

## Оригинальные исследования

В.А.Самойленко<sup>1</sup>, Н.В.Петрова<sup>2</sup>, Г.Ю.Бабаджанова<sup>1</sup>, А.Б.Нагорный<sup>1</sup>, С.А.Красовский<sup>1</sup>, А.Г.Чучалин<sup>1</sup>

## Роль гена-модификатора TCF7L2 в возникновении диабета у взрослых больных муковисцидозом

1 – ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4;

2 – ГУ Медико-генетический научный центр РАМН: 115478, Москва, ул. Москворечье, 1

V.A.Samoilenko, N.V.Petrova, G.Yu.Babadzhanova, A.B.Nagornyy, S.A.Krasovskiy, A.G.Chuchalin

## A role of modifier gene TCF7L2 for development of diabetes in adult patients with cystic fibrosis

### Summary

**Introduction.** Patients with cystic fibrosis (CF) are in a high risk of a particular type of diabetes mellitus. The aim of this study was to investigate predictive factors for development of CF-related diabetes mellitus.

**Methods.** Allele and genotype frequencies of 3 gene transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) polymorphisms (rs12255372, rs7903146, rs11196205) were investigated in adult patients with CF with or without carbohydrate metabolism disorders, in patients with diabetes mellitus and in controls.

**Results.** Russian population of rs12255372 polymorphism carriers is in a higher risk of diabetes development. Investigations of rs7903146 polymorphism of TCF7L2 showed that C allele frequency was higher than T allele frequency in all the patients' groups.

**Conclusion.** C allele and C/C + C/G genotypes seemed to play a protective role and were related to lower risk of carbohydrate metabolism disorders in CF patients. On the contrary, G allele and G/G homozygous genotype were related to 2.0 – 2.5-fold increase in the risk of carbohydrate metabolism disorders.

**Key words:** cystic fibrosis, diabetes mellitus, carbohydrate metabolism disorders, allele, genotype, TCF7L2, polymorphisms.

### Резюме

Изучена частота встречаемости аллелей и генотипов 3 полиморфизмов (rs12255372, rs7903146, rs11196205) в гене *transcription factor 7-like 2* (TCF7L2) у взрослых больных муковисцидозом (МВ) с нарушениями углеводного обмена (НУО), больных МВ без НУО, пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) и в группе контроля. Показано, что в российской популяции у носителей полиморфизма rs12255372 повышен риск развития СД 2. При исследовании полиморфизма rs7903146 гена TCF7L2 выявлено, что частота аллеля С преобладала над частотой аллеля Т во всех 4 группах. Не выявлено значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов данного полиморфного маркера в исследуемых группах. Продемонстрировано, что наличие аллеля С и генотипов C/C + C/G обуславливает протективный характер и снижение риска развития НУО у больных МВ. Напротив, при наличии аллеля G и гомозиготного генотипа G/G риск развития НУО повышается в 2,0–2,5 раза.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, сахарный диабет, нарушения углеводного обмена, муковисцидоззависимый сахарный диабет, аллели, генотипы, ген TCF7L2, полиморфизмы: IVS3 C-T (rs7903146), IVS4 G-T (rs12255372), IVS3, G-C (rs11196205).

Муковисцидоз (МВ) (кистозный фиброз – *cystic fibrosis*) – генетически детерминированное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся нарушением секреции экзокринных желез жизненно важных органов с преимущественным поражением дыхательной и пищеварительной систем, тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом [1–3]. Считается, что 2,6–3,6 % взрослого населения планеты являются гетерозиготными носителями гена МВ [4].

В последние десятилетия продолжительность жизни больных МВ неуклонно возрастает [5]. При этом увеличивается частота как легочных, так и внелегочных осложнений МВ, в т. ч. сахарного диабета (СД), составляя, по разным данным, 2,5–32 % [6–8].

О развитии при МВ особого типа диабета свидетельствуют данные ряда исследований [9, 10]. Это также подтверждается изменением положения СД при МВ по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по СД от 1985 и 1999 г. Разница этих классификаций в том, что в 1-й (1985) СД при МВ рассматривается как мультифакторное заболевание, возможно, с сопряженными генетическими

нарушениями, а во 2-й (1999) – как следствие органических поражений, которые возникают при МВ как отдельной нозологии [11, 12].

Для обозначения нарушений углеводного обмена (НУО) при МВ предлагается термин "муковисцидоззависимый сахарный диабет" (МЗСД) [13].

К настоящему времени выявлено 18 локусов, ассоциированных с риском возникновения СД 2-го типа (СД 2), большинство из которых – гены контроля клеточного цикла, транскрипционных факторов, ионных каналов, т. е. гены, продукты которых участвуют в секреции инсулина.

В недавних исследованиях о роли наследственных факторов в генезе МЗСД показана взаимосвязь некоторых полиморфизмов генов, в частности *transcription factor 7-like 2* (транскрипционный клеточный фактор 7-й, сходный со 2-м – TCF7L2) с предрасположенностью к развитию МЗСД у больных МВ. Так, S.M.Blackman et al. было проведено исследование наследственных факторов у близнецов и сибсов, в котором подтверждается вовлеченность генетических механизмов в развитие МЗСД [14].

Был выявлен ген предрасположенности к развитию СД 2. Им оказался TCF7L2, являющийся одним из генов предрасположенности к СД 2. При наличии семейного анамнеза СД 2 повышался риск развития СД в последующих поколениях больных МВ ( $p = 0,0009$ ). Причем в исследовании семейного анамнеза при наличии гена TCF7L2 риск развития СД повышался в 3 раза ( $p = 0,0006$ ), а средний возраст установления диагноза СД снижался до 7 лет. Таким образом, генетическая предрасположенность играет важную роль в определении риска развития СД у больных МВ.

Также имеются сообщения о связи полиморфизма гена TCF7L2 с предрасположенностью к развитию СД у больных МВ [15]. В работе *D. Bodhini et al.* уточнен вид полиморфизма гена TCF7L2 с наиболее выраженной ассоциацией с СД – Т-аллель rs12255372(G/T) и rs7903146(C/T)-полиморфизмов [16].

В основе развития МЗСД лежит нарушение структуры островков Лангерганса поджелудочной железы (ПЖ), возникающее за счет фиброза и жирового перерождения ПЖ [17].

Предполагается, что МЗСД изначально является инсулинопеническим состоянием и характеризуется нарушением секреции инсулина вследствие недостаточности  $\beta$ -клеток [18, 19]. Причем нарушение функции  $\beta$ -клеток появляется задолго до постановки диагноза СД и прогрессивно нарастает [20, 21].

О значении постепенного развития дефицита инсулина и инсулинорезистентности у больных МВ и СД свидетельствуют данные *L. Dobson et al.* [22].

Изложенное свидетельствует об актуальности изучения роли гена-модификатора TCF7L2 в возникновении МЗСД у взрослых больных МВ, а также особенностей патогенетических механизмов развития данного осложнения.

Целью работы явился анализ частоты встречаемости аллелей и генотипов 3 полиморфизмов – IVS3 C-T (rs7903146), IVS4 G-T (rs12255372), IVS3, G-C (rs11196205) в гене TCF7L2 у взрослых больных МВ + НУО (МЗСД или с нарушенной толерантностью к глюкозе – НТГ) в группах больных МВ без НУО, СД 2 и контроля, а также оценка взаимосвязи изучаемых полиморфизмов и СД 2.

## Материалы и методы

Пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы на 4 группы: взрослые больные МВ + НУО (МЗСД и НТГ) ( $n = 47$ ; 27 и 20 больных соответственно); пациенты с МВ без НУО ( $n = 53$ ); больные СД 2 ( $n = 48$ ); контроль ( $n = 50$ ).

У всех больных МВ диагноз устанавливался на основании клинической картины и подтверждался положительным потовым тестом и / или генотипированием.

Для идентификации мутаций CFTR выделение геномной ДНК у пациентов с МВ проводился из лейкоцитов венозной крови с использованием набора реактивов *Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, США)* в соответствии с рекомендациями

производителя. Анализ мутаций МВ проводился методом мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом длин амплифицированных фрагментов ДНК и образующихся гетеродуплексов.

Диагнозы МЗСД и НТГ у больных МВ, а также СД 2 устанавливались клинически врачом-эндокринологом в соответствии с критериями ВОЗ (1999).

Типирование 3 полиморфизмов в гене TCF7L2 (rs7903146, rs12255372, rs11196205) проведено методом ПЦР с последующей рестрикцией продуктов амплификации соответствующей эндонуклеазой. Последовательности праймеров разработаны в лаборатории генетической эпидемиологии ГУ "Медико-генетический научный центр" РАМН.

Для выявления маркеров СД определялся С-пептид, аутоантитела (ААТ) к  $\beta$ -клеткам островков Лангерганса к инсулину, расчет индекса НОМЕ-IR проводился по общепринятой методике.

Забор крови проводился натощак между 8:00 и 9:00 ч утра. Содержание С-пептида в сыворотке крови определялось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов для ИФА (*DRG Diagnostics GmbH*, Германия). Для качественного определения циркулирующих иммуноглобулинов (Ig) G-ААТ к  $\beta$ -клеткам островков Лангерганса использовался набор для ИФА (*Biomerica* США). Для количественного определения Ig G-антител (АТ) к инсулину использовался набор для ИФА (*Orgentec Diagnostika GmbH*, Германия).

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием пакета программ для статистической обработки данных *Statistica for Windows 7.0 (StatSoft, США)*. Для оценки различий в количественных показателях между выборками использовался метод Манна–Уитни. Определение достоверности различий между качественными показателями сравниваемых групп проводился с помощью критерия  $\chi^2$ . Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

Для описания относительного риска развития заболевания рассчитывалось отношение шансов (ОШ). Как отсутствие ассоциации рассматривалось ОШ = 1, как положительная ассоциация – ОШ > 1, как отрицательная ассоциация аллеля или генотипа с заболеванием (пониженный риск развития патологии) считалось ОШ < 1. Доверительный интервал (ДИ) представляет собой интервал значений, в пределах которого с вероятностью 95 % находится ожидаемое значение ОШ.

## Результаты исследования

При сравнении антропометрических данных выявлено, что у больных СД 2 имеются значимо более высокие показатели индекса массы тела (ИМТ). Отмечено также, что больные СД 2 относятся к более старшей возрастной категории по сравнению с другими группами. У больных МВ + НУО и без НУО установлены более низкие показатели ИМТ, чем в группе контроля (табл. 1).

Таблица 1

## Общая характеристика больных (генетическое исследование)

Характеристика	МВ + НУО, n = 47	МВ без НУО, n = 53	СД 2, n = 48	Группа контроля, n = 50
Возраст, годы	24,3 ± 5,0	25,3 ± 5,2	59,7 ± 11,7*	25,7 ± 4,9
Пол, м / ж	21 / 26	30 / 23	23 / 25	22 / 28
ИМТ, кг / м <sup>2</sup>	17,5 ± 3,2	18,5 ± 2,4	29,6 ± 5,9**	22,2 ± 3,6***

Примечание: \* –  $p < 0,05$  (СД 2 – МВ + НУО; МВ без НУО; группа контроля); \*\* –  $p < 0,05$  (СД 2 – МВ + НУО; МВ без НУО; группа контроля); \*\*\* –  $p < 0,05$  (группа контроля – МВ + НУО; МВ без НУО).

В табл. 2 представлена частота исследуемых аллелей и генотипов по кандидатному гену TCF7L2.

При исследовании распределения аллелей G и T полиморфизма rs12255372 гена TCF7L2 в 4 группах обнаружено, что лишь в группах СД 2 и контроля у частоты встречаемости аллелей и генотипов имелись достоверные различия (табл. 3).

При сравнительном анализе установлено снижение частоты аллеля G и возрастание аллеля T в группе СД 2 по сравнению с группой контроля. В группе СД 2 частота аллелей G и T полиморфизма rs12255372 гена TCF7L2 составила 0,656 и 0,344, а в группе контроля – 0,796 и 0,204 соответственно. Частота встречаемости генотипов G/G и T/T + G/T полиморфизма rs12255372 гена TCF7L2 в группе СД 2 составила 0,354 и 0,646, а в группе контроля – 0,633 и 0,367 соответственно.

Таким образом, риск развития СД 2 в российской популяции оказался связан с носительством аллеля T (ОШ = 2,04; 95%-ный ДИ – 1,07–3,90) и геноти-

пов G/T + T/T (ОШ = 3,14; 95%-ный ДИ – 1,37–7,20) полиморфизма rs12255372 гена TCF7L2. Аллель G (ОШ = 0,49; 95%-ный ДИ – 0,26–0,93) и генотип G/G (ОШ = 0,32; 95%-ный ДИ – 0,14–0,73) ассоциированы, напротив, с пониженным риском развития рассматриваемого заболевания.

Согласно полученным результатам частота аллеля C полиморфизма rs7903146 гена TCF7L2 преобладала над частотой аллеля T во всех 4 группах (см. табл. 2). Определение частоты аллелей T и C показало минимальное значение аллеля C в группе СД 2 – 0,677 с дальнейшим увеличением и максимальным значением в группе контроля 0,770 и обратную динамику частоты встречаемости аллеля T – с 0,230 до 0,323 соответственно. При сравнительном анализе не выявлено значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов данного полиморфного маркера во всех 4 группах.

При сравнении распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1196205 гена TCF7L2

Таблица 2

## Исследуемые аллели и генотипы

Полиморфизм TCF7L2	Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов			
		контроль, n = 50	МВ без НУО, n = 53	МВ + НУО, n = 47	СД 2, n = 48
rs12255372 (Mbol)	G	78 / 0,796	78 / 0,736	69 / 0,750	63 / 0,656
	T	20 / 0,204	28 / 0,264	23 / 0,250	33 / 0,344
	G/G	31 / 0,633	30 / 0,566	26 / 0,565	17 / 0,354
	G/T	16 / 0,326	18 / 0,340	17 / 0,370	29 / 0,604
	T/T	2 / 0,041	5 / 0,094	3 / 0,065	2 / 0,042
rs1196205 (Mspl)	C	44 / 0,440	58 / 0,558	37 / 0,394	47 / 0,490
	G	56 / 0,560	46 / 0,442	57 / 0,606	49 / 0,51
	C/C	8 / 0,160	16 / 0,308	8 / 0,170	10 / 0,208
	G/C	28 / 0,560	26 / 0,500	21 / 0,447	27 / 0,563
	G/G	14 / 0,280	10 / 0,192	18 / 0,383	11 / 0,223
rs7903146 (Msel)	C	77 / 0,770	79 / 0,745	68 / 0,727	65 / 0,677
	T	23 / 0,230	27 / 0,255	26 / 0,273	31 / 0,323
	C/C	29 / 0,580	31 / 0,585	24 / 0,511	19 / 0,396
	C/T	19 / 0,380	17 / 0,321	20 / 0,426	27 / 0,563
	T/T	2 / 0,04	5 / 0,094	3 / 0,063	2 / 0,042

Таблица 3

## TCF7L2 (полиморфизм rs12255372)

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		p	ОШ	95%-ный ДИ
	СД 2, n = 48	контроль, n = 50			
G	63 / 0,656	78 / 0,796	0,03	0,49	0,26–0,93
T	33 / 0,344	20 / 0,204	–	2,04	1,07–3,90
G/G	17 / 0,354	31 / 0,633	0,006	0,32	0,14–0,73
G/T + T/T	31 / 0,646	18 / 0,367	–	3,14	1,37–7,20

достоверно значимые различия получены в группах МВ без НУО и МВ + НУО соответственно (табл. 4).

При определении частот аллелей С и G показано, что в группе МВ без НУО они составили 0,558 и 0,442, а в группе МВ + НУО – 0,394 и 0,606 соответственно. При оценке распределения частот генотипов выявлено, что генотипы С/С + С/G и G/G полиморфизма rs11196205 гена TCF7L2 составили в группе больных МВ без НУО 0,808 и 0,192, а в группе МВ + НУО – 0,617 и 0,383 соответственно. Согласно полученным данным, наличием аллеля С (ОШ = 0,51; ДИ – 0,29–0,91) и генотипов С/С + С/G (ОШ = 0,38; 95%-ный ДИ – 0,15–0,95) обусловлены протективный характер и снижение риска развития НУО у больных МВ. Напротив, при наличии аллеля G (ОШ = 1,94; 95%-ный ДИ – 1,10–3,42) и гомозиготного генотипа G/G (ОШ = 2,61; 95%-ный ДИ – 1,05–6,45) риск развития НУО повышается в 2,0–2,5 раза.

При дальнейшем сравнительном анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма rs11196205 гена TCF7L2 в группах МВ без НУО и подгруппах больных МЗСД, входящих в группу МВ + НУО, получены аналогичные результаты (табл. 5).

Для выявления маркеров СД и уточнения характера возникающих НУО во всех 4 группах определялись С-пептид, ААТ к клеткам островков Лангерганса, ААТ к инсулину, расчет индекса НОМА-IR. Полученные результаты представлены в табл. 6.

Показано, что в группе больных МВ + НУО отмечен достоверно более высокий уровень АТ к инсули-

ну в сравнении с группой контроля – это максимальный показатель для всех изучаемых групп. Данный результат вполне ожидаем, т. к. терапия МЗСД предполагает назначение инсулинотерапии с момента постановки диагноза МЗСД, что ведет к образованию АТ к экзогенному инсулину.

Во всех 4 группах отмечен низкий уровень АТ к β-клеткам ПЖ. Но в группах МВ + НУО и контроля этот показатель практически одинаков. Это говорит о том, что риск возникновения СД 1 у больных МВ + НУО не превышает популяционный риск развития СД 1.

Уровень С-пептида снижен во всех группах за исключением группы контроля, что подтверждается постепенным снижением функции β-клеток ПЖ и выработки инсулина вследствие метаболических нарушений, связанных, вероятно, с поражением островков Лангерганса.

Чувствительность к инсулину у больных МВ + НУО и без НУО практически аналогична показателям в группе сравнения.

## Обсуждение

Точностью и своевременностью установления диагноза определяется качество оказываемой медицинской помощи и проведение необходимых профилактических мероприятий по своевременному выявлению и предупреждению заболевания в группах повышенного риска. Частота заболеваемости МЗСД среди больных МВ в некоторых популяциях достигает 50 %, что, по всей видимости, связано с увеличением про-

Таблица 4  
TCF7L2 (полиморфизм rs11196205)

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		p	ОШ	95%-ный ДИ
	МВ + НУО, n = 47	МВ без НУО, n = 53			
С	37 / 0,394	58 / 0,558	0,02	0,51	0,29–0,91
G	57 / 0,606	46 / 0,442	–	1,94	1,10–3,42
С/С + С/G	29 / 0,617	42 / 0,808	0,04	0,38	0,15–0,95
G/G	18 / 0,383	10 / 0,192	–	2,61	1,05–6,45

Таблица 5  
TCF7L2 (полиморфизм rs11196205)

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		p	ОШ	95%-ный ДИ
	МЗСД, n = 27	МВ без НУО, n = 53			
С	19 / 0,352	58 / 0,558	0,01	0,43	0,22–0,85
G	35 / 0,648	46 / 0,442	–	2,32	1,18–4,58
С/С + С/G	15 / 0,556	42 / 0,808	0,02	0,30	0,11–0,83
G/G	12 / 0,444	10 / 0,192	–	3,36	1,20–9,37

Таблица 6  
Маркеры СД

Маркер	МВ + НУО, n = 47	МВ без НУО, n = 53	СД 2, n = 48	Контроль, n = 50
АТ к инсулину, ЕД / мл	2,69 ± 6,87*	1,74 ± 4,34	1,46 ± 3,79	0,83 ± 0,88
АТ к β-клеткам	0,12 ± 0,33	0,20 ± 0,40	0	0,1 ± 0,31
С-пептид, нг / мл	2,12 ± 1,13**	3,31 ± 2,71	2,89 ± 2,51	3,82 ± 2,09
НОМЕ-IR	2,747 ± 2,965	2,747 ± 2,625	–	3,508 ± 2,876

Примечание: \* – p < 0,05 (контроль – МВ + НУО); \*\* – p < 0,05 (контроль – МВ + НУО).

должительности их жизни [23]. В российской популяции среди пациентов с МВ распространенность НУО составила 50,9 % [24]. Учитывая значительный прогресс в оказании медицинской помощи, в российской популяции следует ожидать увеличения продолжительности жизни и роста заболеваемости МЗСД среди пациентов с МВ. Определенные трудности возникают при своевременном выявлении НУО среди пациентов с МВ, т. к. нередко имеется длительный доклинический период, аналогичный СД 2. Такой простой и доступный метод скрининга, как определение гликированного гемоглобина, на сегодняшний день не рекомендован для данной группы пациентов (ADA, 2013). Поэтому в ряде стран всем пациентам с МВ в возрасте старше 10 лет проводится оральный тест НТГ. Знание генетических, биохимических и фенотипических маркеров МЗСД значительно облегчает эту задачу и позволяет своевременно назначить необходимую терапию. На сегодняшний день четкие клинические рекомендации по оптимальной сахароснижающей терапии у больных МЗСД отсутствуют. Во многих медицинских центрах изучаются возможности как терапии пероральными сахароснижающими препаратами, так и более раннего (до повышения гликемии выше пороговых значений) назначения инсулина. В российской популяции пациентам с МЗСД терапия инсулином назначается в кратчайшие сроки после установления диагноза согласно критериям ВОЗ. В данном исследовании предпринята попытка изучения некоторых из возможных маркеров МЗСД и, по мере возможности — обоснования принципов сахароснижающей терапии.

Анализ антропометрических данных (низкий ИМТ) и молодой возраст, в котором у пациентов с МВ развиваются нарушения углеводного обмена, позволяют заподозрить СД 1. Однако частота встречаемости иммунологических маркеров СД 1 (АТ к  $\beta$ -клеткам) среди пациентов с МЗСД не отличается от группы контроля, что свидетельствует о том, что заболеваемость СД 1 среди лиц с МВ не превышает заболеваемость СД 1 в российской популяции. Достоверное увеличение встречаемости АТ к  $\beta$ -клеткам среди пациентов МЗ + НУО вполне ожидаемо, т. к. все пациенты с МЗСД получают терапию инсулином.

По результатам данного исследования установлено, что уровень НОМА-IR в группах пациентов и с МВ, и с МЗСД не превышает 2,7 и достоверно не отличается от показателей в группе здорового контроля. Таким образом, при выборе сахароснижающей терапии не стоит использовать препараты, улучшающие чувствительность к инсулину (метформин и глитазон).

Снижение уровня С-пептида и иммунореактивного инсулина в группе МВ + НУО подтверждается результатами других исследований [25] и позволяет трактовать МЗСД как инсулинопеническое состояние. В настоящее время снижение секреторной возможности ПЖ и развитие МЗСД расценивается как результат дегенеративных процессов на фоне основ-

ного заболевания. Согласно результатам данного исследования показано возможное участие гена TCF7L2 в формировании МЗСД у больных МВ, т. к. его продукт — транскрипционный фактор, по литературным данным, контролирует экспрессию ряда генов, вовлеченных в регуляцию метаболизма глюкозы [26, 27].

Установлено, что в частоте распределения аллелей G и T и их генотипов полиморфизма rs12255372 гена TCF7L2 имелись достоверные различия лишь в группах СД 2 и контроля. Показано как снижение частоты аллеля G, так и возрастание аллеля T в группе СД 2 в сравнении с группой контроля. Частота аллелей G и T данного полиморфизма в группе СД 2 составила 0,656 и 0,344, а в группе контроля — 0,796 и 0,204 соответственно. Частота генотипов G/G и T/T + G/T полиморфизма rs12255372 в группе СД 2 составила 0,354 и 0,646, в группе контроля — 0,633 и 0,367 соответственно.

В российской популяции риск развития СД 2 связан с носительством аллеля T (ОШ = 2,04; 95%-ный ДИ — 1,07–3,90) и генотипов G/T + T/T (ОШ = 3,14; 95%-ный ДИ — 1,37–7,20) полиморфизма rs12255372 гена TCF7L2. Аллель G (ОШ = 0,49; 95%-ный ДИ — 0,26–0,93) и генотип G/G (ОШ = 0,32; 95%-ный ДИ — 0,14–0,73), напротив, ассоциированы с пониженным риском развития рассматриваемого заболевания.

При исследовании полиморфизма rs7903146 гена TCF7L2 выявлено, что частота аллеля T преобладала над частотой аллеля C во всех 4 группах. При сравнительном анализе не выявлено значимых различий в распределении частоты аллелей и генотипов данного полиморфного маркера в исследуемых группах.

Полученные данные согласуются с результатами других исследований. Первое и единственное исследование полиморфизма гена TCF7L2 в российской популяции проведено *Е.В. Бирюковой* (2009) среди 204 жителей Москвы с метаболическим синдромом. Выявлено достоверное снижение секреции инсулина на нагрузку глюкозой и повышение риска СД 2 у носителей аллеля G/T гена TCF7L2. Аналогичные результаты получены в датской, индийской и исландской популяциях, но в этих исследованиях показано, что данный риск связан с полиморфизмом как rs12255372, так и rs7903146 [28–30]. В данном исследовании эта зависимость выявлена лишь в отношении полиморфизма rs12255372.

При изучении полиморфизма rs11196205 гена TCF7L2 выявлено снижение частоты аллеля C и повышение частоты аллеля G в группе больных МВ + НУО. Распределение частоты генотипов оказалось следующим: генотипы C/C + C/G и G/G составили в группе больных МВ без НУО 0,808 и 0,192, а в группе МВ + НУО — 0,617 и 0,383 соответственно. Учитывая полученные результаты, можно сделать вывод, что наличие аллеля C (ОШ = 0,51; 95%-ный ДИ — 0,29–0,91) и генотипов C/C + C/G (ОШ = 0,38; 95%-ный ДИ — 0,15–0,95) обуславливает протективный характер, снижая риск развития НУО у больных МВ и наоборот. В настоящее время в литературе,

посвященной изучению гена TCF7L2, протективная роль аллеля С не обсуждалась. Данное наблюдение расценивается как особенность российской популяции, требуется дальнейшее уточнение и изучение.

Наличие аллеля G (ОШ = 1,94; 95%-ный ДИ – 1,10–3,42) и гомозиготного генотипа G/G (ОШ = 2,61; 95%-ный ДИ – 1,05–6,45) повышает риск развития НУО в 2,0–2,5 раза. Больные МВ с данным полиморфизмом должны находиться под более пристальным наблюдением эндокринолога. Контроль гликемии как натощак, так и после гликемической нагрузки должен проводиться с первых лет жизни. Более раннее начало терапии инсулином в молодом возрасте позволит предупредить отставание в физическом развитии больных (рост, масса тела) и улучшить функциональные показатели легочной функции.

## Заключение

Определение ассоциации гена с заболеванием и последующая оценка индивидуального генетического риска имеют значение для разработки эффективных методов профилактики и лечения данной патологии, а также ее осложнений в зависимости от наследственной предрасположенности конкретного больного. Выявление аллельных вариантов полиморфных маркеров различных генов-кандидатов, обуславливающих повышенный генетический риск развития МЗСД, создает основу для разработки дифференцированного подхода к профилактике и лечению, а также диагностических методов прогнозирования течения этого заболевания.

Учитывая полученные результаты, можно сделать следующие выводы:

- В российской популяции у носителей полиморфизма rs12255372 повышен риск развития СД 2.
- У больных МВ – носителей полиморфизма rs11196205 с аллелем С (и генотипов С/С + С/С) понижен риск развития МЗСД (т. е. данный полиморфизм играет протективную роль), наличие же полиморфизма rs11196205 с аллелем G (и гомозиготного генотипа G/G) указывает на более чем 2-кратное повышение риска развития МЗСД у его носителей.
- Риск развития СД 1 у больных МВ + НУО не превышает популяционный риск развития СД 1.
- Больные МВ имеют меньшие значения выработки инсулина, о чем свидетельствует уровень С-пептида, что, очевидно, связано с метаболическими процессами и поражением островков Лангерганса.
- Инсулинорезистентности у больных МВ + НУО и без НУО не выявлено, о чем свидетельствует сравнимая чувствительность к инсулину в 2 группах и в группе контроля.

## Литература / References

1. Капранов Н.И. Эпидемиология, клинико-генетические особенности, лечение и реабилитация больных муковисцидозом. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1997; 2: 16–23.

2. Капранов Н.И. Муковисцидоз. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. 2000; 1: 62–66. / Kapranov N.I. Cystic fibrosis. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, kolonoproktologii. 2000; 1: 62–66 (in Russian).

3. Davis P.B. Cystic Fibrosis Since 1938. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006; 173: 475–482.

4. Самильчук Е.И., Чучалин А.Г. Гетерозиготность по мутации дельта F580 гена муковисцидоза среди больных с хронической обструктивной патологией органов дыхания. Пульмонология. 1994; 3: 47–50. / Samilchuk E.I., Chuchalin A.G. Heterozygosity for delta F580 gene mutations in patients with chronic obstructive respiratory disease. Pul'monologiya. 1994; 3: 47–50 (in Russian).

5. Красовский С.А., Черняк А.В., Амелина Е.Л. и др. Динамика выживаемости больных муковисцидозом в Москве и Московской области за периоды 1992–2001 и 2002–2011 гг. Пульмонология. 2012; 3: 79–86. / Krasovskiy S.A., Chernyak A.V., Amelina E.L. et al. Survival dynamics in cystic fibrosis patients in Moscow and Moscow region in 1992–2001 and 2002–2011. Pul'monologiya. 2012; 3: 79–86 (in Russian).

6. Fischman D., Nookala V.K. Cystic fibrosis-related diabetes mellitus: etiology, evaluation, and management. Endocr. Pract. 2008; 14 (9): 1169–1179.

7. MacDonald A., Holden C., Harris G. Nutritional strategies in cystic fibrosis: current issues. J. Roy. Soc. Med. 1991; 84 (18): 28–35.

8. Красовский С.А., Никонова В.С., Каширская Н.Ю. и др. Клинико-генетическая, микробиологическая и функциональная характеристика больных муковисцидозом, проживающих в Москве и Московской области. Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (1): 17–23. / Krasovskiy S.A., Nikonova V.S., Kashirskaya N.Yu. et al. Clinical, genetic, microbiological and functional parameters of patients with cystic fibrosis living in Moscow and Moscow region. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2013; 12 (1): 17–23 (in Russian).

9. Godbout A., Hammana I., Potvin S. et al. No relationship between mean plasma glucose and glycated haemoglobin in patients with cystic fibrosis-related diabetes. Diabet. Metab. 2008; 34 (6, Pt 1): 568–573.

10. Tierney S., Webb K., Jones A. et al. Living with cystic fibrosis-related diabetes or type 1 diabetes mellitus: a comparative study exploring health-related quality of life and patients' reported experiences of hypoglycaemia. Chron. Illn. 2008; 4 (4): 278–288.

11. WHO. Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. Technical Report Series 727. Geneva, WHO, 1985.

12. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabet. Care. 1997; 20: 1183–1197.

13. Каширская Н.Ю. Состояние желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и гепатобилиарной системы у больных муковисцидозом: Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2001. / Kashirskaya N.Yu. Digestive Tract, Pancreas and Hepatobiliary System in Patients with Cystic Fibrosis: Diss. [Sostoyanie zheludochno-kishechnogo trakta, podzheludochnoy zhelezy i gepatobiliarnoy sistemy u bol'nykh mukovistsidozom]. Moscow, 2001 (in Russian).

14. Blackman S.M., Hsu S., Vanscoy L.L. et al. Genetic modifiers play a substantial role in diabetes complicating cystic fibrosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94 (4): 1302–1309.
15. Tong Y., Lin Y., Zhang Y. et al. Association between TCF7L2 gene polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes mellitus: a large Human Genome Epidemiology (HuGE) review and meta-analysis. *BMC Med. Genet.* 2009; 10: 15.
16. Bodhini D., Radha V., Dhar M. et al. The rs12255372(G/T) and rs7903146(C/T) polymorphisms of the TCF7L2 gene are associated with type 2 diabetes mellitus in Asian Indians. *Metabolism* 2007; 56 (9): 1174–1178.
17. Finkelstein S.M., Wielinski C.L., Elliott G.R. et al. Diabetes mellitus associated with cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 1988; 112: 373–377.
18. Moran A., Diem P., Klein D.J. et al. Pancreatic endocrine function in cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 1991; 118: 715–723.
19. Garagorri J.M., Rodriguez G., Ros L., Sanchez A. Early detection of impaired glucose tolerance in patients with cystic fibrosis and predisposition factors. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2001; 14: 53–60.
20. Milla C.E., Warwick W.J., Moran A. Trends in pulmonary function in patients with cystic fibrosis correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 891–895.
21. Yung B., Noormohamed F.H., Kemp M. et al. Cystic fibrosis-related diabetes: the role of peripheral insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Diabet. Med.* 2002; 19: 221–226.
22. Dobson L., Sheldon C.D., Hattersley A.T. Understanding cystic-fibrosis-related diabetes: best thought of as insulin deficiency? *J. Roy. Soc. Med.* 2004; 97 (Suppl. 44): 26–35.
23. Ali B.R. Is cystic fibrosis-related diabetes an apoptotic consequence of ER stress in pancreatic cells? *Med. Hypothes.* 2009; 72 (1): 55–57.
24. Самойленко В.А., Красовский С.А., Марченков Я.В. и др. Клинические особенности течения муковисцидоза у взрослых больных с нарушением углеводного обмена. *Терапевтический архив.* 2013; 3: 32–37. / Samoylenko V.A., Krasovskiy S.A., Marchenkov Ya.V. et al. Clinical features of cystic fibrosis in adults with carbohydrate metabolism disorders. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2013; 3: 32–37 (in Russian).
25. Dobson L., Sheldon C.D., Hattersley A.T. Validation of interstitial fluid continuous glucose monitoring in cystic fibrosis. *Diabetes Care* 2003; 26: 1940–1941.
26. Florez J.C., Jablonski K. A., Bayley N. TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the diabetes prevention program. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355 (3): 241–250.
27. Liu Z., Habener J. F. Glucagon-like peptide-1 activation of rCFZL2-dependent Wnt signaling enhances pancreatic beta cell proliferation. *J. Biol. Chem.* 2008; 283: 8723–8735.
28. Van Vliet-Ostapchouk J. V. et al. Association of variants of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) with susceptibility to type 2 diabetes in the Dutch Breda cohort. *Diabetologia* 2007; 50 (1): 59–62.
29. Chandak G. R., Janipalli C.S., Bhaskar S. et al. Common variants in the TCF7L2 gene are strongly associated with type 2 diabetes mellitus in the Indian population. *Diabetologia.* 2007; 50 (1): 63–67.
30. Grant S.F., Thorleifsson G., Reynisdottir I. et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nature Genet.* 2006; 38: 320–323.

#### Информация об авторах

Самойленко Виктор Александрович – научный сотрудник лаборатории муковисцидоза; тел.: (495) 465-74-15; e-mail: samoilenkov@mail.ru

Петрова Ника Валентиновна – д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологической генетики; тел.: (499) 320-60-90; e-mail: npretrova63@mail.ru

Бабаджанова Гульнара Юсуповна – д. м. н., зав. лабораторией генетики и мультифакториальных заболеваний; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: babadjanova@rambler.ru

Нагорный Александр Борисович – к. м. н., научный сотрудник лаборатории генетики и мультифакториальных заболеваний; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: alnagor@mail.ru

Красовский Станислав Александрович – к. м. н., научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-74-15; e-mail: sa\_krasovsky@mail.ru

Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., профессор, директор ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: chuchalin@inbox.ru

Поступила 04.04.14

© Коллектив авторов, 2014

УДК 616.379-008.64-056.7