

Перевод на английский язык <https://vavilov.elpub.ru/jour>

Полиморфизм гена *TCF7L2* в популяциях пяти этносов Сибири

Л.Э. Табиханова^{1,3}✉, Л.П. Осипова^{1,3}, Т.В. Чуркина^{1,3}, Е.Н. Воронина^{2,3}, М.Л. Филипенко^{2,3}

¹ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

² Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

³ Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

✉ tabikhan@bionet.nsc.ru

Аннотация. Исследование частот функционально значимых вариантов генов в медико-биологическом и географическом контексте является актуальным направлением в изучении генетической структуры популяций человека. С переходом человечества от традиционного к урбанизированному образу жизни все большее распространение получают болезни цивилизации, связанные с нарушением метаболизма, в том числе сахарный диабет 2-го типа. Цель настоящей работы – проанализировать частоты функционально значимых аллелей генов метаболического профиля у коренных народов Сибири, чтобы определить «запас прочности» генофонда, оценить степень подверженности разных этнических групп заболеваниям метаболического спектра в меняющихся условиях внешней среды и спрогнозировать эпидемиологическую ситуацию в ближайшем будущем. Материалом исследования послужили этнические выборки восточных и западных бурят, телеутов, долган и двух территориальных групп якутов. Методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени определены частоты полиморфных вариантов, обусловленных однонуклеотидными заменами *G103894T*, *rs12255372*, и *C53341T*, *rs7903146* гена *TCF7L2*. Полученные показатели сравнены с частотами в выборке русских Восточной Сибири и с литературными данными. В соответствии с общим географическим градиентом распределения полиморфных вариантов, частоты их в выборках коренных сибирских народов находятся в промежуточном положении между европеоидами и популяциями Восточной Азии. Показана статистически значимо меньшая встречаемость аллелей риска сахарного диабета 2-го типа *TCF7L2* (*103894T*) и *TCF7L2* (*53341T*) в выборках коренных сибирских народов по сравнению с русскими, что согласуется с их меньшей подверженностью метаболическим нарушениям, чем у пришлого европеоидного населения. В условиях урбанизации можно также прогнозировать сниженный рост заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа у коренных народов Сибири – бурят, якутов, долган и телеутов, по сравнению с пришлым европеоидным населением. Для более полного понимания молекулярно-генетических основ адаптивного потенциала коренных народностей Сибири необходимо дальнейшее изучение структуры популяций по другим генам метаболического профиля.

Ключевые слова: буряты; телеуты; якуты; долганы; русские Восточной Сибири; сахарный диабет 2 типа; генетический полиморфизм; ПЦР в режиме реального времени; *TCF7L2* (*G103894T*, *rs12255372*); *TCF7L2* (*C53341T*, *rs7903146*).

Для цитирования: Табиханова Л.Э., Осипова Л.П., Чуркина Т.В., Воронина Е.Н., Филипенко М.Л. Полиморфизм гена *TCF7L2* в популяциях пяти этносов Сибири. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2022;26(2):188-195. DOI 10.18699/VJGB-22-23

TCF7L2 gene polymorphism in populations of five Siberian ethnic groups

L.E. Tabikhanova^{1,3}✉, L.P. Osipova^{1,3}, T.V. Churkina^{1,3}, E.N. Voronina^{2,3}, M.L. Filipenko^{2,3}

¹ Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

² Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

³ Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

✉ tabikhan@bionet.nsc.ru

Abstract. Investigation of the frequencies of functionally significant gene variants in the context of medical biology and gene geography is a relevant issue for studying the genetic structure of human populations. The transition from a traditional to an urbanized lifestyle leads to a higher incidence of civilizational diseases associated with metabolic disorders, including type 2 diabetes mellitus. The goal of the present paper is to analyze the frequencies of functionally significant gene alleles in the metabolic profiles of indigenous Siberian peoples to identify the gene pool resilience, evaluate the susceptibility of various ethnic groups to metabolic disorders under changing environmental conditions, and predict the epidemiological situation that may occur in the near future. The study was performed in the monoethnic samples of eastern and western Buryats, Teleuts, Dolgans, and two territorial groups of Yakuts. A real-time PCR was used to determine the frequencies of single nucleotide polymorphisms (SNPs) *G103894T*, *rs12255372*, and *C53341T*, *rs7903146* in the *TCF7L2* gene. The results obtained were compared to the frequencies identified for Russians from Eastern Siberia and the values available in the literature. The frequencies of the polymorphic variants studied in the samples from the

indigenous Siberian peoples place them in between Caucasian and East Asian populations, following the geographic gradient of polymorphism distribution. A significantly lower occurrence of type 2 diabetes risk alleles *TCF7L2* (*103894T*) and *TCF7L2* (*53341T*) in the samples of indigenous Siberian peoples compared to Russians was observed, which agrees with their lower susceptibility to metabolic disorders compared to the newcomer Caucasian population. Taking into account urbanization, a reduced growth in type 2 diabetes incidence may be predicted in indigenous Siberian peoples, i. e. Buryats, Yakuts, Dolgans, and Teleuts, compared to the newcomer Caucasian population. A further study of population structure with respect to different metabolic profile genes is required to better understand the molecular genetic foundations of the adaptive potential of indigenous Siberian peoples.

Key words: Buryats; Teleuts; Yakuts; Dolgans; Russians from East Siberia; type 2 diabetes mellitus; genetic polymorphism; real-time PCR; *TCF7L2* (*G103894T*, rs12255372); *TCF7L2* (*C53341T*, rs7903146).

For citation: Tabikhanova L.E., Osipova L.P., Churkina T.V., Voronina E.N., Filipenko M.L. *TCF7L2* gene polymorphism in populations of five Siberian ethnic groups. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2022;26(2):188-195. DOI 10.18699/VJGB-22-23

Введение

Изучение особенностей популяционно-генетической структуры этнических групп в медико-биологическом и геногеографическом контексте является актуальным направлением генетики человека. Для понимания молекулярно-генетических основ адаптивного потенциала каждого этноса, сложившегося в процессе его становления в конкретных климато-географических условиях проживания и адаптации к особенностям пищевого рациона, важен анализ частот аллелей генов-кандидатов, функциональная значимость которых установлена по результатам исследований в отдельных популяциях мирового населения.

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) занимает одну из ведущих позиций по причинам смертности и инвалидизации среди трудоспособного населения (Асфандиярова, 2015). СД2 является компонентом метаболического синдрома и связан с повышенным риском множественных ассоциированных патологических состояний, в первую очередь сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт, инсульт, сердечно-сосудистая недостаточность) и хронической почечной недостаточности.

С полиморфизмом гена *TCF7L2* связано одно из важнейших звеньев патогенеза СД2 – дефект секреции гормонов инкретинового ряда; продукт этого гена регулирует образование β -клеток поджелудочной железы из полипотентных стволовых клеток и необходим для глюкозостимулированной секреции инсулина (Bennett et al., 2002). Мишенью для действия гена является также головной мозг, где *TCF7L2* определяет выраженность аноректогенного эффекта и влияет на центральный механизм регуляции глюкозы (Аметов и др., 2016). В печени ген вовлечен в регуляцию обмена липопротеинов низкой и очень низкой плотности и триглицеридов, в процесс глюконеогенеза и опосредует развитие состояния инсулинорезистентности (Nobrega, 2013).

Установлено, что ассоциацией с СД2 обладают полиморфные варианты, обусловленные однонуклеотидными заменами *G103894T*, rs12255372, и *C53341T*, rs7903146, в интронах 3 и 4 гена *TCF7L2* (Sladek et al., 2007; Timpson et al., 2009; Xi et al., 2014; Katsoulis et al., 2018). Связь аллелей *TCF7L2* (*103894T*) и *TCF7L2* (*53341T*) с повышенным риском СД2 продемонстрирована в ряде мировых популяций, в том числе в российских (Saxena et al., 2006; Cauchi et al., 2007; Rotarov et al., 2010; Бондарь и др., 2013; Авзалетдинова и др., 2016; Кауа et al., 2017; Мельникова и др., 2020). Показано, что вариант *TCF7L2* (*53341T*) связан

с большим риском развития СД2, чем *TCF7L2* (*103894T*), а гомозиготы по этим аллелям подвержены заболеванию в большей степени, чем гетерозиготы (Anjum et al., 2018).

Полиморфные варианты *TCF7L2* имеют связь также с индексом массы тела, общим объемом жировых отложений и количественным содержанием висцерального и подкожного жира (Haupt et al., 2010; Сметанина, 2015). Аллель *TCF7L2* (*53341T*) ассоциирован с риском развития синдрома, имеющих общие звенья патогенеза, заболеваний – ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда (Melzer et al., 2006; Han et al., 2010; Орлов и др., 2011). Ген *TCF7L2* связан с почечным эмбриогенезом, носительство его полиморфных вариантов сопряжено с разной степенью прогрессирования хронической болезни почек, этим сосудистым осложнением СД2 (Franceschini et al., 2012; Аметов и др., 2016; Vikulova et al., 2017). Представлены доказательства того, что полиморфизм гена *TCF7L2* в локусах rs7903146 и rs12255372 ассоциирован с риском возникновения рака желудка, молочной железы и колоректального рака (Rosales-Reynoso et al., 2016; Zhang et al., 2018). Выявлено действие естественного отбора на локус rs7903146 гена *TCF7L2*, показана статистически значимая связь частоты аллеля *53341T* с рядом климато-географических факторов (Trifonova et al., 2020).

Работы по изучению частот аллелей генов, ассоциированных с риском диабета 2-го типа и других нарушений метаболизма в коренных популяциях Сибири, сохраняют свою актуальность в последнее десятилетие (Баирова и др., 2013; Батулин и др., 2017; Куртанов и др., 2018; Hallmark et al., 2018; Иевлева и др., 2019; Tabikhanova et al., 2019; Мельникова и др., 2020). Однако распределение вариантов такого функционально значимого гена, как *TCF7L2*, в сибирских популяциях еще недостаточно изучено. В исследовании (Trifonova et al., 2020) приведены частоты вариантов в одном полиморфном локусе rs7903146 у некоторых сибирских народов, в том числе у бурят и якутов, но не указан район сбора материала, что представляется необходимым для таких многочисленных, заселяющих обширные территории гетерогенных этносов.

Настоящая работа посвящена изучению частот полиморфных вариантов *G103894T*, rs12255372, и *C53341T*, rs7903146 гена *TCF7L2*, ассоциированного с рядом заболеваний, в популяциях коренных сибирских этносов – бурят, телеутов, якутов и долган, в сравнении с русскими жителями Сибири.

Материалы и методы

Генетический материал для исследования был собран во время экспедиций 2000–2006 гг. Забор крови производился у добровольцев, практически здоровых на момент исследования, с использованием «Информированного согласия», с одобрения местных органов здравоохранения и этического комитета ИЦиГ СО РАН. Перед сдачей крови каждый испытуемый заполнял специально разработанную демографическую анкету, в которой уточнял национальную принадлежность предков до третьего-четвертого поколения.

На основании собранной информации были сформированы семь выборок населения Южной и Восточной Сибири. Лица бурятской национальности, не имеющие иноэтнических предков, проживающие в селах Алханай и Орловский Агинского Бурятского округа (АБО) Забайкальского края, вошли в группу восточных бурят ($N = 132$). Этнические буряты, проживающие в селах Эхирит-Булагатского района Усть-Ордынского Бурятского округа (УОБО) Иркутской области ($N = 278$), составили западную выборку. Также в исследование были включены телеуты Беловского района Кемеровской области ($N = 116$). Были сформированы две этнически чистые выборки якутов: Нюрбинская – из проживающих в селах Нюрбачан и Сюльцы Нюрбинского улуса ($N = 109$), и Усть-Алданская – из жителей села Дюпся Усть-Алданского улуса ($N = 100$). Жители г. Дудинка, поселков Волочанка и Усть-Авам Таймырского Долгано-Ненецкого района Красноярского края, относящие себя к долганскому этносу, составили выборку долган ($N = 180$). Русские жители Забайкальского края и Иркутской области были объединены в седьмую выборку ($N = 133$).

Образцы ДНК были выделены из лейкоцитарных фракций венозной крови с помощью наборов «БиоСилика» (Россия). Генотипирование однонуклеотидных замен *TCF7L2* (*G103894T*, rs12255372) и *TCF7L2* (*C53341T*, rs7903146) проводили в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК. Структуру праймеров и зондов подбирали с помощью последовательностей, доступных в базе данных NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>), с использованием программ UGENE (version 1.14, <http://ugene.unipro.ru/>) и Oligo Analyzer (version 1.0.3, <https://eu.idtdna.com/pages/tools/oligoanalyzer>) (табл. 1).

Аmplификацию выполняли в объеме 25 мкл, ПЦР-смесь включала в себя 300 нМ праймеров, 100 нМ TaqMan-зондов, 65 мМ TrisHCl (pH 8.9), 16 мМ $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, 2.5 мМ MgCl_2 , 0.05 % Tween-20, 0.2 мМ dNTP, 0.5–10 нг ДНК и 0.5 U Taq-ДНК полимеразы (hot-start, Biosan, ИНВФМ). Условия ПЦР: начальная денатурация 3 мин при 96 °C;

затем 46 циклов, включающих денатурацию при 96 °C – 5 с, отжиг праймеров и последующую элонгацию при 61 °C – 30 с (каждый шаг сопровождался регистрацией флуоресцентного сигнала на длине волны эмиссии флуорофоров FAM и HEX).

Популяционные частоты аллельных вариантов определяли на основе наблюдаемых частот генотипов. Соответствие эмпирически наблюдаемого распределения частот генотипов теоретически ожидаемому распределению, равновесному по закону Харди–Вайнберга, проверяли с использованием критерия χ^2 (Пирсона) (при $p > 0.05$ равновесие выполняется). Достоверность различий в частотах аллелей между исследованными выборками оценивали по критерию χ^2 с применением поправки Йейтса на непрерывность; при $p < 0.025$ (с поправкой на множественность сравнения, $0.025 = 0.05/2$) результаты считались статистически значимыми.

Результаты

Результаты генотипирования *TCF7L2* (*G103894T*, rs12255372) и (*C53341T*, rs7903146) в выборках бурят, телеутов, якутов, долган и русских Восточной Сибири приведены в табл. 2.

Распределение генотипов соответствовало равновесию Харди–Вайнберга для всех полиморфных локусов и выборок. Частоты аллелей *TCF7L2* (*103894T*) и *TCF7L2* (*53341T*) в изученных выборках, а также в некоторых этнических группах, описанных в литературе (The 1000 Genomes..., 2012), и сравнение популяций (p -value) представлены в табл. 3 и 4.

Показано, что частота аллеля *TCF7L2* (*103894T*) в выборке русских (23.1 %) соответствует встречаемости его в других европеоидных группах (22–37 %) (The 1000 Genomes..., 2012). В изученных выборках коренных народов Сибири она варьирует от 5.4 % у западных бурят до 9.5 % у телеутов, при этом статистически значимые различия между ними не выявлены. Однако во всех выборках коренного населения частота этого аллеля статистически значимо меньше, чем у русских Восточной Сибири, а также у других европеоидных групп, описанных в литературе (The 1000 Genomes..., 2012). В то же время она значимо выше, чем в ряде популяций Восточной Азии – китайцев и вьетнамцев. Также по этому показателю телеуты статистически значимо отличаются от японцев, что не выявлено для других исследованных групп. Промежуточное положение коренных популяций Сибири на примере бурят и телеутов уже было продемонстрировано ранее по частотам полиморфных вариантов ряда других генов метаболического профиля (Tabikhanova et al., 2019).

Таблица 1. Структуры праймеров и зондов, использованных для генотипирования однонуклеотидных замен в гене *TCF7L2*

| Локус | Праймеры | Зонды |
|------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|
| <i>G103894T</i> , rs12255372 | 5'-aaggatgtgcaaatccagcag-3' | 5'- FAM -tccaggcaagaattaccat-BHQ-3' |
| | 5'-tgaatctggcactcagaagag-3' | 5'-HEX-ccaggcaagaatgacat-BHQ-3' |
| <i>C53341T</i> , rs7903146 | 5'-ggcttctctgctcaaacct-3' | 5'- FAM-agcacttttagatataata-BHQ-3' |
| | 5'-cttgcttcctgtaactgt-3' | 5'- HEX-agcacttttagatataata-BHQ-3' |

Таблица 2. Распределение генотипов *TCF7L2* в выборках бурят, телеутов, якутов, долган и русских Восточной Сибири

| Популяция | | | Буряты | | Телеуты | Якуты | | Долганы | Русские Восточной Сибири |
|--|---|------------|------------|------------|-----------|--------------------|------------------------|------------|--------------------------------|
| | | | восточные | западные | | Нюрбинский улус | Усть-Алданский улус | | |
| <i>G103894T</i> , <i>rs12255372</i> | Распределение генотипов, <i>n</i> (%) | <i>G/G</i> | 116 (88.5) | 251 (90.3) | 96 (82.8) | 96 (88.1) | 87 (87) | 159 (88.3) | 78 (59.1) |
| | | <i>G/T</i> | 15 (11.5) | 24 (8.6) | 18 (15.5) | 13 (11.9) | 13 (13) | 20 (11.1) | 47 (35.6) |
| | | <i>T/T</i> | 0 | 3 (1.1) | 2 (1.7) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 7 (5.3) |
| | <i>N</i> , человек | | 131 | 278 | 116 | 109 | 100 | 180 | 132 |
| | <i>p</i> (H-W) | | 0.905 | 0.668 | 0.817 | 0.907 | 0.899 | 0.940 | 0.993 |
| <i>C53341T</i> , <i>rs7903146</i> | Распределение генотипов, <i>n</i> (%) | <i>C/C</i> | 119 (90.1) | 225 (81.6) | 91 (79.1) | 90 (90.1) | 84 (87.5) | 143 (85.1) | 73 (54.9) |
| | | <i>C/T</i> | 13 (9.9) | 49 (17.7) | 22 (19.1) | 9 (9.9) | 12 (12.5) | 24 (14.3) | 51 (38.3) |
| | | <i>T/T</i> | 0 | 2 (0.7) | 2 (1.8) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 9 (6.8) |
| | <i>N</i> , человек | | 132 | 276 | 115 | 99 | 96 | 168 | 133 |
| | <i>p</i> (H-W) | | 0.925 | 0.932 | 0.904 | 0.942 | 0.907 | 0.999 | 0.982 |

Примечание. *N* – объем выборки; *n* – численность; *p* (H-W) – значение вероятности отклонения от равновесного распределения Харди-Вайнберга.

Таблица 3. Частота аллеля *TCF7L2* (*103894T*) в некоторых популяциях (этнических группах) и сравнение популяций (*p*-value)

| Популяция/ этническая группа | <i>N</i> , человек | Частота <i>TCF7L2</i> (<i>103894T</i>), % | Сравнение популяций (<i>p</i> -value) | | | | | | Долганы | Русские Восточной Сибири |
|--|-----------------------|--|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| | | | Буряты | | Телеуты | Якуты | | | | |
| | | | восточные | западные | | Нюрбинский улус | Усть-Алданский улус | | | |
| Буряты восточные* | 131 | 5.7 | | 0.991 | 0.153 | 0.955 | 0.873 | 0.971 | <i>p</i> < 0.001 | |
| Буряты западные* | 278 | 5.4 | 0.991 | | 0.051 | 0.878 | 0.691 | 0.763 | <i>p</i> < 0.001 | |
| Телеуты* | 116 | 9.5 | 0.153 | 0.051 | | 0.227 | 0.336 | 0.168 | <i>p</i> < 0.001 | |
| Якуты, Нюрбинский улус* | 109 | 6.0 | 0.955 | 0.878 | 0.227 | | 0.993 | 0.896 | <i>p</i> < 0.001 | |
| Якуты, Усть-Алданский улус* | 100 | 6.5 | 0.873 | 0.691 | 0.336 | 0.993 | | 0.996 | <i>p</i> < 0.001 | |
| Долганы* | 180 | 6.1 | 0.971 | 0.763 | 0.168 | 0.896 | 0.996 | | <i>p</i> < 0.001 | |
| Русские Восточной Сибири* | 132 | 23.1 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | | |
| Китайцы дай, Сишуанбаньна, Китай** | 93 | 1.1 | 0.024 | 0.022 | <i>p</i> < 0.001 | 0.020 | 0.013 | 0.013 | <i>p</i> < 0.001 | |
| Китайцы хань, Пекин, Китай** | 103 | 0 | 0.001 | 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | |
| Южные китайцы хань, Китай** | 105 | 1.0 | 0.013 | 0.012 | <i>p</i> < 0.001 | 0.011 | 0.007 | 0.007 | <i>p</i> < 0.001 | |
| Японцы, Токио, Япония** | 104 | 2.4 | 0.125 | 0.116 | 0.004 | 0.109 | 0.076 | 0.073 | <i>p</i> < 0.001 | |
| Кинь (вьеты), Хошимин, Вьетнам** | 99 | 0.5 | 0.006 | 0.005 | <i>p</i> < 0.001 | 0.005 | 0.003 | 0.003 | <i>p</i> < 0.001 | |
| Население штата Юта, потомки выходцев из Северной и Западной Европы** | 99 | 27.8 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | 0.296 | |
| Финны, Финляндия** | 99 | 21.7 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | 0.807 | |
| Англичане и шотландцы** | 91 | 26.4 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | 0.493 | |
| Иберы, Испания** | 107 | 37.4 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | |
| Тосканцы, Италия** | 107 | 31.8 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | 0.043 | |

Примечание. Здесь и в табл. 4: * собственные данные; ** литературные данные (The 1000 Genomes..., 2012). Жирным шрифтом выделены значения *p* < 0.025, при которых различия считались статистически значимыми.

Таблица 4. Частота аллеля *TCF7L2* (53341T) в некоторых популяциях (этнических группах) и сравнение популяций (*p*-value)

| Популяция/ этническая группа | N, человек | Частота <i>TCF7L2</i> (53341T), % | Сравнение популяций (<i>p</i> -value) | | | | | | |
|--|---------------|--|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| | | | Буряты | | Телеуты | Якуты | Долганы | | Русские Восточной Сибири |
| | | | восточные | западные | | Нюрбинский улус | Усть-Алданский улус | | |
| Буряты восточные* | 132 | 4.9 | | 0.030 | 0.014 | 0.983 | 0.660 | 0.224 | <i>p</i> < 0.001 |
| Буряты западные* | 276 | 9.6 | 0.030 | | 0.556 | 0.037 | 0.213 | 0.399 | <i>p</i> < 0.001 |
| Телеуты* | 115 | 11.3 | 0.014 | 0.556 | | 0.017 | 0.106 | 0.190 | <i>p</i> < 0.001 |
| Якуты, Нюрбинский улус* | 99 | 4.5 | 0.983 | 0.037 | 0.017 | | 0.573 | 0.205 | <i>p</i> < 0.001 |
| Якуты, Усть-Алданский улус* | 96 | 6.3 | 0.660 | 0.213 | 0.106 | 0.573 | | 0.672 | <i>p</i> < 0.001 |
| Долганы* | 168 | 7.7 | 0.224 | 0.399 | 0.190 | 0.205 | 0.672 | | <i>p</i> < 0.001 |
| Русские Восточной Сибири* | 133 | 25.9 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | |
| Китайцы дай, Сишунбаньна, Китай** | 93 | 2.2 | 0.220 | 0.002 | <i>p</i> < 0.001 | 0.335 | 0.086 | 0.017 | <i>p</i> < 0.001 |
| Китайцы хань, Пекин, Китай** | 103 | 2.4 | 0.245 | 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | 0.375 | 0.094 | 0.017 | <i>p</i> < 0.001 |
| Южные китайцы хань, Китай*** | 105 | 2.9 | 0.386 | 0.003 | 0.001 | 0.552 | 0.162 | 0.033 | <i>p</i> < 0.001 |
| Японцы, Токио, Япония** | 104 | 2.9 | 0.388 | 0.003 | 0.001 | 0.554 | 0.164 | 0.033 | <i>p</i> < 0.001 |
| Кинь (вьеты), Хошимин, Вьетнам** | 99 | 1.0 | 0.037 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | 0.068 | 0.011 | 0.001 | <i>p</i> < 0.001 |
| Население штата Юта, потомки выходцев из Северной и Западной Европы** | 99 | 31.3 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | 0.240 |
| Финны, Финляндия** | 99 | 22.7 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | 0.002 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | 0.494 |
| Англичане и шотландцы** | 91 | 25.8 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | 0.931 |
| Иберы, Испания** | 107 | 39.7 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | 0.002 |
| Тосканцы, Италия** | 107 | 37.4 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | 0.009 |

Частота аллеля *TCF7L2* (53341T) в выборке русских (25.9 %) также соответствует значениям этого показателя в других европеоидных группах (23–40 %) (The 1000 Genomes..., 2012). В изученных нами выборках коренных народов он статистически значимо меньше, чем в группе русских, и варьирует от 4.5 % у якутов Нюрбинского улуса до 11.3 % у телеутов. Выявлены статистически значимые различия между группой телеутов и выборками, где эта частота минимальна, – восточными бурятами (4.9 %) и якутами Нюрбинского улуса. Приведенные в работе (Trifonova et al., 2020) данные по частоте изученного аллеля *TCF7L2* (53341T) в выборках бурят (6.3 %) и якутов (4.3 %) оказались близки к полученным нами результатам. К сожалению, в этой статье не указаны объемы выборок и место проживания испытуемых, что не позволило нам оценить достоверность различий. Мы не обнаружили статистически значимых различий между выборками восточных бурят и якутов Нюрбинского улуса и представленными в литературе выборками коренного населения Восточной Азии – китайцами, японцами и вьетнамцами. Для якутов Усть-Алданского улуса показано, что частота аллеля *TCF7L2* (53341T) статистически

значимо выше, чем у вьетнамцев; у долган выявлены различия еще и с некоторыми китайскими популяциями. Группы западных бурят и телеутов демонстрируют статистически значимо большую частоту изученного аллеля по сравнению со всеми описываемыми восточно-азиатскими выборками. Показано также, что частота этого варианта в популяциях коренных жителей Сибири статистически значимо меньше, чем в европеоидных группах, описанных в литературе (The 1000 Genomes..., 2012). Таким образом, тенденция к промежуточному положению выборок коренных сибирских народов между восточно-азиатскими популяциями и европеоидами наблюдается и по частоте аллеля *TCF7L2* (53341T).

Обсуждение

Исследование частот функционально значимых вариантов генов в медико-биологическом и геногеографическом контексте является актуальным направлением в изучении популяционно-генетической структуры коренных народов Сибири. В настоящей работе определены частоты аллелей 103894T и 53341T гена *TCF7L2*, ассоциированных с СД2 и другими метаболическими заболеваниями,

в популяциях бурят, якутов, долган, телеутов и в выборке русских Восточной Сибири. Показано, что в группе русских они находятся в интервале, характерном для других европеоидных популяций. В то же время в популяциях коренных сибирских этносов выявлены статистически значимо меньшие частоты вариантов *TCF7L2* (*G103894T*) и *TCF7L2* (*G53341T*). По этому показателю коренное население Сибири занимает промежуточное положение между европеоидами и популяциями Восточной Азии.

Существует ряд работ, в которых показано, что метаболический синдром и один из его компонентов – СД2 – реже встречаются среди коренных этносов Сибири, Дальнего Востока, а также европейской части России, имеющих в составе генофонда монголоидный компонент, чем среди европеоидов (Цыреторова и др., 2015; Кичигин и др., 2017; Цыганкова и др., 2018). Это обусловлено, прежде всего, традиционным образом жизни, предполагающим достаточные физические нагрузки и рацион, состоящий из преимущественно животной пищи, богатой белками и жирами, с ограниченной углеводной составляющей (Баирова и др., 2013).

Этнические особенности в распространении и проявлении СД2 определяет и отличный от европейцев генофонд, характеризующийся уникальным сочетанием частот функционально значимых генов, который сформировался в результате адаптации к условиям среды (Батулин и др., 2017; Hallmark et al., 2018). Различия в условиях жизни коренного и пришлого населения нивелируются в процессе урбанизации: изменяются многовековые традиции, характер питания и, как следствие, среди коренных народов все больше распространение получают болезни цивилизации, связанные с нарушением метаболизма, в том числе сахарный диабет 2-го типа (Овсянникова и др., 2007; Цыреторова и др., 2015; Цыганкова и др., 2018). Изучая распределение вариантов функционально значимых генов, ассоциированных с риском заболеваний в популяциях коренного населения Сибири, можно определить «запас прочности» генофонда, оценить степень подверженности разных этнических групп заболеваниям метаболического спектра в меняющихся условиях внешней среды и спрогнозировать эпидемиологическую ситуацию в ближайшем будущем.

Меньшая распространенность сахарного диабета 2-го типа среди коренного населения Сибири согласуется с выявленными в настоящем исследовании пониженными популяционными частотами изученных аллелей *TCF7L2* (*G103894T*) и *TCF7L2* (*G53341T*), ассоциированных с СД2 и рядом синтропных заболеваний. Можно предположить, что сниженная частота этих вариантов вносит вклад в этнические особенности заболеваемости в изученных популяциях. В условиях урбанизации у коренных этносов Сибири можно прогнозировать сниженный, по сравнению с пришлыми европеоидами, рост заболеваемости СД2 и другими ассоциированными с этими вариантами патологическими состояниями.

Высокую по сравнению с бурятами и якутами частоту варианта *TCF7L2* (*G53341T*) у телеутов Кемеровской области можно объяснить тем, что во время становления этот этнос вообрал в свой генофонд некоторую долю европеоидного компонента (Остапцева и др., 2006). Проживая

в более комфортных условиях, обусловленных близостью городов Прокопьевск, Кемерово, Новокузнецк, и имея расширенный, приближенный к европейскому рацион питания, телеуты могут быть подвержены повышенному риску развития СД2 и ассоциированных с ним заболеваний. Повышение частоты сердечно-сосудистых заболеваний в последние десятилетия у них уже отмечается (Овсянникова и др., 2007). Однако для более корректных выводов необходимо изучение частот вариантов и других функционально значимых генов.

Заключение

В настоящей работе изучены этнические особенности в распределении частот полиморфных вариантов гена *TCF7L2* (*G103894T*, rs12255372) и (*G53341T*, rs7903146) в популяциях бурят, якутов, долган и телеутов и в выборке русских Восточной Сибири. Исследование локуса rs12255372 у разных территориальных групп бурят и якутов было выполнено впервые, так же как и впервые исследованы популяции телеутов и долган по обоим локусам rs12255372 и rs7903146. Показано, что в соответствии с общим географическим градиентом распределения полиморфных вариантов, частоты их в выборках коренных сибирских народов занимают промежуточное положение между европеоидами и популяциями Восточной Азии.

Продемонстрировано, что встречаемость аллелей *TCF7L2* (*G103894T*) и *TCF7L2* (*G53341T*), ассоциированных с сахарным диабетом 2-го типа и другими заболеваниями метаболического спектра, статистически значимо ниже в выборках сибирских народов, чем среди русских, что согласуется с меньшей подверженностью коренного населения метаболическим нарушениям, в том числе СД2. В условиях перехода к урбанизованному образу жизни можно прогнозировать сниженный, по сравнению с пришлыми европеоидами, рост заболеваемости СД2 и других ассоциированных с этими вариантами патологических состояний у коренных этносов Сибири – бурят, якутов, долган и телеутов.

Для более полного понимания природы этнических различий необходимо дальнейшее изучение структуры популяций по другим генам метаболического профиля.

Список литературы / References

- Авзалетдинова Д.Ш., Шарипова Л.Ф., Кочетова О.В., Моругова Т.В., Эрдман В.В., Сомова Р.Ш., Мустафина О.Е. Анализ ассоциаций полиморфного маркера rs7903146 гена *TCF7L2* с сахарным диабетом 2 типа в татарской этнической группе, проживающей в Башкортостане. *Сахарный диабет*. 2016;19(2): 119-124. DOI 10.14341/DM2004138-45.
- [Avzaletdinova D.S., Sharipova L.F., Kochetova O.V., Morugova T.V., Erdman V.V., Somova R.S., Mustafina O.E. The association of *TCF7L2* rs7903146 polymorphism with type 2 diabetes mellitus among Tatars of Bashkortostan. *Sakharnyi Diabet = Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):119-124. DOI 10.14341/DM2004138-45. (in Russian)]
- Аметов А.С., Камынина Л.Л., Ахмедова З.Г. Клинические аспекты эффективности инкретиновой терапии (Wnt-патогенетический путь и полиморфизм гена *TCF7L2*). *Рос. мед. журн.* 2016;22(1): 47-51. DOI 10.18821/0869-2106-2016-22-1-47-51.
- [Ametov A.S., Kamynina L.L., Akhmedova Z.G. The clinical aspects of effectiveness of incretin therapy (Wnt-pathogenic path and polymorphism of gene *TCF7L2*). *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal =*

- Medical Journal of the Russian Federation*. 2016;22(1):47-51. DOI 10.18821/0869-2106-2016-22-1-47-51. (in Russian)]
- Асфандиярова Н.С. Смертность при сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет*. 2015;18(4):12-21. DOI 10.14341/DM6846. [Asfandiayrova N.S. A review of mortality in type 2 diabetes mellitus. *Sakharnyi Diabet = Diabetes Mellitus*. 2015;18(4):12-21. DOI 10.14341/DM6846. (in Russian)]
- Байрова Т.А., Долгих В.В., Колесникова Л.И., Первушина О.А. Нутрициогенетика и факторы риска сердечно-сосудистой патологии: ассоциативные исследования в популяциях Восточной Сибири. *Бюл. ВСНЦ СО РАМН*. 2013;4(92):87-92. [Bairova T.A., Dolgikh V.V., Kolesnikova L.I., Pervushina O.A. Nutrieciogenetics and risk factors of cardiovascular disease: associated research in Eastern Siberia populations. *Byulleten' VSNTs SO RAMN = Bulletin of the East Siberian Scientific Center SB RAMS*. 2013;4(92):87-92. (in Russian)]
- Батурин А.К., Сорокина Е.Ю., Погожева А.В., Кешабянц Э.Э., Кобелькова И.В., Камбаров А.О., Елизарова Е.В., Тутельян В.А. Изучение ассоциации полиморфизмов rs993609 гена *FTO* и rs659366 гена *UCP2* с ожирением у населения Арктической зоны Российской Федерации. *Вопр. питания*. 2017;86(3):32-39. [Baturin A.K., Sorokina E.Yu., Pogozheva A.V., Keshabyants E.E., Kobelkova I.V., Kambarov A.O., Elizarova E.V., Tutelyan V.A. The association of rs993609 polymorphisms of gene *FTO* and rs659366 polymorphisms of gene *UCP2* with obesity among Arctic Russian population. *Voprosy Pitaniya = Problems of Nutrition*. 2017;86(3):32-39. (in Russian)]
- Бондарь И.А., Филипенко М.Л., Шабельникова О.Ю., Соколова Е.А. Ассоциация полиморфных маркеров rs7903146 гена *TCF7L2* и rs1801282 гена *PPARG* (*Pro12Ala*) с сахарным диабетом 2 типа в Новосибирской области. *Сахарный диабет*. 2013;4:17-22. DOI 10.14341/DM2013417-22. [Bondar' I.A., Filipenko M.L., Shabel'nikova O.Yu., Sokolova E.A. Rs7903146 variant of *TCF7L2* gene and rs1801282 variant of *PPARG2* gene (*Pro12Ala*) are associated with type 2 diabetes mellitus in Novosibirsk population. *Sakharnyi Diabet = Diabetes Mellitus*. 2013;4:17-22. DOI 10.14341/DM2013417-22. (in Russian)]
- Иевлева К.Д., Байрова Т.А., Шенеман Е.А., Аюрова Ж.Г., Бальжиева В.В., Новикова Е.А., Бугун О.В., Рычкова Л.В., Колесникова Л.И. Протективный эффект G-аллеля полиморфизма *PPARG2* rs1801282 в отношении избыточной массы тела и ожирения у подростков-монголоидов. *Журн. мед.-биол. исследований*. 2019;7(4):452-463. DOI 10.17238/issn2542-1298.2019.7.4.452. [Ievleva K.D., Bairova T.A., Sheneman E.A., Ayurova Zh.G., Bal'zhiyeva V.V., Novikova E.A., Bugun O.V., Rychkova L.V., Kolesnikova L.I. The protective effect of the G-allele of *PPARG2* rs1801282 polymorphism against overweight and obesity in Mongoloid adolescents. *Zhurnal Mediko-Biologicheskikh Issledovaniy = Journal of Medical and Biological Research*. 2019;7(4):452-463. DOI 10.17238/issn2542-1298.2019.7.4.452. (in Russian)]
- Кичигин В.А., Кочемирова Т.Н., Акимова В.П. Этнические особенности распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в городской популяции. *Acta Medica Eurasica*. 2017;4:16-23. [Kichigin V.A., Kochemirova T.N., Akimova V.P. Ethnic peculiarities in prevalence of cardiovascular risk factors in urban population. *Acta Medica Eurasica*. 2017;4:16-23. (in Russian)]
- Куртанов Х.А., Сыдыкова Л.А., Павлова Н.И., Филиппова Н.П., Додохов В.В., Апсолихова Г.А., Соловьева Н.А., Дьяконова А.Т., Неустроева Л.М., Варламова М.А., Борисова Н.В. Полиморфизм гена адипонутрина (*PNPLA3*) у коренных жителей Республики Саха (Якутия), страдающих сахарным диабетом 2-го типа. *Альманах клин. медицины*. 2018;46(3):258-263. DOI 10.18786/2072-0505-2018-46-3-258-263. [Kurtanov Kh.A., Sydykova L.A., Pavlova N.I., Filippova N.P., Dodykhov V.V., Apsolikhova G.A., Solov'eva N.A., D'yakonova A.T., Neustroeva L.M., Varlamova M.A., Borisova N.V. Polymorphism of the adiponutrin gene (*PNPLA3*) in the indigenous inhabitants of the Republic of Sakha (Yakutia) with type 2 diabetes mellitus. *Al'manakh Klinicheskoy Meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(3):258-263. DOI 10.18786/2072-0505-2018-46-3-258-263. (in Russian)]
- Мельникова Е.С., Рымар О.Д., Иванова А.А., Мустафина С.В., Шапкина М.Ю., Бобак М., Малютина С.К., Воевода М.И., Максимов В.Н. Ассоциация полиморфизмов генов *TCF7L2*, *FABP2*, *KCNQ1*, *ADIPOQ* с прогнозом развития сахарного диабета 2-го типа. *Терапевт. архив*. 2020;92(10):40-47. DOI 10.26442/00403660.2020.10.000393. [Mel'nikova E.S., Rymar O.D., Ivanova A.A., Mustafina S.V., Shapkina M.Ju., Bobak M., Maljutina S.K., Voevoda M.I., Maximov V.N. Association of polymorphisms of genes *TCF7L2*, *FABP2*, *KCNQ1*, *ADIPOQ* with the prognosis of the development of type 2 diabetes mellitus. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2020;92(10):40-47. DOI 10.26442/00403660.2020.10.000393. (in Russian)]
- Овсянникова О.В., Подхомутников В.М., Колбаско А.В., Лузина Ф.А., Гуськова Е.В. Сердечно-сосудистая патология у коренных сельских жителей Кузбасса – телеутов. *Рос. кардиол. журн*. 2007;6:59-62. [Ovsyannikova O.V., Podkhomutnikov V.M., Kolbasko A.V., Luzina F.A., Gus'kova E.V. Cardiovascular disease in rural Kuzbass aborigines – Teleut. *Rossiyskiy Kardiologicheskij Zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2007;6:59-62. (in Russian)]
- Орлов П.С., Куликов И.В., Устинов С.Н., Гафаров В.В., Малютин С.К., Ромашенко А.Г., Воевода М.И., Максимов В.Н. Ассоциативный анализ некоторых однонуклеотидных полиморфных маркеров сахарного диабета второго типа с инфарктом миокарда. *Бюл. СО РАМН*. 2011;31(5):19-24. [Orlov P.S., Kulikov I.V., Ustinov S.N., Gafarov V.V., Malyutina S.K., Romashchenko A.G., Voevoda M.I., Maksimov V.N. Association analysis of some single nucleotide polymorphism markers of the second type of diabetes with myocardial infarction. *Byulleten' SO RAMN = Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 2011;31(5):19-24. (in Russian)]
- Остапцева А.В., Шабалдин А.В., Ахматянова В.Р., Минина В.И., Глушков А.Н., Дружинин В.Г., Зоркольева И.В., Шабалдин Е.В., Глушкова О.А., Макаренченко О.С., Агеева Т.Н. Молекулярно-генетический анализ полиморфизма гена интерлейкина-4 у телеутов, шорцев и европеоидов Кемеровской области. *Мед. иммунология*. 2006;8(5-6):737-740. [Ostaptseva A.V., Shabaldin A.V., Akhmatianova V.R., Minina V.I., Glushkov A.N., Druzhinin V.G., Zorkoltseva I.V., Shabaldin E.V., Glushkova O.A., Makarchenko O.S., Ageyeva T.N. Molecular genetic analysis of interleukin 4 gene polymorphism among Teleutians, Shorians, and Caucasians of Kemerovo region. *Meditsinskaya Immunologiya = Medical Immunology*. 2006;8(5-6):737-740. (in Russian)]
- Сметанина С.А. Молекулярно-генетические и гормонально-метаболические ассоциации у женщин российской популяции репродуктивного возраста с ожирением и ранним менархе. *Мед. наука и образование Урала*. 2015;2(1):126-129. [Smetanina S.A. Molecular-genetic and hormonal-metabolic associations among women of the Russian population of reproductive age with obesity and early menarche. *Meditsinskaya Nauka i Obrazovaniye Urala = Medical Science and Education in Ural*. 2015;2(1):126-129. (in Russian)]
- Цыганкова Д.П., Мулерова Т.А., Огарков М.Ю., Саарела Е.Ю., Барбараш О.Л. Смена традиционного уклада жизни как причина роста риска метаболических нарушений среди жителей Горной Шории. *Consilium Medicum*. 2018;20(5):66-70. DOI 10.26442/2075-1753_2018.5.66-71. [Cygankova D.P., Mulerova T.A., Ogarkov M.Yu., Saarela Ye.Yu., Barbarash O.L. Traditional lifestyle change as a reason for metabolic disorders risk increase in residents of Gornaya Shoriya. *Consilium Medicum*. 2018;20(5):66-70. DOI 10.26442/2075-1753_2018.5.66-71. (in Russian)]

- Цыреторова С.С., Бардымова Т.П., Протасов К.В., Дониорова О.С., Мистяков М.В. Этнические особенности сахарного диабета и ишемической болезни сердца. *Сиб. мед. журн. (Иркутск)*. 2015; 136(5):15-21. [Tsyretorova S.S., Bardymova T.P., Protasov K.V., Donirova O.S., Mistyakov M.V. Ethnic features of diabetes mellitus and coronary heart disease. *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2015;136(5):15-21. (in Russian)]
- Anjum N., Jehangir A., Liu Y. Two *TCF7L2* variants associated with type 2 diabetes in the Han nationality residents of China. *J. Coll. Physicians Surg. Pak*. 2018;28(10):794-797.
- Bennett C.N., Ross S.E., Longo K.A., Bajnok L., Hemati N., Johnson K.W., Harrison S.D., MacDougald O.A. Regulation of Wnt signaling during adipogenesis. *J. Biol. Chem*. 2002;277(34):30998-31004. DOI 10.1074/jbc.M204527200.
- Cauchi S., El Achhab Y., Choquet H., Dina C., Krempler F., Weitgasser R., Nejjari C., Patsch W., Chikri M., Meyre D., Froguel P. *TCF7L2* is reproducibly associated with type 2 diabetes in various ethnic groups: a global meta-analysis. *J. Mol. Med*. 2007;85(7):777-782. DOI 10.1007/s00109-007 0203-4.
- Franceschini N., Shara N.M., Wang H., Voruganti V.S., Laston S., Haack K., Lee E.T., Best L.G., MacCluer J.W., Cohran B., Dyer T.D., Howard B.V., Cole S.A., North K.E., Umans J.G. The association of genetic variants of type 2 diabetes with kidney function. *Kidney Int*. 2012;82(2):220-225. DOI 10.1038/ki.2012.107.
- Hallmark B., Karafet T.M., Hsieh P.H., Osipova L.P., Watkins J.C., Hammer M.F. Genomic evidence of local adaptation to climate and diet in indigenous Siberians. *Mol. Biol. Evol*. 2018;36(2):315-327. DOI 10.1093/molbev/msy211.
- Han X., Luo Y., Ren Q., Zhang X., Wang F., Sun X., Zhou X., Ji L. Implication of genetic variants near *SLC30A8*, *HHEX*, *CDKAL1*, *CDKN2A/B*, *IGF2BP2*, *FTO*, *TCF2*, *KCNQ1*, and *WFS1* in type 2 diabetes in a Chinese population. *BMC Med. Genet*. 2010;11:81. DOI 10.1186/1471-2350-11-81.
- Haupt A., Thamer C., Heni M., Ketterer C., Machann J., Schick F., Machicao F., Stefan N., Claussen C.D., Häring H.U., Fritsche A., Staiger H. Gene variants of *TCF7L2* influence weight loss and body composition during lifestyle intervention in a population at risk for type 2 diabetes. *Diabetes*. 2010;59(3):747-750. DOI 10.2337/db09-1050.
- Katsoulis K., Paschou S.A., Hatzis E., Tigas S., Georgiou I., Tsatsoulis A. *TCF7L2* gene variants predispose to the development of type 2 diabetes mellitus among individuals with metabolic syndrome. *Hormones (Athens)*. 2018;17(3):359-365. DOI 10.1007/s42000-018-0047-z.
- Kaya E.D., Arikoğlu H., Kayış S.A., Öztürk O., Gönen M.S. Transcription factor 7-like 2 (*TCF7L2*) gene polymorphisms are strong predictors of type 2 diabetes among nonobese diabetics in the Turkish population. *Turk. J. Med. Sci*. 2017;47(1):22-28. DOI 10.3906/sag-1507-160.
- Melzer D., Murray A., Hurst A.J., Weedon M.N., Bandinelli S., Corsi A.M., Ferrucci L., Paolisso G., Guralnik J.M., Frayling T.M. Effects of the diabetes linked *TCF7L2* polymorphism in a representative older population. *BMC Med*. 2006;4:34. DOI 10.1186/1741-7015-4-34.
- Nobrega M.A. *TCF7L2* and glucose metabolism: time to look beyond the pancreas. *Diabetes*. 2013;62(3):706-708. DOI 10.2337/db12-1418.
- Potapov V.A., Nosikov V.V., Shamkhalova M.N., Shestakova M.V., Smetanina S.A., Bel'chikova L.N., Suplotova L.A. *TCF7L2 rs12255372* and *SLC30A8 rs13266634* confer susceptibility to type 2 diabetes in a Russian population. *Russ. J. Genet*. 2010;46(8):1001-1008. DOI 10.1134/S1022795410080132.
- Rosales-Reynoso M.A., Arredondo-Valdez A.R., Juárez-Vázquez C.I., Wence-Chavez L.I., Barros-Núñez P., Gallegos-Arreola M.P., Flores-Martínez S.E., Morán-Moguel M.C., Sánchez-Corona J. *TCF7L2* and *CCND1* polymorphisms and its association with colorectal cancer in Mexican patients. *Cell Mol. Biol*. 2016;62(11):13-20. DOI 10.14715/cmb/ 2016.62.11.3.
- Saxena R., Gianniny L., Burt N.P., Lyssenko V., Giuducci C., Sjögren M., Florez J.C., Almgren P., Isomaa B., Orho-Melander M., Lindblad U., Daly M.J., Tuomi T., Hirschhorn J.N., Ardlie K.G., Groop L.C., Altshuler D. Common single nucleotide polymorphisms in *TCF7L2* are reproducibly associated with type 2 diabetes and reduce the insulin response to glucose in nondiabetic individuals. *Diabetes*. 2006;55(10):2890-2895. DOI 10.2337/db06-0381.
- Sladek R., Rocheleau G., Rung J., Dina C., Shen L., Serre D., Boutin P., Vincent D., Belisle A., Hadjadj S., Balkau B., Heude B., Charpentier G., Hudson T.J., Montpetit A., Pshzhetsky A.V., Prentki M., Posner B.I., Balding D.J., Meyre D., Polychronakos C., Froguel P. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature*. 2007;445(7130):881-885. DOI 10.1038/nature05616.
- Tabikhanova L.E., Osipova L.P., Voronina E.N., Bragin A.O., Filipenko M.L. Polymorphism of lipid exchange genes in some populations of South and East Siberia. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2019;23(8):1011-1019. DOI 10.18699/VJ19.578.
- The 1000 Genomes Project Consortium. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature*. 2012;491(7422):56-65. DOI 10.1038/nature11632.
- Timpson N.J., Lindgren C.M., Weedon M.N., Randall J., Ouwehand W.H., Strachan D.P., Rayner N.W., Walker M., Hitman G.A., Doney A.S., Palmer C.N., Morris A.D., Hattersley A.T., Zeggini E., Frayling T.M., McCarthy M.I. Adiposity-related heterogeneity in patterns of type 2 diabetes susceptibility observed in genome-wide association data. *Diabetes*. 2009;58(2):505-510. DOI 10.2337/db08-0906.
- Trifonova E.A., Popovich A.A., Bocharova A.V., Vagaitseva K.V., Stepanov V.A. The role of natural selection in the formation of the genetic structure of populations by SNP markers in association with body mass index and obesity. *Mol. Biol*. 2020;54(3):349-360. DOI 10.1134/S0026893320030176.
- Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Lebedeva N.O., Nikitin A.G., Nosikov V.V., Shestakova M.V. Genetic factors in the development of kidney chronic disease in patients with diabetes mellitus. *Russ. J. Genet*. 2017;53(4):420-432. DOI 10.1134/S1022795417030140.
- Xi B., Takeuchi F., Meirhaeghe A., Kato N., Chambers J.C., Morris A.P., Cho Y.S., Zhang W., Mohlke K.L., Kooner J.S., Shu X.O., Pan H., Tai E.S., Pan H., Wu J.Y., Zhou D., Chandak G.R., DIAGRAM Consortium, AGEN-T2D Consortium, SAT2D Consortium. Associations of genetic variants in/near body mass index-associated genes with type 2 diabetes: a systematic meta-analysis. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2014;81(5):702-710. DOI 10.1111/cen.12428.
- Zhang M., Tang M., Fang Y., Cui H., Chen S., Li J., Xiong H., Lu J., Gu D., Zhang B. Cumulative evidence for relationships between multiple variants in the *VTG1A* and *TCF7L2* genes and cancer incidence. *Int. J. Cancer*. 2018;142(3):498-513. DOI 10.1002/ijc.31074.

ORCID ID

L.E. Tabikhanova orcid.org/0000-0002-5547-8189
L.P. Osipova orcid.org/0000-0001-7602-1156

T.V. Churkina orcid.org/0000-0003-1398-6537
E.N. Voronina orcid.org/0000-0002-3405-6980
M.L. Filipenko orcid.org/0000-0002-8950-5368

Благодарности. Исследование популяций бурят, телеутов, якутов и долган было поддержано грантом Российского научного фонда, проект № 19-15-00219. Изучение русской выборки выполнено в рамках государственного задания ИЦиГ СО РАН (№ 0259-2021-0014).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 05.08.2021. После доработки 29.10.2021. Принята к публикации 10.11.2021.