

Поширення алейних поліморфізмів генів, що кодують субодиниці АТФ-чутливих калієвих каналів (Ile₃₃₇→Val та Glu₂₃→Lys гена KCNJ11 та Ser₁₃₆₉→Ala гена ABCC8) в українській популяції

Р.Б. Струтинський, Р.А. Ровенець, О.В. Сваричевський, В.Є. Досенко

Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, Київ; e-mail: ruslans@biph.kiev.ua

За допомогою полімеразної ланцюгової реакції проведено генотипування 529 жителів України щодо поширення алейних поліморфізмів Ile₃₃₇→Val та Glu₂₃→Lys гена KCNJ11, а також Ser₁₃₆₉→Ala гена ABCC8, що кодують Kir6.2-та SUR1-субодиниці АТФ-чутливих калієвих каналів (K_{АТФ}-канали) відповідно. Розподіл генотипів Ile/Ile, Ile/Val та Val/Val за поліморфізму Ile₃₃₇→Val у 383 становив 36,6, 46,2 та 17,2 % відповідно. Частота генотипів Glu/Glu, Glu/Lys та Lys/Lys поліморфізму Glu₂₃→Lys та генотипів Ser/Ser, Ser/Ala та Ala/Ala поліморфізму Ser₁₃₆₉→Ala у 504 осіб сягала 40,9, 44,8 та 14,3 % відповідно. Виявилось, що успадкування алейних поліморфізмів Glu₂₃→Lys та Ser₁₃₆₉→Ala є зчепленим. Таким чином, поширення поліморфізмів Ser₁₃₆₉→Ala та Glu₂₃→Lys показало подібність до європейської та близькість до азійської популяції. Частота генотипів Ile/Ile та Ile/Val за поліморфізмом Ile₃₃₇→Val є проміжною між мешканцями обох вищезгаданих популяцій з незначним збільшенням генотипу Val/Val.

Ключові слова: алейний поліморфізм; KCNJ11; ABCC8; Ile₃₃₇→Val; Glu₂₃→Lys; Ser₁₃₆₉→Ala; K_{АТФ}-канали; українці.

ВСТУП

Найсучаснішим методом фармакотерапії захворювань людини є фармакогенетичний метод, що дає змогу індивідуалізувати лікування певного хворого, дослідивши його генетичні особливості (алеельний поліморфізм). Відомо, що АТФ-чутливі калієві канали (K_{АТФ}-канали) відіграють винятково кардіопротекторну роль в ендогенному захисті серця при ішемічно-реперфузійних пошкодженнях міокарда [1–3], ішемічній хворобі серця та стенокардії [4, 5], коронарних синдромах [6, 7] тощо. Їх активація попереджує та знімає атріальні та шлуночкові ішемічні та реперфузійні порушення ритму, аритмії, що пов'язані зі зміною процесів реполяризації, деполаризації та автоматії, фібриляції та тахікардії [8, 9], а також зменшує зону інфаркту міокарда [10, 11] та попереджує серцеву недостатність [12, 13].

Як з'ясувалося, однонуклеотидні заміни (алеельний поліморфізм, SNPs) у геномі можуть призвести до структурної перебудови Kir6.x- чи SUR-субодиниць каналу і порушення їх взаємодії з сусідніми субодиницями, що утворюють каналний комплекс [14, 15]. Внаслідок цього може розладнутися функція каналу, зокрема його провідність та чутливість до різних лігандів (аденіннуклеотидів, довголанцюгових ацил-СоА ефірів, протонів та ін.) [14–16]. У серцево-судинній системі патогенний алеельний поліморфізм K_{АТФ}-каналів (каналопатії) може сприяти чи спричиняти захворювання з механічними та електричними розладами серця, що включають дилатаційну кардіоміопатію з тахікардією, аритмії та фібриляції шлуночків та передсердь різного генезу (у т.ч. синдром J-хвилі, Брудага та ранньої реполяризації), зо-

© Р.Б. Струтинський, Р.А. Ровенець, О.В. Сваричевський, В.Є. Досенко

крема, поліморфізм $S_{422} \rightarrow L$ (ген *KCNJ8*) [17], $A_{1513} \rightarrow T$ та $T_{1547} \rightarrow I$ (ген *ABCC9*) [18–20]. Поліморфізм $V_{346} \rightarrow I$ гена *KCNJ8* викликає синдром раптової смерті немовлят [21]. $E_{23} \rightarrow K$ -поліморфізм із заміною глутаміну на лізин ($rs5219$ гена *KCNJ11*) є фактором ризику дилатаційної кардіоміопатії [12] та патологічного ремоделювання серця з розвитком серцевої недостатності за гіпертензії та фізичного навантаження [14, 15, 20, 22]. Зміна функціональної активності K_{ATP} -каналів ендотеліальних клітин коронарних судин у разі поліморфізму $V_{734} \rightarrow I$ в 17 екзоні гена *ABCC9* призводить до спазмів коронарних судин з можливим розвитком гострого інфаркту міокарда [7].

Відомо, що за генотипу $23Lys$ алельного поліморфізму $Glu_{23} \rightarrow Lys$ гена *KCNJ11* може збільшуватися провідність K_{ATP} -каналу, внаслідок зменшеної чутливості $Kir6.2$ -субодиниці до пригнічувальної дії АТФ [16]. Аналогічні дані опубліковані для варіанту $337Val$ -поліморфізму $Ile_{337} \rightarrow Val$ гена *KCNJ11* [23].

Метою нашої роботи було визначити поширення алельних поліморфізмів $Ile_{337} \rightarrow Val$ та $Glu_{23} \rightarrow Lys$ гена *KCNJ11*, $Ser_{1369} \rightarrow Ala$ гена *ABCC8* у населення України.

МЕТОДИКА

Визначення частоти алельного поліморфізму генів проведено із використанням венозної крові 529 добровольців (77,6 і 22,4 % чоловіків та жінок відповідно). Для генотипування венозну кров забирали в стерильних умовах у моновети об'ємом 2,7 мл з калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти як антикоагулянта ("Sarstedt", Німеччина), заморожували та зберігали при $-20^{\circ}C$. ДНК виділяли із застосуванням наборів Neoprep50 ("Неоген", Україна). Його концентрацію визначали за допомогою спектрофотометра NanoDrop ND 1000 ("NanoDrop Technologies Inc.", США). Алельний поліморфізм $Glu_{23} \rightarrow Lys$ ($rs5219$, із заміщенням глутаміну на лізин)

та $Ile_{337} \rightarrow Val$ ($rs5215$, із заміщенням ізолейцину на валін) гена *KCNJ11* та $Ser_{1369} \rightarrow Ala$ ($rs757110$, з заміщенням серину на аланін) гена *ABCC8* досліджували за допомогою TaqMan® SNP Assays для кожного поліморфізму: $C_{11654065_10}$, $C_{2991148_10}$ та C_{600632_20} відповідно. Вищевказані поліморфізми були виявлені з використанням 7500 Fast Real-time PCR System ("Applied Biosystems", США) та TaqMan® Fast Universal PCR Master Mix. Програма ампліфікації складалася з 50 циклів (денатурація - $92^{\circ}C$, 15 с, гібридизація та елонгація - $60^{\circ}C$, 1 хв), після чого проводили аналіз за дискримінації алелей. Статистичну значущість результатів досліджень оцінювали за допомогою тесту Харді-Вайнберга.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У разі визначення алельного поліморфізму $Glu_{23} \rightarrow Lys$ гена *KCNJ11* у 504 українців виявили такий розподіл за алелями: Glu/Glu , Glu/Lys та Lys/Lys у 206, 226, 72 людей відповідно. Це поширення поліморфізму відповідає закону Харді-Вайнберга та є подібним до європейської популяції [24]. Зокрема, Glu/Glu зустрічається у 40,87, Glu/Lys – 44,84, Lys/Lys – 14,29 % людей з України порівняно зі 40,4, 44,3 і 15,3 % відповідно у Європі (рис. 1). Розподіл алельного поліморфізму у азійській популяції дещо відрізняється від європейської та української (див. рис. 1). А саме, спостерігається зменшення носіїв генотипу за мажорною гомозиготою (Glu/Glu) до 30 %, натомість збільшується до 56 % носіїв гетерозигот (Glu/Lys) [24].

Розподіл генотипів Ile/Ile , Ile/Val та Val/Val за поліморфізму $Ile_{337} \rightarrow Val$ у гені *KCNJ11* у населення України становить 140 : 177 : 66 у 383 осіб відповідно та відповідає закону Харді-Вайнберга. Аналіз їх поширення дав змогу виявити, деяке збільшення відсотка мінорних гомозигот за валіном (Val/Val) – 17,2 порівняно з 11,9, 12,5 та нулем у європейській, азійській та африканській (район Сахари)

популяціях відповідно [25] (рис. 2). Кількість носіїв генотипу Pe/Pe та гетерозигот (Pe/Val) є проміжною між європейською та азійською популяціями, зі зменшенням перших до європейського, других до азійського варіанту. Якщо серед українців носіїв гомозигот за ізолейцином 36,6, то у європейців – 32,7, а у жителів Азії – 43,62 %. Поширенність гетерозигот за цим поліморфізмом інший: в українців – 46,2, у європейців – 55,4, у азіатів – 43,88 % (див. рис. 2) [25]. Водночас у африканців (район Сахари) поліморфізм

$Pe_{337} \rightarrow Val$ гена *KCNJ11* практично не зустрічається. Майже все населення за генотипом є носіями гомозигот за ізолейцином (Pe/Pe) – 97,8 % (див. рис. 2), та лише 2,2 % за цим поліморфізмом мають гетерозиготи Pe/Val . Варіантів Val/Val у них не зафіксовано [25].

Генетичні особливості гена *ABCC8* ($Ser_{1369} \rightarrow Ala$ -поліморфізм), що кодує *SUR1*-субодиницю K_{ATP} -каналу в українській, європейській, азійській та африканській популяціях представлені на рис. 3. Розподіл генотипів Ser/Ser , Ser/Ala та Ala/Ala за цим поліморфізмом в українській популяції був (як і у разі поліморфізму $Glu_{23} \rightarrow Lys$ гена *KCNJ11*) 206 : 226 : 72 відповідно та відповідав закону Харді-Вайнберга. З'ясувалося, що зміни алельного поліморфізму $Glu_{23} \rightarrow Lys$ (ген *KCNJ11*) та $Ser_{1369} \rightarrow Ala$ (ген *ABCC8*) є однотипними. Якщо в першому гені гомозигота за алелем Glu/Glu , то відповідно в іншому – Ser/Ser . Коли в гені *KCNJ11* гомозигота за алелем Lys/Lys , то відповідно в *ABCC8* – Ala/Ala . Отже, спостерігається зчеплена спадковість цих поліморфізмів, вірогідно, внаслідок розміщення обох генів (*KCNJ11* та *ABCC8*) поряд на 11p15.1 хромосомі людини [26, 27].

Розподіл алельних варіантів за поліморфізмом $Ser_{1369} \rightarrow Ala$ в українській популяції, як і у разі з $Glu_{23} \rightarrow Lys$, також є близьким до такого у європейській та азійській популяціях. Генотипи Ser/Ser , Ser/Ala і Ala/Ala мають 40,87, 40,0, і 41,4 % (для першого), 44,84, 44,2 і 44,73 % (для другого) та 14,29, 15,8 і 13,87 % (для третього) мешканців України, Європи і Азії відповідно (див. рис. 3) [28]. У жителів африканського континенту як і у разі $Pe_{337} \rightarrow Val$ -поліморфізму гена *KCNJ11* (див. рис. 2), поліморфізм $Ser_{1369} \rightarrow Ala$ гена *ABCC8* практично не зустрічається (див. рис. 3) [28].

Таким чином, дослідження частоти алельних поліморфізмів $Pe_{337} \rightarrow Val$ та $Glu_{23} \rightarrow Lys$ гена *KCNJ11* (кодує *Kir6.2*-субодиницю K_{ATP} -каналу) та поліморфізму $Ser_{1369} \rightarrow Ala$ гена *ABCC8* (кодує *SUR1*-субодиницю) мешканців України дало змогу визначити їх

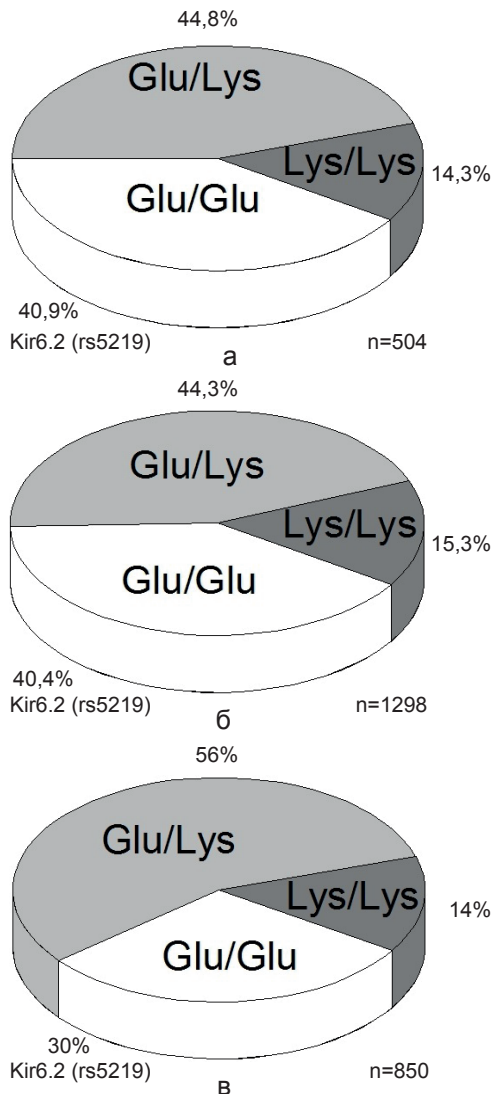


Рис. 1 Частота алельного поліморфізму $Glu_{23} \rightarrow Lys$ гена *KCNJ11* в українській (а), в європейській (б) та центральнo-азійській (в) популяціях

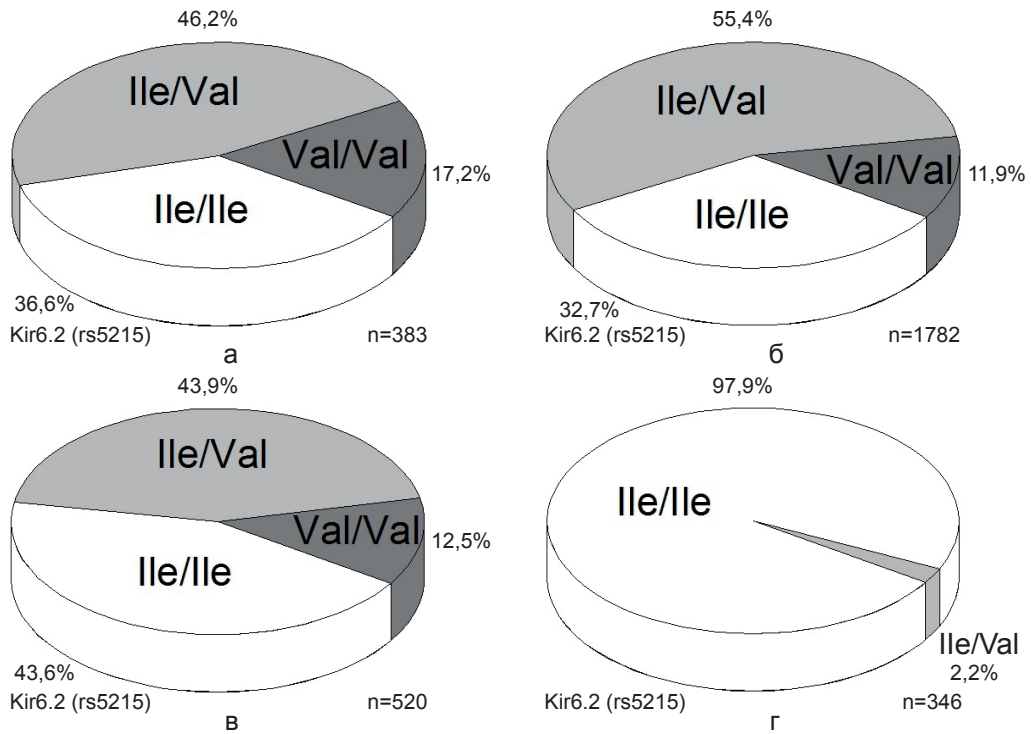


Рис. 2 Частота алельного поліморфізму Ile₃₃₇→Val гена KCNJ11 в українській (а), в європейській (б), азійській (в), та африканській (г) популяціях

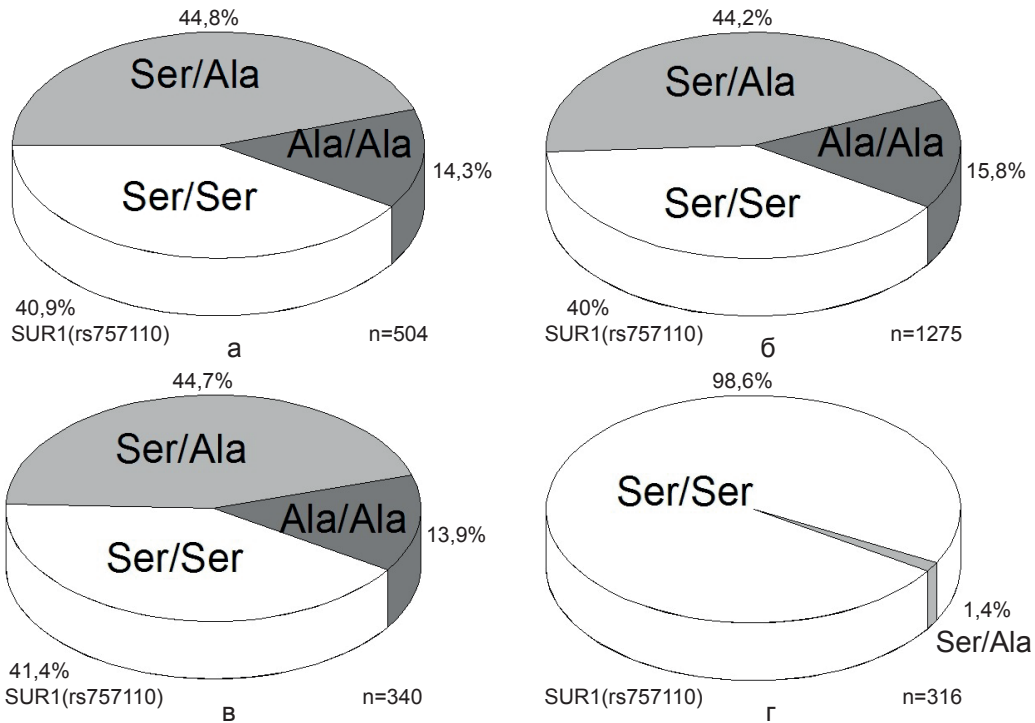


Рис. 3 Частота алельного поліморфізму Ser₁₃₆₉→Ala гена ABCC8 в українській (а), в європейській (б), азійській (в) та африканській (г) популяціях

генетичні особливості. Виявилось, що за поширенням поліморфізму $\text{Ser}_{1369} \rightarrow \text{Ala}$ генотип українців практично є подібним до мешканців у європейській та азійській популяціях. За поліморфізмом $\text{Glu}_{23} \rightarrow \text{Lys}$ він є близьким до першої та досить наближеним до останньої популяції. Частота генотипів Ile/Ile та Ile/Val за поліморфізмом $\text{Ile}_{337} \rightarrow \text{Val}$ є проміжною між мешканцями обох вищезгаданих популяцій. Осіб з генотипом Val/Val виявилось дещо більше (17,2 %), ніж в інших популяціях. Проте порівняно з населенням Африки, де практично повністю преобладають гомозиготи мажорного типу, розподіл частот алелей за цих поліморфізмів значно відрізняється. Показано, що спадковість алельних поліморфізмів $\text{Glu}_{23} \rightarrow \text{Lys}$ (ген KCNJ11) та $\text{Ser}_{1369} \rightarrow \text{Ala}$ (ген ABCC8) є зчепленою.

**Р.Б. Струтинский, Р.А. Ровенец,
О.В. Сваричевский, В.Е. Досенко**

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ АЛЛЕЛЬНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ, КОДИРУЮЩИХ СУБЪЕДИНИЦЫ АТФ-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ (ILE₃₃₇→VAL И GLU₂₃→LYS ГЕНА KCNJ11 И SER₁₃₆₉→ALA ГЕНА ABCC8) В УКРАИНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

С помощью полимеразной цепной реакции генотипировано 529 жителей Украины на предмет распространения аллельных полиморфизмов $\text{Ile}_{337} \rightarrow \text{Val}$ и $\text{Glu}_{23} \rightarrow \text{Lys}$ гена KCNJ11 , а также $\text{Ser}_{1369} \rightarrow \text{Ala}$ гена ABCC8 , кодирующих Kir6.2- и SUR1-субъединицы АТФ-чувствительных калиевых каналов (K_{ATP} -каналы). Распределение генотипов Ile/Ile , Ile/Val и Val/Val полиморфизма $\text{Ile}_{337} \rightarrow \text{Val}$ в 383 человек составило 36,6, 46,2 и 17,2 % соответственно. Частота встречаемости генотипов Glu/Glu , Glu/Lys и Lys/Lys полиморфизма $\text{Glu}_{23} \rightarrow \text{Lys}$ и генотипов Ser/Ser , Ser/Ala и Ala/Ala полиморфизма $\text{Ser}_{1369} \rightarrow \text{Ala}$ в 504 человек была 40,9, 44,8 и 14,3 % соответственно. Оказалось, что наследование аллельных полиморфизмов $\text{Glu}_{23} \rightarrow \text{Lys}$ и $\text{Ser}_{1369} \rightarrow \text{Ala}$ является сцепленным. Таким образом, показано, что встречаемость полиморфизмов $\text{Ser}_{1369} \rightarrow \text{Ala}$ и $\text{Glu}_{23} \rightarrow \text{Lys}$ в украинской популяции оказалась подобна европейской и очень близка к азиатской. Частота генотипов Ile/Ile и Ile/Val полиморфизма $\text{Ile}_{337} \rightarrow \text{Val}$ является промежуточной между жителями обоих вышеупомянутых популяций с незначительным увеличением генотипа Val/Val .

Ключевые слова: аллельный полиморфизм; KCNJ11 ; ABCC8 ; $\text{Ile}_{337} \rightarrow \text{Val}$; $\text{Glu}_{23} \rightarrow \text{Lys}$; $\text{Ser}_{1369} \rightarrow \text{Ala}$; K_{ATP} -каналы.

**R.B. Strutynskiy, R.A. Rovenets,
O.V. Svarychevskiy, V.E. Dosenko**

INCIDENCE OF ALLELIC POLYMORPHISMS OF GENES ENCODING SUBUNITS ATP-SENSITIVE POTASSIUM CHANNELS (ILE₃₃₇→VAL AND GLU₂₃→LYS KCNJ11 GENE, AND SER₁₃₆₉→ALA ABCC8 GENE) IN THE UKRAINIAN POPULATION

Polymorphisms of genes encoding ATP-sensitive potassium channels as risk factors for cardiovascular disease attracted the attention of researchers recently. KCNJ11 (Kir6.2) polymorphisms $\text{Ile}_{337} \rightarrow \text{Val}$ and $\text{Glu}_{23} \rightarrow \text{Lys}$, and ABCC8 (SUR1) polymorphisms $\text{Ser}_{1369} \rightarrow \text{Ala}$ was genotyped 529 volunteers in Ukrainian population by polymerase chain reaction (RT-PCR) and restriction fragment length polymorphism analysis. $\text{Ile}_{337} \rightarrow \text{Val}$ polymorphism has the next genotype distribution among 383 Ukrainian habitants: Ile/Ile in 140 persons (36.6 %), Ile/Val in 177 persons (46.2 %) and Val/Val in 66 persons (17.2 %). The frequency of genotypes Glu/Glu , Glu/Lys and Lys/Lys of polymorphism $\text{Glu}_{23} \rightarrow \text{Lys}$, and Ser/Ser , Ser/Ala and Ala/Ala of polymorphism $\text{Ser}_{1369} \rightarrow \text{Ala}$ in 504 persons was 40.9 (206 subjects), 44.8 (226 subjects) and 14.3% (72 subjects) correspondingly. Inheritance of SNPs $\text{Glu}_{23} \rightarrow \text{Lys}$ and $\text{Ser}_{1369} \rightarrow \text{Ala}$ were linked. Thus, distribution of SNPs $\text{Ser}_{1369} \rightarrow \text{Ala}$ and $\text{Glu}_{23} \rightarrow \text{Lys}$ showed that it is similar to the European and close to Asian populations. The frequency of homozygote allele Ile/Ile and heterozygote allele Ile/Val of polymorphism $\text{Ile}_{337} \rightarrow \text{Val}$ in Ukrainian population is intermediate between residents of the two aforementioned populations. However, in Ukrainian population there is a slight increase genotype Val/Val .

Key-words: allelic polymorphisms; KCNJ11 ; ABCC8 ; $\text{Ile}_{337} \rightarrow \text{Val}$; $\text{Glu}_{23} \rightarrow \text{Lys}$; $\text{Ser}_{1369} \rightarrow \text{Ala}$; K_{ATP} -channels.

O.O. Bogomoletz Institute of Physiology National Academy of Science of Ukraine, Kyiv.

REFERENCES

1. Moybenko OO, Strutynskiy RB, Yagupolskii LM, Mohort MA, Shalamai AS. Organization of industrial production of Flokalin - new myotropic spasmolytic and cardioprotector. *Nauka i innovacii (Science and Innovation)*. 2009; 5(1):80–4. [Ukrainian].
2. Grover GJ, Garlid KD. ATP-sensitive potassium channels: a review of their cardioprotective pharmacology. *J Mol Cell Cardiol*. 2000; 32:677–95.
3. Strutyns'kyi RB, Kotsiuruba AV, Rovenets' RA, Strutyns'ka NA, Iagupols'kyi IuL, Sagach VF, Moïbenko OO. Biochemical mechanisms of the cardioprotective effect

- of the K(ATP) channels opener flocalin (medicinal form) in ischemia-reperfusion of myocardium. *Fiziol Zh.* 2013; 59(4):16–27. [Ukrainian].
4. McCully JD, Levitsky S. Mitochondrial ATP-sensitive potassium channels in surgical cardioprotection. *Arch Biochem Biophys.* 2003; 420:237–45.
 5. Suryapranata H. Coronary haemodynamics and vasodilatory profile of a potassium channel opener in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J.* 1993; 14:16–21.
 6. Dick GM, Tune JD. Role of potassium channels in coronary vasodilation. *Exp Biol Med (Maywood).* 2010; 235(1):10–22.
 7. Smith KJ, Chadburn AJ, Adomaviciene A, Minoretto P, Vignali L, Emanuele E, Tammaro P. Coronary spasm and acute myocardial infarction due to a mutation (V734I) in the nucleotide binding domain 1 of ABCC9. *Int J Cardiol.* 2013; 168(4):3506–13.
 8. Strutyns'kyi RB, Pyvovar SM, Tumanovs'ka LV, Moïbenko OO. Cardioprotective effects of flocalin: relative role of activation of sarcolemmal and mitochondrial adenosine triphosphate-dependent potassium channels. *Fiziol Zh.* 2008; 54(6):15–23. [Ukrainian].
 9. Haïssaguerre M, Chatel S, Sacher F, Weerasooriya R, Probst V, Loussouarn G, Horlitz M, Liersch R, Schulze-Bahr E, Wilde A, Käab S, Koster J, Rudy Y, Le Marec H, Schott JJ. Ventricular fibrillation with prominent early repolarization associated with a rare variant of KCNJ8/KATP channel. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009 Jan; 20(1):93–8.
 10. Strutyns'kyi RB, Neshcheret OP, Tumanovs'ka LV, Rovent's RA, Moïbenko OO. Cardioprotective effects of flocalin in experiments in vivo: influence on hemodynamic and myocardial lesions in ischemia-reperfusion. *Fiziol Zh.* 2009; 55(5): 9–16. [Ukrainian].
 11. Das B, Sarkar C. Mitochondrial KATP channel activation is important in the antiarrhythmic and cardioprotective effects of non-hypotensive doses of nicorandil and cromakalim during ischemia/reperfusion: a study in an intact anesthetized rabbit model. *Pharmacol Res.* 2003; 47: 447–61.
 12. Xi HL, Liu JF, Li L, Wan J. Relationship between dilated cardiomyopathy and the E23K and I337V polymorphisms in the Kir6.2 subunit of the KATP channel. *Genet Mol Res.* 2013 Oct 10;12(4):4383–92.
 13. Yamada S, Kane GC, Behfar A, Liu XK, Dyer RB, Faustino RS, Miki T, Seino S, Terzic A. Protection conferred by myocardial ATP-sensitive K⁺ channels in pressure overload-induced congestive heart failure revealed in KCNJ11 Kir6.2-null mutant. *J Physiol.* 2006 Dec 15;577(Pt 3):1053–65.
 14. Reyes S, Park S, Johnson BD, Terzic A, Olson TM. KATP channel Kir6.2 E23K variant overrepresented in human heart failure is associated with impaired exercise stress response. *Hum Genet.* 2009 Dec;126(6):779–89.
 15. Riedel MJ, Steckley DC, Light PE. Current status of the E23K Kir6.2 polymorphism: implications for type-2 diabetes. *Hum Genet.* 2005 Feb;116(3):133–45.
 16. Schwanstecher C, Meyer U, Schwanstecher M. Kir6.2 polymorphism predisposes to type 2 diabetes by inducing overactivity of pancreatic β-cell ATP-sensitive K⁺ channels. *Diabetes.* 2002 Mar;51(3):875–9.
 17. Medeiros-Domingo A, Tan BH, Crotti L, Tester DJ, Eckhardt L, Cuoretti A, Kroboth SL, Song C, Zhou Q, Kopp D, Schwartz PJ, Makielski JC, Ackerman MJ. Gain-of-function mutation S422L in the KCNJ8-encoded cardiac K(ATP) channel Kir6.1 as a pathogenic substrate for J-wave syndromes. *Heart Rhythm.* 2010 Oct;7(10):1466–71.
 18. Bienengraeber M, Olson TM, Selivanov VA, Kathmann EC, O'Coilain F, Gao F, Karger AB, Ballew JD, Hodgson DM, Zingman LV, Pang YP, Alekseev AE, Terzic A. ABCC9 mutations identified in human dilated cardiomyopathy disrupt catalytic KATP channel gating. *Nat Genet.* 2004 Apr;36(4):382–7.
 19. Olson TM, Alekseev AE, Moreau C, Liu XK, Zingman LV, Miki T, Seino S, Asirvatham SJ, Jahangir A, Terzic A. KATP channel mutation confers risk for vein of Marshall adrenergic atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2007 Feb;4(2):110–6.
 20. Olson TM, Terzic A. Human KATP channelopathies: diseases of metabolic homeostasis. *Pflugers Arch.* 2010 Jul;460(2):295–306.
 21. Tester DJ, Tan BH, Medeiros-Domingo A, Song C, Makielski JC, Ackerman MJ. Loss-of-function mutations in the KCNJ8-encoded Kir6.1 K(ATP) channel and sudden infant death syndrome. *Circ Cardiovasc Genet.* 2011 Oct;4(5):510–5.
 22. Reyes S, Terzic A, Mahoney DW, Redfield MM, Rodeheffer RJ, Olson TM. K(ATP) channel polymorphism is associated with left ventricular size in hypertensive individuals: a large-scale community-based study. *Hum Genet.* 2008 Jul;123(6):665–7.
 23. Riedel MJ, Boora P, Steckley D, de Vries G, Light PE. Kir6.2 polymorphisms sensitize beta-cell ATP-sensitive potassium channels to activation by acyl CoAs: a possible cellular mechanism for increased susceptibility to type 2 diabetes? *Diabetes.* 2003 Oct; 52(10):2630–2635.
 24. NCBI, Reference SNP (refSNP) Cluster Report_rs5219.
 25. NCBI, Reference SNP (refSNP) Cluster Report_rs5215.
 26. Chutkow WA, Simon MC, Le Beau MM, Burant CF. Cloning, tissue expression, and chromosomal localization of SUR2, the putative drug-binding subunit of cardiac, skeletal muscle, and vascular KATP channels. *Diabetes.* 1996 Oct;45(10):1439–45.
 27. Qin LJ, Lv Y, Huang QY. Meta-analysis of association of common variants in the KCNJ11-ABCC8 region with type 2 diabetes. *Genet Mol Res.* 2013 Aug 20;12(3):2990–3002.
 28. NCBI, Reference SNP (refSNP) Cluster Report_rs757110.

Матеріал надійшов до редакції 01.02.2017