с изучаемым SNP белковых факторов, в частности, USF1.

Выводы. Проведенное нами исследование выявило ассоциацию варианта rs11927381 гена *IGF2BP2* с повышенным риском развития СД2. Мы также установили взаимосвязь изучаемого полиморфизма с уровнем общего холестерина и липопротеинов низкой плотности и предложили биоинформатическое обоснование этого факта с позиций эффектов SNP на эпигенетические модификации гистонов и открытость хроматина, регулирующие экспрессию *IGF2BP2* и осуществляющие

сложный транскрипционный контроль метаболизма.

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045 / N. Cho [et al.] // *Diabetes research and clinical practice*. 2018. Vol. 138. P. 271-281. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023>
2. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. / И.И. Дедов [и др.] // *Сахарный диабет*. 2018. Т. 21, N 3. С. 144-159. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM9686>
3. Шестакова М.В., Сухарева О.Ю. Диагностика и выбор метода лечения сахарного диабета 2 типа // *Клиническая фармакология и терапия*. 2018. Т. 27, N 2. С. 3-9.
4. The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019 / A. Buniello [et al.] // *Nucleic acids research*. 2018. Vol. 47(D1). P. D1005-D1012. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gky1120>
5. Shah M., Vella A. What is type 2 diabetes? // *Medicine*. 2014. Vol. 42(12). P. 687-691. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2014.09.013>
6. De Fronzo R.A. From triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Diabetes*. 2009. Vol. 58(4). P. 773-95. DOI: [10.2337/db09-9028](https://doi.org/10.2337/db09-9028)
7. Cook J.P., Morris A.P. Multi-ethnic genome-wide association study identifies novel locus for type 2 diabetes susceptibility // *Eur. J. Hum. Genet.* 2016. Vol. 24(8). P. 1175-1180. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2016.17>
8. World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: World Health Org., 1999.
9. World Health Organization. Global report on diabetes: executive summary (No. WHO/NMH/NVI/16.3). WorldHealthOrganization, 2016.
10. Glutathione S-transferase genes and the risk of type 2 diabetes mellitus: Role of sexual dimorphism, gene-gene and gene-smoking interaction sindiseas esusceptibility / I. Azarova [et al.] // *J. Diabetes*. 2018. Vol. 10(5). P. 398-407. DOI: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12623>
11. Азарова Ю.Э., Клесова Е.Ю., Конопля А.И. Роль полиморфизмов генов глутаматцистеинлигазы в развитии сахарного диабета 2 типа у жителей Курской области // *Научный результат. Медицина и фармация*. 2018. Т.4, N 1. С. 39-52. DOI: [10.18413/2313-8955-2018-4-1-39-52](https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-1-39-52)
12. Jin T. Current understanding on role of the Wnt signaling pathway effector TCF7L2 in glucose homeostasis // *Endocrine reviews*. 2016. Vol. 37, N 3. P. 254-277. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2015-1146>
13. Transcription factor-7-like 2 (TCF7L2) gene acts downstream of the Lkb1/Stk11 kinase to control mTOR signaling, β cell growth, and insulin secretion / M.S. Nguyen-Tu [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. 2018. Vol. 293(36). P. 14178-14189. DOI: [10.1074/jbc.RA118.003613](https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.003613)
14. TCF7L2 in mouse pancreatic beta cells plays a crucial role in glucose homeostasis by regulating beta cell mass / I. Takamoto [et al.] // *Diabetologia*. 2014. Vol. 57(3). P. 542-553. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-013-3131-6>
15. Gene expression profiles of Beta-cell enriched tissue obtained by laser capture microdissection from subjects with type 2 diabetes / L. Marselli [et al.] // *PloS one*. 2010. Vol. 5(7). P. 11499. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011499>
16. IGF2BP2/IMP2-deficient mice resist obesity through enhanced translation of Ucp1 mRNA and other mRNAs encoding mitochondrial proteins / N. Dai [et al.] // *Cell metab.* 2015. Vol. 21(4). P. 609-621. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.03.006>
17. Blood-based analysis of type-2 diabetes mellitus susceptibility genes identifies specific transcript variants with deregulated expression and association with disease risk / M.I. Christodoulou [et al.] // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9(1). P. 1512. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37856-1>
18. Livingstone C., Borai A. Insulin-like growth factor-II: its role in metabolic and endocrine disease // *Clin. Endocrinol.* 2014. Vol. 80(6). P. 773-781. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.12446>

19. Whole-genome maps of USF1 and USF2 binding and histone H3 acetylation reveal new aspects of promoter structure and candidate genes for common human disorders / A. Rada-Iglesias [et al.] // *Genome research*. 2008. Vol. 18(3). P. 380-392. DOI: 10.1101/gr.6880908

20. Familial combined hyperlipidemia is associated with upstream transcription factor 1 (USF1) / P. Pajukanta[et al.] // *Nature genetics*. 2004. Vol. 36(4). P. 371-376. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng1320>

21. USF1 and dyslipidemias: converging evidence for a functional intronic variant / J.Naukkarinen [et al.] // *Human molecular genetics*. 2005. Vol. 14(17). P. 2595-2605. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddi294>

References

1. Cho N, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*. 2018 Apr; 138:271-281. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023>

2. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. [Diabetes mellitus in the Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017]. *Diabetes mellitus*. 2018;21(3):144-159. Russian. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM9686>

3. Shestakova MV, Sukhareva OYu. [Diagnostics and choice of method treatment of type 2 diabetes mellitus]. *Clinical pharmacology and therapy*. 2018;27(2):3-9. Russian.

4. Buniello A, MacArthur JAL, Cerezo M, et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019. *Nucleic acids research*. 2018;47(D1):D1005-D1012. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gky1120>

5. Shah M, Vella A. What is type 2 diabetes? *Medicine*. 2014;42(12):687-691. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2014.09.013>

6. De Fronzo RA. From triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009 Apr;58(4):773-95. DOI: 10.2337/db09-9028

7. Cook JP, Morris AP. Multi-ethnic genome-wide association study identifies novel locus for type 2 diabetes susceptibility. *Eur. J. Hum. Genet*. 2016;24(8):1175-1180. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2016.17>

8. World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva, World Health Org.; 1999.

9. World Health Organization. Global report on diabetes: executive summary (No. WHO/NMH/NVI/16.3). WorldHealthOrganization; 2016.

10. Azarova I, Bushueva O, Konoplya A, et al. Glutathione S-transferase genes and the risk of type 2 diabetes mellitus: Role of sexual dimorphism, gene-gene and gene-smoking interactions in disease susceptibility. *J. Diabetes*. 2018;10(5):398-407. DOI: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12623>

11. Azarova YuE, Klyosova EYu, Konoplya AI. [The role of polymorphisms of glutamate-cysteine ligase in type 2 diabetes mellitus susceptibility in Kursk population]. *Research Result. Medicine and Pharmacy*. 2018;4(1):39-52. Russian. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-1-39-52

12. Jin T. Current understanding on role of the Wnt signaling pathway effector TCF7L2 in glucose homeostasis. *Endocrine reviews*. 2016 June;37(3):254-277. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2015-1146>

13. Nguyen-Tu MS, da Silva XG, Leclerc I, et al. Transcription factor-7-like 2 (TCF7L2) gene acts downstream of the Lkb1/Stk11 kinase to control mTOR signaling, β cell growth, and insulin secretion. *Journal of Biological Chemistry*. 2018;293(36):14178-14189. DOI: 10.1074/jbc.RA118.003613

14. Takamoto I, Kubota N, Nakaya K, et al. TCF7L2 in mouse pancreatic beta cells plays a crucial role in glucose homeostasis by regulating beta cell mass. *Diabetologia*. 2014;57(3):542-553. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-013-3131-6>

15. Marselli L, Thorne J, Dahiya S, et al. Gene expression profiles of Beta-cell enriched tissue obtained by laser capture microdissection from subjects with type 2 diabetes. *PloS one*. 2010;5(7):11499. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011499>

16. Dai N, Zhao L, Wrighting D, et al. IGF2BP2/IMP2-deficient mice resist obesity through enhanced translation of Ucp1 mRNA and other mRNAs encoding mitochondrial proteins. *Cell metab*. 2015 Apr;21(4):609-621. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.03.006>

17. Christodoulou MI, Avgeris M, Kokkinopoulou I, et al. Blood-based analysis of type-2 diabetes mellitus susceptibility genes identifies specific transcript variants with deregulated expression and association with disease risk. *Sci. Rep.* 2019;9(1):1512. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37856-1>

18. Livingstone C, Borai A. Insulin-like growth factor-II: its role in metabolic and endocrine disease. *Clin. Endocrinol.* 2014;80(6):773-781. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.12446>

19. Rada-Iglesias A, Ameer A, Kapranov P, et al. Whole-genome maps of USF1 and USF2 binding and histone H3 acetylation reveal new aspects of promoter structure and candidate genes for common human disorders. *Genome research.* 2008;18(3):380-392. DOI: [10.1101/gr.6880908](https://doi.org/10.1101/gr.6880908)

20. Pajukanta P, Lilja HE, Sinsheimer JS, et al. Familial combined hyperlipidemia is associated with upstream transcription factor 1 (USF1). *Nature genetics.* 2004;36(4):371-376. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng1320>

21. Naukkarinen J, Gentile M, Sorola Paavonen A, et al. USF1 and dyslipidemias: converging evidence for a functional intronic variant. *Human molecular genetics.* 2005 Sept;14(17):2595-2605. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddi294>

Статья поступила в редакцию 30 августа 2019 г.
Поступила после доработки 25 октября 2019 г.
Принята к печати 16 ноября 2019 г.

Received 30 August 2019
Revised 25 October 2019
Accepted 16 November 2019

Информация об авторах

Юлия Эдуардовна Азарова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры биологической химии КГМУ, заведующая лабораторией биохимической генетики и метаболомики НИИ

генетической и молекулярной эпидемиологии КГМУ, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», E-mail: azzzzar@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-8098-8052.

Елена Юрьевна Клёсова, инженер-биотехнолог НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии КГМУ, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», E-mail: ecless@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1543-9230.

Светлана Юрьевна Сакали, врач-эндокринолог, заместитель главного врача по амбулаторно-поликлинической работе ОБУЗ «Курская городская больница № 6», E-mail: s.sakali00@mail.ru, ORCID: 0000-0001-1001-2001.

Алексей Павлович Ковалев, главный врач, ОБУЗ «Курской областной клинической станции переливания крови», E-mail: okspk46@mail.ru, ORCID: 0000-0001-1001-2001.

Information about the authors

Iuliia E. Azarova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Biological Chemistry, KSMU, Head of the Laboratory of Biochemical Genetics and Metabolomics, Research Institute for Genetic and Molecular Epidemiology, Kursk State Medical University, E-mail: azzzzar@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-8098-8052.

Elena Yu. Klyosova, Engineer-biotechnologist, Research Institute for Genetic and Molecular Epidemiology, of KSMU, Kursk State Medical University, E-mail: ecless@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1543-9230.

Svetlana Yu. Sakali, Endocrinologist, Deputy Chief Physician for Outpatient Work, Kursk City Hospital N 6, E-mail: s.sakali00@mail.ru, ORCID: 0000-0001-1001-2001.

Alexey P. Kovalev, Chief Physician, Kursk Regional Clinical Station of Blood Transfusion, E-mail: okspk46@mail.ru, ORCID: 0000-0001-1001-2001.