

ЗВ'ЯЗОК РІЗНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНОТИПУ ПОЛІМОРФІЗМІВ rs1044498 ТА rs997509 ГЕНА ENPP1 З ПОКАЗНИКАМИ ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ЦД 2-ГО ТИПУ*І.В. Марченко, В.Ю. Гарбузова, Є.І. Дубовик*

Сумський державний університет, м. Суми, Україна

Ключові слова:*цукровий діабет 2-го типу, ген ENPP1, поліморфізм генів.**Буковинський медичний вісник. Т.22, № 2 (86). С. 41-46.***DOI:***10.24061/2413-0737.XXII.2.86.2018.31***E-mail:***i.marchenko@med.sumdu.edu.ua***Мета роботи** — проаналізувати зв'язок різних варіантів генотипу за rs1044498 та rs997509 поліморфізмами гену ENPP1 з показниками вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на ЦД 2-го типу.**Матеріал і методи.** Визначення поліморфних варіантів гену ENPP1 проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів (PCR-RFLP) при виділенні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі. Дослідну групу створили 317 пацієнтів із ЦД 2-го типу, контрольну — 302 практично здорові особи. Статистичний аналіз виконано за допомогою програми SPSS (версія 17.0).**Результати.** Генотипування пацієнтів із ЦД 2-го типу та осіб контрольної групи за rs997509 та rs1044498 поліморфізмами гену ENPP1 дало змогу встановити частоту, з якою трапляються окремі поліморфні варіанти цього гену в українській популяції. Виявлено, що співвідношення гомозигот за основним алелем (C/C) та носіїв мінорного T-алеля (C/T + T/T) серед пацієнтів із ЦД 2-го типу за rs997509 поліморфізмом становило 89,0 та 11,0%, що достовірно відрізнялося від розподілу генотипів серед осіб контрольної групи — 94,4 та 5,6% ($P = 0,015$). Серед пацієнтів із цукровим діабетом та осіб контрольної групи за rs1044498 поліморфізмом співвідношення генотипів (K/K і K/Q+Q/Q) також відрізнялось і дорівнювало 59,3 та 40,7% проти 67,9 та 32,1% ($P = 0,027$), відповідно.**Висновок.** Поліморфні варіанти rs997509 та rs1044498 гену ENPP1 асоційовані з розвитком цукрового діабету 2-го типу в українській популяції. T-алель rs997509 поліморфного локуса може бути асоційований з підвищеним рівнем глікозильованого гемоглобіну в пацієнтів із ЦД 2-го типу.**Ключевые слова:***сахарный диабет 2-го типа, ген ENPP1, полиморфизм генов.**Буковинский медицинский вестник. Т.22, № 2 (86). С. 41-46.***СВЯЗЬ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОТИПА ПОЛИМОРФИЗМОВ rs1044498 И rs997509 ГЕНА ENPP1 С ПОКАЗАТЕЛЯМИ УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНОВ У БОЛЬНЫХ СД 2-ГО ТИПА***И.В. Марченко, В.Ю. Гарбузова, Е.И. Дубовик***Цель работы** — проанализировать связь различных вариантов генотипа по rs1044498 и rs997509 полиморфизмам гена ENPP1 с показателями углеводного и липидного обмена у больных СД 2-го типа.**Материал и методы.** Определение полиморфных вариантов гена ENPP1 проводили методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом длины рестрикционных фрагментов (PCR-RFLP) при выделении их путем электрофореза в агарозном геле. Использовали венозную кровь 317 пациентов с СД 2-го типа и 302 лиц контрольной группы. Статистический анализ выполнен с помощью программы SPSS (версия 17.0).**Результаты.** Генотипирование пациентов с СД 2-го типа и лиц контрольной группы по rs997509 и rs1044498 полиморфизмам гена ENPP1

Оригінальні дослідження

позволило установити частоту, з якою зустрічаються окремі поліморфні варіанти цього гена в українській популяції. Виявлено, що співвідношення гомозигот по основному алелю (C/C) і носіїв мінорного T-алелю (C/T+T/T) серед пацієнтів з СД 2-го типу по rs997509 поліморфізму склало 89,0 і 11,0%, що достовірно відрізнялося від розподілу генотипів серед осіб контрольної групи — 94,4 і 5,6% ($P = 0,015$). Серед пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу і осіб контрольної групи по rs1044498 поліморфізму співвідношення генотипів (K/K і K/Q+Q/Q) також відрізнялося і вирівнялося 59,3 і 40,7% проти 67,9 і 32,1% ($P = 0,027$) відповідно.

Висновок. Поліморфні варіанти rs997509 і rs1044498 гена ENPP1 асоційовані з розвитком цукрового діабета 2-го типу в українській популяції. T-алель rs997509 поліморфного локуса може бути асоційована з підвищеним рівнем гликозилизованого гемоглобіна у пацієнтів з СД 2-го типу.

Key words: type 2 DM, ENPP1 gene, allelic polymorphism.

Bukovinian Medical Herald. V.22, № 2 (86). P. 41-46.

RELATIONSHIP BETWEEN DIFFERENT VARIANTS OF GENOTYPE rs1044498 AND rs997509 POLYMORPHISM OF THE ENPP1 GENE AND CARBOHYDRATE AND LIPID METABOLISM IN PATIENTS WITH T2 DM

I.V. Marchenko, V. Yu. Harbuzova, Ye.I. Dubovyk

Objective – to analyze the connection between different variants of the genotype by rs1044498 and rs997509 polymorphisms of the ENPP1 gene and carbohydrate and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes.

Material and methods. Venous blood of 317 patients with type 2 diabetes mellitus and 302 controls was used for analysis. ENPP1 rs1044498 and rs997509 genotyping was performed using PCR-RFLP (polymerase chain reaction with following restriction fragment length polymorphism analysis) method. The statistical analysis was performed using the program SPSS-17.0.

Results. The genotyping of patients with type 2 diabetes and controls of rs997509 and rs1044498 polymorphisms of the ENPP1 gene made it possible to establish the frequency with which polymorphic variants of this gene occur in the Ukrainian population. It was revealed that the ratio of homozygous for the main allele (C/C) and carriers of the minor T-allele (C/T+ T/T) among patients with type 2 diabetes by rs997509 polymorphism was 89.0 and 11.0 %, which significantly differed from the distribution of genotypes among the control group – 94.4 and 5.6 % ($P = 0.015$). Among patients with diabetes mellitus and controls of rs1044498 polymorphism also significantly differed the ratio of genotypes (K/K and K/Q+Q/Q) was 59.3 and 40.7 % versus 67.9 and 32.1 % ($P = 0.027$) respectively.

Conclusion. The polymorphic variants rs997509 and rs1044498 of the ENPP1 gene are associated with type 2 diabetes in the Ukrainian population. The T-allele rs997509 of the polymorphic locus can be associated with an elevated level of glycosylated hemoglobin in patients with type 2 diabetes.

Вступ. Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу відноситься до групи метаболічних захворювань, що супроводжується порушенням усіх видів обміну речовин, у першу чергу, вуглеводного та ліпідного. Це зумовлено дефектами секреції інсуліну та (або) розвитком інсулінорезистентності, внаслідок дії різноманітних ендогенних (генетичних) та екзогенних факторів. Є

багато доказів того, що як тривала, так і гостра гіперглікемія [1] можуть негативно впливати на функцію β-клітини. Механізми, за допомогою яких гіперглікемія негативно впливає на β-клітини, є складними та багатофакторними. Є дані, що ці механізми передбачають збільшення виробництва активних форм кисню в β-клітинах, індукованих окислювальним стресом, що

змінює транскрипцію генів та експресію білків, а також сприяє збільшенню апоптозу β -клітин, при цьому порушується як дія інсуліну, так і його секреція [2]. Окрім підвищеного рівня глюкози у плазмі крові, в осіб із ЦД 2-го типу збільшується рівень циркулюючих вільних жирних кислот. Ряд досліджень *in vitro* та на експериментальних тваринах показали, що тривале підвищення вільних жирних кислот у плазмі погіршує функцію β -клітин [3, 4]. Доведено, що жирні кислоти інгібують секрецію інсуліну, стимульовану глюкозою, погіршують експресію гена інсуліну та, що більш важливо, також сприяють апоптозу β -клітин [2]. Досі залишається незрозумілим питання, чому при однакових умовах навколишнього середовища та способу життя в одних людей має місце розвиток діабету, а в інших не виникає жодних порушень. Існує ряд доказів щодо участі генетичного фактору в розвитку ЦД 2-го типу [5]. Ця схильність зумовлена певними умовами: необхідно один або два високозначимі гени для розвитку ЦД, що взаємодіють із факторами ризику чи декілька генів із помірним впливом та однонаправленою дією. У зв'язку з цим останнім часом значно поживався пошук поліморфних маркерів, зчеплених з різними генами-кандидатами, що асоціюються зі схильністю або стійкістю до розвитку ЦД. Одним із генів, що активно вивчається, є екзонуклеотид пірофосфатази/фосфодіестерази 1 (*ENPP1*). За рахунок пригнічення передачі інсулінового сигналу після взаємодії гормону з рецептором він викликає розвиток інсулінорезистентності, а це є ключовим механізмом у виникненні цукрового діабету 2-го типу [6]. На теперешній час відомо понад 2 тис. одонуклеотидних поліморфізмів гена *ENPP1*. Найбільш широко дослідженим є поліморфізм 4-го екзону rs1044498 (K121Q) та останнім часом активно вивчається поліморфізм 1-го інтрону — rs997509 гена *ENPP1*. Проте дані щодо участі цих поліморфізмів у розвитку ЦД 2-го типу та його ускладненнях різняться залежно від популяції, а також принципів проведених досліджень.

Мета дослідження. Проаналізувати зв'язок різних варіантів генотипу поліморфізмів rs1044498 та rs997509 гена *ENPP1* з показниками вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на ЦД 2-го типу.

Матеріал і методи. У дослідженні використано венозну кров 317 пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (середній вік $64,9 \pm 8,2$ року). Відповідний діагноз у обстежених хворих був встановлений/підтверджений на підставі збору анамнезу, клінічних та біохімічних методів досліджень і відповідно до рекомендацій експертів ВООЗ. У дослідження не включалися пацієнти з гострими або хронічними запальними процесами в стадії загострення, онкологічними та системними захворюваннями, вираженою нирковою і печінковою недостатністю, травмою або великим хірургічним втручанням, а також особи, які отримували медикаменти, які можуть потенційно впливати на рівень глюкози крові. Контрольну групу

склали 302 особи (середній вік $65,1 \pm 14,5$) без цукрового діабету і порушень толерантності до глюкози. Відсутність інших мультифакторіальних захворювань підтверджувалися шляхом збору анамнестичних даних, зняттям ЕКГ, вимірюванням артеріального тиску та проведенням клінічних та біохімічних досліджень. Усі пацієнти підписали інформовану угоду на участь у дослідженнях з наступним забором венозної крові на генетичний аналіз. Визначення rs1044498 та rs997509 поліморфних варіантів гена *ENPP1* проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виділенні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі. Детальна інформація щодо методики генотипування описані в попередніх наших публікаціях [7, 8]. Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS-17. Перевірку різниці розподілу генотипів здійснювали за допомогою χ^2 -критерію Пірсона. Значення $P < 0,05$ вважали статистично достовірним.

Результати дослідження та їх обговорення.

Генотипування пацієнтів із ЦД 2-го типу та осіб контрольної групи за rs997509 та rs1044498 поліморфізмами гена *ENPP1* дало змогу встановити частоту, з якою трапляються окремі варіанти цього гена в популяції.

Враховуючи, що серед досліджених осіб за rs997509 поліморфізмом не виявлено жодного пацієнта з генотипом Т/Т, для подальшого аналізу отриманих результатів, гетерозигот (С/Т) та гомозигот за мінорним алелем (Т/Т) було об'єднано в одну групу. Виявлено, що співвідношення гомозигот за основним алелем (С/С) та носіїв мінорного Т-алеля (С/Т + Т/Т) серед пацієнтів із ЦД 2-го типу становило 89,0 та 11,0%, що достовірно відрізнялося від розподілу генотипів серед осіб контрольної групи — 94,4 та 5,6% ($P = 0,015$). Для зручності подальшого аналізу отриманих результатів за rs1044498 поліморфізмом гена *ENPP1* гетерозигот (К/К) та гомозигот за мінорним алелем (К/К) було також об'єднано в одну групу (К/К + К/К). Вивчаючи розподіл генотипів за даним поліморфізмом виявлені схожі результати. Серед пацієнтів із цукровим діабетом та осіб контрольної групи співвідношення генотипів (К/К і К/К + К/К) дорівнювало 59,3 та 40,7% проти 67,9 та 32,1% ($P = 0,027$), відповідно. Отже, статистично значущим є відмінності розподілу генотипів за досліджуваними поліморфними локусами між хворими на ЦД 2-го типу та особами контрольної групи. Виявлена асоціація rs997509 та rs1044498 поліморфних варіантів гена *ENPP1* з розвитком ЦД 2-го типу.

Хронічна гіперглікемія та дисліпідемія при тривалому ЦД призводить до ураження, дисфункції або недостатності різних органів та систем, що є причиною діабетичних ускладнень. Проте ступінь їх прогресування значно відрізняється у різних пацієнтів. Аналіз розподілу генотипів за досліджуваними поліморфізмами гена *ENPP1* з показниками вуглеводного

Оригінальні дослідження

Таблиця

Клінічна характеристика хворих на ЦД 2-го типу залежно від варіантів генотипу за rs997509 та rs1044498 поліморфізмами гена ENPP1, (M ± m)

rs997509			
Параметр	CC (n=282)	CT+TT (n=35)	P
Глюкоза крові натще, ммоль/л	9,31 ± 3,06	10,18 ± 3,68	0,119
HbA1c, %	8,39 ± 2,23	9,19 ± 2,39	0,047
Загальний ХС, ммоль/л	5,19 ± 1,41	5,54 ± 1,06	0,170
ХС-ЛПНГ, ммоль/л	3,35 ± 1,34	3,39 ± 1,18	0,838
ХС-ЛПДНГ, ммоль/л	0,75 ± 0,35	0,76 ± 0,36	0,947
ХС-ЛПВГ, ммоль/л	0,98 ± 0,29	1,02 ± 0,29	0,454
Тригліцериди, ммоль/л	1,82 ± 1,22	1,9 ± 1,12	0,718
rs1044498			
Параметр	KK (n=188)	KQ+QQ (n=129)	P
Глюкоза крові натще, ммоль/л	9,35 ± 3,29	9,48 ± 2,91	0,698
HbA1c, %	8,37 ± 2,29	8,66 ± 2,21	0,261
Загальний ХС, ммоль/л	5,18 ± 1,43	5,31 ± 1,29	0,416
ХС-ЛПНГ, ммоль/л	3,38 ± 1,36	3,32 ± 1,28	0,651
ХС-ЛПДНГ, ммоль/л	0,76 ± 0,36	0,73 ± 0,34	0,424
ХС-ЛПВГ, ммоль/л	0,98 ± 0,29	0,98 ± 0,29	0,901
Тригліцериди, ммоль/л	1,86 ± 1,41	1,78 ± 0,83	0,587

Примітка: n – кількість пацієнтів; ХС – холестерол; ЛПНГ – ліпопротеїни низької густини; ЛПДНГ – ліпопротеїни дуже низької густини; ЛПВГ – ліпопротеїни високої густини

та ліпідного обміну у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу представлено в таблиці.

Встановлено, що значущий вплив поліморфних варіантів гена *ENPP1* на вміст глюкози, загального холестеролу, ХС-ЛПНГ, ХС-ЛПДНГ, ХС-ЛПВГ та тригліцеридів крові був відсутнім. Проте під час аналізу показників глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) серед пацієнтів із різними генотипами за rs997509 поліморфізмом була виявлена достовірною різниця (P = 0,047).

Santoro N. та співавтори у своїх дослідженнях повідомили про сильний зв'язок між rs997509 поліморфним варіантом гена *ENPP1* та резистентністю до інсуліну, метаболічним синдромом та порушенням толерантності до глюкози у дітей та підлітків з ожирінням [9]. Вони стверджують, що рівень глюкози був значно вищими у людей з ожирінням. Hsiao T. J. та співавтори, які вивчали асоціацію rs1044498 поліморфізму гена *ENPP1* із цукровим діабетом у тайванській популяції, встановили зв'язок між підвищеним рівнем глюкози крові та K121Q поліморфізмом у пацієнтів із ЦД 2-го типу (P < 0,001) [10]. Li N. та співавтори у дослідженнях асоціації поліморфізму K121Q гена

ENPP1 з клінічними характеристиками метаболічного синдрому виявили, що у пацієнтів дослідної групи показники загального холестеролу, ХС-ЛПНГ, та тригліцеридів крові були значно вищими (P < 0,001) [11]. Але встановити цей зв'язок із K- або Q-алелем не вдалось, що підтверджує отримані нами дані. Ми не виявили жодних зв'язків між rs997509 та rs1044498 поліморфізмами гена *ENPP1* та підвищеним рівнем глюкози, загального холестеролу, ХС-ЛПНГ, ХС-ЛПДНГ, ХС-ЛПВГ та тригліцеридів крові, але встановили, що T-алель rs997509 поліморфного локуса може бути асоційований із підвищеним рівнем HbA1c у пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Висновок

Поліморфні варіанти rs997509 та rs1044498 гена *ENPP1* асоційовані з розвитком цукрового діабету 2-го типу в українській популяції. T-алель rs997509 поліморфного локуса може бути асоційований із підвищеним рівнем глікозильованого гемоглобіну у пацієнтів і цукровим діабетом 2-го типу.

Перспективи подальших досліджень. Наші подальші дослідження будуть спрямовані на аналіз зв'язку гаплотипів гена *ENPP1* з розвитком ЦД 2-го

типу в осіб із різними факторами його ризику.

Представлену роботу виконано в рамках теми наукових досліджень «Молекулярно-генетичні та морфологічні особливості регенерації тканин нижньої кінцівки за умов хронічної гіперглікемії» (держ. реєстр. номер 0117U003926).

Список літератури

- Meyer J, Sturis J, Katschinski M, Arnold R, Goke B, Byrne M. Acute hyperglycemia alters the ability of the normal beta-cell to sense and respond to glucose. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;282:917-22.
- Poitout V, Robertson RP. Glucolipototoxicity: fuel excess and beta-cell dysfunction. *Endocr Rev.* 2008;29:351-66.
- Poitout V, Robertson R. Minireview: Secondary beta — cell failure in type 2 diabetes: a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. *Endocrinology.* 2002;143:339-42.
- Poitout V. Lipid partitioning in the pancreatic β -cell: physiologic and pathophysiologic implications. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2002;9:152-9.
- Guja C, Gagniu C, Ionescu-Tîrgoviște C. Genetic factors involved in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Proc. Rom. Acad.* 2012;1:44-61.
- Goldfine ID, Maddux BA, Youngren JF, Reaven G, Accili D, Trischitta V, et al. The Role of Membrane Glycoprotein Plasma Cell Antigen 1/Ectonucleotide Pyrophosphatase Phosphodiesterase 1 in the Pathogenesis of Insulin Resistance and Related Abnormalities. *Endocr Rev.* 2008;29(1):62-75. doi: 10.1210/er.2007-0004.
- Марченко ІВ, Прасол ДА. Асоціація K121Q-поліморфізму гена ектонуклеотид пірофосфатази/фосфодіестерази 1 (ENPP1) у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу з різними величинами IMT. *J. Clin. Exp. Med. Res.* 2015;3(4):543-9.
- Марченко І, Гарбузова ЄА, Дубовик ЄІ, Чумаченко Я Д. Аналіз асоціації rs997509 поліморфізму гена ENPP1 з цукровим діабетом 2-го типу у пацієнтів з ожирінням. *J. Clin. Exp. Med. Res.* 2018;6(1):170-75.
- Santoro N, Cirillo G, Lepore MG, Palma A, Amato A, Savarese P, et al. Effect of the rs997509 polymorphism on the association between ENPP1, metabolic syndrome and impaired glucose tolerance in childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(1):300-305. doi: 10.1210/jc.2008-1659.
- Hsiao TJ, Lin E. The ENPP1 K121Q polymorphism is associated with type 2 diabetes and related metabolic phenotypes in a Taiwanese population. *Mol Cell Endocrinol.* 2016;433:20-5. doi: 10.1016/j.mce.2016.05.020.
- Li N, Pan H, Cui M, Li Q. Association of K121Q Polymorphism in Ectonucleotide Pyrophosphatase/Phosphodiesterase 1 with Clinical Characteristics of Metabolic Syndrom. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2016;124(5):313-7. doi: 10.1055/s-0042-104498
- Meyer J, Sturis J, Katschinski M, Arnold R, Goke B, Byrne M. Acute hyperglycemia alters the ability of the normal beta-cell to sense and respond to glucose. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;282:917-22.
- Poitout V, Robertson RP. Glucolipototoxicity: fuel excess and beta-cell dysfunction. *Endocr Rev.* 2008;29:351-66.
- Poitout V, Robertson R. Minireview: Secondary beta — cell failure in type 2 diabetes: a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. *Endocrinology.* 2002;143:339-42.
- Poitout V. Lipid partitioning in the pancreatic β -cell: physiologic and pathophysiologic implications. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2002;9:152-9.
- Guja C, Gagniu C, Ionescu-Tîrgoviște C. Genetic factors involved in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Proc. Rom. Acad.* 2012;1:44-61.
- Goldfine ID, Maddux BA, Youngren JF, Reaven G, Accili D, Trischitta V, et al. The Role of Membrane Glycoprotein Plasma Cell Antigen 1/Ectonucleotide Pyrophosphatase Phosphodiesterase 1 in the Pathogenesis of Insulin Resistance and Related Abnormalities. *Endocr Rev.* 2008;29(1):62-75. doi: 10.1210/er.2007-0004.
- Marchenko IV, Prasol DA. Asotsiatsiia K121Q-polimorfizmu hena ektonukleotydu pirofosfatazy/fosfodiesterazy 1 (ENPP1) u patsiientiv iz tsukrovym diabetom 2-ho typu z riznymy velychynamy IMT [Association of K121Q polymorphism in the ectonucleotide pyrophosphatase / phosphodiesterase 1 (ENPP1) gene in patients with type 2 diabetes having different BMI]. *J. Clin. Exp. Med. Res.* 2015;3(4):543-9. (in Ukrainian).
- Marchenko IV, Harbuzova YeA, Dubovyk YeI, Chumachenko Ya D. Analiz asotsiatsii rs997509 polimorfizmu hena ENPP1 z tsukrovym diabetom 2-ho typu u patsiientiv z ozhyrinniam [Analysis of association of the ENPP1 rs997509 polymorphism with type 2 diabetes in patients with obesity]. *J. Clin. Exp. Med. Res.* 2018;6(1):170-75. (in Ukrainian).
- Santoro N, Cirillo G, Lepore MG, Palma A, Amato A, Savarese P, et al. Effect of the rs997509 polymorphism on the association between ENPP1, metabolic syndrome and impaired glucose tolerance in childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(1):300-305. doi: 10.1210/jc.2008-1659.
- Hsiao TJ, Lin E. The ENPP1 K121Q polymorphism is associated with type 2 diabetes and related metabolic phenotypes in a Taiwanese population. *Mol Cell Endocrinol.* 2016;433:20-5. doi: 10.1016/j.mce.2016.05.020.
- Li N, Pan H, Cui M, Li Q. Association of K121Q Polymorphism in Ectonucleotide Pyrophosphatase/Phosphodiesterase 1 with Clinical Characteristics of Metabolic Syndrom. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2016;124(5):313-7. doi: 10.1055/s-0042-104498

Відомості про авторів:

Марченко І. В. — аспірант кафедри фізіології і патофізіології з курсом медичної біології Сумського державного університету.

Гарбузова В. Ю. — д.біол.н., професор кафедри фізіології і патофізіології з курсом медичної біології Сумського державного університету.

Дубовик Є. І., к. м. н. — асистент кафедри фізіології і патофізіології з курсом медичної біології Сумського державного університету.

Сведения об авторах:

Марченко И. В. — аспирант кафедры физиологии и патофизиологии с курсом медицинской биологии Сумского государственного университета.

Гарбузова В. Ю. — д.биол.н., профессор кафедры физиологии и патофизиологии с курсом медицинской биологии Сумского государственного университета.

Дубовик Е. И. — к. м. н., ассистент кафедры физиологии и патофизиологии с курсом медицинской биологии Сумского государственного университета.

Оригінальні дослідження

Information about the authors:

Marchenko I. V. — postgraduate student of the Department of Physiology and Pathophysiology of Sumy State University.

Harbuzova V. Yu — Dr. B.N., Professor of the Department of Physiology and Pathophysiology of Sumy State University.

Dubovik Ye.I. — Ph.D., Assistant Professor of the Department Physiology and Pathophysiology of Sumy State University.

Надійшла до редакції 19.03.2018

Рецензент — проф. Роговий Ю.Є.

© I.V. Марченко, В.Ю. Гарбузова, Є.І. Дубовик , 2018
