

Роль полиморфных вариантов генов *ADIPOQ*, *MTHFR*, *PON1*, *KCNJ11*, *TCF7L2*, *ITLN1* и *PPARG* в увеличении риска развития ожирения в Кыргызской Республике

Исакова Ж.Т.¹, Кипень В.Н.², Акынбек кызы Самара¹, Айтбаев К.А.¹, Алдашева Н.М.¹, Талайбекова Э.Т.¹, Мукеева С.Б.¹, Осмонкул кызы Мээрим¹, Бейшеналиева С.Т.¹, Миррахимов Э.М.³

1 — НИИ Молекулярной биологии и медицины
Бишкек, Кыргызская Республика

2 — Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси
Минск, Республика Беларусь

3 — Национальный центр кардиологии и терапии
Бишкек, Кыргызская Республика

Цель исследования – оценить вклад полиморфных вариантов g.15661G>T (ген *ADIPOQ*), p.A222V (ген *MTHFR*), p.Q192R (ген *PON1*), p.K23E (ген *KCNJ11*), g.53341C>T (ген *TCF7L2*), p.V109D (ген *ITLN1*) и p.P12A (ген *PPARG*) в развитие ожирения для лиц кыргызской национальности. Исследование было проведено по типу «случай-контроль» и включало 130 пациентов с ожирением (мужчин – 65 (50,0%), женщин – 65 (50,0%)). Группа сравнения – 115 человек без ожирения, метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе (мужчин – 62 (53,9%), женщин – 53 (46,1%)). Генотипирование осуществляли методом ПЦР-ПДФ. Анализ межгенных взаимодействий проводился с использованием программы MDR 3.0.2. Маркерами развития ожирения в кыргызской популяции являются аллель V и генотип VV локуса p.A222V (*MTHFR*), а также аллель K и генотип KK локуса p.K23E (*KCNJ11*). При наличии генетического профиля AV (p.A222V, *MTHFR*) / EK (p.K23E, *KCNJ11*) вероятность развития ожирения возрастает более чем в 3 раза, ОШ=3,49, 95% ДИ=[1,44-8,45], p=0,001.

Ключевые слова: ожирение; ген; ассоциация; *ADIPOQ*; *MTHFR*; *PON1*; *KCNJ11*; *TCF7L2*; *ITLN1*; *PPARG*; кыргызская популяция

Для цитирования: Исакова Ж.Т., Кипень В.Н., Акынбек кызы Самара, Айтбаев К.А., Алдашева Н.М., Талайбекова Э.Т., Мукеева С.Б., Осмонкул кызы Мээрим, Бейшеналиева С.Т., Миррахимов Э.М. Роль полиморфных вариантов генов *ADIPOQ*, *MTHFR*, *PON1*, *KCNJ11*, *TCF7L2*, *ITLN1* и *PPARG* в увеличении риска развития ожирения в Кыргызской Республике. *Медицинская генетика* 2021; 20(1): 44-56.

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.01.44-56

Автор для корреспонденции: Исакова Жайнагуль, e-mail: jainagul@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена при финансировании Министерства Образования и Науки Кыргызской Республики (№ госрегистрации 0007352 от 18 января 2018).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 20.11.2020.

The role and interaction of polymorphic variants of non-allelic genes ADIPOQ, MTHFR, PON1, KCNJ11, TCF7L2, ITLN1, PPARG in the increase in the risk of obesity in Kyrgyz Republic

Isakova Zh.T.¹, Kipen V.N.², Akynbek k. Samara¹, Aitbaev K.A.¹, Aldasheva N.M.¹, Talaibekova E.T.¹, Mukееva S. B.¹, Osmonkul K. Meerim¹, Beishenaliyeva S. T.¹, Mirrakhimov E.M.³

1 — Institute of Molecular Biology and Medicine
Togolok-Moldo str. 3, Bishkek, 720040, Kyrgyz Republic

2 — Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus
Akademicheskaya str., 27 Minsk, 220072, Republic of Belarus

3 — National Center of Cardiology and Internal Medicine
Togolok-Moldo str. 3, Bishkek, 720040, Kyrgyz Republic

In this study, we investigated whether polymorphisms g.15661G>T (*ADIPOQ*), p.A222V (*MTHFR*), p.Q192R (*PON1*), p.K23E (*KCNJ11*), g.53341C>T (*TCF7L2*), p.V109D (*ITLN1*) and p.P12A (*PPARG*) are associated with obesity in the Kyrgyz population. We genotyped 245 nonrelated adults Kyrgyz individuals. 130 patients (male – 65 (50,0%), female – 65 (50,0%) with obesity and 115 non-obese control subjects (male – 62 (53,9%), female – 53 (46,1%). Genotyping of single-nucleotide polymorphism was performed by PCR-RFLP method. Analysis of intergenic interactions conducted with MDR v.3.0.2 program. The V allele and the VV genotype of the p.A222V locus (*MTHFR*), as well as the K allele and the KK genotype of the p.K23E locus (*KCNJ11*) increase risk of obesity in the Kyrgyz population. Subjects having the VV genotype of p.A222V locus (*MTHFR*) and KK genotype of the p.K23E locus (*KCNJ11*) had 3-fold [OR = 3,49 (1,44–8,45); p = 0,001] higher risk of developing compared with subjects carrying neither of these genotypes.

Keywords: obesity; gene; association; *ADIPOQ*; *MTHFR*; *PON1*; *KCNJ11*; *TCF7L2*; *ITLN1*; *PPARG*; Kyrgyz population

For citation: Isakova Zh.T., Kipen V.N., Akynbek k. Samara., Aitbaev K.A., Aldasheva N.M., Talaibekova E.T., Mukееva S. B., Osmonkul k. Meerim, Beishenalieva S. T., Mirrakhimov E.M. The role and interaction of polymorphic variants of non-allelic genes *ADIPOQ*, *MTHFR*, *PON1*, *KCNJ11*, *TCF7L2*, *ITLN1*, *PPARG* in the increase in the risk of obesity in Kyrgyz Republic. *Medicinskaja genetika [Medical genetics]* 2021; 20(1): 44-56. (In Rus.).

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.01.44-56

Corresponding author: Isakova Zhainagul, e-mail: jainagul@mail.ru

Funding. The work was carried out with partial financial support of the Ministry of Education and Science of the Kyrgyz Republic (Registration number 0007352, January 18, 2018).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 20.11.2020.

Избыточный вес и ожирение принято определять, как состояния организма, для которых характерны аномальные и излишние жировые отложения. Индекс массы тела (ИМТ) – показатель, который определяется по отношению массы тела к росту и используется для классификации ожирения по степени. По данным Всемирной организации здравоохранения, состояние организма, при котором ИМТ ≥ 25 , принято именовать избыточной массой тела, при ИМТ ≥ 30 имеет место ожирение [1]. ИМТ остается наиболее простой мерой оценки степени ожирения или избыточной массы, т.к. его значение в норме, как правило, не имеет существенных вариаций в зависимости от половой и возрастной структуры населения.

Наследственные характеристики (генотип) позволяют объяснить до 40% вариации в количестве жировой ткани [2-4]. Однако для подрастающего поколения характерно также наличие общей с родителями среды обитания – нутриентной, социальной, политической и др. Также в основе социально-экономических различий, для которых характерна дифференциация по уровню образования, по-видимому, находятся детерминанты наследственной природы [5, 6]. Таким образом, генетические факторы, ассоциированные с предрасположенностью к повышенному ИМТ и степенью обучаемости, могут быть вовлечены в общие причинно-следственные связи.

Развитие ожирения как многофакторного заболевания обусловлено суммарным действием широкого спектра генов, в том числе: *ADIPOQ* (adiponectin, C1Q and collagen domain containing, NCBI Gene ID [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene] – 9370), *MTHFR* (methylenetetrahydrofolate reductase, 4524), *PON1* (paraoxonase 1, 5444), *KCNJ11* (potassium voltage-gated channel subfamily J member 11, 3767), *TCF7L2* (transcription factor 7 like 2, 6934), *ITLN1* (intelectin 1, 55600) и *PPARG* (peroxisome proliferator activated receptor gamma, 5468). Одной из главных функций *ADIPOQ* является снижение инсулинорезистентности за счет повышения чувствительности скелетных мышц и печеночной ткани к инсулину путем стимуляции фосфорилирования тирозина (рецептора инсулина) [7, 8]. Ген *MTHFR* ответственен за восстановление

фолатов и вовлечен в механизмы ресинтеза метионина, синтез пуриновых нуклеотидов, метилирование ДНК и РНК, и др. [9]. Ген *PON1* кодирует фермент параоксаназу-1, который проявляет активность лактоназы и эфир-гидролазы. После синтеза в почках и печени фермент выделяется в кровообращение, где он связывается с частицами липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и гидролизует тиолактоны и ксенобиотики, включая параоксон. Ген *KCNJ11* кодирует белок Kir6.2, входящий в состав АТФ-зависимого K^+ -канала панкреатических бета-клеток, которые играют ключевую роль в секреции инсулина [10]. Т-клеточный транскрипционный фактор 4, кодируемый геном *TCF7L2*, является составной частью Wnt-сигнального пути, вовлеченного в дифференцировку β -клеток поджелудочной железы [11, 12]. Ген *ITLN1* кодирует экспрессирующийся преимущественно жировой тканью белок оментин, который участвует во многих метаболических процессах, в том числе метаболизме углеводов и липидов [13, 14]. Ген *PPARG* кодирует внутриклеточный транскрипционный фактор, регулирующий экспрессию генов, ассоциированных с аккумуляцией триглицеридов, дифференцировкой адипоцитов, а также с чувствительностью тканей к инсулину [15].

Для данных генов показано наличие значимых риск-ассоциированных полиморфных вариантов, влияющих на функциональную активность кодируемых ими белков: g.15661G>T (rs1501299, ген *ADIPOQ*), p.A222V (rs1801133, ген *MTHFR*), p.Q192R (rs662, ген *PON1*), p.K23E (rs5219, ген *KCNJ11*), g.53341C>T (rs7903146, ген *TCF7L2*), p.V109D (rs2274907, ген *ITLN1*), p.P12A (rs1801282, ген *PPARG*) [16, 17, 18, 19].

Полиморфизм аминокислотного состава данных белков детерминирует индивидуальные различия в метаболизме углеводов и липидов, аккумуляции триглицеридов, дифференцировке адипоцитов и β -клеток поджелудочной железы, биосинтезе пуриновых нуклеотидов, метилировании ДНК и др., и, таким образом, может быть ассоциирован с предрасположенностью к ожирению.

Для каждого этногеографического региона характерны определенный тип питания, а также комбинация аллелей и генотипов. В связи с этим для выявления генетических маркеров, ассоциированных с повышен-

ной вероятностью развития ожирения, целесообразно исследовать каждую популяцию в отдельности.

Цель работы – оценить вклад полиморфных вариантов g.15661G>T (ген *ADIPOQ*), p.A222V (ген *MTHFR*), p.Q192R (ген *PON1*), p.K23E (ген *KCNJ11*), g.53341C>T (ген *TCF7L2*), p.V109D (ген *ITLNI*) и p.P12A (ген *PPARG*) в развитие ожирения для лиц кыргызской национальности.

Материалы и методы

В исследование, проведенное по типу «случай-контроль», было включено 130 пациентов с ожирением (основная группа), из них мужчин – 65 (50,0%), женщин – 65 (50,0%). Возрастная медиана для мужчин составила 51,5 года (25-й перцентиль – 47,0 лет, 75-й перцентиль – 57,8 лет, возрастной диапазон – 36-70 лет). Возрастная медиана для женщин составила 52,0 года (25-й перцентиль – 48,0 года, 75-й перцентиль – 58,0 лет, возрастной диапазон – 37-67 лет).

Группа сравнения соответствовала по возрасту и этническому составу выборке пациентов с ожирением и включала 115 человек популяционного контроля, из них мужчины – 62 (53,9%), женщины – 53 (46,1%). Возрастная медиана для мужчин составила 50,0 лет (25-й перцентиль – 45,0 лет, 75-й перцентиль – 56,3 года, возрастной диапазон – 36-73 года). Возрастная медиана для женщин составила 45,5 лет (25-й перцентиль – 40,8 год, 75-й перцентиль – 51,0 год, возрастной диапазон – 36,0-60,0 лет).

Критериями включения пациентов в основную группу являлись: наличие ожирения 1-3 степени (согласно диагностическим критериям, предложенным ВОЗ, ИМТ ≥ 30); длительность нахождения в состоянии ожирения – не менее 1 года. В выборки пациентов с ожирением и популяционного контроля (без ожирения, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа, абдоминального ожирения и сопряженных с ними заболеваний) были включены индивидуумы кыргызской национальности, не имеющие родства между собой.

Все участники основной и контрольной групп подписали информированное согласие на проведение молекулярно-генетических исследований. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом НИИ молекулярной биологии и медицины, г. Бишкек. Протокол ЛЭК/№ 04-13/987 от 12.07. 2018г.

Всем обследованным проводили измерение систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД) и антропометрических показателей: вес, рост, окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ). Расчет индекса массы тела (ИМТ) проводили по формуле:

ИМТ = масса (кг) /рост (м)². Ожирением считалось увеличение ИМТ ≥ 30 кг/м². Абдоминальное ожирение (АО) диагностировалось у мужчин при ОТ более 102 см, а у женщин – более 88 см, при отношении ОТ/ОБ у мужчин при $> 0,95$, у женщин $> 0,85$.

Забор венозной крови для биохимического и генетического анализа осуществляли из локтевой вены утром натощак после 12-часового голодания.

Уровень сахара крови, общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) определяли на биохимическом анализаторе «Beckman» (США). Содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) вычислялось по формуле Фридвальда. Уровень иммунореактивного инсулина натощак в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Индекс инсулинорезистентности (ИР) рассчитывали по формуле: $\text{НОМА-IR} = (\text{инсулин}) \times (\text{глюкоза}) / 22,5$. Повышенным ИР считалось значение индекса $\text{НОМА-IR} = 2,77$ и выше.

Выделение ДНК и генетический анализ

Для сбора периферической крови использовались пробирки BD Vacutainer K2E. ДНК из крови выделяли стандартным методом фенол-хлороформной экстракции.

Генотипирование по анализируемым в рамках данного исследования полиморфным вариантам осуществляли методом ПЦР-ПДРФ (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов). Информация о последовательностях олигонуклеотидов, а также о продуктах реакции рестрикции представлена в **табл. 1**.

Статистический анализ

Расчет производился с использованием программ Microsoft Excel (Microsoft Corporation, США) и SPSS v.20.0 (IBM, США). Количественные данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение ($\bar{x} \pm SD$), а также в виде медианы и интерквартильного размаха (Q25-Q75), качественные – в виде абсолютного числа больных с данным признаком и процента от их количества в группе.

Для нахождения различий между номинальными показателями использовали метод χ -квадрат, для вычисления которого прибегали к построению таблиц сопряженности. Уровень статистической значимости p при множественных сравнениях вычислялся экспериментально для каждого конкретного случая (сравнения) в процессе моделирования в пакете SPSS v.20. Использовали точный критерий

Фишера, основанный на пермутации (permutation) – уровень p вычисляется по формулам комбинаторной теории вероятностей. Анализ ассоциации генотипов с риском развития заболевания проводился путем вычисления показателя отношения шансов (ОШ) для каждого анализируемого локуса (с расчетом 95% ДИ).

Анализ совокупной роли полиморфных вариантов проводился биоинформатическим методом многофакторного сокращения размерности (Multifactor Dimensionality Reduction, MDR) с использованием размещенного в открытом доступе (open-source software) ПО MDR v.3.0.2. (<http://www.multifactorialdimensionalityreduction.org/>). Математической базой данной программы является непараметрический кластерный анализ для обнаружения и описания нелинейного типа взаимодействия между дискретными генетическими атрибутами. В процессе моделирования нами были использованы высоко консервативные настройки поиска конфигурации модели, которые позволили однозначно дифференцировать наличие/отсутствие статистически значимых эффектов: количество атрибутов (attribute count range) – от 1 до n (где n – количество переменных в модели); воспроизводимость модели (cross-validation count) – 100; анализ топ-моделей (track top models) – 1000; поиск конфигурации модели (search

method configuration) – exhaustive; метод сравнения (ambiguous cell analysis) – fisher's exact test; классификация ячеек (ambiguous cell assignment) – unclassified.

Результаты

Клиническая и биохимическая характеристика обследованных пациентов представлена в **табл. 2**.

Результаты генотипирования

В процессе исследования были определены частоты распространенности генотипов и аллелей для семи полиморфных вариантов в основной группе (пациенты с ожирением) и в группе сравнения, проведен статистический анализ с использованием критерия χ^2 -квадрат (точный критерий Фишера). Значения частот генотипов и аллелей, а также результаты сравнения представлены в **табл. 3**.

При анализе распределения генотипов и аллелей полиморфного варианта р.А222V (*MTHFR*) в двух анализируемых выборках выявлены статистически значимые различия: показана более высокая частота встречаемости аллеля V в группе больных с ожирением (24,23%) по сравнению с группой сравнения (15,65%). При наличии аллеля V вероятность развития ожире-

Таблица 1

Последовательности олигонуклеотидов для анализируемых полиморфных вариантов

Полиморфизм (ген)	Последовательность олигонуклеотида 5'>3'	Эндонуклеаза рестрикции	Генотип (размер продуктов рестрикции, п.н.)	Ссылка
g.15661G>T (<i>ADIPOQ</i>)	F: 5'-GGCCTCTTTCATCACAGACC-3' R: 5'-AGATGCAGCAAAGCCAAAGT-3'	BsmI	GG (48/148) GT (48/148/196) TT (196)	[16]
p.A222V (<i>MTHFR</i>)	5'-TGAAGGAGAAGGTGTCTGCGGGA-3', 5'-AGGACGGTGCGGTGAGAGTG-3'.	HinfI	CC (198) CT (198/175/23) TT (176/23)	[31]
p.Q192R (<i>PON1</i>)	5'-GGCCTCTTTCATCACAGACC-3' и 5'-AGATGCAGCAAAGCCAAAGT-3'.	BsmI	TT (196) GT (196/148/48) GG (148/48)	
p.K23E (<i>KCNJ11</i>)	F: 5'-GACTCTGCAGTGAGGCCCTA-3' R: 5'-ACGTTGCAGTTGCCTTTCTT-3'	BanII	AA (32/178) AG (28/32/150/178) GG (28/32/150)	[10]
g.53341C>T (<i>TCF7L2</i>)	F: 5'ACAATTAGAGAGCTAAGCACTTTTAAATA-3' R: 5'-CTAACCTTTCTCTAGTTATCTGACATTG-3'	SspI	CC (139) CT (28/111/139) TT (28/111)	[12]
p.V109D (<i>ITLN1</i>)	F: 5'-GAGCCTTTAGGCCATGTCTCT-3' R: 5'-CTCTCCTTCTTCTCCAGCCCAT-3'	AccI	TT (197/274) TG (197/274/471) GG (471)	
p.P12A (<i>PPARG</i>)	F: 5'-GCCAATTCAGCCAGTC-3' R: 5'-GATATGTTGACAGACAGTGTATC-3'	BstUI	CC (270) CG (43/227/270) GG (43/227)	[14]

ния возрастала более чем в 1,5 раза – ОШ=1,72 (95% ДИ=[1,09-2,72], $p=0,019$). Таким образом, у пациентов с ожирением кыргызской национальности аллель V по полиморфному варианту р.А222V (*MTHFR*) ассоциирован с повышенной вероятностью развития данного заболевания. В то же время, при наличии аллеля А или генотипа АА, напротив, имеет место протективный эффект: ОШ=0,58 (95% ДИ=[0,37-0,91], $p=0,019$) и ОШ=0,47 (95% ДИ=[0,28-0,79], $p<0,001$) соответственно. При исследовании полиморфного варианта р.К23Е (*KCNJ11*) выявлена ассоциация генотипа КК и аллеля К с повышенной вероятностью развития ожирения: ОШ=2,36 (95% ДИ=[1,11-5,03], $p<0,001$) и ОШ=2,39 (95% ДИ=[1,63-3,51], $p<0,001$) соответственно. Следовательно, у обследованных пациентов с ожирением аллель К полиморфизма р.К23Е (*KCNJ11*) может быть определен как генетический

предиктор, тогда как распространенный генотип ЕЕ и аллель Е – как протекторы развития ожирения. В зависимости от половой принадлежности различия по частоте распространенности генотипов и аллелей в исследованных выборках индивидов по полиморфизмам р.А222V (*MTHFR*) и р.К23Е (*KCNJ11*) не выявлены.

Без дополнительной стратификации исследуемых групп индивидов в отношении полиморфных вариантов g.15661G>Т (*ADIPOQ*), p.Q192R (*PON1*), g.53341C>Т (*TCF7L2*), p.V109D (*ITLN1*) и p.P12A (*PPARG*) не выявлено статистически значимых различий в увеличении вероятности развития ожирения.

Построение предсказательных моделей с использованием MDR-анализа

В настоящее время механизм развития многофакторных заболеваний принято изучать в контексте как межгенных, так и ген-средовых взаимодействий, а также с учетом этнической принадлежности и индивидуальных генетических особенностей пациента. Для исследования генетической компоненты ожирения нами были выбраны следующие гены: *ADIPOQ*, *MTHFR*, *PON1*, *KCNJ11*, *TCF7L2*, *ITLN1* и *PPARG*, – для которых ранее в отдельных популяционных группах была выявлена статистически значимая ассоциация с ожирением [16, 17, 18, 19].

Учитывая тот факт, что фенотип ожирения 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 ожирению в кыргызской популяции независимо от наличия в анамнезе артериальной гипертензии (АГ) или сахарного диабета 2 типа (СД2). В анализ были включены все анализируемые полиморфные варианты генов *ADIPOQ*, *MTHFR*, *PON1*, *KCNJ11*, *TCF7L2*, *ITLN1* и *PPARG*. Анализ проводили с использованием программного обеспечения MDR (<http://www.multifactorialdimensionalityreduction.org/>) как описано в [40].

В результате построено дерево кластеризации, отражающее характер взаимодействия анализируемых в рамках данной работы полиморфных вариантов при ожирении (рис. 1).

Основной вклад в иерархию при кластеризации вносит хромосомная позиция анализируемого локуса (табл. 4). В данном случае вероятность наследования в одной группе сцепления исследуемых полиморфных вариантов минимальна.

Таблица 2

Клинико-биохимическая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Группа пациентов с ожирением, n=130	Группа контроля, n=115
Мужчины/Женщины	65/65	62/53
Возраст, годы	52,1±7,1	49,6±8,9
Рост, см	163,6±9,2	163,5±7,6
Вес, кг	87,5±11,2	64,7±9,8
ОТ, см	104,0±10,1	83,2±8,6
ОБ, см	110,9±8,3	95,6±7,8
ИМТ, кг/м ²	32,7±2,9	24,1±2,7
Абдоминальное ожирение, n (%)	113 (86,9%)	нет
Ожирение, n (%)	130 (100%)	нет
Артериальная гипертензия, n (%)	66 (50,8%)	нет
САД, мм. рт. ст.	149,0±23,6	122,0±10,6
ДАД, мм. рт. ст.	91,0±12,7	79,3±9,3
Глюкоза в крови, ммоль/л	7,8±3,1	5,2±0,4
Инсулин, МкЕд/мл	12,9±7,2	5,1±2,4
НОМА-IR	3,6±2,2	1,2±0,6
ОХС, ммоль/л	5,1±0,9	5,0±0,9
ХС ЛНП, ммоль/л	3,2±0,8	3,2±0,8
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1±0,3	1,3±0,4
ТГ>1,7 ммоль/л	2,0±1,5	1,2±0,7
Метаболический синдром, n (%)	116 (89,2%)	нет
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	77 (59,2%)	нет

Таблица 3

Распределение частот генотипов и аллелей для анализируемых полиморфных вариантов

Ген полиморфизм (rs)	Генотип/аллель	Частота встречаемости, % (абсолют. знач.)		χ^2	p	ОШ	
		Основная группа, n=130	Группа сравнения, n=115			знач.	95% ДИ
<i>ADIPOQ</i> g.15661G>T (rs1501299)	GG	51,54% (67)	60,00% (69)	2,684	0,247	0,71	0,43-1,18
	GT	43,85% (57)	38,26% (44)			1,26	0,76-2,09
	TT	4,61% (6)	1,74% (2)			2,74	0,54-13,82
	GG	51,54% (67)	60,00% (69)	1,773	0,199	0,71	0,43-1,18
	GT/TT	48,46% (63)	40,00% (46)			1,41	0,85-2,34
	GG/GT	95,39% (124)	98,26% (113)	1,685	0,288	0,37	0,07-1,85
	TT	4,61% (6)	1,74% (2)			2,74	0,54-13,82
G	73,46%	79,13%	1,466	0,143	0,73	0,48-1,11	
T	26,54%	20,87%			1,37	0,90-2,09	
<i>MTHFR</i> p.A222V (rs1801133)	AA	50,77% (66)	68,70% (79)	16,849	<0,001	0,47	0,28-0,79
	AV	40,00% (52)	31,30% (36)			1,46	0,86-2,46
	VV	9,23% (12)	-			24,37	1,43-416,37
	AA	50,77% (66)	68,70% (79)	8,194	0,006	0,47	0,28-0,79
	AV/VV	49,23% (64)	31,30% (36)			2,13	1,26-3,59
	AA/AV	90,77% (118)	100% (115)	15,755	<0,001	0,04	0,01-0,70
	VV	9,23% (12)	-			24,37	1,43-416,37
A	75,77%	84,35%	2,345	0,019	0,58	0,37-0,91	
V	24,23%	15,65%			1,72	1,09-2,72	
<i>PON1</i> p.Q192R (rs662)	RR	25,38% (33)	27,83% (32)	0,507	0,792	0,88	0,50-1,56
	QR	49,24% (64)	50,43% (58)			0,95	0,58-1,57
	QQ	25,38% (33)	21,74% (25)			1,22	0,68-2,22
	QQ/QR	74,62% (97)	72,17% (83)	0,186	0,667	1,13	0,64-1,99
	RR	25,38% (33)	27,83% (32)			0,88	0,50-1,56
	RR/QR	74,62% (97)	78,26% (90)	0,450	0,549	0,82	0,45-1,48
	QQ	25,38% (33)	21,74% (25)			1,22	0,68-2,22
R	50,00%	53,04%	0,673	0,501	0,89	0,62-1,26	
Q	50,00%	46,96%			1,13	0,79-1,61	
<i>KCNJ11</i> p.K23E (rs5219)	EE	30,77% (40)	59,13% (68)	20,336	<0,001	0,31	0,18-0,52
	EK	49,23% (64)	31,30% (36)			2,11	1,26-3,56
	KK	20,00% (26)	9,57% (11)			2,30	1,11-5,03
	KK/EK	69,23% (90)	40,87% (47)	20,151	<0,001	3,26	1,92-5,51
	EE	30,77% (40)	59,13% (68)			0,31	0,18-0,52
	EE/EK	80,00% (104)	90,43% (104)	5,341	0,031	0,42	0,20-0,90
	KK	20,00% (26)	9,57% (11)			2,36	1,11-5,03
E	55,38%	74,78%	4,431	<0,001	0,42	0,28-0,62	
K	44,62%	25,22%			2,39	1,63-3,51	
<i>TCF7L2</i> g.53341C>T (rs7903146)	CC	83,07% (108)	81,74% (94)	0,377	0,880	1,10	0,57-2,12
	CT	14,62% (19)	14,78% (17)			0,98	0,49-1,98
	TT	2,31% (3)	3,48% (4)			0,66	0,14-2,99

Продолжение табл. 3 см. на стр. 50.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

	CC	83,07% (108)	81,74% (94)	0,075	0,867	1,10	0,57-2,12
	CT/TT	16,93% (22)	18,26% (21)			0,91	0,47-1,76
	CC/CT	97,69% (127)	96,52% (111)	0,301	0,709	1,53	0,33-6,96
	TT	2,31% (3)	3,48% (4)			0,66	0,14-2,99
	C	90,38%	89,13%	0,457	0,647	1,15	0,64-2,06
	T	9,62%	10,87%			0,87	0,49-1,57
<i>ITLN1</i> p.V109D (rs2274907)	VV	8,46% (11)	2,60% (3)			3,45	0,94-12,69
	VD	43,85% (57)	48,70% (56)	3,934	0,136	0,82	0,50-1,36
	DD	47,69% (62)	48,70% (56)			0,96	0,58-1,59
	VV/VD	52,31% (68)	51,30% (59)	0,025	0,899	1,04	0,63-1,72
	DD	47,69% (62)	48,70% (56)			0,96	0,58-1,59
	DD/VD	91,54% (119)	97,40% (112)	4,153	0,057	0,29	0,08-1,07
	VV	8,46% (11)	2,60% (3)			3,45	0,94-12,69
	V	30,38%	26,96%	0,836	0,403	1,18	0,80-1,75
D	69,62%	73,04%			0,85	0,57-1,25	
<i>PPARG</i> p.P12A (rs1801282)	PP	75,38% (98)	74,78% (86)			1,03	0,58-1,84
	PA	22,31% (29)	22,61% (26)	0,125	1,0	0,98	0,54-1,78
	AA	2,31% (3)	2,61% (3)			0,88	0,17-4,46
	PP	75,38% (98)	74,78% (86)	0,012	1,0	1,03	0,58-1,84
	AA/PA	24,62% (32)	25,22% (29)			0,97	0,54-1,73
	PP/PA	97,69% (127)	97,39% (112)	0,023	1,0	1,13	0,22-5,73
	AA	2,31% (3)	2,61% (3)			0,88	0,17-4,46
	P	86,54%	86,09%	0,145	0,885	1,04	0,62-1,74
A	13,46%	13,91%			0,96	0,57-1,61	

В результате моделирования взаимодействий неаллельных генов *ADIPOQ*, *MTHFR*, *PON1*, *KCNJ11*, *TCF7L2*, *ITLN1* и *PPARG* выявлена статистически значимая модель, ассоциированная с повышенной вероят-

ностью развития ожирения, – двухлокусная модель «p.A222V (*MTHFR*), генотипы AA/AV/VV // p.K23E (*KCNJ11*), генотипы EE/EK/КК». Воспроизводимость модели – 100% (100/100), сбалансированная точность

Таблица 4

Хромосомная позиция для полиморфных вариантов, включенных в моделирование

Полиморфизм (ген)	rs ¹	HGVS ²	Хромосома	Нуклеотидная позиция ³
g.15661G>T (<i>ADIPOQ</i>)	rs1501299	NC_000003.12	3	186853334
p.A222V (<i>MTHFR</i>)	rs1801133	NC_000001.11	1	11796321
p.Q192R (<i>PON1</i>)	rs662	NC_000007.14	7	95308134
p.K23E (<i>KCNJ11</i>)	rs5219	NC_000011.10	11	17388025
g.53341C>T (<i>TCF7L2</i>)	rs7903146	NC_000010.11	10	112998590
p.V109D (<i>ITLN1</i>)	rs2274907	NC_000001.11	1	160882036
p.P12A (<i>PPARG</i>)	rs1801282	NC_000003.12	3	12351626

Примечание: ¹ номер сайта рестрикции для ОНП (rs – restriction site); ² Human Genome Variation Society (www.hgvs.org), информация о аннотированной нуклеотидной последовательности, содержащей исследуемый ОНП; ³ Assembly Homo sapiens – GRCh38.p12, версия сборки генома человека.

предсказания (Balanced accuracy) – 67,1% ($p < 0,001$), чувствительность (Sensitivity) – 68,0%, специфичность (Specificity) – 86,7% (рис. 2).

Таким образом, в результате проведенного моделирования взаимодействий полиморфных вариантов с использованием программы MDR 3.0.2 была определена модель, обладающая хорошей предсказательной силой и достаточно высокими значениями чувствительности и специфичности.

При анализе результатов генотипирования с использованием метода MDR были определены комбинации генотипов, статистически значимо ассоциированные с повышенной вероятностью развития ожирения. Так, вероятность развития данного заболевания при сочетании генотипов AV (p.A222V, *MTHFR*) / EK (p.K23E, *KCNJ11*) возрастает более чем в 3 раза

(ОШ=3,49, 95% ДИ=[1,44-8,45], $p = 0,001$); при комбинациях VV (p.A222V, *MTHFR*) / EK (p.K23E, *KCNJ11*) или VV (p.A222V, *MTHFR*) / EE (p.K23E, *KCNJ11*) – ориентировочно в 5 раз. Однако лишь для комбинации AV (p.A222V, *MTHFR*) / EK (p.K23E, *KCNJ11*) нижняя граница 95% ДИ находилась выше порогового значения 1,0. Отсутствие аналогичного уровня для других сочетаний генотипов может быть связано с относительно малой выборкой пациентов с ожирением и лиц из группы сравнения. В то же время при наличии определенного сочетания генотипов по полиморфным вариантам, а именно: AA (p.A222V, *MTHFR*) / EE (p.K23E, *KCNJ11*), – может иметь место протективный эффект в отношении риска развития ожирения. Рассчитанное значение ОШ=0,24 (95% ДИ=[0,13-0,47], $p = 0,035$).

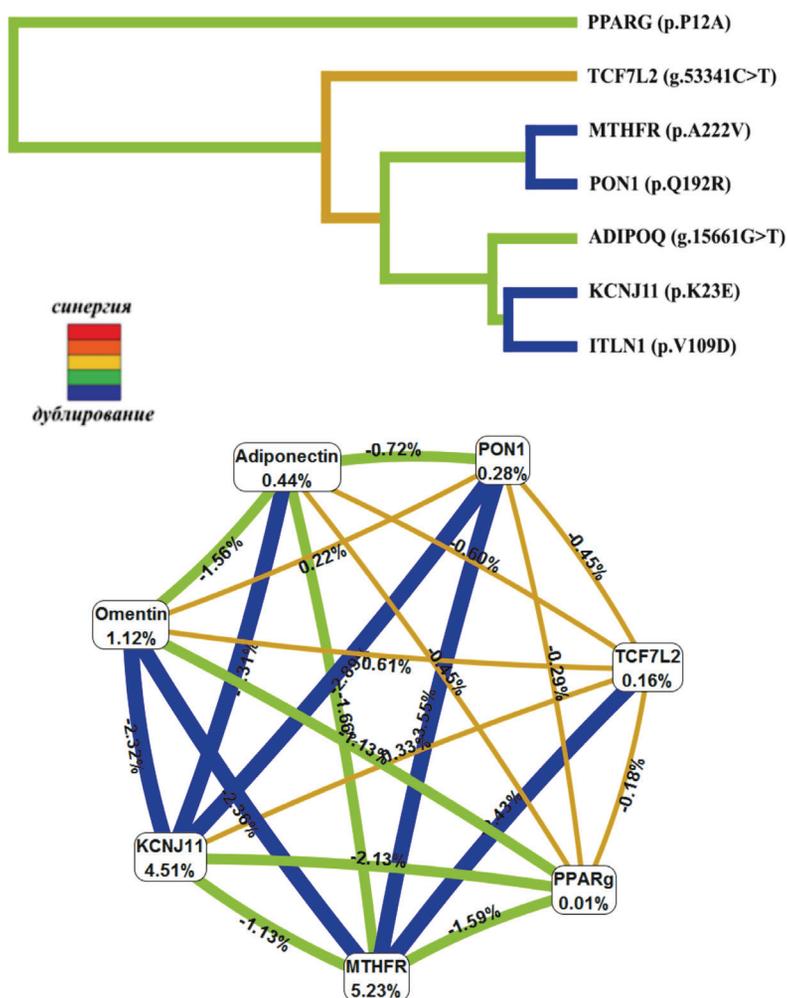


Рис. 1. Межгенные взаимодействия полиморфных вариантов генов *ADIPOQ*, *MTHFR*, *PON1*, *KCNJ11*, *TCF7L2*, *ITLN1* и *PPARG* в формировании предрасположенности к ожирению.

При стратификации пациентов с ожирением в зависимости от наличия в анамнезе АГ или СД2 вклад каждого из изученных полиморфизмов при анализе межгенных взаимодействий был различным, однако без существенных отклонений. По данным MDR-анализа наибольший вклад в увеличение вероятности развития ожирения среди пациентов с АГ имели полиморфные варианты р.К23Е (*KCNJ11*) и р.А222V (*MTHFR*) – 4,61% и 3,93% соответственно. Аналогично и для пациентов, страдающих ожирением, при сопутствующем наличии у них уже развившегося СД2, ведущая роль среди исследованных полиморфных вариантов принадлежала р.К23Е (*KCNJ11*) и р.А222V (*MTHFR*) – 5,15% и 5,90% соответственно.

Независимо от наличия у пациентов с ожирением сопутствующих АГ и/или СД2 только для двух полиморфных вариантов – р.К23Е (*KCNJ11*) и р.А222V (*MTHFR*), – из числа исследованных были выявлены статистически значимые различия по частоте встречаемости генотипов.

Совокупность риск-ассоциированных генотипов для пациентов с ожирением и АГ (без стратификации по половой принадлежности): КК (р.К23Е, *KCNJ11*) / СС (g.53341C>T, *TCF7L2*) – ОШ=3,67, 95% ДИ=[1,30-10,37], p=0,014; ЕК (р.К23Е, *KCNJ11*) / СТ (g.53341C>T, *TCF7L2*) – ОШ=4,69, 95% ДИ=[1,09-20,20], p=0,038. Для пациентов с ожирением и одновременно наличием СД2 риск-ассоциированный генотип (без стратификации по половой принадлежности) – КК (р.К23Е, *KCNJ11*), ОШ=4,28, ДИ=[1,78-10,27], p=0,001.

При стратификации по полу в пределах подгрупп «Ожирение и АГ» и «Ожирение и СД2» для полиморфизма р.К23Е (*KCNJ11*) риск-ассоциированными генотипами для женщин являлись ЕК/КК – ОШ=2,93 (95% ДИ=[1,15-7,47], p=0,025) и ОШ=4,18 (95% ДИ=[1,60-10,92], p=0,004) соответственно. Для мужчин в пределах подгруппы «Ожирение и АГ» риск-ассоциированными генотипами оказались: ЕК/КК (р.К23Е, *KCNJ11*) – ОШ=3,04 (95% ДИ=[1,16-7,93], p=0,023), VV (р.V109D, *ITLN1*) – ОШ=6,52 (95% ДИ=[1,18-36,02], p=0,032). Для мужчин в пределах подгруппы «Ожирение и СД2» риск-ассоциированным генотипом являлся AV/VV (р.А222V, *MTHFR*) – ОШ=2,42 (95% ДИ=[1,11-5,27], p=0,026).

Обсуждение

В результате проведенного нами исследования были определены генетические маркеры предрасположенности к ожирению у пациентов из Кыргызстана. Выявлено, что маркерами повышенного риска развития ожирения для коренного населения (с учетом факторов, указанных выше при описании групп исследования) являются: генотип VV и аллель V однонуклеотидного полиморфизма р.А222V (ген *MTHFR*); аллель К и генотип КК локуса р.К23Е (ген *KCNJ11*). К генетическим предикторам пониженного риска, т.е. имеющим протективный эффект в контексте риска развития ожирения, можно отнести аллель А и генотип АА полиморфного варианта р.А222V (ген *MTHFR*), а так-

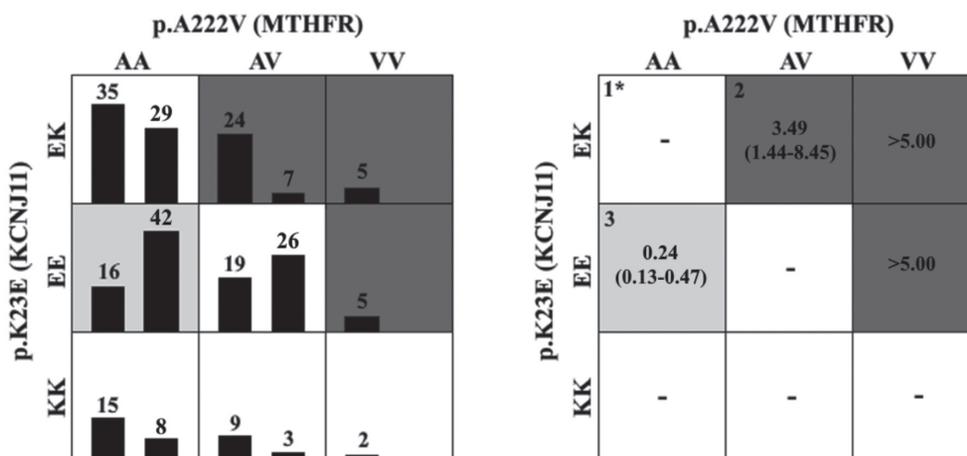


Рис. 2. Комбинации генотипов в рамках моделирования эффекта межгенных взаимодействий для полиморфных вариантов р.А222V (*MTHFR*) и р.К23Е (*KCNJ11*). 1* (белый цвет) – различия между частотой встречаемости генотипа в основной группе и группе сравнения статистически незначимы; 2* (темно-серый цвет) – сочетание генотипов, связанное с высокой вероятностью развития ожирения (риск-ассоциированный эффект); 3* (светло-серый цвет) – сочетание генотипов, связанное с низкой вероятностью развития ожирения (протективный эффект).

же аллель E и генотип EE локуса p.K23E (ген *KCNJ11*). Полученные нами результаты хорошо согласуются с литературными данными, свидетельствующими о значимой роли генов *MTHFR* и *KCNJ11* в формировании предрасположенности к ожирению [21–24].

Метаболизм фолатов – важное звено первичного метаболизма клетки [9]. Ключевой этап в метаболизме фолатов – синтез метионина из гомоцистеина [9]. Восстановление фолатов происходит с помощью фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*). К причинам нарушения фолатного цикла относят генетические дефекты ферментов фолатного цикла, дефицит фолиевой кислоты, витаминов B6 и B12 [30, 31]. Нарушение фолатного цикла приводит к накоплению гомоцистеина в клетках и повышению общего уровня гомоцистеина в плазме. В частности, полиморфизм p.A222V (rs1801133) гена *MTHFR* [25] ассоциирован со снижением каталитической активности и оказывает существенное влияние на интенсивность фолатного метаболизма. Гомоцистеин обладает выраженным токсическим, атерогенным и тромбофилическим действием, что обуславливает повышенный риск канцерогенеза и развития других заболеваний [26]. В гене *MTHFR* наиболее широко изучен полиморфизм p.A222V, аллель V которого ассоциирован с потерей плода [27], синдромом Дауна [28], ответом на химиотерапию при раке легкого [29], нефропатией при диабете [30] и др. Показана также его связь с развитием ожирения [31]. Несмотря на то, что Lewis S.J. с соавт. не выявили статистически значимой ассоциации полиморфизма p.A222V (*MTHFR*) с риском развития ожирения, авторы все же не исключают данную возможность [31]. В то же время, в исследовании Borai I. H. с соавт. было показано, что полиморфизм p.A222V (*MTHFR*) увеличивает восприимчивость к ожирению во всех генетических моделях [32].

Результаты многочисленных исследований указывают на общность патологических механизмов развития депрессивных состояний и ожирения [33]. Большой современный мета-анализ генетических данных, проведенный Amare с соавт. [34], позволил выявить общие генетические домены с эффектом плейотропии для депрессии и кардиометаболических заболеваний, в том числе ожирения. В результате ген *MTHFR* был определен как один из ключевых для данных патологических процессов [35]. Таким образом, имеется возможность выделить специфический депрессивно-метаболический эндофенотип, исследования в этом направлении планируются в ближайшей перспективе.

Ген *KCNJ11* кодирует белок Kir6.2, входящий в состав АТФ-зависимого K⁺-канала панкреатических бета-клеток, которые играют ключевую роль в секреции инсулина [11]. В гене *KCNJ11* выявлено несколько по-

лиморфных участков [10]. Широко изучен полиморфизм p.K23E, который ассоциирован с СД2 у большого количества этногеографических групп [36–40].

В кыргызской этнической группе частота встречаемости аллеля K у полиморфизма p.K23E гена *KCNJ11* была выше среди пациентов с ожирением (ОШ=2,39, p<0,001), т.е. риск развития данной патологии при наличии аллеля K возрастал более чем в 2 раза относительно среднее популяционного. Таким образом, данные, представленные в научной литературе, а также результаты собственных исследований показывают, что аллель K полиморфного локуса p.K23E (ген *KCNJ11*) является генетическим предиктором развития ожирения как в азиатском (Республика Кыргызстан), так и европейском регионах. Ассоциация полиморфного варианта p.K23E с ожирением обусловлена тем, что замена глутаминовой кислоты на лизин в 23-ем положении (Glu23Lys) в белке Kir6.2 приводит к снижению секреции инсулина в кровотоке вследствие повышения активности АТФ-зависимого ионного канала, изменения мембранного потенциала и уменьшения концентрации внутриклеточного кальция, инициирующего секрецию инсулина [36, 37, 39]. Ранее нами было показано, что аллель K полиморфизма p.K23E (*KCNJ11*) ассоциирован с повышенной вероятностью развития СД2 в Кыргызстане – ОШ=1,62 (95% ДИ – [1,10–2,38]; p=0,019) [40], а учитывая, что пациенты с СД2 имеют, как правило, ИМТ≥30, выявленная нами связь вполне закономерна.

Дополнительный анализ со стратификацией пациентов с ожирением в зависимости от наличия в анамнезе АГ или СД2, а также по половой принадлежности показал, что ключевая роль в увеличении вероятности развития ожирения среди исследуемых полиморфных вариантов принадлежит p.K23E (ген *KCNJ11*). Выявление различий у мужчин по генотипу VV (p.V109D, *ITLN1*) в подгруппе «Ожирение и АГ», а также по генотипу AV/VV (p.A222V, *MTHFR*) в подгруппе «Ожирение и СД2» требует дальнейшего анализа.

Заключение

В процессе проведенного нами исследования оценен вклад полиморфных локусов g.15661G>T (ген *ADIPOQ*), p.A222V (ген *MTHFR*), p.Q192R (ген *PON1*), p.K23E (ген *KCNJ11*), g.53341C>T (ген *TCF7L2*), p.V109D (ген *ITLN1*) и p.P12A (ген *PPARG*) в развитии ожирения для лиц кыргызской национальности.

Из семи проанализированных полиморфных вариантов значимый вклад в развитие ожирения вносят полиморфные локусы p.A222V (*MTHFR*) и p.K23E (*KCNJ11*). Маркерами повышенного риска разви-

тия ожирения в кыргызской популяции являются аллель V и генотип VV локуса р.А222V (*MTHFR*), а также аллель К и генотип КК локуса р.К23Е (*KCNJ11*). При наличии генетического профиля – AV (р.А222V, *MTHFR*) / ЕК (р.К23Е, *KCNJ11*), – вероятность развития ожирения способна возрасти более чем в 6 раз, ОШ=6,28, 95% ДИ=[2,11-18,72], p=0,001.

Литература

- ВОЗ. Здоровье-2020: основы европейской политики и стратегия для XXI века. https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0017/215432/Health2020-Long-Rus.pdf
- Derek J. Chadwick, Gail Cardew, et al., Genetics of Obesity in Humans: Current Issues. 28 September 2007.
- Stunkard A.J., Sorensen T.I.A. Obesity and socioeconomic status—a complex relation. *N Engl J Med.* 1993; 329:1036–1037. doi: 10.1007/s13679-015-0185-4
- Speliotes E.K., Willer C.J., Berndt S.I., et al. Association analyses of 249796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet.* 2010; 42 (11): 937–948. doi: 10.1038/ng.686.
- Teasdale T.W., Sorensen T.I., Stunkard A.J., et al. Genetic and early environmental components in sociodemographic influences on adult body fatness. *BMJ.* 1990;300(6740):1615-8. DOI: 10.1136/bmj.300.6740.1615
- Teasdale T.W., Sorensen T.I., Stunkard A.J., et al. Intelligence and educational level in relation to body mass index of adult males. *Human Biology.* 1992; 64(1):99–106. DOI: 10.1371/journal.pone.0016290
- Gu H.F., Abulaiti A., Ostenson C.G., et al. Single nucleotide polymorphisms in the proximal promoter region of the adiponectin (APM1) gene are associated with type 2 diabetes in Swedish caucasians. *Diabetes.* 2004; 1:S31-5. DOI: 10.2337/diabetes.53.2007.s31
- Hara K., Boutin P., Mori Y., et al. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes.* 2002; 51(2):536-40. DOI:10.2337/diabetes.51.2.536
- Rosenblatt D.S.. Methylenetetrahydrofolate reductase. *Clinical and Investigative medicine. Medecine Clinique et Experimentale.* 2001; 24(1):56-59
- Schwanstecher C., Schwanstecher M. et al. (IR)6.2 polymorphism predisposes to type 2 diabetes by inducing overactivity of pancreatic beta-cell ATP-sensitive K(+) channels. *Diabetes.* 2002;51(3):875-9. DOI: 10.2337/diabetes.51.3.875
- Loder M.K., da Silva Xavier G., McDonald A., et al., TCF7L2 controls insulin gene expression and insulin secretion in mature pancreatic beta-cells. *Biochem Soc Trans.* 2008;36(Pt 3):357-9. doi: 10.1042/BST0360357.
- Cauchi S., El Achhab Y., Choquet H. et al. TCF7L2 is reproducibly associated with type 2 diabetes in various ethnic groups: a global meta-analysis. *J Mol Med.* 2007; 85, 777–782. <https://doi.org/10.1007/s00109-007-0203-4>
- Schäffler A., Zeitoun M., Wobser H., et al. Herfarth H. Frequency and significance of the novel single nucleotide missense polymorphism Val1109Asp in the human gene encoding omentin in Caucasian patients with type 2 diabetes mellitus or chronic inflammatory bowel diseases. *Cardiovasc Diabetol.* 2007; 13;6:3. DOI:10.1186/1475-2840-6-3
- Pan H.Y., Guo L., Li Q., et al. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;88(1):29-33. doi: 10.1016/j.diabres.2010.01.013.
- Vaccaro O., Lapice E., Monticelli A., et al. Pro12Ala polymorphism of the PPARgamma2 locus modulates the relationship between energy intake and body weight in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2007; 30(5):1156-61. <https://doi.org/10.2337/dc06-1153>.
- Zayani N., Omezzine A., Boumaiza I., et al. Association of ADIPOQ, leptin, LEPR, and resistin polymorphisms with obesity parameters in Hammam Sousse Sahoul Heart Study. *J Clin Lab Anal.* 2017;31:e22148. doi: 10.1002/jcla.22148.
- Yin R.X., Wu D.F., Miao L., et al. Several genetic polymorphisms interact with overweight/obesity to influence serum lipid levels. *Cardiovascular Diabetology.* 2012, 11:123. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-11-123>
- Wrzosek M., Sawicka A., Wrzosek M., et al. Age at onset of obesity, transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) rs7903146 polymorphism, adiponectin levels and the risk of type 2 diabetes in obese patients. *Arch Med Sci.* 2019; 15, 2: 321–329. DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2017.69638>.
- Kassim N.B., Huri H.Z., Vethakkan S.R., et al. Genetic polymorphisms associated with overweight and obesity in uncontrolled Type 2 diabetes mellitus. *Biomarkers in Medicine.* 2016;10(4):403-15. doi: 10.2217/bmm-2015-0037.
- Fu M., Chen H., Li X., et al. Association of Pro12Ala variant in peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene with type 2 diabetes mellitus. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2002;19(3):234-8.
- Fu L., Zhang M., Hu Y.Q., et al. Gene-gene interactions and associations of six hypertension related single nucleotide polymorphisms with obesity risk in a Chinese children population. *Gene.* 2018;679:320-327. doi: 10.1016/j.gene.2018.09.019.
- Goni L., Cuervo M., Milagro F.I., et al. A genetic risk tool for obesity predisposition assessment and personalized nutrition implementation based on macronutrient intake. *Genes Nutr.* 2015;10(1):445. doi: 10.1007/s12263-014-0445-z.
- Cauchi S., Neale K.T., Choquet H., et al. The genetic susceptibility to type 2 diabetes may be modulated by obesity status: implications for association studies. *BMC Med Genet.* 2008;9:45. doi: 10.1186/1471-2350-9-45.
- Morgan A.R., Thompson J.M., Murphy R., et al. Obesity and diabetes genes are associated with being born small for gestational age: results from the Auckland Birthweight Collaborative study. *BMC Med Genet.* 2010;11:125. doi: 10.1186/1471-2350-11-125
- DeVos L., Chanson A., Liu Z., et al. Associations between single nucleotide polymorphisms in folate uptake and metabolizing genes with blood folate, homocysteine, and DNA uracil concentrations. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(4):1149-58. doi: 10.1093/ajcn/88.4.1149
- Wu L.L., Wu J.T. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for cancer and a new potential tumor marker. *Clin Chim Acta.* 2002;322(1-2):21-8. doi:10.1016/s0009-8981(02)00174-2
- Kos B.J.P., Leemagz S.Y., McCormack C.D., et al. The association of parental methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms (MTHFR 677C>T and 1298A>C) and fetal loss: a case-control study in South Australia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(5):752-757. doi: 10.1080/14767058.2018.1500546
- Jiajin L., Shuyan C., Ying W., et al. Genetic polymorphisms in folate metabolism as risk for Down syndrome in the southern China. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(12):2030-2035. doi: 10.1080/14767058.2018.1424818.
- Pérez-Ramírez C., Cañadas-Garre M., Alnatsha A., et al. Pharmacogenetics of platinum-based chemotherapy: impact of DNA repair and folate metabolism gene polymorphisms on prognosis of non-small cell lung cancer patients. *Pharmacogenomics J.* 2019;19(2):164-177. doi: 10.1038/s41397-018-0014-8.
- Ma L., Jiang Y., Kong X., Liu Q., et al. Interaction of MTHFR C677T polymorphism with smoking in susceptibility to diabetic nephropathy in Chinese men with type 2 diabetes. *Journal of Human Genetics.* 2018; 64(1):23-28 doi: 10.1038/s10038-018-0531-y
- Lewis S.J., Lawlor D.A., Nordestgaard B.G., et al. The methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype and the risk of obesity in

- three large population-based cohorts. *Eur J Endocrinol.* 2008; doi: 10.1530/EJE-08-0056
32. Borai I.H., Soliman A.F., Hendawey M.H., et al. Association of MTHFR C677T and ABCA1 G656A polymorphisms with obesity among Egyptian children. *Gene Reports.* 2018; Volume 11, P. 143-149. DOI: 10.1016/j.genrep.2018.03.011
 33. Mansur R.B., Brietzke E., McIntyre R.S. et al. Is there a “metabolic-mood syndrome”? A review of the relationship between obesity and mood disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;52:89-104. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.12.017.
 34. Amare A.T., Schubert K.O., Klingler-Hoffmann M., et al. The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: a systematic review of genome wide and candidate gene studies. *Transl Psychiatry.* 2017;7(1):e1007. doi: 10.1038/tp.2016.261.
 35. Мазо Г.Э., Кибитов А.О. Механизмы формирования коморбидности депрессии и ожирения. *Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бухтерева.* 2018; 1: 65-78.
 36. Zhou D., Zhang D., Liu Y., et al. The E23K variation in the KCNJ11 gene is associated with type 2 diabetes in Chinese and East Asian population. *J Hum Genet.* 2009;54(7):433-5. doi: 10.1038/jhg.2009.54.
 37. Sakamoto Y., Inoue H., Keshavarz P., et al. SNPs in the KCNJ11-ABCC8 gene locus are associated with type 2 diabetes and blood pressure levels in the Japanese population. *J Hum Genet.* 2007; 52(10):781-793. doi: 10.1007/s10038-007-0190-x.
 38. Koo B.K., Cho Y.M., Park B.L., et al. Polymorphisms of KCNJ11 (Kir6.2 gene) are associated with Type 2 diabetes and hypertension in the Korean population. *Diabet Med.* 2007; 24:178–186 doi:10.1111/j.1464-5491.2006.02050.x
 39. Gloyn A.L., Weedon M.N., Owen K.R., et al. Large-scale association studies of variants in genes encoding the pancreatic beta-cell KATP channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and SUR1 (ABCC8) confirm that the KCNJ11 E23K variant is associated with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003;52:568–572. doi:10.2337/diabetes.52.2.568.
 40. Исакова Ж.Т., Кипень В.Н., Талайбекова Э.Т., и др. Роль и взаимодействие полиморфных вариантов аллельных генов KCNJ11, ADIPOQ, IITL1, LEP, TCF7L2 и PPARG в увлечении риска развития сахарного диабета типа 2 в Кыргызской Республике. *Молекулярная медицина.* 2019; 4: 34-45.
- ## References
1. WHO. Health 2020: a European policy framework and strategy for the 21st century. https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/199532/Health2020-Long.pdf
 2. Derek J. Chadwick. Gail Cardew, et al., *Genetics of Obesity in Humans: Current Issues.* 28 September 2007.
 3. Stunkard A.J., Sorensen T.I.A. Obesity and socioeconomic status—a complex relation. *N Engl J Med.* 1993; 329:1036–1037. doi: 10.1007/s13679-015-0185-4
 4. Speliotes E.K., Willer C.J., Berndt S.I., et al. Association analyses of 249796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet.* 2010; 42 (11): 937–948. doi: 10.1038/ng.686.
 5. Teasdale T.W., Sorensen T.I., Stunkard A.J., et al. Genetic and early environmental components in sociodemographic influences on adult body fatness. *BMJ.* 1990;300(6740):1615-8. DOI: 10.1136/bmj.300.6740.1615
 6. Teasdale T.W., Sorensen T.I., Stunkard A.J., et al. Intelligence and educational level in relation to body mass index of adult males. *Human Biology.* 1992; 64(1):99-106. DOI: 10.1371/journal.pone.0016290
 7. Gu H.F., Abulaiti A., Ostenson C.G., et al. Single nucleotide polymorphisms in the proximal promoter region of the adiponectin (APM1) gene are associated with type 2 diabetes in Swedish caucasians. *Diabetes.* 2004; 1:S31-5. DOI: 10.2337/diabetes.53.2007.s31
 8. Hara K., Boutin P., Mori Y., et al. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes.* 2002; 51(2):536-40. DOI:10.2337/diabetes.51.2.536
 9. Rosenblatt D.S.. Methylenetetrahydrofolate reductase. *Clinical and Investigative medicine. Medecine Clinique et Experimentale.* 2001; 24(1):56-59
 10. Schwanstecher C., Schwanstecher M. et al. (IR)6.2 polymorphism predisposes to type 2 diabetes by inducing overactivity of pancreatic beta-cell ATP-sensitive K(+) channels. *Diabetes.* 2002;51(3):875-9. DOI: 10.2337/diabetes.51.3.875
 11. Loder M.K., da Silva Xavier G., McDonald A., et al., TCF7L2 controls insulin gene expression and insulin secretion in mature pancreatic beta-cells. *Biochem Soc Trans.* 2008;36(Pt 3):357-9. doi: 10.1042/BST0360357.
 12. Cauchi S., El Achhab Y., Choquet H. et al. TCF7L2 is reproducibly associated with type 2 diabetes in various ethnic groups: a global meta-analysis. *J Mol Med.* 2007; 85, 777–782. <https://doi.org/10.1007/s00109-007-0203-4>
 13. Schäffler A., Zeitoun M., Wobser H., et al. Herfarth H. Frequency and significance of the novel single nucleotide missense polymorphism Val109Asp in the human gene encoding omentin in Caucasian patients with type 2 diabetes mellitus or chronic inflammatory bowel diseases. *Cardiovasc Diabetol.* 2007; 13;6:3. DOI:10.1186/1475-2840-6-3
 14. Pan H.Y., Guo L., Li Q., et al. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;88(1):29-33. doi: 10.1016/j.diabres.2010.01.013.
 15. Vaccaro O., Lapice E., Monticelli A., et al. Pro12Ala polymorphism of the PPARgamma2 locus modulates the relationship between energy intake and body weight in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2007; 30(5):1156-61. <https://doi.org/10.2337/dc06-1153>.
 16. Zayani N., Omezzine A., Boumaiza I., et al. Association of ADIPOQ, leptin, LEPR, and resistin polymorphisms with obesity parameters in Hammam Sousse Sahloul Heart Study. *J Clin Lab Anal.* 2017;31:e22148. doi: 10.1002/jcla.22148.
 17. Yin R.X., Wu D.F., Miao L., et al. Several genetic polymorphisms interact with overweight/obesity to influence serum lipid levels. *Cardiovascular Diabetology.* 2012, 11:123. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-11-123>
 18. Wrzosek M., Sawicka A., Wrzosek M., et al. Age at onset of obesity, transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) rs7903146 polymorphism, adiponectin levels and the risk of type 2 diabetes in obese patients. *Arch Med Sci.* 2019; 15, 2: 321–329. DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2017.69638>.
 19. Kassim N.B., Huri H.Z., Vethakkan S.R., et al. Genetic polymorphisms associated with overweight and obesity in uncontrolled Type 2 diabetes mellitus. *Biomarkers in Medicine.* 2016;10(4):403-15. doi: 10.2217/bmm-2015-0037.
 20. Fu M., Chen H., Li X., et al. Association of Pro12Ala variant in peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene with type 2 diabetes mellitus. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2002;19(3):234-8.
 21. Fu L., Zhang M., Hu Y.Q., et al. Gene-gene interactions and associations of six hypertension related single nucleotide polymorphisms with obesity risk in a Chinese children population. *Gene.* 2018;679:320-327. doi: 10.1016/j.gene.2018.09.019.
 22. Goni L., Cuervo M., Milagro F.I., et al. A genetic risk tool for obesity predisposition assessment and personalized nutrition implementation based on macronutrient intake. *Genes Nutr.* 2015;10(1):445. doi: 10.1007/s12263-014-0445-z.
 23. Cauchi S., Neale K.T., Choquet H., et al. The genetic susceptibility to type 2 diabetes may be modulated by obesity status: implications

- for association studies. *BMC Med Genet.* 2008;9:45. doi: 10.1186/1471-2350-9-45.
24. Morgan A.R., Thompson J.M., Murphy R., et al. Obesity and diabetes genes are associated with being born small for gestational age: results from the Auckland Birthweight Collaborative study. *BMC Med Genet.* 2010;11:125. doi: 10.1186/1471-2350-11-125
 25. DeVos L., Chanson A., Liu Z., et al. Associations between single nucleotide polymorphisms in folate uptake and metabolizing genes with blood folate, homocysteine, and DNA uracil concentrations. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(4):1149-58. doi: 10.1093/ajcn/88.4.1149
 26. Wu L.L., Wu J.T. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for cancer and a new potential tumor marker. *Clin Chim Acta.* 2002;322(1-2):21-8. doi:10.1016/s0009-8981(02)00174-2
 27. Kos B.J.P., Leemagz S.Y., McCormack C.D., et al. The association of parental methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms (MTHFR 677C>T and 1298A>C) and fetal loss: a case-control study in South Australia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020; 33(5):752-757. doi: 10.1080/14767058.2018.1500546
 28. Jiajin L., Shuyan C., Ying W., et al. Genetic polymorphisms in folate metabolism as risk for Down syndrome in the southern China. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(12):2030-2035. doi: 10.1080/14767058.2018.1424818.
 29. Pérez-Ramírez C., Cañadas-Garre M., Alnatsha A., et al. Pharmacogenetics of platinum-based chemotherapy: impact of DNA repair and folate metabolism gene polymorphisms on prognosis of non-small cell lung cancer patients. *Pharmacogenomics J.* 2019;19(2):164-177. doi: 10.1038/s41397-018-0014-8.
 30. Ma L., Jiang Y., Kong X., Liu Q., et al. Interaction of MTHFR C677T polymorphism with smoking in susceptibility to diabetic nephropathy in Chinese men with type 2 diabetes. *Journal of Human Genetics.* 2018; 64(1):23-28 doi: 10.1038/s10038-018-0531-y
 31. Lewis S.J., Lawlor D.A., Nordestgaard B.G., et al. The methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype and the risk of obesity in three large population-based cohorts. *Eur J Endocrinol.* 2008; doi: 10.1530/EJE-08-0056
 32. Borai I.H., Soliman A.F., Hendawey M.H., et al. Association of MTHFR C677T and ABCA1 G656A polymorphisms with obesity among Egyptian children. *Gene Reports.* 2018; Volume 11, P. 143-149. DOI: 10.1016/j.genrep.2018.03.011
 33. Mansur R.B., Brietzke E., McIntyre R.S. et al. Is there a «metabolic-mood syndrome»? A review of the relationship between obesity and mood disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;52:89-104. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.12.017.
 34. Amare A.T., Schubert K.O., Klingler-Hoffmann M., et al. The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: a systematic review of genome wide and candidate gene studies. *Transl Psychiatry.* 2017;7(1):e1007. doi: 10.1038/tp.2016.261.
 35. Mazo G.E., Kibitov A.O. Mekhanizmy formirovaniya komorbidnosti depressii i ozhireniya [Mechanisms of formation comorbidity depression and obesity]. *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M.Bekhtereva [V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology]* 2018; 1: 65-78. (In Russ.).
 36. Zhou D., Zhang D., Liu Y., et al. The E23K variation in the KCNJ11 gene is associated with type 2 diabetes in Chinese and East Asian population. *J Hum Genet.* 2009;54(7):433-5. doi: 10.1038/jhg.2009.54.
 37. Sakamoto Y., Inoue H., Keshavarz P., et al. SNPs in the KCNJ11-ABCC8 gene locus are associated with type 2 diabetes and blood pressure levels in the Japanese population. *J Hum Genet.* 2007;52(10):781-793. doi: 10.1007/s10038-007-0190-x.
 38. Koo B.K., Cho Y.M., Park B.L., et al. Polymorphisms of KCNJ11 (Kir6.2 gene) are associated with Type 2 diabetes and hypertension in the Korean population. *Diabet Med.* 2007; 24:178-186 doi:10.1111/j/1464-5491.2006.02050.x
 39. Gloyn A.L., Weedon M.N., Owen K.R., et al. Large-scale association studies of variants in genes encoding the pancreatic beta-cell KATP channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and SUR1 (ABCC8) confirm that the KCNJ11 E23K variant is associated with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003;52:568-572. doi:10.2337/diabetes.52.2.568.
 40. Isakova Zh.T., Kipen V.N., Talaibekova E.T, et al. Rol' i vzaimodeystviye polimorfnykh variantov allel'nykh genov KCNJ11, ADIPOQ, ITLN1, LEP, TCF7L2 i PPARG v uvlechenii riska razvitiya sakhar-nogo diabetu tipa 2 v Kyrgyzskoy Respublike [The role and interaction of polymorphic variants of non-allelic genes KCNJ11, ADIPOQ, ITLN1, LEP, TCF7L2, PPARG in the increase in the risk of diabetes type 2 in Kyrgyz Republic]. *Molekulyarnaya meditsina [Molecular Medicine]* 2019; 4: 34-45. (In Russ.) doi: https://doi.org/10.29296/24999490-2019-04-06