

УДК 575.174.015.3

Н.В. ЖУР

аспирант кафедры биотехнологии,
младший научный сотрудник отраслевой лаборатории
«Лонгитудинальные исследования»¹

Т.Л. ЛЕБЕДЬ

заведующий отраслевой лаборатории «Лонгитудинальные исследования»¹

Н.Г. КРУЧИНСКИЙ, доктор мед. наук,

заведующий кафедрой физической реабилитации и спортивной медицины¹

¹Полесский государственный университет,

г. Пинск, Республика Беларусь

Статья поступила 23 мая 2023 г.

ПРИМЕНЕНИЕ АНАЛИЗА ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ НЕФРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВТОРОГО ТИПА

На сегодняшний день использование молекулярно-генетических методов анализа в области ранней диагностики и персонализированной медицины становятся всё более распространёнными, однако участие генов в патогенезе заболеваний является не окончательно изученной областью. В статье рассматривается возможность применения генетического анализа в целях профилактики и ранней диагностики нефрологических осложнений у пациентов с сахарным диабетом второго типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, диабетическая нефропатия, Молекулярно-генетическое типирование, фенотип, генотип.

ZHUR N.V.

Junior Researcher of the Branch Laboratory "Longitudinal Studies"¹

LEBED T.L.

Head of the Branch Laboratory "Longitudinal Studies"¹

KRUCHINSKI N.G., Doctor of Med. Sc.,

Head Department for Physical Rehabilitation & Sports Medicine¹

¹Polesky State University, Pinsk, Republic of Belarus

APPLICATION OF ANALYSIS OF GENETIC STUDIES FOR THE DIAGNOSIS AND PREVENTION OF NEPHROLOGICAL COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Today, the use of molecular genetic analysis methods in early diagnosis and personalized medicine is becoming increasingly common, but the involvement of genes in disease pathogenesis is not a definitively studied area. The article discusses the possibility of using genetic analysis for the prevention and early diagnosis of nephrological complications in patients with type 2 diabetes mellitus.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, diabetic nephropathy, Molecular genetic typing, phenotype, genotype.

Введение. Диабетическая нефропатия (ДН) представляет собой специфическое поражение почек как осложнение сахарного диабета (СД), характеризующееся постепен-

ным склерозированием почечной ткани (преимущественно почечных клубочков), что приводит к потере фильтрационной, азото-выделительной и других функций почек. По

данным многочисленных ретроспективного исследования, частота развития и тяжесть течения диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 1 типа увеличивается при длительности заболевания более 15 лет при позднем назначении нефропротективной терапии [5, 10, 12-15].

Первые описания патологии почек при СД носили казуистический характер, поскольку продолжительность жизни при СД была чрезвычайно мала вследствие высокой смертности от кетоацидотических ком. Редко кто из больных “сахарной болезнью” доживал до выраженных клинических проявлений диабетической нефропатии. Ситуация резко изменилась 80 лет назад, когда из поджелудочной железы животных был выделен инсулин, пригодный для лечения СД у людей. С этого времени постепенно стала меняться структура осложнений СД: острые кетоацидотические состояния, частота которых составляла до 90% в начале XX века, уступили место поздним сосудистым осложнениям — микро- и макроангиопатиям, частота которых в настоящее время достигает 50-70% [13, 15].

В странах Европы “эпидемия” ДН носит менее угрожающий характер, но стойко удерживается на уровне 20-25%.

Согласно литературным источникам исследование генетической предрасположенности к развитию ДН показало, что формирование патологии почек при СД 1 типа сцеплено с полиморфизмом генов АПФ (DD полиморфизм предрасполагает, II полиморфизм предохраняет от развития ДН) и NO-синтазы (4a/4b полиморфизм предрасполагает, 4b/4b предохраняет от развития ДН) [19, 34, 35].

Сложность патогенеза, длительное бессимптомное течение и несвоевременная диагностика приводят к неудовлетворительной эффективности патогенетической терапии диабетической нефропатии. Так, по данным эпидемиологического скрининга, истинная распространенность диабетической нефропатии превышает фактическую в 2-4 раза [17].

На сегодняшний день генетическое тестирование наследственной предрасположенности уже достаточно широко практикуется во многих частных лабораториях мира. Следовательно, повышение эффективности диагностики диабетической нефропатии при помощи молекулярно-генетического анализа полиморфизмов, связанных с риском развития осложнений остается актуальным вопросом исследований ученых по всему миру.

Материалы и методы исследования.

Молекулярно-генетическое типирование по следующим полиморфизмам:

– полиморфизм I/D гена ACE (генотип DD связан с повышенным уровнем сывороточного АПФ, увеличение риска развития ДН у пациентов с СД при носительстве генотипов DD и ID) [2,-4, 11, 16, 19, 31];

– 4a/4b гена NOS3 (вариант 4a связан с нарушением экспрессии гена NOS3, что приводит к уменьшению выработки NO; у больных диабетом 2 типа и одновременно является фактором риска артериальной гипертензии) [6, 14, 20, 24, 27, 32, 38];

– I/D гена APOB (у гомозигот по аллели D снижена секреция ApoB по сравнению с носителями аллеля I, что ассоциировано с макроангиопатиями при СД 2 типа) [24, 21, 28, 37];

– ε2/ε3/ε4 гена APOE (аминокислотные замены влияют на структуру ApoE, его стабильность или сродство с рецептором: показано, что изоформа ε2 слабо связывается с ApoB и ЛПНП – рецепторами, следовательно, нарушение обмена липидов приводит к развитию почечных осложнений у больных сахарным диабетом) [16, 29, 22, 33, 36];

– Pro12Ala гена PPARG2 (наличие Ala в положении 12 нарушает функционирование PPARG2, уменьшая сродство связывания рецептора с лигандом, что ведет к различной степени нарушений углеводного и липидного обмена, в том числе с развитием СД 2 типа и его осложнениями) [22, 29, 35];

– rs5219 гена KCNJ11 (полиморфизм гена является причиной различных нарушений углеводного обмена, носительство гомозиготного варианта TT ассоциировано с риском развития ХБП – со снижением СКФ) [18, 25, 34];

– rs12255372 гена TCF7L2 (ассоциирован с нарушением глюкозо-стимулированной секреции инсулина: повышением уровня проинсулина, уменьшением инсулинового ответа в ответ на стимуляцию глюкозой и уменьшением скорости превращения проинсулина в инсулин) [26, 30];

– rs13266634 гена SLC30A8 (носительство аллели C и генотипа CC повышает риск развития СД типа 2, в том числе и аутоиммунного) [23].

Основная группа наблюдения – пациенты с СД 2 типа с и без патологии почек (60 человек) 36 больных СД 2 типа и 24 больных СД 2 типа с отягощённым течением вследствие развития у них диабетической нефропатии (ДН).

Лабораторные исследования проводились с использованием следующего оборудования: амплификатор, амплификатор R-time, ПЦР-бокс с УФ-лампой, система геледокументирования, камера для горизонтального электрофореза с блоком питания, заливочный столик с гребенками (объем лунки 10-20 мкл).

Обработка данных проводилась при помощи математических методов анализа: описательная статистика и корреляционный, метод общего генетического балла и Multifactor Dimensionality Reduction (MDR).

Обсуждение результатов. При комплексном анализе исследованных генетических маркеров предполагалось что определяющее значение имело накопление генотипов риска, что прогрессивно повышало риск развития нефропатии почек. Это позволяет предложить использование апробированной панели полиморфных маркеров в качестве генетического диагностического маркера для прогнозирования развития ДН (диабетической нефропатии), так и формирования групп риска развития патологии на доклиническом этапе при СД 2 типа.

Учет индивидуального генетического риска обследованных пациентов с СД 2 типа проводился с использованием методики расчёта общего (суммарного) генетического балла (ОГБ) [39]. Максимальное значение ОГБ было принято равным 20 баллам, при условии сочетания генотипов, ассоциированных только с патогенезом заболеваний почек. При отсутствии в генотипе аллелей, ассоциированных с риском, он получал 0 баллов, при наличии 1 аллели – 1 балл, 2 аллелей – 2 балла. ОГБ представляет собой сумму показателей всех исследованных генов.

Полученный результат по расчету ОГБ у обследованных пациентов с СД 2 типа показал, что у 82,0 % обследуемых ОГБ был $\geq 50\%$. Максимальное значение ОГБ в обследованной группе пациентов составило 17 баллов (85% от максимального значения), минимальное – 5 (25%) (рисунок 1). Распределение всех обследованных пациентов с СД 2 типа по суммарному генетическому баллу характеризовалось двумя медианами частоты встречаемости 11 и 13%.

Встречаемость суммарного генетического балла у пациентов с СД 2 типа, неосложненного развитием ДН, представлена на рисунке 2.

Распределение подгруппы пациентов с СД 2 типа без ДН характеризовалось похожим, как для всех обследованных пациентов профилем частоты встречаемости ОГБ.

Встречаемость суммарного генетического балла у пациентов с СД 2 типа, осложненного развитием ДН, представлена на рисунке 3.

Распределение частоты встречаемости ОГБ в подгруппе пациентов с СД 2 типа, осложненным развитием ДН, характеризовалось одним пиком (11%) и более выраженным сдвигом вправо в сторону более высоких значений суммарного генетического балла, что свидетельствует о более худшем прогнозе.

Далее в анализе генетических маркеров у больных СД 2-го и больных СД 2-го, отягощённой нефропатией, был определен относительный риск (ОР) развития нефропатии при накоплении “отягощающих” генотипов и их комбинаций. При этом в качестве фактора риска принималось наличие в генотипе хотя бы одной неблагоприятной аллели.

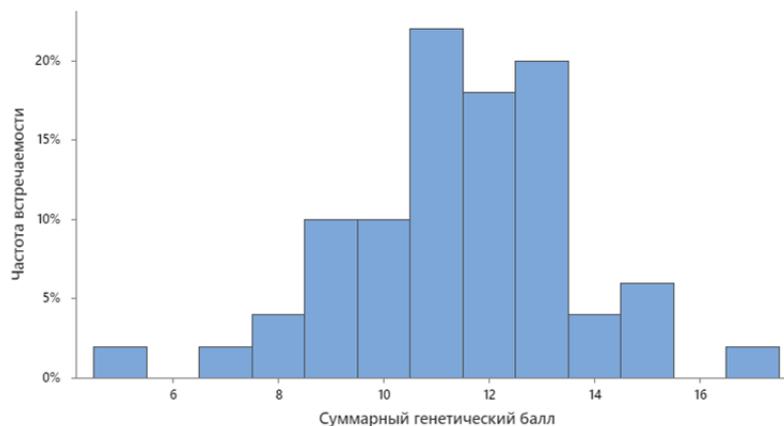


Рисунок 1. – Распределение встречаемости ОГБ в группе пациентов с СД 2 типа (все обследованные)

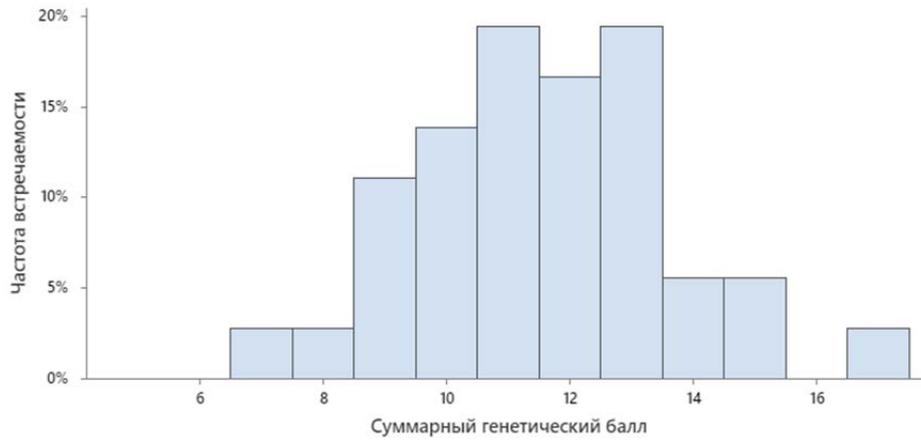


Рисунок 2. – Распределение встречаемости ОГБ в подгруппе пациентов с СД 2 типа, неосложненного развитием ДН

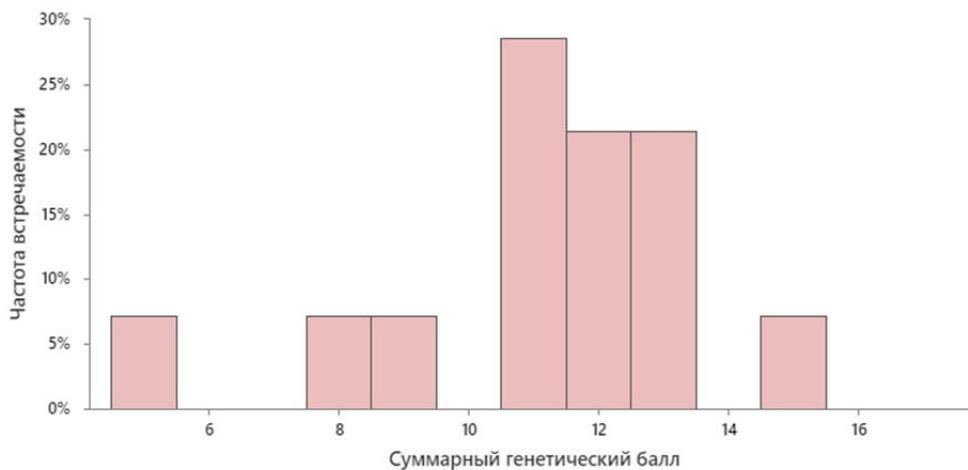


Рисунок 3. – Встречаемость ОГБ среди пациентов с СД 2 типа с ДН

Показатель относительного риска сравнивался с 1 с целью определения характера связи фактора и исхода:

$OR = 1$ – исследуемый фактор не влияет на вероятность исхода — развитие ДН у пациентов с СД 2 типа при воздействии фактора – отсутствие связи между фактором и исходом;

$OR > 1$ – фактор повышает частоту исходов – развитие ДН у пациентов с СД 2 типа – прямая связь;

$OR < 1$ – фактор снижает вероятность исходов – развитие ДН у пациентов с СД 2 типа при воздействии фактора – обратная связь.

Наибольший риск развития ДН у обследованных пациентов с СД 2 типа определялся накоплением 6 факторов риска всех 6 к ДН вариантов генотипа – максимальный риск развития осложнений, $RR = 1,80$ (рисунок 4).

Определяющее значение для риска развития ДН у пациентов с СД 2 типа имеет куму-

ляция предрасполагающих вариантов в индивидуальном генотипе.

Учитывая тот факт, что фенотип ХБП как генетически гетерогенного и многофакторного заболевания определяется комбинациями конкретных генотипов и аллелей ряда генов, нами был проведен анализ комбинации неаллельных генов с целью выявления наиболее значимых комбинаций генотипов, определяющих предрасположенность к ХБП в белорусской популяции независимо от наличия в анамнезе артериальной гипертензии (АГ) или сахарного диабета 2 типа (СД2). В анализ были включены все анализируемые полиморфные варианты генов ACE, PPARG2, VEGFA, APOB, NOS3, KCNJ11, TCF7L2, SLC30A8 и IGF2. Анализ проводили с использованием программного обеспечения MDR (рисунок 5).

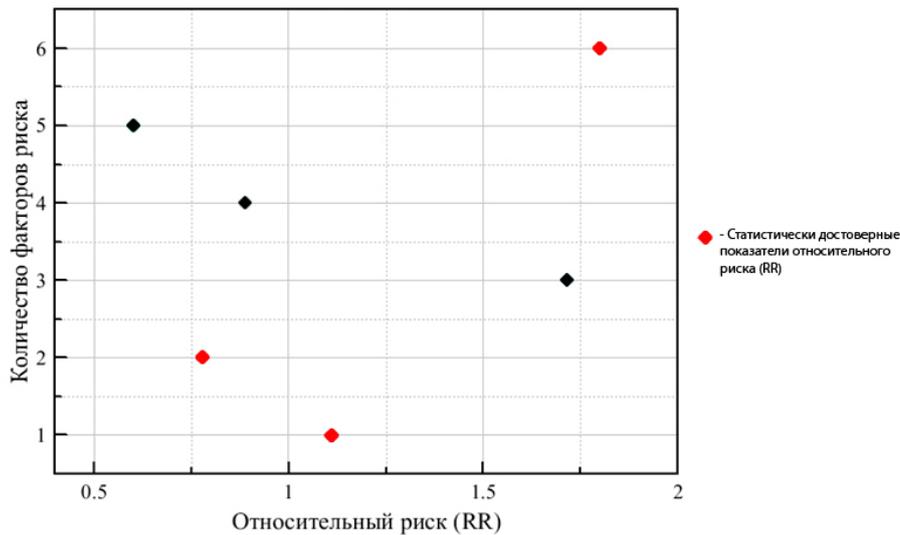


Рисунок 4. – Относительный риск развития НД у пациентов с СД 2 типа в зависимости от факторов риска

В результате проведенного статистического анализа и математического моделирования было построено дерево кластеризации, отражающее характер взаимодействия анализируемых в рамках данной работы полиморфных вариантов генов при ХБП (рисунок 6). Длинные линии в дендрограмме описывают слабую взаимосвязь между генами. И, соответственно, чем короче линии, соединяющие 2 предиктора, тем сильнее их взаимодействие.

Цвет каждой линии описывает тип взаимодействия:

- красный и оранжевый описывают представляют синергетические взаимодействия;
- желтый – независимый эффект;
- светло-зеленый – дублирующий эффект каждого предиктора.

Полученные результаты обследования пациентов с СД 2 типа были далее проанализированы с помощью построения математической модели Fruchterman-Rheingold's для выявления синергических эффектов на основе представленной выше модели.

Исходя из представленных выше рисунков построенная модель показывает наличие сильно выраженного синергического эффекта в отношении одновременного вклада полиморфизмов следующих генов:

rs5219 KCNJ11 и rs7903146 TCF7L2 – общий вклад составил 16,36%;

в отношении полиморфизмов генов ACE, APOB, NOS3 и IGF2 отмечается также значительный синергический эффект: 7,28 %, 3,90 %, 5,28 %, 3,63 % соответственно (рисунок 6)

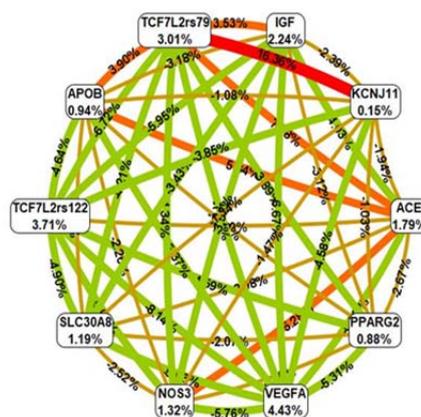


Рисунок 5. – Меж-генные взаимодействия полиморфных вариантов генов ACE, PPARG2, VEGFA, APOB, NOS3, KCNJ11, TCF7L2, SLC30A8, IGF2 в формировании предрасположенности к ХБП

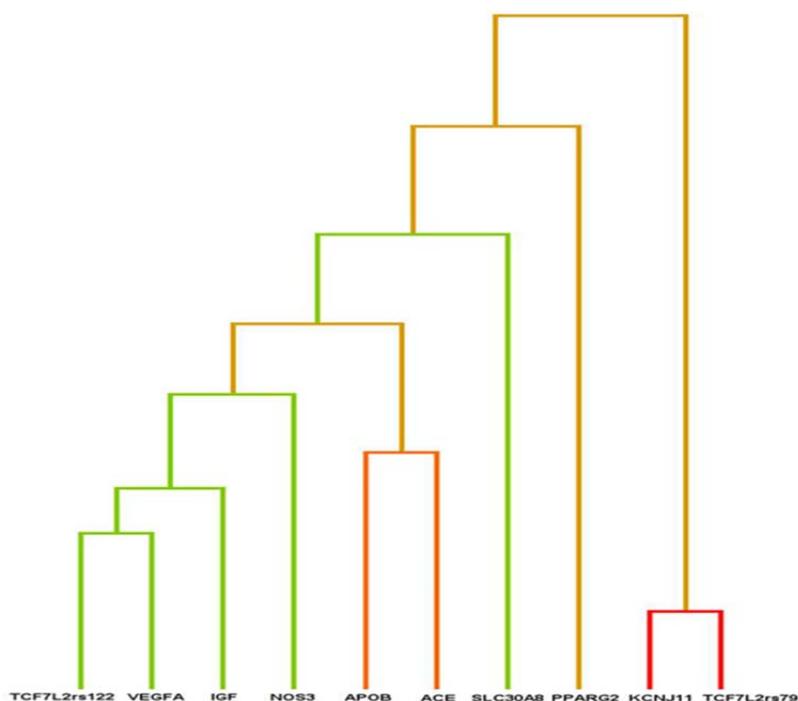


Рисунок 6. – Дерево кластеризации межгенных взаимодействий

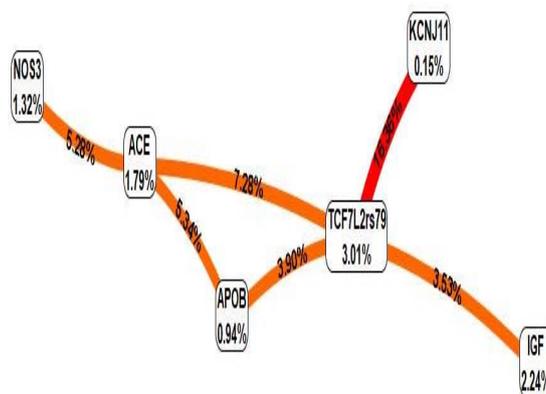


Рисунок 7. – Информационная ценность исследованных генетических маркеров в попарном межгенном взаимодействии (модель Fruchterman-Rheingold), где вершины – информационная ценность маркера, ребро – информационная ценность взаимодействия пары генов

Проведенный анализ моделирования межгенных взаимодействий помог выявить комбинацию генов, проявляющих синергизм.

Заключение. Таким образом, проведенные исследования показали, что накопление генетических факторов риска увеличивает риски развития диабетической нефропатии у пациентов с СД 2 типа, а так же, позволяет выявить комплекс генов, проявляющих синергические межгенные взаимодействия, и оценить совокупные взаимодействия, ассо-

циированные с формированием мультифакториального фенотипа.

Наибольший риск развития ДН у обследованных пациентов с СД 2 типа определяется накоплением 6 факторов риска. Определяющее значение для риска развития хронической болезни почек у пациентов с СД 2 типа имеет кумуляция предрасполагающих вариантов в индивидуальном генотипе:

у носителей всех 6 предрасполагающих к ДН вариантов генотипа – максимальный риск развития ХБП, RR = 1,80;

из 10 исследованных генетических маркеров 6 ассоциированы с увеличением риска развития патологии почек, что подтверждает гипотезу о различных генетических детерминантах клинических маркеров ХБП и ДН при СД 2 типа.

Установление взаимосвязей между генами и фенотипическими проявлениями заболевания является важнейшим условием для выделения ключевых звеньев патогенеза, затрагивающих определённые физиологические функции, посредством которых и формируется клиническая картина заболевания.

Список литературы

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 9-й выпуск (дополненный). – М.; 2019. – 212 с.
2. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены предрасположенности. Введение в предиктивную медицину. – 2000. – СПб: «Интермедика». – 263 с.
3. Баранов В.С. Геномика на пути к предиктивной медицине // *Acta Naturae*. – 2009. – № 3. – С. 77-88.
4. Баранов В.С. Генетический паспорт и медицина будущего // *Химия и жизнь*. – 2011. – № 1. – С. 6-11.
5. Батюшин М.М. Нефрология: основы доказательной терапии / Под ред. проф. В.П. Терентьева. – Ростов-на-Дону: Изд-во Феникс, 2005. – 348 с.
6. Берстнева С.В., Дубинина И.И., Пронкина В.В. Ассоциация полиморфного маркера T-786C гена NOS3 с нарушением эндотелиальной функции и увеличением жесткости артерий у больных сахарным диабетом в сочетании с гипотиреозом // *Матер. VII Всеросс. диабетологического конгресса*. – Москва, 2015. – 32 с.
7. Бондарь И.А., Климонтов В.В. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы в развитии фиброза почек при сахарном диабете // *Пробл. эндокринологии*. – 2012. – № 1. – С. 39-44.
8. Борзилова Ю.А., Болдырева Л.А., Шлык И.В. Васкулоэндотелиальные факторы роста (VEGF): роль и место в патологических процессах // *Вестн. офтальмол.* – 2016. – № 4. – С. 98-103.
9. Бочков Н.П. Клиническая генетика / Бочков Н.П. — М.: Медицина, 1997. – 118 с.
10. Викулова О.К. Клинико-лабораторные и генетические факторы развития и прогрессирования диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 1 типа. – Дисс. ... канд. мед. наук. – Москва; 2003. – 123 с.
11. Ген аполипопротеина-β и его роль в формировании артериальной гипертензии / Колесникова Л.И., Калужная О.В., Рычкова Л.В., Косовцева А.С., Ершова О.А., Мандзяк Т.В., Байрова Т.А. // *Бюлл. СНВЦ СО РАМН*. – 2015. – № 6 (106). – С. 58-61.
12. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. – М.: Универсум Пабблишинг, 2000. – 239 с.
13. Дедов И.И., Шестакова М.В., Миленьяк Т.В. Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия. – М: Медицина, 2001. – 175 с.
14. Дедов И.И., Смирнова О.М., Кононенко И.В. Значение результатов полногеномных исследований для первичной профилактики сахарного диабета 2 типа и его осложнений. Персонализированный подход // *Сахарный диабет*. – 2014. – № 2. – С. 10-19.
15. Диабетическая нефропатия: достижения в диагностике, профилактике и лечении / Шестакова М.В., Чугунова Л.А., Шамхалова М.Ш., Дедов И.И. // *Сахарный диабет*. – 2005. – № 3. – С. 22-25.
16. Карабаева А.Ж. Альдостерон, сердечно-сосудистая система и почки // *Нефрология*. – 2006. – Том 10. – № 1. – С. 25-34.
17. Шестакова, М.В. Диабетическая нефропатия: состояние проблемы в мире и в России/ М.В. Шестакова, Ю.И. Сунцов, И.И. Дедов // *Сахарный диабет*. – 2001. – № 3. – С. 2-4.
18. Association of PPARG rs 1801282 C>G polymorphism with risk of colorectal cancer: from a case-control study to a meta-analysis / Jiakai J., Zhiqiang X., JunYing G., Yafeng W., Chao Liu, Sheng Zh., Weifeng T. Chen Yu // *Oncotarget*. – 2017. - Vol. 8. - № 59. – P. 100558-100569.
19. Clinical evaluation incorporating a personal genome / Ashley E.A., Butte A. J., Wheeler M.T., Chen R., Klein T.E. et al. // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375(9725). – P. 1525–1535. – doi:10.1016/S0140-6736(10)60452-7
20. El C. G. van, Cornel M.C., Borry P. Hastings R.J., Fellman F. et al. Whole –genome sequencing in health care. Recommendations in the European Society of Human Genetics. *Europ.J.Hum.Genet*.2013- V.21, P.1-5.

21. Genetic determinants of diabetic nephropathy / Chowdhury T.A., Dyer Ph.H., Kumar S., Barnett A.H., Bain S.C. // *Clinical Science*. – 1999. – Vol. 96. – P. 221–230.
22. Genetic Factors in Diabetic Nephropathy / Freedman B.I., Bostrom M., Daeihagh P., Bowden D.W. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 2. – P. 1306–1316.
23. Genetic determinants of diabetic nephropathy / Chowdhury T.A., Dyer Ph.H., Kumar S., Barnett A.H., Bain S.A. // *Clinical Science*. – 1999. – Vol. 96. – P. 221–230.
24. Hixson J.E., McMahan C.A., McGill H.C. Jr, Strong J.P. Apo B insertion/deletion polymorphisms are associated with atherosclerosis in young black but not young white males. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group // *Arterioscler. Thromb.* – 1992. – V. 12(9). – P. 1023–1029. – doi: 10.1161/01.ATV.12.9.1023
25. Hu C., Zhang R., Wang C., Wang J., Ma X., Lu J. et al. PPAR γ , KCNJ11, CDKAL1, CDKN2A-CDKN2B, IDE-KIF11-HHEX, IGF2BP2 and SLC30A8 are associated with type 2 diabetes in a Chinese population // *PLoS. One*. – 2009. – V. 4(10). – e7643. – doi: 10.1371/journal.pone.0007643
26. Jin T., Liu L. The Wnt signaling pathway effector TCF7L2 and type 2 diabetes mellitus // *Mol Endocrinol.* – 2008. – V. 22(11). – P. 2383–2392. – doi: 10.1210/me.2008-0135
27. Ma Z.-J., Chen R., Ren H.-Z., Guo X., Chen J.G., Chen L.-M. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) 4b/a polymorphism and the risk of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis // *Meta Gene*. – 2014. – V. 2. – P. 50–62. – doi: 10.1016/j.mgene.2013.10.015
28. Maeda S., Osawa N., Hayashi T., Tsukada S., Kobayashi M., Kikkawa R. Genetic variations associated with diabetic nephropathy and type II diabetes in a Japanese population // *Kidney Int. Suppl.* – 2007. – V. 106. – P. S43–48. – doi: 10.1038/sj.ki.5002385
29. Maeda S. Review: genetics of diabetic nephropathy // *Card. dis.* – 2008. – Vol. 2. – P. 633–371.
30. Marre M., Jeunemaitre X., Gallois Y. et al. Contribution of genetic polymorphism in the renin-angiotensin system to the development of renal complications in insulin-dependent diabetes: (GENEDIAB) Study Group // *J. Clin. Invest.* – 1997. – Vol. 99. – P. 1585–1595.
31. Ng D.P., Tai B.C., Koh D., Tan K.W., Chia K.S. Angiotensin-I converting enzyme insertion/deletion polymorphism and its association with diabetic nephropathy: a meta-analysis of studies reported between 1994 and 2004 and comprising 14,727 subjects // *Diabetologia*. – 2005. – V. 48(5). – P. 1008–1016. – doi: 10.1007/s00125-005-1726-2
32. Pulkkinen A., Viitanen L., Kareinen A., Lehto S., Vauhkonen I., Laakso M. Intron 4 polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with elevated blood pressure in type 2 diabetic patients with coronary heart disease // *J. Mol. Med. (Berl.)*. – 2000. – V. 78(7). – P. 372–379. – doi: 10.1007/s001090000124
33. Seaquist E.R., Goetz F.C., Rich S., Barbosa J. Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy // *N. Engl. J. Med.* – 1989. – V. 320(18). – P. 1161–1165. – doi: 10.1056/NEJM198905043201801
34. Shestakova M.V., Vikulova O.K., Gorashko N.M., Voronko O.E., Babunova N.B., Nosikov V.V. et al. The relationship between genetic and haemodynamic factors in diabetic nephropathy (DN): Case-control study in type 1 diabetes mellitus (T1DM) // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2006. – V. 74(2). – P. S41–50. – doi: 10.1016/j.diabres.2006.06.013
35. Tolonen N., Forsblom C., Thorn L., Wadén J., Rosengård-Bärlund M., Saraheimo M. et al. Lipid abnormalities predict progression of renal disease in patients with type 1 diabetes // *Diabetologia*. – 2009. – V. 52(12). – P. 2522–2530. – doi: 10.1007/s00125-009-1541-2
36. Yoshida H., Feig J.E., Morrissey A., Ghiu I.A., Artman M., Coetzee W.A.K. ATP channels of primary human coronary artery endothelial cells consist of a heteromultimeric complex of Kir6.1, Kir6.2, and SUR2B subunits // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2004. – V. 37(4). – P. 857–869. – doi: 10.1016/j.yjmcc.2004.05.022
37. Yu Z.Y., Chen L.S., Zhang L.C., Zhou T.B. Meta-analysis of the relationship between ACE I/D gene polymorphism and end-stage renal disease in patients with diabetic nephropathy // *Nephrology (Carlton)*. – 2012. – № 17 (5). – P. 480–487.
38. Zeng Z., Li L., Zhang Z., Li Y., Wei Z., Huang K. et al. A meta-analysis of three polymorphisms in the endothelial nitric oxide synthase gene (NOS3) and their effect on the risk of diabetic nephropathy // *Hum. Genet.* – 2010. – V. 127(4). – P. 373–381. – doi: 10.1007/s00439-009-0783-x7.

39. Williams, A.G. Similarity of polygenic profiles limits the potential for elite human physical performance / A.G. Williams, J.P. Fol-

land // Journal of Physiology. – 2008. – Vol. 586. – P. 113–121.

Received 23 May 2023