



Межгенные взаимодействия и вклад полиморфных локусов генов *KCNJ11*, *ADIPOQ*, оментина, лептина, *TCF7L2* и *PPARG* в развитие сахарного диабета 2-го типа в кыргызской популяции: предварительные результаты исследования по типу случай—контроль с использованием MDR-анализа

© Ж.Т. Исакова^{1*}, Э.Т. Талайбекова¹, Б.Ж. Жыргалбекова¹, Э.М. Миррахимов², Н.М. Алдашева^{1,3}, А.А. Алдашев¹

¹НИИ молекулярной биологии и медицины, Бишкек, Кыргызская Республика; ²Национальный центр кардиологии и терапии, Бишкек, Кыргызская Республика; ³Кыргызско-Российский Славянский Университет, Бишкек, Кыргызская Республика

Обоснование. Выявлено множество генетических локусов, ассоциированных с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), причем в разных популяциях развитие СД2 может быть обусловлено эффектами разных генетических локусов.

Цель исследования — изучить межгенные взаимодействия и вклад полиморфных локусов генов *KCNJ11*, *ADIPOQ*, оментина, лептина, *TCF7L2* и *PPARG* в развитие СД2 в кыргызской популяции с использованием MDR-анализа.

Материал и методы. В исследование включены 223 пациента кыргызской национальности, из них 114 — больные СД2 (53 женщины и 61 мужчина, средний возраст 54±7,4 года) и 109 — условно-здоровые лица (48 женщин и 61 мужчина, средний возраст 50±8,4 года) без нарушений углеводного обмена (группа контроля). Методом рестрикционного анализа исследовались полиморфные локусы Glu23Lys гена *KCNJ11*, G276T гена адипонектина, Val109Asp гена оментина, G2548A гена лептина, IVS3C/T гена *TCF7L2* и Pro12Ala гена *PPARG*.

Результаты. Среди изученных полиморфных локусов указанных генов наибольший вклад в развитие СД2 в кыргызской популяции вносят полиморфные локусы генов *ADIPOQ* (2,17%) и *KCNJ11* (2,01%). Маркерами повышенного риска развития СД2 в кыргызской популяции являются аллель 276T (OR=1,68, CI 95% 1,09—2,60; $p=0,025$), гетерозиготный генотип G276T (OR=1,79, CI 95% 1,05—3,05; $p=0,036$) гена *ADIPOQ*, а также аллель 23Lys гена *KCNJ11* (OR=1,62, CI 95% 1,10—2,38; $p=0,019$). Полиморфные локусы Val109Asp гена оментина, G2548A гена лептина, IVS3C/T гена *TCF7L2* и Pro12Ala гена *PPARG* по отдельности на развитие СД2 не оказывают столь существенного влияния и в фенотипической реализации СД2 они участвуют преимущественно за счет ген-генных комбинаций.

Заключение. В популяции кыргызов полиморфные локусы Glu23Lys гена *KCNJ11* и G276T гена *ADIPOQ* ассоциированы с СД2. Локусы G2548A гена лептина, Val109Asp гена оментина, IVS3C/T гена *TCF7L2* и Pro12Ala гена *PPARG* вносят вклад в фенотипическую реализацию СД2 не по одиночке, а преимущественно за счет ген-генных взаимодействий.

Ключевые слова: ген, *KCNJ11*, *ADIPOQ*, оментин, лептин, *TCF7L2*, *PPARG*, СД2, кыргызская популяция.

Gene-gene interactions and the contribution of polymorphic loci of the *KCNJ11*, *ADIPOQ*, omentin, leptin, *TCF7L2* and *PPARG* genes to the development of type 2 diabetes mellitus in the Kyrgyz population: a case-control genetic association study using MDR analysis

© Zhainagul T. Isakova^{1*}, Elnura T. Talaibekova¹, Baktygue Zh. Zhyrgalbekova¹, Erkin M. Mirrakhimov², Nazira M. Aldasheva^{1,3}, Alemaz A. Aldashev¹

¹Research Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, Kyrgyz Republic; ²National Center of Cardiology and Internal Medicine, Bishkek, Kyrgyz Republic; ³Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyz Republic

There are many genetic loci associated with type 2 diabetes mellitus (T2DM). The genetic factors involved in the development of the T2DM can depend on the nature of genetic variation within and across different ethnic groups.

Aims — the aim of this study was to investigate the gene-gene interactions and to determine the role of the *KCNJ11* (Glu23Lys), *ADIPOQ* (G276T), omentin (Val109Asp), leptin (G2548A), *TCF7L2* (IVS3C/T), *PPARG* (Pro12Ala) genes in the development of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the Kyrgyz population using MDR analysis.

Material and methods. We examined 114 patients (53 females and 61 males; mean age, 54±7.4) with T2DM and 109 apparently healthy controls (48 females and 61 males; mean age, 50±8.4). Polymorphisms of the *KCNJ11* (Glu23Lys), *ADIPOQ* (G276T), omentin (Val109Asp), leptin (G2548A), *TCF7L2* (IVS3C/T), *PPARG* (Pro12Ala) genes were defined by PCR-RFLP assay.

Results. Among the six genes (*KCNJ11*, *ADIPOQ*, omentin, leptin, *TCF7L2*, *PPARG*) included in this study, the most significant contribution to the development of T2DM in the Kyrgyz population was detected for the *ADIPOQ* (2.17%) and *KCNJ11* genes (2.01%).

The heterozygous genotype G276T (OR=1.79 CI 95% 1.05—3.05; $p=0.036$) and the 276T allele (OR=1.68 CI 95% 1.09—2.60; $p=0.025$) of the *ADIPOQ* gene were associated with a high risk of developing T2DM in the Kyrgyz population. The 23Lys allele of the *KCNJ11* gene was significantly associated with T2DM in the Kyrgyz population (OR=1.62 CI 95% 1.10—2.38; $p=0.019$). The allele and genotype frequencies of the omentin (Val109Asp), leptin (G2548A), *TCF7L2* (IVS3C/T), *PPARG* (Pro12Ala) genes did not differ between the studied groups ($p>0.05$).

Conclusions. In Kyrgyz population, the polymorphic loci Glu23Lys of the *KCNJ11* gene, the 276T allele and genotype G276T of *ADIPOQ* are associated with T2DM. The omentin (Val109Asp), leptin (G2548A), *TCF7L2* (IVS3C/T), and *PPARG* (Pro12Ala) genes alone do not have such a significant impact on the development of type 2 diabetes; they contribute to the phenotypic development of T2DM mainly due to gene-gene interactions.

Keywords: gene, *KCNJ11*, *ADIPOQ*, omentin, leptin, *TCF7L2*, *PPARG*, T2DM, kyrgyz population.

В последние годы в различных популяционных и возрастных группах отмечается рост числа больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) [1].

По данным государственного регистра сахарного диабета, в 2016 г. в Кыргызстане зарегистрирован 5571 новый случай СД, из них СД1 впервые выявлен у 72 детей и у 146 взрослых и подростков, СД2 выявлен у 5353 взрослых и у 1 ребенка. Первичная заболеваемость СД1 среди детей составила 3,96, а среди взрослых 3,53 на 100 тыс. населения. Особенно высокие показатели заболеваемости, как и во всех других странах, выявлены для СД2 (129,4 на 100 тыс. населения), что подтверждает эпидемический характер данного типа сахарного диабета [2].

В настоящее время в патогенезе СД2 все большее внимание уделяется генетическим факторам риска [3, 4]. Предрасположенность к СД2 определяется структурным и функциональным состоянием множества генов, в том числе генов *KCNJ11* (АТФ-зависимый калиевый канал), адипонектина (*ADIPOQ*), оментина, лептина, *TCF7L2* (транскрипционный фактор 7, подобный второму) и *PPARG* (гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом), продукты которых участвуют на различных этапах метаболизма углеводов и жиров, влияя на чувствительность тканей к инсулину и функционирование β -клеток поджелудочной железы [3, 4].

Гены *KCNJ11*, *ADIPOQ*, оментина, лептина, *TCF7L2* и *PPARG*, как и большинство других генов, имеют полиморфные участки, обусловленные нуклеотидными заменами первичной нуклеотидной последовательности ДНК [4, 5]. Согласно результатам клинических и экспериментальных исследований, различные варианты полиморфных локусов Glu23Lys гена *KCNJ11*, G276T гена *ADIPOQ*, Val109Asp гена оментина, G2548A гена лептина, IVS3C/T гена *TCF7L2* и Pro12Ala гена *PPARG* могут определять межиндивидуальные различия наследственной предрасположенности к СД2 [4–6].

Известно, что каждая популяция имеет свой специфический набор генотипов и аллелей, а также характеризуется определенным типом питания и образом жизни. В этой связи результаты молекулярно-генетических исследований, касающиеся ассоциации вариантов полиморфных локусов с многофакторными заболеваниями, полученные на одной популяции, далеко не всегда совпадают с данными, полученными на других этнических группах. Для выявления генетических маркеров повышенного риска развития СД2 целесообразно исследовать каждую популяцию в отдельности. Кроме того, предрасположенность к СД2 как к генетически гетерогенному заболеванию возникает в результате сочетанного эффекта нескольких генов, в связи с чем при прогнозировании риска развития СД2 необходимо учитывать межгенные взаимодействия.

Цель исследования — изучить межгенные взаимодействия и вклад полиморфных локусов генов

KCNJ11, *ADIPOQ*, оментина, лептина, *TCF7L2* и *PPARG* в развитие СД2 в кыргызской популяции.

Материал и методы

В исследование включены 223 пациента кыргызской национальности, из них 114 — больные СД2 (53 женщины и 61 мужчина, средний возраст $54 \pm 7,4$ года), находившихся на стационарном лечении в отделении общей терапии национального Центра кардиологии и терапии Бишкека (Кыргызская Республика) в период 2014—2015 гг. СД2 диагностировали в соответствии с критериями ВОЗ (1999). Контрольную группу составили 109 практически здоровых лиц (48 женщин и 61 мужчина, средний возраст $50 \pm 8,4$ года). Все участники подписали информированное согласие на проведение молекулярно-генетических исследований. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ молекулярной биологии и медицины Бишкека.

Выделение ДНК из лейкоцитов периферической крови осуществлялось стандартным фенол-хлороформным методом. Генотипирование полиморфных локусов генов проводилось методом ПЦР-ПДРФ анализа. Продукты амплификации и рестрикции анализировали с помощью электрофореза в 3% агарозном геле и гельдокументирующей системы (GelDoc-IT, UVP).

Для амплификации полиморфного локуса Glu23Lys гена *KCNJ11* использовались праймеры: 5'-GACTCTGCAGTGAGGCCCTA-3' и 5'-ACGTTGCAGTTGCCTTTCTT-3'. ПЦР продукты амплификации обрабатывались эндонуклеазой *Ban II* (рис. 1).

Для амплификации полиморфного локуса G276T гена *ADIPOQ* использовались праймеры 5'-GGCCTCTTTCATCACAGACC-3' и 5'-AGATGCAGCAAAGC-CAAAGT-3' и рестриктаза *BsmI* (рис. 2).

Идентификация генотипов полиморфного локуса Val109Asp гена оментина проводилась с использованием праймеров: прямого 5'-GAGCSTTTAGGC-CATGTCTCT-3' и обратного 5'-CTCTCSTTCTTCTC-CAGCCCAT-3'. Для идентификации генотипов ПЦР продукты амплификации обрабатывались эндонуклеазой *AccI* (рис. 3).

Амплификация полиморфного локуса G2548A гена лептина проводилась с использованием праймеров: прямого 5'-TTTCCTGTAATTTTCCCGTGAG-3' и обратного 5'-AAAGCAAAGACAGGCATAAAAA-3'. Для идентификации генотипов ПЦР продукты амплификации обрабатывались эндонуклеазой *SfoI* (рис. 4).

Генотипы полиморфного локуса IVS3C/T гена *TCF7L2* идентифицировались с использованием праймеров: прямого 5'-ACAATTAGAGAGCTAAGCACTTTT-TAAATA-3' и обратного 5'-СТААСТТТТСТТАГТ-ТАТСТГАСАТТГ-3'. ПЦР продукты амплификации обрабатывались эндонуклеазой *SspI* (рис. 5).

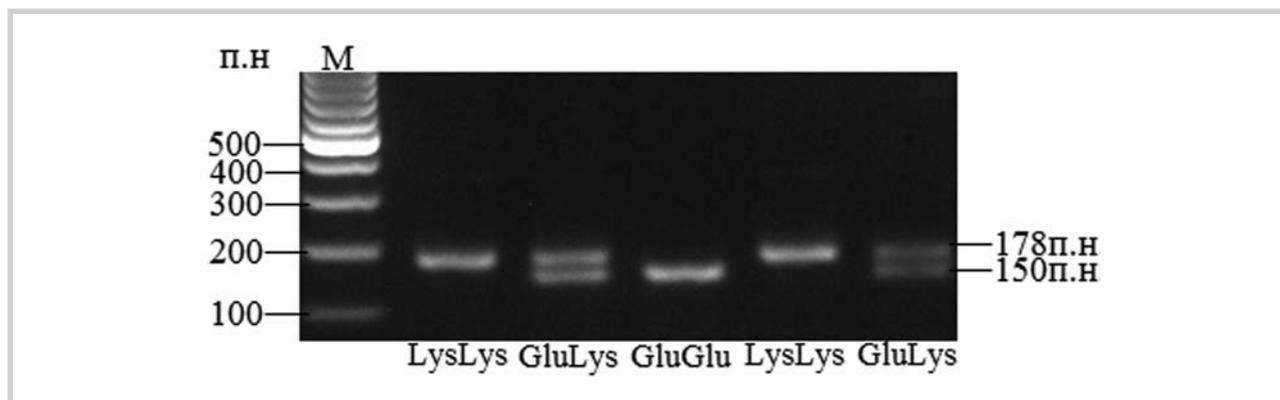


Рис. 1. Электрофореграмма полиморфизма Glu23Lys гена *KCNJ11*.

Генотип Glu/Glu — 150+32+28 п.н.; генотип Lys/Lys — 178+32 п.н.; генотип Glu/Lys — 178+150+32+28 п.н. Фрагменты длиной 32 и 28 п.н. не видны из-за низкого молекулярного веса. М — маркер молекулярной массы ДНК.

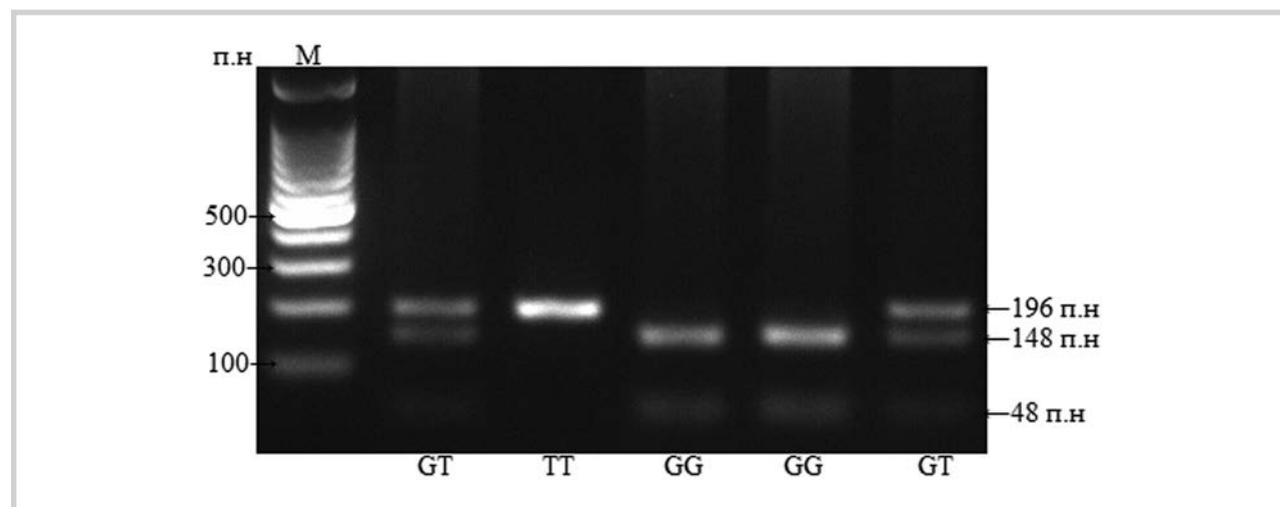


Рис. 2. Электрофореграмма полиморфизма G276T гена *ADIPOQ*.

Генотип GG — фрагмент ДНК размером 148 и 48 п.н., гетерозиготный генотип GT — 196, 148 и 48 п.н., генотип TT — 196 п.н.

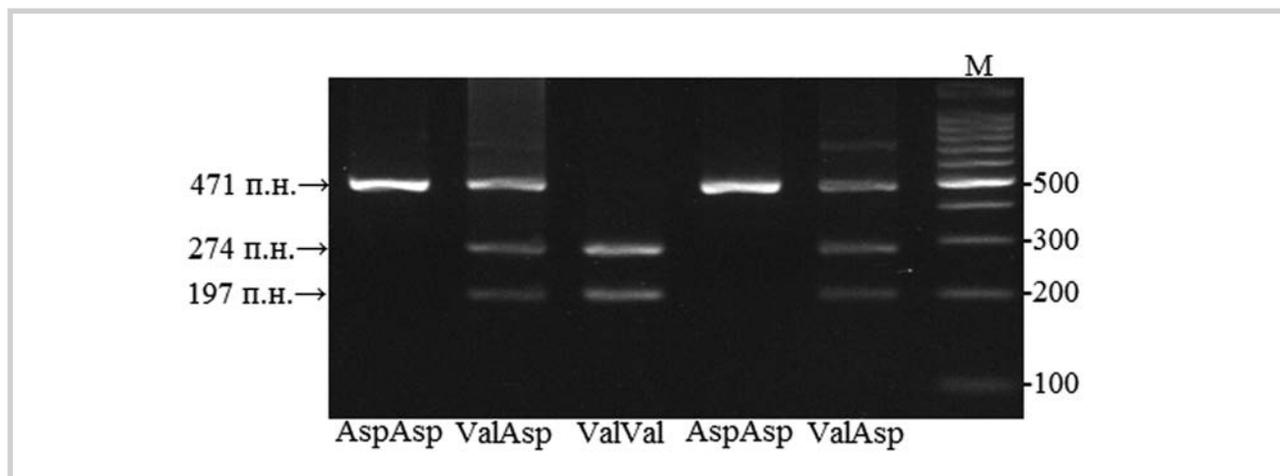


Рис. 3. Электрофореграмма полиморфизма Val109Asp гена оментина.

Генотип Val/Val — 274, 197 п.н.; генотип Asp/Asp — 471 п.н.; гетерозиготный генотип Val/Asp — 471, 274, 197 п.н. М — маркер молекулярной массы ДНК.

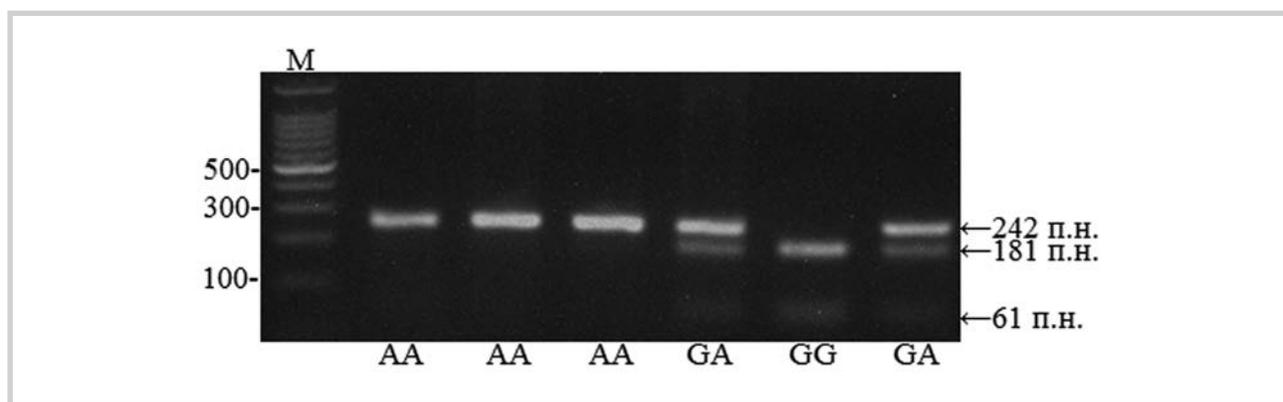


Рис. 4. Электрофореграмма локуса G2548A гена лептина.

Генотип GG — 181, 61 п.н.; генотип AA — 242 п.н.; гетерозиготный генотип GA — 242, 181, 61 п.н. М — маркер молекулярной массы ДНК.

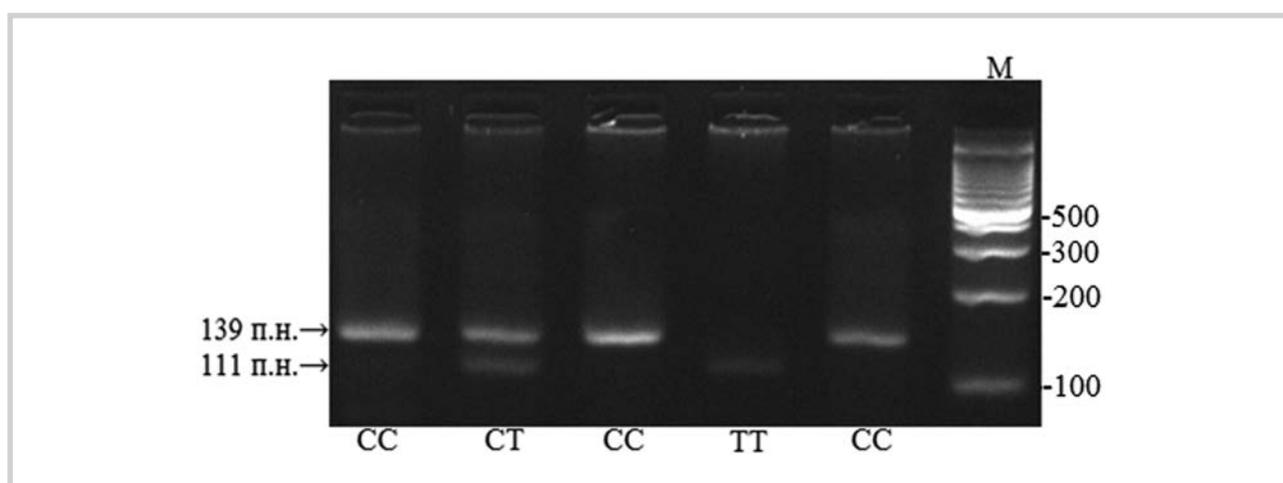


Рис. 5. Электрофоретическое разделение генотипов полиморфного локуса IVS3C/T гена *TCF7L2* после рестрикции.

CC — гомозигота дикий тип 139 п.н.; CT — гетерозиготный генотип 139+111 п.н.; TT — гомозигота мутантный тип 111 п.н.

Для амплификации полиморфного локуса Pro-12Ala гена *PPARg* использовались праймеры: прямой 5'-GCCAATCAAGCCCAGTC-3' и обратный 5'-GATATGTTTGCAGACAGTGTATCAGTGAAGGAATC-GCTTCCG-3'. После проведения ПЦР продукты амплификации обрабатывались эндонуклеазой BstUI (рис. 6).

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью пакета программы GraphPad Prism v5 [<http://www.graphpad.com/>]. Для качественных данных определяли частоты встречаемости в процентах. Для нахождения различий между качественными показателями использовали метод χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность с построением таблиц сопряженности. Силу ассоциации выражали в значениях отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (95% CI). Ассоциацию расценивали как отрицательную при OR < 1 («фактор

устойчивости»); нейтральную (отсутствующую) при OR = 1 и положительную при OR > 1 («фактор риска»).

Межгенные взаимодействия изучали с помощью метода Multifactor Dimensionality Reduction (MDR 3.0.2) и его модифицированной версии GMDR (Generalized Multifactor Dimensionality Reduction). Среди всех мультилокусных моделей выбирали модель с наименьшей ошибкой предсказания и наивысшей воспроизводимостью. За критический уровень статистической значимости принимался $p < 0,05$.

Результаты

В настоящее время выявлено множество генетических локусов, ассоциированных с СД2, причем в разных популяциях развитие СД2 может быть обусловлено эффектами разных генетических локусов. Мы выбрали локусы генов *KCNJ11*, *ADIPOQ*, оментина, лептина, *TCF7L2* и *PPARg*, показавших в отдельных популяциях статистически значимую ассо-

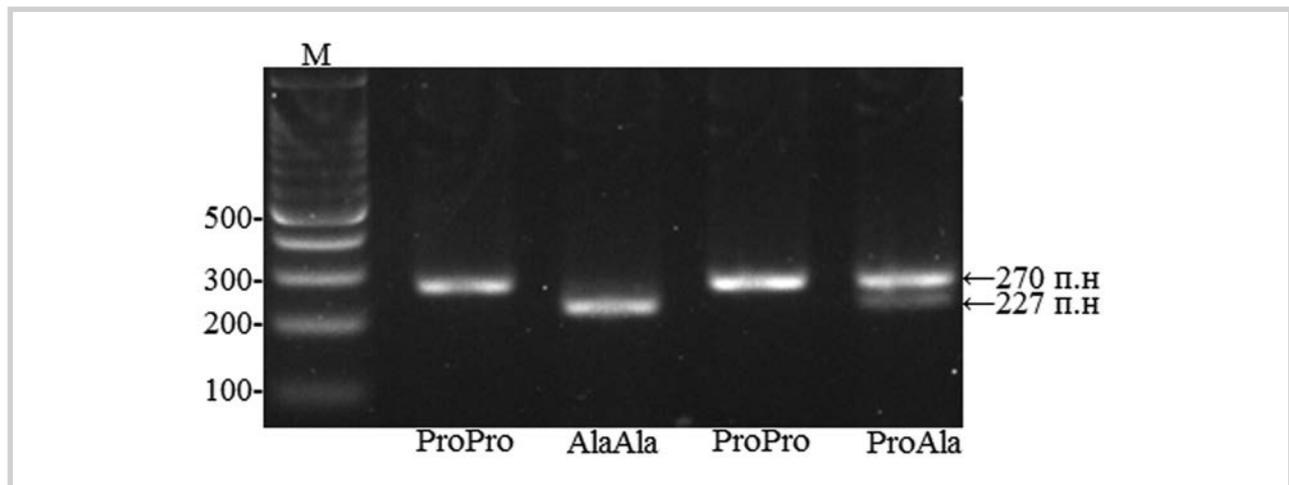


Рис. 6. Электрофоретическое разделение генотипов полиморфного локуса Pro12Ala гена *PPARγ* после рестрикции.

Pro/Pro — гомозигота дикого типа 270 п.н.; Pro/Ala — гетерозиготный генотип 270 и 227 п.н.; Ala/Ala — гомозигота мутантного типа 227 п.н.

Таблица 1. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов Glu23Lys гена *KCNJ11*, G276T гена *ADIPOQ*, Val109Asp гена оментина, G2548A гена лептина, IVS3C/T гена *TCF7L2* и Pro12Ala гена *PPARγ*, у больных СД2 и лиц контрольной группы

Локус	Аллели и генотипы	СД2, n=114 (%)	Контроль, n=109 (%)	χ^2	p	OR	95% CI
Glu23Lys ген <i>KCNJ11</i> rs5219	Аллель Glu23	128 (0,56)	147 (0,67)	5,54	0,019	0,62	(0,42—0,91)
	Аллель 23Lys	100 (0,44)	71 (0,33)				
	Glu23Glu	37 (32,4)	53 (49)	6,20	0,045	0,51	(0,29—0,87)
	Glu23Lys	54 (47,4)	41 (38)				
	Lys 23Lys	23 (20,2)	15 (14)				
G276T ген <i>ADIPOQ</i> rs1501299	Аллель G276	160 (0,70)	174 (0,80)	5,008	0,025	0,59	(0,38—0,92)
	Аллель 276T	68 (0,30)	44 (0,20)				
	G276G	51 (45)	67 (61)	6,65	0,036	0,51	(0,30—0,86)
	G276T	58 (51)	40 (37)				
	T276T	5 (4)	2 (2)				
Val109Asp ген оментина rs2274907	Аллель Val109	69 (0,30)	65 (0,30)	2,146e—007	0,990	1,02	(0,68—1,53)
	Аллель 109Asp	159 (0,70)	153 (0,70)				
	Val109Val	8 (7)	4 (4)	1,62	0,450	1,98	(0,58—6,78)
	Val109Asp	53 (46,5)	57 (52)				
	Asp 109Asp	53 (46,5)	48 (44)				
G2548A ген <i>LEP</i> rs7799039	Аллель G2548	79 (0,35)	67 (0,31)	0,61	0,433	1,19	(0,80—1,78)
	Аллель 2548A	149 (0,65)	151 (0,69)				
	G2548 G	14 (12)	9 (8)	1,06	0,590	1,56	(0,64—3,76)
	G2548A	51 (45)	49 (45)				
	A 2548A	49 (43)	51 (47)				
IVS3C>T ген <i>TCF7L2</i> rs7903146	Аллель C	202 (0,89)	194 (0,89)	0,00033	0,980	0,96	(0,53—1,73)
	Аллель T	26 (0,11)	24 (0,11)				
	CC	91 (79,5)	89 (82)	0,50	0,784	0,89	(0,46—1,73)
	CT	20 (17,5)	16 (15)				
	TT	3 (3)	4 (4)				
Pro12Ala ген <i>PPARγ</i> rs1801282	Аллель Pro12	205 (0,90)	190 (0,87)	0,59	0,440	1,31	(0,73—2,36)
	Аллель 12Ala	23 (0,10)	28 (0,13)				
	Pro12Pro	92 (81)	83 (76)	0,88	0,642	1,31	(0,69—2,49)
	Pro12Ala	21 (18)	24 (22)				
	Ala12Ala	1 (1)	2 (2)				

циацию с СД2 [5—7]. В табл. 1 представлены результаты распределения аллелей и генотипов изучаемых полиморфизмов генов в группе больных СД2 и контрольной группе.

При анализе распределения генотипов и аллелей полиморфного локуса Glu23Lys гена *KCNJ11* выявлена более высокая частота встречаемости аллеля 23Lys в группе больных СД2 (44%), чем в контрольной

Таблица 2. Значимые модели межгенных взаимодействий генов *KCNJ11*, *ADIPOQ*, оментина, лептина, *TCF7L2* и *PPARg* при СД2, рассчитанные с помощью программы GMDR в режиме выборочного поиска

Число локусов в модели	Комбинации локусов в модели (наиболее значимые 2-, 3-, 4-, 5- и 6-локусные комбинации полиморфизмов изученных генов)	Точность предсказания	Значение, <i>p</i>	Воспроизводимость модели	Ошибка предсказания
2	ADIPOQ, LEP	0,606	9 (0,010)	10/10	0,393
3	ADIPOQ, KCNJ11, TCF7L2	0,650	9 (0,010)	10/10	0,349
3	ADIPOQ, KCNJ11, PPARg	0,635	9 (0,010)	10/10	0,364
3	ADIPOQ, Omentin, PPARg	0,608	9 (0,010)	10/10	0,391
4	ADIPOQ, KCNJ11, TCF7L2, PPARg	0,682	9 (0,010)	10/10	0,317
5	ADIPOQ, Omentin, LEP, TCF7L2, PPARg	0,725	10 (0,001)	10/10	0,274
6	ADIPOQ, KCNJ11, Omentin, LEP, TCF7L2, PPARg	0,796	10 (0,001)	10/10	0,203

ной группе (33%; $\chi^2=5,54$, $p=0,019$). У носителей аллеля 23Lys риск развития СД2 в 1,62 раза превышал таковой у носителей аллеля Glu23 (OR=1,62, CI 95% 1,10–2,38; $p=0,019$). Таким образом, в популяции кыргызов аллель 23Lys гена *KCNJ11* является аллелью повышенного риска СД2, а аллель Glu23 и генотип Glu23Glu, напротив, оказывают протективный эффект.

Ген *ADIPOQ* кодирует белок адипонектин, который активно участвует во многих обменных процессах организма, включая углеводный обмен. Адипонектин поддерживает уровень глюкозы в скелетных мышцах и печени путем повышения чувствительности тканей к инсулину [6]. Исследование полиморфного локуса G276T гена *ADIPOQ* выявило ассоциацию гетерозиготного генотипа G276T ($\chi^2=6,65$; $p=0,036$) и аллеля 276T с повышенным риском СД2 ($\chi^2=5,008$; $p=0,025$). При наличии гетерозиготного генотипа G276T риск развития СД2 увеличивается в 1,79 раза (OR=1,79, CI 95% 1,05–3,05; $p=0,036$), а аллеля 276T — в 1,68 раза (OR=1,68, CI 95% 1,09–2,60; $p=0,025$). Таким образом, в кыргызской популяции гетерозиготный генотип G276T и аллель 276T полиморфизма G276T гена *ADIPOQ* могут быть определены как генетические предикторы, тогда как распространённый генотип G276G и аллель G276 — как протекторы развития СД2.

Что касается полиморфных локусов Val109Asp гена оментина, G2548A гена лептина, IVS3C/T гена *TCF7L2* и Pro12Ala гена *PPARg*, то частота встречаемости генотипов и аллелей изученных полиморфизмов в группе СД2 и в группе контроля статистически значимо не различалась. Таким образом, в популяции кыргызов эти полиморфные локусы указанных генов, взятые в отдельности, не были ассоциированы с СД2.

Учитывая, что фенотип СД2 как генетически гетерогенного заболевания, определяется не одним геном, а определенными комбинациями генотипов и аллелей разных генов, мы провели анализ межгенных взаимодействий с целью выявления наиболее значимых из них. В анализ были включены все полиморфные варианты изученных генов вне зависимо-

сти от ранее найденных или отсутствующих ассоциаций. Причина использования данной стратегии заключалась в том, что при одновременном анализе вклада двух и более полиморфных вариантов в развитие СД2 может быть выявлена ранее не вскрытая закономерность, тогда как вклад однонуклеотидных полиморфизмов по отдельности может не иметь решающего значения. Анализ межгенных взаимодействий проводили с помощью программного обеспечения MDR (<http://www.multifactorialdimensionalityreduction.org/>) и его модифицированной версии GMDR (www.healthsystem.virginia.edu/internet/addictiongenomics/Software). Использовались алгоритмы полного и принудительного поиска (Exhaustive search algorithm/ Forced search algorithm). Алгоритм полного поиска оценивал все возможные сочетания генотипов в отношении риска развития СД2. В тех случаях, когда этот алгоритм не позволял выявить статистически значимое взаимодействие локусов, мы использовали алгоритм Forced, на основании которого для создания *n*-локусных комбинаций маркеров вручную выбирались генные локусы, которые на предыдущих этапах анализа показали вовлеченность в развитие СД2 (табл. 2).

В результате были выявлены семь статистически значимых — двух-, трех-, четырех-, пяти- и шестилокусных моделей со 100% воспроизводимостью (Cross validation consistency — 10/10), определяющих предрасположенность к СД2 в кыргызской популяции (см. табл. 2). Во всех моделях межгенных взаимодействий присутствует ген *ADIPOQ*, продукт которого непосредственно принимает участие в повышении чувствительности тканей к инсулину [5, 6], что свидетельствует о важности инсулинорезистентности как ключевого звена патогенеза СД2 и несомненном вкладе гена *ADIPOQ* в развитие данного заболевания.

Среди всех *n*-локусных моделей наибольшей точностью предсказания (79%) и наименьшей ошибкой предсказания (0,203) обладает 6-локусная модель, включающая все анализируемые полиморфные варианты исследуемых генов. Для 6-локусной модели с помощью программы MDR построена радиальная диаграмма (рис. 7 на цв. вклейке), отражающая вклад

в развитие СД2 полиморфизма каждого гена как в отдельности, так и в сочетании с другими. В узлах дендрограммы указаны величины информации для отдельных генов, на ребрах — информационная ценность взаимодействия пары генов.

При анализе определения величины информации для каждого гена в отдельности было показано, что полиморфные варианты изученных генов влияют на фенотипическое проявление СД2 с неодинаковой силой. Так, наибольший вклад в развитие СД2 вносят гены *ADIPOQ* (2,17%) и *KCNJ11* (2,01%). Что касается изученных полиморфизмов остальных генов, то их вклад в развитие СД2 в отдельности был не столь существенным и составил от 0,53 до 0,16%. Таким образом, гены оментина, лептина, *TCF7L2* и *PPARG* имеют низкий прогностический потенциал в отношении риска развития СД2 в кыргызской популяции. Полученные данные согласуются с результатами монолокусного анализа, показавшего ассоциацию генов *ADIPOQ* и *KCNJ11* с СД2 и в отдельности.

Обсуждение

Исследование генетической компоненты актуально для выявления генетических предикторов развития СД2. Кандидатами на эту роль рассматриваются гены *KCNJ11*, *ADIPOQ*, оментина, лептина, *TCF7L2* и *PPARG*, продукты которых участвуют в метаболизме углеводов и липидов, в повышении чувствительности тканей к инсулину и функционировании β -клеток поджелудочной железы [5, 7, 8].

Ген *KCNJ11* расположен на хромосоме 11 в области p15.1 и кодирует белок Kir6.2, входящий в состав АТФ-зависимого K^+ -канала β -клеток [8]. В гене *KCNJ11* выявлено несколько полиморфных участков [8]. Наиболее полно изучен полиморфизм Glu23Lys, вариантный аллель 23Lys которого, по данным литературы [9—16], ассоциирован с СД2 у китайцев, японцев, корейцев, русских, англичан, тунисцев, тайваньцев, иранцев.

В кыргызской популяции частота встречаемости аллеля 23Lys гена *KCNJ11* у больных СД2 была повышена ($\chi^2=5,54$; $p=0,019$), увеличивая тем самым риск развития данной патологии в 1,62 раза. Таким образом, аллель 23Lys гена *KCNJ11* является предиктором развития СД2 как в азиатских, так и в европейских популяциях. Ассоциация полиморфного маркера Glu23Lys гена *KCNJ11* с СД2 обусловлена тем, что замена глутаминовой кислоты на лизин в 23-м положении белка Kir 6.2 приводит к снижению секреции инсулина вследствие повышения активности АТФ-зависимого ионного канала, изменению мембранного потенциала и уменьшению концентрации внутриклеточного кальция, инициирующего секрецию инсулина [9, 10, 13].

Ген *ADIPOQ* картирован на хромосоме 3q27 и кодирует белок адипонектин [17]. Одним из главных

функций адипонектина является снижение инсулинорезистентности за счет повышения чувствительности скелетных мышц и печеночной ткани к инсулину путем стимуляции фосфорилирования тирозина (рецептора инсулина) [17, 18]. Ген *ADIPOQ* состоит из 3 экзонов и 2 интронов. Во втором интроне этого гена имеется полиморфный участок G276T, который у представителей ряда этнических групп ассоциирован с СД2 [5, 6, 17, 18]. В нашем исследовании локус G276T гена *ADIPOQ* также был ассоциирован с СД2. В кыргызской популяции маркером повышенного риска СД2 является гетерозиготный генотип G276T ($\chi^2=6,65$; $p=0,036$) и аллель 276T ($\chi^2=5,008$; $p=0,025$) гена *ADIPOQ*. Исходя из функций адипонектина, можно предположить, что ассоциация полиморфного локуса G276T гена *ADIPOQ* с СД2 связана с нарушением чувствительности тканей к инсулину [5, 17, 18].

Ген оментина локализован на хромосоме 1 в локусе 1q22—q23 и кодирует экспрессирующийся преимущественно жировой тканью белок, который участвует во многих метаболических процессах, в том числе в метаболизме углеводов и липидов [19, 20]. В литературе практически нет данных относительно взаимосвязи полиморфизма Val109Asp гена оментина с СД2. Имеются сообщения [21—23] об ассоциации редкого генотипа Val109Val этого гена с абдоминальным ожирением и коронарной болезнью сердца, а также связи аллеля Val109 с раком молочной железы. По результатам нашего исследования, полиморфный локус Val109Asp гена оментина не ассоциирован с СД2, так как его вклад в развитие СД2 составил всего 0,53%. В то же время данный ген входил в 3-, 5- и 6-локусные модели межгенных взаимодействий, формирующих предрасположенность к СД2.

Ген лептина, расположенный на 7-й хромосоме в сегменте 31.3, кодирует синтезирующийся преимущественно клетками белой жировой ткани многофункциональный белок лептин. Большинство функций лептина связаны с механизмами регуляции потребления пищи и расходом энергии [24]. Наиболее изучен полиморфный локус гена лептина — G2548A, который ассоциирован с множеством фенотипов, включая ожирение, гиперлипидемию [25], инсулинорезистентность [26] и СД2 [27]. У египтян не выявлена ассоциация полиморфного локуса G2548A гена лептина с СД2 [28]. В нашем исследовании вклад этого локуса в развитие СД2 оказался слабым (0,34%), однако обнаружен умеренный синергический эффект между геном лептина и *ADIPOQ* в отношении риска развития СД2 (0,68%). Это, возможно, обусловлено тем, что лептин и адипонектин являются специфическими для жировой ткани белками, тогда как оментин, который также экспрессируется жировой тканью, не является специфическим для нее [20].

T-клеточный транскрипционный фактор 4, кодируемый геном *TCF7L2*, является составной частью Wnt-сигнального пути, который играет важную роль

в делении и дифференцировке β -клеток поджелудочной железы и связан с секрецией инсулина [29, 30]. Наиболее изученным полиморфизмом гена *TCF7L2* является IVS3C>T rs7903146 [30]. Известно, что вариант аллеля IVS3-T локуса IVS3C/T гена *TCF7L2* является значимым фактором риска развития СД2 в европейских популяциях [30–32]. Азиатские и европейские популяции заметно различаются по частоте встречаемости аллеля IVS3-T полиморфизма IVS3C/T гена *TCF7L2*. В азиатских популяциях встречаемость этого аллеля меньше (5–15%), чем в европейских (36–46%). У населения Африки она доходит до 50% [33]. В кыргызской популяции частота встречаемости аллеля IVS3-T локуса IVS3C/T гена *TCF7L2* составила 11%, что значимо не отличается от соответствующего показателя в других азиатских популяциях [34, 35].

В отличие от европейцев, в азиатских популяциях полиморфный локус IVS3C/T гена *TCF7L2* в отдельности либо слабо ассоциирован с СД2, либо вообще не ассоциирован с ним [34, 36, 37]. Это, вероятнее всего, обусловлено различиями в частоте встречаемости аллеля IVS3-T в азиатских и европейских популяциях, а также этнической специфичностью наследственной архитектуры СД2 и ген-генных и/или ген-средовых взаимодействий наследственной составляющей СД2 в этих популяциях.

Ген *PPAR γ* , локализованный на 3 хромосоме (3p25), кодирует внутриклеточный транскрипционный фактор, регулирующий экспрессию генов, продукты которых связаны с аккумуляцией жира, дифференцировкой адипоцитов, а также с чувствительностью тканей к инсулину [38]. Наиболее изученным генетическим полиморфизмом в этом гене, ассоциированным с СД2, является Pro12Ala [39, 40]. Найденная ранее некоторыми группами исследователей ассоциация с СД2 полиморфного маркера Pro12Ala гена *PPAR γ* не была подтверждена нами на выборке больных кыргызской популяции. Схожие результаты были получены и при исследовании других популяций. Так, M. Fu и соавт. [41] не нашли ассоциации этого полиморфного локуса с СД2 у китайцев. У индусов локус Pro12Ala гена *PPAR γ* также не был ассоциирован с СД2 [42].

Заключение

Среди изученных шести генов наибольший вклад в развитие СД2 вносят полиморфные локусы G276T

гена *ADIPOQ* (2,17%) и Glu23Lys гена *KCNJ11* (2,01%). Маркерами повышенного риска развития СД2 в кыргызской популяции являются аллель 276T и гетерозиготный генотип G276T гена *ADIPOQ*, а также аллель 23Lys гена *KCNJ11*.

Полиморфные локусы генов оментина (Va1109Asp), лептина (G2548A), *TCF7L2* (IVS3C/T) и *PPAR γ* (Pro12Ala) по отдельности в развитие СД2 вносят не столь существенный вклад, а их участие в фенотипической реализации СД2 осуществляется за счет ген-генного взаимодействия. При анализе межгенных взаимодействий выявлены статистически значимые двухлокусные (*ADIPOQ*, лептин), трехлокусные (*ADIPOQ*, *KCNJ11*, *TCF7L2*; *ADIPOQ*, *KCNJ11*, *PPAR γ* ; *ADIPOQ*, оментин, *PPAR γ*), четырехлокусные (*ADIPOQ*, *KCNJ11*, *TCF7L2*, *PPAR γ*), пятилокусные (*ADIPOQ*, оментин, лептин, *TCF7L2*, *PPAR γ*) и шестилокусные (*ADIPOQ*, *KCNJ11*, оментин, лептин, *TCF7L2*, *PPAR γ*) модели межгенных взаимодействий, определяющие предрасположенность к СД2 в кыргызской популяции. Результаты анализа роли каждого гена в отдельности и в комбинации с другими генами свидетельствуют о существенной роли гена *ADIPOQ* в формировании повышенного риска к СД2 в популяции кыргызов.

Идентификация генетических предикторов развития СД2 с учетом этнической принадлежности имеет важное значение для выявления лиц с повышенным риском развития данного заболевания, что позволяет своевременно провести среди них комплекс профилактических мероприятий, направленных на снижение заболеваемости СД2 как в семьях с отягощенным по сахарному диабету анамнезом, так и в общей популяции.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена при финансировании Министерства Образования и Науки Кыргызской Республики (№ госрегистрации 0007164 от 13 марта 2015).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов: Концепция и дизайн исследования — А.А. Алдашев, Э.М. Миррахимов; генотипирование — Э.Т. Талайбекова Б.Ж. Жыргалбекова; анализ полученных данных, написание текста — Ж.Т. Исакова, Н.М. Алдашева; редактирование рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Андреева Е.Н., и др. *Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика.* / Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. — М.: Медицинское Информационное Агентство; 2011. [Dedov II, Shestakova MV, Andreeva EN, et al. *Sakharmyy Diabet: Diagnostika, Lechenie, Profilaktika.* Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo; 2011. (In Russ.)].
2. Султаналиева Р.Б., Сагынова С.К., Албакова А.О., и др. Эпидемиологические аспекты сахарного диабета в Кыргызстане (по данным государственного регистра сахарного диабета в разрезе 2015 г.). // *Вестник КРСУ.* — 2016. — Т. 16. — № 11. — С. 140–144. [Sultanalieva RB, Sagynova SK, Albakova AO, et al. Epidemiological facts of diabetes mellitus in Kyrgyzstan (the data of

- the National register of diabetes during 2015 Year). *Vestnik KRSU*. 2016;16(11):140-144. (In Russ.).
3. Бондарь И.А., Шабельникова О.Ю. Генетические основы сахарного диабета 2-го типа. // *Сахарный диабет*. — 2013. — Т. 16. — № 4. — С. 11—16. [Bondar' IA, Shabel'nikova OYu. Genetic framework of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2013;16(4):11-16. (In Russ.)]. doi: 10.14341/Dm2013411—16
 4. Singh S. Genetics of type 2 diabetes: advances and future prospect. *J Diabetes Metab*. 2015;6(4):518. doi:10.4172/2155—6156.1000518
 5. Ходырев Д.С., Никитин А.Г., Бровкин А.Н., и др. Анализ ассоциации полиморфных маркеров генов *ADIPOQ*, *ADIPOR1* и *ADIPOR2* с сахарным диабетом 2-го типа. // *Сахарный диабет*. — 2015. — Т. 18. — № 2. — С. 5—11. [Khodyrev DS, Nikitin AG, Brovkin AN, et al. Association of polymorphisms of the *ADIPOQ*, *ADIPOR1* and *ADIPOR2* genes with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2015;18(2):5-11. (In Russ.)]. doi: 10.14341/Dm201525—11
 6. Potapov VA, Chistiakov DA, Dubinina A, et al. Adiponectin and Adiponectin receptor gene variants in relation to type 2 diabetes and insulin resistance—related phenotypes. *Rev Diabet Stud*. 2008; 5(1):28-37. doi: 10.1900/Rds.2008.5.28
 7. Li Q, Chen M, Zhang R, et al. KCNJ11 E23K variant is associated with the therapeutic effect of sulphonylureas in chinese type 2 diabetic patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2014;41(10):748-754. doi: 10.1111/1440—1681.12280
 8. Schwanstecher C, Meyer U, Schwanstecher M. Kir6.2 polymorphism predisposes to type 2 diabetes by inducing overactivity of pancreatic — cell Atp—Sensitive K+ Channels. *Diabetes*. 2002;51(3):875-879. doi: 10.2337/Diabetes.51.3.875
 9. 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):433-435. doi: 10.1038/Jhg.2009.54
 10. 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
 11. Koo BK, Cho YM, Park BL, et al. Polymorphisms of KCNJ11 (Kir6.2 gene) are associated with type 2 diabetes and hypertension in the Korean population. *Diabet Med*. 2007;24(2):178-186. doi: 10.1111/J.1464—5491.2006.02050.X
 12. Потапов В.А. Поиск генетических маркеров, определяющих предрасположенность к сахарному диабету 2-го типа: Дис. ... канд. биол. наук. — М. 2010. [Potapov VA. *Poisk geneticheskikh markerov, opredelyayushchikh predraspolozhennost' k sakharnomu diabētu 2 tipa*: Diss. Moscow. 2010. (In Russ.)].
 13. Gloyn AL, Weedon MN, Owen KR, et al. Large-scale association studies of variants in genes encoding the pancreatic — cell KATP channel subunits Kir 6.2 (KCNJ11) and Sur1 (ABCC8) confirm that the KCNJ11 E23K variant is associated with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(2):568-572. doi: 10.2337/Diabetes.52.2.568
 14. Ezzidi I, Mtraoui N, Cauchi S, et al. Contribution of type 2 diabetes associated loci in the Arabic population from Tunisia: a case control study. *BMC Med Genet*. 2009;10:33. doi: 10.1186/1471—2350—10—33
 15. Jiang YD, Chuang LM, Pei D, et al. Genetic variations in the Kir6.2 subunit (KCNJ11) of pancreatic ATP—Sensitive potassium channel gene are associated with insulin response to glucose loading and early onset of type 2 diabetes in childhood and adolescence in Taiwan. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:983016. doi: 10.1155/2014/983016
 16. Rastegari A, Rabbani M, Sadeghi HM, et al. Association of KCNJ11 (E23K) gene polymorphism with susceptibility to type 2 diabetes in Iranian patients. *Adv Biomed Res*. 2015;4:1. doi: 10.4103/2277—9175.148256
 17. Gu HF, Abulaiti A, Ostenson CG, 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;53(Supplement 1):S31-S35. doi: 10.2337/diabetes.53.2007.S31
 18. 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):536-540. doi:10.2337/diabetes.51.2.536
 19. Schaffler A, Zeitoun M, Wobser H, et al. 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;6:3. doi: 10.1186/1475—2840—6—3
 20. Pan HY, Guo L, Li Q. 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
 21. Исакова Ж.Т., Талайбекова Э.Т., Асамбаева Д.А., и др. Ассоциация полиморфного маркера Val109Asp гена оментина с абдоминальным ожирением в кыргызской популяции. // *Проблемы эндокринологии*. — 2016. — Т. 62. — № 3. — С. 4—8. [Isakova ZT, Talaybekova ET, Asambaeva DA, et al. A polymorphic marker Val109Asp in the omentin gene are associated with abdominal obesity in the kyrgyz population. *Problems of endocrinology*. 2016;62(3):4-8. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl20166234—8
 22. Yoruk U, Yaykasli KO, Ozhan H, et al. Association of omentin Val109Asp polymorphism with coronary artery disease. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2014;14(6):511-514. doi: 10.5152/akd.2013.4932
 23. Bahadori M, Kohan L, Farzan M, et al. An increased risk of breast cancer associated with Val109Asp polymorphism in omentin gene. *Int J Biosci*. 2014;5(1):429-434. doi: 10.12692/ijb/5.1.429—434
 24. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994; 372(6505):425-432. doi: 10.1038/372425a0
 25. Trakovická A, Moravčíková N, Candráková K, Kasarda R. Associations between LEP G2548A polymorphisms and lipids metabolism. *Acta fytotechn zootechn*. 2016;19(Special issue):75-79. doi: 10.15414/afz.2016.19.si.75—79
 26. Cao L, Mou S, Fang W, et al. Correlational studies on insulin resistance and leptin gene polymorphisms in peritoneal dialysis patients. *Iran J Basic Med Sci*. 2015;18(9):878-886.
 27. Kohan L, Nasiri M, Habib A, Bolhasani A. Association of G-2548A polymorphism in the promoter of leptin gene with plasma leptin level and risk of type 2 diabetes. *JSSU*. 2013;21(1):70-77.
 28. Motawi T, Salman T, Shaker O, Abdelhamid A. Association of polymorphism in adiponectin (+45 T/G) and leptin (—2548 G/A) genes with type 2 diabetes mellitus in male Egyptians. *Arch Med Sci*. 2015;11(5):937-944. doi: 10.5114/aoms.2015.54848
 29. Loder MK, da Silva Xavier G, McDonald A, Rutter GA. TCF7L2 controls insulin gene expression and insulin secretion in mature pancreatic β -cells. *Biochem Soc Trans*. 2008;36(Pt 3):357-359. doi: 10.1042/BST0360357
 30. Cauchi S, El Achhab Y, Choquet H, et al. TCF7L2 is reproducibly associated with type 2 diabetes in various ethnic groups: a global metaanalysis. *J Mol Med (Berl)*. 2007;85(7):777-782. doi:10.1007/s00109—007—0203—4
 31. Никитин А.Г., Потапов В.А., Бровкин А.Н., и др. Ассоциация полиморфных маркеров гена *TCF7L2* с сахарным диабетом 2-го типа. // *Клиническая практика*. — 2014. — № 1. — С. 4—11. [Nikitin AG, Potapov VA, Brovkin AN, et al. Association of the polymorphisms of the *TCF7L2* genes with type 2 diabetes. *Klinicheskaya Praktika*. 2014;(1):4-11. (In Russ.)].
 32. Peng S, Zhu Y, Lu B, et al. TCF7L2 gene polymorphisms and type 2 diabetes risk: a comprehensive and updated metaanalysis involving 121,174 subjects. *Mutagenesis*. 2013;28(1):25-37. doi: 10.1093/mutage/ges048

33. Guinan KJ. Worldwide distribution of type ii diabetes associated TCF7L2 SNPs: evidence for stratification in Europe. *Biochem Genet.* 2012;50(3-4):159-179. doi: 10.1007/s10528-011-9456-2
34. Dou H, Ma E, Yin L, et al. The association between gene polymorphism of TCF7L2 and type 2 diabetes in Chinese HAN population: a metaanalysis. *PLoS One.* 2013;8(3):e59495. doi: 10.1371/journal.pone.0059495
35. Wang J, Hu F, Feng T, et al. Metaanalysis of associations between TCF7L2 polymorphisms and risk of type 2 diabetes mellitus in the Chinese population. *BMC Med Genet.* 2013;14:8. doi: 10.1186/1471-2350-14-8
36. Guo T, Hanson RL, Traurig M, et al. TCF7L2 is not a major susceptibility gene for type 2 diabetes in pima indians: analysis of 3,501 individuals. *Diabetes.* 2007;56(12):3082-3088. doi: 10.2337/db07-0621
37. Alsmadi O, Al-Rubeaan K, Mohamed G, et al. Weak or no association of TCF7L2 variants with type 2 diabetes risk in an Arab population. *BMC Med Genet.* 2008;9:72. doi: 10.1186/1471-2350-9-72
38. Vaccaro O, Lapice E, Monticelli A, et al. Pro12Ala PPARGgamma2 locus modulates the relationship between energy intake and body weight in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2007;30(5):1156-1161. doi: 10.2337/dc06-1153
39. Tripathi AK, Shukla S, Dwivedi Mk, et al. Type 2 diabetes in a central indian population: association with PPARG2 P121A allele but not ENPP1 K121Q. *Adv Genomics Genet.* 2013;1. doi: 10.2147/agg.s42936
40. Бондарь И.А., Филипенко М.Л., Шабельникова О.Ю., Соколова Е.А. Ассоциация полиморфных маркеров Rs7903146 гена TCF7L2 и Rs1801282 гена PPARG (Pro12Ala) с сахарным диабетом 2 типа в Новосибирской области. // *Сахарный диабет.* — 2013. — Т. 16. — № 4. — С. 17–22. [Bondar' IA, Filipenko ML, Shabel'nikova OYu, Sokolova EA. Rs7903146 variant of TCF7L2 gene and rs1801282 variant of PPARG2 gene (Pro12Ala) are associated with type 2 diabetes mellitus in novosibirsk population. *Diabetes mellitus.* 2013;16(4):17-22. (In Russ.)] doi: 10.14341/DM2013417-22
41. 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):234-238.
42. Pattanayak AK, Bankura B, Balmiki N, et al. Role of peroxisome proliferator—activated receptor gamma gene polymorphisms in type 2 diabetes mellitus patients of West Bengal (India). *J Diabetes Investig.* 2014;5(2):188-191. doi: 10.1111/jdi.12130

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

*Исакова Жайнагуль Толоновна — д.м.н. [Zhainagul T. Isakova, MD, PhD]; адрес: Кыргызская Республика, 720040, Бишкек, ул. Тоголок Молдо, 3 [address: 3 Togolok Moldo street, Bishkek, 720040, Kyrgyz Republic]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3681-6939>; eLibrary SPIN: 2489-8031; e-mail: jainagul@mail.ru

Талайбекова Эльнура Талайбековна — [Elnura T. Talaibekova]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4619-1928>; eLibrary SPIN: 5722-1198; e-mail: elya-1209@mail.ru

Жыргалбекова Бактыгуль Жыргалбековна — [Baktygul Zh. Zhyrgalbekova]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0855-9450>; eLibrary SPIN: 6738-1297; e-mail: happyflower7@mail.ru

Миррахимов Эркин Мирсаидович — д.м.н., проф. [Erkin M. Mirrakhimov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2982-6108>; e-mail: erkmir@gmail.com

Алдашева Назира Мирсаидовна — д.м.н. [Nazira M. Aldasheva, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0356-9118>; eLibrary SPIN: 2633-7587; e-mail: aldashev@gmail.com

Алдашев Алмаз Абдулхаевич — д.б.н., акад. НАН КР [Almaz A. Aldashev, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4793-2206>; e-mail: aldashev@gmail.com

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 21.02.2017. Одобрена к публикации: 26.03.2018.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Исакова Ж.Т., Талайбекова Э.Т., Жыргалбекова Б.Ж., Миррахимов Э.М., Алдашева Н.М., Алдашев А.А. Межгенные взаимодействия и вклад полиморфных локусов генов *KCNJ11*, *ADIPOQ*, оментина, лептина, *TCF7L2* и *PPARG* в развитие сахарного диабета 2-го типа в кыргызской популяции: исследование по типу случай—контроль с использованием MDR-анализа. // *Проблемы эндокринологии.* — 2018. — Т. 64. — № 4. — С. 216-225. doi: 10.14341/probl8344

TO CITE THIS ARTICLE:

Isakova ZhT, Talaibekova ET, Zhyrgalbekova BZh, Mirrakhimov EM, Aldasheva NM, Aldashev AA. Gene-gene interaction and the contribution of polymorphic loci of *KCNJ11*, *ADIPOQ*, omentin, leptin, *TCF7L2* and *PPARG* genes in the development of type 2 diabetes mellitus in the Kyrgyz population: a case-control genetic association study using MDR-analysis. *Problems of Endocrinology.* 2018;64(4):216-225. doi: 10.14341/probl8344

К статье *Ж.Т. Исаковой и соавт.* «Межгенные взаимодействия и вклад полиморфных локусов генов *KCNJ11*, *ADIPOQ*, оментина, лептина, *TCF7L2* и *PPARg* в развитие сахарного диабета 2-го типа в кыргызской популяции: предварительные результаты исследования по типу случай—контроль с использованием MDR-анализа»

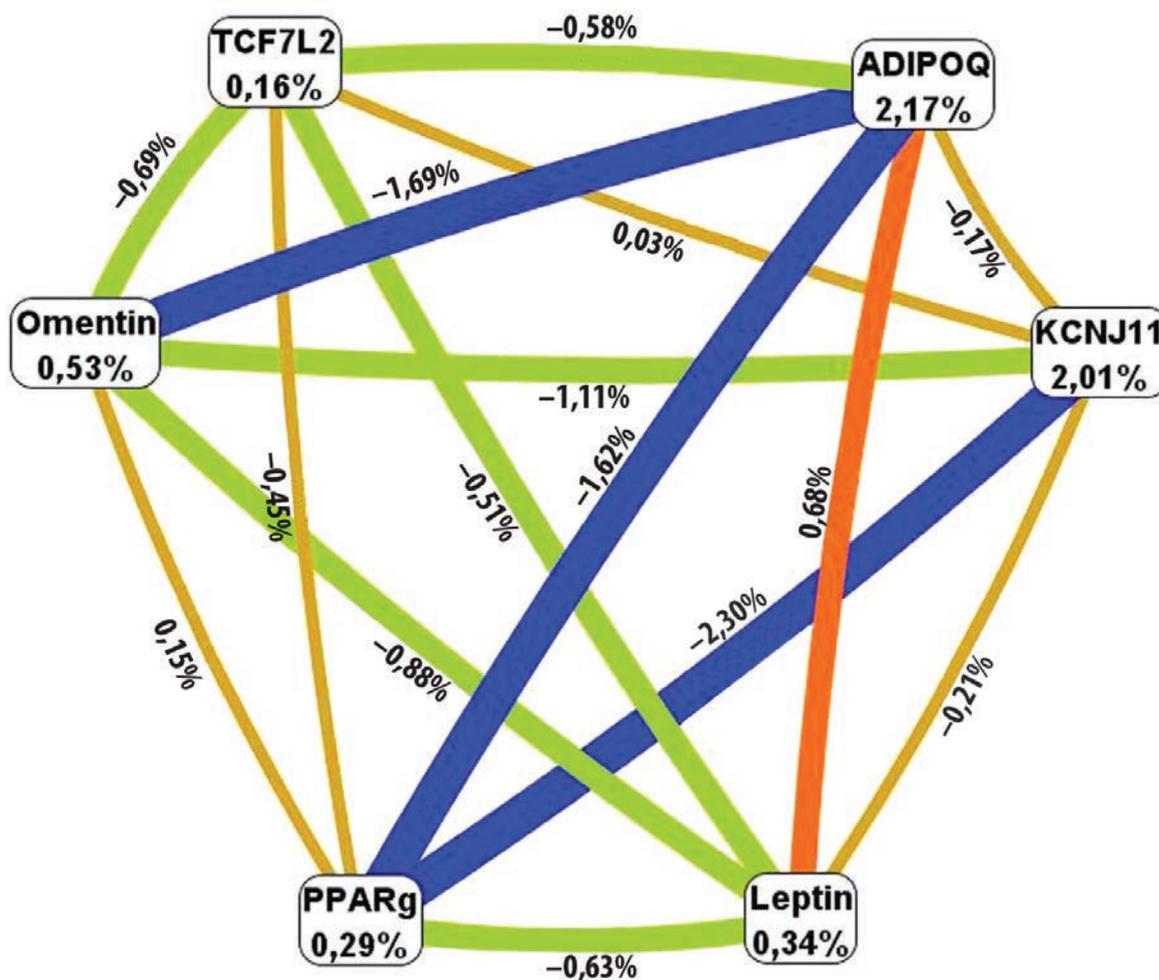


Рис. 7. Межгенные взаимодействия полиморфных локусов генов *KCNJ11* (Glu23Lys), *ADIPOQ* (G276T), оментина (Val109Asp), лептина (G2548A), *TCF7L2* (IVS3C/T) и гена *PPARg* (Pro12Ala) в формировании предрасположенности СД2 в кыргызской популяции.

Красный цвет обозначает высокую степень синергичного взаимодействия, оранжевый — меньшую степень взаимодействия; коричневый — промежуточный этап между совместными действиями и антагонизмом (отсутствие связи или независимость эффектов отдельных локусов); зеленый и синий — антагонизм эффектов с меньшей и большей степенью.